## FAITS CLINIQUES

# DEFICIENCE DISSIMILAIRE DE LA GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE (G-6-PD) CHEZ LES AFARS ET LES SOMALIS DE DJIBOUTI

par

W. SIDRAK (1), E. FOX (2), D. POLYCARPE (3), J.G. OLSON (4)
S.O. SHAKIB (5), J.P. PARRA (6), G. RODIER (7)

SUMMARY

DISSIMILAR DEFICIENCY OF GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE (G-6-PD) AMONG THE AFARS AND THE SOMALIS OF DJIBOUTI

In order to determine the prevalence of deficient activity of the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) among the inhabitants of the east African Republic of Djibouti, we analyzed by the methaemoglobin reduction test the blood of 170 Djiboutian males, 81 Afars and 89 Somalis. Eight subjects were found to be G-6-PD deficient, 1 Afar and 7 Somalis (1,2% versus 8% ; P = 0.02). We conclude that in Djibouti, health care providers should consider the presence of potential G-6-PD deficiency in their patients, especially in males of the Somali ethnic group. Indeed, many medications are contraindicated in the G-6-PD deficient subjects, and primaquine and pyrimethamine-sulfadoxine (FANSIDAR®) have to be considered dangerous anti-malarial drugs for Somali males as long as their level of G-6-PD activity has not been determined. Since in Djibouti many acute *falciparum* cases are presenting with severe icteric anaemia, we hypothesize that some of these haemolytic anaemias might not be caused by the parasitic infection alone, but that some malaria patients might become aggravated through the administration of haemolytic drugs in case they are G-6-PD deficient. Finally, we propose that our study should be expanded to include the systematic determination of the variants of the enzyme in all subjects found G-6-PD deficient, since the clinical manifestations of G-6-PD deficiency are directly related to the type of variant present.

## I - GENERALITES

**Les déficiences enzymatiques érythrocytaires constituent un vaste groupe d'affections génétiques rencontrées dans toutes les populations de la planète.**

— *Ces déficiences enzymatiques sont plus particulièrement importantes dans les régions tropicales,* où elles peuvent provoquer des accès hémolytiques chez des sujets déjà souvent fortement anémiques.

— *La plupart de ces affections sont rares néanmoins, en dehors de l'exception notable de la déficience de l'activité* de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD), laquelle est très prévalente dans de nombreuses régions du globe.

— *Le gène pour l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase* est porté sur le chromosome X, et la transmission va de la mère au fils. Les hommes sont donc généralement affectés, tandis que les femmes le sont rarement, en dehors des cas sévères des femmes homozygotes.

**Plus de 200 variantes de la molécule G-6-PD ont été décrites à ce jour,**

(1) Medical Research Assistant, U.S. Naval Medical Research Unit N° 3 (Namru-3), Le Caire, Egypte.
(2) Docteur en médecine, Staff Investigator in Epidemiology, U.S. Naval Medical Research Unit N° 3 (Namru-3), Le Caire, Egypte, Research Assistant Professor, International Health Program, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore.
(3) Docteur en médecine, Service médical inter-entreprises (SMI-1), Djibouti.
(4) Docteur en philosophie (PhD), Head, Division of Epidemiology, U.S. Naval Medical Research Unit N° 3 (Namru-3), Le Caire, Egypte, Research Associate Professor, International Health Program, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore.
(5) Docteur en médecine, Directeur technique de la Santé Publique, Djibouti.
(6) Docteur en médecine, Conseiller technique au Ministère de la Santé publique de Djibouti.
(7) Docteur en médecine, Staff investigator in Epidemiology, Namru-3, Le Caire, Egypte, Research Associate, International Health Program, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore.

— *Les deux variantes anormales les plus importantes du point de vue épidémiologique étant :*

• *la variante A - commune en Afrique subsaharienne, [Gd (-) A] selon la nomenclature internationale*

• *la variante méditerranéenne commune en Europe du sud et en Afrique du nord [Gd (-) B] selon la nomenclature internationale.* L'importance clinique de connaître l'hétérogénéité ethnique des variantes enzymatiques du glucose-6-phosphate déshydrogénase est bien reconnue en Europe, puisque les individus originaires du nord ne sont que très exceptionnellement déficitaires, tandis que les hommes venant du sud le sont souvent et de ce fait tolèrent mal les aliments et médicaments oxydants (3).

**Dans la Corne de l'Afrique, la République de Djibouti connaît une véritable épidémie de paludisme à « Plasmodium falciparum » depuis octobre 1988** (Ministère de la Santé, Organisation Mondiale de la Santé, OMS, et U.S. NAVMEDRSCHU THREE, données non publiées). Pendant la saison d'hiver 1988/89, l'épidémie touchait plusieurs régions de l'arrière-pays et en 1989/90 elle avait atteint la ville de Djibouti. Au cours de cette épidémie,

• *il apparut que de nombreux Djiboutiens impaludés soit ne toléraient pas bien la chloroquine,* soit ne répondaient pas de manière satisfaisante au traitement curatif par la chloroquine.

• *ainsi les responsables nationaux de la Santé Publique* durent considérer l'introduction de médicaments alternatifs pour remplacer la chloroquine comme traitement curatif du paludisme dans les dispensaires.

• *de nombreux médicaments anti-paludéens étant contre-indiqués chez les sujets déficitaires en Glucose-6-phosphate déshydrogénase* à cause du risque d'hémolyse aiguë, et l'existence et la prévalence de la déficience de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase n'ayant jamais été évaluées à Djibouti, nous nous sommes proposés d'étudier la prévalence de la déficience de l'enzyme Glucose-6-phosphate déshydrogénase plus particulièrement chez les Afars et les Somalis, les deux groupes ethniques prédominants à Djibouti.

## II - MATERIEL ET ETUDE

**En octobre 1989, du sang veineux fut prélevé dans des tubes héparinés** chez

— 170 hommes Djiboutiens : 81 Afars et 89 Somalis.

**Pour détecter une éventuelle déficience de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase**

— *le test de réduction de la méthémoglobine* fut tel qu'il a été décrit originellement par BREWER et collaborateurs en 1962 (2).

• *Ce test repose sur le principe de l'oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine par le nitrite de sodium, et sa reconversion en hémoglobine en présence de glucose et de bleu de méthylène.*

• *en pratique,* 2 ml du sang à tester sont ajoutés à 0,1 ml d'une solution de glucose/nitrite de sodium en présence de 0,1 ml de bleu de méthylène. Le mélange ainsi obtenu est incubé pendant 3 heures à 37°C, puis 0,1 ml est transféré dans 10 ml d'eau distillée. La couleur du mélange résultant, lue à l'œil nu et à la lumière du jour, est comparée à un témoin positif (couleur brunâtre) et à un témoin négatif (couleur rouge-rose).

• *il est habituellement considéré que plus un échantillon a une couleur brune-foncée, plus le sujet testé est déficitaire en activité Glucose-6-phosphate déshydrogénase.*

— *Cette méthode semi-quantitative* (réponses positives cotées de 1 à 3)

• utilisant directement un échantillon de sang veineux hépariné,

• est très peu chère et bien adaptée aux enquêtes sur le terrain puisqu'elle ne nécessite ni centrifugeuse ni spectrophotomètre. D'autres méthodes ont été décrites également pour l'utilisation sur le terrain, utilisant une micro-quantité de sang veineux collecté au bout du doigt par microtube (5), ou encore un test de réduction de l'hémoglobine conduit à la température ambiante (7).

— *Une standardisation des procédures utilisées dans la recherche de déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase* a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (9). Récemment, des kits tout préparés, avec lecture à l'œil nu (couleur ou fluorescence) ont été testés avec succès sur le terrain (1).

## III - RESULTATS

**Sur les 170 hommes Djiboutiens testés,**

— *8 étaient déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase*

• 1 parmi les 81 Afars

• 7 parmi les 89 Somalis (1,2% et 8% respectivement ; P = 0,02).

**Ces pourcentages s'inscrivent dans la moyenne des prévalences du déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase** (tous types confondus) observés dans d'autres régions d'Afrique (9) ; il faut cependant noter que la rareté du déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase dans certaines popula-

tions d'Ethiopie, dont les Afars sont une des composantes, a déjà été décrite (8).

## IV - COMMENTAIRES

**Ainsi, il semble qu'à Djibouti les agents de santé doivent tenir compte de la déficience en Glucose-6-phosphate déshydrogénase** quand ils prescrivent des médicaments antipaludéens à propriété oxydative à certains de leurs patients.

**En particulier, il semble dangereux de prescrire la primaquine ou le FANSIDAR®** (combinaison de pyriméthamine et sulfadoxine) comme anti-paludéen à des hommes Somalis sans connaître au préalable le niveau d'activité de leur Glucose-6-phosphate déshydrogénase afin d'éviter des accidents d'anémie hémolytique.

**Les résultats de notre enquête,**

— *obtenus dans une population relativement restreinte* (Djibouti ne compte qu'environ 400.000 habitants),

— décrivant une nette différence du déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase selon l'origine ethnique,

— *montrent combien il est difficile de recommander une stratégie nationale unique pour le traitement du paludisme.*

— *En particulier, il semble risqué de conseiller aux unités de soins primaires,* telles que les dispensaires de brousse, l'utilisation de routine de certains médicaments antimalariques comme le FANSIDAR®. Cette variation par origine ethnique ou géographique est cependant bien connue et vient encore d'être soulignée par une large étude de la distribution des variantes polymorphiques du déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase en Italie (4).

**La description relativement fréquente d'hémolyses aiguës sévères à Djibouti lors de certains accès palustres** (MARY, Unité de Soins Intensifs de l'hôpital Peltier, communication personnelle) soulève

— *la question de la part respective du*

- *Plasmodium falciparum*
- de la prise d'antipaludéens à propriété oxydative chez des sujets déficitaires en Glucose-6-phosphate déshydrogénase en particulier lorsqu'il s'agit d'hommes d'ethnie Somali.

**L'aspect épidémique, instable, de l'épidémiologie du paludisme en République de Djibouti,** peut également être une explication à la gravité des hémolyses, le degré de protection immunitaire étant probablement faible, même si pratiquement tous les Djiboutiens possèdent des anticorps dirigés contre le *Plasmodium falciparum* (5).

**Enfin, cette enquête préliminaire doit être poursuivie et approfondie**

- utilisation de méthodes plus fines avec lecture au spectrophotomètre afin de mieux quantifier les résultats pour confirmer ou infirmer la notion de prévalence dissimilaire du déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase chez les Afars et les Somalis.

— *De plus, il conviendra d'élargir cette étude à la détermination des variantes de l'enzyme Glucose-6-phosphate déshydrogénase chez tous les sujets trouvés déficitaires.*

- Cette détermination peut se faire par l'examen électrophorétique de l'enzyme.
- Une bonne connaissance des variantes enzymatiques de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase à Djibouti serait utile pour les cliniciens, puisque l'importance des manifestations cliniques de la déficience en Glucose-6-phosphate déshydrogénase est directement liée à la nature de la variante moléculaire de l'enzyme chez les sujets atteints.

RESUME

Afin de connaître la prévalence de la déficience de l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) chez les habitants de la République Est-africaine de Djibouti, nous avons analysé par le test de réduction de la méthémoglobine (méthode simple, utilisant directement un échantillon hépariné de sang veineux, et une lecture visuelle) le sang de 170 hommes djiboutiens, 81 Afars et 89 Somalis. Huit sujets avaient une déficience en Glucose-6-phosphate déshydrogénase, 1 Afar et 7 Somalis (1.2% et 8% respectivement ; p = 0.02). Nous concluons qu'à Djibouti les prescripteurs de médicaments antipaludéens à propriété oxydative doivent tenir compte d'une déficience potentielle de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase chez leurs patients, surtout chez les hommes d'ethnie Somali. En particulier, la prescription de primaquine ou de pyrimethamine-sulfadoxine (FANSIDAR®) doit être prudemment considérée, surtout chez des hommes d'origine Somali. La part relative de l'accès palustre et du déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase doit être prise en compte lors des anémies hémolytiques sévères qui semblent relativement fréquentes à Djibouti chez les malades aux hématies parasitées par *Plasmodium falciparum*. Enfin, cette enquête préliminaire mérite d'être approfondie et élargie à la détermination des variants de l'enzyme G-6-PD chez tous les sujets trouvés déficitaires, puisque les manifestations cliniques de la déficience en Glucose-6-phosphate déshydrogénase dépendent de la variante moléculaire de l'enzyme.

REMERCIEMENTS

La présente étude fut conduite sous les auspices du Naval Medical Research and Development Command, Naval Medical Command, National Capital Region, Bethesda, MD 20814, USA ; Work Unit No 3M162770.A870.AR.322. Les opinions et les affirmations contenues dans ce travail sont celles des auteurs et ne doivent pas être considérées comme officielles ou provenant de U.S. Navy Department, de U.S. Department of Defense, du Gouvernement des Etats-Unis ou du Ministère de la Santé publique de Djibouti.

## BIBLIOGRAPHIE


1 - Abdalah S.H., Phelan L., Hussein H.A. - The value of screening tests for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clin. Lab. Haematol.* 1990, *12*, 77-86.

2 - Brewer G.J., Tarlov A.R., Alving A.S. - The methaemoglobin reduction test for primaquine-type sensitivity of erythrocytes. *J. Am. Med. Assoc.* 1962, *208*, 386-388.

3 - Crosby W.H. - Hematologic diseases. In : Hunter's Tropical Medicine (6th edition, G.T. Strickland editor). *W.B. Saunders Company*, 1984, 37-38.

4 - Fiorelli G., Manoussakis C., Sampietro M., Pittalis S., Guclielmino C.R., Cappellini M.D. - Different polymorphic variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) in Italy. *Ann. Hum. Genet.* 1989, *53*, 229-236.

5 - Fox E., Abbatte E.A., Leef N., Mikhail E., Said-Salah Y., Hassan A. - Le paludisme en République de Djibouti. Résultat d'une enquête sérologique à Ambouli. *Méd. Trop.* 1989, *49*, 2, 159-160.

6 - Knutsen C.A., Brewer G.J. - The micro-methemoglobin reduction test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am. J. Clin. Pathol.* 1966, *45*, 82-84.

7 - Owa J.A., Osanyintuyi V.O. - Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency by a simple method. *Afr. J. Med. Sci.* 1988, *17*, 53-55.

8 - Scheba C., Adam A., Bat-Miriam M. - A survey of some genetical characters in Ethiopian tribes. *Amer. J. Phys. Anthrop.* 1962, *20*, 168-171.

9 - WHO scientific group on the standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Wld Hlth Org. tech. Rep. Ser.*, 1967, 366.