

APPROCHE DIAGNOSTIQUE PAR LE PHENOTYPE DE LA BETA-THALASSEMIE HETEROZYGOTE A DAKAR

SALL A *, TOURE A O *, SENE A *, DIATTA A **, CISSE F **, SECK M *, FAYE B *, DIOP S.

RESUME

La bêta-thalassémie est un désordre génétique de la chaîne bêta de l'hémoglobine, se manifestant par une microcytose et une élévation de l'hémoglobine A2 au delà de 3,2 %. L'objectif de cette étude était de rechercher le trait thalassémique chez des patients présentant une microcytose sans hyposidérémie.

Nous avons effectué une étude prospective transversale durant dix mois (novembre 2009 - août 2010), au sein des laboratoires d'hématologie et de biochimie de l'hôpital A. LE DANTEC de DAKAR. A l'issue de l'hémogramme ont été recrutés de façon aléatoire systématique tous les patients qui ont présenté une microcytose avec un VGM inférieur à 75 fl. Le dosage du fer a été réalisé chez tous les patients et ceux ayant présenté une normo ou une hypersidérémie ont bénéficié d'une électrophorèse standard de l'hémoglobine pour rechercher une éventuelle élévation de l'hémoglobine A2.

Notre série présentait une légère prédominance féminine (sex-ratio de 0,87) avec un âge moyen qui était de 27 ans et des extrêmes de 4 mois et 85 ans. L'anémie microcytaire hypochrome a été observée dans 469 cas soit un taux de 92,69%. Une hyposidérémie a été notée dans 76,48% des cas. La bêta-thalassémie hétérozygote a été présente chez 14 patients ayant satisfait aux critères diagnostiques retenus soit une prévalence de 2,76%.

En dehors des avantages économiques qu'elle procure dans le cadre d'un dépistage systématique de grande masse, cette étude a permis chez certains patients d'expliquer une microcytose retrouvée sur plusieurs hémogrammes malgré un traitement martial bien conduit.

Mots-clés : Microcytose – Hémoglobine A2 - Bêta-thalassémie - hypersidérémie

ABSTRACT

PHENOTYPICAL DIAGNOSIS β THALASSEMIA (MEDITERRANEAN ANEMIA): A PROSPECTIVE STUDY OF MICROCYTOSIS IN ARISTIDE LE DANTEC HOSPITAL (DAKAR)

Beta-thalassemia is a genetic disorder of β chain of globin, oftenly reveal by microcytosis. The increase of A2 hemoglobin is a good marker of this disease particularly in developing contries.

The aim of our study was to investigate microcytosis in order to detect β thalassemia

We led a cross sectional study during 10 month in the laboratory of haematology and biochemisty of Aristide Le Dantec hospital (Dakar Sénégal).

After making hemogramme, we had recruited patients with microcytosis (MCV < 75fl). Iron exploration had then been performed for all patients and those who present a normal and increase sideremiabenefit a standard electrophoresis of hemoglobin (pH = 8.6).

Females were predominant in our population (sex ratio = 0,87) and the mean age was 27 years.

Out of total of 506 patients, 469 were evaluated to have microcytic and hypochromic anemia based on initial hematological parameter. Among these patients, 76.48% presented hyposideremia.

Heterozygous β thalassemie suspect on hematological parameters (microcytosis, polycythemia, high level of sideremia and hemoglobin A2) were found in 14 patients (2.76% of patients with microcytosis).

This study focuses on the role of routine hematological and/or biochemical parameters to screen and suspect β thalassemia. In developing countries, it would provide another cheap way of screen and treat microcytosis.

Keywords: Microcytosis - Hemoglobin A2 - Beta-thalassemia - hypersideremia

*Laboratoire d'hématologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar

** Laboratoire de biochimie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Auteur correspondant : Dr Abibatou Sall Fall, Laboratoire d'hématologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, BP 16928 Dakar Fann, Mail : bibasall@yahoo.fr

INTRODUCTION

Les thalassémies sont des anémies constitutionnelles et corpusculaires par déficit quantitatif de la synthèse globinique. Elles entraînent une hémoglobini- sation insuffisante de l'hématie et une microcytose constante. Les bêta-thalassémies ou syndromes bêta-thalassémiques sont des désordres génétique- ment déterminés de la synthèse de la chaîne bêta de l'hémoglobine. Il existe au moins deux cents muta- tions différentes responsables de la bêta- thalas- sémie, localisées à divers niveaux des gènes, allant des mutations ponctuelles intra ou extra géniques aux délétions qui sont plus rares. On estime à 1,5% (1/100000 habitants dans le monde et 1/10000 en Europe) le taux de porteurs de la bêta-thalassémie dans le monde [1;2]. Au Sénégal il n'existe pas à notre connaissance, d'études sur la prévalence de la bêta-thalassémie hétérozygote. Partant ainsi du fait que les microcytoses diagnostiquées au laboratoire n'étaient probablement pas le seul fait de la carence martiale, nous avons adopté une démarche diagnos- tique qui nous permettrait à partir de la microcytose, de présumer une bêta-thalassémie hétérozygote.

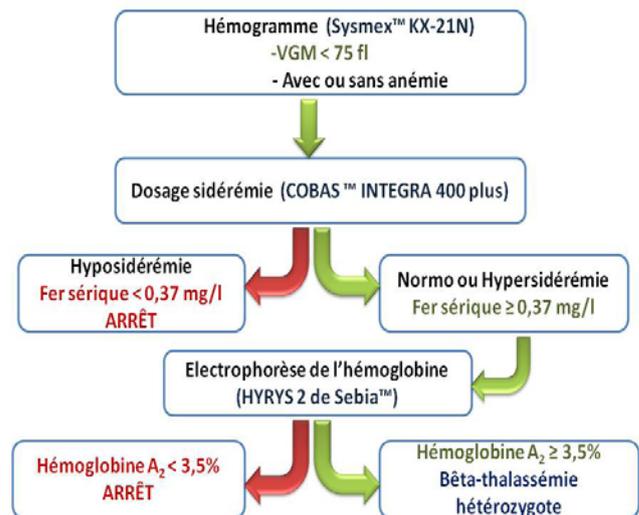
PATIENTS ET METHODES

Nous avons effectué une étude prospective sur dix mois, de novembre 2009 à août 2010 qui a eu pour cadres le laboratoire d'hématologie de l'université Cheikh Anta DIOP ainsi que les laboratoires d'héma- tologie et de biochimie de l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar.

Nous rappelons que l'anémie se définit par la baisse du taux d'hémoglobine (Hb) (inférieur à 13 g/dl chez l'homme, à 12 g/dl chez la femme, à 14 g/dl chez le nouveau né, à 11 g/dl chez l'enfant et à 10,5 g/dl chez la femme enceinte) alors qu'on parle de microcytose si le volume globulaire moyen (VGM) est inférieur à 80 fl. Il n'y a pratiquement pas variation du VGM en fonction de l'âge sauf chez les nourrissons de moins de 12 mois où le VGM est entre 75 et 80 fl.

Ainsi, ont été recruté de façon aléatoire systéma- tique, tous les patients qui ont présenté une microcy- tose avec un VGM inférieur à 75fl à l'issu d'un hé- mogramme. Les critères de non inclusion étaient un VGM entre 75 et 80fl, une supplémentation martiale ou une transfusion récente. Le recrutement a été ef- fectué après information et consentement éclairé du patient. Les paramètres suivants ont été étudiés : le sexe, l'âge, la pathologie suspectée par le médecin et ayant motivé le bilan, l'hémogramme, la sidé- rémie et l'électrophorèse de l'hémoglobine. Les prélèvements étaient faits par ponction veineuse le matin et le sang recueilli sur tube sec et EDTA (acide éthylène diamine tétra acétique). Un contrôle qualité quotidien a été ef- fectué pour chaque paramètre et validé à chaque fois avant le passage des échantillons. L'hémogramme

a été réalisé à l'aide d'un automate de numération de marque SYSMEX® KX-21Nde SYSMEX corpora- tion Kobe (Japon).Le sang recueilli sur tube sec a été centrifugé dans l'heure qui a suivi le prélèvement et le sérum utilisé pour le dosage du fer à l'aide de l'ap- pareil de biochimie COBAS™ INTEGRA 400 plus des laboratoires ROCHE diagnostics (France). L'analyse électrophorétique des hémoglobines a été effectuée avec la chaîne HYRYS™2 (Sebia-France) et les don- nées recueillies ont été analysées à l'aide du logiciel Epi Info 6.04. La démarche suivie est résumée dans la figure ci après.



Démarche diagnostique de la bêta-thalassémie hé- térozygote.

RESULTATS

Parmi 506 hémogrammes présentant une microcy- tose, nous avons noté une légère prédominance fé- minine avec un sex-ratio de 0.87. Les patients étaient constitués à 35% d'enfants et l'âge moyen était de 27 ans (4mois et 85ans). La microcytose observée chez nos patients était souvent accompagnée d'une ané- mie parfois profonde avec des taux d'hémoglobine inférieurs à 5g/dl et d'une hypochromie constante. L'anémie microcytaire a été révélée chez 92 % des cas avec une majorité féminine. La répartition selon l'âge des sujets présentant une anémie montre une prédominance des adultes à 65% avec un taux d'Hb moyen de 8,79 g/dl. Dans notre série, la sidé- rémie moyenne était de 0,33mg/l, avec des extrêmes de 0,10 et 2,78 mg/L. Une baisse martiale a été notée chez 387 patients dont 130 enfants (tableau I).

Tableau I: Récapitulatif du profil des patients

	Enfants	Adultes	Total	
Nombre (pourcentage) de patients avec VGM < 75 fl	177 (35 %)	329 (65 %)	506	
Nombre (pourcentage) de patients avec « anémie »	163 (35 %)	302 (65 %)	465	92 % des VGM < 75
Nombre (pourcentage) de patients avec « baisse martiale »	130 (34 %)	257 (66 %)	387	76,5% des VGM < 75

L'exploration électrophorétique à pH alcalin des 119 microcytoses avec normo ou hypersidérémie a permis de révéler 48 hémoglobinopathies : 21 profils AS, 2 profils AC, 2 profils SC, 5 profils SS, 3 profils S/bêta-thalassémie, 1 profil ACX où X est une hémoglobine migrant entre HbS et HbC. Les différents paramètres épidémiologiques et biologiques notés chez les 14 patients porteurs du trait thalassémique dans notre série sont représentés dans le tableau II.

Tableau II : Paramètres épidémiologiques et biologiques des bêta-thalassémiques de notre série.

PARAMETRES	Age	Sexe	GR	Hb	VGM	TCMH	Fer	HbA ₁	HbA ₂
	ans		10 ⁶ /mm ³	g/dl	fl	pg	mg/l	%	%
Patient: 1	45	F	4,37	8,7	70	19	0,88	94,4	5,6
Patient: 2	23	M	6,38	13,1	71	20	0,40	94,3	5,7
Patient: 3	23	F	3,34	6,9	70	20	0,97	96,5	3,5
Patient: 4	60	M	5,93	11,7	68	19	0,90	94,8	5,2
Patient: 5	36	F	4,86	11,5	71	23	0,69	96,1	3,9
Patient: 6	6	F	4,75	11,1	74	23	0,75	96,0	4,0
Patient: 7	48	M	6,38	12,1	64	19	0,43	94,7	5,3
Patient: 8	36	F	4,61	10,0	74	21	0,74	95,4	4,6
Patient: 9	15	M	4,81	9,8	65	20	0,51	95,7	4,3
Patient: 10	20	F	4,91	11,4	72	23	1,36	95,1	4,9
Patient: 11	29	F	4,09	9,0	73	22	0,56	94,9	5,1
Patient: 12	45	F	4,95	9,8	68	19	0,44	92,1	7,9
Patient: 13	23	F	5,23	10,8	70	20	0,64	95,9	4,1
Patient: 14	47	F	5,20	11,3	71	21	0,52	94,7	5,3

La pseudo polyglobulie a été observée chez les patients 2 ; 4 et 7 de la série. Cette pseudo polyglobulie était très microcytaire avec un VGM de 64fl chez le patient 7. Les deux cas de pseudo polyglobulies à 6,38 millions étaient accompagnés de sidérémie de

0,40 et 0,43mg/l, environ égales à la norme inférieure de nos valeurs de référence. Pour une sidérémie de 0,90mg/l chez le patient 4 présentant une pseudo polyglobulie, un nombre de globules rouges moins élevé de 5,93 millions/mm³ a été retrouvé. Le taux d'hémoglobine A2 a été en moyenne égal à 5% avec un maximum atteignant 7,9 % chez le patient 12.

DISCUSSION

Cinq cent six patients ayant répondu à nos critères d'inclusion ont été retenus. L'âge moyen de nos patients était de 27 ans (4mois - 85 ans) avec une prédominance des adultes(65,61%) par rapport aux enfants, alors que Nekkal en Algérie trouvait un âge moyen de 26 ans chez les femmes et31ans chez les hommes[3].La microcytose survient lorsque la synthèse de l'hémoglobine est déficiente aboutissant à une réduction de sa concentration cytoplasmique et à une augmentation du nombre de mitoses afin de poursuivre une certaine maturation de l'érythroblaste. Cette microcytose est souvent accompagnée d'une hypochromie et constitue un signe biologique évocateur d'une hémoglobinopathie telle la bêta-thalassémie. Elle était présente à 53,6% chez les femmes, cette tendance à la prédominance féminine est confirmée par Diop M.[4] au Sénégal et encore par El Hioui [5] au Maroc qui trouvaient respectivement 63,4 et 51% de femmes. Elle a été accompagnée d'une hypochromie et d'une anémie chez 92,69% des patients avec une majorité de femmes (54,16%). Dans la série de Chenoufi et coll. [6]en Tunisie 37,5% des femmes présentaient une anémie, comparée aux chiffres de 73 et 54% trouvaient respectivement par Aguayo et coll [7]au Mali et Dop et coll [8] au Togo. Ce taux moins élevé chez la femme tunisienne pourrait s'expliquer par des conditions socio-économiques plus favorables en relation avec une plus grande accessibilité des populations aux structures de soins. Nous n'avons pas pu définir réellement la carence martiale chez 76,44% des patients présentant une hyposidérémie car le fer sérique n'est pas un bon marqueur de cette carence. L'anémie microcytaire était présente chez 254 femmes (54,16%) dont 206 présentaient une hyposidérémie. L'hyposidérémie n'a pas été observée chez 119 patients de notre série et pour ces derniers nous avons exploré leur profil hémoglobinique par l'électrophorèse standard à pH alcalin. Ceci nous a permis de déceler les différentes anomalies de l'hémoglobine présentes chez nos patients soit 40,34% des profils obtenus dont 21 profils AS, 2 profils AC, 2 profils SC, 5 profils SS, 3 profils S/bêta-thalassémie, 1profil ACX où X est une hémoglobine migrant entre HbS et HbC. Nous ne pouvions pas penser à un mutant de l'HbA2 vu son taux très important (31,2%), seule une étude génotypique pourrait confirmer sa nature exacte. L'hémoglobine C s'accompagne toujours de microcytose, tandis

que l'Hb S ne présente une microcytose qu'associée à une alpha-thalassémie ce qui n'a été le cas que dans deux profils S/alpha-thalassémie. Au cours de cette exploration nous n'avons pas eu de formes homozygotes de bêta-thalassémie, ce hiatus a été remarqué par Cabannes et coll. [9] qui constataient que la thalassémie dans cette forme majeure était peu fréquente chez les africains de race noire. Cependant 14 bêta-thalassémiques hétérozygotes dont dix femmes et quatre hommes d'âge moyen de 32 ans ont été diagnostiquées avec un taux de prévalence de 2,76%. Nekkal M.S. sur une étude réalisée à Alger en 2006 chez les couples mariés, trouvait une prévalence de 2% dont 21 femmes d'âge moyen de 26 ans et 19 hommes d'âge moyen de 31ans. La pseudo polyglobulie a été retrouvée chez trois de nos patients, alors qu'elle était absente dans la série de Nekkal. Nous rappelons que le diagnostic de polyglobulie se fait sur le taux d'hématocrite et non sur celui des globules rouges. Nos 3 patients avec un nombre très augmenté de globules rouges avaient toutefois un taux d'hématocrite normal avec respectivement 41%, 45% et 40%.

Comme décrite dans la littérature, l'anémie a été modérée chez nos patients avec un taux d'hémoglobine moyen de 10,5 g/dl, comparée à l'étude de Nekkal qui trouve 10,4g/dl. La microcytose a été moins importante dans notre série avec cependant une valeur moyenne de VGM plus élevée chez Nekkal (84,5fl), ceci est dû au fait que nous n'avons recruté que des patients avec un VGM inférieur à 75 fl. La TCMH a été constamment inférieure à 27pg avec une moyenne de 20,6 pg ce qui corrobore les données de la littérature. Le taux d'HbA2 moyen était de 4,9 % et ces valeurs sont superposables à celles de Nekkal [3]. Dans notre série, nous n'avons obtenu que trois phénotypes classiques de bêta-thalassémie hétérozygote définis par un taux d'HbA2 supérieur à 5%, un nombre d'hématies supérieur à 5,80 millions/mm³ et un VGM bas. Le diagnostic d'une hémoglobinopathie se réalise en plusieurs étapes qui vont de la détermination du phénotype à l'étude génotypique par une analyse d'ADN. La démarche de base repose sur la détermination des indices hématologiques par un compteur automatique de cellules, la détermination du taux d'HbA2 et celle du profil hémoglobinique par la chromatographie liquide haute performance (HPLC). L'identification définitive ne peut être obtenue que par une analyse d'ADN ou un séquençage des acides aminés.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette étude montre l'intérêt d'un bilan complémentaire lors de la mise en évidence d'une microcytose. Elle nous a permis de montrer l'ampleur des anémies nutritionnelles chez nos patients, mais aussi de dresser leur profil hémoglobinique. Elle a également

permis chez certains patients d'expliquer une microcytose constamment retrouvée sur plusieurs hémogrammes évitant ainsi chez ces derniers la répétition d'examen complémentaires inutiles et coûteux. Toutefois, le pourcentage réel de sujets avec trait thalassémique est peut être sous estimé dans cette étude car parmi les microcytoses avec hyposidérémie, il peut y avoir des bêta-thalassémiques carencées en fer. Il ne faut pas méconnaître l'alpha thalassémie qui est fréquente en Afrique.

Cette étude procure en outre des avantages économiques dans le cadre d'un dépistage systématique de grande masse de la bêta-thalassémie par une réduction des coûts du diagnostic, ceci en ne gardant que les patients présentant le phénotype pour l'étude génotypique qui va certainement constituer la seconde étape de notre travail.

RÉFÉRENCES

1. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 May 21;5:11.
2. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008 Jun;86(6):480-7.
- 3-Nekkal M.S. Prévalence de la bêta-thalassémie chez les couples mariés en 2006 dans la wilaya d'Alger, Thèse Doctorat sciences médicales, Alger 2006
- 4-Diop M. Diagnostic biologique des anémies dans la population sénégalaise : cas des anémies microcytaires hypochromes. Thèse, Pharmacie, Dakar, 2002, n°34.
- 5-El Hioui M, Ahami AOT, Abousaleh Y, Lemrini JD, Loutfi H. Anémie en milieu hospitalier marocain : Typologie et influence des facteurs sociodémographiques sur son incidence, *Antropo* .2006.12.85-91
- 6-Cheroufi B, Essafi B, Chelli H. Dépistage de l'anémie carencielle chez la femme enceinte, étude prospective à propos de 200 cas. *Tunis Med.* 2001 Aug-Sep;79(8-9):423-8
7. Aguayo VM, Koné D, Bamba SI, Diallo B, Sidibé Y, Traoré D. Acceptability of multiple micronutrient supplements by pregnant and lactating women in Mali. *Public Health Nutr.* 2005 Feb;8(1):33-7.
- 8-Diop MC, Blot I, Dyck JL, Assimadi K, Hodonou AKS, Doh A. Anémie à l'accouchement à Iomé (Togo) :Prévalence, facteurs de risque et répercussion chez le nouveau-né. *Rev Epidemiol santé publique* 1992 ; 40(4) :259-267
- 9- Cabannes R. Bêta-thalassémie de l'africain. *Ann. Univ. Abidjan, Série B (Med)* 1987, tome XI.