

## LES ANOMALIES DE L'HEMOGLOBINE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LOME, TOGO

A.Y. SEGBENA, I. KUEVIKOE, A.K. MESSIE, I.G. NAPO-KOURA, A. VOVOR, M. DAVID

*Med Trop* 2002; 62 : 51-54

**RESUME** • Le Togo, pays d'Afrique subsaharienne, est confronté à plusieurs problèmes de santé publique notamment les endémies tropicales. Il est, par ailleurs, situé dans la ceinture sicklémiq ue de Lehmann et les anomalies génétiques du globule rouge y sont fréquentes. Cette étude a pour objectif de recenser les principales hémoglobino pathies, leur fréquence relative et de préciser certaines difficultés diagnostiques à partir de 3 études portant sur 5 604 sujets. La première, prospective, concernait 405 patients de rhumatologie; la deuxième, rétrospective, analysait 5 028 électrophorèses de l'hémoglobine et la dernière était une étude transversale de 171 nouveau-nés des trois principales maternités de la ville de Lomé. La technique de base d'étude de l'hémoglobine était l'électrophorèse à pH alcalin et l'identification des hémoglobines rares fut effectuée au laboratoire de Biochimie de l'hôpital Henri Mondor (Créteil). Le diagnostic d'α-thalassémie a été fait par PCR. Les anomalies de l'hémoglobine sont dominées par les hémoglobines S et C avec des fréquences respectives de 15,8 à 16,7 % pour le trait AS; 12,1 à 15,8 % pour le trait AC. La forme homozygote représentait 1,2 à 2 % des sujets et la forme double hétérozygote 2,3 à 4,2 %. Les hémoglobines rares concernaient les hémoglobines rapides, l'hémoglobine D et la persistance héréditaire de l'hémoglobine F. L'α-thalassémie a concerné 47 % des 171 nouveau-nés étudiés avec une prédominance de la forme hétérozygote (38,6 %) suivie de la forme homozygote (8 %). Une triplication α a été identifiée chez 2,4 % des nouveau-nés. La présence d'hémoglobine Bart's n'atteste pas forcément l'existence d'une α-thalassémie. Elle a été retrouvée chez 15 nouveau-nés (8,8 %) ayant un génotype α normal et elle était absente chez 10 nouveau-nés hétérozygotes (5,9 %). Cette étude montre que la biologie moléculaire constitue la méthode de choix du diagnostic des anomalies des gènes α-globine.

**MOTS-CLES** • Hémoglobines S et C - Drépanocytose - α-thalassémie - Togo.

### HEMOGLOBIN VARIANTS OBSERVED AT THE LOME TEACHING HOSPITAL IN TOGO

**ABSTRACT** • Togo is a sub-Saharan African nation with a number of public health problems including endemic tropical disease. The country is also located in the Lehmann sickle cell belt characterized by a high incidence of genetic red blood cell disorders. The purpose of this study was to identify the main hemoglobin variants, evaluate their incidence and discuss diagnostic pitfalls. Data on 5604 subjects was compiled from the 3 studies, i.e., a 405-case prospective study conducted in a rheumatology department, a 5028-case retrospective study using electrophoresis and a 171-case transversal study in newborns. Diagnosis of hemoglobinopathy was based on alkaline electrophoresis. Rare hemoglobins were identified in the Biochemistry Laboratory of the Henri Mondor Hospital in Paris, France. Diagnosis of alpha-thalassemia was checked by PCR. The main abnormal hemoglobins were the S and C variants with respective incidence ranges of 15.8 to 16.7% for the AS trait and 12.1 to 15.8% for AC trait. SS sickle cell disease was observed in 1.2 to 2% of subjects and SC sickle disease in 2.3 to 4.2 %. Rare hemoglobulino pathies involved the fast hemoglobin variant, hemoglobin D, and hereditary persistence of hemoglobin F. Alpha-thalassemia was detected in 47% of the 171 newborns studied with a predominance of the heterozygous form (36.8%), followed by the homozygous form (8%). The incidence of alpha gene triplication in the newborns was about 2.4%. Hemoglobin Barts was not a consistent finding in association with diagnosis of alpha-thalassemia since it was present in 15 newborns with normal alpha genotype (8.8 %) and absent in 10 newborns with heterozygous alpha genotype (5.9 %). This study demonstrates that molecular biology is the best method for the detection of the alpha-globin gene abnormalities.

**KEY WORDS** • Hemoglobin S and C - Sickle cell disease - alpha-thalassemia - Togo.

• Travail du Service des Laboratoires (A.Y.S., Professeur agrégé d'Hématologie, Chef de service; I.K., A.K.M., Docteurs en médecine, Spécialistes), CHU Campus de Lomé, du Service d'Anatomopathologie (G.N.K., Professeur agrégé d'anatomopathologie, Chef de service) et du Service de Microbiologie (A.V., Professeur agrégé d'hématologie, Chef du Service d'Hématologie; M.D., Professeur titulaire de bactériologie-virologie, Chef du Service de Microbiologie), CHU Tokoin, Lomé, Togo.

• Correspondance : A.Y. SEGBENA, Service des Laboratoires du CHU Campus, Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie, BP 2053 Lomé-Togo  
• Fax : +228 221 85 95 • e-mail : asegbena@tg.refer.org

• Article reçu le 30/01/2001, définitivement accepté le 8/01/2002.

En Afrique de l'Ouest, plusieurs anomalies des chaînes α et β-globine sont observées avec des fréquences variables. Les deux anomalies les plus fréquentes sont constituées par les hémoglobines S et C. La α-thalassémie et l'α-thalassémie ont des fréquences respectives de 0,5 à 7 % et de 0,2 à 2,2 % en fonction des zones d'étude (1). Le Togo, situé en Afrique de l'Ouest, a une population de 4 400 000 habitants dont 800 000 à Lomé, la capitale. Le taux de natalité est de 43,2 ‰, la mortalité, de 14,9 ‰ et l'espérance de vie est de 55 ans. Le produit national brut par individu est de

300 US\$ par an (2). A l'image de tous les pays d'Afrique subsaharienne, le Togo est confronté à plusieurs problèmes de santé publique comme la fréquence élevée des maladies infectieuses qui constituent la principale cause de mortalité (53,2 % en 1992), l'absence de sécurité sociale pour la prise en charge des patients, l'absence de programmes spécifiques de lutte contre les principales affections hémato-logiques (drépanocytose par exemple) (3). Par ailleurs, nous relevons le manque d'outils diagnostiques performants, le coût élevé de certains médicaments en particulier des antimétabolites, l'absence d'unité hospitalière spécifique pour la prise en charge des hémopathies malignes. Le personnel médical et paramédical qualifié est insuffisant. C'est dans ce contexte que nous pratiquons quotidiennement nos activités d'hématologie biologique et clinique.

Cette étude a pour objectif de recenser les principales hémoglobinopathies, leur fréquence relative et de préciser certaines difficultés diagnostiques.

## MATERIEL ET METHODES

Le cadre de cette étude est constitué par le Service des laboratoires du CHU Campus de Lomé qui comporte les unités d'hématologie clinique et biologique. L'identification des hémoglobines rares et l'étude en biologie moléculaire ont été effectués au sein du laboratoire de biochimie de l'hôpital Henri Mondor de Créteil (France). Cette étude est basée essentiellement sur les différents travaux menés dans le service. Les principaux thèmes étudiés sont les anémies, les hémoglobinopathies et les hémopathies malignes. L'essentiel de ce travail est consacré aux anomalies de l'hémoglobine.

Les hémoglobinopathies ont fait l'objet de plusieurs études, hospitalières et de population. Concernant la première étude, il s'est agi d'une étude prospective transversale afin de déterminer la fréquence et l'impact des hémoglobinopathies chez 405 consultants de rhumatologie sur une période de 6 mois (4). Chaque consultant du Service de Rhumatologie du CHU de Lomé-Tokoin a bénéficié d'une électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin, d'un test d'Emmel en cas de présence d'Hb S et de la recherche de cellules cibles sur frottis sanguins en cas de présence d'Hb C. La deuxième étude rétrospective a porté sur l'analyse de 5028 électrophorèses de l'hémoglobine réalisées dans l'unité d'hématologie biologique du 7 août 1992 au 29 décembre 1994, elle ne comportait pas les patients investigués en rhumatologie. Il s'agissait essentiellement de prélèvements provenant des services d'hospitalisation du CHU de Lomé-Campus et de patients externes. Les techniques d'identification des hémoglobines précédemment citées ont été utilisées, les hémoglobines anormales plus rares ont fait l'objet d'études complémentaires au laboratoire de biochimie de l'hôpital Henri Mondor. La troisième étude (5) a concerné les anomalies des gènes  $\alpha$ -globine et  $\beta$ -globine les plus fréquents dans une population de 171 nouveau-nés dont le sang de cordon a été prélevé durant une période de 3 semaines dans les 3 principales maternités de la ville de Lomé. Chaque échantillon a fait l'objet des examens suivants : détermination des paramètres hématologiques (hémogramme) par un automate Coulter T540, identification des anomalies structurales de l'hémoglobine par isoélectrofocalisation et HPLC et enfin recherche de la délétion  $\alpha$ <sup>-3,7</sup> qui est la délétion  $\alpha$ -thalassémique la plus fréquente en Afrique noire par PCR selon la méthode décrite par Dodé et Coll. (6). L'ADN a été extrait par la méthode classique phénol-chloroforme.

## RESULTATS

L'étude des consultants de rhumatologie a montré que cent quarante-deux des quatre cent cinq malades inclus (35 %) étaient porteurs d'une hémoglobinopathie. Celle-ci était représentée par les hémoglobines S et C dont les fréquences étaient respectivement de 22 et 16,8 %. Les hémoglobinopathies SS (2 %) et SC (4,2 %) étaient responsables de crises vaso-occlusives et de nécroses de la tête fémorale. Les phénotypes hémoglobiniques AS et AC représentaient 15,8 % et 12,1 % des consultants et ne semblaient pas influencer le mode d'expression des principales pathologies en rhumatologie. Les données démographiques des malades en fonction du type d'hémoglobine sont présentées dans le tableau I.

L'analyse de 5028 électrophorèses a montré une hémoglobine normale chez 3256 sujets (64,8 %) et une hémoglobine anormale chez 1772 sujets (35,8 %). La répartition des sujets selon les principaux phénotypes hémoglobiniques figure au tableau II.

L'étude effectuée chez 171 nouveau-nés de la ville de Lomé a montré des valeurs moyennes de 13,1 g/dl  $\pm$  2,1 pour le taux d'hémoglobine (Hb), 106,1 fl  $\pm$  7,4 pour le volume globulaire moyen (VGM) et de 34,5 pg  $\pm$  3,3 pour la teneur corpusculaire moyenne en Hb (TCMH). L'étude électrophorétique de l'hémoglobine a révélé 2 nouveau-nés homozygotes (SS ; 1,2 %), 4 doubles hétérozygotes (SC ; 2,3 %), 28 hétérozygotes AS (16,4 %) et 27 hétérozygotes AC (15,8 %). Cent dix nouveau-nés avaient un

Tableau I - Fréquences et répartition selon le sexe des différentes anomalies de l'hémoglobine chez les patients de rhumatologie (Etude de 405 consultants).

Phénotypes	Nombre (%)	Sexe (%)	
		Femmes	Hommes
Hémoglobine AA	263 (64,9)	50,6	49,4
Hémoglobine AS	64 (15,8)	48,4	51,6
Hémoglobine AC	49 (12,1)	67,3	32,7
Hémoglobine SC	17 (4,2)	52,9	47,1
Hémoglobine SS	8 (2)	50	50
Hémoglobine CC	2 (0,5)	0	100
$\alpha$ -thalassémie	2 (0,5)	100	0

Tableau II - Résultats de l'étude rétrospective analysant 5028 électrophorèses de l'hémoglobine au CHU Campus.

Phénotype	Effectif	%
Hémoglobine AA	3256	64,8
Hémoglobine AS	838	16,7
Hémoglobine AC	621	12,4
Hémoglobine SS	91	1,8
Hémoglobine SC	129	2,56
Hémoglobine CC	36	0,72
$\alpha$ -thalassémie	30	0,6
Autres hémoglobines*	27	0,005

\* Hb CF, Hb DC, Hb rapide, Persistance Héritaire de l'Hb F (PHHF).

Tableau III - Phénotype hémoglobinique et génotype alpha observés chez 171 nouveau-nés.

	αα/αα	αα/αβ	αα/αδ	αα/αγ
AA (n = 110; 64,3 %)	49 (28,6 %)	51 (29,8 %)	8 (4,6 %)	2 (1,2 %)
AS (n = 28; 16,4 %)	20 (11,7 %)	5 (2,9 %)	3 (1,7 %)	0 (0 %)
AC* (n = 27; 15,8 %)	15 (8,8 %)	7 (4,1 %)	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)
SC (n = 4; 2,3 %)	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
SS (n = 2; 1,2 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)

\* Manquant : un cas avec profil atypique du gène alpha.

phénotype hémoglobinique normal (AA ; 64,3 %). Des anomalies de structure de l'hémoglobine de la chaîne β-globine ont été observées chez 35,7 % des nouveau-nés avec une fréquence génique de 0,105 pour β<sup>S</sup> et 0,091 pour β<sup>C</sup>. Le tableau III précise la répartition des phénotypes hémoglobiniques en fonction du génotype alpha. La fréquence des génotypes β-globine était αα/αβ = 0,71, αα/αδ = 0,28 et αα/αγ = 0,01 (Tableau IV). Tous les homozygotes et la majorité des hétérozygotes pour le gène β avaient de l'Hb Bart's. Au sein du groupe αα/αβ et du groupe αα/αδ, plusieurs individus avec ou sans hémoglobine Bart's ont été identifiés (Fig. 1); il ne diffèrent pas par leurs constantes hématologiques mais par leur taux d'hémoglobine fœtale. Nous n'avons pas identifié de cas d'hémoglobinose H ou d'hydrops fœtal.

## DISCUSSION

Cette étude comporte des limites liées à la nature du recrutement des patients. Il s'est agi pour la plupart de travaux menés en milieu hospitalier urbain. Les conclusions ne peuvent donc être généralisées et concerner l'ensemble de la population togolaise. Toutefois ce travail a permis de préciser les principales anomalies hémoglobiniques observées dans notre pays.

La drépanocytose constitue l'anomalie majeure de l'hémoglobine dans notre pays et donc un problème de santé

Tableau IV - Etude des gènes β-globine chez 171 nouveau-nés.

Gène β	Pourcentage	Nombre
αα/αβ	51 %	87
αα/αδ	38,6 %	66
αα/αγ	8 %	14
αα/αε	2,4 %	4



Figure 1 - Comparaison phénotype Hb Bart's et génotypes β de 171 nouveau-nés.

publique. La fréquence du gène muté S est estimé à 16,1 %. La synthèse des différentes études (4, 5, 7) a permis d'estimer que la fréquence de l'homozygotie est de 1,3 % et nous pouvons estimer qu'il y a dans notre pays environ 57 200 drépanocytaires homozygotes. Il faudrait ajouter d'autres syndromes drépanocytaires majeurs notamment la forme double hétérozygote SC (2,6 %, 114 400 patients) soit un total de 171 600 patients souffrant de formes majeures de drépanocytose. La prise en charge des formes majeures de drépanocytose est uniquement assurée actuellement dans les deux CHU de la capitale (consultation d'Hématologie clinique du CHU Campus et consultation de Pédiatrie du CHU Tokoin. Elle devra être renforcée et étendue au territoire national dans le cadre d'un programme national de lutte contre la drépanocytose.

Le taux d'hémoglobine à la naissance a été plus faible que celui observé chez les Européens (8) et pourrait être expliqué par des facteurs environnementaux. Par ailleurs l'β-thalassémie a été fréquente dans la population étudiée (47 %), il s'agissait essentiellement de formes hétérozygotes et homozygotes. Nos résultats diffèrent considérablement des études antérieures notamment celle de Sangaré et Coll. (9) en Côte d'Ivoire qui a rapporté une fréquence de 4,1 % et celle de North et Coll. (7) au Togo (fréquence de 5,7 %). Ces différences pourraient être en rapport avec l'évolution des techniques d'identification de l'hémoglobine. Par ailleurs, notre étude a montré que la présence d'hémoglobine Bart's n'était pas forcément synonyme d'β-thalassémie, elle indique que la méthode de choix pour le diagnostic de l'β-thalassémie est la biologie moléculaire. La fréquence élevée d'β-thalassémie dans notre population pourrait constituer un facteur d'atténuation de la drépanocytose (10). Sa fréquence pose le problème de diagnostic des microcytoses et des hypochromies avec ou sans anémie dans un pays où la carence en fer est prédominante.

## CONCLUSION

La pathologie hématologique est très riche dans notre pays et bien de problèmes ne sont pas encore résolus. Les anomalies de l'hémoglobine sont très fréquentes et affectent près de 35 % des sujets. Au plan clinique, les difficultés sont liées à la prise en charge des patients notamment ceux souffrant de drépanocytose (insuffisance des unités spécialisées de prise en charge, ressources financières insuffisantes). Plus généralement, l'amélioration globale de la prise en charge

passer par la mise en place d'un système efficace de protection sociale dans notre pays pour toutes les couches de la société. Il faudrait mettre en place un programme national spécifiquement consacré à la lutte contre la drépanocytose pour mieux contrôler les problèmes liés à cette pathologie grave. Enfin, des programmes de recherche devraient aborder d'autres aspects tels que le polymorphisme clinique de la drépanocytose, les  $\alpha$ -thalassémies.

## REFERENCES

- 1 - CABANNES R, FABRITIUS H, SANGARE A, KPLE-FAGET P - Hemoglobin variants : distribution in West Africa. CRC Press Inc ed, Florida, 1987, Volume 2, pp 11-25.
- 2 - KOUASSI KA - Principaux indicateurs de santé, Lomé, Togo. Ministère de la Santé ed, 1999.
- 3 - ZOHOUN IS, MERAULT G, REINETTE P, ROSA J - Politique de santé et drépanocytose. *Rev Prat* 1992; **42** : 1873-1877.
- 4 - MIJYAWA M, SEGBENA A, VOVOR A et Coll. - Hemoglobinopathies and rheumatology clinic patients in Lomé (Togo). *Rev Rhum Engl* 1994; **61** : 165-169.
- 5 - SEGBENA AY, PREHU C, WAJCMAN H et Coll. - Hemoglobins in Togolese newborns: Hb S, Hb C, Hb Bart's and  $\alpha$ -Globin gene status. *Am J Hematol* 1998; **59** : 208-213.
- 6 - DODE C, KRISHNAMOORTHY R, LAMB J, ROCHETTE J - Rapid Analysis of  $\alpha$ <sup>-3,7</sup> and  $\alpha$ <sup>ant3,7</sup> triplication by enzymatic amplification analysis. *Br J Haematol* 1992; **82** : 105-111.
- 7 - NORTH ML, PIFFAUT MC, DUWIG I, LOCOH-DONOU AM - Detection of haemoglobinopathies at birth in Togo. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; **30** : 237-241.
- 8 - PEREL Y - Valeurs de référence en hématologie pédiatrique. In «SCHAISON G, BARACHEL A, LABLANC T - Hématologie de l'Enfant». Flammarion Médecine-Sciences ed, Paris, 1995, pp 442.
- 9 - SANGARE A, SANOGO I, MEITE M et Coll. - Prévalence et profil génétique de l' $\alpha$ -thalassémie chez le nouveau-né en Côte d'Ivoire. *Med Trop* 1992; **52** : 157-161.
- 10 - MILLER H - Malaria Protective selective pressure. *Nature* 1996; **383** : 480-481.

