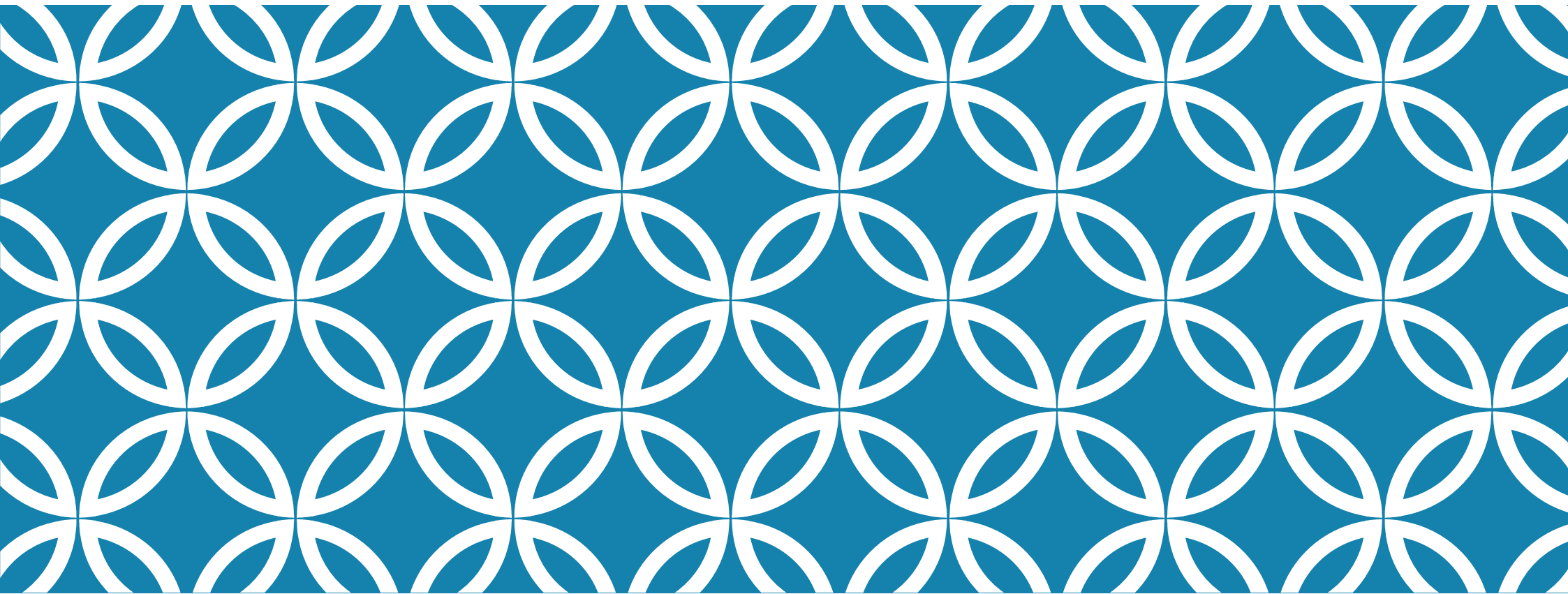
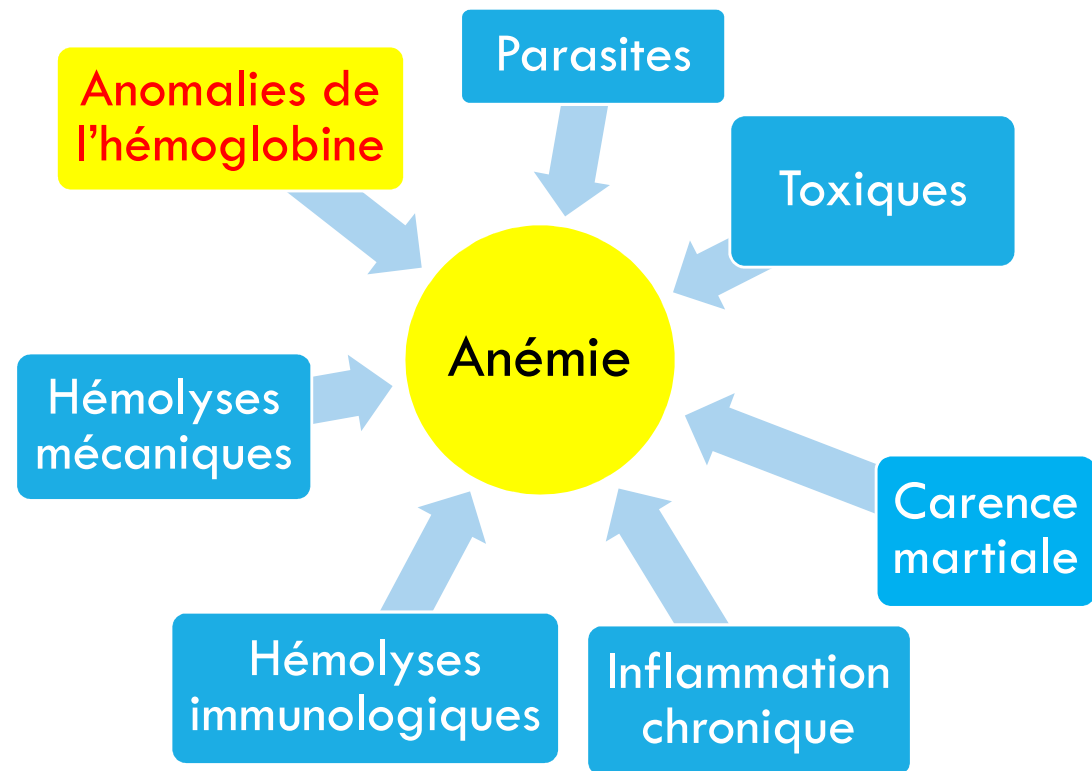


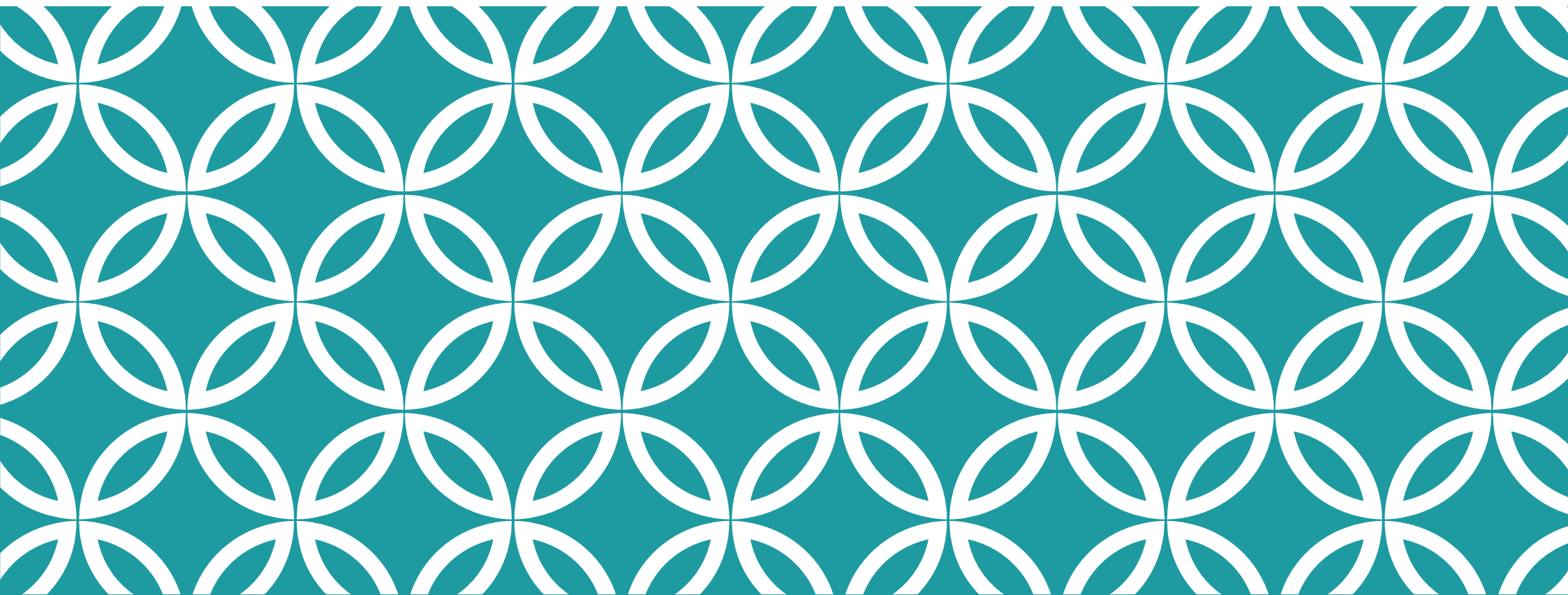


DRÉPANOCYTOSE ET AUTRES PATHOLOGIES DE L'HÉMOGLOBINE AU CAMEROUN

Dr Suzanne BELINGA
Médecin biologiste
Centre Pasteur du Cameroun

DRÉPANOCYTOSE ET AUTRES HÉMOGLOBINOPATHIES





MON HISTOIRE AVEC LA DRÉPANOCYTOSE

CAS CLINIQUE (1)

Garçon de 6 ans, vivant à Edéa.

Vient au CPC pour myélogramme: suspicion de leucémie aigüe.

Contrôle de NFS.

CAS CLINIQUE (2) : NFS

GB:	80 x 10 ⁹ /L	(4,9 – 13,6)
Hb:	6,2 g/dl	(9,5 – 12,5)
VGM:	80 fl	(73 – 89)
Pla:	416	(126 – 376)

L'hypothèse de diagnostic reste t elle d'actualité?

Quelles informations sont nécessaires pour confirmation?

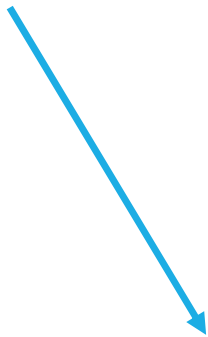
1- **Anémie:** Taux d'Hb < à la valeur de référence

2- **Leucocytose:** Taux de GB > à la valeur de référence

3- **Thrombocytose:** taux de plaquettes > à la valeur de référence.

CAS CLINIQUE (3) : NFS

Alarme automate:
érythroblastes



Frottis sanguin

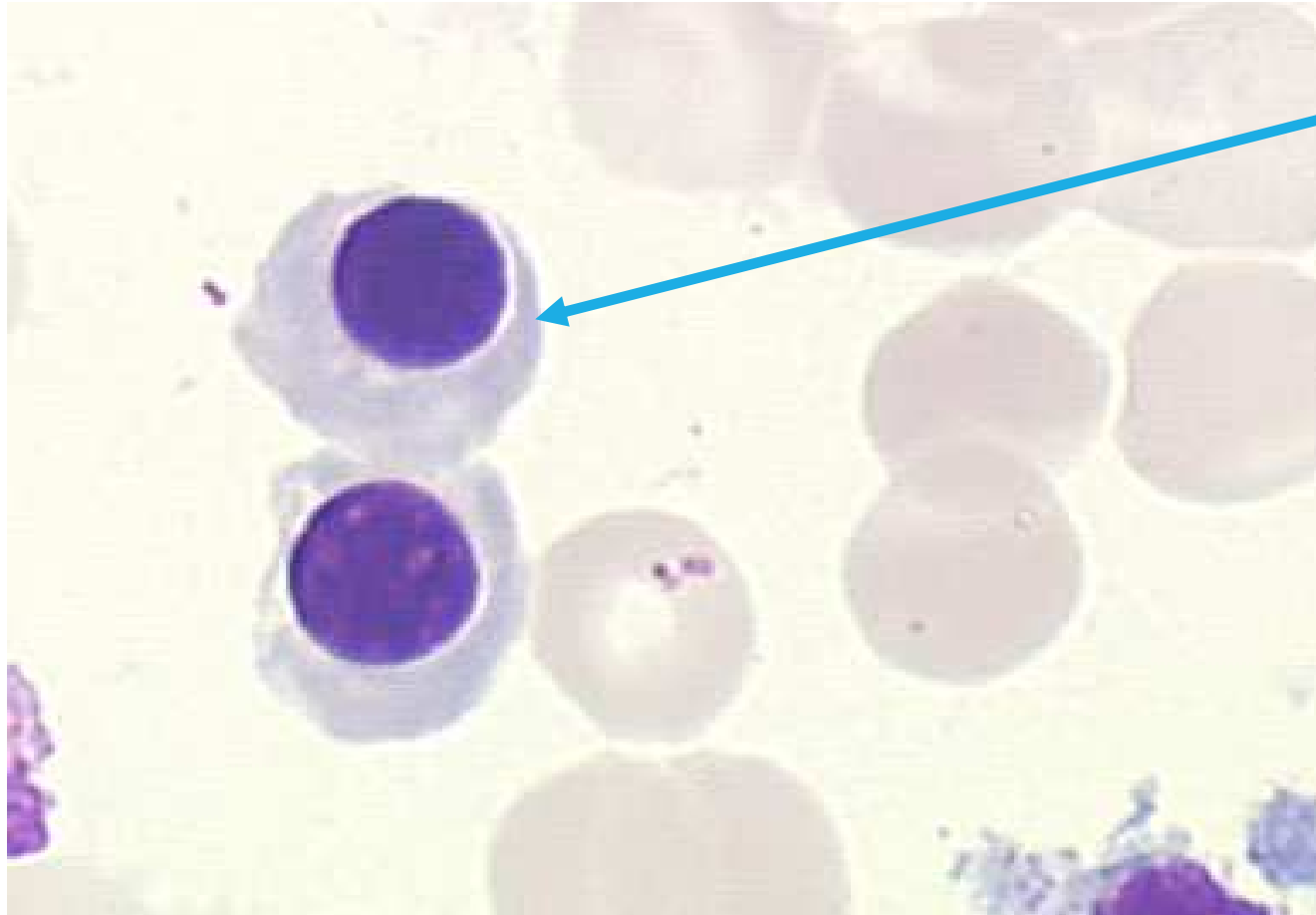
Erythroblastes: précurseurs de GR.
Nucléés.

Normalement uniquement dans la
moelle osseuse;

Sang: 1- envahissement médullaire
(leucémie)

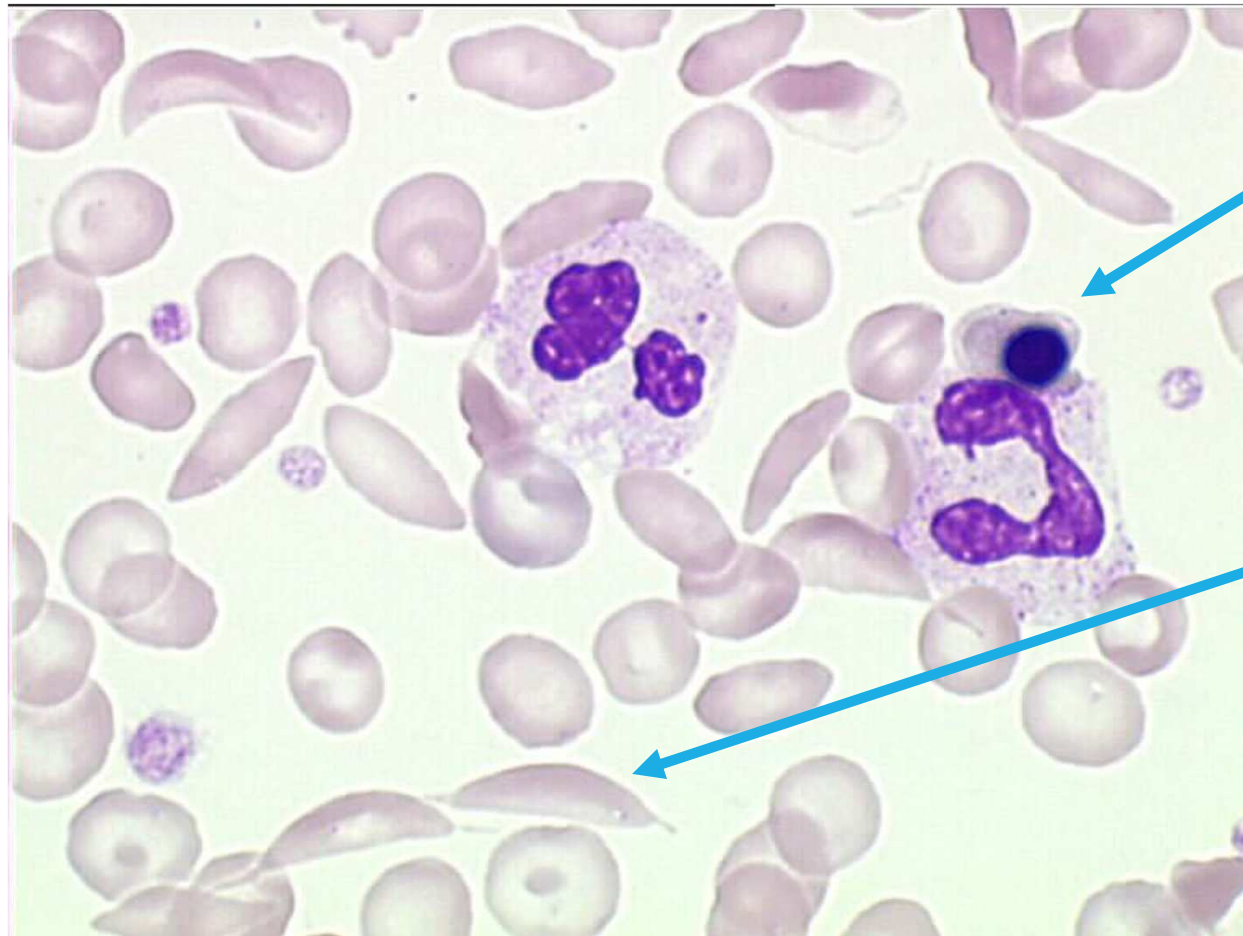
2- Régénération accélérée des GR:
anémie hémolytique aigüe

FROTTIS SANGUIN COLORÉ AU MGG



Erythroblaste

FROTTIS SANGUIN COLORÉ AU MGG (2)



Erythroblaste

Hématies en faux

CAS CLINIQUE (3) : NFS

Formule manuelle: 176 érythroblastes pour 100 GB

Les automates comptent les Erythroblastes comme des GB.

Correction du nombre de GB

Cellules nucléées: 80;

GB: $80 \times 10^9/L$ (4,9 – 13,6)

GB: 29 Giga/L

Hb: 6,2 g/dl (9,5 – 12,5)

VGM: 80 fl (73 – 89)

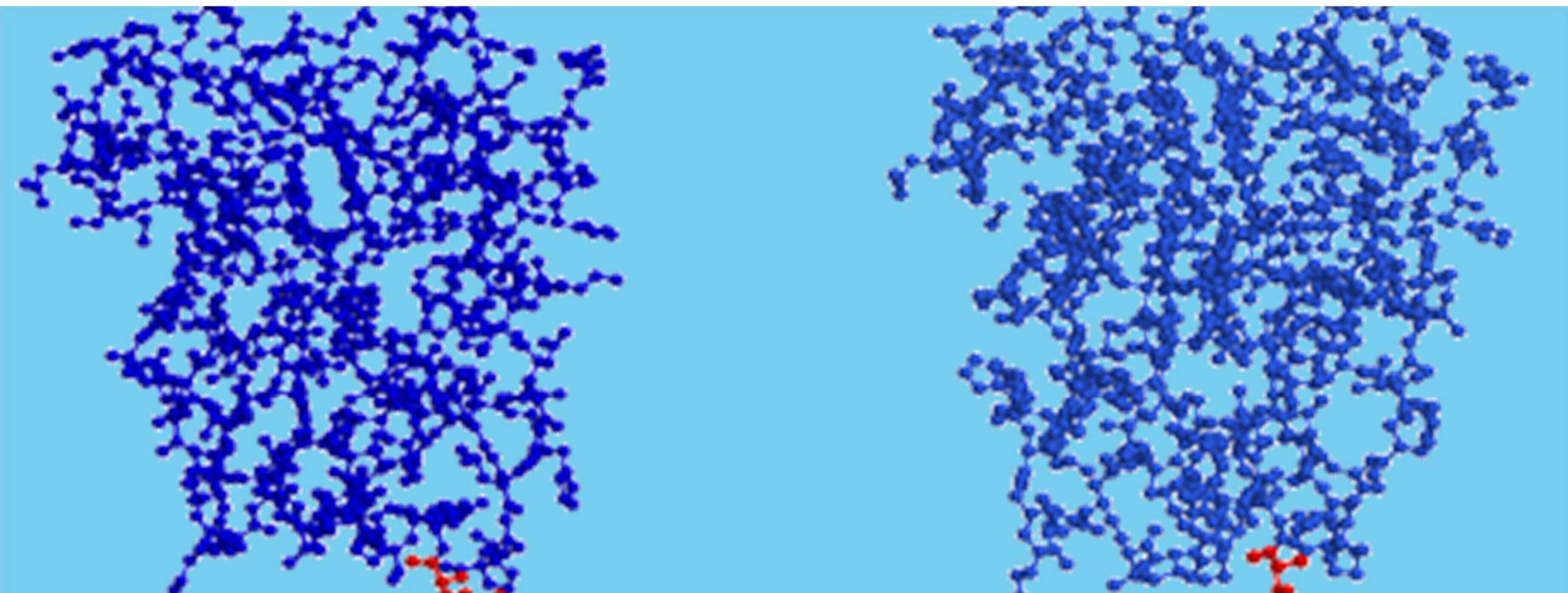
Pla: 382 (126 – 376)

Commentaire: Présence de cellules en faux, réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine.

ON RETIENT

Drépanocytose: à partir de la NFS:

- Anémie
- leucocytose même après correction du nombre des érythroblastes
- Thrombocytémie
- Erythroblastes circulants
- Hématies falciformes



LES HÉMOGLOBINOPATHIES



Les **hémoglobinopathies** regroupent l'ensemble des pathologies liées à une anomalie génétique de l'**hémoglobine**.

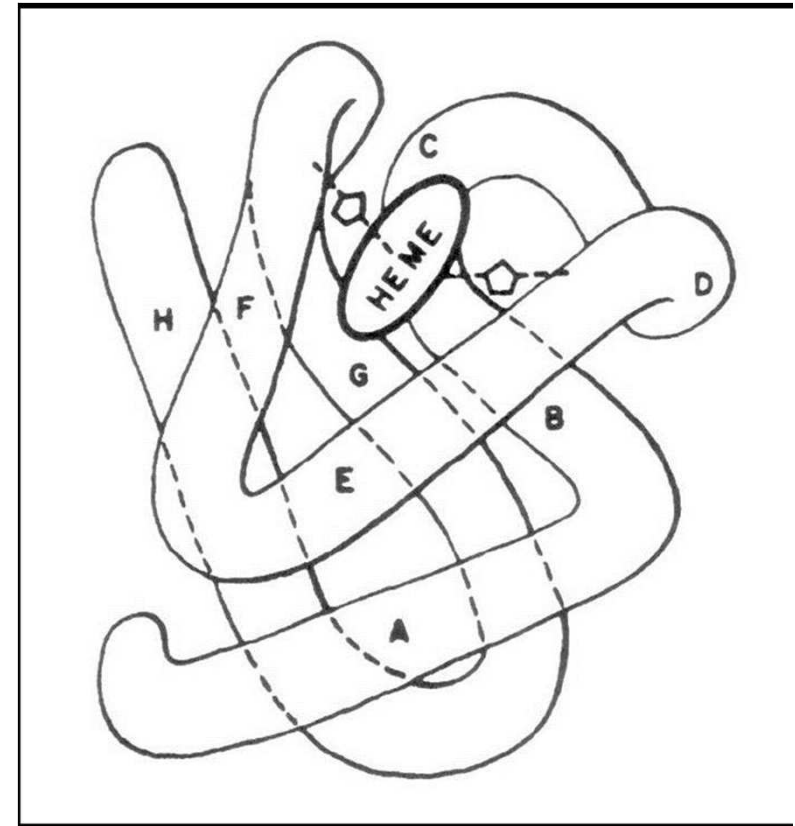
L'HÉMOGLOBINE

Principal constituant du Globule Rouge: 90% du poids sec

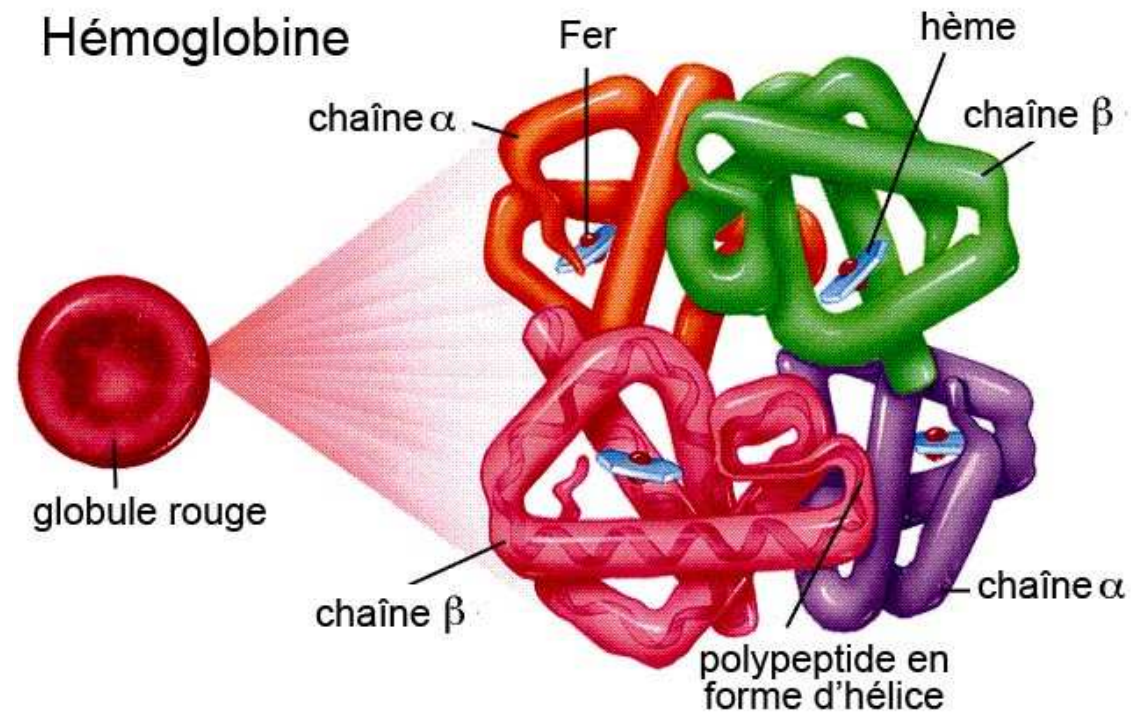
Fonction: transport de l'oxygène dans l'organisme

Pigment donne au sang sa couleur rouge

Hémoglobine = Hème + globine



STRUCTURE DE L'HÉMOGLOBINE



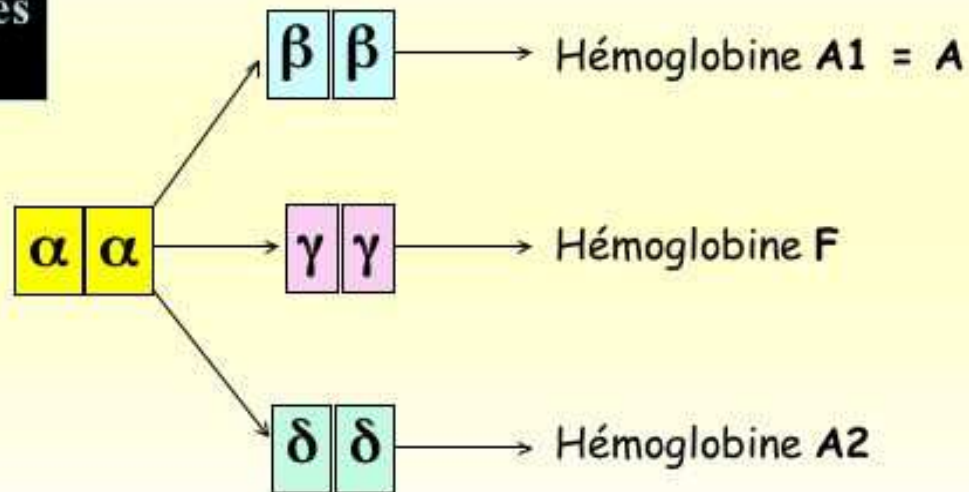
Tétramères: 2 paires de chaînes polypeptidiques
2 α 2 β : HbA

L'HÉMOGLOBINE

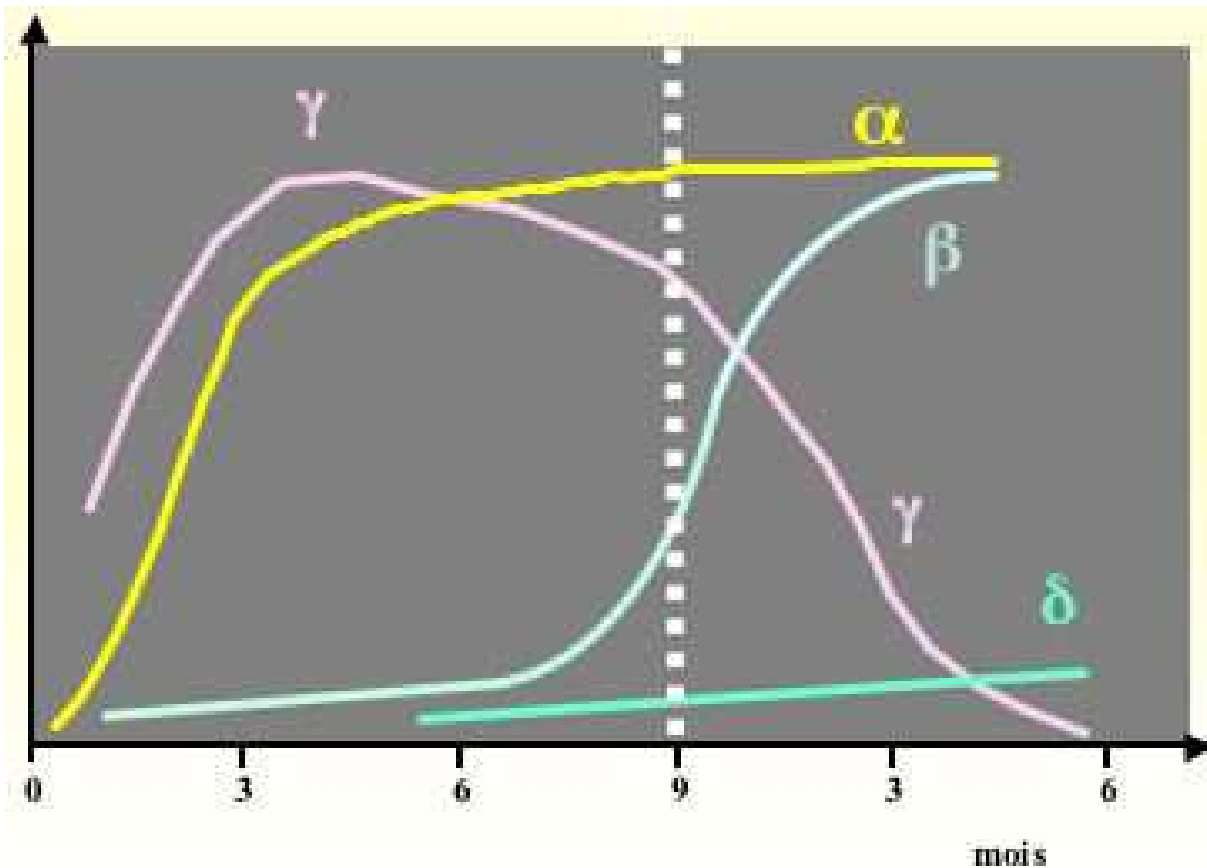
Hé mal les

Hémoglobine = tétramère

4 chaînes
de globine
identiques
2 à 2



LA COMMUTATION OU SWITCH DE L'HEMOGLOBINE



Commutation ou switch:
changement dans la
composition de l'hémoglobine

Début: 30^{ème} semaine de grossesse:

Naissance: HbA: 10- 15%

Switch: 90% à 6 mois

95% à 1 an

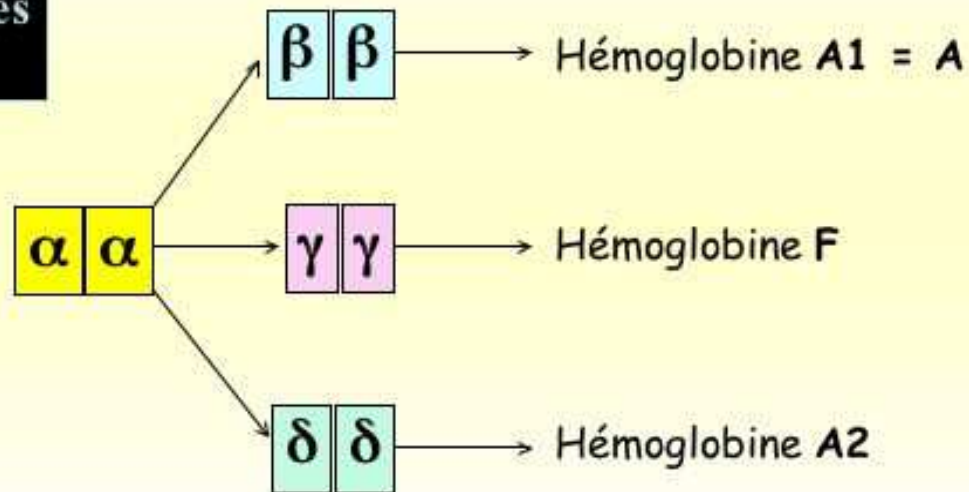
100% à 5 ans

L'HÉMOGLOBINE À LA FIN DU SWITCH

Hé mal les

Hémoglobine = tétramère

4 chaînes
de globine
identiques
2 à 2



HbA: $\pm 97\%$

HbF: 0,1 – 1%

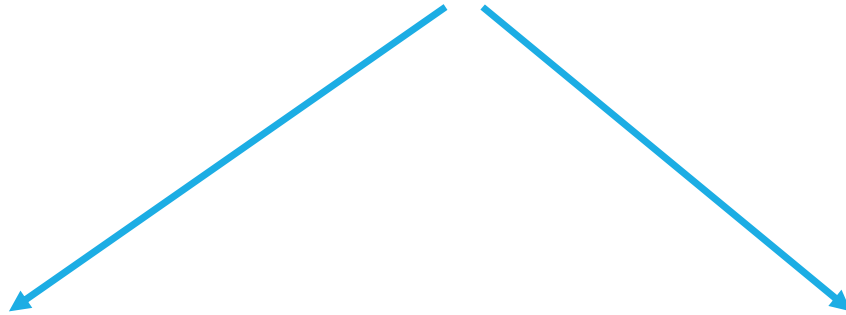
HbA2: 2,2 – 3,2%

Les **hémoglobinopathies** regroupent l'ensemble des pathologies liées à une anomalie génétique de l'**hémoglobine**.



mutations des gènes alpha (4) ou des gènes bêta (2) de globine

mutations des gènes alpha (4) ou des gènes bêta (2) de globine



Anomalies Qualitatives

Variants structurels:
modification dans la
séquence polypeptidique.

Anomalies Quantitatives:

Thalassémies
diminution ou une absence
de synthèse des chaînes α
ou β de la globine.

HÉMOGLOBINOPATHIES

2 types

Anomalies
qualitatives

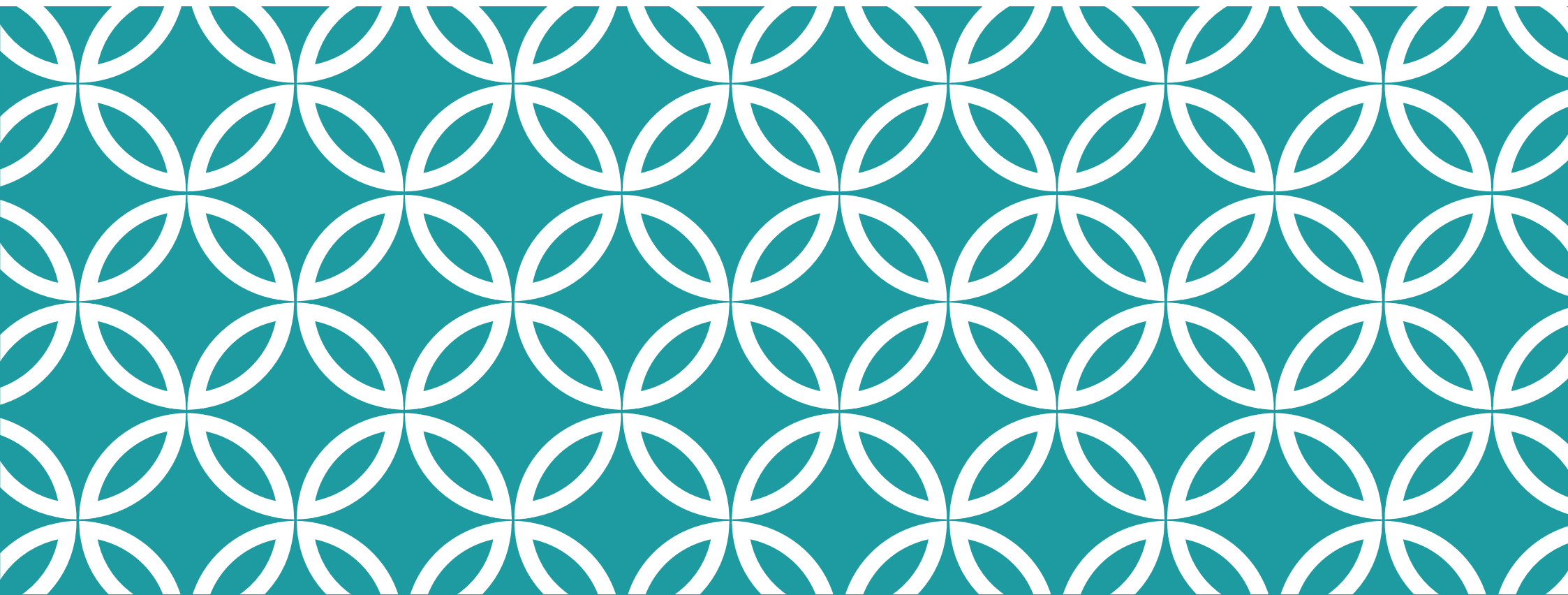
Variants structurelles
Chaînes β
Substitution d'un aa unique

Hb S, C, E, D, O.....etc

Anomalies
quantitatives

Défaut de synthèse
quantitatives d'une chaîne
de l'hémoglobines

Thalassémies α , β , δ ,

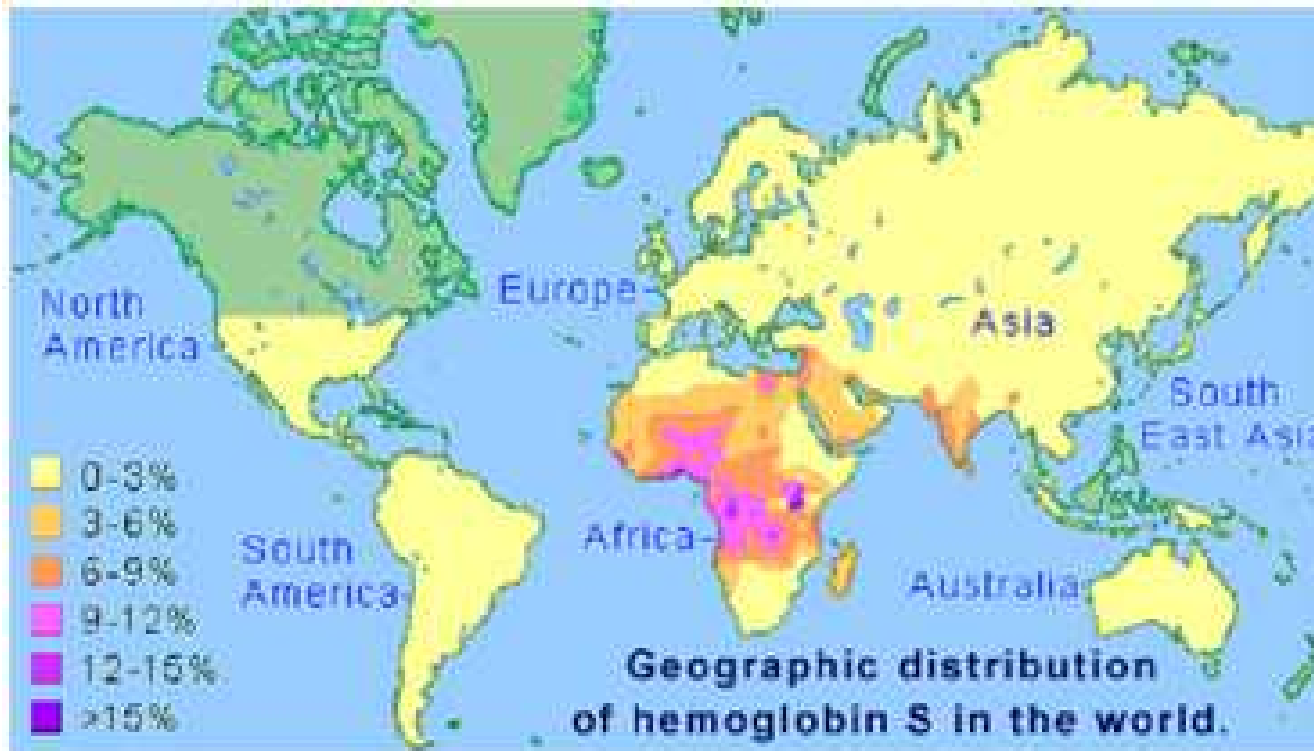


EPIDEMIOLOGIE DES HEMOGLOBINOPATHIES

MALADIES GÉNÉTIQUES LES PLUS FRÉQUENTES AU MONDE

- 5% de la population mondiale porte un gène d'hémoglobinopathie
- 300 000 enfants naissent chaque année dans le monde avec une hémoglobinopathie dont 200 000 en Afrique avec une drépanocytose
- Plus de porteurs sains de gènes de thalassémie que de drépanocytose mais plus de nouveaux-nés naissent avec la drépanocytose

DISTRIBUTION MONDIALE DE LA DRÉPANOCYTOSE?



En Afrique sub-saharienne:
10 – 40% porteurs du
gène de la drépanocytose

Superposition avec la distribution de la malaria: en effet le statut hétérozygote du gène de la drépanocytose confère une résistance au paludisme à *Plasmodium falciparum* dans la petite enfance

DRÉPANOCYTOSE: PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

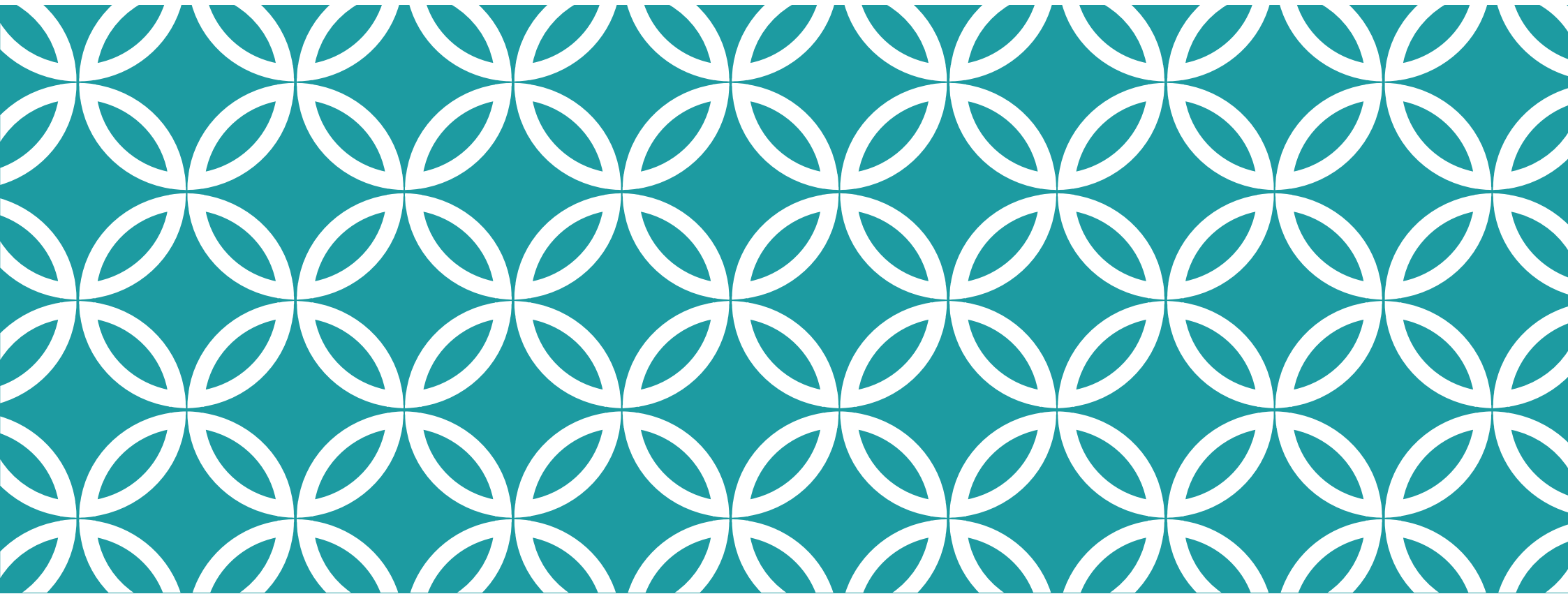
Exemple du Nigéria:

- 24% de porteurs du gène mutant
- 2% de nouveau-nés drépanocytaires: soit 1 50 000 nouveau-nés/an

Mortalité des moins de 5 ans

- 5% des décès en Afrique
- 9 à 16% des décès dans certains pays d'Afrique de l'Ouest

Et au Cameroun?



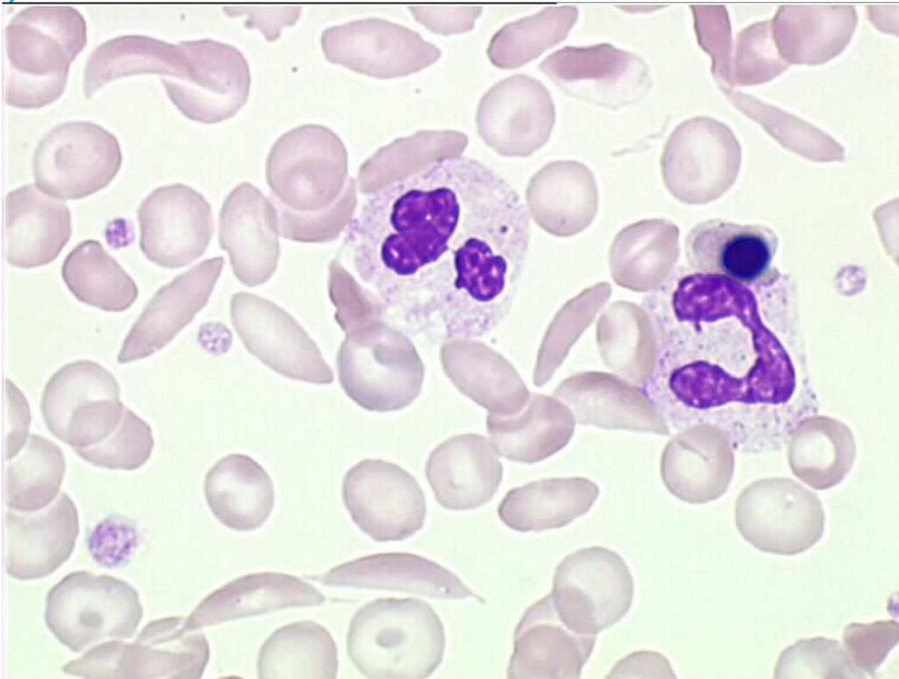
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DRÉPANOCYTOSE

DÉCOUVERTE DE LA DRÉPANOCYTOSE: 1910

James Herrick, son stagiaire Ernest Irons, décrit des globules rouges allongés, irrégulièrement déformés chez un patient anémique des Antilles.

« . . .Nucleated red cells were numerous, 74 being seen in a count of 200 leukocytes. The shape of the reds was very irregular, but what especially attracted attention was the large number of thin, elongated, **sickle-shaped** and crescent-shaped forms..»

NOM DE DRÉPANOCYTOSE



Faucille

Sickle

Drépanon



SUITE DES OBSERVATIONS

Hématies falciformes optiquement biréfringentes:

→ Structure régulièrement ordonnée dans le GR.

→ Suspicion d'une Hb anormale

1949: Linus Pauling (Prix Nobel de Chimie en 1954):

Hémoglobine anormale: charge plus positive

→ Séparation possible par électrophorèse

1957: VERNON INGRAM: ANOMALIE MOLÉCULAIRE

GAA

Acide glutamique

Charge négative

HbA



GTA

Valine

Neutre,
Hydrophobe

HbS
(Sickle)

Mutation du 6^{ème} codon : chaîne de globine β

FALCIFORMATION

Lorsque la P_{O_2} baisse (partie veineuse du capillaire), externalisation de 2 sites hydrophobes en position

85: phénylalanine

88: leucine.

HbA: RAS

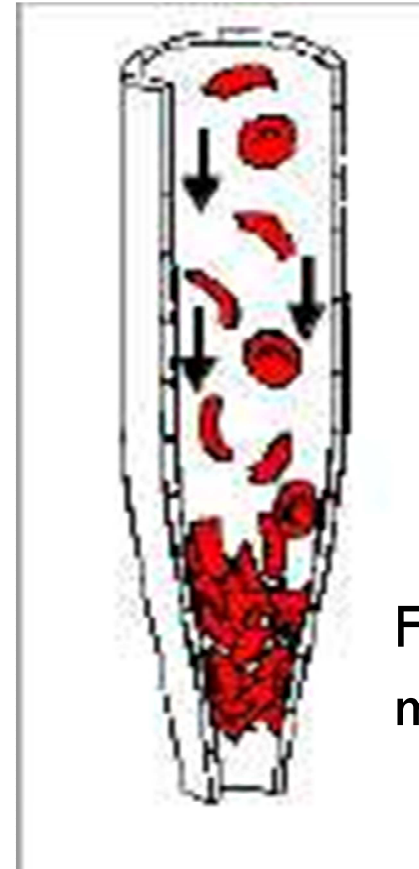
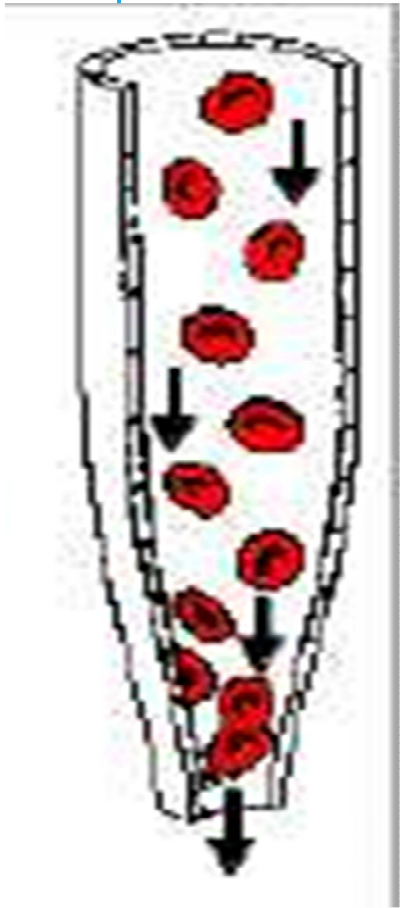
HbS: créations de liaisons hydrophobes avec la valine en position 6

Apparition de « baguettes moléculaires »: rigides qui déforment le GR en faucille

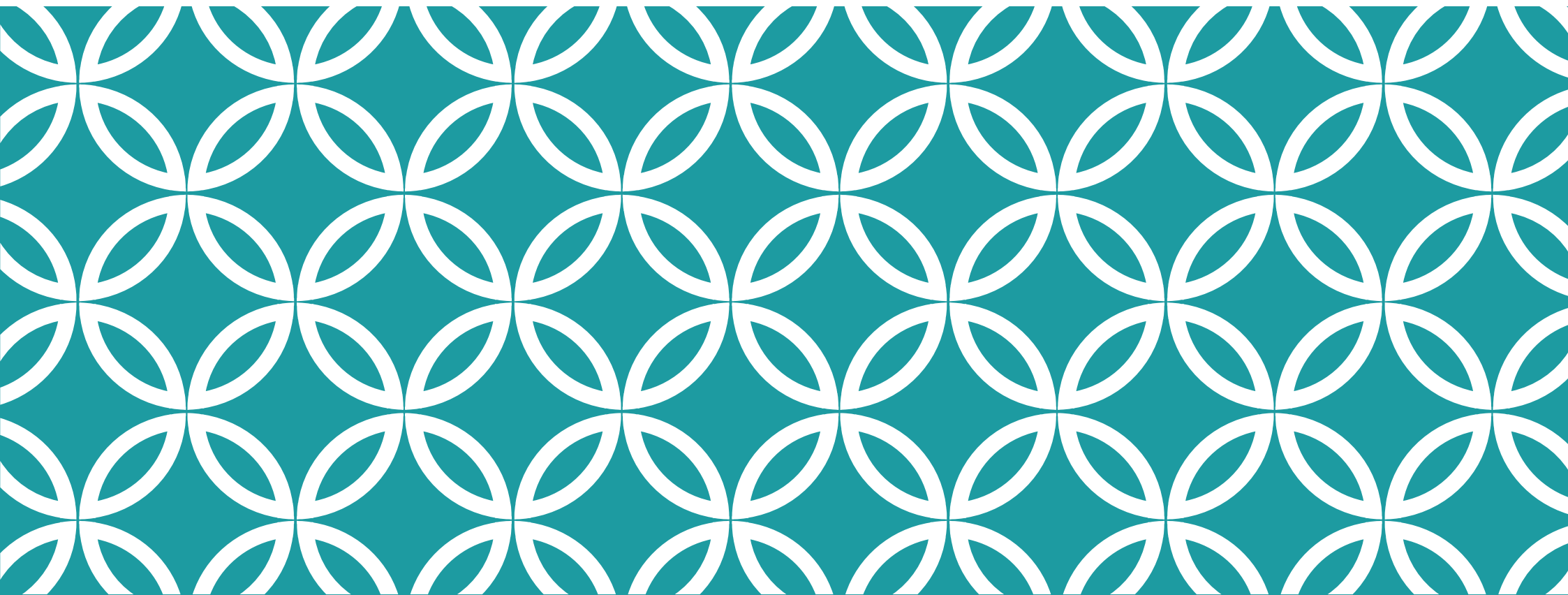


PERTUBATION DE LA CIRCULATION DU GR

Hématies falciformes



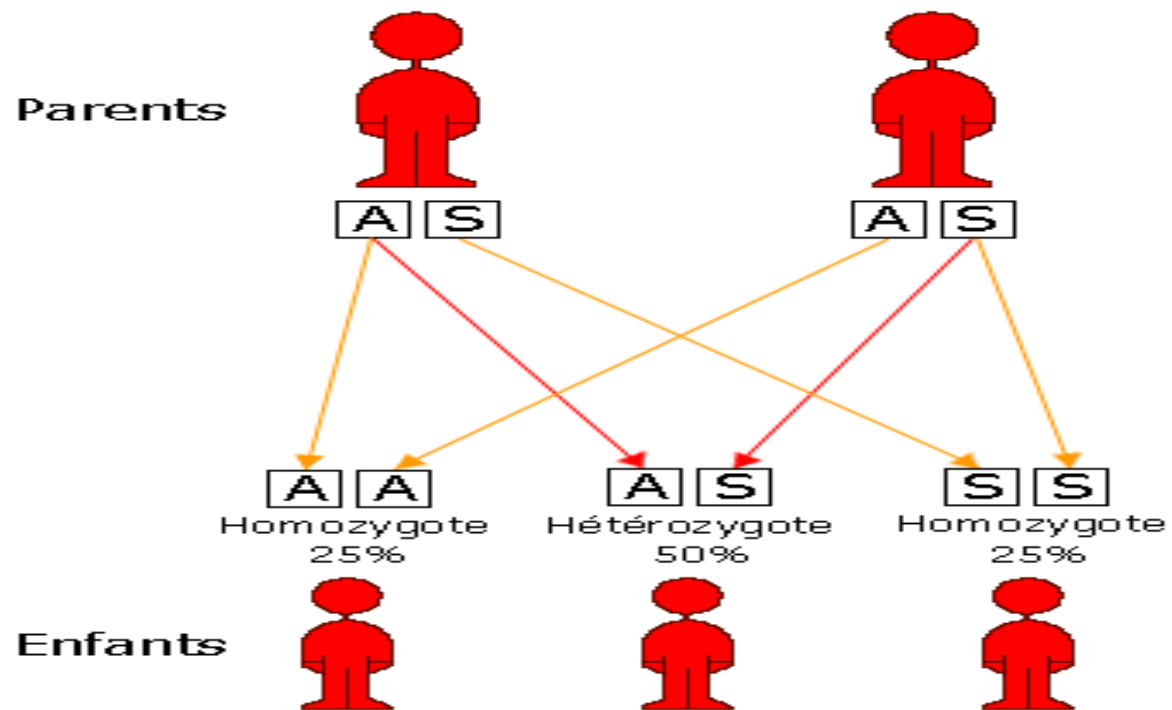
Formation de
microthrombus

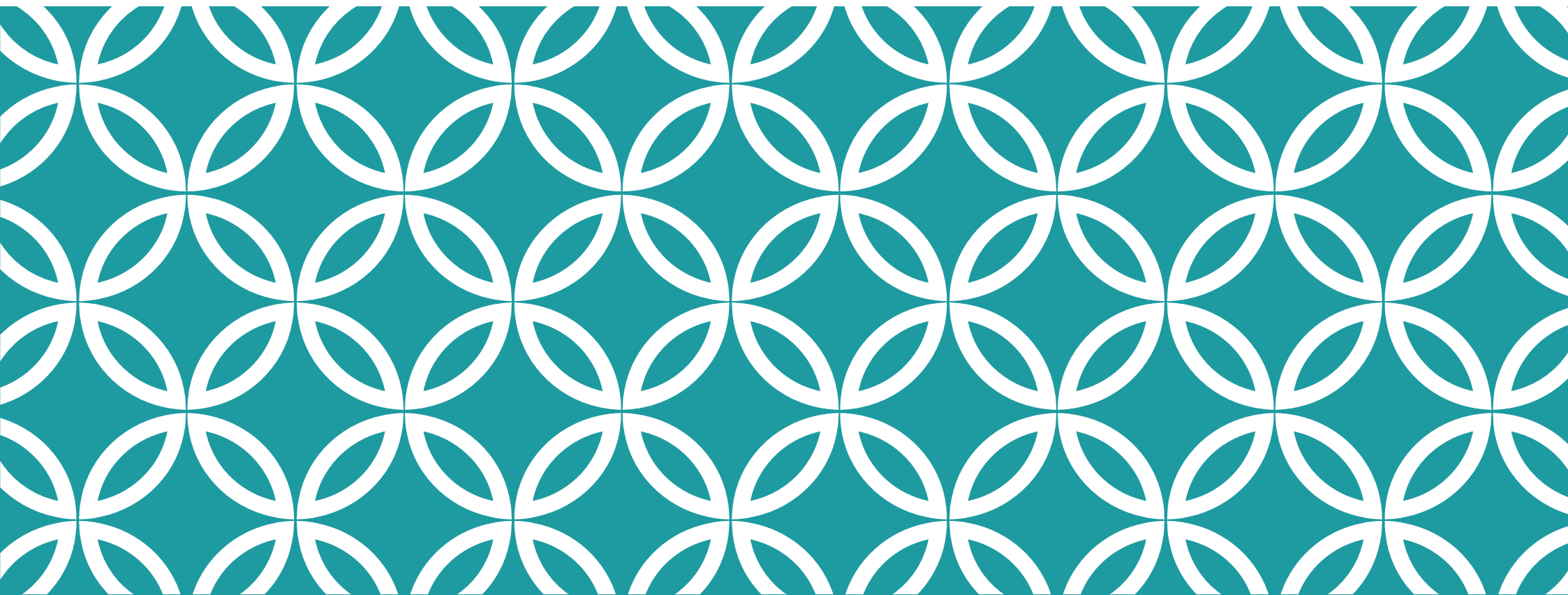


TRANSMISSION DE LA DREPANOCYTOSE



MODE AUTOSOMIQUE RÉCESSIF



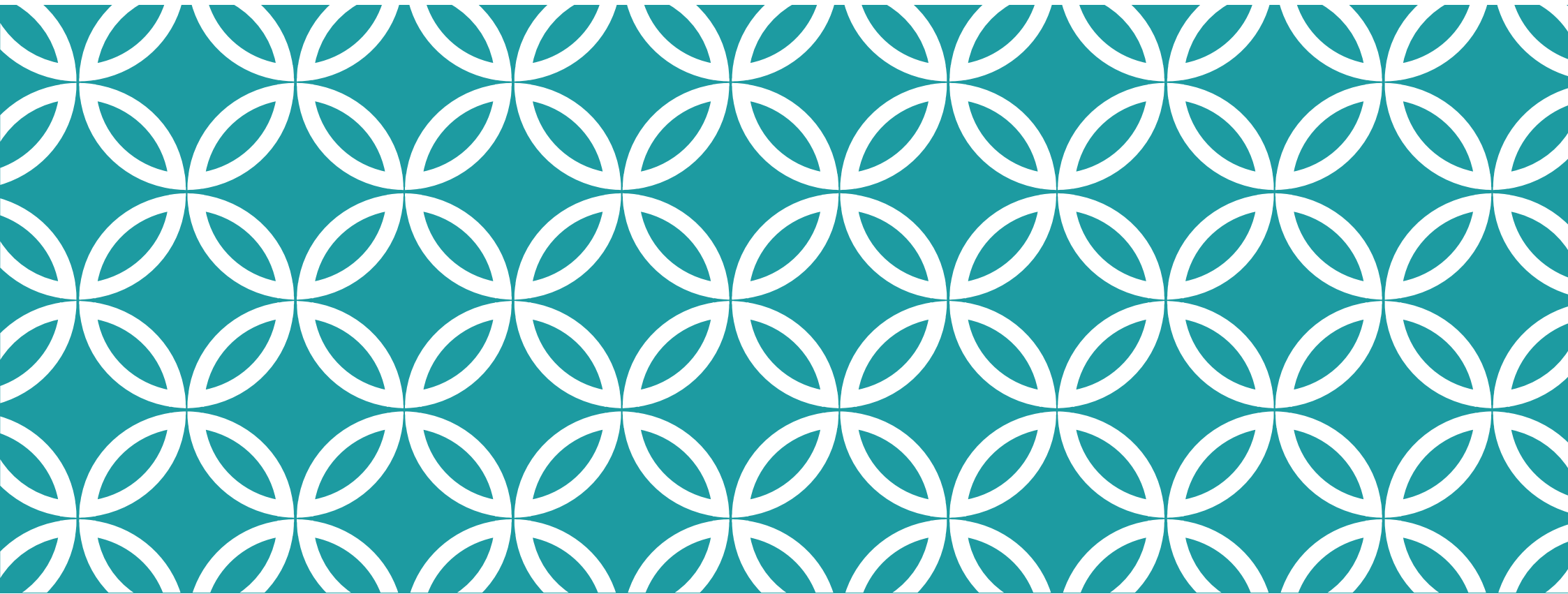


MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA DRÉPANOCYTOSE



MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA DRÉPANOCYTOSE

- 1- Anémie hémolytique chronique,
- 2- Crises vaso-occlusives extrêmement douloureuses,
- 3- Infarctus de multiples organes: AVC, rate, cœur, ostéonécrose....etc
- 4- Infections fréquentes



ANEMIE DE LA DRÉPANOCYTOSE



ANÉMIE HÉMOLYTIQUE: LYSE PRÉMATURÉE DES GR FALCIFORMÉS

Anémie normocytaire, normochrome, régénérative.

1- Taux d'hb inférieur à la valeur de référence pour l'âge, le sexe et la race: **anémie**

2- VGM: dans l'intervalle de référence pour l'âge , le sexe et la race: **normocytaire**

3- TGMH: dans l'intervalle de référence pour l'âge, le sexe et la race: normochrome

4- Réticulocytes: $>120 \text{ G/L}$: régénératif

HB EN G/DL EN FONCTION DE L'ÂGE ET DE LA RACE

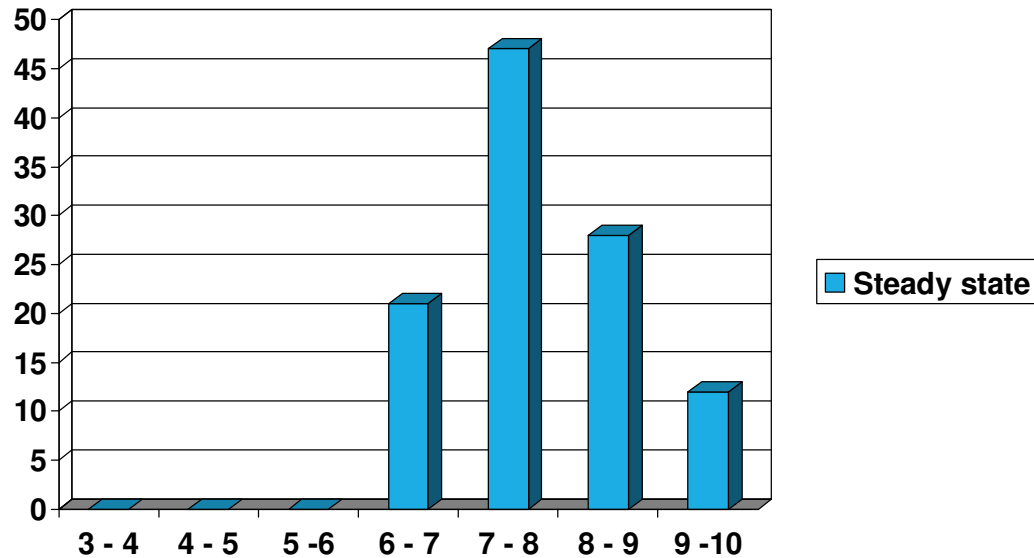
	Caucasienne	Race noire
1 ^{ère} semaine	14,5	13.5
8j – 3 mois	10	9
3mois– 6 ans	10,5	9,5
6 ans à 12 ans	11	10,5

Limites inférieures de l'intervalle de référence

LES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DE L'HÉMOLYSE

- Bilirubine conjuguée élevée : dégradation de la protoporphyrine de l'hémoglobine au niveau du foie
- Baisse de l'haptoglobine: transport de l'hémoglobine vers le foie
- Augmentation de la LDH: enzyme intraérythrocytaire

HB: STEADY STATE — HORS CRISE



Juwah and al. Type of anaemic crisis Arch Dis Child 2004;
89: 572 - 576

CRISES HEMATOLOGIQUES

Aggravation soudaine de l'anémie: sans rapport temporelle ni pathogénique avec les crises vaso-occlusives.

Méconnaissances de
ces crises



Défaillance
cardiaque

Décès en
quelques heures

CRISES HÉMATOLOGIQUES (2)

Anémie aplasique

Chute du taux d'Hb
Réticulocytes bas ou absent

Séquestration splénique

Chute brutale du taux d'Hb
Augmentation rapide rate

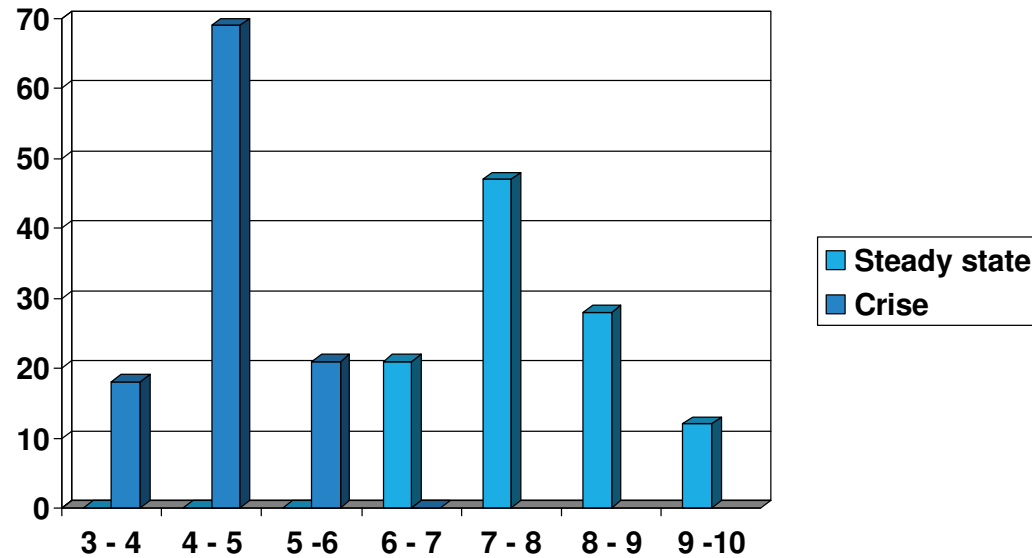
Hyper-hémolyse

Chute du tx Hb
Hyper-réticulocytose

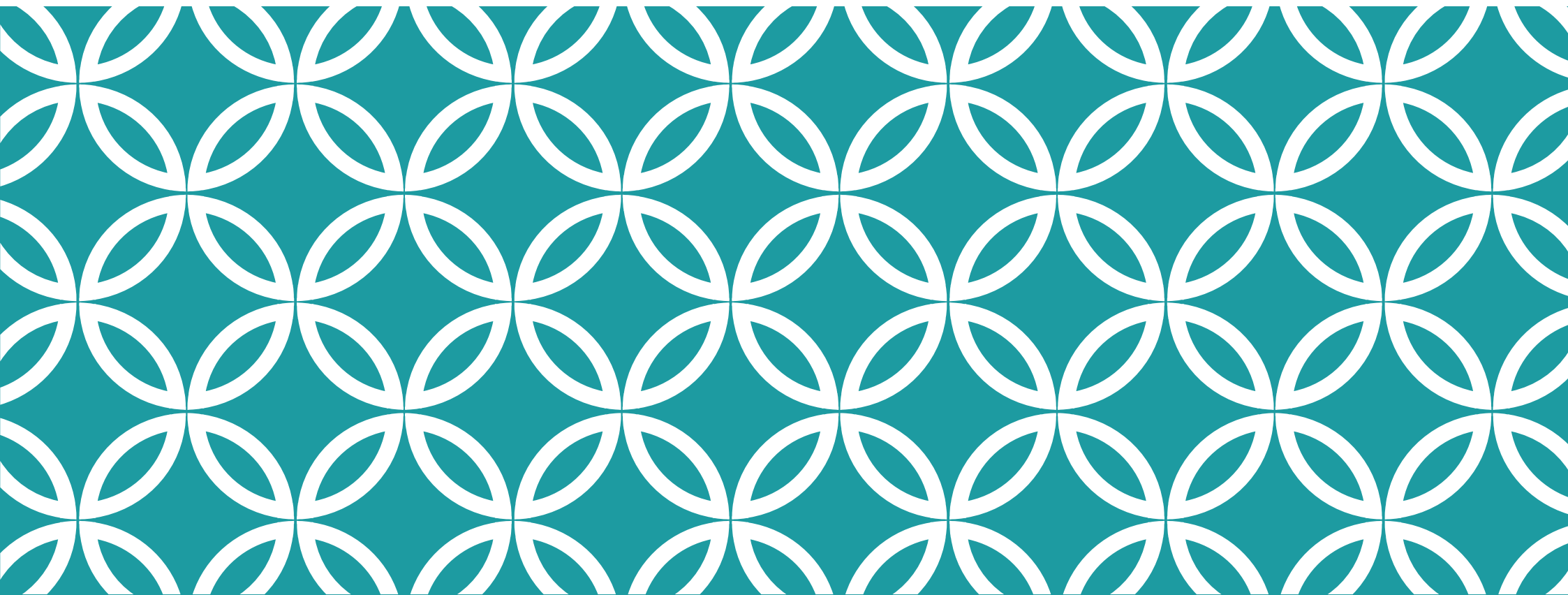
Crise mégaloblastique

Rare
Maladies, alcoolisme,
croissance, grossesse

TAUX HB PENDANT LES CRISES



Bonne connaissance du taux d'hémoglobine du patient en dehors des crises est nécessaire, permet d'éviter des transfusions sanguines inutiles



CRISE VASO-OCCLUSIVE



SYNDROME PIEDS - MAINS



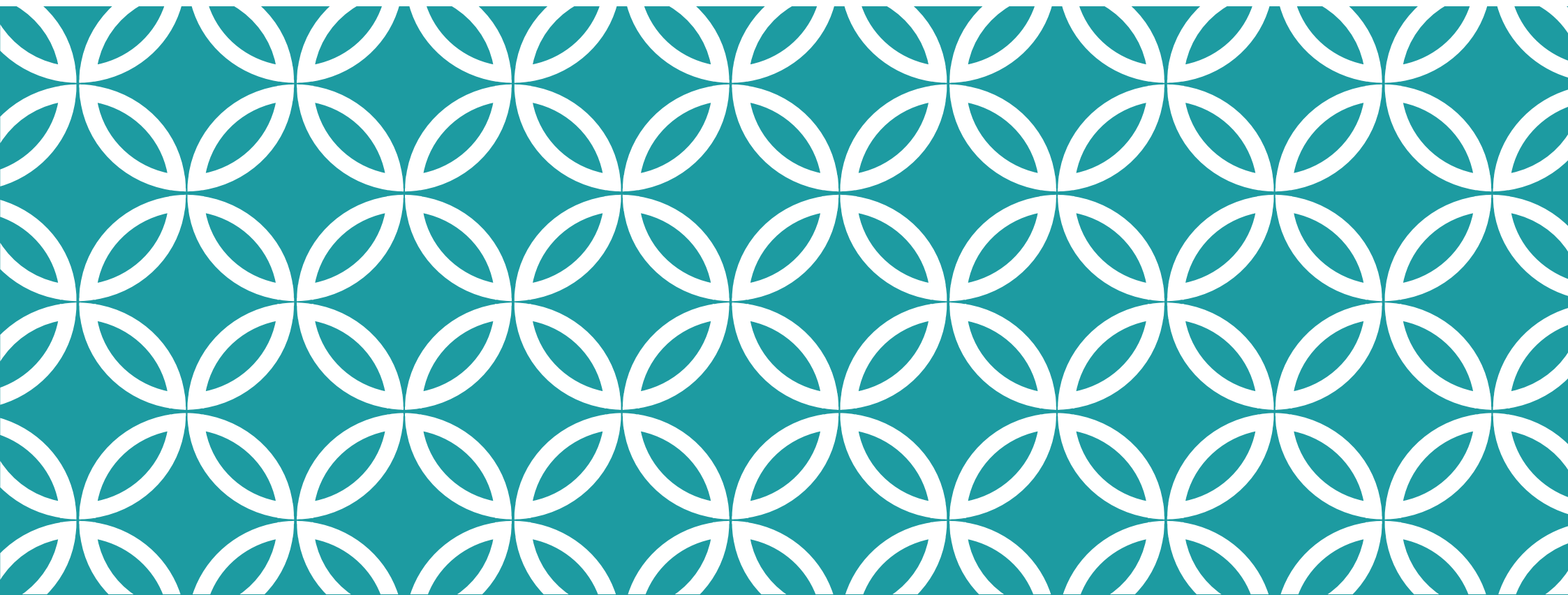
Forme fréquente et 1^{ère} manifestation douloureuse chez le nourrisson

Inflammation du dos des mains / pieds (douleur, gonflement).

Peut être unilatérale et s'accompagner de fièvre.

A partir de 6 mois: baisse du taux d'HbF

Extrait du Guide de Prise en Charge de la drépanocytose: rédaction
GEDREPACAM



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA DRÉPANOCYTOSE



PRÉLÈVEMENT ET CONSERVATION DE L'ÉCHANTILLON

1 tube EDTA (bouchon violet)

Sang total sur papier buvard

A ne pas congeler

Conservation possible 8 jours à T° ambiante ou au réfrigérateur.

A distance d'une transfusion sanguine (> 3 mois).

Test d'Emmel: Principe

A l'état désoxygéné, les globules rouges contenant de l'Hb S changent de forme et deviennent incurvés, ils prennent la forme en faucille.

Testb d'Emmel: interprétation

1- Le taux d'Hb F inhibe la falciformation (test n'est pas indiqué avant l'âge de 6 mois).

2- Un échantillon non frais ou du sang desséché sur la lame lors de la préparation peuvent entraîner l'observation

d'anomalies morphologiques des hématies pouvant être confondues avec des GR falciformes par un technicien non expérimenté

LES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC

Les méthodes séparatives

Electrophorèse de
l'hémoglobine à pH alcalin

Electrophorèse de
l'hémoglobine à pH acide

Isoélectrofocalisation (IEF)

Les méthodes séparatives et quantitatives

Electrophorèse Capillaire
(EC)

Chromatographie Liquide
Haute Performance (CLHP)

LE PRINCIPE DES ELECTROPHORÈSES

Lorsqu'un hémolysat est placé dans un champ électrique, les Hb le composant migrent en fonction:

- de leur charge électrique
- du pH du milieu

ELECTROPHORÈSE À PH ALCALIN



A pH 8.5, Hb chargée négativement migre vers l'anode.

L'HbS se déplace plus lentement que l'Hb A vers l'anode

Technique séparative : détection des anomalies qualitatives de l'hémoglobine (HbS, HbC) responsable de SDM.

ELECTROPHORÈSE À PH ALCALIN



A pH 8.5, Hb chargée négativement migre vers l'anode.

L'HbS se déplace plus lentement que l'Hb A vers l'anode

Limites

1- Faible pouvoir résolutif:

HbS et D, C et E migre à la même position.

2- Avant 3 mois, HbF majoritaire diminue la sensibilité de l'électrophorèse:

3- Quantification des fractions HbA₂ et F par densitométrie est à proscrire.

ELECTROPHORÈSE À PH ALCALIN: LIMITE 1



HbS ou D

Nécessité de confirmer
l'identification d'une Hb anormale
par une 2^{ème} technique.

ELECTROPHORÈSE À PH ALCALIN: LIMITE 2



Avant 3 mois, HbF majoritaire diminue la sensibilité de l'électrophorèse



Non recommandée pour le dépistage néonatal.

ELECTROPHORÈSE À PH ALCALIN: LIMITE 3



Technique non quantitative:



Quantification des fractions HbA₂ et F : autre technique.

CAS CLINIQUES 2

Enfant de sexe féminin de 5 ans.

Manifestations cliniques sévères de la drépanocytose.

Electrophorèse de l'hémoglobine: SS

Mère: AA

Père: AS

Un autre enfant est décédé quelques années auparavant des mêmes symptômes.

NFS MÈRE

Hb: 12

VGM: 65

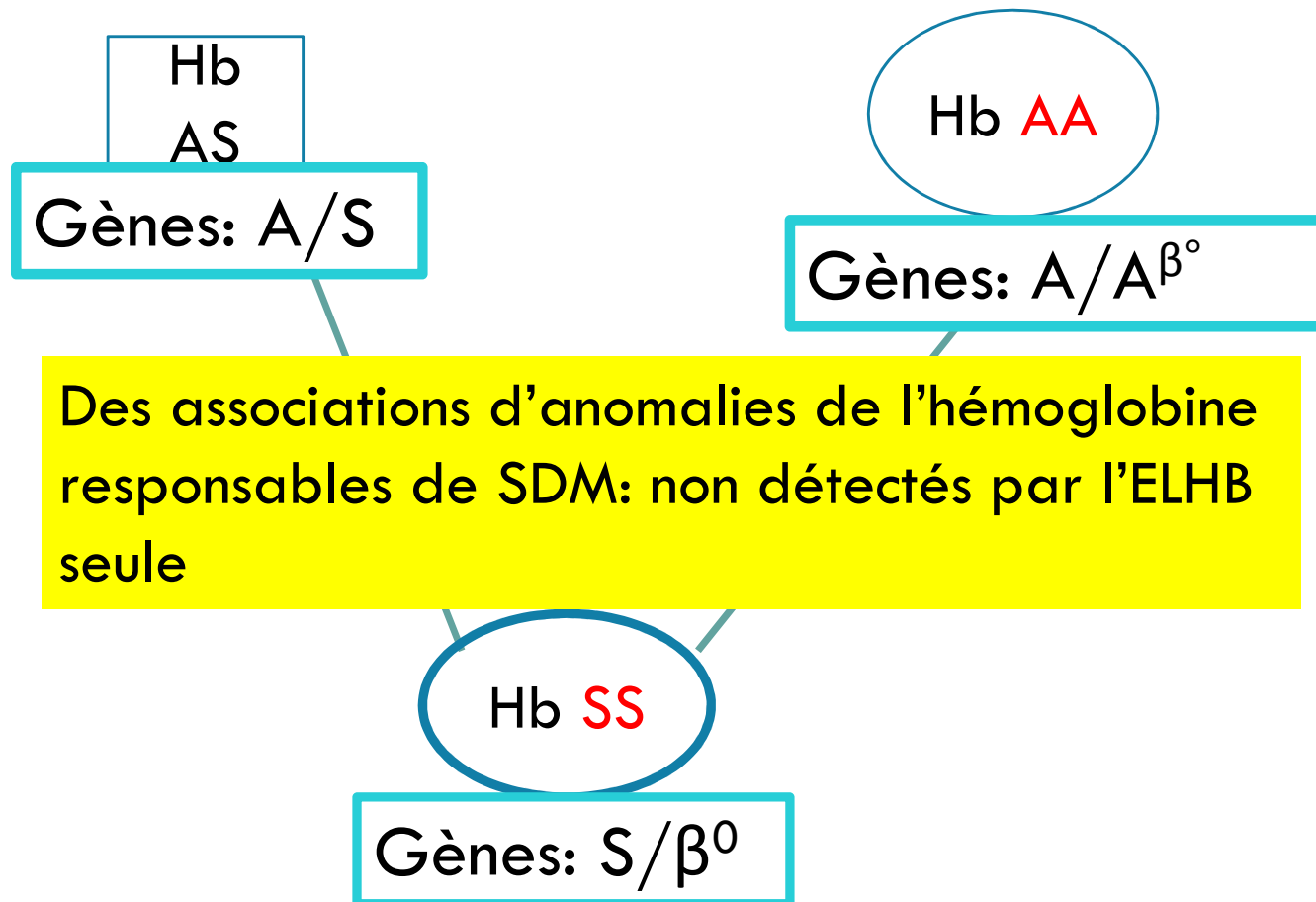
TGMH: 20

GR: 6,12 T/L

Le reste sans anomalie.

Qu'est ce que ce profil vous évoque?

CAS CLINIQUE 2



HÉMOGLOBINOPATHIES

2 types

Anomalies
qualitatives

Variants structurelles
Chaînes β
Substitution d'un aa unique

Hb S, C, E,

Anomalies
quantitatives

Défaut de synthèse
quantitatives d'une chaîne
de l'hémoglobines

Thalassémies α , β

LES B-THALASSÉMIES

	Fréquence du trait
Pourtour méditerranéen	8%
Afrique intertropicale	1-5%

β^0 -thalassémie

Absence de synthèse de la chaîne β de l'hémoglobine
Anémie de cooley, sévère.

B-thalassémie hétérozygote

Synthèse diminuée la chaîne β de l'hb
Anémie modérée (10-13g/dl)
et une microcytose (65-75fl).

LES A-THALASSÉMIES

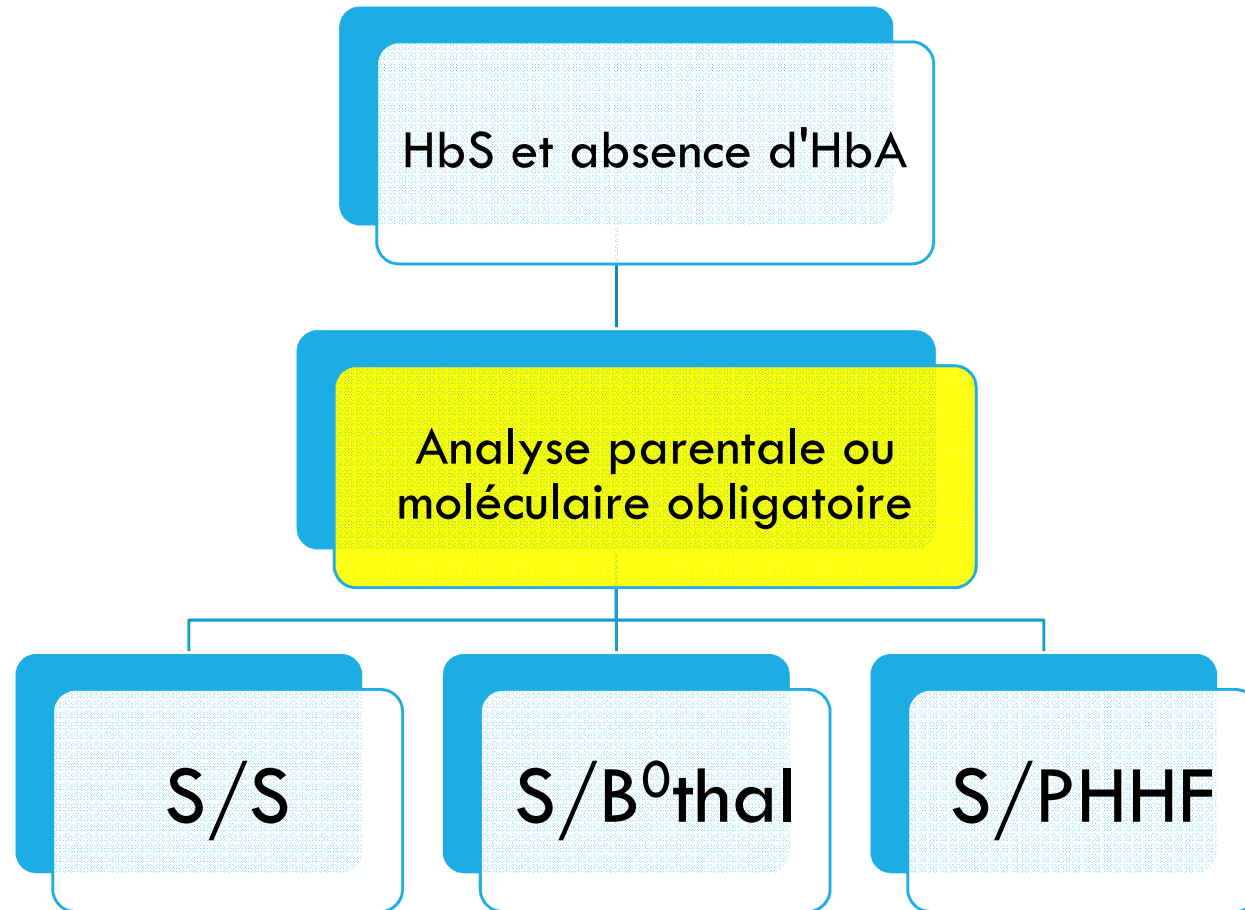
Fréquence plus importante que les β -thalassémies en Afrique.

4 gènes codent pour la chaînes α de l'Hb.

Il faut que 3 ou 4 gènes soient anormaux pour qu'il y ait une symptomatologie clinique: Asie du Sud-Est.

2 gènes anormaux	Discrète anémie microcytaire, hypochrome
1 gène anormal	Hb Bart (γ_4) à la naissance

3 GÉNOTYPES CAUSENT LE SDM



LEÇONS 1

L'absence d'hémoglobine S à l'électrophorèse de l'hémoglobine n'exclut pas une hémoglobinopathie.

LEÇON 2:

Il est possible d'avoir des enfants drépanocytaires lorsque un seul des parents portent l'hémoglobine S

LEÇON 3: LE GÉNOTYPE NE SE DÉDUIT PAS DE L'ANALYSE PHÉNOTYPIQUE

L'électrophorèse de l'hémoglobine et les autres techniques séparatives identifient l'absence ou la présence d'une hémoglobine.



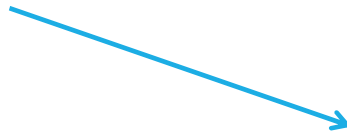


PROJET PILOTE DE DÉPISTAGE NÉONATAL AU CAMEROUN

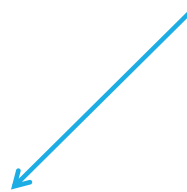


JUSTIFICATION DU PROJET

Diagnostic
Néonatal



Prise en charge
précoce < 3 mois



Réduction de la mortalité
amélioration des la qualité
de vie

OBJECTIF DU PROJET PILOTE

- Evaluer la faisabilité d'un dépistage néonatal de la drépanocytose en vue de la mise sur pied d'un programme national de la lutte contre la drépanocytose

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

- Evaluer l'incidence de la drépanocytose au Cameroun
- Evaluer le bénéfice d'une prise en charge précoce

SITES DE RECRUTEMENT ET DE PRISE EN CHARGE

Centre
d'Animation
Social et
Sanitaire de
Nkoldongo
(CASS)

Centre
Hospitalier
d'Essos(CHE)

Hôpital
Catholique Déo
Gratia Emana

Hôpital Gynéco-
Obstétrique et
Pédiatrique de
Yaoundé
(HGOPY)

Lieu des analyses

- **Centre Pasteur du Cameroun à Yaoundé.**

Période de l'étude :

- **Trois ans**
- **Juin 2015 à Décembre 2017**
- **20 000 enfants dépistés (300 SDM)**

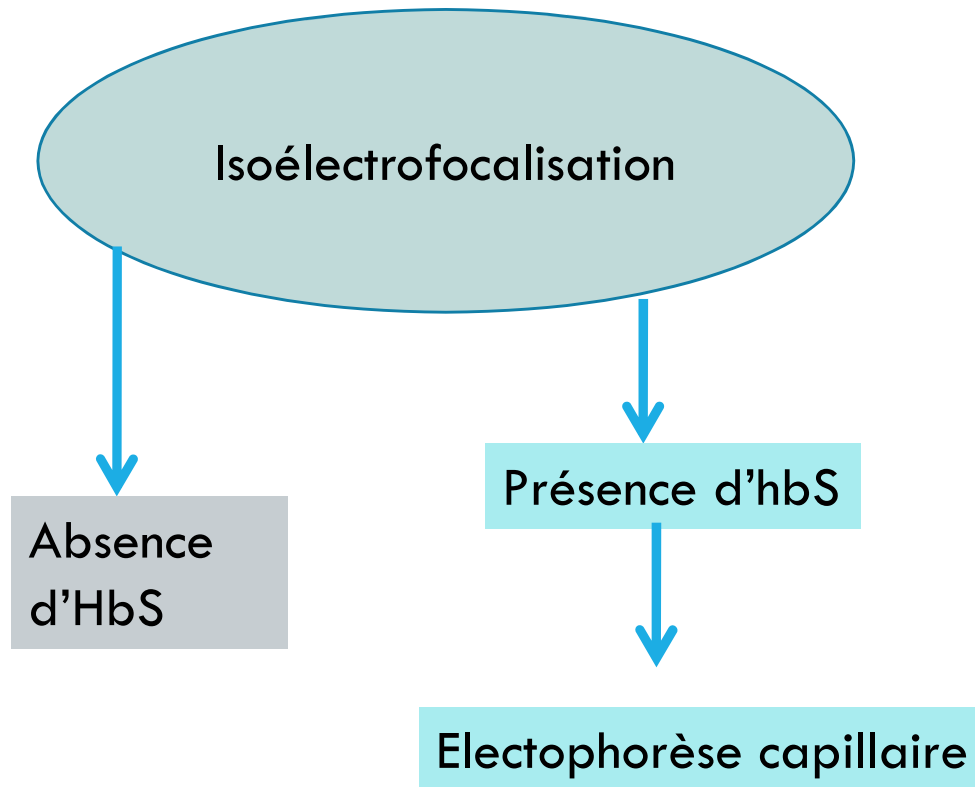
COLLECTE DES ÉCHANTILLONS

Information et consentement des femmes en salle d'accouchement

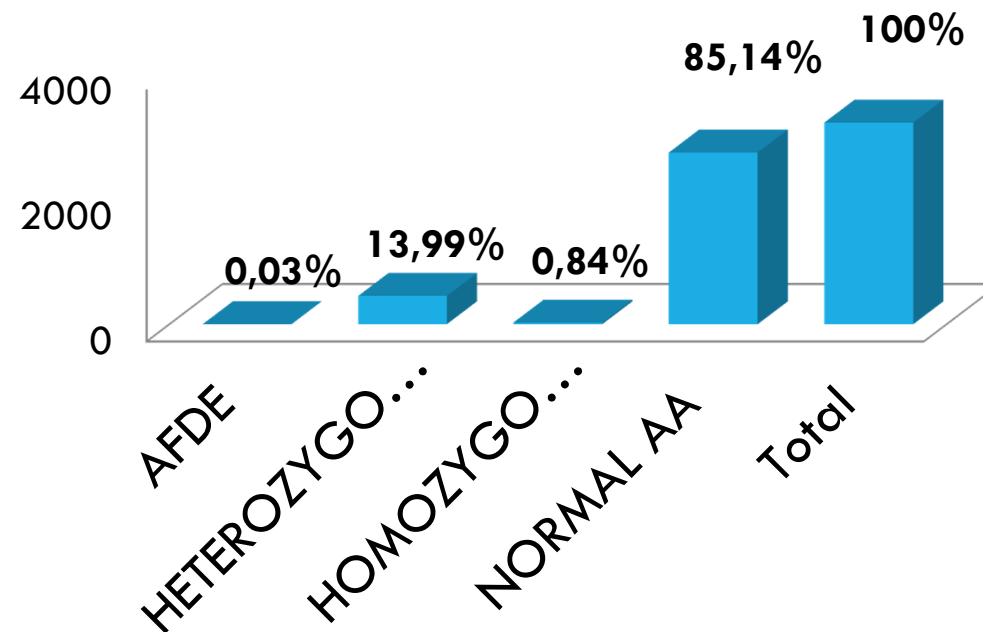
Prélèvement des nouveaux-nés au talon sur Papier buvard

Acheminement des échantillons au CPC par l'équipe opérationnelle du projet

ANALYSE DES ÉCHANTILLONS



FRÉQUENCE DU TRAIT DRÉPANOCYTAIRE



Soit **6 918** nouveaux-nés avec un syndrome drépanocytaire par an sur le territoire national

RÉPARTITION SUIVANT LA RÉGION D'ORIGINE DE LA MÈRE

	HbSS	
Région	Fréquence	%
OU (1578)	4	0.3
CE (973)	15	1.5
LT (188)	2	1.1
SU (171)	4	2.3
NO (98)	1	1
Adamaoua (5)	0	0



MERCI