



Article Original

Taux de l'Hémoglobine Fœtale chez les Enfants Drépanocytaires Homozygotes et Effet sur la Sévérité Clinique de la Maladie

Fetal haemoglobin levels in homozygous sickle cell children and effect on clinical severity of disease

Eng YCM¹, Nko'o Amvene M¹, Awana AP^{2,3}, Seme Engoumou A¹, Pondy A^{1,4}, Koki Ndombo P⁴, Obama MT¹

RÉSUMÉ

1. , Faculté de médecine et des Science biomédicales, Université de Yaoundé I
2. Faculté de médecine et des Science biomédicales, Université de Ngaoundéré
3. Hôpital Jamot Yaoundé
4. Centre mère et enfant de la fondation Chanta Biya

Auteur correspondant : Dr Eng Yann Chris Mannel

Mail :

yannchrismanneleng88@gmail.com

Tél : (+237) 96917779

Mots-clés : Hémoglobine fœtale, sévérité clinique, drépanocytose, Cameroun

Keywords: Fetal haemoglobin, clinical severity, sickle cell disease, Cameroon

Introduction. La drépanocytose est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les enfants de moins de 05 ans en Afrique, du fait de ses nombreuses complications. Nous avons entrepris ce travail avec pour objectif de déterminer la relation entre le taux d'hémoglobine fœtale et la sévérité clinique de la drépanocytose. **Matériel et méthodes.** Nous avons mené une étude prospective descriptive de Décembre 2012 à Mars 2013 incluant les enfants de 02 à 18 ans suivis depuis 2008. Ceux-ci ont été contactés par téléphone, et nous avons collecté les données sociodémographiques et l'histoire de la maladie après obtention du consentement éclairé. Le taux d'hémoglobine fœtale a été ensuite évalué. Les enfants n'ayant de confirmation diagnostique de drépanocytose, ceux qui étaient non joignables et ceux qui avaient d'autres affections chroniques ont été exclus. **Résultats.** Nous avons inclus au total 80 enfants ayant un âge au diagnostic de $28,8 \pm 30$ mois. Les circonstances de découverte de la maladie étaient le syndrome pieds-mains (50%), l'anémie sévère (32,5%) et une infection (16,3%). Le taux d'hémoglobine fœtale était de $19,9 \pm 9,1\%$, avec 87,5% des patients ayant un taux supérieur à 10%. Il y avait une association significative entre le taux élevé d'hémoglobine fœtale et la diminution du nombre d'hospitalisations ($p = 0.0007$) et de transfusions ($p = 0.0001$). **Conclusion.** Le taux d'hémoglobine fœtale était supérieur à 10% chez 9 enfants drépanocytaires sur 10 dans notre contexte. Il est donc est inversement corrélé à la sévérité clinique de la drépanocytose chez l'enfant.

ABSTRACT

Introduction. Sickle cell disease is a major cause of morbidity and mortality in children under the age of five in Africa, due to its numerous complications. We undertook this work with the objective of determining the relationship between the fetal haemoglobin level and the clinical severity of sickle cell disease. **Material and methods.** We conducted a prospective descriptive study from December 2012 to March 2013 including children aged 02 to 18 years followed since 2008. They were contacted by telephone, and we collected sociodemographic data and disease history after obtaining informed consent. The fetal haemoglobin level was then assessed. Children with no confirmed diagnosis of sickle cell disease, those who were unreachable and those with other chronic conditions were excluded. **Results.** We included a total of 80 children with a mean age at diagnosis of 28.8 ± 30 months. The circumstances of diagnosis were hand-foot syndrome (50%), severe anaemia (32.5%) and infection (16.3%). The fetal haemoglobin level was $19.9 \pm 9.1\%$, with 87.5% of patients having a level above 10%. There was a significant association between higher fetal haemoglobin and fewer hospital admissions ($p = 0.0007$) and fewer transfusions ($p = 0.0001$). **Conclusion.** The fetal haemoglobin level is above 10% in almost 9 out of 10 sickle cell children in our context. It is therefore inversely correlated with the clinical severity of sickle cell disease in the child.

INTRODUCTION

La drépanocytose est un problème de santé publique en Afrique subsaharienne. La douleur et les autres complications liées à cette hémoglobinopathie affectent plusieurs domaines de la vie des patients : l'éducation, l'emploi et le domaine psychosocial. En l'absence d'un programme spécifique de prise en charge de ces enfants, le diagnostic est en général posé tardivement lorsque les complications sont présentes, et plus de 50% des enfants

avec des complications sévères décèdent avant 05 ans [1]. Ces complications sont les crises vaso-occlusives, l'anémie hémolytique chronique et la susceptibilité extrême aux infections [2]. L'anémie sévère et la septicémie sont les principales causes de décès au Cameroun [3]. En Afrique, la drépanocytose est retrouvée chez 10 – 40% des personnes et son incidence est de 20 cas pour 1 000 naissances.

L'analyse de l'électrophorèse de l'hémoglobine des patients drépanocytaires permet de retrouver trois principales fractions à savoir l'hémoglobine S, l'hémoglobine A2 et l'hémoglobine fœtale. Cette dernière est exprimée majoritairement chez l'embryon et le fœtus, et peut aussi être retrouvée chez les enfants ou les adultes [5]. Son taux élevé chez les patients drépanocytaires serait associé à une diminution de la sévérité clinique de la maladie. C'est ainsi que certains médicaments tels que l'hydroxyurée qui agissent en augmentant le taux d'hémoglobine fœtale sont prescrits pour améliorer la qualité de vie des patients. Les données sur la relation directe entre le taux d'hémoglobine fœtale et la sévérité clinique de la drépanocytose restent insuffisantes dans notre contexte. Ces données permettraient de faire un plaidoyer pour le développement et l'utilisation des interventions qui augmentent le taux d'hémoglobine fœtale, afin d'améliorer la qualité de vie et le pronostic des patients drépanocytaires. C'est ainsi que nous avons entrepris ce travail avec pour objectif de déterminer la relation entre le taux d'hémoglobine fœtale et la sévérité clinique de la maladie dans une population d'enfant drépanocytaires suivi au Cameroun.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Type et population d'étude

Il s'est agi d'une étude descriptive prospective menée entre Décembre 2012 et Mars 2013 au Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya (CME/FCB), qui est un centre hospitalier de référence dans la prise en charge de la drépanocytose, avec un programme spécial de suivi des enfants drépanocytaires ouvert en 2008. Nous avons inclus de manière consécutive et exhaustive les enfants âgés entre 2 ans et 18 ans suivis dans ce programme, pour qui le consentement éclairé a été obtenu des parents avec l'assentiment de l'enfant. Les critères d'exclusion étaient l'incapacité de joindre l'enfant ou les parents par appel téléphonique après deux tentatives espacées de 03 jours, l'absence de résultat d'électrophorèse d'hémoglobine dans le dossier confirmant le diagnostic de drépanocytose homozygote, la présence d'autres affections chroniques connues chez l'enfant telles que l'insuffisance rénale chronique, une malformation congénitale grave.

Procédure de collecte des données

La collecte des données a débuté après l'obtention d'une clearance éthique et d'une autorisation de recherche de l'administration de l'hôpital. Les patients suivis dans le programme et/ou leurs parents ont été contactés par appel téléphonique, puis invités à se rendre au CME/FCB, où l'étude leur a été présentée afin d'obtenir le consentement éclairé écrit des parents et l'assentiment des enfants. Le dossier du patient était ensuite utilisé pour collecter les données sociodémographiques, l'âge et les circonstances de diagnostic de la drépanocytose, les causes d'hospitalisation depuis le début du suivi au CME/FCB, le nombre d'hospitalisations et le nombre de transfusion pendant cette période de suivi. Ces deux dernières variables étaient considérées comme les critères de sévérité clinique de la maladie.

Pour le dosage de l'hémoglobine fœtale, un échantillon de sang capillaire était prélevé et acheminé immédiatement

au laboratoire du CME/FCB où l'échantillon était réceptionné, étiqueté et analysé. Les résultats étaient ensuite acheminés dans le dossier du patient et reporté sur la fiche de collecte des données du patient.

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages avec l'intervalle de confiance à 95% pour les variables principales. Les variables quantitatives quant à elles étaient décrites par la moyenne \pm écart-type. L'association entre les variables qualitatives et le taux d'hémoglobine fœtale (en catégories) était recherché par le test de Chi carré ou le test exact de Fisher selon que tous les effectifs théoriques étaient supérieurs ou égaux à cinq ou pas. Les moyennes de nombres d'hospitalisation et de transfusion ont été comparées grâce à l'analyse de variance à un facteur. Le seuil de significativité était fixé à 5%. Toutes les analyses ont été faites grâce au logiciel SPSS Version 20.0 pour Windows.

Considérations éthiques

L'étude a été menée en accord avec les principes d'éthique et de recherche en science humaine tel qu'énoncé dans la déclaration d'Helsinki et version ultérieures [7]. Une clearance éthique a été obtenue auprès du comité institutionnel d'éthique et de la recherche de la faculté de médecine et des sciences biomédicales de l'université de Yaoundé 1, de même qu'une autorisation de recherche du directeur du CME/FCB. Avant l'inclusion, un consentement éclairé a été obtenu des parents de l'enfant ou des ayant droit, ainsi que l'assentiment de l'enfant lorsqu'il était en âge de pouvoir s'exprimer.

RÉSULTATS

Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Nous avons identifié 115 patients éligibles, 90 d'entre eux ont pu être joints par téléphone. Après vérification des critères de sélection, 80 patients ont été inclus, et 10 patients n'avaient pas d'électrophorèse d'hémoglobine permettant de confirmer le diagnostic de drépanocytose. Le sexe féminin était prédominant (55%) et la tranche d'âge au diagnostic la plus représentée était celle de 12 – 36 mois, l'âge moyen au diagnostic étant de $28,8 \pm 30$ mois. Le diagnostic de drépanocytose avait été posé lors d'un syndrome pieds-mains, d'une anémie sévère ou d'une infection respectivement chez 40 (50%) patients, 26 (32,5%) patients et 13 (16,3%) patients. Les signes cliniques présent lors de la découverte de la drépanocytose étaient la pâleur conjonctivale pour 34 (42,5%), l'ictère des sclérotiques pour 24 patients (30%) le ballonnement abdominal pour 19 patients (23,8%) et une fièvre inexpliquée pour 19 (23,8%) patients. Au cours du suivi de ces enfants, 62,5% avait été hospitalisé au moins une fois pour Accès palustre et 52,5% pour Anémie sévère. Le tableau 1 présente les autres caractéristiques de la population d'étude.

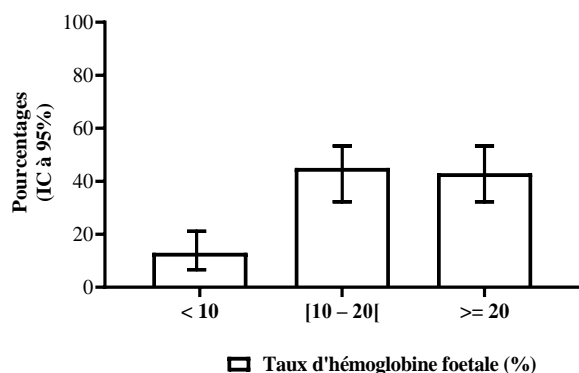


Tableau 1. Description des caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la population d'étude

Variables	Effectifs	Pourcentages
Sexe		
Féminin	44	55
Masculin	36	45
Age au diagnostic (mois)		
< 12	31	38,8
[12 – 36[33	41,2
[36 – 60[8	10
≥ 60	8	10
Circonstances de diagnostic		
Syndrome pieds-mains	40	50,0
Anémie sévère	26	32,5
Infections	13	16,3
Dépistage volontaire	11	13,8
Crises douloureuses	7	8,8
Autres circonstances	3	3,8
Signes cliniques à la première consultation		
Pâleur conjonctivale	34	42,5
Ictère des sclérotiques	24	30
Ballonnement abdominal	19	23,8
Fièvre inexpliquée	19	23,8
Splénomégalie	8	10
Tuméfaction des amygdales	2	2,5
Hépatomégalie	1	1,3
Causes d'hospitalisation		
Accès palustre	50	62,5
Anémie sévère	42	52,5
Crise douloureuse	33	41,3
Infection respiratoire	8	10
Infection ostéoarticulaire	7	8,8
Autres	8	10

Taux d'hémoglobine fœtale

Le taux moyen d'hémoglobine fœtale était de $19,9 \pm 9,1\%$. Les enfants ayant un taux d'hémoglobine fœtale supérieur à 20% représentaient 42,5% (IC à 95% : 32,3 – 53,4) de la population tandis que ceux ayant un taux inférieur à 10% représentaient 12,5% (IC à 95% : 6,9 – 21,5) de la population (Figure 1).



IC : Intervalle de confiance

Figure 1. Répartition de la population d'étude en fonction du taux d'hémoglobine fœtale (avec intervalle de confiance à 95%).

Taux d'hémoglobine fœtale et sévérité clinique

Il n'y avait pas d'association significative entre les circonstances de découverte et le taux d'hémoglobine fœtale ($p = 0,889$). Le syndrome pieds-mains et l'anémie sévère étaient les principales circonstances de découvertes aussi bien chez les enfants ayant un taux d'hémoglobine fœtale inférieur à 10% que chez ceux avec un taux supérieur à 10% (Tableau 2).

Tableau 2. Répartition du taux d'hémoglobine fœtale en fonction de l'âge et des circonstances de découverte de la drépanocytose.

Variables	Hémoglobine F		Valeur p
	< 10%	≥ 10%	
Age au diagnostic (mois), n (%)			
< 12	4 (40)	27 (38,6)	0,019
[12 – 36[2 (20)	31 (44,3)	
[36 – 60[4 (40)	4 (5,7)	
≥ 60	0 (0)	8 (11,4)	
Circonstances de découverte, n (%)			
Syndrome pieds-mains	5 (50)	35 (50)	0,889
Anémie sévère	5 (50)	21 (30)	
Infections	2 (20)	11 (15,7)	
Crises douloureuses	0 (0)	7 (10)	
Dépistage volontaire	1 (10)	10 (14,3)	
Autres circonstances	0 (0)	3 (4,3)	

Le nombre moyen d'hospitalisation était de 4,1, 3,8 et 1,8 respectivement pour les enfants ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10%, compris entre 10% et 20% et supérieur à 20%. Cette différence étant statistiquement significative ($p = 0,0007$). De même, le nombre de transfusions était associé significativement ($p = 0,0001$) au taux d'hémoglobine fœtale (Figure 2).

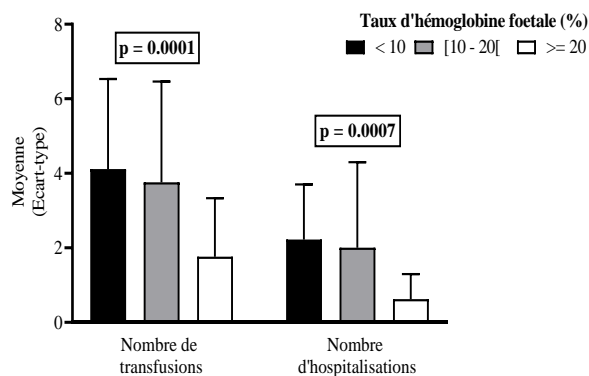


Figure 2. Description du nombre d'hospitalisation et du nombre de transfusions en fonction du taux d'hémoglobine fœtale des patients

DISCUSSION

La drépanocytose homozygote est greffée de nombreuses complications qui altèrent la qualité de vie des patients et augmentent le taux de mortalité. L'hémoglobine fœtale présente de plus en plus un intérêt pour la réduction de ces complications chez ces patients. Nous rapportons dans cette étude le taux d'hémoglobine fœtale et sa relation avec la sévérité clinique de la maladie dans une population d'enfants drépanocytaires. Près de 9 enfants sur 10 avaient

un taux d'hémoglobine fœtale supérieur à 10%, et l'augmentation de ce taux était associé significativement à une diminution du nombre d'hospitalisations et de transfusions sanguines.

Plusieurs études ont rapporté le taux d'hémoglobine fœtale chez les patients drépanocytaires. Diop et al. au Sénégal et Fatunde et al. au Nigéria ont rapporté des taux respectifs d'hémoglobine fœtale supérieur à 10% chez 25% et 17% [8,9]. Ces taux sont inférieurs au 87,5% retrouvé dans notre étude. Ce résultat semble paradoxal car en effet, l'haplotype sénégalais du gène de la beta-globine devrait être associé à un niveau plus élevé d'hémoglobine fœtale. Ceci remettrait davantage en question la répartition des origines géographiques des différents haplotypes de ce gène tel que relevé par certains auteurs [10]. En effet, dans une autre étude menée dans la population camerounaise, l'haplotype dominant était l'haplotype du Bénin, tandis que l'haplotype camerounais serait plus fréquent au Soudan. Une nouvelle cartographie de la distribution de ces haplotypes permettrait de mieux comprendre la dynamique de cette maladie sur le continent africain. La différence observée entre les taux d'hémoglobine fœtale pourrait également s'expliquer par la différence d'âge entre nos populations d'étude. Les patients adultes étaient inclus dans l'étude menée au Sénégal. Il a été démontré que le taux d'hémoglobine fœtale diminuait progressivement après la naissance pour laisser place à l'hémoglobine A, du fait du changement transcriptionnel des progéniteurs des érythroïdes définitifs de la gamma-globine à la beta-globine [5]. L'implication qui en découle est la réduction significative de la sévérité de la maladie pendant l'enfance.

Les complications les plus fréquentes dans notre population d'étude étaient l'infection par le plasmodium, l'anémie sévère et les crises douloureuses. Ces trois éléments représentaient également les principales circonstances de découverte de la maladie. Un résultat similaire a été retrouvé par Diop et al. au Sénégal, où les crises vaso-occlusives avaient été retrouvées chez 90% des patients au cours du suivi et l'infection chez 73,3% [8]. Cependant, l'infection la plus fréquente dans cette population était l'infection broncho-pulmonaire et ORL, tandis que dans notre étude l'accès palustre était l'infection la plus fréquente. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le Sénégal est une zone de transmission saisonnière du paludisme, réduisant ainsi la probabilité pour ces enfants d'être infecté par le Plasmodium, tandis que notre étude a été menée en zone de transmission annuelle du paludisme [11]. Ainsi, la place du paludisme dans les étiologies des fièvres chez les enfants drépanocytaires devrait être davantage considérée, surtout dans les zones où la transmission est continue, ou pendant les pics dans les zones de transmission saisonnière.

Nous avons retrouvé une association significative entre le taux élevé d'hémoglobine fœtale et le faible nombre d'hospitalisations. Cette différence était plus accentuée pour le groupe d'enfants ayant un taux d'hémoglobine fœtale supérieur à 20%. Bien que notre étude soit parmi les rares études menées au Cameroun sur la relation entre le taux d'hémoglobine fœtale et la sévérité clinique de la drépanocytose, plusieurs travaux sur cette relation ont été

menés dans d'autres pays. Au Nigéria et en Uganda, il y avait aussi une corrélation significative entre le taux d'hémoglobine fœtale et la diminution du nombre d'hospitalisations et de transfusions [9,12]. Cependant, une autre étude menée dans une population adulte nigériane a retrouvé que la différence de sévérité clinique entre les patients ayant un taux d'hémoglobine fœtale élevée et ceux avec un taux faible n'était pas statistiquement significative [13]. Ceci laisse penser que l'effet de l'hémoglobine fœtale sur la sévérité serait proportionnel à son taux chez le patient, car les personnes adultes ont un taux plus faible que les enfants. C'est ainsi que dans notre étude, le nombre d'hospitalisations et le nombre de transfusions diminuaient progressivement de la première catégorie (< 10 %) à la dernière catégorie (\geq 20%) d'hémoglobine fœtale. L'évaluation du taux d'hémoglobine fœtale au début de la prise en charge du patient pourrait permettre une meilleure appréciation du pronostic en termes de complications. De plus, les interventions permettant d'augmenter ce taux permettraient d'améliorer ce pronostic. Des essais cliniques contrôlés et randomisés sont cependant nécessaires pour évaluer l'effet de ces interventions en contexte réel, afin de promouvoir davantage leur utilisation.

Cette étude présente néanmoins quelques limites. La première est l'absence d'analyse multivariée permettant d'exclure l'effet des facteurs de confusion liés aux associations retrouvées. Une autre limite est l'absence de standardisation de la méthode de dosage de l'hémoglobine fœtale.

CONCLUSION

Le taux d'hémoglobine fœtale est élevé chez les enfants drépanocytaires âgés entre 2 et 18 ans suivi au CME/FCB. Près de 9 enfants sur 10 ayant un taux supérieur à 10%. Les principales complications qui constituent aussi les principales circonstances de découverte sont les crises vaso-occlusives, l'anémie et les infections, avec comme infection prédominante l'accès palustre. Il y a une association significative entre le taux élevé d'hémoglobine fœtale et la réduction du nombre d'hospitalisations et de transfusion sanguine au cours du suivi des enfants. Les interventions visant à augmenter ce taux d'hémoglobine fœtal pourraient améliorer le pronostic de ces enfants.

Remerciements

Nous remercions tout le personnel médical et paramédical du service d'hématologie-oncologie du CME/FCB pour leur appui à la collecte des données de la présente étude. Nos remerciements vont également aux enfants suivis et à leurs parents pour leur participation volontaire à ce travail.

Contribution des auteurs

Eng Yann Chris Mannel: rédaction, recherche bibliographique, collecte de donnée

Nko'o Amvene Michael: rédaction, recherche bibliographique

Awana Armel P: rédaction, recherche bibliographique

Seme Engoumou Ambroise: recherche bibliographique

Pondy Angèle : recherche bibliographique

Koki Ndombo Paul: recherche bibliographique, correction

Obama Marie Thérèse : recherche bibliographique, correction

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer

RÉFÉRENCES

1. Regional Committee for Africa 56. Sickle-Cell Disease in the African Region: Current Situation and the Way Forward Report of the Regional Director [Internet]. WHO. Regional Office for Africa; 2006 [cité 18 déc 2021]. Report No.: AFR-RC56-17. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/92663>
2. Bégué P, Castello-Herbretreau B. [Severe infections in children with sickle cell disease: clinical aspects and prevention]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. sept 2001;8 Suppl 4:732s-41s.
3. Chemegni BC, Bamzok EO, Sack FN, Ngouadjeu E, Mbanya D. Morbidité et Mortalité chez les Patients Drépanocytaires au Service d'Hématologie de l'Hôpital Central de Yaoundé. Health Sci Dis. 9 févr 2018;19(1 (Suppl)).
4. WHO. Sickle-cell anaemia, Report by secretariat [Internet]. Geneva: WHO; 2006 avr p. 5. Report No.: A59/9. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/19977>
5. Sankaran VG, Orkin SH. The Switch from Fetal to Adult Hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med. janv 2013;3(1):a011643.
6. Yanda ANA, Ngo-Um SS, Hassanatou OI, Nansseu JR, Tatah SA, Seungue JM, et al. Clinical and Biological Profile of Patients Treated with Hydroxyurea at the Mother and Child Center of Chantal Biya Foundation. Health Sci Dis. 21 mars 2020;21(4).
7. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 27 nov 2013;310(20):2191.
8. Diop S, Thiam D, Cisse M, Toure-Fall AO, Fall K, Diakhate L. New results in clinical severity of homozygous sickle cell anemia, in Dakar, Senegal. Hematol Cell Ther. nov 1999;41(5):217-21.
9. Fatunde OJ, Scott-Emuakpor AB. Foetal haemoglobin in Nigerian children with sickle cell anaemia. Effect on haematological parameters and clinical severity. Trop Geogr Med. juill 1992;44(3):264-6.
10. Wonkam A, Ngo Bitoungui VJ, Vorster AA, Ramesar R, Cooper RS, Tayo B, et al. Association of Variants at BCL11A and HBS1L-MYB with Hemoglobin F and Hospitalization Rates among Sickle Cell Patients in Cameroon. PLoS ONE. 25 mars 2014;9(3):e92506.
11. U.S. President's Malaria Initiative Senegal Malaria Operational Plan FY 2020. Retrieved from (www.pmi.gov).
12. Mpalampa L, Ndugwa CM, Ddungu H, Idro R. Foetal haemoglobin and disease severity in sickle cell anaemia patients in Kampala, Uganda. BMC Blood Disord. 7 sept 2012;12:11.
13. Kotila TR, Fawole OI, Shokunbi WA. Haemoglobin F and clinical severity of sickle cell anaemia among Nigerian adults. Afr J Med Med Sci. déc 2000;29(3-4):229-31.