

■ ASSOCIATION DREPANOCYTOSE-DEFICIT EN G-6-PD : ■ prévalence et influence sur le profil évolutif

DIOP S., THIAM D., SENE A., CISSE M., FALL K., TOURE-FALL AO., SOW O., DIAKHATE L.

RESUME

La drépanocytose et le déficit en G-6-PD sont deux anomalies génétiques retrouvées avec des prévalences similaires de 8 à 10 % au Sénégal. Notre objectif était de déterminer la prévalence du déficit en G-6-PD et de rechercher une influence éventuelle sur le profil évolutif de la drépanocytose. Nous avons ainsi mené une étude prospective transversale chez 319 porteurs de Hb S et chez 318 sujets normaux appariés selon l'âge et le sexe. Nous avons ensuite comparé le profil évolutif chez les drépanocytaires SS déficients en G-6-PD (N=11) et non déficients (N=19) suivis pendant un an. Le dosage de l'activité de la G-6-PD a été réalisé par méthode spectro-photométrique. En cas d'hyper-réticulocytose, nous avons utilisé la technique de micro-centrifugation de Herz pour éviter le risque qu'un déficit réel soit masqué par les jeunes globules rouges. Nous avons trouvé un déficit en G6-PD significativement plus élevé chez les drépanocytaires (21,6 %) que chez les témoins (12,3 %) avec $p = 0,001$. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant le nombre de crises vaso-occlusives, le nombre de transfusions, le nombre d'épisodes infectieux, le nombre de complications chroniques, le retentissement sur l'activité du patient et enfin l'index de sévérité globale.

Mots clés : G-6-PD, drépanocytose, hémoglobinopathie, anémie.

SUMMARY

Prevalence of G-6-PD deficiency in sickle cell disease patients in Dakar

Sickle cell disease and G-6-PD deficiency have similar prevalence of 8 to 10% in Senegalese population. The interaction between the two genes was investigated in 319 sickle cell patients and in 318 subjects without HbS. Clinical severity of the disease was compared in

homozygous sickle cell patients (11 with G-6-PD deficiency and 19 without deficit). The activity of G-6-PD was estimated spectrophotometrically. In homozygous sickle cell patients, the G-6-PD status was assessed after the reduction of the reticulocyte number following the microcentrifugation method of Herz. We found that prevalence of G-6-PD deficiency was higher in sickle cell patients (21.6%) than in normal subjects (12.3%) with $p = 0.001$. No difference was found in the two groups concerning number of vaso-occlusive crisis, number of transfusion, frequency of infectious episodes, number of chronic complications, disturbances on patient's activity and total index severity.

Key words : G-6-PD deficiency, sickle cell disease, hemoglobinopathy, anaemia.

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie autosomique caractérisée par une mutation au niveau de 6^o codon de la chaîne Bêta de l'hémoglobine, GAG étant remplacé par GTG. La G-6-PD est une enzyme de la glycolyse anaérobie qui ne participe que pour 10 % dans la production de l'énergie nécessaire au globule rouge, mais qui reste l'enzyme clé pour la régénération du glutathion réduit, indispensable à la protection du globule rouge contre l'oxydation. L'étude de l'association de ces deux anomalies congénitales du globule rouge revêt un intérêt triple.

Au plan épidémiologique : leurs prévalences sont à des taux comparables au Sénégal, 8 à 10 % selon les auteurs (4, 7, 8) alors qu'elles sont portées par des gènes différents et sont donc transmises de façon indépendante.

Au plan diagnostique l'existence d'un déficit en G-6-PD pourrait expliquer le caractère symptomatique de certains porteurs du trait drépanocytair (14), mais elle peut également être de diagnostic difficile chez les homozygotes car

Service d'hématologie et d'immunologie de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

souvent masqué par la réticulocytose permanente.

Au plan thérapeutique, la reconnaissance des drépanocytaires porteurs du déficit en G-6-PD permettrait de prendre les mesures préventives adéquates par rapport à la prise éventuelle de médicaments oxydants.

C'est pour toutes ces raisons que nous avons mené ce travail qui avait pour objectifs de comparer la prévalence du déficit en G-6-PD chez nos patients drépanocytaires par rapport à des sujets normaux, et de comparer le profil évolutif chez les drépanocytaires de sexe masculin déficients ou non en G-6-PD.

PATIENTS ET METHODES

Patients

Un échantillon de 319 patients porteurs de l'HbS a été recruté de façon aléatoire et systématique entre mai 1996 et août 1998. Leur diagnostic a été confirmé par test d'Emmel et électrophorèse de l'Hb à pH alcalin et acide. Il s'agissait de 245 AS, 10 SC et 55 SS. Ils ont été appariés selon l'âge et le sexe à 318 sujets normaux recrutés dans les mêmes conditions. L'absence d'hémoglobine S ou d'anémie a été vérifiée chez ces derniers après test d'Emmel et hémogramme.

Méthodes

Il s'est agi d'une étude prospective. Les variables concernant l'âge et le sexe ont été recueillies.

Un prélèvement veineux a été réalisé à jeun et recueilli sur un tube contenant de l'EDTA comme anticoagulant. L'Hémogramme a été réalisé grâce à un compteur automatique de type coulter T660. Le taux de réticulocytes a été déterminé après coloration au bleu de crésyl brillant. Le dosage de l'activité de la G-6-PD a été réalisé par méthode spectro-photométrique (spectrophotomètre type RA 50). Le réactif utilisé à cet effet est celui du laboratoire Randox.

Chez les drépanocytaires SS et SC, la technique de micro-centrifugation décrite par HERZ et Coll (5) a permis de réduire l'excédent de réticulocytes qui peut masquer un déficit réel chez ces sujets. Les valeurs normales de l'activité de la G-6-PD sont de 3,4 à 8 UI/d'Hb.

Les drépanocytaires homozygotes ont été ensuite divisés en deux groupes selon qu'ils soient porteurs ou non d'un

déficit en G-6-PD. Le profil évolutif de ces deux groupes a été comparé en se basant sur un index de sévérité qui est égal à la somme des scores obtenus à partir des paramètres ci-dessous :

• *L'âge*

- moins de 20 ans : score 2,
- 20 à 40 ans : score 1,
- plus de 40 ans : score 0.

• *Les crises vaso-occlusives de plus de 48 h* (nombre par an)

- absentes : score 0
- 1 à 2 fois : score 1
- plus de 2 fois : score 2.

• *Les épisodes infectieux durant l'année de suivi*

- absentes : score 0
- 1 fois : score 1
- 2 fois ou sévères : score 2.

• *Les antécédents de transfusion*

- absents : score 0
- 1 à 2 fois : score 1
- plus de 2 fois : score 2.

• *Complications chroniques*

- présentes : score 2
- absentes : score 0

• *Retentissement sur l'activité du patient*

- activité normale : score 0
- activité perturbée : score 2.

Analyse statistique

Les moyennes ont été calculées avec un intervalle de confiance à 95 %. Le test du chi-carré a permis le croisement des variables qualitatives. L'analyse de variance a été réalisée par le test t de student et le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

RESULTATS

1 - La répartition des patients et des témoins selon les différentes tranches d'âge et selon le sexe ne montre aucune différence significative entre la population drépanocytaire et les témoins, ce qui permet leur comparaison (tableaux I et II).

Tableau I : Répartition des patients et des témoins selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	Drépanocytaires	Témoins	P
0-9 ans	6 (1,9 %)	8 (2,5 %)	0,58
10-19 ans	48 (15 %)	49 (15,4 %)	0,89
20-29 ans	124 (38,9 %)	131 (41,2 %)	0,55
30-39 ans	79 (24,8 %)	82 (25,8 %)	0,76
40-49 ans	51 (16 %)	40 (14,6 %)	0,21
50 ans	11 (3,4 %)	8 (2,5 %)	0,49

Tableau II : Répartition des patients et des témoins selon le sexe

Sexe	Drépanocytaires	Témoins	P
Féminin	176 (55,2 %)	177 (55,7 %)	0,9
Masculin	143 (44,8 %)	141 (44,3 %)	0,9
Total	319 (100 %)	318 (100 %)	

2 - L'hémogramme

Nous avons noté une anémie sévère, une hyperleucocytose et l'augmentation du taux des réticulocytes chez les drépanocytaires SS alors que l'anémie et l'hyper-réticulocytose étaient discrètes chez les drépanocytaires SC. Les différents paramètres étaient normaux aussi bien pour les sujets AS que pour les témoins (tableau III).

Tableau III : L'hémogramme et le taux des réticulocytes chez les drépanocytaires (en fonction du phénotype) et chez les témoins

Témoins	AS	SC	SS
GR ($10^6/mm^3$) 4,58	4,4	3,9	2,8
GB ($/mm^3$) 6.173	6.150	8.380	13.840
Hb (g/dl) 13,3	11,9	10,6	7
Ht (%) 38,1	37,3	34	25,4
VGM (fL) 83,2	83,6	87,4	88,2
TCMH (pg) 27,8	26,8	27,4	27,9
CCMH (%) 31,8	31,6	31,2	30,6
Réticulocyte ($/mm^3$) 23,789	40.721	116.872	147.990

3 - Activité de la G-6-PD

Le dosage de l'activité de la G-6-PD a retrouvé 69 déficients, soit 21,63 % parmi les drépanocytaires contre 39 déficients soit 12,3 % chez les témoins (tableau IV).

Tableau IV : Prévalence du déficit en G-6-PD chez les drépanocytaires par rapport aux témoins

	Déficients	Non déficients
Drépanocytaires	69 (21,63 %)	250 (78,37 %)
Témoins	39 (12,3 %)	279 (87,7 %)
Total	108	529

Le nombre de déficient a été retrouvé plus important dans la population drépanocytaire que chez les témoins ($P = 0,001$)

4 - Répartition des déficients en fonction du phénotype

En considérant le phénotype dans la population drépanocytaire la répartition des déficients était de :

- 10 % chez les sujets SC, soit 1 cas sur 10,
- 19,7 % chez les AS, soit 50 cas sur 254,
- et 32,7 % chez les SS, soit 18 cas sur 55.

5 - Influence du déficit en G-6-PD sur le profil évolutif

Trente (30) drépanocytaires SS de sexe masculin ont été suivis durant une année : 11 d'entre eux étaient déficients en G-6-PD et 19 étaient non déficients. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant le nombre de crises vaso-occlusives, le nombre de transfusions, le nombre d'épisodes infectieux, le nombre de complications chroniques et le retentissement sur l'activité du patient et enfin l'index de sévérité globale (tableau V).

Tableau V : Influence du déficit en G-6-PD sur le profil évolutif de la drépanocytose SS

	Déficients (N = 11)	Non déficients (N = 19)	P
Score CVO	1,54 ± 0,68	1,36 ± 0,76	0,52
Score transfusion	0,18 ± 0,40	0,21 ± 0,53	0,9
Score infection	1,18 ± 0,06	0,73 ± 0,65	0,07
Score complication	0,36 ± 0,12	0,54 ± 0,27	0,43
Score activité	1,09 ± 1,04	0,76 ± 0,8	0,11
Index de sévérité	5,9 ± 2,6	4,8 ± 1,2	0,15

DISCUSSION

La drépanocytose et le déficit en G-6-PD sont deux anomalies génétiques du globule rouge, responsables d'anémie hémolytique. Leur association chez le même patient mérite d'être reconnue afin de mieux adapter la prise en charge. Ce travail nous a permis de retrouver une plus grande prévalence du déficit en G-6-PD chez les drépanocytaires par rapport à des sujets indemnes d'hémoglobinoses S. Des résultats similaires ont été également retrouvés au Ghana (6), au Kenya (9) en Arabie Saoudite (3) et en Turquie (1). D'autres travaux réalisés au Brésil (11) et aux USA (12) n'ont pas retrouvé de différence significative dans la prévalence du déficit en G-6-PD en présence ou en l'absence d'hémoglobinoses S. Ces divergences s'expliquent par divers facteurs : d'abord ces études ont été réalisées sur des populations génétiquement différentes, ensuite les échantillons étudiés étaient de taille et de structure différentes et enfin les méthodes de détection de l'activité de la G-6-PD étaient souvent différentes. Concernant ces méthodes, la grande difficulté consiste à diagnostiquer un déficit chez les drépanocytaires SS du fait de la régénération médullaire qui met en circulation de jeunes globules rouges ayant une activité G-6-PD normale. La technique par micro-centrifugation que nous avons utilisée, décrite depuis 1970 par HERZ (5) a été validée comme étant simple, rapide et efficace. La plus grande prévalence du déficit en G-6-PD chez les drépanocytaires par rapport aux témoins ne peut être expliquée ni par le simple hasard, ni par une éventuelle liaison de ces gènes puisqu'on sait que la G-6-PD est codé par un gène du chromosome X et l'hémoglobine S par le gène Bêta S, situé sur le chromosome 11. Les interactions entre ces deux anomalies surviendraient ainsi sous l'influence de certains facteurs environnementaux. PIOMELLI (9) a retrouvé dans sa série que la prévalence du déficit en G-6-PD était identique chez les drépanocytaires SS et les sujets normaux à la naissance, et que la plus grande fréquence de déficients se retrouvait surtout après la naissance. Ces observations soulignent la probabilité d'interactions qui surviendraient sous l'influence de facteurs environnementaux. Parmi ces facteurs, le paludisme joue un rôle primordial. L'interaction entre drépanocytose et G-6-PD pourrait être due à un avantage sélectif vis-à-vis du paludisme.

ROTH (10) a démontré l'incapacité du plasmodium à se développer dans les globules rouges déficients en G-6-PD. Récemment, CAPPADORO (2) a expliqué la protection des sujets déficients en G-6-PD contre le paludisme par la

phagocytose précoce de ces globules rouges parasités par le *Plasmodium falciparum*. L'hypothèse de l'avantage sélectif vis-à-vis du paludisme de ces deux anomalies du globule rouge reste valable dans les régions à endémie palustre comme le Sénégal, mais d'autres facteurs existent certainement pour expliquer l'association de ces deux anomalies dans d'autres régions du monde.

La prévalence du déficit en fonction du phénotype a retrouvé une plus grande fréquence respectivement chez les sujets SS, AS et enfin SC. La différence de taille des différents groupes ne nous permet pas de conclure, il serait intéressant de pouvoir étudier sur des échantillons homogènes l'influence du phénotype de la drépanocytose sur la prévalence du déficit en G-6-PD.

La comparaison du profil évolutif des drépanocytaires SS déficients ou non en G-6-PD a permis de retrouver une absence d'influence de l'enzymopathie sur la sévérité de la maladie chez nos patients. Plusieurs auteurs se sont intéressés à cet aspect du problème et les conclusions sont divergentes. ZNAIDI a rapporté un cas d'hémolyse survenant chez un drépanocyttaire hétérozygote AS déficient en G-6-PD (12). Pour certains, le déficit en G-6-PD aurait un effet protecteur puisque l'absence d'activité enzymatique pourrait contribuer à la disparition prématurée des globules rouges, ce qui engendrerait la mise en circulation d'une nouvelle génération de cellules jeunes circulantes.

PIOMELLI (9) avance que ces deux anomalies semblent s'atténuer mutuellement: la drépanocytose rendant le déficit enzymatique moins apparent à tel point que le génotype déficient semble être masqué. La plupart des études confirment nos résultats et ne retrouvent pas d'influence du déficit en G-6-PD sur la sévérité de la maladie (12, 13). En plus de la régénération médullaire compensatrice, l'hypothèse avancée pour expliquer cette absence d'influence est la moindre sévérité de la forme génétique, le type A-, de déficit en G-6-PD qui est retrouvée chez le noir. Nos résultats ne doivent cependant pas faire masquer le fait que l'association drépanocytose-déficit en G-6-PD comporte des risques potentiels évidents. En effet, la plupart des médicaments utilisés par les drépanocytaires sont oxydants et donc susceptibles d'entraîner une hémolyse chez les déficients. Il s'avère donc utile de dépister le déficit en G-6-PD chez les drépanocytaires afin d'en déduire des mesures préventives et thérapeutiques.

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de retrouver une plus grande prévalence du déficit en G-6-PD dans la population drépanocytaire par rapport à des sujets normaux, dans une région

où le paludisme sévit à l'état endémique. Elle nous a permis en outre de reconnaître les drépanocytaires déficients en G-6-PD, afin de mieux appréhender leur profil évolutif et de prendre des mesures préventives adéquates pour leur suivi.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AKOGLU T., OZER FL, AKOGLU E.
The coincidence of G-6-PD deficiency and Hb S gene in Cukuroya Province, Turkey.
Am. J. Epidemiol., 1986, 123 : 677 - 680.
- 2 - CAPPADORO M., GIRIBALDI G., O'BRIEN E., TURRINI F., MANNU F. and al.
Early phagocytosis of G-6-PD deficient erythrocytes parasited by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency.
Blood, 1998, 92, 2527 - 2534.
- 3 - EL HAZMI MAF, WARSY AS.
Interaction between G-6-PD and sickle cell gene in Saudi Arabia.
Trop. Geogr. Med., 1987, 3932 - 35.
- 4 - GAYE A.K.
Contribution à l'étude médico-sociale de la drépanocytose en milieu scolaire Sénégalais.
Thèse Médecine, n°45, Dakar, 1986.
- 5 - HERZ F., KAPLAN E. SCHEYE ES.
Diagnosis of erythrocyte G-6-PD deficiency in the negro male despite hemolytic crisis.
Blood, 1970, 35 : 90 - 93.
- 6 - LEWIS RA., KAY RW, HATHORN M.
Sickle cell disease and glucose-6-phosphate deshydrogenase.
Acta Hematol. 1966, 36 : 399 - 411.
- 7 - PALES L., LINHARD J.
Sicklémie en AOF.
Direction générale de la santé publique, Dakar, 1951, p 1 - 34.
- 8 - PENE P., SANKALE M., LINHARD J., BERNOU J.C., DIEBOLT G., GUEYE I.
Etude de l'évolution du paludisme rural africain en fonction des glucose-6-Phosphate deshydrogénases.
Méd. Afr. Noire, 1967, 6 : 257-259.
- 9 - PIOMELLI S., RENDORF CA, ARZANAN MT, CORASH
Clinical and biochemical interactions of G-6-PD deficiency and sickle cell anemia.
N. Engl. J. Med., 1972, 286 : 213-217.
- 10 - ROTH EF, REVENTOS-SUAREZ C., RINALDI A.
Glucose-6-Phosphate Deshydrogenase deficiency inhibits in vitro growth of *Plasmodium falciparum*.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1980, 80 : 298-302.
- 11 - SAAD STO, COSTA FF
Glucose-6-Phosphate Deshydrogenase deficiency in sickle cell disease in Brazil.
Hum. Hered. 1992, 42 : 125-128.
- 12 - STEINBERG MH, DREILING BJ
Glucose-6-Phosphate Deshydrogenase deficiency in sickle cell anemia.
Ann. Intern. Med., 1974, 80 : 217-220.
- 13 - WARSY AS and AL HAZMI M.
Frequency of G6PD deficiency in sickle cell disease : a study in Sauri Arabia.
Hum. Hered. 1986, 35 : 143-145.
- 14 - ZNAIDI R., MAFSIA R., M'RAD A., KASTALLY R., HAFSIA A.
Association d'une drépanocytose hétérozygote et d'un déficit en G6PD : à propos d'un cas.
La Tunisie Médicale, 1995, 73 : 415-417.