

Étude de deux formes de thalassémie chez des Congolais : tare β -thalassémique simple dans une famille et premier cas de β -thalassodrépanocytose avec taux élevé d'hémo- globine A

PAR

M. DE BROE, G. VAN ROS et J. L. MICHAUX

Résumé — Les données cliniques et biologiques concernant les membres d'une famille congolaise dont trois sujets, appartenant à deux générations, sont atteints de la tare thalassémique à l'état hétérozygote sont rapportées et discutées. Il s'agit des premiers cas congolais décrits où des dosages des diverses fractions de l'hémoglobine ont été effectués; les données obtenues montrent qu'il s'agit de β -thalassémie avec hémoglobine A_2 élevée et augmentation légère de l'hémoglobine foetale. Le propositus souffre de crises douloureuses abdominales répétées, qui amenèrent la découverte de la tare thalassémique; ses deux enfants, atteints de la même affection, ne montrent qu'une anémie chronique légère.

A propos du cas d'un autre patient porteur d'un gène thalassémique, la présence parmi les Noirs du Congo de la forme de β -thalassodrépanocytose caractérisée par la persistance d'une fraction d'hémoglobine normale A est pour la première fois démontrée; dans cette forme la persistance de l'hémoglobine A résulte du caractère incomplet de l'action inhibitrice du gène thalassémique sur la synthèse des chaînes β normales de la globine. Malgré la présence d'hémoglobine normale à un taux élevé, 32 p. cent, le sujet, qui n'a jamais reçu de transfusions sanguines, souffre de crises douloureuses ostéo-articulaires répétées et d'une ostéomyélite fémorale; la pathogénie de ces phénomènes est discutée en rapport avec les concentrations intraglobulaires effectives des hémoglobines S et A.

La thalassémie est une affection hémolytique résultant d'une anomalie héréditaire de la synthèse de la partie protéique de la molécule d'hémoglobine, la globine. A l'encontre des hémoglobinoses par anomalie moléculaire, on ne constate dans la thalassémie aucune anomalie de structure d'un des types de chaînes polypeptidiques caractéristiques des hémoglobines normales A, F et A_2 . L'anomalie consiste en fait dans un retard de synthèse d'un des types de chaînes par rapport aux autres, ce qui est interprété comme le résultat de la présence d'un gène mutant au niveau du locus chromosomique réglant le taux de synthèse du type de chaîne affecté (mutation d'un gène régulateur). Il en résulte une insuffi-

sance de synthèse d'une ou de plusieurs des globines normales par rapport à celle de l'hème, ce qui se traduit du point de vue hématologique par une anémie hypochrome avec tendance à l'hémochromatose et réduction de la durée de vie des hématies.

Les expressions phénotypiques de la thalassémie sont multiples; la plupart d'entre elles sont classables en deux grands groupes: les thalassémies alpha et les thalassémies bêta. Les premières semblent les plus rares; elles sont caractérisées par un retard de la synthèse des chaînes polypeptidiques alpha, communes aux trois hémoglobines normales; on y constate de ce fait une insuffisance globale de synthèse des globines, sans modification nette du rapport normal des diverses fractions de l'hémoglobine. Les bêta-thalassémies par contre sont caractérisées par un retard de la synthèse de chaînes spécifiques de la seule hémoglobine A: les chaînes polypeptidiques bêta. L'insuffisance de production de cette fraction principale de l'hémoglobine qui en résulte, entraîne un excès relatif des fractions mineures de l'adulte, les hémoglobines F et A₂, par rapport à l'hémoglobine A.

Après sa découverte aux Etats-Unis chez des immigrants d'origine italienne, puis en Italie même, la thalassémie a d'abord été considérée comme une affection particulière aux populations méditerranéennes. On s'est rendu compte ensuite qu'il s'agit d'une affection héréditaire (Caminopetros, 1938) et que sa dispersion géographique est beaucoup plus étendue: les zones d'incidence forment une véritable ceinture autour du globe (« thalassaemia belt ») comprenant de nombreuses régions tropicales et subtropicales d'Europe, d'Asie, d'Amérique et d'Afrique (Chernoff, 1959, Lehmann et Huntsman, 1966).

En Afrique noire, les premiers cas de thalassémie et de double hétérozygotisme pour la thalassémie et la sicklémie (« microdrépanocytose », « thalassodrèpanocytose ») sont rapportés en 1955 par Edington et Lehmann chez des Ghanéens; ces mêmes affections sont décrites l'année suivante chez les Bantous appartenant à diverses ethnies de la République du Congo par Stijns et Charles (1956); l'étude familiale de leurs cas ne laisse aucun doute quant au diagnostic. Depuis lors, plusieurs travaux signalent la présence de la tare thalassémique dans les populations noires de divers pays d'Afrique. Il s'agit en général de cas sporadiques ne permettant aucune estimation statistique. Un rapport technique de l'Organisation Mondiale de la Santé (1966) fournit un tableau des données provisoirement acceptées concernant le Congo-Brazzaville, la République démocratique du Congo, la Côte d'Ivoire, la Gambie, le Ghana, le Kenya, le Niger, le Nigeria et le Sénégal. La fréquence la plus élevée avancée est de 3 p. cent au Niger; elle est inférieure à

1 p. cent dans les autres cas. Deux rapports fournissent par ailleurs pour un même pays, le Libéria, des incidences plus élevées : 4 à 5 p. cent suivant Neel et ses collaborateurs (1961) sur la base de dosages des fractions de l'hémoglobine et même un thalassémique pour dix sujets dans certaines ethnies du nord du pays suivant Olesen et ses collaborateurs (1959).

En ce qui concerne la République démocratique du Congo, quelques auteurs encore rapportent des cas de thalassémie ou de thalassodrépanocytose après la publication initiale de Stijns et Charles. Dans cette dernière d'ailleurs, outre les deux familles étudiées de manière détaillée, ces auteurs mentionnent la présence de la tare thalassémique dans trente-cinq autres familles congolaises. Les Lambotte-Legrand publient en 1958 les données cliniques de quinze cas de maladie thalassodrépanocytaire à Kinshasa; il s'agit de jeunes enfants dont deux sont atteints d'ostéomyélite à *Salmonella* et un autre de méningite à *Salmonella* également. En 1965, Van Ros et ses collaborateurs, décrivent un cas de thalassodrépanocytose chez un étudiant congolais âgé de 17 ans résidant en Belgique. L'année suivante l'un de nous (Michaux, 1966), dans un travail consacré aux immunoglobulines chez les Bantous, signale la découverte d'une paraprotéine dans les sérums de trois Congolais appartenant à une famille dont trois membres, y compris un des sujets précités, présentent les signes cliniques et hématologiques de la thalassémie mineure. En 1967, Gatti et ses collaborateurs rapportent l'histoire d'une famille congolaise dont trois membres appartenant à trois générations différentes, sont porteurs de la double tare sicklémique-thalassémique avec taux inhabituellement élevés d'hémoglobine alcalirésistante. Notons pour être complets que Vandepitte (1959) signale l'existence, reconnue par Stijns à Kinshasa, d'un enfant atteint de thalassémie majeure typique, mais ce cas n'a jamais fait l'objet d'une publication.

Si l'existence de la tare thalassémique au Congo ne fait aucun doute, son incidence, certainement faible, reste à préciser. Un ordre de grandeur est avancé par Vandepitte et Stijns (1965) se basant sur le nombre de cas de thalassodrépanocytose (45 cas) par rapport à celui des sicklanémies (1.798) détectées durant un laps de temps déterminé d'une part, et sur la fréquence de porteurs du « trait » sicklémique dans la même population d'autre part, soit 26,3 p. cent, ces auteurs estiment à environ trois pour mille l'incidence de la tare thalassémique dans la population de Kinshasa.

L'occasion s'est présentée à nous d'étudier les membres de la famille de thalassémiques déjà mentionnée en 1966 par l'un de nous (J. L. M.) : la première partie de ce travail se rapporte à cette étude. Il s'agit de la première famille congolaise dans laquelle la tare

bêta-thalassémique est détectée directement et non à l'occasion de l'étude familiale d'un cas de thalassodrépanocytose; tous les membres de cette famille sont d'ailleurs dépourvus d'hémoglobine s; c'est de plus la première famille congolaise où la présence de la tare à l'état hétérozygote simple est confirmée par le dosage de l'hémoglobine A₂ par « starch-block électrophoresis ».

On sait par ailleurs que l'expression phénotypique de la thalassodrépanocytose est très variable et que la grande majorité des sujets affectés peuvent être classés en deux grands groupes (Weatherall, 1964) : ceux dont la tare thalassémique supprime totalement ou de manière quasi complète la synthèse de l'hémoglobine A d'une part, ceux chez qui cette inhibition est incomplète d'autre part. Dans le premier cas l'électrophorèse sur papier de l'hémoglobine fournit une image analogue à celle de la sicklanémie homozygote et le syndrome clinique est souvent sévère, tandis que dans le second la fraction d'hémoglobine s s'accompagne d'une fraction d'hémoglobine A dans la proportion de 20 à 30 p. cent, ces derniers cas sont généralement bénins ou asymptomatiques.

Le premier groupe prédomine largement dans les diverses populations où la thalassodrépanocytose est signalée et notamment en Italie (Silverstroni et Bianco, 1963) à la Jamaïque (McIver *et al.*, 1958), à Curaçao (Jonxis, 1965). Aux Etats-Unis, les deux groupes sont rencontrés (Singer *et al.*, 1957; Reynolds, 1962; Marti *et al.*, 1964); dans la série de dix cas de Marti et de ses collaborateurs, quatre sujets sont dépourvus d'Hb A, tandis que le sang de six autres contient de 25 à 30 p. cent de cette hémoglobine.

Chez les Congolais, tous les cas rapportés jusqu'à présent appartiennent au premier groupe : chez tous les sujets étudiés la présence du gène thalassémique inhibe complètement l'expression du gène structurel bêta normal (Stijns et Charles, 1956; Lambotte-Legrand, 1958; Van Ros *et al.*, 1965; Gatti *et al.*, 1967) et la littérature ne rapporte aucun cas de porteur hétérozygote de l'hémoglobine s possédant plus d'Hb s que d'Hb A.

Nous présentons en seconde partie la description du cas d'un Congolais adulte qui, porteur d'une fraction majeure d'Hb s et d'un taux important d'Hb A, est atteint d'un syndrome hémolytique bénin. Ce fait et les autres constatations cliniques et hématologiques montrent qu'il s'agit du premier cas, trouvé au Congo, de syndrome thalassodrépanocyttaire appartenant au second type.

Observations cliniques

Cas 1

N... Michel, mukongo originaire du Bas-Congo, âgé de 44 ans, est admis aux cliniques universitaires Lovanium de Kinshasa en avril 1964 pour douleurs abdo-

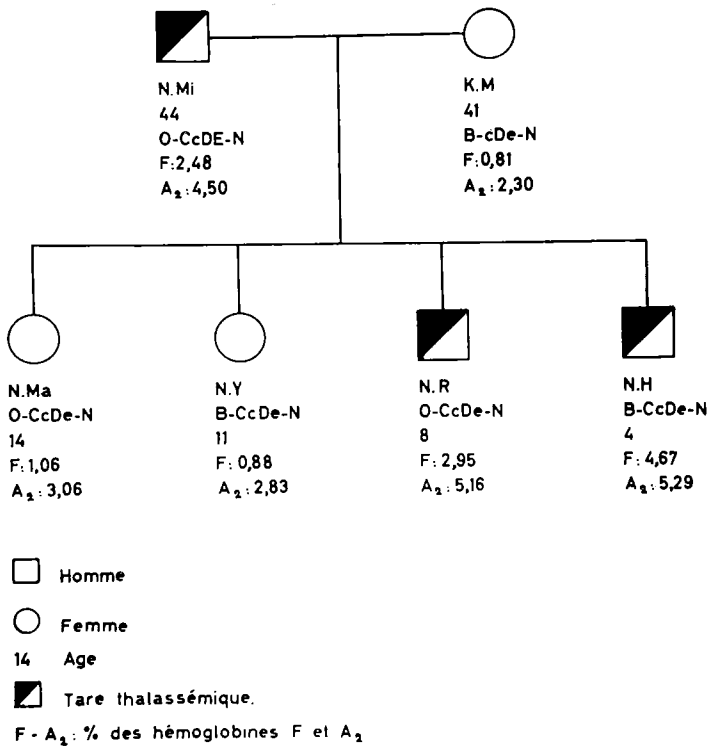
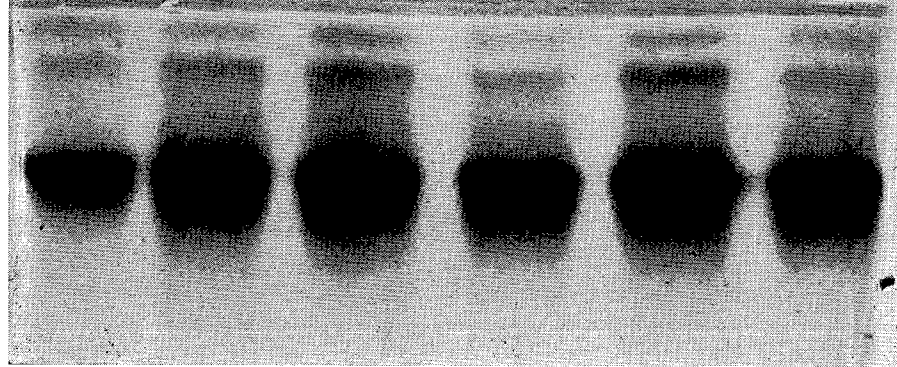


Figure 1
Arbre généalogique de la famille N...



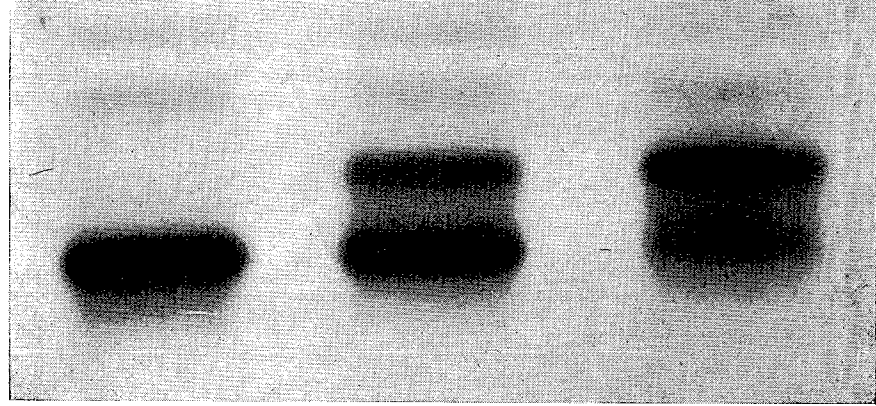
- K... M mère A₂ : 2,30 %
- N... Mi père A₂ : 4,50 %
- N... R 8 ans A₂ : 5,16 %
- N... Y 11 ans A₂ : 2,83 %
- N... H 4 ans A₂ : 5,29 %
- N... Ma 14 ans A₂ : 3,06 %

+ ← | | |

 | | |

 A A₂ NHP

Figure 2
Electrophorogrammes en gel d'amidon alcalin des hémoglobines des membres de la famille N... (NHP: « non haem proteins »).
L'augmentation de l'hémoglobine A₂ est apparente chez le père (N Mi) et chez



- Sujet normal
- Sujet porteur du « sickle cell trait » (A > S)
- Patient (A < S)

+ ← | | | |

 | | | |

 A S A₂ NHP

Figure 3

Electrophorogrammes en gel d'amidon alcalin des hémoglobines du patient F Charles atteint de thalassémie

minales. Depuis 1948, le malade se plaint de crises douloureuses au niveau de l'épigastre et de l'hypochondre droit. D'une durée de une à quatre heures, ces phénomènes douloureux surviennent par période de deux à trois semaines, disparaissent spontanément et ne sont pas rythmées par les repas. Ces crises ont un caractère paroxystique et obligent le malade à s'aliter; l'appétit est cependant conservé. Plusieurs séjours en milieu hospitalier et entre autres aux cliniques universitaires Lovanium en 1960 n'ont pas permis de préciser l'origine de ces douleurs et de découvrir une lésion organique. Il est à noter que la cholécystectomie et l'appendicectomie pratiquées en 1961 dans un centre médical de l'intérieur n'ont apporté aucune amélioration de son état.

L'examen clinique révèle un sujet en bon état de santé apparente, pesant 73 kg pour une taille de 1,72 m. Les conjonctives sont bien colorées; l'examen cardiovasculaire est normal. La palpation de l'abdomen éveille une douleur diffuse dans la région de l'épigastre et de l'hypochondre droit. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.

L'étude radiologique du tube digestif et des voies biliaires ne révèle aucune anomalie morphologique. Les épreuves biologiques des fonctions gastriques et pancréatiques donnent des résultats normaux. La recherche des coproporphyrines et du porphobilinogène dans les urines est négative.

Les examens hématologiques permettent de découvrir une légère anémie hypochrome avec globules rouges de type thalassémique, une élévation de l'hémoglobine A₂ et de l'hémoglobine alcalinorésistante, une augmentation du nombre des réticulocytes, et une résistance accrue des globules rouges aux solutions hypotoniques. La concentration du fer sérique s'élève à 116 mcg p. cent.

L'examen de la moelle sternale, outre des signes d'hyperplasie érythropoïétique d'origine hémolytique, met en évidence une plasmocytose modérée de type réactionnel.

L'étude sérique montre une protéinémie et des tests de floculation normaux ainsi que la présence sur le tracé électrophorétique du sérum d'un trait paraprotéique en position β que les examens immunoelectrophorétiques rattachent à l'antigène IgA (Michaux, 1966). Les radiographies du crâne et du squelette sont indemnes de lésions osseuses. Les recherches d'une infestation parasitaire dans les selles se révèlent négatives.

Etude familiale (tableau et figure 1)

Les parents de notre patient sont vivants et en bonne santé. Sa femme, âgée de 40 ans, a eu neuf enfants dont quatre sont morts en bas âge de cause non précisée. Les cinq enfants restants n'ont pas d'antécédents pathologiques particuliers et n'ont pas été transfusés. Cliniquement ces personnes sont en bonne santé à part l'existence d'une légère anémie chez deux des enfants (N. R. et N. H.). Les examens biologiques montrent d'une part, la tare thalassémique chez ces deux enfants anémiques et d'autre part, des anomalies des immunoglobulines chez les autres enfants (N. V., N. Ma., N. Y.) (Michaux, 1966).

Cas 2

E... Charles, âgé de 24 ans, bantou originaire de Mushie (province de l'Equateur) est hospitalisé dans le service de Médecine interne le 4 octobre 1967 pour un gonflement important de la partie inférieure de la cuisse droite accompagné de fièvre. Le malade raconte que depuis l'âge de trois ans, il souffre périodiquement de douleurs articulaires au niveau des genoux et des coudes. Ces arthralgies sont de courte durée, de trois à quatre jours, entravent la marche et ne s'accompagnent ni de fièvre ni de gonflement. A l'âge de 20 ans, au cours d'une nouvelle poussée d'arthralgies, le patient est hospitalisé, est traité par une thérapeutique antiinflammatoire et les symptômes disparaissent. Cependant deux ans plus tard, après une période de douleurs articulaires du genou gauche, un abcès se forme au niveau de la partie inféro-interne de la jambe gauche et se fistulise à la peau.

Le malade n'a jamais présenté d'ictère et n'a pas reçu de transfusions sanguines. L'interrogatoire concernant sa famille nous apprend que ses parents, de même que trois frères et sœur sont en vie et en bonne santé. Sa femme, âgée de 20 ans, a eu trois enfants dont un est décédé d'anémie à l'âge de 2 ans; les deux autres enfants sont bien portants.

L'examen clinique montre un malade fébrile, amaigri avec un état général altéré. Il n'y a pas de signes évidents d'anémie. L'examen du cœur et des poumons ne révèle rien d'anormal. La paroi abdominale est souple; le foie est de volume normal; une pointe de rate est palpable sous le rebord costal. La cuisse droite est œdématisée, chaude et douloureuse dans son tiers inférieur. Le genou droit est gonflé par un épanchement articulaire rendant sa mobilisation limitée et douloureuse. La partie inférieure du tibia gauche porte la cicatrice de l'ancienne fistule.

Les radiographies du fémur droit mettent en évidence plusieurs foyers d'ostéolyse dans la partie distale de la diaphyse et dans la métaphyse avec formation d'un séquestre. Les clichés radiographiques des tibias montrent des plages d'ostéoporose avec un épaississement de la corticale dans sa partie inférieure. Les données fournies par l'anamnèse et par les examens radiographiques plaident en faveur d'une atteinte ostéomyélique multiloculaire.

Les examens de laboratoire mettent en évidence des signes biologiques inflammatoires par l'existence d'une hyperleucocytose neutrophile, une élévation de la concentration des α_2 -globulines sériques et du fibrinogène plasmatique. L'héogramme révèle une anémie discrète, une réticulocytose normale et des anomalies de la morphologie des érythrocytes : hémoglobine, 11,2 g/100 ml; hématicrite, 39 p. cent; réticulocytes, 23 p. mille; concentration moyenne en hémoglobine, 28,5 p. cent; sur le frottis coloré au May-Grünwald Giemsa, les globules rouges apparaissent sous des formes diverses : annulocytes, anisocytes, poikilocytes et cellules cibles. La recherche de la falciformation des globules rouges par le test d'Emmel est positive. L'électrophorèse sur papier de l'hémoglobine fait apparaître deux fractions hémoglobiniques de migration et de concentration différentes. A pH 8,6, dans un tampon barbital, la fraction la plus anodique correspondant à l'hémoglobine A à une concentration deux fois moindre que la seconde fraction, de migration identique à l'hémoglobine S. Le dosage fractionné des différentes hémoglobines éluées après électrophorèse sur bloc d'amidon donne les valeurs suivantes : hémoglobine A, 32 p. cent; hémoglobine S, 63 p. cent; hémoglobine A₂, 4,26 p. cent. Quant à l'hémoglobine F, dosée après dénaturation alcaline, sa concentration est de 1,54 p. cent.

Des données complémentaires se rapportant à l'état hématologique de ce malade, il faut retenir une sidémie normale à 87 mcg/100 ml, une résistance osmotique accrue des globules rouges aux solutions hypotoniques, une hyperplasie modérée de type inflammatoire des lignées myéloïde et plasmocytaire et une érythropoïèse normale sur le frottis de produit de ponction médullaire. L'activité enzymatique de la glucose-6-phosphate deshydrogénase des globules rouges est normale.

Quant aux autres épreuves biologiques, leur résultat permet d'écarter un diabète, toute atteinte hépatique et rénale et les anomalies du métabolisme phosphocalcique. Les recherches effectuées en vue de mettre en évidence le germe responsable de l'atteinte ostéomyélique n'apportent aucun résultat positif, vraisemblablement en raison de l'administration d'antibiotiques que le malade a reçus antérieurement à son entrée dans le service. Les cultures des produits de ponction des foyers d'ostéomyélite restent stériles. Il en est de même de l'hémoculture. La réaction de Widal est négative hormis une légère agglutination pour l'antigène somatique E.

Les radiographies du thorax ne montrent aucune anomalie cardiopulmonaire. Sur le cliché radiographique du crâne, on note un épaississement de la diploë au niveau des os pariétaux sans striations radiaires. Les autres radiographies du squelette sont indemnes de lésions osseuses.

Les données fournies par ces différents examens permettent de conclure à une ostéomyélite multiloculaire associée à une hémoglobinopathie de type micro-drépanocytaire.

Durant son hospitalisation, le malade est traité par des antibiotiques à large spectre et reçoit, en outre, une transfusion sanguine en raison de l'apparition d'une anémie d'étiologie infectieuse : hémoglobine, 9,3 g/100 ml; hématocrite, 33 p. cent; globules rouges, 3.620.000/mm³; réticulocytes, 21 p. mille. Le malade est transféré dans le service d'orthopédie pour curetage osseux des foyers d'ostéomyélite et mise en place d'un plâtre pelvipédieux.

Discussion

1° *Thalassémie mineure dans une famille congolaise* : Famille N...

La forme la plus fréquente de thalassémie mineure correspond à l'état hétérozygote pour la tare β -thalassémique; son diagnostic biologique s'appuie principalement sur les constatations suivantes :

1) Une hypochromie microcytaire variable avec signes de régénération médullaire accrue (réticulocytose). Le nombre de globules rouges peut être normal, diminué ou même augmenté;

2) Des dysmorphies globulaires sur frottis, particulièrement des poikilocytes caractéristiques (« poikilocytose étrange » de la thalassémie), des cellules-cibles et des hématies à ponctuation basophile;

3) Une concentration de fer sérique dans les limites de la normale malgré l'hypochromie;

4) La diminution de la fragilité osmotique globulaire;

5) Une proportion anormalement élevée de certaines fractions mineures de l'hémoglobine normale (hémoglobines foetale et/ou A₂).

La concentration normale du fer sérique, les signes de régénération globulaire en dehors de tout traitement de l'anémie, les dysmorphies globulaires et le taux anormal d'hémoglobine A₂ distinguent nettement cette forme de thalassémie des anémies hypochromes ferriprives qui constituent la variété d'anémie la plus fréquente en pathologie tropicale; cette dernière provoque d'ailleurs fréquemment une baisse de l'hémoglobine A₂ (Josephson *et al.*, 1958; Flatz *et al.*, 1965; Van Ros, 1966). Par contre la microcytose, la diminution de la fragilité osmotique et un taux anormal d'hémoglobine foetale sont fréquents dans les anémies ferriprives.

Trois des six sujets constituant la famille décrite répondent de manière évidente à ces critères biologiques du trait β -thalassémique : le propositus N... Michel et deux de ses enfants, Roger et Hilaire; ils montrent en effet les anomalies suivantes (tableau 1) : anémie hypochrome modérée sans hyposidérémie, réticulocytose et, chez le propositus, hyperplasie érythroïde médullaire, nombreuses cellules-cibles, poikilocytose « étrange » et, chez le père, nombreuses

TABLEAU
Données hématologiques obtenues chez les membres de la famille N...

Age	Groupes sanguins	Taux d'Hb	Volume globulaire total	Concentration moyenne en Hb	Fer sérique	Type d'Hb	Hb F	Hb A ₂	G-6-PD	Génotype
		g %	%	g %	mcg %		% (1)	% (2)	unités/ml (3)	
N... Mi Père	O-ccDe-N	11,5	40	28,7	116	A	2,48	4,50	2,77	A A Th
K... Ma Mère	B-cDe-N	11,5	39	29,5	52	A	0,81	2,30	1,27 (hétéro-zygote)	A A
N... Ma Fille	O-ccDe-N	11,5	38	30,3	72	A	1,46	3,06	1,40	A A
N... Y Fille	B-ccDe-N	12	41	29,3	78	A	0,88	2,83	1,58	A A
N... R Fils	O-ccDe-N	9,4	35	26,7	90	A	3,08	5,16	0,13 (déficient)	A A Th
N... H Fils	B-ccDe-N	9,4	35	26,7	64	A	5,54	5,29	2,04	A A Th

(1) Taux d'hémoglobine F déterminé par alcalidénaturation suivant Singer *et al.*, 1951.

Taux chez l'adulte sain : moins de 1,7 p. cent.

(2) Taux d'hémoglobine A₂ déterminé photométriquement après élution des fractions de l'hémoglobine séparées par électrophorèse en bloc d'amidon (Kunkel et Wallenius, 1955) en système discontinu de tampons (Van Ros, 1966).

Taux chez l'adulte sain : 2,0 à 3,1 p. cent.

(3) Dosage de la glucose-6-phosphate déshydrogénase érythrocytaire (Frankerd, 1962).

Taux chez les sujets sains non déficients : 1,0 à 2,1 unités/ml.

hématies ponctuées (*). La fragilité osmotique, déterminée uniquement chez le propositus, est diminuée (50 p. cent d'hémolyse à 0,37, g p. cent de NaCl); les trois patients montrent des taux significativement augmentés d'hémoglobine foetale (de 2,5 à 5,5 p. cent pour une limite supérieure de la normale à 0,8 p. cent) et d'hémoglobine A_2 (de 4,50 à 5,29 p. cent pour une limite de 3,1 p. cent). La mère et les deux autres enfants ont des taux normaux de ces fractions et sont dépourvus des autres anomalies thalassémiques mentionnées.

La différence des taux d'Hb A_2 des trois patients par rapport à celle des autres membres de la famille, objectivée par le dosage, est d'ailleurs déjà visible sur les phérogrammes d'hémoglobine (figure 2). Elle constitue en elle-même une forte présomption de la présence de la tare. De telles élévations n'ont en effet été constatées jusqu'à présent que dans deux autres affections rencontrées en Afrique centrale : les anémies mégalo-blastiques et les schistosomiasis.

Dans les anémies mégalo-blastiques les taux d'hémoglobine A_2 peuvent être identiques aux taux élevés rencontrés dans la thalassémie (Josephson *et al.*, 1958). En Afrique les anémies mégalo-blastiques trouvent leur origine dans une carence en acide folique et atteignent surtout les femmes en fin de grossesse ou dans le post-partum ou les sujets souffrant d'hyperhémolyse chronique grave (sicklanémie); elles sont exclues chez nos patients, tant par la clinique que par les données hématologiques, y compris l'examen de la moelle chez les propositus.

Les schistosomiasis non traitées provoquent des épisodes d'hyperhémolyse s'accompagnant dans certains cas d'élévations temporaires des taux des hémoglobines A_2 et F (Van Ros *et al.*, 1967); en ce qui concerne l'Hb A_2 les taux dépassent rarement 4 p. cent avant traitement, avec un maximum rapporté de 4,46 p. cent. Chez nos patients les taux sont plus élevés et ce diagnostic est exclu chez le propositus par les résultats négatifs de multiples examens parasitologiques des selles et des urines.

Du point de vue clinique ces cas correspondent à une tare β -thalassémique classique, avec anémie légère, telle qu'elle est habituellement constatée en dehors de toute surcharge imposée à l'érythropoïèse par une affection intercurrente; le propositus n'est pas porteur de splénomégalie, ni d'anomalies osseuses radiologiques. Il ne fut pas possible de relier les crises douloureuses abdominales présentées durant des années par ce patient à une autre cause que la tare

(*) Dans la β -thalassémie, cette ponctuation serait d'après Fessas (1963) et Huehns et Modell (1967) constituée principalement par les chaînes α de la globine en excès et ayant subi une dénaturation intraglobulaire.

hémolytique dont il est atteint; l'hypothèse d'une cholécystite calculeuse fut notamment exclue formellement: on sait en effet que la thalassémie mineure, comme d'autres processus hémolytiques chroniques, prédispose à la lithiase biliaire; il faut donc admettre qu'il s'agit des crises douloureuses abdominales d'origine vasculaire qui font partie du syndrome commun aux diverses hémolyses chroniques.

Cette famille confirme donc l'existence de la tare β -thalassémique chez le Noir du Congo, avec une expression clinique et biologique qui ne se distingue pas de celle de la majorité des cas méditerranéens; jusqu'à présent la découverte des hétérozygotes simples pour la tare a résulté au Congo de l'étude familiale de sujets apparemment sicklanémiques, mais en fait hétérozygotes doubles pour les gènes de l'Hb s et de la thalassémie: cette étude a démontré l'existence de la tare chez un des parents de ces malades et chez certains collatéraux (Stijns et Charles, 1956). La présente famille, par contre, ne comporte aucun sujet porteur de l'hémoglobine s et comprend par ailleurs les premiers cas chez lesquels l'élévation du taux de l'Hb A₂ a pu être objectivée; or on sait que la β -thalassémie est généralement subdivisée en deux groupes principaux: d'une part, la « β -thalassémie avec Hb A₂ élevée » ou thalassémie de type 1 (Fessas, 1962), dans laquelle l'Hb F est normale ou légèrement augmentée; d'autre part la « β -thalassémie avec Hb F élevée », dans laquelle les taux de cette fraction vont de 5 à 15 p. cent, tandis que l'Hb A₂ est normale ou abaissée, avec rapport Hb A/Hb A₂ normal (β -thalassémie de type 2). Les cas rapportés ici, appartiennent de manière évidente au premier groupe.

Du point de vue ethnique, la famille dont nous relatons l'histoire appartient à la tribu des Bakongo. Appartient également à cette ethnie une partie des familles de thalassodrépanocytaires étudiées par Stijns et Charles (1956); la tare thalassémique a néanmoins été signalée par ces auteurs dans des familles originaires de dix-huit groupes ethniques différents localisés non seulement dans le Bas-Congo, mais également dans l'Equateur, le Kasai et le Katanga, ainsi qu'en Angola et au Congo-Brazzaville: la tare semble donc disséminée dans de nombreux groupes ethniques du Congo.

Le cas du propositus montre par ailleurs l'utilité d'une investigation concernant les anomalies de l'hémoglobine avant de décider d'une intervention chirurgicale chez un sujet de race noire souffrant de crises douloureuses abdominales, *a fortiori* s'il présente des signes d'hyperhémolyse ou de régénération globulaire; cette notion, admise en ce qui concerne les syndromes drépanocytaires, est également valable pour les autres causes d'hémolyse chronique, y compris la thalassémie mineure.

2° *Thalassodrépanocytose avec persistance de l'hémoglobine A chez un Congolais* : E... Charles.

La β -thalassodrépanocytose se différencie en deux variétés biologiques suivant la présence ou l'absence d'une importante fraction d'hémoglobine normale A identifiable à l'électrophorèse sur papier. Dans le premier cas le tracé électrophorétique met en évidence une bande d'hémoglobine A, distincte de l'hémoglobine S, représentant 15 à 30 p. cent de la concentration totale de l'hémoglobine (Weatherall, 1965). Cette forme résulte d'une inhibition incomplète de la synthèse des chaînes β normales de l'hémoglobine A sous l'influence d'un gène thalassémique. Dans la seconde variété, le tracé électrophorétique n'est pas différenciable de celui obtenu dans la sicklanémie : l'inhibition de la synthèse des chaînes β normales et donc de l'hémoglobine A est dans cette forme complète ou quasi complète. La question de savoir si ces deux types électrophorétiques de la β -thalassodrépanocytose résultent de l'action de gènes thalassémiques différents ou de celle d'un même gène en présence de facteurs modificateurs différents n'est actuellement pas résolue (Weatherall, 1965); malgré le petit nombre de familles comportant plusieurs thalassodrépanocytaires décrites jusqu'à présent, il semble néanmoins certain que ce caractère est transmis de manière invariable dans une famille déterminée.

Les deux types biologiques de la thalassodrépanocytose semblent de fréquence inégale; la plupart des rapports signalent une prédominance de la forme sans hémoglobine A, notamment en Italie (Silverstroni et Bianco, 1963) et chez les Noirs des États-Unis (Singer *et al.*, 1955), de la Jamaïque (McIver *et al.*, 1958) et de Curaçao (Jonxis, 1965). Aux États-Unis deux travaux décrivent néanmoins des séries où la forme avec hémoglobine A prédomine, soit six cas sur dix (Marti *et al.*, 1964) et huit cas sur onze (Weatherall, 1964). Au Congo, seuls des cas appartenant à la variété sans hémoglobine A ont été rapportés (Stijns et Charles, 1956; Lambotte-Legrand, 1958; Van Ros *et al.*, 1965; Gatti *et al.*, 1967); leur diagnostic différentiel avec la sicklanémie repose principalement sur l'étude familiale des hémoglobines. Notre observation relate les données du premier cas congolais connu avec inhibition partielle de la production de l'hémoglobine normale.

La distinction entre cette forme de thalassodrépanocytose et l'hétérozygotisme simple pour la sicklémie est facile à faire sur le tracé électrophorétique de l'hémoglobine : chez le sicklémique en bonne santé l'hémoglobine A prédomine sur l'hémoglobine S, qui représente suivant les cas entre 22 et 45 p. cent du total (Neel *et al.*, 1951); dans la β -thalassodrépanocytose, par contre, la concentra-

tion relative de la fraction A est nettement inférieure à celle de l'hémoglobine s : chez notre sujet, qui n'a jamais fait l'objet de transfusion sanguine, elle représente 32 p. cent de l'hémoglobine totale. A l'état pathologique, des modifications des taux relatifs des fractions A et s ont été décrites chez les sicklémiques : elles se font toujours dans le sens d'une diminution du taux de l'hémoglobine s : il s'agit soit d'anémies ferriprives sévères (Zuelzer *et al.*, 1956, Levere *et al.*, 1964), soit d'anémies mégalo-blastiques (Heller *et al.*, 1963). En dehors de toute transfusion, le diagnostic de thalassodrépanocytose avec hémoglobine A découle donc nécessairement de la constatation de la présence des fractions s et A avec prédominance de la fraction s sur les phérogrammes (figure 3).

Le rôle joué dans la thalassodrépanocytose par l'hémoglobine A comme facteur prévenant l'apparition des symptômes engendrés par la concentration élevée d'hémoglobine s est mal connu. Les deux variétés de l'affection se présentent sous des formes cliniques variées allant d'une anémie légère à un tableau comparable à celui de la sicklanémie grave. Une revue de quarante et un cas décrits paraît pourtant bien indiquer que la forme clinique grave est nettement plus fréquente dans les cas où l'hémoglobine A est absente (Weatherall, 1965). Néanmoins des facteurs individuels ou d'environnement paraissent bien jouer un rôle dans l'apparition des symptômes morbides de l'affection; un exemple suggestif en est apporté dans la publication de Zuelzer (1959) : cet auteur relate l'histoire et les données cliniques de jumeaux grecs atteints de thalassodrépanocytose sans hémoglobine A, dont l'un est indemne de symptômes cliniques, si ce n'est un léger degré d'anémie et dont le second, par contre, se présente avec le tableau clinique de la sicklanémie. Des constatations identiques sont rapportées par d'autres auteurs (Motulsky *et al.*, 1954).

Le malade dont nous retraçons l'histoire n'a jamais présenté de signes cliniques d'anémie. Par contre son adolescence a été émaillée de multiples épisodes de douleurs osseuses périarticulaires qui ont fait évoquer le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu. De telles poussées douloureuses sont fréquentes chez les adolescents souffrant de syndromes drépanocytaires (sicklanémie, thalassodrépanocytose, hémoglobinoses s-c, etc.); elles résultent de l'oblitération des artérioles irriguant l'épiphyse des os longs par les hématies falciformées *in vivo*; dans ces foyers de nécrose aseptique peuvent ensuite venir se localiser certains germes pathogènes, généralement des Salmonella, qui y parviennent par voie sanguine. Chez notre malade une localisation microbienne s'est produite à la partie distale du fémur droit, entraînant une ostéomyélite avec séquestre; le germe en cause n'a pu toutefois être identifié, les cultures des produits de

ponction des foyers d'ostéomyélite étant restées stériles. Il paraît hautement probable que l'association de cette ostéomyélite, précédée durant de nombreuses années de crises douloureuses ostéo-articulaires, à une thalassodrépanocytose avec hémoglobine A n'est pas forfuite, mais est la résultante de l'anomalie moléculaire de l'hémoglobine anormale dont il est porteur. Compte tenu de la concentration moyenne globulaire en hémoglobine du sujet et de son pourcentage d'Hb s, on déduit que la concentration globulaire moyenne de l'hémoglobine anormale est chez lui d'environ 18 g p. cent; cette concentration est nettement plus élevée que celle observée chez les sicklémiqes simples, qui varie de 7 à 14 g p. cent d'Hb s environ, suivant le taux d'hémoglobine anormale dont ils sont porteurs (le plus souvent 35 et 41 p. cent environ, suivant Zuelzer *et al.*, 1956); on sait que ces sicklémiqes ne sont en général pas affectés par leur état de simple porteur du « trait », tout au moins dans des conditions normales d'environnement. Par contre la concentration de 18 g p. cent, nettement plus élevée que les valeurs trouvées chez les sicklémiqes, paraît avoir été capable chez notre patient de provoquer la falciformation *in vivo* et d'entraîner ses conséquences pathogènes. Il est d'ailleurs probable, compte tenu du caractère hétérogène de la falciformation *in vitro* de globules rouges du sujet (majorité de formes en « feuilles de houx », minorité de cellules falciformes à longs spicules, hématies non déformées) que la répartition des fractions s et A parmi les hématies est elle-même très hétérogène, ce qui devait normalement favoriser la falciformation *in vivo* d'une partie de la population globulaire, avec, du point de vue de la pathogénie, des conséquences analogues à celles qui caractérisent la sicklanémie.

**Samenvatting — Studie van twee vormen van thalassaemia bij Kongo-
lezen: eenvoudige β -thalassaemia belasting en eerste geval van sickkelcel-
 β -thalassaemia ziekte met een hoge waarde aan haemoglobine A.**

Klinische en biologische gegevens worden verstrekt en besproken betreffende leden van een Kongolese familie waarvan er drie, behorende tot twee generaties, een heterozygote thalassaemia belasting vertonen. Het zijn de eerste Kongolese gevallen waarbij de waarden werden bepaald der verschillende haemoglobine fracties; de verkregen gegevens tonen aan dat het hier een β -thalassaemia betreft met verhoogd haemoglobine A₂ en lichte vermeerdering van het foetaal haemoglobine. De propositus lijdt aan herhaalde pijnlijke ingewandscrisis die tot de ontdekking van de thalassaemia belasting aanleiding gaven; twee van zijn kinderen, aangestast door dezelfde aandoening, vertonen slechts een milde chronische anaemia.

Wat betreft het geval van een andere patiënt, drager van een thalassaemische gen, is de aanwezigheid bij de zwarten van Kongo van de vorm van sickkelcel- β -thalassaemia ziekte, gekarakteriseerd door de bestendigheid van een fractie van het normaal haemoglobine A, voor 't eerst aange-
toond; in deze vorm is de bestendigheid van het haemoglobine A, te

wijten aan de onvolledig remmende aktie van de thalassaemische gen op de synthese van de normale β -ketens van het globine. De patiënt, die nooit bloedtransfusies ontving, lijdt, niettegenstaande de aanwezigheid van normaal haemoglobine met hoge waarde, 32 p. cent, aan herhaalde pijnlijke beendergewrichts crises en aan een dijbeenmergontsteking; de pathogenese van deze verschijnselen wordt besproken in verband met de effectieve intraglobulaire concentraties van de haemoglobinen s en A.

Summary — A study of two forms of thalassaemia in Congolese: β -thalassaemia trait in a family and first case of sickle cell- β -thalassaemia disease with a high amount of haemoglobin A.

The clinical and biological data concerning the members of a Congolese family, of which three subjects belonging to two generations are affected by a heterozygous thalassaemia defect, are reported and discussed. They are the first cases of β -thalassaemia described in Congolese in which the amounts of the haemoglobin fractions were determined; the data show an elevated haemoglobin A₂ and a slight increase in fetal haemoglobin. The propositus suffers from repeated painful abdominal crises which led to the discovery of the thalassaemia defect; two of his four children affected by the same disease, are only manifesting a mild chronic anaemia.

About the case of another patient, carrier of a thalassaemia gene, the presence among Negroes of the Congo of the variety of the sickle cell- β -thalassaemia disease characterized by the persistence of a normal haemoglobin A fraction is demonstrated for the first time; in this form the persistence of haemoglobin A results from the incomplete inhibition by the thalassaemia gene of the synthesis of the normal β -chains of globin. In spite of the presence of an elevated proportion of normal haemoglobin, 32 percent, the subject who never received blood transfusions, suffers from repeated painful osteoarticular crises and a femoral osteomyelitis; the pathogenesis of these phenomena is discussed in relation to the effective intraerythrocytic concentrations of haemoglobins s and A.

Ce travail a été effectué au service de Médecine interne, Université Lovanium, Kinshasa et à l'Institut de Médecine tropicale Prince Léopold, Antwerpen et reçu pour publication le 30 septembre 1968.

BIBLIOGRAPHIE

- Caminopetros, J., Recherches sur l'anémie érythroblastique infantile de peuples de la méditerranée orientale. *Ann. Med.*, 1938, **43**, 104.
- Chernoff, A.I., The distribution of the thalassaemia gene: a historical review. *Blood*, 1959, **14**, 899.
- Edington, G.M. et Lehmann, H., Expression of the sickle cell gene in Africa. *Brit. Med. J.*, 1955, **1**, 1328.
- Fessas, P., The beta-chain thalassaemias, in «Haemoglobin Colloquium». H. Lehmann et K. Betke, Stuttgart, ed., Georg Thieme Verlag, 1962, 90.
- Fessas, P., Inclusions of hemoglobin in erythroblasts and erythrocytes of thalassaemia. *Blood*, 1963, **21**, 21.
- Flatz, G., Pik, G. et Springam, S., Haemoglobinopathies in Thailand; II. Incidence and distribution of elevations of haemoglobin A₂ and haemoglobin F: a survey of 2.790 people. *Brit. J. Haemat.*, 1965, **11**, 227.
- Gatti, F., Nicolas, J., Van Ros, G. et Vandepitte, J., Trois cas de beta-thalasso-drépanocytose avec taux très élevé de l'hémoglobine alcalirésistante dans une famille congolaise. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1967, **47**, 313.

- Heller, P., Yakulis, V. J., Epstein, R. B. et Friedland, S., Variation in the amount of haemoglobin s in a patient with sickle cell trait and megaloblastic anemia. *Blood*, 1963, **21**, 479.
- Huehns, E. R. et Modell, C. B., Haemoglobin synthesis in thalassaemia. *Trans. roy. Soc. trop. Med.*, 1967, **61**, 157.
- Jonxis, J. H. P., Haemoglobinopathies in West Indian groups of African origin, in *Abnormal haemoglobins in Africa*. J. H. P. Jonxis, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1965, 329.
- Josephson, A. M., Masri, M. S., Singer, L., Dworkin, D. et Singer, K., Starch-block electrophoretic studies of human hemoglobin solutions. II. Results in cord blood, thalassemia and other hematologic disorders: comparison with Tiselius electrophoresis. *Blood*, 1958, **13**, 543.
- Kunkel, H. G. et Wallenius, G., New hemoglobin in normal adult blood. *Science*, 1955, **122**, 288.
- Lambotte-Legrand, J. et Lambotte-Legrand, C., Notes complémentaires sur la drépanocytose (sicklémie). III. Les Salmonelloses dans l'anémie drépanocytaire et microdrépanocytaire. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1958, **38**, 535.
- Lehmann, H. et Huntsman, R. G., *Man's haemoglobins*, Amsterdam, North-Holland Publishing Company, 1966, 200.
- Levere, R. D., Lichtman, H. C. et Levine, J., Effect of iron-deficiency anaemia on the metabolism of the heterogenic haemoglobins in sickle cell trait. *Nature*, 1964, **202**, 499.
- McIver, T. E., Went, L. N. et Cruicksank, E. K., Sickle cell-thalassemia disease in Jamaica. *Blood*, 1958, **13**, 359.
- Marti, A., Feldhake, C. et Schwartz, S. O., The s-thalassaemia syndrome. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, 1964, **119**, 474.
- Michaux, J. L., Les immunoglobulines des Bantous à l'état normal et pathologique. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1966, **46**, 485.
- Motulsky, A. G., Paul, M. H. et Durrum, E. L., Paper electrophoresis of abnormal hemoglobins and its clinical applications. A simple semi-quantitative method for the study of the hereditary hemoglobinopathies. *Blood*, 1954, **9**, 897.
- Neel, J. V., Robinson, A. R., Zuelzer, W. W., Livingstone, F. B. et Sutton, H. E., The frequency of elevation in the A_2 and fetal hemoglobin fractions in the natives of Liberia and adjacent regions, with data on haptoglobin and transferrin types. *Amer. J. hum. Genetics*, 1961, **13**, 262.
- Olesen, E. B., Olesen, K., Livingstone, F. B., Cohen, F., Zuelzer, W. W., Robinson, A. R. et Neel, J. V., Thalassaemia in Liberia. *Brit. med. J.*, 1959, **1**, 1385.
- Organisation Mondiale de la Santé, Série de rapports techniques, n° 338; Hémoglobinopathies et troubles apparentés, 1966, 36.
- Pranker, T. A. J., The determination of glucose-6-phosphate dehydrogenase in red cells. The Association of clinical Pathologists, Broadsheet no. 42, Londres (New Series), 1962.
- Reynolds, W. A., Benign sickle cell-thalassaemia disease and cryptic thalassaemia in a Negro family. *Ann. int. Med.*, 1962, **57**, 121.
- Silvestroni, E. et Bianco, I., Abnormal haemoglobins in Italy. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1963, **43**, 683.
- Singer, K., Chernoff, A. I. et Singer, L., Studies on abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation. *Blood*, 1951, **6**, 413.
- Singer, K., Josephson, A. M., Singer, L., Heller, P. et Zimmerman, H. J., Studies on abnormal hemoglobins. XII. Hemoglobin s-thalassemia disease and hemoglobin c-thalassemia disease in siblings. *Blood*, 1957, **12**, 593.

- Singer, K., Singer, L. et Goldberg, S.R., Studies on abnormal hemoglobins. XI. Sickle cell-thalassemia disease in the Negro. The significance of the s + A + F and s + A patterns obtained by hemoglobin analysis. *Blood*, 1955, 10, 405.
- Stijns, J. et Charles, P., La tare thalassémique chez les Bantous d'Afrique Centrale. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1956, 36, 763.
- Vandepitte, J., The incidence of haemoglobinoses in the Belgian Congo, in « Abnormal haemoglobins ». Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1959, 271.
- Vandepitte, J. et Stijns, J., Haemoglobinopathies in the Congo and the Rwanda-Burundi, in « Abnormal haemoglobins in Africa », Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1965, 319.
- Van Ros, G., Méthode de séparation et de purification des fractions de l'hémoglobine par électrophorèse en bloc d'amidon; application au dosage de l'hémoglobine A₂. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1966, 46, 355.
- Van Ros, G., Janssens, P.G. et De Muynck, A., Sicklanémie ou interaction sicklémique-thalassémique ? Les moyens actuels du diagnostic et leur application à un cas de bêta-thalassodrépanocytose. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1965, 45, 211.
- Van Ros, G., Janssens, P.G. et Fonteyne, J., Episodes d'hyperhémolyse et variations des taux des hémoglobines foetale et A₂ au cours de schistosomiasis humaines. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1967, 47, 67.
- Weatherall, D.J., Biochemical phenotypes of thalassemia in the American Negro population. Problems in Cooley's anemia. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, 1964, 119, 450.
- Weatherall, D.J., The thalassaemia syndromes, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1965, 85.
- Zuelzer, W.W., Clinical and haematological aspects of the various haemoglobin syndromes, in « Abnormal haemoglobins. A Symposium ». Jonxis, J.H.P. et Delafresnaye, J.F., Oxford, ed. Blackwell Scientific Publications, 1959, 100.
- Zuelzer, W.W., Neel, J.V. et Robinson, A.R., Abnormal haemoglobins. in « Progress in Haematology », L.M. Tocantins, New-York, éd., Grune et Straaton, 1956, 91.
-