



## **PROFIL DES LIPIDES PLASMATIQUES CHEZ LES DREPANOCYTAIRES HOMOZYGOTES ET HETEROZYGOTES CONGOLAIS**

*E. MOKONDJIMBE<sup>1,2</sup>, G. GUIE<sup>2</sup>, N. BONGO<sup>2,3</sup>, T.A.R. GOMBET<sup>1,4</sup>,  
A. ELIRA-DOCKEKIA<sup>1,4</sup>, H.J. PARRA<sup>2</sup>, A.A. ABENA<sup>1</sup>, M. DIATEWA<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Université Marien Ngouabi, Faculté des Sciences de la Santé, B.P. 69, Brazzaville, Congo*

<sup>2</sup>*Laobratoire National de Santé Publique, B.P. 120, Brazzaville, Congo*

<sup>3</sup>*Université Marien Ngouabi, Faculté des Sciences et Techniques, B.P. 69, Brazzaville, Congo*

<sup>4</sup>*Centre Hospitalier et Universitaire, Brazzaville, Congo*

### **RESUME**

*La perturbation métabolique des lipides a été évaluée chez 41 et 24 drépanocytaires homozygotes (SS) et hétérozygotes (AS) congolais, respectivement. Comparativement à la population témoin (AA) (n = 48), les drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes présentent des concentrations plasmatiques moyennes significativement plus basses de cholestérol total (CT) ( $p < 0,001$  et  $p < 0,01$ , respectivement), de cholestérol lié aux HDL (C-HDL) ( $p < 0,02$  et  $p < 0,001$ , respectivement) et de cholestérol lié aux LDL (C-LDL) ( $p < 0,001$  et  $p < 0,05$ , respectivement), mais une concentration moyenne significativement plus élevée de triglycérides (TG) ( $p < 0,001$  et  $p < 0,01$ , respectivement). Par ailleurs, aucune différence significative n'est observée entre le rapport moyen CT/CT-HDL des témoins et celui des deux populations de drépanocytaires. Ces résultats suggèrent un dysfonctionnement du métabolisme lipidique chez les drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes et montrent l'importance de réaliser un bilan lipoprotéinique pour mieux apprécier ultérieurement les facteurs lipidiques du risque cardiovasculaire.*

**Mots clés :** *Drépanocytose ; Lipides plasmatiques ; Lipoprotéines ; Maladies cardiovasculaires ; Congo.*

### **ABSTRACT**

*Lipid disorders were evaluated in 41 and 24 Congolese homozygous (SS) and heterozygous (AS) individuals with the sickle-cell trait, respectively. Compared to control group (AA) (n = 48), homozygotes and heterozygotes had significantly lower plasma mean levels of total cholesterol (TC) ( $p < 0.001$  and  $p < 0.01$ , respectively), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) ( $p < 0.02$  and  $p < 0.001$ , respectively) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) ( $p < 0.001$  and  $p < 0.05$ , respectively), but higher serum mean levels of triglycerides (TG) ( $p < 0.001$  and  $p < 0.01$ , respectively). In addition, no significant difference was observed between control group and individuals with the sickle-cell trait. These results suggest the existence of lipid disorders in Congolese homozygotes and heterozygotes and demonstrate the importance of determining all lipoproteins to assess more precisely lipidic cardiovascular risk factors at a later date.*

**Key words:** *Sickle-cell anaemia; Plasma lipids; Lipoproteins; Cardiovascular diseases; Congo.*

## INTRODUCTION

La drépanocytose, qui est une maladie héréditaire de mode de transmission autosomique récessive, résulte d'une substitution sur la chaîne polypeptidique bêta du résidu glutamate en position 6 par le résidu valine. Cette mutation génétique conduit à la production d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (Hb S) [1].

Bien que due à une mutation unique, la drépanocytose se présente cliniquement de manière très variable selon le sujet, sa sévérité variant de formes létales précoces à des formes beaucoup mieux tolérées. Cette variabilité d'expression de la maladie s'explique entre autres par l'action des gènes modulateurs [2].

Plusieurs paramètres biologiques sont associés à cette forte variabilité d'expression du syndrome drépanocytaire. En effet, parmi les différents aspects physiopathologiques de la drépanocytose, la production des radicaux libres et la lipoperoxydation sont des événements majeurs qui contribuent à la réduction de la demi-vie des hématies [3, 4]. Par ailleurs, dans la drépanocytose homozygote, des études ont montré une perturbation du métabolisme des lipides et lipoprotéines sériques [5-8]. Les modifications quantitatives des paramètres lipidiques et lipoprotéiniques observées chez le drépanocytaire homozygote sont des indicateurs non négligeables dans l'évaluation du risque athérogène [8].

Aussi, la présente étude a pour but de déterminer le profil lipidique des drépanocytaires hétérozygotes (AS) et homozygotes (SS) congolais.

## MATERIEL ET METHODES

Il s'est agi d'une étude cas-témoins qui s'est déroulée à Brazzaville de novembre 2004 à novembre 2005 dans les services de pédiatrie « grand enfant » et d'hématologie clinique du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) et au Laboratoire National de Santé Publique.

### *Patients*

Des 65 drépanocytaires qui ont fait l'objet de l'étude, 41 et 24 étaient, respectivement, homozygotes (SS) (16 hommes et 25 femmes) et hétérozygotes (AS) (8 hommes et 16 femmes). L'âge moyen des drépanocytaires homozygotes était de  $11,30 \pm 8,98$  ans, les extrêmes étant de 1 et 45 ans. Par contre, celui des drépanocytaires hétérozygotes était de  $35,20 \pm 7,01$  ans, avec comme extrêmes 16 et 45 ans. Le groupe témoin, qui était constitué de 48 individus dont 15 hommes et 33 femmes, avait un âge moyen de  $26,32 \pm 14,80$  ans, avec comme extrêmes 1 et 45 ans.

### *Critères d'inclusion*

Etaient retenus, les sujets supposés sains après un examen clinique dans le cas de la population témoin (AA) ( $G_0$ ) et des drépanocytaires hétérozygotes (AS) ( $G_1$ ), et les drépanocytaires homozygotes (SS) ( $G_2$ ) en phase stationnaire, connus et suivis régulièrement, n'ayant connu, depuis au moins huit mois, aucune crise vaso-occlusive, ni de transfusion sanguine, recevant régulièrement un traitement à l'acide folique (foldine 5mg).

### *Critères de non inclusion*

Etaient exclus de l'étude, les sujets présentant l'obésité, l'hypertension, l'hyperthyroïdie, en état de grossesse, fumant la cigarette, prenant l'alcool, des contraceptifs oraux ou d'autres médicaments susceptibles de perturber le métabolisme des lipides.

### *Traitement des échantillons*

Les prélèvements sanguins, effectués par ponction veineuse le matin à jeun lors des consultations, ont été placés dans des tubes à hémolyse contenant de l'héparinate de lithium. Les échantillons de sang ont été centrifugés à 3000 tours par minute pendant 10 minutes. Les plasmas obtenus ont été répartis dans des cryotubes de 1,5 ml, puis congelés à une température de  $-20^\circ\text{C}$  pendant 7 jours maximum. La décongélation des tubes n'a été effectuée que lors du dosage des lipides. Le culot résultant de la centrifugation a été lavé 3 fois avec une solution de NaCl 150 mmol/l en vue de la détermination du type d'hémoglobine.

*Détermination des paramètres lipidiques*

Les dosages du cholestérol total (CT), du cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et des triglycérides (TG) ont été réalisés grâce aux méthodes enzymatiques des laboratoires Biomérieux (France) à l'aide d'un Spectrophotomètre de type CLIMA PLUS « RAL » (Italie).

Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (C-LDL) a été calculé selon la formule de Friedewald (C-LDL = CT - (C-HDL + TG/5)).

L'indice d'athérogénicité a été défini par le rapport CT/C-HDL.

*Détermination du type d'hémoglobine*

La méthode électrophorétique des laboratoires Sebia (France) a été utilisée pour la détermination du type d'hémoglobine chez les sujets ayant fait l'objet de la présente étude. Les bandes d'acétate de cellulose de type Cellogel ont été utilisées comme support électrophorétique.

*Traitement statistique*

Les résultats des paramètres lipidiques plasmatiques ont été exprimés en moyenne, accompagnée d'un écart-type. Le test t de Student a été utilisé pour l'analyse des résultats, avec une significativité pour  $p < 0,05$ .

**RESULTATS**

Comme le révèle le tableau I, les cholestérolémies moyennes des drépanocytaires hétérozygotes (AS) et homozygotes (SS) est significativement plus faibles ( $p < 0,01$  et  $p < 0,001$ , respectivement), comparativement à celle de la population témoin. En revanche, elles sont proches dans les deux populations de drépanocytaires.

Les triglycéridémies moyennes des drépanocytaires hétérozygotes et homozygotes sont significativement plus élevées ( $p < 0,01$  et  $p < 0,001$ , respectivement) par rapport à celle des

témoins. Par contre, elles sont voisines chez les deux populations de drépanocytaires.

Les concentrations moyennes de C-HDL des drépanocytaires hétérozygotes et homozygotes sont significativement plus faibles ( $p < 0,001$  et  $p < 0,02$ , respectivement) que celle des témoins. En revanche, celles des deux types de drépanocytaires homozygotes ne présentent aucune modification quantitative significative.

Les concentrations moyennes de C-LDL des drépanocytaires hétérozygotes et homozygotes sont significativement basses ( $p < 0,05$  et  $p < 0,001$ , respectivement), comparativement à celle de la population témoin. Par contre, celles des deux populations de drépanocytaires sont similaires.

Les valeurs moyennes de l'indice d'athérogénicité des trois populations ne présentent aucune différence significative.

**DISCUSSION**

A la lumière des résultats obtenus, il ressort que les drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes congolais présentent des anomalies lipidiques. Des données similaires ont été rapportées par d'autres auteurs [5-8].

La diminution des taux du cholestérol total, du C-HDL et du C-LDL, observée dans la présente étude, a été également notée par d'autres chercheurs [5, 6].

L'augmentation de la triglycéridémie présentée par les drépanocytaires congolais a été observée dans [5, 6]. En revanche, El Hazmi *et al* [3] notent au cours de leurs travaux une absence de variation quantitative de la triglycéridémie chez les drépanocytaires.

L'augmentation du taux des TG pourrait être induite par l'effet générateur du stress oxydatif de la drépanocytose. En effet, le stress oxydatif est responsable de la peroxydation des lipides membranaires [3, 4]. En outre, l'hypertriglycéridémie serait due entre autres à la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase liée aux processus du stress oxydatif [9].

Par ailleurs, notre étude a montré un rapport CT/C-HDL normal chez les drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes. Bien que l'on note un indice d'athérogénicité

normal et une hypocholestérolémie, la diminution du C-HDL, l'élévation du C-LDL et l'hypertriglycéridémie suggèrent que les

drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes congolais présentent un risque réel de développer des maladies cardiovasculaires [10, 11].

Tableau I: Répartition des paramètres lipidiques sériques selon le type de populations

Populations	CT (g/l)	TG (g/l)	C-HDL (g/l)	C-LDL (g/l)	CT/ C-HDL
Témoins (AA) (G <sub>0</sub> )	1,93 ± 0,37	1,08 ± 0,41	0,37 ± 0,10	1,28 ± 0,47	5,54 ± 1,91
Drépanocytaires hétérozygotes (AS) (G <sub>1</sub> )	1,60 ± 0,40	1,50 ± 0,56	0,27 ± 0,08	1,04 ± 0,46	6,44 ± 3,07
P <sub>G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub></sub>	***	***	****	*	NS
Drépanocytaires homozygotes (SS) (G <sub>2</sub> )	1,54 ± 0,24	1,54 ± 0,63	0,31 ± 0,13	0,91 ± 0,32	5,74 ± 2,27
P <sub>G<sub>0</sub>/G<sub>2</sub></sub>	****	****	**	****	NS

*P<sub>G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub></sub> et P<sub>G<sub>0</sub>/G<sub>2</sub></sub>: comparaison des populations G<sub>0</sub> et G<sub>1</sub>, et G<sub>0</sub> et G<sub>2</sub>; \* p<0,05; \*\*p<0,02; \*\*\*p<0,01; \*\*\*\*p<0,001; NS: non significatif*

## CONCLUSION

Les données de la présente étude rejoignent celles des autres chercheurs sur la perturbation du métabolisme lipidique chez le drépanocytaire. Le risque cardiovasculaire présumé chez le drépanocytaire congolais nous conduit à affiner le bilan lipidique par le dosage des marqueurs biochimiques suivants : apolipoprotéines AI (Apo AI) et B (Apo B), et rapport Apo B /Apo AI, proposés comme de bons marqueurs du risque cardiovasculaire en raison de leurs taux importants dans les HDL (Apo AI) et les lipoprotéines athérogènes : LDL et VLDL (Apo B) [11, 12]. Le dosage de ces marqueurs confirmerait le risque cardiovasculaire, et permettrait ainsi d'introduire le bilan lipidique dans le suivi du drépanocytaire congolais.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Harris H. Gene mutations and single aminoacid substitutions. In: The principles of human biochemical genetics (Harris H., ed.), 3rd edition. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1980, 1-45.
2. Erasmus R.T., Olukoga A.O. and Ojuawo O. Plasma lipids and lipoproteins in Nigerian children with sickle-cell anaemia. Ann. Tropical paediatrics 1990; 10: 421-423.
3. Hebbel R.P., Eaton J.W., Balasingam M. and Steinber M.H. Spontaneous oxygen radical generation by sickle erythrocytes. J Clin Invest 1982; 70:1253-1259.

4. Rice-Evans C., Omorphos S.C. and Baysal E. Sickle-cell and oxydatif damage. *Biochem J* 1986; **237**: 265-269.
5. Blavy G., Laurens A., Linhard J. et Soula G. Lipides et protéines sériques dans la drépanocytose du senegalais. *Bull. Soc. Med Afr* 1978; **23**: 355-360.
6. El-Hazmi M.A.F., Jabbar F.A., and Warsy A.S. Cholesterol and triglyceride level in patients with sickle-cell anaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 1987; **47**: 351-354.
7. Erasmus R.T., Olukoga A.O. and Ojuawo O. Plasma lipids and lipoproteins in Nigerian children with sickle-cell anaemia. *Ann Tropical paediatrics* 1990; **10**: 421-423.
8. Monnet D., Kane F., Konan -Waidhet D. et Al. Evaluation du risque athérogène chez le drépanocytaire homozygote. *Bull Soc Path Ex* 1996; **89**: 278-281.
9. Lazarevic J.L. and Swerdler W.I. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin arthr Rheum* 1992; **22**: 172-180.
10. Cabin H.S. and Roberta W.C. Relation of serum total cholesterol and triglyceride levels to the amount and extent of coronary arterial narrowing by atherosclerotic plaque in coronary heart disease. *Am J Med* 1982; **78**: 227-234.
11. Dewailly Ph., Mellin D., Moulin S., Rouget J.P., Sezille G. et Jaillar J. Intérêt de l'analyse des lipoprotéines après infarctus du myocarde. *Presse Méd* 1983 ; **12 (29)** : 1807-1810.
12. Haïat R. et Bugugnani M.J. Appréciation du risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose : HDL-cholestérol ou apoprotéines ? *Nouv Presse Méd* 1982 ; **11** : 1487-1489.