



Etablissement et évaluation de nouveaux indices hématologiques de diagnostic différentiel de l'anémie ferriprive et du trait bêta-thalassémique

A. Zoghalmi ¹, *C. Abdelhafidh Sahli ¹, H. Zarrouk ¹, R. Mahjoub ¹, S. Oueslati ¹, S. Hammami ¹, H. Bouhajja ¹, M. Zouaoui ¹, M. Daboussi ¹, A. Bibi ¹,*

Laboratoire De Biologie Clinique-Unité De Recherche 17sp01: Biologie Moléculaire Appliquée À L'étude Des Hyperlipoprotéïnémies, Diabète Et Hormones-Institut National De Nutrition Et De Technologie Alimentaire - Tunis (Tunisie)

Introduction

Les principales causes d'une anémie microcytaire modérée sont la carence martiale et le trait bêta-thalassémique. Leur diagnostic repose sur le dosage de ferritine et l'étude de l'hémoglobine. Les indices érythrocytaires formulés à partir des paramètres de l'hémogramme aident à orienter le diagnostic. L'objectif de la présente étude était l'établissement et l'évaluation de formules mathématiques permettant la discrimination entre anémie ferriprive (AF) et trait bêta-thalassémique (TBT).

Patients et méthode:

Nous sommes partis des résultats d'une étude précédente ayant évalué des paramètres et indices érythrocytaires et révisé leur cut-offs (Sahli et al,2013). 15 nouvelles formules ont été établies ont été appliquées sur une population de 109 patients. Les cut-offs ont été établis à l'aide des courbes ROC et ont été évalués sur une deuxième population de 217 patients. Les données de cette population ont été recueillies au laboratoire de biologie clinique de l'institut national de nutrition et de technologie alimentaire depuis Janvier 2017 à Mai 2019.

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et l'indice de Youden (YI) étaient calculés pour chaque formule.

Méthodes de dosages

Les paramètres hématologiques ont été déterminés avec l'automate Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, *Japan*). Les GR, l'Ht et les plaquettes ont été mesurés par impédance, les globules blancs et les réticulocytes par fluoro-cytométrie en flux et l'Hb a été dosée par la méthode de référence. L'identification et la détermination du taux de l'HbA1c et des autres fractions d'Hb (HbA, HbF, HbA2) ont été réalisées par électrophorèse capillaire avec l'automate Capillarys 2 Flex Piercing® (SEBIA) en utilisant le programme HbA1c. Une valeur seuil d'HbA2 à 3.2 % a été retenue pour le diagnostic du TBT conformément aux recommandations du fabricant. Le dosage de la ferritine a été déterminé par électrochimiluminescence avec l'automate Cobas e411 et le fer sérique par colorimétrie avec l'automate Beckman Coulter AU680.

Analyse statistique

Pour l'évaluation et la comparaison des performances diagnostiques des nouvelles formules proposées, nous avons eu recours aux courbes ROC (« receiver operating characteristic »). Les données recueillies ont été traitées par MedCalc 15.8. Le test ANOVA a été utilisé pour l'analyse de variance des paramètres et indices hématologiques. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée statistiquement significative.

Résultats et discussion:

A partir des paramètres et indices érythrocytaires évalués dans l'étude précédente, 15 formules, visant à différencier entre AF et TBT avec une meilleure efficacité diagnostique, ont été établies et appliquées sur la population initiale. Les cut-offs de ces indices ont été déduits à partir des courbes ROC. Les paramètres et indices retenus dans l'étude initiale étaient basés sur le nombre de GR, le VGM, la TCMH et la CCMH. Pour cette raison, nous avons établi et appliqué les formules suivantes basées sur les mêmes paramètres érythrocytaires: $I_1 = GR^2$; $I_2 = TCMH / GR^2$; $I_3 = VGM \times TCMH / GR^2$; $I_4 = TCMH^2 / GR$; $I_5 = TCMH^2 / GR$; $I_6 = (TCMH - GR) / GR^2$; $I_7 = (VGM - GR) / GR$; $I_8 = (VGM \times TCMH - GR) / (100 \times GR)$; $I_9 = TCMH \times CCMH / GR$; $I_{10} = TCMH \times CCMH - GR$; $I_{11} = TCMH \times CCMH / GR^2$; $I_{12} = VGM \times TCMH \times CCMH / (100 \times GR)$; $I_{13} = VGM^2 / GR^2$; $I_{14} = (TCMH \times CCMH - GR) / GR$; $I_{15} = VGM - GR^2$.

Nous avons appliqué ces indices sur la population initiale afin de dégager les cut-offs de diagnostic différentiel à partir des courbes ROC. Dans la population initiale, les indices I10 et I11 avaient la meilleure performance diagnostique avec un YI de 91 et 95 % de PCI. I10 avait la meilleure sensibilité (95 %) et a permis donc d'identifier correctement le plus grand nombre de patients porteurs de TBT (54 parmi 57 patients). L'indice I11 était plus efficace dans l'identification des patients ayant une AF (100 % de spécificité). Les indices I9 et I14 avait l'aire sous la courbe (ASC) la plus élevée (0.99), un YI de 89, une sensibilité et une spécificité de 93 % et 96 % respectivement. Ces deux indices ont permis d'identifier correctement 94 % des patients.

Les indices I2, I5 et I6 avaient également une excellente performance diagnostique. Ces trois indices ont permis d'identifier correctement 94 % des patients et avaient un YI de 88. Tous les patients ayant une AF étaient correctement identifiés par ces indices (spécificité de 100 %).

L'indice I3 avait également un bon pouvoir de discrimination avec un YI de 86 (sensibilité et spécificité de 86 % et 100 % respectivement). Les indices I1, I4 et I12 ont permis d'identifier correctement 91 % des patients avec un YI de 82. L'indice I8 avait un YI de 81 permettant d'identifier correctement 90 % des patients.

Les indices I7 et I13 avaient les sensibilités les plus faibles et étaient donc moins performants avec des YI de 74 et 75 respectivement. La spécificité de l'indice I15 était la plus faible (88 %). Cet indice a permis d'identifier correctement 86 % des patients avec un YI de 72. La spécificité de la plupart des formules proposées était élevée (de 96 % à 100%). Tous les indices étaient donc plus performants dans le diagnostic de l'AF.

Nos résultats étaient concordants avec les données de l'étude précédente (Sahli et al.2013) le nombre de GR était augmenté chez les porteurs de TBT comparativement au groupe AF. La microcytose était également plus marquée chez les porteurs de TBT et les valeurs de TCMH était inférieures chez les patients de ce groupe. Au contraire, dans l'étude initiale, la moyenne de CCMH chez les porteurs de TBT était largement inférieure à celle du groupe AF. La CCMH est décrite comme un paramètre présentant une faible reproductibilité entre les différents automates d'hématologie cellulaire et ayant montré une faible efficacité de distinction entre AF et TBT.

Au total, nous avons retenu 7 indices que nous avons considérés les plus performants sur la base d'un YI supérieur à 80. Il s'agit des indices I2, I3, I4, I5, I6, I9 et I14. Ils constituent un moyen simple pour orienter le diagnostic d'une anémie microcytaire. Toutefois, il est nécessaire de réviser les cut-offs relatifs à ces indices avant de les appliquer dans d'autres populations.

La notion d'indices discriminants est apparue au début des années 1970, de nombreux indices dérivés des paramètres de l'hémogramme étaient un moyen simple pour distinguer entre TBT et AF, tels que England and Fraser index (EF) : $VGM - GR - (5 Hb) - 3.4$ avec Cut-off = 0 et le Mentzer Index (MI) : VGM / GR avec Cut-off = 13. Récemment, plusieurs équipes ont développé et évalué d'autres formules mathématiques afin d'augmenter l'efficacité de discrimination entre AF et TBT. Nous pouvons citer : Sirdah index (Sir I), 2007 $VGM - GR - (3 Hb)$ Cut-off = 27; Ehsani index (EI), 2009 $VGM - (10 GR)$ Cut-off = 15; Mantos and Carvalho index (MCI), 2016 $(1.91 \times GR) + (0.44 \times CCMH)VGM - (10 GR)$ Cut-off = 23,85; Merdin index, 2017 $(IDR \times GR \times Hb) / VGM$ Cut-off = 14,7.

Tableau1: Résultats rapportés dans diverses études avant et après révision des cut-offs des indices érythrocytaires

Indices et cut-offs publiés	Etude de Mukhopadhyay et al			Etude de Sahli et al			Etude de Kurma et al		
	YI	Cut-offs révisés	YI aux cut-offs révisés	YI	Cut-offs révisés	YI aux cut-offs révisés	YI	Cut-offs révisés	YI aux cut-offs révisés
MI (< 13)	55.1	< 16	73	72	< 12.5	77	65	< 14.15	74.9
SL (< 1630)	81.4	< 1283	84.9	48	< 1083	74	13.2	< 691.1	65.4
SI (< 3.9)	50.9	< 5.0	76	68	< 3.7	80	66.9	< 4.72	69.6
EF (< 0.0)	29.4	< 9.7	45.7	29	< 9.3	40	29.1	< 11.05	69.7
RDWI (< 220)	60.9	< 225	62	57	< 210.1	63	64	< 231.6	61.6
GK (< 72)	41.6	< 74	42.7	16	< 66.4	33			

Plusieurs études ont conclu que certains indices présentent une meilleure efficacité par rapport à d'autres pour la discrimination entre AF et TBT. En effet, une controverse existe au niveau du choix et de l'efficacité de ces indices, et concernant les cut-offs utilisés -pour ce diagnostic différentiel- qui varient d'une population à l'autre. La révision des cut-offs est donc nécessaire avant d'appliquer les indices érythrocytaires sur les populations en questions. Le tableau 1 montre l'augmentation remarquable de l'YI après révision des cut-offs de certains indices érythrocytaires.

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'efficacité des indices érythrocytaires tel que : l'âge et le sexe des patients, la grossesse, le Types de mutation du gène β , l'existence d'une association d'anémie ferriprive et de trait beta-thalassémique ainsi que les automates d'hématologie cellulaire.

Conclusion

Les indices que nous avons proposés avaient une excellente performance et peuvent être utiles pour orienter le diagnostic d'une anémie microcytaire modérée, le choix des examens biologiques permettant un diagnostic correct et la prescription d'un traitement adéquat.