

La drépanocytose en Suisse

1^{re} partie: Physiopathologie, clinique

Markus Schmutz^a, Oliver Speer^a, Ayse Hulya Ozsahin^b, Gabriele Martin^b

^a Erythrozytenlabor, Abt. Immunologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation, Kinderspital Zürich,

^b Unité d'onco-hématologie pédiatrique, Département de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève



Quintessence

- En raison des adoptions et de l'immigration, le nombre des patients souffrant de drépanocytose a augmenté ces dix dernières années en Suisse.
- Cette maladie résulte d'une mutation dans le génome de la chaîne bêta de l'hémoglobine, provoquant une polymérisation de l'hémoglobine dans son état désoxygéné, une hémolyse et un déséquilibre de l'homéostasie du NO dans les petits vaisseaux.
- Sauf une légère anémie, souvent proche du seuil critique, les drépanocytaires hétérozygotes sont asymptomatiques.
- Les patients atteints de drépanocytose homozygote, ou d'une hémoglobino-pathie composite S/thalassemia minor, souffrent de crises vaso-occlusives douloureuses et récidivantes des extrémités ou des organes abdominaux.
- La drépanocytose peut entraîner des crises vaso-occlusives sévères, potentiellement mortelles, suite à des occlusions vasculaires dans les poumons, la rate ou le cerveau («attaque cérébrale» ou AVC).
- A cause du dysfonctionnement splénique, le risque d'infection par des agents bactériens encapsulés est augmenté à vie.

Summary

Sickle cell disease in Switzerland.

Part 1: Pathophysiology, clinical findings

- *As a result of migration to Central Europe and child adoption, a growing number of patients with sickle cell disease have been seen in Switzerland during the last decade.*
- *In sickle cell disease, a point mutation in the genome of the beta globin chain causes polymerisation of deoxygenised haemoglobin, haemolysis, and finally a disturbance of small vessel NO metabolism.*
- *This results in recurrent peripheral vaso-occlusions in patients with homozygous sickle cell disease and compound haemoglobinopathy, while heterozygous patients are asymptomatic except for borderline anaemia.*
- *In the arteries of the brain and the vessels of the spleen and lungs, severe life-threatening vaso-occlusive events may cause stroke, chest syndrome and splenic sequestration.*
- *Patients carry a lifelong risk of infection with capsulated bacteria, due to functional hyposplenism developing as early as the first years of life.*

Introduction

Linus Pauling avait déjà décrit en 1949 la différence entre la charge électrique de l'hémoglobine falciforme HbS et celle de l'hémoglobine HbA normale d'adultes [1]. Ainsi disposons-nous depuis

presque 60 ans d'une explication à la présentation clinique de la maladie avec ses crises vaso-occlusives (CVO), basée sur les propriétés biophysiques des hématies.

Jusqu'aux années 1980, la drépanocytose était rare en Suisse; les mouvements migratoires de ces dernières décennies, les adoptions nous mettent en contact de plus en plus fréquemment avec cette maladie. En raison de l'apparition très précoce des symptômes chez les enfants, et de la mauvaise prise en charge de ces immigrants dans leurs pays d'origine, ce sont les médecins internistes et les pédiatres qui sont en premier lieu confrontés à cette maladie.

Epidémiologie, prévalence et propagation de la drépanocytose en Suisse

Du point de vue phylogénétique, la malaria a joué un rôle essentiel dans la sélection de différentes mutations des chaînes alpha ou bêta de l'hémoglobine. La mutation falciforme HbS de la bêta-globine s'est probablement produite à plusieurs reprises en Afrique et dans les régions indo-européennes. Sa prévalence élevée dans la population d'Afrique subsaharienne repose certainement sur le taux de survie plus favorable des porteurs hétérozygotes qui sont mieux protégés contre les évolutions fatales de l'infection paludéenne, en particulier les jeunes enfants hétérozygotes qui sont mieux protégés contre les formes cérébrales du paludisme. L'apparition de la drépanocytose en Amérique du Nord, du Sud et en Amérique centrale remonte à la traite des Noirs. On retrouve également des hémoglobino-pathies dans le pourtour méditerranéen, car en Europe l'éradication du paludisme ne date que des années soixante.

Abréviations

Hb	hémoglobine
HbA	hémoglobine A
HbF	hémoglobine F
HbS	hémoglobine S
HU	hydroxyurée
TMO	transplantation de moelle osseuse
NO	monoxyde d'azote
SCD	sickle cell disease (drépanocytose)
TCD	écho-Doppler-transcrânien
CVO	crise vaso-occlusive

L'apparition simultanée de thalassémies et de drépanocytose a entraîné des combinaisons de thalassémie mineure (thalassémie hétérozygote) et d'anémie drépanocytaire hétérozygote. Ces hémoglobinopathies dites composites ou double hétérozygotes (les combinaisons entre HbS et les formes hétérozygotes d'HbC et d'HbD en font également partie) présentent des évolutions cliniques similaires à la drépanocytose (ou SCD: *Sickle Cell Disease*) chez le patient homozygote. Au cours de ces dix dernières années, en raison de l'augmentation de l'immigration, surtout de celle de patients venant d'Afrique subsaharienne, la prévalence de la SCD a augmenté en Suisse également. Actuellement il y a 36 patients en traitement à Zurich au Kinderspital et 25 à Genève à l'Hôpital des Enfants des HUG, alors qu'en 1994 on n'en soignait que 5 à Zurich et 12 à Genève (fig. 1 [6]).

Physiopathologie

Par une mutation ponctuelle du codon 6 du gène de la globine bêta du chromosome 11, une valine hydrophobe s'est substituée à la glutamine hydrophile dans l'hémoglobine falciforme HbS. En raison des interactions hydrophobes de l'HbS dans son état désoxygéné, les molécules d'hémoglobine se polymérisent et interagissent également avec la membrane des érythrocytes, formant ainsi les hématies falciformes. Celles-ci présentent une résistance mécanique et une élasticité amoindries, et mènent à l'occlusion vasculaire et à l'hémolyse (fig. 2A [6]). Le porteur hétérozygote d'HbS, quant à lui, possède suffisamment d'HbA pour contrer la polymérisation dans l'état désoxygéné [2, 3]. Depuis quelques années, on sait comment les érythrocytes, dans un processus continu d'hémolyse, interfèrent avec le métabolisme du monoxyde d'azote (NO) de l'endothélium vasculaire. Divers

processus, en particulier la liaison du NO avec l'HbS et l'arginase libérées dans le plasma après l'hémolyse, peuvent entraîner une forte chute de concentration de NO dans le système vasculaire. Comme le NO synthétisé par l'endothélium agit sur la musculature vasculaire lisse comme un puissant facteur de vasodilatation physiologique et d'inhibition de l'activation des thrombocytes, les basses concentrations de NO peuvent induire une vasoconstriction d'origine biochimique et une activation thrombocytaire accélérée chez le patient atteint de SCD (fig. 2B [6]) [2, 4].

Diagnostic de laboratoire

Le diagnostic de drépanocytose se fait par électrophorèse de l'Hb sur gélose, par focalisation isoélectrique, par *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC), qui représente aujourd'hui l'examen de routine, ou par analyse moléculaire des mutations. Contrairement au porteur hétérozygote, l'homozygote ne présente pratiquement que de l'HbS. Pour établir le diagnostic d'une hémoglobinopathie composite, il faut recourir à un laboratoire expérimenté; il peut même s'avérer nécessaire de pratiquer un séquençage de l'ADN du gène de la globine bêta.

D'une façon générale, les nouveau-nés ayant des parents hétérozygotes pour l'HbS ou porteurs d'hémoglobinopathies composites devraient être testés à l'âge de trois à six mois, afin de pouvoir initialiser une antibiothérapie précoce [3, 5].

Présentation clinique, complications

Alors que les porteurs hétérozygotes d'une drépanocytose sont le plus fréquemment asymptomatiques, mise à part une faible anémie, les patients homozygotes atteints de SCD et les patients atteints d'une hémoglobinopathie composite S/bêta-thalassémie, S/C ou S/D souffrent d'une anémie hémolytique chronique durant toute leur vie. La maladie se caractérise en outre par trois types de pathologies récidivantes et par leurs symptômes cliniques: les crises douloureuses dues à la vaso-occlusion, les infections sévères, ainsi que la brusque augmentation de l'anémie, souvent en association avec les deux états précédents. Les symptômes cliniques de la SCD décrits ci-dessous concernent les patients de tous les âges; toutefois certaines complications sont plutôt spécifiques à des tranches d'âge.

Caractéristiques de la SCD spécifiques à l'âge

Les enfants âgés de moins de six mois sont protégés par une fraction encore élevée d'hémoglobine F, raison pour laquelle ils n'ont en général pas de symptômes. A partir du sixième mois, rarement dès le troisième mois, et jusqu'à la cinquième année, ces patients présentent, mise à part l'anémie

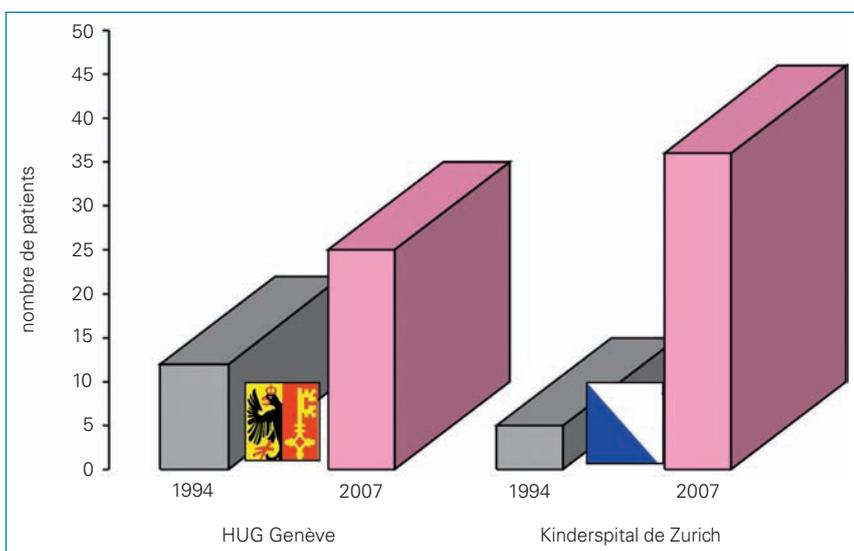


Figure 1
Drépanocytaires en Suisse: nombre d'enfants soignés aux HUG et au Kinderspital de Zurich en unité d'hématologie pédiatrique en 1994 et en 2007.

chronique, le syndrome main-pied (voir fig. 3) très caractéristique de la maladie, qui permet parfois de poser le diagnostic. A cet âge, les premières infections sévères, les crises tant redoutées de séquestration splénique et le syndrome thora-

cique aigu (*acute chest syndrom*), peuvent également se manifester. De la cinquième année à l'adolescence, l'évolution de la maladie se caractérise par des crises douloureuses de vaso-occlusion dans l'abdomen, le bassin, le thorax, la colonne vertébrale et les extrémités, ainsi que par des infarctus du système nerveux central. A partir de la quinzième année, les crises aiguës deviennent plus rares, mais les patients souffrent de plus en plus des conséquences de leur affection chronique et des lésions organiques qui en résultent. Outre les restrictions fonctionnelles des articulations dues à des ostéonécroses aseptiques (généralement des nécroses de la tête du fémur), l'*ulcus cruris*, la cholélithiase et l'apparition de priapisme, il faut citer les complications rencontrées plutôt chez les adultes, comme la rétinopathie, l'insuffisance rénale, et l'hypertension pulmonaire entraînant une insuffisance cardiaque.

Aux Etats-Unis, l'espérance de vie moyenne des patients SCD atteignait jusqu'ici 45 ans (femmes: 48 ans, hommes: 42 ans). Les patients atteints d'hémoglobinose S/C ont une espérance de vie moyenne de 65 ans (femmes: 68 ans, hommes: 60 ans) [3].

Anémie hémolytique chronique

Généralement, il s'agit d'une anémie normocytaire ou microcytaire comportant des taux d'hémoglobine situés entre 50 et 90 g/l avec réticulocytose et ictère caractérisés. La cholélithiase précoce représente une conséquence de cette hémolyse chronique et, à son tour, elle peut se compliquer d'une cholécystite et une cholédocholithiase.

Syndrome main-pied

Le syndrome main-pied décrit une tuméfaction douloureuse de la région du dos de la main et du pied, suite à des crises de vaso-occlusions dans les os périphériques. Il apparaît le plus souvent entre le sixième et le dix-huitième mois de vie. L'enflure survient principalement dans les régions situées au-dessus du métacarpe et du métatarse, ce qui entraîne une restriction fonctionnelle considérable. L'épiderme est tendu, brillant, éventuellement rouge, chaud et douloureux à la pression (fig. 3). L'enfant peut avoir de la fièvre. A la radiographie, l'image est généralement normale et ne montre une éventuelle réaction subpériostée (épanchement subpériostal) qu'après une à deux semaines. Un syndrome main-pied apparaissant avant l'âge de douze mois est considéré comme un signe annonçant une évolution pernicieuse [3].

Infections sévères

Les crises vaso-occlusives récidivantes rendent la rate rapidement non fonctionnelle; soit qu'un choc circulatoire aigu entraîne une séquestration splénique (voir plus bas), soit que des vaso-occlusions moins importantes mais répétées provoquent une atrophie splénique. 30% des enfants de douze mois et 90% des enfants de six ans présentent une

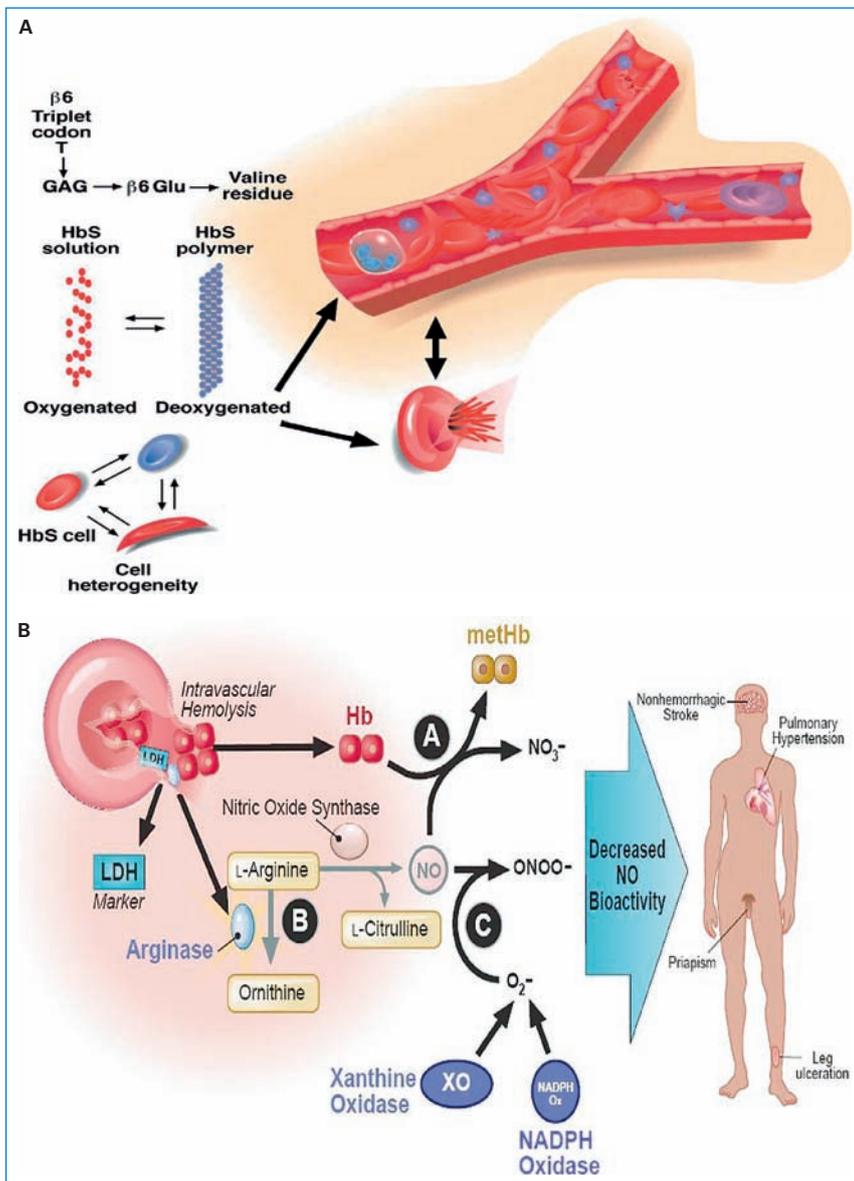


Figure 2

Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire.

- A L'hémoglobine drépanocytaire HbS présente une mutation ponctuelle dans le sixième codon du gène de la globine bêta sur le chromosome 11, substituant la valine hydrophobe à la glutamine, qui est un acide aminé hydrophile. A l'état désoxygéné, les molécules d'HbS se polymérisent et mènent à la formation d'érythrocytes falciformes, dont la moindre résistance mécanique favorise la vaso-occlusion et l'hémolyse [2]. (Reproduction avec l'autorisation de l'auteur et de la maison d'édition.)
- B Causes et effets de l'activité biologique réduite du NO dans l'endothélium, induite par l'hémolyse. L'hémoglobine libre et l'arginase libérées par l'hémolyse se répandent dans le plasma. La liaison de l'hémoglobine libre au NO est environ 1000 fois plus forte que celle de l'hémoglobine intracellulaire. L'arginase dégrade l'arginine nécessaire à la synthèse du NO. De plus, le taux accru de xanthine-oxydase et de NADPH-oxydase (libérées par les hépatocytes nécrosés) dans le plasma y entraîne des concentrations élevées de radicaux d'oxygène, dont la réaction avec le NO produit du nitrite et du nitrate. La combinaison de ces processus provoque une forte chute de la concentration de NO. La réduction de la concentration du vasodilatateur NO dans les vaisseaux conduit à une vasoconstriction qui, au niveau clinique, peut à son tour entraîner l'infarctus cérébral, l'hypertension pulmonaire, le priapisme ou l'ulcération [16]. (Reproduction avec l'autorisation de l'auteur et de la maison d'édition.)

asplénie fonctionnelle (fig. 4 [6]). C'est pour cette raison que le risque d'infection par des bactéries encapsulées est élevé. Un enfant atteint de SCD court un risque 400 fois plus élevé de contracter un sepsis à *Streptococcus pneumoniae*. Les nouveaux vaccins conjugués contre les pneumocoques, associés à une forte antibiothérapie préventive par pénicilline, ont pu abaisser de 90% l'apparition de ces infections chez les petits enfants [6]. D'autres germes infectieux aussi fréquemment rencontrés sont: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* de type B, *Salmonella sp*, *Escherichia coli* et *Klebsiella sp*. Il est difficile de différencier une crise vaso-occlusive osseuse d'une ostéomyélite: au départ, les examens radiologiques sont peu utiles pour distinguer une ostéomyélite, quoique plus rare, d'un infarctus osseux avec nécrose osseuse ou d'une crise périphérique douloureuse ordinaire. Pour le diagnostic différentiel, les cultures de sang positives et la mise en évidence d'agents pathogènes



Figure 3
Main d'un nourrisson de 18 mois présentant les premiers signes cliniques d'anémie drépanocytaire (syndrome main-pied).

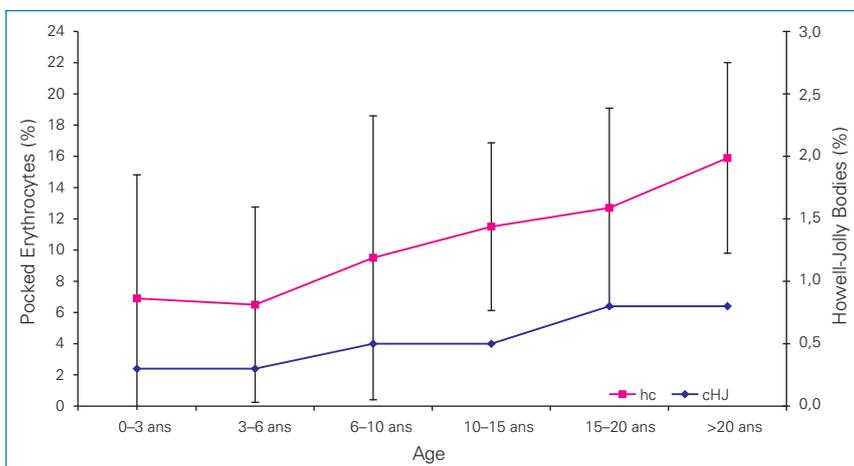


Figure 4
Analyse de la fonction splénique chez des enfants (n = 34) souffrant de drépanocytose (SCD): les taux augmentés de corps de Howell-Jolly (cHJ) (valeurs moyennes et écarts-type) et d'hématies criblées (hc) (valeurs moyennes et écarts-type) sont des marqueurs de substitution de la fonction phagocytaire diminuée de la rate; leurs valeurs augmentent de façon continue dès la première année de vie du drépanocytaire pour atteindre, dès l'âge de dix ans environ, les valeurs observées chez les patients atteints d'asplénie ou ayant subi une splénectomie [17].

dans les épanchements articulaires et subpériostaux sont des indicateurs importants [5].

Les patients SCD ne présentent pas de risque accru d'infections virales. Il peut cependant se déclarer une anémie sévère lors d'infections par le parvovirus B19 (et rarement aussi par d'autres virus). Le parvovirus B19 attaque de préférence les érythroblastes, ce qui entraîne une anémie aplastique transitoire.

Syndrome thoracique aigu

La toux et la fièvre (dans 70-90% des cas), les douleurs thoraciques (30%), la tachypnée (50%) et l'hypoxie sont les symptômes typiques de cette complication qui est souvent potentiellement létale. Les examens radiographiques montrent initialement des infiltrats dans les lobes inférieurs du poumon, difficiles à distinguer de ceux d'une pneumonie. Les facteurs déclenchants en sont des infections (virus, mycoplasmes, chlamydias, pneumocoques), l'hypoventilation (due aux crises osseuses dans la région des côtes et du sternum, ou lors d'alitement), et des embolies graisseuses (moelle osseuse nécrosée suite à des infarctus dans les os longs tubulaires). Parmi tous les syndromes thoraciques aigus, 50% se développent durant l'hospitalisation d'un patient SCD (le plus souvent le deuxième ou le troisième jour d'hospitalisation) à la suite d'une crise vaso-occlusive sévère. Une couverture antibiotique à large spectre est indiquée. Il faut éviter une hyperhydratation du patient. Il est par contre essentiel de prescrire rapidement une transfusion (éventuellement une exsanguino-transfusion), des analgésiques et de la physiothérapie (voir partie 2, Forum 34) [3, 5].

Crises abdominales

Les vaso-occlusions dans les organes intra-abdominaux et rétro-péritonéaux, ainsi que les crises osseuses dans la région de la colonne vertébrale, les calculs biliaires ou les infarctus des vaisseaux mésentériques peuvent déclencher de violentes douleurs abdominales. Les douleurs abdominales diffuses qui augmentent en l'espace de plusieurs heures sont caractéristiques; elles sont éventuellement associées à un iléus paralytique avec des anses intestinales massivement dilatées, visibles sur une radiographie de l'abdomen. Il semblerait que l'appendicite soit moins fréquente chez le patient SCD que chez le sujet en bonne santé. Le traitement doit être symptomatique; l'indication à une laparotomie devrait être posée avec la plus grande retenue.

Complications neurologiques

Les patients atteints de SCD présentent un risque élevé d'infarctus cérébral avant l'âge de vingt ans. En l'absence de traitement, environ 10% de tous les enfants atteints subissent une attaque cérébrale, et les petits enfants à partir de trois ans déjà présentent un risque nettement accru. A côté de cela, il existe les infarctus dits silencieux (*silent*

strokes): des microlésions ischémiques qui ne sont visibles qu'à l'IRM. Ces infarctus concernent jusqu'à 20% des enfants de moins de quatorze ans atteints de SCD, et ils entraînent fréquemment des retards dans le développement psychomoteur [3, 5]. L'infarctus hémorragique survient plutôt chez les adolescents et les adultes. Les signes cliniques évoquant la possibilité d'un infarctus cérébral sont les céphalées, les vomissements, les troubles de la parole et de la vue, les défaillances motrices focalisées, les convulsions et l'hémiplégie. Le risque d'un second infarctus est très élevé (60–90%). Pour tous les enfants souffrant de SCD, on recommande aujourd'hui de surveiller la vitesse du flux sanguin dans les grandes artères cérébrales par écho-Doppler-transcrânien (TCD) effectuée régulièrement [7]. Il faudrait commencer dès l'âge de trois ans, et il est conseillé de répéter l'examen toutes les années, voire même de façon plus rapprochée au cas où des vitesses de flux plus élevées seraient détectées. Les résultats de l'ETC sont définis et classés selon les critères suivants (les vitesses sont exprimées ici en «*time-averaged mean of the maximum velocity*»):

Normal	<170 cm/s
Conditionnel («zone grise»)	170–199 cm/s
Pathologique	≥ 200 cm/s

Il est possible d'identifier les patients à haut risque d'attaque cérébrale primaire par le Doppler transcrânien et de les mettre à temps sous traitement (voir partie 2).

Séquestration splénique

Une splénomégalie survenant subitement, fréquemment accompagnée de douleurs aiguës de l'abdomen supérieur, de pâleur et d'un mauvais état général ainsi que d'une chute aiguë de l'hémoglobine (de plus de 20–30 g/l), sont les indices caractéristiques d'une séquestration splénique: l'occlusion d'un gros vaisseau splénique entraîne la séquestration d'une grande quantité de sang et provoque une anémie aiguë sévère. La sous-esti-

mation de ce syndrome peut entraîner un choc hypovolémique et mener à une défaillance multi-organique.

Hypertension pulmonaire

Alors qu'elle est exceptionnelle chez les enfants, l'apparition d'une hypertension pulmonaire est fréquente à l'âge adulte, elle réduit nettement l'espérance de vie des patients SCD. Un tiers environ des patients adultes atteints de SCD présente, à l'échocardiogramme et cliniquement, des signes de résistance pulmonaire augmentée (définie par une régurgitation tricuspéenne de plus de 2,5 m/s, ce qui correspond à une pression artérielle pulmonaire de plus de 30 mm Hg). Plus tard, et du point de vue clinique, les saturations en O₂ s'abaissent légèrement, et les valeurs de Hb chutent. Il semble que le risque d'hypertension pulmonaire soit plus élevé chez les patients ayant subi de nombreuses transfusions, mais la corrélation avec le nombre d'épisodes de syndrome thoracique aigu ou avec les valeurs basales individuelles de HbF n'est pas établie. Seuls deux tiers des patients adultes sont encore en vie trois ans et demi après le diagnostic échocardiographique d'une hypertension pulmonaire [3, 4].

Autres complications des patients SCD adultes (priapisme, rétinopathie)

Priapisme: on estime qu'à partir de la puberté, environ trois quarts des personnes de sexe masculin souffrent d'érections sans excitation sexuelle, douloureuses et persistant parfois durant plusieurs heures, pouvant entraîner l'impuissance ou des lésions ischémiques.

Rétinopathie: 50% des patients adultes souffrant de SCD ou d'hémoglobinopathie composite S/C développent une rétinopathie proliférative, qui peut mener à la cécité en l'absence de traitement. C'est pourquoi il faut procéder chez tous les patients à des évaluations ophtalmologiques avec un intervalle de un à deux ans à partir de la dixième année de vie [3, 5].

Correspondance:

PD Dr M. Schmutzger
Pädiatrische Hämatologie/
Onkologie FMH, FAMH
Leitender Arzt Hämatologie
Universitäts-Kinderklinik Zürich
Steinwiesstr. 75
CH- 8032 Zürich
markus.schmutzger@kispi.uzh.ch

Références

Voir partie 2.