

# Drépanocytose

**Auteur : Professeur Frédéric Galacteros<sup>1</sup>**

**Date de création : juillet 1997**

**Mise à jour : février 2000**

**Editeur scientifique : Professeur Nicole Casadevall**

<sup>1</sup>Centre de la drépanocytose, CHU Hôpital Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Creteil, France. [frederic.galacteros@hmn.ap-hop-paris.fr](mailto:frederic.galacteros@hmn.ap-hop-paris.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Maladies exclues](#)

[Critères diagnostiques / Définition](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

## Résumé

*Les drépanocytoses sont déterminées par des combinaisons de 2 allèles du gène bêta globine dont au moins 1 porte la mutation bêta6 glu-val. En France, 3 formes génétiques prédominent bêta(s) bêta(s) (70%) ; bêta(s) bêta(c) 25% ; bêta(s) bêta Thal. (5%). Si l'étude de l'hémoglobine (Hb) permet le diagnostic dès la vie foetale, la maladie ne se manifeste pas avant que la substitution des gènes gamma par les gènes bêta ne se soit suffisamment produite (entre 3 et 9 mois de vie). Les drépanocytoses sont des maladies hémolytiques chroniques susceptibles de trois types d'accidents aigus surajoutés : les anémies graves, les infections bactériennes graves et les accidents ischémiques dits vaso-occlusifs (AVO) secondaires aux conflits entre les petits vaisseaux et les globules rouges drépanocytaires. La rhéologie anormale du sang drépanocytaire est la résultante de multiples facteurs qui affectent de façon fluctuante la déformabilité individuelle et globale des globules rouges. Les AVO se manifestent par des ischémies focales (aboutissant parfois à des infarctus) hyper algiques lorsqu'elles se situent dans le système musculo-squelettique. Sur le long terme, les AVO peuvent compromettre la fonctionnalité de tel ou tel tissu ou organe. Les complications sont extrêmement variées dans leur sévérité, leur temporalité, leur localisation. La prise en charge, dès la naissance, doit intégrer les dimensions médicales, sociales et psychoéducatives, elle doit se faire au sein de centres multidisciplinaires dotés de soins intensifs. Le diagnostic repose sur une combinaison de méthodes simples mais utilisées de façon rigoureuse. Le diagnostic génomique ne pose ordinairement pas de problème particulièrement pour le dépistage prénatal. Les porteurs du trait drépanocytaire sont 25% en Afrique centrale, 15 à 20% en Afrique de l'ouest (35% si on y associe les porteurs des traits C et bêta thalassémie) ; 10 à 12% dans les DOM antillais ; 1 à 15% selon les régions méditerranéennes. En France, 220 à 250 nouveau-nés drépanocytaires sont dépistés chaque année (160 en métropole, 90 dans les DOM) et bénéficient d'une prise en charge précoce.*

## Mots-clés

Drépanocytose, bêtaglobine, accidents vaso-occlusifs

### Nom de la maladie et ses synonymes

Drépanocytose - Anémie falciforme - Sickle cell disease.

Noms communs populaires en Afrique : "SS" (région Bantou), "les hématies" (Afrique de l'ouest).

### Maladies exclues

Anémie hémolytique par hémoglobine instable, Thalassémies, Thrombopathie.

### Critères diagnostiques / Définition

La drépanocytose est une maladie autosomique récessive (sauf les formes rares S Antilles et S Oman) due à une mutation unique, ponctuelle, du gène  $\beta$  globine situé sur le chromosome 11 (11p 11-5). La mutation du 6<sup>ème</sup> codon de l'exon I (G A G --> G T G) entraîne le remplacement de l'acide glutamique N 6 présent dans l'hémoglobine A par une valine (Hémoglobine S : Hb S). Cette région de l'hémoglobine subit des changements conformationnels minimes entre les états R (oxygéné) et T (désoxygéné) de la molécule. Dans le cas de l'Hb S, seule la conformation T, entraîne dans les conditions *in vivo* une propriété nouvelle de l'hémoglobine : la polymérisation. Cette dernière ne se produit qu'en solution d' Hb S concentrée comme c'est le cas à l'intérieur des globules rouges. Le retour de l'Hb S à l'état R (ré-oxygénation) provoque la dissociation des polymères. Au niveau des globules rouges, la polymérisation de l'hémoglobine S se traduit par une diminution drastique de la déformabilité, propriété essentielle de cette cellule circulant dans des vaisseaux capillaires de diamètre inférieur au sien. Quand la polymérisation a pu se produire de façon prolongée, les hématies dont la membrane est déformée par les fibres d'Hb S polymérisée prennent une forme en faux. Il s'agit du processus de falciformation qui est bien visible dans le sang veineux chez les homozygotes, et peut manquer dans les autres formes génétiques *in vivo*, mais apparaît clairement dans les conditions utilisées *in vitro*. La polymérisation est un processus coopératif qui demande un certain délai d'initiation alors que la phase ultérieure est extrêmement rapide. Ce délai joue un rôle clé dans les manifestations cliniques.

En effet, il y a une sorte de course de vitesse entre le temps de passage dans le goulot d'étranglement pré-capillaire et le délai de polymérisation qui transforme un globule flexible en une particule rigide et donc susceptible de rester bloquée *in situ*.

La notion de délai est capitale pour bien comprendre l'impact que peuvent avoir sur les signes cliniques de la maladie des facteurs

d'environnement aussi simple que l'état d'hydratation, d'oxygénation ou de facteurs pouvant avoir un impact sur la perfusion sanguine locale : vasoconstriction, cellules adhérentes à la paroi des vaisseaux.

### Diagnostic différentiel

Les manifestations biologiques et cliniques de la drépanocytose ne sont que peu spécifiques ; c'est un problème constant que de départager les manifestations imputables à la maladie de celles issues de maladies concurrentes. Ceci est particulièrement vrai pour les formes hétérozygotes. Néanmoins, ce sont encore les défauts du diagnostic positif qui font le plus souvent problème.

### Incidence

Les prévalences à la naissance varient selon les populations ; dans certains pays il peut y avoir d'importantes hétérogénéités régionales ou d'origine. Les migrations de population post-coloniales modernes ont fait apparaître les hémoglobinopathies au rang des maladies génétiques fréquentes dans les ex-métropoles d'Europe.

### Tableau I : Prévalences à la naissance

Pays à prévalence homogène	
Afrique Centrale	1,65%
Afrique "Bénoïse"	2,5 à 3%
Afrique "Maliennne"	2%
Antilles françaises	0,35%
Réunion - Ile Maurice	0,05%
Pays à prévalence hétérogène	
Afrique du Nord	
- (maximum l'Est Algérien, Nord Tunisie)	0,04 à 0,02%
Europe du Sud	
- (essentiellement Grèce et Sicile)	
Pays Nord- Européens à forte immigration	
- Etats-Unis	
- Brésil	0,02%
- Population globale	0,2%
- Population "à risque"	

En France métropolitaine, le dépistage néonatal met en évidence de fortes disparités régionales avec des prévalences chez les populations à risque de 0,05% dans le Nord et le Sud et de 0,2% en Ile-de-France.

Deux cents à 230 drépanocytaires naissent chaque année en France. La population totale des patients est de plus de 5 000, dont 3000 en Ile-de-France, et 2000 dans les DOM.

### Description clinique

Les syndromes drépanocytaires se manifestent selon 3 modes principaux : aigu, chronique et séquellaire. Les épisodes aigus peuvent se manifester selon tous les degrés d'urgence.

L'état optimal inter critique des patients servant de référence individuelle, est défini comme l'état basal (steady state).

L'histoire naturelle met en évidence plusieurs faits importants :

- la survenue de complications d'une extrême gravité dès l'âge de 3 mois pouvant entraîner des décès de façon quasi subite, pour lesquelles le dépistage néonatal exerce un effet préventif majeur,
- une modification en fréquence et en nature des manifestations pathologiques, au cours de la vie de ces patients,
- de profondes disparités de sévérité même chez des patients que rien ne vient différencier (en apparence) au plan génétique.

### **Les syndromes drépanocytaires**

Les syndromes drépanocytaires appartiennent à la famille des anémies hémolytiques chroniques qui exposent les patients à toute la palette des complications communes à ce genre de maladie : épisodes d'anémie aiguë, troubles nutritionnels secondaires, hypersplénisme aigu et chronique, complications lithiasiques des voies biliaires, troubles du métabolisme du fer, effets secondaires des transfusions.

### **Le risque infectieux**

Le risque infectieux bactérien est fortement majoré (pneumocoque, *haemophilus*, mycoplasme et salmonelle).

Deux accidents infectieux sont particulièrement redoutés : les septicémies à pneumocoques, les ostéites à salmonelles.

Le paludisme est d'une gravité particulière car induisant non pas des accès pernicioseux, mais des anémies profondes.

### **Les accidents vaso-obstructifs**

Les accidents vaso-obstructifs aigus dont la forme la plus fréquente est la crise algique osseuse, surviennent de façon chaotique en apparence. Leur fréquence, leur durée, et leur intensité sont variables. Typiquement une crise algique affecte le rachis, le thorax ou les membres, entraîne une invalidité temporaire complète et est résolutive en 3 à 10 jours.

Les autres épisodes de cette nature sont plus rares mais redoutables : priapisme, infarctus rénal, placentaire, syndrome thoracique aigu qui reste une cause de décès non négligeable.

### **Les atteintes vasculaires évolutives**

Les atteintes vasculaires évolutives.

Rétinopathie - artériopathie cérébrale ; hépato ou néphropathie ischémique ; myocardiopathie ; ulcère de jambes.

### **Les séquelles**

Les séquelles de nécroses antérieures. Ici prédominent les atteintes osseuses aseptiques des fémurs et humérus ; les syndromes restrictifs pulmonaires ; les surdités ; les impuissances ; les déficits moteurs.

### **Les atteintes d'origine iatrogène**

Les atteintes d'origine iatrogène, loin d'être négligeables.

### **Les multiples souffrances**

Les multiples souffrances, l'hypothèque permanente souvent renforcée par les soignants (!) d'une mort prématurée et certains contextes individuels morbides, ainsi que quelques cas de dépendance aux antalgiques nourrissent une psychopathologie qui peut parfois prendre le pas sur les circonstances qui la génèrent.

A la fin des années 80, l'espérance de vie médiane aux États-Unis était de 45 ans pour les hommes et de 48 ans pour les femmes. L'impact des progrès thérapeutiques n'ayant pu s'exercer que sur les dernières 20 années, on peut espérer une importante amélioration de ces chiffres.

### **Mode de prise en charge incluant les traitements**

Les progrès dans le traitement sont venus d'une meilleure connaissance de la physiopathologie et de l'histoire naturelle de la maladie.

Les mesures préventives sont essentielles :

- prévention des infections à pneumocoque et à *haemophilus*, la plus précoce possible,
- prévention des troubles nutritionnels,
- hydratation orale régulière et adaptée aux circonstances,
- traitement précoce des épisodes infectieux,
- éducation pour la santé capitale à mettre en œuvre vis-à-vis du risque de séquestration aiguë splénique, mais aussi pour réduire la fréquence des crises algiques,
- évaluation médicale régulière du patient, prise en compte des problèmes sociaux et évaluation de la qualité du suivi.

### **Les crises**

Les crises algiques sont traitées avec une utilisation progressive des antalgiques. Les douleurs extrêmes bénéficient de l'utilisation de la morphine IV avec modulation des doses pouvant ou non être contrôlées par le patient. Les mesures thérapeutiques générales sont mises en œuvre selon le contexte physiopathologique et l'état général du malade.

**Les transfusions**

L'usage des transfusions répond à des indications assez bien définies, ce qui doit faire diminuer les actes transfusionnels effectués un peu systématiquement et sans réelle nécessité.

**La prise en charge**

La prise en charge des atteintes viscérales, osseuses,... demande une collaboration avec des équipes spécialisées. A ce niveau, de gros progrès thérapeutiques restent à effectuer.

**Les thérapeutiques novatrices**

Les thérapeutiques novatrices de ces dernières années ont démontré l'efficacité de l'hydroxyurée dans la prévention des crises vaso-obstructives osseuses et pulmonaires. Les effets secondaires, potentiels et constatés en limitent cependant les indications. De nouvelles molécules à visée rhéologique sont en phase de développement.

L'utilisation de l'érythropoïétine recombinante est très risquée et n'a pas dépassé les essais de phase I ; l'allogreffe médullaire reste une thérapeutique dont la lourdeur et les risques en limitent l'usage à une sous-population de drépanocytaires présentant un profil de sévérité aggravé avec, en particulier des accidents vasculaire cérébraux, si un donneur intra-familial est disponible.

**Les contraintes du traitement**

Les contraintes du traitement font de la drépanocytose une maladie hospitalo-centrée avec accessibilité à une réanimation médicale de qualité.

La prise en charge doit être globale et intégrée, ce qui justifie, sur le modèle des Sick Cell Center américains, le suivi coordonné dans des centres insérés dans l'hôpital de référence.

**Méthodes de diagnostic biologique**

Deux approches sont possibles : l'étude de la protéine, l'étude des gènes.

Étude de l'hémoglobine : en toute rigueur et pour ne pas rentrer dans les détails, le diagnostic de drépanocytose repose sur l'analyse de l'hémoglobine par la combinaison de 4 méthodes : une isoélectrofocalisation ou une électrophorèse à pH alcalin ; une électrophorèse sur citrate agar, un test de solubilité en milieu réducteur, une CLHP.

Il est souvent nécessaire d'y adjoindre une étude familiale.

Au terme de cette étude, et en confrontant les résultats aux autres données biologiques, on peut caractériser le phénotype hématologique et le génotype de drépanocytose pour une très large majorité des patients.

Les syndromes drépanocytaires sont déterminés par une diversité de conditions génétiques dont les plus connues sont l'homozygotie S et les hétérozygoties composites SC ou S $\beta$  Thalassémies. Outre les combinaisons d'allèle  $\beta$  globine, il faut souligner les nuances phénotypiques qu'induisent deux déterminants indépendants du gène  $\beta$  globine : les alpha Thalassémies et l'inductibilité d'une synthèse persistante de l'Hb F. Cette dernière dépend pour une part des caractéristiques du locus gamma globine (en cis) et de loci en trans non connus précisément.

La place de l'étude des gènes de globine en clinique est assez restreinte : affirmation du caractère homozygote par la mise en évidence directe de la mutation S dans les rares cas où ce n'est pas possible par l'étude protéique - caractérisation complémentaire des loci gamma-globine et alpha-globine.

**Conseil génétique**

Chaque hétérozygote diagnostiqué devrait bénéficier d'une information génétique de base. Le conseil génétique doit reposer sur des données diagnostiques fiables. Beaucoup de problèmes sont encore constatés sur ce plan.

Il n'offre par ailleurs pas de particularité. Le principe de non directivité doit être scrupuleusement respecté. Les difficultés viennent de l'impossibilité de décrire de façon prospective la sévérité du syndrome drépanocytairé dont pourrait être atteint l'enfant d'un couple donné.

Il est difficile de décrire objectivement la maladie en raison de la variété des manifestations et de leur variabilité. Le conseiller est souvent confronté à deux situations extrêmes : le couple "innocent" et celui cruellement averti qui tendent soit à minimiser, soit à dramatiser.

Les différences culturelles ne doivent pas être considérées comme un obstacle, mais plutôt des éléments du dialogue.

**Diagnostic prénatal**

La modalité privilégiée est une analyse directe de mutation sur le prélèvement des villosités chorales à 10-11 semaines d'aménorrhée.

Il reste possible d'effectuer ce diagnostic sur liquide amniotique, voire sur sang fœtal prélevé au cordon à 20-21 semaines.

Au delà de 23 semaines, le diagnostic prénatal devient beaucoup plus risqué et problématique, même s'il reste parfaitement autorisé : tous les efforts doivent être faits pour dépister plus précocement les couples à risque.



### Questions non résolues et commentaires

Le trait drépanocytaire (*i.e.* : la forme hétérozygote AS) est en règle asymptomatique. Il existe pourtant une série de complications reconnues plus fréquemment sur le terrain, essentiellement néphrologiques.

La haute altitude est également à risque, surtout d'infarctus splénique.

Quand un porteur du trait drépanocytaire est "symptomatique", une bonne analyse sémiologique est indispensable. Si cette dernière ne permet pas d'éliminer l'imputabilité du trait S, on doit suspecter une forme particulière de drépanocytose, voire une erreur diagnostique. Le recours au laboratoire spécialisé peut être nécessaire. Des arguments complémentaires peuvent venir du tableau hématologique ou clinique (rétinopathie, ostéopathie, infarctus splénique...).

Le trait C est tout à fait asymptomatique. Les homozygotes C ne réalisent pas un syndrome drépanocytaire mais seulement une anémie hémolytique chronique, avec splénomégalie.

Les syndromes drépanocytaires et les traits S ou C n'ont pas les intolérances médicamenteuses observées dans les déficits en G6PD.

### Références

**Baum**, K.F., Dunn. D.T., Maude G.H., and Serjeant, G. R. The painfus crisis of homozygous sickle cell disease: a study of risk factors. *Archives of Internal Medicine* 1987; 147: 1231-4.

**Chang**, J.C.,and Kan, Y.W. A sensitive new prenatal test for sickle cell anemia. *New Engl J Med* 1982; 307: 30-2.

**Charache** S, Lubin B, Reid CD, eds. Management and Therapy of Sickle Cell Disease, Washington, DC : National Institutes of

Health; 1992. US Dept of Health and Human Services publication NIH 92-2117.

**Charache**, S., M.L. Terrin, R.D. Moore, G.J. Dover, F.B. Barton, S.V. Eckert, R.P. McMahon, and D.R. Bonds. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 322: 1317-22.

**Embury**, S.H., Hebbel, N. Mohandas, and M.H. Steinberg. 1994. Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice. Raven Press, New York. 902 pp.

**Gaston** MH, Verter JI, Wood G, *et al.* Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 1: 1515-6.

**Goldcher** A., Galacteros F., Bachir D. La drépanocytose. Les guides de l'AP -HP Darim 1997

**Platt**, O.S., Thorington, B.D., Brambilla, D.J., Miller, P.E., Rosse, W.E., Vichinsky, E. and Kinney. T.R. Pain in sickle cell disease: rate and risk factors. *New Engl J Med* 1991; 325: 11-6.

**Powars**, D., Chan, L.S & Shroeder, W.A. The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. *Seminars in Hematology* 1990; 27: 360-76.

**Saiki**, R. K. *et al.* Enzymatic amplification of  $\beta$ -globin genome sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 1985; 230: 1350-2.

**Schechter** An, Rodgers GP. Sickle cell anemia - basic research reaches the clinic. *N Engl J Med* 1995; 332: 1372-4.

**Serjeant**, G.R., Grandison, Y., Lowrie, Y., Mason, K., Phillips, J., Serjeant, B.E. & Vaidya, S. The development of haematological changes in homozygous sickle cell disease: a cohort study from birth to six years. *British Journal of Haematology* 1981; 48: 533-43.