

La drépanocytose : affection exotique ou problème de santé publique en Belgique ?

Sickle cell disease : exotic disease or a Belgian public health problem ?

B. Gulbis¹, A. Ferster², A. Kentos³, D. N'Gaye Munungī⁴, F. Cotton¹, E. Collard⁵, M.F. Dresse⁶, C. Bradstreet⁷, P. Cochaux⁸ et F. Vertongen⁹

Services ¹de Chimie Médicale, ³d'Hématologie et ⁸de Génétique Médicale, Hôpital Erasme,

²Service d'Héματο-oncologie, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola,

⁵Laboratoire d'Hématologie et ⁶Service de Pédiatrie, C.H.R. de la Citadelle, ULg,

Services ⁷d'Hématologie et ⁹de Chimie Médicale, C.H.U. Brugmann

Pour le Réseau des Hémoglobinopathies

RESUME

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine : l'hémoglobine S, de transmission autosomique récessive. C'est la pathologie héréditaire la plus fréquente en Afrique intertropicale, mais des études épidémiologiques réalisées via un dépistage néonatal systématique à Bruxelles et à Liège ont montré que plus d'un nouveau-né pour 2.000 naissances est atteint. Si ce chiffre est significatif du point de vue épidémiologique, à l'échelle de chaque praticien, le nombre de malades rencontrés sera faible. Un autre aspect de cette maladie est son expression variable d'un sujet à l'autre : tous les malades souffrent de complications organiques chroniques et multiples, mais dans certaines circonstances leur vie est également ponctuée d'épisodes aigus qui peuvent conduire à une issue fatale surtout si la prise en charge est inadéquate. Le peu d'expérience par praticien, le manque de connaissance de la population, le polymorphisme de la symptomatologie et les aspects socio-économiques de la drépanocytose font qu'elle est une maladie "exotique" aboutissant à un problème de santé publique qui intéresse des disciplines multiples. Une prise en charge globale et dédiée des patients doit être mise en place. C'est la raison de l'existence du "Réseau des Hémoglobinopathies" : <http://www.redcellnet.be/>.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : A

ABSTRACT

Sickle cell disease is a genetic disorder involving the haemoglobin designated as haemoglobin S, an autosomic recessive hereditary disease. It is the most frequent hereditary disease in sub-Saharan Africa, however epidemiological studies performed with a systematic neonatal screening in Brussels and Liège have proven that more than one neonate over 2.000 has a sickle cell disease. If this amount is significant, at the level of each physician the number of patient-contacts will be weak. Another aspect of the disease is the variability in its expression : some patients suffer from multiple and chronic organ alterations while other suffer also from acute events which might lead to death if not treated appropriately. The poor experience of each physician, the lack of the disease knowledge by the population, the symptoms complexity, and the socio-economical aspects of sickle cell disease explain that it can be considered as an "exotic" disease but also as a public health problem. A global and dedicated approach of the patient as a whole must be implemented. This is the reason for the existence of the "Réseau des Hémoglobinopathies" : <http://www.redcellnet.be/>.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : A

Key words : sickle cell disease, epidemiology, diagnosis, clinical features

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DREPANOCYTOSE

La drépanocytose est une pathologie héréditaire caractérisée par une anomalie structurale de l'hémoglobine nommée hémoglobine S (HbS). Dans des conditions de désoxygénation, cette hémoglobine polymérise, ce qui rigidifie les érythrocytes et les déforme en faucille. Ce phénomène n'est irréversible que dans certaines conditions et si le taux d'hémoglobine S est suffisamment élevé. La drépanocytose ne s'exprime donc que chez les sujets homozygotes pour l'HbS (HbSS) ou chez ceux qui sont hétérozygotes composés pour l'HbS et certaines autres hémoglobinopathies dont les plus fréquentes sont l'HbC (HbSC) et la β -thalassémie (HbS- β -thalassémie). Par contre, les sujets hétérozygotes pour l'HbS (HbAS) sont ce qu'on appelle des "porteurs sains".

Chez les malades, la falciformation irréversible des érythrocytes conduit à une anémie hémolytique et à une vaso-occlusion au niveau de la microcirculation. On décrit la drépanocytose comme une triade : anémie, infections et crises douloureuses vaso-occlusives¹.

TRAITEMENT DE LA DREPANOCYTOSE

Le traitement passe d'abord par la prévention : éviction des facteurs précipitant une crise vaso-occlusive (CVO) (Tableau 1), prévention de l'infection, prévention des carences nutritionnelles, etc.

Tableau 1 : Les conseils afin de prévenir une crise vaso-occlusives.

A éviter

- Le froid
- La déshydratation
- L'hypoxie
- Le stress
- Les efforts répétitifs
- La chaleur
- Les problèmes durant le sommeil : ronflements ou apnées prolongées
- Les séjours en altitude
- Les voyages en avion
- Le tabagisme
- L'alcool

A conseiller

- L'apport quotidien de minimum 2,5 l/jour
- Une alimentation salée surtout lors de fièvre, de températures élevées ou d'exercices physiques
- La prise d'un antipyrétique lors d'épisodes fébriles

Dans les formes les plus sévères, on aura recours selon les cas et les complications rencontrées à la transfusion, à un traitement visant à augmenter le taux d'hémoglobine fœtale (hydroxyurée) ou à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

MALADIE EXOTIQUE ?

Epidémiologie

Il est reconnu actuellement, qu'un porteur sain de l'HbS est protégé contre les formes mortelles de

paludisme. A l'origine, la distribution de l'HbS est donc liée à celle du *Plasmodium falciparum*. C'est pourquoi les patients drépanocytaires sont issus de familles originaires de zones impaludées ou qui étaient impaludées comme l'Afrique intertropicale, le bassin méditerranéen, le Moyen-Orient et l'Inde. Dans ces régions, la prévalence estimée de la maladie varie de 0,1 à 2 % des naissances et celle des porteurs sains de 1 à 25 %.

Depuis des décennies, c'est l'immigration de ces populations pour des raisons diverses qui est à l'origine de la prévalence plus ou moins élevée de la drépanocytose dans d'autres régions du monde.

En Belgique, le dépistage néonatal systématique réalisé dans toutes les maternités bruxelloises et dans quelques maternités à Liège a permis de relever une prévalence de 0,06 % de malades (72/123.113 naissances), soit 1 drépanocytaire pour 1.710 naissances à Bruxelles et de 0,11 % de malades (5/4.713 naissances), soit 1 drépanocytaire pour 943 naissances à Liège.

Dans notre pays, il s'agit donc d'une pathologie fréquente parmi celles dépistées à la naissance, mais peu fréquente en termes de nombre de malades.

Multi-culturalité

La plupart des malades et des porteurs sains sont d'origine africaine. Ils connaissent de moins en moins cette maladie². De plus, son abord, voire même le fait d'être reconnu comme un porteur sain de la drépanocytose, a une connotation souvent très différente de celle exprimée dans notre pays ; il s'agit souvent d'un sujet "tabou" et on rapporte encore l'exclusion pure et simple des femmes porteuses saines de l'HbS par leur époux et sa famille.

Actuellement, la drépanocytose n'est pas reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé même en Afrique comme une priorité de santé publique. Ce but est poursuivi par l'"Organisation Internationale de Lutte contre la Drépanocytose" qui regroupe tous les acteurs scientifiques et privés de nombreux pays dans le monde dont la Belgique.

La drépanocytose est en réalité encore aujourd'hui une maladie peu connue et/ou non reconnue. On la classe souvent dans les maladies "orphelines".

PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE ?

Drépanocytose et biologie clinique

Le diagnostic d'un porteur sain de l'HbS doit être réalisé par une séparation des fractions de l'hémoglobine. Si une décision de diagnostic anténatal devait être prise, ce diagnostic doit être confirmé à l'aide de plusieurs techniques phénotypiques ou par un diagnostic moléculaire. Chez les porteurs sains sans

Tableau 2 : Caractéristiques des syndromes drépanocytaires les plus fréquents.

	HbSS	HbSC	HbSβ° thalassémie	HbSβ° thalassémie
Clinique	Sévère	Modérée	Sévère	Modérée
Hb (g/dl)	6-10	10-12	7-11	9-12
VGM	N	↓	↓↓	↓
Réticulocytes	↑↑	↑	↑↑	↑
Morphologie GR	Drépanocytes +++ Cellules cibles +	- Cellules cibles ++ Poïkilocytes (cristaux)	Drépanocytes + Cellules cibles + Microcytes ++ Poïkilocytes	Drépanocytes rares Cellules cibles + ou ++ Microcytes + ou ++ Poïkilocytes

une thalassémie ni une carence martiale, l'hémogramme est normal. Le test de falciformation n'est pas non plus un bon moyen de dépistage de l'HbS, car il peut être négatif.

Chez les malades, le diagnostic peut être réalisé dès la naissance grâce à une séparation des fractions de l'hémoglobine. Si le diagnostic est plus tardif, il se fera grâce à l'hémogramme qui démontre une anémie régénérative (Tableau 2) et par une séparation des fractions de l'hémoglobine qui permettra de caractériser le (les) hémoglobine(s) anormale(s) présente(s) (HbSS, HbSC, etc.). Le dosage de l'hémoglobine fœtale permettra d'apprécier un éventuel effet modulateur sur la polymérisation de l'HbS.

Le test de falciformation permettra une orientation diagnostique, mais ne fournira pas les renseignements suffisants pour un diagnostic exact. Le dosage de la glucose-6-phosphate déshydrogénase est un élément important pour une prise en charge thérapeutique adéquate. La prévalence du déficit est fréquente parmi la population drépanocytaire et une hémolyse aiguë surajoutée est à éviter.

Drépanocytose et conseil génétique

Les syndromes drépanocytaires sont, malgré les progrès thérapeutiques, des maladies associées à une mortalité et une morbidité élevées. Un conseil génétique avec proposition d'une interruption médicale de la grossesse pour les couples à risque est donc encore de nos jours justifié. Néanmoins, ceci ne peut être réalisé que si un dépistage des couples a été effectué de manière rigoureuse.

Ce conseil génétique doit être donné au couple à risque avant toute suggestion d'un diagnostic anténatal ou non. En effet, il existe de nombreuses combinaisons génétiques possibles qui conduisent à une drépanocytose ou plus exactement un syndrome drépanocytaire. De plus, il est très difficile pour un médecin traitant de consacrer plus d'une demi-heure pour aborder des points tels que les gènes, la transmission génétique, les modalités et les risques d'un diagnostic anténatal, le risque d'avoir un enfant atteint, l'hémoglobine, la drépanocytose sous tous ses aspects,

etc. Il est d'ailleurs conseillé d'avoir recours, si le temps le permet, à une équipe pluridisciplinaire qui inclut le généticien, le pédiatre spécialisé et une association de patients.

Drépanocytose et urgences : la douleur

La douleur fait malheureusement partie intégrante de la vie de nombreux malades et ce depuis l'enfance. On parle de crises douloureuses ou de crises vaso-occlusives (CVO).

Il existe un certain nombre de situations qui doivent être connues car elles exigent une hospitalisation en urgence (Tableau 3).

Tableau 3 : Les critères d'hospitalisation en urgence.

Les critères d'hospitalisation en urgence

- Une crise douloureuse avec fièvre de plus de 38,5 °C (< 2 ans : 38 °C)
- Une léthargie et/ou pâleur
- Des vomissements (enfants)
- Des gonflements articulaires aigus (enfants)
- Un syndrome douloureux franc de plus de 24 h
- Un syndrome douloureux inhabituel par son intensité
- Des troubles neurologiques aigus
- Des troubles ophtalmiques aigus
- Des troubles respiratoires francs
- Un priapisme aigu
- Une hématurie
- Une infection urinaire
- Une boiterie persistante (nécrose de hanche ? épanchement articulaire ?)
- L'impossibilité d'assurer une hydratation suffisante
- L'impossibilité d'une surveillance à domicile

Les urgences absolues à caractère vital

Chez les enfants

- Une anémie profonde (bien tolérée si Hb > 5 g/dl)
- Un accident vasculaire cérébral

Chez les adultes

- Un syndrome de défaillance multiviscérale
- Une crise vaso-occlusive au cours de la grossesse

Le degré de gravité de la drépanocytose peut être évalué par le nombre annuel de crises et la nécessité d'une hospitalisation lorsqu'elles surviennent. L'intensité de la douleur doit être évaluée grâce à l'usage d'une échelle comme, par exemple, l'échelle visuelle analogique car selon celle-ci un traitement

analgésique approprié sera employé. Le consensus du " Réseau des Hémoglobinopathies " concernant l'analgésie de la douleur chez les drépanocytaires en pédiatrie ou pour les adultes est consultable sur le site <http://www.redcellnet.be/>.

Il faut néanmoins savoir qu'un patient admis aux urgences en se plaignant de douleurs à domicile depuis plusieurs heures, malgré la prise de médicaments de type paracétamol, accompagné de codéine, de tramadol ou autre opiacé faible devra, après évaluation clinique, être traité rapidement par de la morphine.

Drépanocytose et obstétrique

Une grossesse chez une patiente drépanocytaire est à haut risque maternel et fœtal, même pour des formes modérées de la maladie comme chez les patientes HbSC³⁻⁵. Chez toute femme enceinte susceptible d'être drépanocytaire, un diagnostic biologique doit être réalisé. Pour rappel, il existe des patientes HbSC ou HbS avec une bêta-thalassémie modérée (HbS-β⁺-thalassémie) dont le diagnostic n'a jamais été fait, mais qui est découvert à l'occasion d'une complication en cours de grossesse.

Certaines complications de la drépanocytose sont favorisées par la grossesse suite à des modifications physiologiques et à l'arrêt de certains traitements. Il s'agit des crises vaso-occlusives, d'un syndrome thoracique aigu, des infections (risque élevé d'infections urinaires avec complication en pyélonéphrite), d'aggravation de l'anémie, et d'un œdème pulmonaire aigu. Les autres risques maternels sont la menace d'accouchement prématuré (environ 30 %), l'hypertension artérielle et la prééclampsie (10 à 30 % pour 5 % dans la population générale), la dystocie pelvienne, la césarienne (environ 50 %), et le décès surtout en *peripartum* (0,5 à 5 %). Il existe également des risques fœtaux non négligeables comme le retard de croissance intra-utérin (10 à 21 %), la prématurité (9 à 45 %), et le décès surtout au troisième trimestre (1 à 4 %). La prise en charge doit être multidisciplinaire : obstétricien et hématologue aidés de différents spécialistes selon l'évolution.

Avant la grossesse, il faudra une évaluation clinique et paraclinique de la patiente. Il faut prévoir l'arrêt des traitements avant le début de grossesse et il faut s'assurer de la stabilité de la maladie après ces arrêts ; une ostéonécrose de hanche doit être prise en charge avant la grossesse.

Chez les patientes drépanocytaires, on mettra l'accent sur la prévention comme l'éviction des facteurs précipitant la crise vaso-occlusive, un contrôle strict de la prise de poids, un contrôle des vaccinations, notamment la vaccination anti-pneumococcique qui est autorisée pendant la grossesse, un dépistage accru de l'infection urinaire et de la prééclampsie. La grossesse peut être très déconseillée à certaines patientes très symptomatiques, surtout si elles ont eu de multiples transfusions les rendant " intransfusables ".

Drépanocytose et chirurgie

Toute chirurgie est à risque pour un patient drépanocytaire. Le phénotype, les complications organiques et le taux d'HbS sont des facteurs importants pour évaluer ce risque opératoire. La prise en charge d'un patient comprendra notamment une transfusion ou un échange transfusionnel visant à diminuer le taux d'HbS à moins de 35 % et d'éviter le risque d'une crise vaso-occlusive.

Drépanocytose et hématologie pédiatrique

Grâce à l'inhibition de la polymérisation de l'HbS par l'HbF, les premiers symptômes de la drépanocytose n'apparaîtront qu'après l'âge de 3 mois. Durant l'enfance, on mettra surtout l'accent sur la prévention et, par conséquent, des conseils nutritionnels et comportementaux, et une consultation régulière même en l'absence de symptômes apparents^{1,5}. Quelques exemples illustrent cette approche.

La prévention des CVO qui se manifestent par un œdème au niveau des pieds et des mains chez les petits enfants, passe par une information des parents concernant les facteurs précipitant celles-ci. Par exemple, un séjour en haute altitude ou en avion sont déconseillés.

L'infection surtout par le *Streptococcus pneumoniae* est la première cause de mortalité et de morbidité chez l'enfant avant 5 ans. Un des buts du dépistage néonatal est de prévenir ces épisodes infectieux en instaurant une prophylaxie antibiotique quotidienne jusqu'à l'âge de 5 ans et des vaccinations anti-pneumococcique et anti-*hemophilus*.

L'anémie aiguë sur séquestration splénique se présente chez environ 30 % des enfants avant l'âge de 5 ans. Elle ne peut être prévenue, mais on peut éduquer les parents à reconnaître cette complication afin d'amener leur enfant au plus vite à l'hôpital pour qu'il y soit transfusé et ainsi lui éviter une issue fatale. L'hémolyse aiguë est plus rare, mais peut être due à une infection (notamment le parvovirus B19), un phénomène auto-immun ou une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Plus récemment, le suivi prospectif des jeunes enfants grâce à l'écho-doppler transcrânien permet de dépister les enfants à risque d'accident vasculaire cérébral (complication dont les conséquences sont dévastatrices) et de leur proposer un traitement préventif.

Drépanocytose et hématologie adulte

Chez l'adulte drépanocytaire, c'est également la prévention et la prise en charge des CVO qui seront primordiales. Un autre volet sera la prise en charge des complications chroniques, certaines débutant dans l'enfance : l'ostéonécrose de hanche, les ulcères de jambe, les complications neurologiques, les complications rénales, la surcharge en fer, l'hypertension artérielle pulmonaire, etc.^{1,5}.

Drépanocytose et aspects socio-économiques

La douleur physique insupportable et imprévisible est probablement la première source de stress chez les drépanocytaires. Cette douleur et toutes les complications aiguës ou chroniques de la maladie bouleversent la vie des patients et de leur famille. Le bouleversement familial peut également provenir d'une nécessité de rester en Belgique pour pouvoir traiter l'enfant, ou encore de problèmes financiers.

Une association de patients comme par exemple " Action drépanocytose " est indispensable pour compléter le soutien aux malades et à leur famille.

LE RESEAU DES HEMOGLOBINOPATHIES

La drépanocytose est une maladie complexe et c'est pourquoi nous pensons que grâce à la mise en place d'un réseau de partenaires, le " Réseau des Hémoglobinopathies ", plusieurs objectifs peuvent être atteints : la connaissance de l'incidence de la drépanocytose en Belgique, le diagnostic précoce de la drépanocytose et l'instauration des moyens de prévention pour tous les enfants malades, la prise en charge médicale optimale et adaptée à toutes les situations pour tous, la prise en charge sociale des malades et de leur famille, la formation et l'information de la population et du monde médical, et la mise sur pied d'un observatoire des maladies de l'hémoglobine en Région bruxelloise.

CONCLUSION

Les multiples facettes de la drépanocytose en font à la fois une maladie exotique et un problème de santé publique en Belgique. Elle nous concerne tous. Chaque praticien doit pouvoir reconnaître les situations critiques et participer à la prise en charge optimale des malades, mais aussi à la prévention de cette maladie.

Remerciements

Nous tenons à remercier tous les intervenants dans la prévention des hémoglobinopathies à Bruxelles (les infirmières, le personnel des laboratoires, les pédiatres, les gynécologues, les hématologues, les généticiens, etc.) : M. Alexander et J.P. De Caluwe

(H.I.S., Site Etterbeek-Ixelles), P. Barlow, C. Bradstreet, P. Buyck, D. Haumont, K. Jotzo et C. Nguyen Ba (C.H.U. Saint Pierre), E. Damis (Institut Médical Edith Cavell), A. Gilain (Cliniques Sainte Anne - Saint Rémy), C. Kirkpatrick, A. Pardou, C. Donner, M. Abramowicz, N. Van Regemorter, J. Parma, C. Rydlewski, G. Vassart et J. Decuyper (Hôpital Erasme), M.F. Louis (Clinique Générale Saint Jean), N. Van Den Bogaert (C.H. François Rabelais), A. Efir et A.Vokaer (C.H.U. Brugmann), A. Klein, P. Le et D. Blum (Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola), A. Veys et A. Sauvage (Clinique Sainte Elisabeth), O. Fagnart (Clinique St Etienne), E. Gerlo et A. Bougatef (AZ-VUB), P. Bernard, D. Maisin et M. Philippe (Cliniques Universitaires Saint Luc), A. Leveque (Ecole de Santé publique - U.L.B.).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Stuart MJ, Nagel RL : Sickle-cell disease. Lancet 2004 ; 364 : 1343-60
- 2 Boyd JH, Watkins AR, Price CL, Fleming F, DeBaun MR : Inadequate community knowledge about sickle cell disease among African-American women. J Natl Med Assoc 2005 ; 97 : 62-7
- 3 Leborgne-Samuel Y, Kadhel P, Ryan C, Venditelli F : Sickle cell disease and pregnancy. Rev Prat 2004 ; 54 : 1578-82
- 4 Raynor BD, Jamieson D : Sickle cell disease in pregnancy : twenty years of experience at Grady memorial Hospital, Atlanta, Georgia. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 1127-30
- 5 Girot R, Bégué P, Galacteros F : La drépanocytose. Paris, Editions John Libbey Eurotext, 2003

Correspondance et tirés à part :

B. GULBIS
Hôpital Erasme
Service de Chimie Médicale
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 3 mai 2005 ; accepté dans sa version définitive le 6 juin 2005.