

LES SYNDROMES DREPANOCYTAIRES MAJEURS

I-DEFINITION : Affection héréditaire secondaire à une mutation ponctuelle de la chaîne β , aboutissant à la formation d'une Hb anormale « S : Sickle ». La drépanocytose est caractérisée par un grand polymorphisme génétique et clinique.

II-EPIDEMIOLOGIE :

-Dans le monde : Afrique, USA, Zone tropicale et sub-tropicale.

-Algérie : le trait drépanocytaire (A/S) a une prévalence de 1.5-3%, plusieurs foyers sont identifiés surtout au Nord-Est du pays.

III- GENETIQUE : La lésion initiale est une mutation ponctuelle au niveau du codon 6 de la chaîne β : l'Adénine remplacée par la thymine, ce qui aboutit au niveau de la chaîne β de la substitution de l'acide Glutamique par la valine.

La transmission se fait selon la loi de MENDEL.

IV- PHYSIOPATHOLOGIE : La substitution aboutit à la formation d'une hémoglobine anormale(HbS), qui polymérise dans certaines conditions.

Les molécules d'Hb forment entre elles des liaisons de faibles énergies, ce qui donne de longues fibres hélicoïdales disposées en faisceaux qui déforment le GR et faucilles : drépanocytes, ces cellules rigides, perdent leurs plasticité ce qui engendre un défaut de passage au niveau de la μ circulation à l'origine de crises vaso-occlusives.

Par-ailleurs, ces GR falciformés, reconnus comme anormaux par le système réticuloendothélial, vont être phagocytés : hémolyse tissulaire.

Conséquences de la polymérisation :

- Vaco-occlusion
- SPM : érythrophagocytose
- HPM : érythrophagocytose
- L'Hb S polymérisé est peu affine pour l'O₂, donc on assiste à un défaut d'oxygénation des tissus, une stimulation de la production d'érythropoïétine, à l'origine d'une hyperplasie érythroïde.
- Susceptibilité aux infections : secondaire à une hyposplénie, μ infarctus répétés, altération de la voie du complément et de la phagocytose bactérienne.

Facteurs induisant la polymérisation de l'Hb S :

- Facteurs physicochimiques : PO₂ basse, changement de température, PH bas
- Déshydratation
- Infections
- **Facteurs modulateurs de la polymérisation :**
 - La présence de l'Hb F
 - La présence de l'Alpha thalassémie

V-DIAGNOSTIC POSITIF :

1- Clinique:

- 1-1 TDD : Forme homozygote (S/S)
- 1-2 CDD : . Enquête familiale
 - . Retard staturopondéral
 - . TB d'hémolyse
 - . Complications vaso-occlusives

1-3 TB clinique :

. Phase inter critique :

- Etat général conservé
- Retard staturo-pondéral (net à l'adolescence)
- Retard pubertaire de (2-3 ans)
- Sub-ictère conjonctival
- SPM disparaît au-delà de 8 ans
- HPM inconstante
- Psychique : impact affectif, relationnel et progression scolaire

. Phase critique : complications aiguës

2- Biologie :

. Examen Hématologiques :

- **NFS :** Tx d'Hb variable (6-9g/dl)
 - VGM : normale ou macrocytose
 - CCMH : normale
 - Tx de GB : Normal
 - Hyper leucocytose par entraînement médullaire ou infection
 - Tx de plq : normal ou augmenté (asplénie)
- **FS :** anisocytose : macrocytose
 - Polychromatophilie
 - Erythroblastes circulants
 - Poïkylocytose : drépanocytes
- **Tx de réticulocytes :** élevé (anémie régénérative)
- **Test de falciformation :** positif
- **Électrophorèse de l'Hb à PH alcalin ou acide :**
 - .Hb S majoritaire (95%)
 - .HbA1 : 00%
 - .Hb A2 : normal
 - .Hb F: variable (1-20%)
- **Enquête familiale :** les deux parents sont hétérozygotes
- **Bilan biochimique:** hyperbilirubinémie libre, fer sérique élevé, LDH élevée
- **Etude génétique :** permet de mettre en évidence la mutation, détermine l'Haplotype et recherche une alpha thalassémie associée.

VI-Evolution :

1- Complications aiguës :

1-1 Les crises vaso-occlusives : les CVO prédominent de survenues imprévisibles de durée et d'intensités variables.

➤ Douleurs osseuses : secondaires à un infarctus osseux, donnant une douleur localisée, brutale, touche n'importe quel segment osseux surtout les métaphyses des os longs. Elle entraîne une température à 38°C + impotence fonctionnelle+ tuméfaction en regard. La crise cède généralement en 7 à 10 jours. Attention à l'ostéomyélite+++++

➤ Douleurs abdominales : secondaires à un infarctus mésentérique ou infarctus splénique. Toute crise douloureuse abdominale peut donner un iléus paralytique et /ou une rétention vésicale. Ce qui pose un problème de diagnostic différentiel avec un tableau chirurgical.

➤ Syndrome thoracique aigu : symptomatologie pulmonaire avec des images radiologiques.

➤ Priapisme : l'âge de survenue est variable, sans rapport avec la puberté, de survenue nocturne, spontanée, sans rapport avec une activité sexuelle.

➤ AVC ischémiques et hémorragiques.

1-2 Aggravation de l'anémie :

➤ Accentuation de l'hémolyse : infection- CVO

➤ Séquestration splénique : chez le patient de moins de 5 ans, augmentation du volume de la rate qui devient sensible pouvant engendrer un collapsus.

➤ Erythroblastopénie : secondaire à des infections virales, carences en folates (anémie are générative et MO pauvre en érythroblastes).

1-3 Infections : Fréquentes et graves avant l'âge de 3 ans

Germes : streptocoque, pneumocoque, HI, salmonelles...

Sépticémies, ostéomyélites, cholécystite

2- Les complications chroniques :

2-1 Rénales :

➤ Troubles fonctionnels rénaux

➤ Insuffisance rénale

➤ Syndrome néphrotique

2-2 Cardiaque :

➤ Altération de fraction d'éjection

➤ Nécrose myocardique

➤ Troubles du rythme/conduction

➤ CMNO

2-3 Pulmonaires : troubles fonctionnels, ayant pour conséquences une insuffisance respiratoire

2-4 Lithiase biliaire : liée à l'hémolyse chronique

2-5 Oculaires : rétinopathies, neo-vascularisation du vitré

2-6 Nécrose aseptique : secondaire au infarctus répétés, siège au niveau fémoral ou huméral asymptomatique eu début elles deviennent ensuite douloureuses avec impotence fonctionnelle.

2-7 Ulcère de jambe : localisé au 1/3 inférieur de la jambe, face interne et antérieure, apparaît après un traumatisme minime.

VI-Formes cliniques :

1- S/B thalassémie : syndrome drépanocytaire majeur

- SB° : a la même symptomatologie clinique de la S/S
- SB+ : a une symptomatologie moindre
- SB est caractérisée par : la persistance de la SPM à l'âge adulte, présence d'une microcytose.
- L'électrophorèse de l'Hb :
 - . S/B°: Hb S majoritaire (95%)-HbA1:00%-Hb A2: >3.3 %-Hb F: variable (1-20%)
 - . S/B+: Hb S majoritaire (95%)-HbA1: minoritaire %-Hb A2: >3.3 %
Hb F: variable (1-20%)
- L'enquête familiale : l'un des parents est drépanocytaire hétérozygote et l'autre β thalassémique mineur

2- Double hétérozygotie S/C : syndrome drépanocytaire majeur, ayant une symptomatologie clinique moindre que celle de la SS, caractérisée par :

- Persistance de la SPM à l'âge adulte
- Présence d'une microcytose
- l'électrophorèse de l'Hb : Hb S : 55%-Hb C : 45%
- Enquête familiale : l'un des parents est A/S et l'autre A/C.

3- Hétérozygotie A/S : porteur sain, asymptomatique, NFS normale et à l'électrophorèse de l'hémoglobine : Hb S ~50%-HbA1~50%-Hb A2: >3.3 %

VIII-TRAITEMENT :

1- Conseils généraux :

1-1 Eviter le ralentissement circulatoire :

- Eviter la station debout prolongée
- Eviter les postures sténosantes
- Eviter les vêtements serrés
- Eviter l'exposition au froid
- Eviter l'exposition à la chaleur (bain Maure)
- Eviter le changement brusque de la température
- Eviter les baignades en piscine (limite de temps de baignade : 20mn)

1-2 Eviter les situations d'hypoxie :

- Eviter les activités scolaires, professionnelles ou de loisirs comportant des efforts physiques intenses et /ou prolongées (plongée en apnée, altitude + de 1500m, vol en avion non ou mal précurisé, asthme non traité, ronflement et obstruction des voies aériennes supérieures à l'origine d'hypoxie)
 - Lutter contre la déshydratation
 - Assurer une bonne hydratation quotidienne : 3 l/24H
 - Même si il y a énurésie, ne pas faire de restriction hydrique.
 - Lutter contre la fièvre
 - Lutter contre les infections
 - Détecter et traiter les foyers potentiels

2- Assurer une vaccination correcte :

- Maintenir le carnet vaccinal à jour
- Angtipneumocoque
- Antiméningocoque
- AntiHI

3- Antibiothérapie :

3-1 Antibiothérapie préventive :

- De 3 mois à 5 ans : Peni en continue, dose 50 000UI/kg/j
- Au-delà de 5 ans : Peni en continu, si infections répétées.

3-2 Antibiothérapie curative : une antibiothérapie à large spectre doit être instauré au moindre signe infectieux ($t^{\circ} > 38.5^{\circ}c$). Il faut y associer un repos, une hydratation, antipyrétiques et éventuellement un antalgiques et/ou un anti-inflammatoire.

4- Lutter contre les carences :

- Assurer une alimentation équilibrée avec un apport en protéines.
- Apport en ZINC : 50mg/j pendant 45j/ un à deux fois par an.
- Apport en folates : 5 mg/j /15 j/ mois
- Apport en vitamine E

5- Eviter la prise de toxiques :

- Pas d'Alcool
- Pas de Tabac
- Pas de stupéfiants

6- Eviter la prescription de corticoïdes : sources de complications graves(STA), si nécessaire des échanges transfusionnels doivent être mis en route.

7- TRT de la CVO :

- Repos
- Température ambiante correcte
- Oxygénothérapie
- Refauchement
- Hydratation : 3l/24 en alternant du SSI/SG
- Antalgiques mineurs : paracétamol (PO-IV), paracétamol Codéine, AINS
- Antalgiques majeurs : Morphine
- Echanges transfusionnels : visant à réduire le taux de l'HbS
- Rechercher systématiquement un facteur déclenchant surtout infectieux

8- TRT CVO à localisations graves : AVC, STA, priapisme : échanges transfusionnels ponctuels ou à long terme.

9- Aggravation de l'anémie : transfusion par des CG phénotypés, filtrés

10- Splénectomie : si hypersplénisme ou séquestration splénique (même recommandations que dans la B thalassémie).

11- Autres TRT :

- TRT inducteurs de l'Hb Foetale : HYDROXYUREE
- Greffe de moelle osseuse allogénique : TRT curateur mais ses indications sont limitées.

12- Cas particuliers :

- Préparation à un acte opératoire : échange transfusionnel pour réduire le taux de l'HbS.
- Grossesse : situation à haut risque foeto-maternel, la surveillance régulière.

IX-PREVENTION :

- Dépistage des porteurs en vue d'un conseil génétique
- Dépistage anténatal
- Dépistage néonatal : pour une prise en charge précoce.