

## L'anomalie

Les hémoglobinopathies (thalassémies et syndromes drépanocytaires) sont des maladies génétiques résultant de mutations au sein des gènes codant pour l'hémoglobine (Hb). Elles représentent probablement les maladies héréditaires les plus fréquentes chez l'homme. D'abord confinées dans des territoires d'endémie palustre en Afrique, dans le sud-est asiatique et dans le bassin méditerranéen, ces maladies ont été disséminées dans d'autres régions en raison de déplacements de populations et, notamment, au cours des flux migratoires en Europe de l'Ouest où elles constituent aujourd'hui un réel problème de santé publique.

Plus de 1000 variants de l'Hb sont décrits à ce jour mais quelques dizaines seulement ont une importance clinique, à commencer par l'Hb S, responsable de la drépanocytose.

La drépanocytose (ou encore sickle cell anaemia ou anémie falciforme) concerne les patients homozygotes pour l'hémoglobine S (Hb S). Les sujets hétérozygotes pour l'Hb S ne sont pas malades. Il existe également des syndromes drépanocytaires dont l'expression clinique est plus ou moins proche de celle de la drépanocytose. Il s'agit d'hétérozygoties composites qui associent l'hémoglobine S et une autre hémoglobine anormale ou une mutation beta-thalassémique. Le diagnostic final est à la fois biologique et génétique.

**La prévalence à la naissance :** En Belgique, la prévalence des syndromes drépanocytaires à la naissance est d'environ 1: 2500.

## La maladie

L'hémoglobine S forme, à l'état désoxygéné, des polymères qui déforment le globule rouge en faucille (sickle cell). Ces polymères modifient les propriétés du globule rouge qui devient plus rigide et aura un temps de demi-vie plus court (hémolyse). Les globules rouges devenus plus rigides peuvent obstruer les petits vaisseaux et provoquer une stase et une ischémie locale qui, en s'amplifiant, provoquent une vaso-occlusion douloureuse (crise vaso-occlusive – CVO). Par ailleurs, la destruction trop rapide des globules rouges explique l'anémie chronique dont souffrent les patients drépanocytaires. Grâce à la présence d'hémoglobine fœtale, la maladie ne se manifeste pas avant l'âge de 3 mois.

La maladie drépanocytaire est une maladie chronique (anémie hémolytique) qui combine, avec une pondération variable selon les individus et, pour chaque patient au cours du temps, cinq composantes :

1. Une maladie hémolytique chronique, susceptible d'une aggravation brutale qui peut mettre le pronostic vital en jeu. Elle comporte un cortège de complications communes à toutes les maladies hémolytiques.
2. Un risque infectieux sous diverses formes, dont les sepsis fulminants et les méningites. Une asplénie fonctionnelle (présente très tôt dans la vie) entraîne en effet un risque majoré d'infection invasive à certains germes. Ces infections (méningites, septicémies, pneumopathies, ostéomyélites) ont une forte incidence dans les premières années de vie si les mesures prophylactiques adéquates ne sont pas prises. Si le risque accru d'infection grave diminue un peu avec l'âge, il ne disparaît cependant pas.
3. Une vaso-occlusion. Elle peut se manifester sous forme de crises algiques paroxystiques durant généralement de 3 à 7 jours (douleurs intenses et brutales dans certaines parties du corps ; fréquemment mains et pieds chez les nourrissons, hanches, membres, abdomen, thorax, colonne vertébrale). Ces crises requièrent parfois une hospitalisation pour l'administration de morphine par voie parentérale. Certaines formes, comme le syndrome thoracique aigu, comportent un risque vital indexé en grande part à la diligence des soins. La fréquence des crises est variable d'un patient à un autre et est responsable, chez certains, d'hospitalisations fréquentes ayant un réel impact sur la scolarité ou la vie socioprofessionnelle. Outre les épisodes

aigus symptomatiques, la vaso-occlusion infraclinique<sup>23</sup> est responsable de l'installation de complications viscérales sur le long terme (ostéonécrose de la tête fémorale, rétinopathie, ulcère de jambe ...).

4. Une vasculopathie cérébrale (et son corollaire, l'accident vasculaire cérébral) susceptible de se développer chez 10 à 15% des enfants drépanocytaires (homozygotes SS) avant l'âge de 10 ans, en l'absence de prévention adéquate. Des troubles cognitifs et des difficultés d'apprentissage, associés ou non à des infarctissements<sup>24</sup> cérébraux silencieux, sont présents chez plus de 30% des enfants.
5. Une grande variété de complications secondaires qui évoluent pour leur propre compte.

Les manifestations chroniques s'installent pendant l'adolescence et la vie adulte. Elles associent un retard statur pondéral, des déficits nutritionnels, un retard pubertaire, des troubles cardio-pulmonaires, une atteinte rénale qui peut mener à l'insuffisance rénale terminale ou encore des anomalies rétinienues.

Ces complications chroniques, multiples et liées à l'âge, impliquent, par leur spécificité, un investissement nouveau de multiples spécialistes et alourdissent le pilotage clinique. La recherche multidisciplinaire, tant clinique que fondamentale, est la clef de l'amélioration de l'espérance de vie, qui accuse encore un déficit d'une trentaine d'années.

## Le traitement

Le traitement des manifestations aiguës est en général symptomatique. Les crises algiques sont traitées au moyen d'antalgiques.

L'introduction du dépistage néonatal permet d'identifier les bébés atteints et de diriger très précocement les parents vers un centre spécialisé. Cela modifie profondément l'histoire naturelle de la maladie. L'administration prophylactique de pénicilline permet de réduire significativement le risque de sepsis à pneumocoques chez les sujets drépanocytaires. Les vaccinations (notamment contre les bactéries encapsulées comme les méningocoques B et ACWY, pneumocoques et Haemophilus), limitent les épisodes septiques qui entraînaient fréquemment la mort auparavant. Ces mesures, combinées à l'utilisation de l'hydroxyurée (un inducteur de l'hémoglobine fœtale qui réduit les crises douloureuses et les hospitalisations) et au recours judicieux à la transfusion, ont considérablement modifié la morbidité et la mortalité de la maladie. La pratique régulière des Dopplers transcâniens permet de dépister les enfants à risque d'accident vasculaire cérébral et de mettre en route une prévention primaire par un programme transfusionnel chronique adapté. Plusieurs complications sont néanmoins associées à ces protocoles transfusionnels au long cours : surcharge en fer, allo-immunisation ou infections virales sont en effet possibles chez ces patients. Enfin, la greffe de cellules souches hématopoïétiques représente l'unique traitement curatif disponible mais l'expérience en est limitée lorsqu'il n'y a pas un donneur familial HLA compatible dans la famille.

L'éducation thérapeutique est un pilier essentiel pour permettre au patient et à sa famille d'adhérer aux soins et pour permettre la détection précoce de complications potentiellement fatales (anémie aiguë, infection).

## Le dépistage

### Méthodes analytiques de dépistage

Le dépistage des hémoglobinopathies peut être envisagé au travers de différentes approches technologiques. Les méthodes chromatographiques (HPLC) et ou électrophorétiques (électrophorèse capillaire ou focalisation isoélectrique) sont les méthodes les plus répandues pour identifier les variants de l'hémoglobine. Aujourd'hui, pour un dépistage de masse, la spectrométrie de masse tend à s'implanter progressivement en raison de la large disponibilité de tels instruments au sein des laboratoires de dépistage néonatal des maladies métaboliques.

23. Infraclinique : qui donne peu ou pas de symptômes visibles.

24. Infarctissement : nécrose hémorragique viscérale consécutive à une obstruction veineuse.

Toutes ces méthodologies permettent d'identifier les variants de l'hémoglobine cliniquement significatifs, dont l'hémoglobine S. Le but du dépistage est d'identifier les patients atteints de drépanocytose ou de syndromes drépanocytaires, comme l'Hb SS, l'Hb SC, l'Hb SD-Punjab, l'Hb S $\beta$ -thalassémie, et l'Hb SO-Arabe. Les enfants porteurs d'une anomalie hétérozygote ne seront pas malades, ils ne feront donc pas l'objet d'une prise en charge dans le cadre du dépistage néonatal.

Deux types de méthodes analytiques sont envisagées dans le programme :

- La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) : toutes les Hb anormales sont repérées dans la même analyse ;
- La biologie moléculaire : par qPCR<sup>25</sup>, on repère les Hb S. Dans ce cas-ci la méthode peut être utilisée pour identifier simultanément plusieurs anomalies génétiques et permet donc de dépister d'autres maladies de manière concomitante. Pour la drépanocytose, l'identification de l'Hb S sera suivie d'une analyse par MS/MS pour identifier d'autres Hb anormales et compléter le dépistage.

L'analyse du sang dans le cadre du programme de dépistage se fait sur sang séché (en une ou 2 étapes comme expliqué ci-dessus). Au terme de celles-ci, il y aura eu identification de nouveau-nés atteints, drépanocytaires.

Par cette méthode, il n'y a pas de faux-positifs. Les faux-négatifs sont réduits mais toujours possibles (présence d'une autre anomalie sur le même allèle ou Hb anormale très rare).

Le résultat du dépistage sera disponible avant l'âge d'un mois.

Les enfants qui seront référencés vers un centre de référence sont les enfants considérés comme positifs après dépistage, soit ceux qui ont une HbS ET qui ont une autre anomalie de l'Hb.

Le centre de référence pour les Hémoglobinoopathies assurera la prise en charge. Il établira le diagnostic final sur base d'un nouveau prélèvement de sang analysé par l'une ou l'autre méthode adaptée (un séquençage du gène ou une électrophorèse). Les conclusions diagnostiques seront transmises aux centres de dépistage afin de pouvoir évaluer le programme.

## Les objectifs du dépistage de la Drépanocytose

Le but du dépistage est d'identifier les situations problématiques très tôt afin d'amener à l'établissement précoce d'un diagnostic et d'une prise en charge, avant que les symptômes ne se manifestent. Cela permet de réduire la morbidité en assurant l'antibiothérapie quotidienne par la pénicilline dès l'âge de deux mois, en veillant au respect du calendrier vaccinal recommandé afin de prévenir des infections gravissimes (causes de décès les plus fréquentes chez le jeune enfant drépanocytaire) et en enseignant à la famille et au milieu d'accueil comment détecter des signes d'anémie aiguë pouvant survenir sans autre signe annonciateur et susceptible d'entraîner le décès. L'identification précoce est un atout pour éviter les décès de causes évitables (sepsis, accident vasculaire cérébral, ...).

Parallèlement, l'identification des nouveau-nés drépanocytaires permet d'informer les parents et de leur prodiguer un conseil génétique pour une future grossesse.

25. La PCR, Polymerase Chain Reaction ou réaction de polymérisation en chaîne, est une technique d'amplification enzymatique permettant d'obtenir un grand nombre de copies identiques d'un fragment d'ADN. Elle permet ainsi d'obtenir plusieurs centaines de microgrammes d'ADN à partir de moins de 1 pictogramme d'un gène, soit une amplification de l'ordre du milliard. La qPCR est une PCR pendant laquelle il est possible, grâce à un marquage fluorescent, de suivre l'amplification de fragment d'ADN en continu.

