

HÉMOGLOBINOSES

Les hémoglobinoses sont des maladies génétiques récessives ou dominantes, dues à une mutation ponctuelle sur un gène. Cette mutation entraîne la synthèse de l'hémoglobine anormale. Ces hémoglobines anormales sont mises en évidence à l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Origine

Hémoglobine S, Drépanocytose : Afrique, bassin de la Méditerranée, Inde et Moyen Orient, Antilles, Caraïbes
Hémoglobine C : Afrique
Hémoglobine E : Asie
Hémoglobine D : Inde, Afrique, Bassin méditerranéen.

La Drépanocytose (Hémoglobinose S)

La drépanocytose ou anémie falciforme, est la plus fréquente et la plus grave des hémoglobinoses. Elle atteint essentiellement les sujets noirs. En Afrique, elle s'observe surtout dans les zones à forte endémie de paludisme (avantage sélectif que confère l'hétérozygotie AS vis-à-vis du paludisme). L'hémoglobine anormale porte le nom d'Hémoglobine S du terme Sickle (faucille)

Mécanisme génétique :

C'est une maladie autosomique récessive, conséquence de la substitution d'un acide glutaminique par une valine en position 6 de la chaîne B globine. Cette hémoglobine anormale Hb S polymérise lors de la désoxygénation en longues bres entraînant rigidification et déformation érythrocytaire en faucille à l'origine des deux manifestations principales : hémolyse chronique et accidents vaso-occlusifs chez le patient homozygote.

Les patients hétérozygotes sont dits AS et les homozygotes SS. Il existe d'autres anomalies de l'hémoglobine pouvant s'associer à la drépanocytose : l'hémoglobine C et la beta-thalassémie, les patients sont doubles hétérozygotes (aussi appelés hétérozygotes composites) SC ou SB -thalassémiques, du point de vue clinique, ces sujets ont une maladie comparable à celle des homozygotes SS mais souvent atténuée.

Syndrome drépanocytaires majeurs

Les syndromes majeurs se retrouvent dans les formes homozygotes SS et les hétérozygotes composites SC. Dans les formes S β thalassémiques, il faut différencier les formes S β 0 où la synthèse d'HbA est absente et les formes S β + caractérisée par une synthèse d'HbA de 5 à 30 % La symptomatologie clinique comporte trois types de situations :

- Les phases stationnaires : les muqueuses et les téguments sont pâles (anémie constante) et l'ictère conjonctival variable.
- Les complications aiguës : infections, crises vaso-occlusives, syndrome thoracique aigu, aggravation de l'anémie chronique.
- Les complications chroniques.

La sévérité de la maladie et le spectre des complications varient beaucoup d'un patient à l'autre et évolue en fonction de l'âge. La période néonatale (0 à 3 mois) est asymptomatique mais importante pour organiser une prévention précoce. La petite enfance (3mois à 5 ans) il s'agit d'une période où le risque de mortalité et de morbidité est important :

- Épisode d'anémie aiguë par séquestration splénique
- Infection particulièrement septicémies à pneumocoques, méningites et pneumopathies, les infections à hémophilus influenzae sont également fréquentes.
- Crises vaso-occlusives préférentiellement au niveau des doigts des mains et des pieds (syndrome pied-main à différencier d'une ostéomyélite.

La seconde enfance ; les crises vaso-occlusives sont douloureuses et dominent la symptomatologie. Les accidents vasculaires cérébraux sont la complication la plus redoutable dans cette tranche d'âge ; le risque infectieux est moindre mais il y a une incidence non négligeable d'ostéomyélites.

L'adulte drépanocytaire : les crises anémiques et les complications infectieuses sont plus rares. Les crises vaso-occlusives restent la première cause d'hospitalisation.

Les syndromes pulmonaires aigus sont fréquents et sont la première cause de mortalité chez l'adulte jeune. La part la plus importante des soins concerne les dépistages et les traitements des complications dégénératives chroniques.

En cas d'intervention chirurgicale, la prise en charge du patient doit être assurée.

Situation particulière : la grossesse

Elle n'est pas contre indiquée mais doit être absolument suivie, la mortalité materno-fœtale et la morbidité s'accroissent en l'absence de suivi. Il s'agit d'une période critique en particulier pendant le troisième trimestre et le post-partum où le risque est élevé. Les fausses couches et les écorchements prématurés sont plus fréquents. Le conseil génétique est indiqué.

Crise vaso-occlusive ostéoarticulaire : Elle se manifeste par des douleurs osseuses et articulaires avec un facteur déclenchant : eet inopiné, déshydratation, infection même banale, stress ... Les deux signes principaux sont la èvre et la douleur.

Au niveau biologique :

Comparaison de l'hémogramme en situation critique à l'hémogramme de base, habituellement dans une CVO non compliquée, le taux d'hémoglobine est peu diminué, le taux de leucocytes et de plaquettes augmentent modérément, la CRP est inférieure à 100 mg/l et va diminuer rapidement. La CVO peut parfois avoir une sévère évolution avec défaillance multiviscérale et nécrose médullaire. Dans les CVO les plus graves, il y a souvent coagulation intravasculaire disséminée, l'évolution peut être fatale.

Les hétérozygotes : porteurs du trait drépanocytaire

Les signes d'hémolyse ne se rencontrent que chez les sujets hétérozygotes. Ils sont en règle générale, asymptomatiques mais une minorité a des manifestations pathologiques (infarctus splénique en situation d'hypoxémie sévère et hématuries macroscopiques) Les patients doivent éviter les situations à risque d'hypoxémie telle altitude élevée ou plongée sous-marine. Ils peuvent subir des anesthésies générales sans problème. Le pourcentage d'Hb S chez un hétérozygote sain varie de 30 à 47%. Une information claire de leur état est capitale dans le cadre d'un conseil génétique.

Biologie clinique

Homozygotes :

A l'état basal anémie normocytaire modérée ou absente, hémoglobine stable (7 à 9 g/dl) réticulose élevée > 150 X 10⁹/l

Signe d'hémolyse constante : baisse d' haptoglobine ; élévation des LDH et de la bilirubine indirecte

Frottis sanguin : l'examen des hématies permet de mettre en évidence les cellules en faucilles dans une proportion croissante avec l'intensité de l'hémolyse. Cependant l'existence d'une hypersplénisme réduit le nombre de cellules falciformes au point de les rendre parfois indétectables. Le test de falciformation ou test d'Emmel ne devrait plus être utilisé, sa sensibilité et sa spécificité étant trop faibles (nombreux faux positifs et faux négatifs)

L'électrophorèse de l'hémoglobine montre la présence d'hémoglobine S (pas d'hémoglobine A) associée à une quantité variable d'hémoglobine fœtale et d' Hb A2

Hétérozygotes :

Sang complet normal,

Pas de signe d'hémolyse ou de modification du bilan martial

Frottis sanguin : la morphologie des hématies est normale et il n'y a pas de drépanocytes en circulation. Cependant lorsque les hématies sont incubées dans un milieu privé d'oxygène (test d'Emmel) le phénomène de falciformation se manifeste et fait apparaître des drépanocytes.

Electrophorèse de l'hémoglobine : le % d' HB S chez un hétérozygote sain varie de 30 à 47 %

Les hémoglobines C, E, M et les hémoglobines instables

L' hémoglobine C : L' hémoglobine C est par sa fréquence la deuxième des hémoglobines présentes en Afrique. Chez les homozygotes (forme rare) elle entraîne, une anémie hémolytique modérée avec des hématies en forme de cibles et splénomégalie. Elle peut se compliquer d'hypersplénisme aigu. Chez les hétérozygotes, le seul signe est le nombre important de globules rouges normochrome en forme de cibles. L'hémoglobine C pourrait protéger contre le paludisme et la drépanocytose. La mutation génétique se trouve au niveau de la chaîne Bêta de l'hémoglobine.

L'hémoglobine E : L' hémoglobine E est très fréquente en Asie du Sud-est. Elle se traduit par une discrète anémie hémolytique microcytaire hypochrome avec de nombreuses cellules cibles chez l'homozygote et résistance osmotique augmentée. Les hétérozygotes composites Ethalassémiques sont atteints d'un syndrome clinique de gravité variable.

L'hémoglobine M : Les hémoglobines M se transforment facilement en méthémoglobine et rendent les sujets sensibles aux médicaments oxydants. Elles ne sont observées qu'à l'état hétérozygote. Elles se traduisent par une cyanose bien tolérée apparaissant dès la naissance ou dans les premiers mois de la vie.

Les hémoglobines instables : Les hémoglobines instables constituent un groupe particulier d'hémoglobines anormales. Elles sont transmises de façon dominante et ne s'observe qu'à l'état hétérozygote. Elles se traduisent par une anémie hémolytique chronique avec poussées d'hémolyses déclenchées par des oxydants.

Les altérations des contacts internes entre les différentes sous unités de l'hémoglobine pouvant entraîner une modification de la structure d'ensemble. La fragilisation de la molécule provoque la précipitation de l'hémoglobine sous la forme du corps de Heinz. Elles peuvent s'accompagner de méthémoglobinémie.

Des centaines d'autres anomalies ont été décrites, souvent elles n'entraînent pas d'anémie et passent inaperçues.

En cas d'intervention chirurgicale, la prise en charge du patient doit être assurée.

Situation particulière : la grossesse

Elle n'est pas contre indiquée mais doit être absolument suivie, la mortalité materno-fœtale et la morbidité s'accroissent en l'absence de suivi. Il s'agit d'une période critique en particulier pendant le troisième trimestre et le post-partum où le risque est élevé. Les fausses couches et les écorchements prématurés sont plus fréquents. Le conseil génétique est indiqué.

Crise vaso-occlusive ostéoarticulaire : Elle se manifeste par des douleurs osseuses et articulaires avec un facteur déclenchant : eet inopiné, déshydratation, infection même banale, stress ... Les deux signes principaux sont la èvre et la douleur.

Au niveau biologique :

Comparaison de l'hémogramme en situation critique à l'hémogramme de base, habituellement dans une CVO non compliquée, le taux d'hémoglobine est peu diminué, le taux de leucocytes et de plaquettes augmentent modérément, la CRP est inférieure à 100 mg/l et va diminuer rapidement. La CVO peut parfois avoir une sévère évolution avec défaillance multiviscérale et nécrose médullaire. Dans les CVO les plus graves, il y a souvent coagulation intravasculaire disséminée, l'évolution peut être fatale.

Biologie clinique

- Sang complet : GR, hémoglobine, VGM + aspect des globules rouges (EDTA)
- Chimie : haptoglobine, bilirubine indirecte, LDH (tube coagulé)
- Electrophorèse de l'hémoglobine : tube EDTA ou sang hépariné

C'est la méthode de choix pour un screening.

A effectuer en l'absence de transfusion les trois mois précédents (celle-ci apporte de l' HB A)

Résultat : le tracé électrophorétique montre la présence d'une hémoglobine anormale. Les différentes hémoglobines se distinguent par leur mobilité électrophorétique et sont désignées par des lettres : Il existe des variantes principales S et C et des composants mineurs G,D,E , O.14 hémoglobine S est désignée par la lettre S pour sickle (faucille), les autres hémoglobines anormales ont été désignées en suivant l' alphabet dans l' ordre de leur découverte. Certains individus sont porteurs de 2 anomalies à l'état hétérozygote par exemple : hémoglobinose S et C, hémoglobinose S et β -thalassémie, ...

Test de falciformation ou test d'Emmel : 3 ml de sang

L'hémoglobine S ainsi que d'autres hémoglobines anormales ont une solubilité très diminuée lorsqu' elles sont désoxygénées. Les globules rouges qui les contiennent changent de forme et deviennent incurvés. Ce test entraîne de nombreux faux positifs et faux négatifs.

Test de solubilité

Ce test met en évidence in vitro la polymérisation de l' Hb S et donc son caractère insoluble. Il consiste à désoxygéner une solution diluée d'hémoglobine, en présence d' Hb S un trouble apparait, la centrifugation montre qu'il s'agit d'un précipité d'hémoglobine.

Biologie moléculaire

Mise en évidence de la mutation génétique
Distinction des homozygotes et des hétérozygotes
Etude familiale devant un cas de drépanocytose.

Rédaction : Dr Edmond Renard