

# Bases physiopathologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques.

F. Galacteros

Hôpital Henri Mondor, Centre de la drépanocytose, 94000 Créteil, France. E-mail :centre.drepanocytose@hmn.ap-hop-paris.fr

Manuscrit n°2298/drépano 5.Journée "Drépanocytose et -thalassémie", Société de pathologie exotique, mercredi 13 décembre 2000, Paris, France.

**Summary:** Physiopathological basis of sickle cell disease, treatment and present-day therapeutics.

Physiopathological knowledge in the area of sickle cell disease underwent a first major development three decades ago, some 15 years after the discovery of the molecular nature of the disease. Several physiopathological areas can be distinguished:

- physiopathology of polymerisation which has been successfully approached by fundamental biophysicists and biochemists alike;  
- physiopathology of the red blood cell;

- more recently, the characterisation of red blood sickle cells by extra-hemoglobin aspects : the red blood cell is not a passive recipient for hemoglobin but carries out a series of functions which can contribute to physiopathology;

- the phenomenon of vaso-obstruction is still poorly understood, whereas clinical secondary manifestations of the disease, the physiopathology of infectious risk and severe anaemic manifestations have been well understood.

The treatment of sickle cell patients continues to evolve and progress. There are certain characteristics which remain, however, permanent:

- there is continual interaction between preventive and therapeutic measures;

- treatment must be both medical and social, given the impact of the disease of the individual and his family or vice-versa;

- treatment is centred around the hospital with more than ever the necessity to ensure excellence in internal medicine or paediatrics, intensive care and transfusion.

- finally, the distinction among three periods for the natural history of the disease remain : before 7 years of age, from 7 years to adult age, adulthood.

An integrated, pilot centre for treating patients with sickle cell disease is of crucial importance and can contribute to therapeutic innovations in the area.

sickle cell disease  
physiopathologie  
therapeutics  
Centre for  
sickle cell disease

drépanocytose  
physiopathologie  
thérapeutique  
Centre intégré  
de drépanocytose

## Physiopathologie

Les connaissances physiopathologiques dans le domaine de la drépanocytose ont commencé de façon notable il y a une trentaine d'années, soit une quinzaine d'années environ après la découverte de la nature moléculaire de cette maladie. On peut distinguer plusieurs domaines physiopathologiques: La physiopathologie de la polymérisation qui a été approchée avec succès tant par les fondamentalistes biophysiciens que par les biochimistes. Ainsi, les mécanismes moléculaires intimes de la polymérisation ont été décrits dans un luxe de détails moléculaires. Il a pu être ainsi montré que la mutation bS était certes impliquée de façon prédominante dans l'échafaudage moléculaire mais également plusieurs autres zones de contacts à distance de la mutation, et en particulier impliquant les chaînes dans le tétramère. Des approches équivalentes ont été utilisées pour mettre en évidence l'action inhibitrice du tétramère de l'hémoglobine foetale sur la polymérisation. Ces études en solution d'hémoglobine *in vitro* ont permis de montrer qu'il fallait une proportion d'environ 20 % d'hémoglobine foetale pour inhiber de façon très importante la polymérisation. Toute une série d'autres informations moléculaires ont dérivé de l'observation d'hétérozygotie composite avec d'autres allèles du gène globine. Il a été décrit également des mutations additionnelles sur les allèles S avec des modifications de l'équilibre de polymérisation. Dès cette époque également, il a été montré l'effet favorisant d'élévation du taux de 2-3DPG sur le seuil d'apparition de la polymérisation ainsi que sa cinétique.

Le deuxième domaine d'étude physiopathologique dérive des conditions imposées à l'hémoglobine *in vivo*: le globule rouge. Dans un premier temps, la description de la cinétique hémolytique a été établie. Après le stade de disparition fonctionnelle de la rate, il a été montré que l'hémolyse était pour une large part intra-vasculaire et que l'importance de l'hémolyse était

corrélable aux taux des drépanocytes irréversibles circulants. Les drépanocytes irréversibles forment tout à la fois une population de durée de vie extrêmement brève et de déformabilité extrêmement réduite, voire nulle. Ces cellules de concentration en hémoglobine très élevée ont en permanence des polymères d'hémoglobine, même à la pression artérielle en O<sub>2</sub>.

L'étude de la falciformation *ex vivo*, dans des conditions contrôlées, a mis en évidence un phénomène cinétique remarquable: le "delay time". De multiples études plus ou moins sophistiquées ont toutes permis de conclure à l'existence d'un délai très variable d'un globule rouge à l'autre dans le phénomène de polymérisation puis de falciformation quand ils sont soumis à une pO<sub>2</sub> basse. L'étude a été reprise en solution d'hémoglobine concentrée et il a été montré que le facteur principal influant le délai de polymérisation était la concentration d'hémoglobine. De minimes différences de concentrations ont des effets majeurs sur le délai de polymérisation et donc vraisemblablement sur celui de falciformation.

Ceci a permis de pointer l'importance de la concentration en hémoglobine des globules rouges dans l'apparition d'un trouble de déformabilité susceptible d'entraîner la perfusion défectueuse des micro-vaisseaux. Ce constat a été rendu cliniquement utile au travers des considérations sur l'importance de la bonne hydratation cellulaire. En effet, les globules rouges sont connus pour être extrêmement sensibles aux variations de l'osmolarité plasmatique; ils fonctionnent comme de véritables osmomètres. D'autres facteurs contribuent à augmenter la concentration en hémoglobine des hématies, comme l'acidose. En sens inverse, l'athalassémie, la carence en fer, un taux élevé d'hémoglobine foetale et, dans une moindre mesure, les formes composites S -thalassémie ont une morbidité au moins hématologique atténuée à laquelle cet aspect de la physiopathologie contribue. Concernant la forme de drépanocytose de type SC qui constitue environ 1/3 des cas observés, on a pu ramener pour une large part le caractère

morbide de cette association au fait que l'hémoglobine C entraîne une augmentation très importante de la concentration en hémoglobine des globules rouges.

À partir de là, un troisième domaine plus actuel s'est développé qui a constitué à caractériser les globules rouges drépanocytaires sur des aspects extra-hémoglobine. En effet, le globule rouge ne se comporte pas comme un récipient passif de l'hémoglobine mais a toute une série de fonctionnalités qui peuvent contribuer à la physiopathologie. En premier lieu, il a été montré une importante hétérogénéité des hématies, l'hétérogénéité la plus évidente étant liée à l'âge des globules rouges. Il existe une abondante population réticulocytaire qui garde un certain nombre de caractéristiques qui peuvent, paradoxalement, contribuer aux phénomènes vaso-obstructifs. En effet, les hématies jeunes sur-expriment des protéines membranaires comme VLA 4, le groupe sanguin LUTERAN ou le système de co-transport KCl. Dans les deux premiers cas, il s'agit de molécules d'adhésions susceptibles de contribuer, au niveau des veinules, à perturber la rhéologie et peut-être servir de starter à certaines crises vaso-occlusives. Rien n'est parfaitement démontré, cependant, de ce point de vue. Le co-transport KCl contribue, une fois activé, au phénomène de déshydratation des hématies et, par conséquent, a un effet négatif sur le delay time. La déshydratation des globules rouges drépanocytaires au cours des cycles de désoxygénation a pu être de mieux en mieux caractérisée. Il semble exister, sous l'effet de la polymérisation, une entrée massive de calcium dans les hématies qui entraîne une phase secondaire d'acidose intra-cellulaire; celle-ci active le co-transport KCl et entraîne une sortie massive de potassium et d'eau. Ce phénomène explique que les hématies d'âge très jeune, surexprimant ce type de protéine, peuvent se transformer de façon très rapide en drépanocytes irréversibles ayant une densité cellulaire très élevée. On a pu ainsi pointer le rôle péjoratif des hématies jeunes dans la physiopathologie de la drépanocytose. Ces observations ont conforté plusieurs voies importantes de recherches thérapeutiques.

Le phénomène de vaso-obstruction lui-même reste assez mal compris. Il s'agit très probablement d'un phénomène complexe faisant intervenir beaucoup de composants sanguins et neuro-vasculaires. Ceci explique sans doute la grande variété des crises vaso-obstructives et les multiples circonstances déclenchantes. On peut modéliser la vaso-obstruction comme un collapsus micro-vasculaire localisé, multi-factoriel, mais dépendant de façon *sine qua non* de la présence d'hématies de déformabilité très diminuée ou nulle. Certains travaux ont pu montrer la contribution des polynucléaires neutrophiles dans le risque de constituer ces accidents. Le système de la coagulation au sens large est modérément activé mais ne semble pas jouer plus qu'un rôle secondaire dans ce type très particulier de thrombose. Les cellules endothéliales vasculaires sont un partenaire majeur de la vaso-obstruction, tant par les phénomènes d'adhésion cellulaire que par leurs propriétés vaso-régulatrices.

Dans le domaine plus macroscopique des vasculopathies, on est frappé par la grande hétérogénéité inter-individuelle et évolutive de ces atteintes. Le problème prédominant est le développement de la vasculopathie cérébrale dans l'enfance avec un contexte de risque génétique qui commence à être compris. Il existe d'autres atteintes vasculaires plus ou moins spécifiques de tissus, comme les atteintes rénales et hépatiques qui restent très mal connues dans leurs mécanismes. Les études les plus récentes, de façon générale, attirent l'attention sur des aspects de la vaso-obstruction qui ont beaucoup d'analogie avec les syndromes d'ischémie reperfusion et les vascularites inflammatoires.

Dans un domaine beaucoup plus clinique des manifestations secondaires de la maladie, il y a eu historiquement une très bonne compréhension physiopathologique du risque infectieux et des manifestations anémiques sévères. Les autres atteintes organiques telles que la rétinopathie ou l'atteinte médullaire

rénale sont relativement bien comprises. Par contre, la physiopathologie du risque d'ostéonécrose osseuse, d'ulcère de jambe, de priapisme, de myocardiopathie reste largement obscure.

Dans le domaine des complications aiguës, les études sur les mécanismes de la douleur dans la crise drépanocytaire restent assez indigentes. De la même façon, le mécanisme des syndromes thoraciques aigus reste très imparfaitement compris. Sur le plan des aspects physiopathologiques du traitement, on peut dire que les éléments de compréhension suffisants sont réunis en matière de transfusion, bien qu'il reste beaucoup à faire dans ce domaine du point de vue immunologique. La réponse à l'hydrée est très imparfaite chez beaucoup de patients. Il a été montré que ceci était indépendant des caractéristiques génétiques de l'hémoglobine. Il est cependant probable qu'il existe une pharmacogénétique de la réponse à l'hydroxyurée chez ces patients. Ceci reste quasiment inexploré.

### Conclusion

On voit que la physiopathologie des syndromes drépanocytaires s'articule dans de multiples dimensions. Les progrès effectués ont permis, de façon remarquablement logique, de meilleures approches thérapeutiques.

## Prise en charge et actualités thérapeutiques

La prise en charge des malades drépanocytaires continue d'évoluer de façon notable et régulière. Quelques caractéristiques générales demeurent cependant permanentes :

- Il y a une intrication continue des actes préventifs et curatifs.

- La prise en charge doit être médico-sociale, compte tenu de l'important retentissement de la maladie chez l'individu et sa famille ou inversement.

- La prise en charge est hospitalo-centrique avec, plus que jamais, la nécessité d'un site associant une excellence dans les domaines de la médecine interne ou de la pédiatrie, des soins intensifs et de la transfusion.

- Enfin, la distinction en trois périodes de l'histoire naturelle reste pertinente : avant 7 ans; de 7 ans à l'âge adulte et les adultes.

- Avant 7 ans, on insiste tout particulièrement sur la prophylaxie des infections à pneumocoques. À ce niveau, deux nouveautés importantes sont à signaler : d'une part, la généralisation dans beaucoup de pays du dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires, permettant une intervention préventive et prospective. À titre d'exemple, en Ile de France, ce sont 150 nouveaux patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur qui sont détectés chaque année. Ceci a imposé la mise en place d'une organisation des prises en charge néonatales, qui devrait permettre une importante réduction de la mortalité précoce par sepsis fulgurant. Le deuxième apport récent consiste dans la mise en œuvre de la vaccination anti-pneumococcique par vaccin conjugué heptavalent qui, contrairement à son prédécesseur le vaccin 23 valent, semble efficace dès les premiers mois de la vie. Il restera à voir si cette approche vaccinale offre un bénéfice universel ou uniquement dans les pays de l'hémisphère Nord. Il faut insister sur l'importance de la prophylaxie vaccinale anti-*Haemophilus* et contre l'hépatite B.

Malgré l'émergence de souches de pneumocoque résistant à la pénicilline, il n'y a pas eu de modification formelle de l'antibioprophylaxie. L'essentiel, dans cette dernière, est sa régularité, particulièrement au moment où les enfants ont des maladies d'apparence mineure, intercurrentes. Peut-être la meilleure stratégie à ce moment est-elle de passer à une forme injectable de façon transitoire. On discute également l'usage de l'amoxicilline en thérapeutique préventive mais, pour beaucoup, ceci reste excessif et trop coûteux.

Une autre approche thérapeutique dans cette classe d'âge est le contrôle et, si possible, la prévention des épisodes anémiques aigus. Ces accidents sont définis par une chute de 2 g de la concentration d'hémoglobine par rapport aux chiffres de base. La circonstance la plus redoutable est la séquestration aiguë splénique, qui expose dans des délais très brefs à l'apparition d'un choc anémique. Cependant, une évolution quasi similaire peut s'observer avec les épisodes de paludisme.

Deux mesures sont essentielles vis-à-vis de cette situation : d'une part, l'établissement systématique et précoce d'un dossier transfusionnel et, en étroite collaboration avec les parents ou les personnes qui s'occupent de l'enfant, de critères d'hospitalisation. Beaucoup d'enfants doivent leur survie à cette simple mesure.

Cette période de la vie est extrêmement importante en matière de développement et il faut beaucoup insister sur les nombreux, possibles, déséquilibres nutritionnels qui peuvent survenir. Il y a le cas à part de la carence en fer pour laquelle il n'est pas tranché de savoir s'il est bon de la respecter ou de la traiter.

Un autre progrès notable est la stratégie de dépistage de la vasculopathie cérébrale et, ultérieurement, de sa prise en charge. L'analyse des flux artériels cérébraux par doppler transcrânien a permis de montrer sa grande sensibilité à la détection des sténoses des gros troncs. La spécificité reste modeste, cependant, chez les patients ayant des taux d'hémoglobine inférieurs à 7 g. L'imagerie IRM permet de mettre en évidence les petits accidents ischémiques qui sont passés la plupart du temps cliniquement inaperçus. Sur la base de ces définitions, il est proposé l'attitude thérapeutique suivante : dans les cas non probants, mais suspects de vasculopathie cérébrale, on peut prévoir un encadrement régulier de l'enfant par les investigations citées précédemment. Dans les cas probants, on doit discuter les possibilités d'allogreffe médullaire et, alternativement, les traitements par l'hydroxyurée. À côté des méthodes classiques d'allogreffe médullaire, deux techniques émergent : d'une part, la greffe à partir des cellules souches du sang de cordon ; et ceci suppose une organisation très particulière de cette activité ; d'autre part, les minigreffe non ou peu myéloablatives. Dans ces deux domaines, les résultats restent ponctuels et on attend d'avoir le recul nécessaire pour leur évaluation.

• La 2<sup>ème</sup> période, entre 7 ans et l'âge adulte, nécessite quelques stratégies complémentaires. On considère que l'âge adulte est atteint chez les drépanocytaires à la fin du développement physique et psychologique. Ceci est souvent un peu retardé par rapport à l'enfant normal. S'il est vrai que les problèmes liés aux infections sur-aiguës et aux anémies subites régressent et que, d'autre part, la fréquence des AVC diminue après 10 ans, il n'en reste pas moins que ces risques persistent à des niveaux très nettement supérieurs à ceux de la population générale. Les autres problèmes dominant dans cette tranche de vie sont la répétition des crises vaso-occlusives hyperalgiques dites simples et l'apparition des syndromes thoraciques aigus ou "acute chest syndrome". Dans les deux cas, une prise en charge efficace passe par le contrôle optimisé de la douleur. Ceci suppose l'entraînement des équipes soignantes à ces approches centrées sur l'utilisation des morphiniques. En ce qui concerne les syndromes thoraciques aigus, le point essentiel est la disponibilité de l'admission en service de soins intensifs et l'utilisation de l'échange transfusionnel en cas de signe d'atteinte multiviscérale débutante, tout particulièrement hépatique. Il faut insister aussi sur l'intérêt de la kinésithérapie dans la prise en charge active et préventive de ce syndrome qui reste marqué par une mortalité d'environ 5 %.

• Concernant les adultes, il faut gérer leur transition de la pédiatrie vers un service de médecine interne. Ceci est souvent l'occasion, également, d'une prise d'autonomie du patient vis-à-vis de l'omniprésence de ses parents et singulièrement de sa mère. Il faut donc donner à la personne malade un nouveau niveau de compréhension de sa maladie. Chez une minorité

de patients, il y a à affronter de complexes problèmes psychologiques qui peuvent être, en eux-mêmes, de très importants facteurs de déséquilibre de la maladie.

Par rapport aux prises en charge précédentes, la prise en charge des adultes doit intégrer, de façon extrêmement variable d'un patient à l'autre, des prises en charge spécialisées à la prise en charge principale. Les problèmes peuvent être multiples. Ceux qui prédominent sont les problèmes orthopédiques et ophtalmologiques. Cependant, certaines complications peuvent devenir très préoccupantes comme les priapismes et les ulcères de jambe. Se pose, bien souvent à cet âge également, la décision d'une cholécystectomie pour lithiase pigmentaire. Par ailleurs, apparaissent les nécessités de prise en charge de grossesse : ces dernières sont, sans aucun doute, des périodes à haut risque tant sur le plan obstétrical que sur le plan drépanocytose. Des protocoles encore très empiriques ont été mis en place de façon variable d'un pays à l'autre et d'un centre à un autre.

Il y a, à cette époque de la vie, un retour important des aspects médico-sociaux et l'équipe soignante est impliquée dans la gestion des handicaps physiques et/ou sociaux que la situation génère.

On assiste, à partir de 25 ans au moins, à la réapparition d'un certain nombre de décès, qui peuvent faire l'objet d'une analyse critique vigilante et prospective, seule façon d'améliorer globalement les prises en charge futures. Il semble néanmoins que l'accessibilité précoce aux soins intensifs, et en particulier transfusionnels, soit d'une très grande importance dans la gestion de ces malades.

Le traitement par l'hydroxyurée ou les programmes transfusionnels doivent être discutés au cas par cas et compte tenu des différences d'objectifs et d'efficacité.

Il est bien connu que les syndromes drépanocytaires forment un groupe non homogène en terme de sévérité et vraisemblablement de pronostic. Néanmoins, il est toujours difficile de rentrer dans ces considérations dans la prise en charge d'un malade car elles manquent totalement de caractère prédictif individuel. Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne les grossesses. Néanmoins, on peut insister sur la plus grande fréquence de atteintes sensorielles chez les drépanocytaires à hémato-crite élevé que sont les drépanocytaires SC, ou S + thalassémie. Une particularité pour ces patients est la possibilité d'user de saignées relativement importantes pour améliorer transitoirement la rhéologie sanguine par un phénomène d'hémodilution.

Les prochains progrès thérapeutiques seront vraisemblablement multiples et pas forcément individuellement spectaculaires. On peut citer les stratégies visant à améliorer l'hydratation érythrocytaire, centrées sur deux molécules actuellement. D'une part le clotrimazole (inhibiteur de l'effet GARDOS), d'autre part le magnésium (inhibiteur du co-transport KCl). On attend également l'apparition de nouveaux inducteurs de la synthèse d'hémoglobine foetale. Il apparaîtra certainement des protocoles d'allogreffe de moelle chez les adultes. Des essais de phase 1 sont actuellement en cours pour valider l'approche anti-adhésion, qui risque néanmoins d'être assez onéreuse. Bien entendu, les thérapies géniques sur cellules souches circulantes restent en point de mire comme un article récent sur un modèle murin de thalassémie a pu le montrer.

## Conclusion

On n'insistera jamais assez sur l'intégration de la prise en charge des drépanocytaires autour d'un centre de pilotage et d'intervention thérapeutique que constitue un Centre intégré de drépanocytose, également susceptible de promouvoir les innovations thérapeutiques.