

## **PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE DE LA DREPANOCYCTOSE CHEZ L'ENFANT**

BEYEME-OWONO M.<sup>1</sup>; CHIABI A.<sup>2</sup>

### **RESUME:**

Les auteurs décrivent la physiopathologie et la présentation clinique de la drépanocytose. La symptomatologie clinique est polymorphe et faite d'anémie hémolytique, des manifestations liées aux micro-thrombi et surtout des crises vaso-occlusives. Les complications les plus fréquentes sont liées aux infections bactériennes, palustres, thromboses viscérales et vasculaires.

MOTS-CLES: Drépanocytose – Physiopathologie – Présentations cliniques

### **SUMMARY:**

The authors review the pathophysiology and clinical features of sickle cell disease. The clinical presentation is quite varied with hemolytic anemia and manifestations due to micro-thrombi especially vaso-occlusive crisis. The most frequent complications are due to bacterial complications, malaria and visceral or vascular thrombosis.

KEY WORDS : Sickle cell anemia – Pathophysiology – Clinical features

---

<sup>1</sup>Service de Pédiatrie, Hôpital EPC Djoungolo, B.P. 4055 Yaounde – Cameroun  
E-mail : beyowono@yahoo.fr

<sup>2</sup> Service de Pédiatrie, Hôpital Gynéco- Obstétrique et Pédiatrique; Yaounde – Cameroun

La drépanocytose est une hémoglobinopathie constitutionnelle, avec anémie hémolytique, due à la présence d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S. C'est une maladie héréditaire autosomique codominante. Les manifestations cliniques n'existent que chez les homozygotes Hb SS, les sujets hétérozygotes Hb AS (trait drépanocytaire) sont généralement asymptomatiques. Mais pour le biochimiste, l'hémoglobine S existe chez l'hétérozygote comme chez l'homozygote, à des taux différents. On dit que la drépanocytose est cliniquement récessive, biologiquement dominante [1-2]. Selon Labie et al [3], alors que sur le plan clinique la maladie pouvait paraître comme récessive, sa caractérisation phénotypique prouve qu'elle est autosomique codominante.

### I- PHYSIOPATHOLOGIE [1,2,4,5]

En situation d'hypoxie, l'hémoglobine S voit sa solubilité diminuée et se polymérise (se gélifie) et entraîne une déformation en faucille de l'hématie. L'hématie déformée tend à se bloquer dans les petits vaisseaux, provoquant des thromboses. Ces micro-thromboses et l'ischémie qu'elles entraînent augmentent la désaturation locale en oxygène et par conséquent la falciformation. Celle-ci fragilise l'hématie, avec une diminution notable de sa durée de vie. Les hématies falciformes, rigides car rétractées, sont rapidement phagocytées par les cellules réticulées, d'où une hyperhémolyse. En plus de l'hypoxie, la falciformation est provoquée aussi par la fièvre, la déshydratation, l'abaissement du pH, le froid et l'humidité.

L'augmentation de la viscosité sanguine et la déformation des hématies entraînent des phénomènes vaso-occlusifs : agglutination des hématies déformées, stase de la micro-circulation, avec pour conséquence une anoxie qui favorise la falciformation. Le cercle vicieux est bouclé.

La micro-circulation n'est pas concernée seule, la thrombose peut s'étendre, par proximité, à des artères de moyen et de gros calibre, avec des thromboses massives et des infarctus de régions importantes. La falciformation de l'hématie est d'abord plusieurs fois réversibles, puis l'hématie fragilisée ne retrouve plus sa forme normale. Il y a deux conséquences de cette falciformation :

- l'occlusion des petites vaisseaux par les drépanocytes irréversibles et rigides entraîne une ischémie dont la traduction clinique est la douleur.
- L'hémolyse intratissulaire dont le siège principale est la rate, intéresse les hématies falciformes irréversibles qui ont subi une altération

membranaire importante. Les manifestations cliniques se voient essentiellement chez les drépanocytaires homozygotes SS. L'hémoglobine A, qui constitue environ 50% de l'hémoglobine chez l'hétérozygote AS, empêche la polymérisation de l'hémoglobines S. Un taux élevé d'hémoglobine foetale HbF a le même effet protecteur.

### II-MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA DREPANOCYTOSE HOMOZYGOTE

Les manifestations cliniques de la drépanocytose revêtent une grande richesse symptomatologique. Les signes varient en fonction de l'âge de l'enfant.

Plusieurs symptômes cliniques apparaissent dès le deuxième ou troisième trimestre de vie, car c'est à partir de l'âge de 6 mois que l'hémoglobine foetale HbF est progressivement remplacée par l'hémoglobine HbS qui devient prédominante [2-3].

#### II-1. Tableau clinique de l'anémie hémolytique chronique

Les hématies déformées, rigides, présentent des lésions membranaires. La diminution de la plasticité des hématies, leur rétention dans les très petits vaisseaux, tout cela va accélérer leur destruction par les cellules réticulaires macrophages. Cette destruction accélérée s'effectue surtout dans la rate et le foie, avec libération d'un excès d'hémoglobine dans le plasma.

Les manifestations cliniques sont [1-2]:

- une pâleur conjonctivale et palmaire modérée.
- subictère.
- la splénomégalie (chez le jeune enfant) et son volume est souvent modéré. A cause des infarctus spléniques répétés, la rate tend à s'atrophier progressivement, et la splénomégalie disparaît quand l'enfant grandit.
- l'hépatomégalie (surtout retrouvée chez le nourrisson et le jeune enfant).
- le retard staturo-pondéral est souvent modéré.

#### II-2. Les crises vaso-occlusives ou crises algiques

Elles s'observent chez tous les drépanocytaires, mais elles sont très variables dans leur durée, leur intensité, leur localisation et la périodicité entre les crises.

Les hématies falciformes et agglutinées provoquent, dans les petits vaisseaux, une vaso-occlusion, avec une stase et l'ischémie. Les facteurs déclenchant les crises vaso-occlusives, sont les facteurs qui provoquent l'une des quatre perturbations physiologiques suivantes :

l'hypoxémie, l'acidose, l'hyperthermie, la déshydratation [1,2,5].

Le froid provoquerait la falciformation par le biais d'une hypoxémie, elle même secondaire à la vasoconstriction. Le froid humide (saison de pluies) est plus concerné que le froid sec de l'hiver. L'effort physique intense et prolongé, entraîne une acidose lactique. La haute altitude, à cause de l'hypoxie, est un sérieux facteur déclenchant de la crise drépanocytaire.

Les facteurs iatrogènes, essentiellement les anesthésiques généraux, à cause de l'hypoxémie d'origine centrale qu'ils induisent. Ce sont de puissants agents falcéminants.

a) *Le syndrome pieds-mains* ou syndrome des extrémités ou « hand-foot syndrome » ou « dactylitis » des anglo-saxons, est parfois le premier symptôme trouvé chez le nourrisson et le jeune enfant entre 6 et 18 mois. On observe ainsi [1,2]:

- une tuméfaction très douloureuse et chaude du dos des pieds et des mains, pouvant atteindre la première phalange.

- l'impotence fonctionnelle à cause des douleurs très vives, à la simple pression. L'enfant refuse de marcher ou de saisir un objet. La crise dure de 5 à 7 jours, puis diminue progressivement. Les récurrences sont fréquentes. Il n'y a pas de déglobulisation, le taux d'hémoglobine reste stable.

b) *Les crises ostéo-articulaires de l'enfant.*

Les douleurs concernent surtout la métaphyse des os longs, plus rarement l'épiphyse des petits os des extrémités. La douleur est constante, la fièvre habituelle, la tuméfaction est rare. La surinfection bactérienne est fréquente chez les nourrissons et les jeunes enfants provoquant essentiellement les ostéomyélites. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont les staphylocoques, les pneumocoques, les salmonelles surtout [2,6].

Leur diagnostic est évoqué sur les constatations suivantes :

- la persistance de la douleur au-delà de 7 jours

- fièvre élevée

- tuméfaction chaude, douloureuse, d'aspect inflammatoire avec impotence fonctionnelle passive et active.

L'ostéo-nécrose aseptique de la tête fémorale (plus rarement tibiale), se rencontre surtout chez le grand enfant. Au début, elle se manifeste par une douleur très vive avec impotence fonctionnelle. Elle a pour séquelle une boiterie.

c) *Les douleurs articulaires pures*, sont l'apanage de l'enfant et l'adulte. Elles touchent une ou plusieurs articulations (les grosses articulations telles les coudes, les genoux et les chevilles). L'enfant présente une tuméfaction chaude et douloureuse et la mobilisation est difficile.

#### d) **Les crises douloureuses abdominales [1,2,6].**

Elles sont causées par les micro-thromboses viscérales mésentériques, hépatiques, spléniques. Elles sont relativement fréquentes, d'intensité variable, isolées ou associées aux crises douloureuses ostéo-articulaires.

Les vomissements sont fréquents, ainsi que l'ileus paralytique. Les douleurs s'estompent et disparaissent en quelques jours, spontanément. Une extension des micro-thromboses vers des vaisseaux de gros calibre peut provoquer un infarctus viscéral massif.

La splénomégalie est modérée chez le nourrisson, avec un risque de crise de séquestration parfois mortelle. La rate diminue de taille à mesure que l'enfant grandit. Elle est à peine palpable chez le jeune enfant, avec un risque d'infarcissement et de surinfection. Chez l'adolescent, l'atrophie et la fibrose sont dues aux microthromboses répétées, avec une asplénie fonctionnelle.

e) *Syndrome thoracique aigu* (acute chest syndrome) [2,7]:

Les micro-thromboses siègent souvent sur les côtes, les vertèbres, provoquant des douleurs précordiales ou thoraciques très vives. Elles sont beaucoup plus fréquentes chez les adolescents. Selon Serjeant [7], le syndrome thoracique aigu est la première cause de mortalité chez les drépanocytaires après l'âge de 2 ans et est la principale cause de morbidité et mortalité à toute âge. On retrouve une intrication de phénomènes pathologiques qui se succèdent, la vaso-occlusion et l'infarctus se compliquant d'infection, d'embolie pulmonaire et de séquestration pulmonaire, d'abcès du poumon.

L'enfant présente une symptomatologie évoquant la pneumonie, avec fièvre, toux, dyspnée, douleurs thoraciques vives. L'embolie graisseuse peut compliquer une infarcissement osseux. Le tableau clinique est composé alors de douleurs thoraciques et lombaires vives, sensation d'oppression, dyspnée, hypotension artérielle. On se trouve en présence d'une urgence médicale mettant la vie de l'enfant en danger.

### III-3. Anémie aiguë [1,2,6]

On distingue 3 types :

- *La crise de séquestration splénique* : Elle est rare, mais très spectaculaire et de pronostic très défavorable. Il y a une aggravation brutale de l'anémie, un ictère intense, un choc hypovolémique, une hépatosplénomégalie importante.

L'hémoglobine est effondrée à moins de 4g 100 ml. La crise de séquestration splénique se rencontre surtout chez le petit nourrisson et le jeune enfant. Les hématies falciformées sont « séquestrées » dans les organes hématopoïétiques. L'infection est le facteur déclenchant le plus fréquent. L'évolution est rapidement fatale sans transfusion en urgence.

- *La crise hémolytique* : c'est l'aggravation de l'hémolyse chronique. Il faut rechercher une cause associée d'hémolyse aiguë: paludisme, déficit en Glucosé-6-Phosphate Déhydrogenase (G6PD).

- *La crise aiguë erythroblastopénique* ou aplasique. L'erythroblastopénie est provoquée par le parvovirus B19 [7-9]. Le virus provoque un arrêt transitoire de l'érythropoïèse pendant quelques jours. L'érythroblastopénie est marquée par une chute brutale et transitoire de l'hémoglobine (entre 2 et 6g/100ml).

Une immunité définitive s'installe, il n'y a jamais de récurrence. Des études sont en cours pour la mise au point d'un vaccin contre le parvovirus humain. C'est le tableau d'une anémie arégénérative, conséquence de l'inhibition de l'érythropoïèse, avec un taux faible de réticulocytes, parfois une leucopénie ou même une thrombopénie. Elle se rencontre à tout âge.

### III. LES COMPLICATIONS

Les thromboses vasculaires avec infarctissements et les infections sont les complications les plus fréquentes chez les drépanocytaires.

#### III-1. Complications liées aux thromboses

[1,2,13]

Elles sont spléniques, mésentériques, pulmonaires, rénales, osseuses. L'ischémie osseuse chronique entraîne des troubles de la croissance avec une petite taille.

- les thromboses des vaisseaux cérébraux sont souvent mortelles ou grevées de séquelles importantes, telle l'hémiplégie.

- les thromboses oculaires sont favorisées par la rétinopathie drépanocytaire.

- la thrombose des corps caverneux provoque un priapisme très douloureux.

- En ce qui concerne les artères coronaires, la répétition des vaso-occlusions peut provoquer une fibrose myocardique.

#### III-2. Complications infectieuses

Elles sont en fait la première cause de morbidité et de mortalité chez les drépanocytaires, surtout avant 5 ans. Elles sont quasi-constantes chez les nourrissons et les jeunes enfants.

La physiopathologie des infections chez les drépanocytaires s'expliquent de plusieurs manières[2,6,9,10,11]. L'immunité humorale est normale, l'immunité cellulaire est légèrement déprimée. Les principaux facteurs expliquant la grande sensibilité des drépanocytaires aux infections sont l'asplénie fonctionnelle et les troubles de la phagocytose.

a) *L'asplénie fonctionnelle*: Les infarctus spléniques successifs ne permettent plus à la rate d'exercer ses fonctions immunologiques. Le rôle de la rate, dans la défense antibactérienne du jeune enfant est primordial. Même quand la rate est augmentée de volume, son fonctionnement est nettement diminué.

Trois conséquences découlent de cette asplénie fonctionnelle :

- la suppression de l'activité macrophagique de la rate

- la suppression de l'activité immunologique de la rate avec diminution de la synthèse d'IgM spécifiques.

- la diminution de la production de tuftisine, qui stimule la migration des polynucléaires et favorise la phagocytose.

b) *Le déficit de l'opsonisation du sérum* (le ralentissement de la phagocytose des bactéries), est dû à l'hyperhémolyse et à l'hémoglobine dans le plasma qui active la voie alterne du complément avec inhibition du C<sub>3</sub>. Le défaut d'opsonisation rend inopérante la voie complémentaire alterne de défense contre l'infection que l'on sait être la seule active chez les sujets dépourvus d'anticorps spécifiques, en particulier les drépanocytaires. La phagocytose imparfaite, par perturbation du pouvoir opsonisant du sérum, explique la grande sensibilité du drépanocytaire aux pneumocoques et aux salmonelles.

c) *Autres mécanismes possibles* [6]:

- les débris tissulaires dus à la nécrose qui sont des sites de colonisation bactérienne.

- le passage des bactéries à travers les muqueuses sièges de micro-infarctus.

- la diminution du pouvoir phagocytaire des polynucléaires neutrophiles.

- l'hyperhémolyse favorise l'utilisation accrue du fer pour le métabolisme des bactéries.

Pusieurs types d'infections sont rencontrées[2,6,10]:

- les infections pulmonaires avec le pneumocoque et l'*Hemophilus influenzae*.

- les ostéomyélites qui sont des surinfections bactériennes d'infarctus osseux. Les germes les plus fréquents sont les salmonelles et les staphylocoques.

- les septicémies et méningites purulentes.
- le paludisme : La multiplication du *Plasmodium falciparum* est partiellement inhibée dans l'hématie HBSS, mais le paludisme provoque l'hémolyse et les crises vaso-occlusives [7]. Le paludisme est le plus important facteur de morbidité et de mortalité chez l'enfant drépanocytaire. L'hémoglobine SS confère une immunité partielle contre le *Plasmodium falciparum*. Les accès palustres seront moins fréquents mais tout accès palustre est désastreux chez les drépanocytaires, car il provoque des crises hémolytiques et vaso-occlusives. Pour Labie et al l'inhibition du développement du *Plasmodium falciparum* est importante dans les hématies HbAS. Ceci est indépendant de la falciformation. C'est une propriété spécifique de l'hémoglobine S, agissant tant sur les formes matures qu'immatures, et qui ne requière pas la falciformation.

Pour Sanokho et al, [8] le développement du plasmodium est fonction de la pression partielle en oxygène. En hypoxie, il y a blocage de la maturation et de la multiplication du parasite. La dernière partie du cycle érythrocytaire se fait dans les tissus profonds; la présence d'une hémoglobine S réduit la pression d'oxygène déjà faible. Les taux de mortalité par paludisme sont moindres chez les AS que chez les AA, et en particulier, les formes neurologiques sont exceptionnelles. Le *Plasmodium falciparum* ne se développe pas bien dans les hématies en présence de l'hémoglobine S. Les drépanocytaires sont protégés du neuropaludisme, mais l'accès palustre et la fièvre peuvent être responsables de crises vaso-occlusives et des crises hémolytiques.

### III-3. Complications liées à l'anémie[2,12]

- La cardiomégalie, avec tachycardie et souffle systolique.
- La lithiase vésiculaire, avec un syndrome de cholestase (ictère intense, hépatomégalie franche). Elle se rencontre surtout chez les grands enfants [12].

## IV- SYMPTOMATOLOGIE DES PATIENTS HETEROZYGOTES AS [1-2]

Les enfants hétérozygotes AS sont en général asymptomatiques. Il n'y a pas d'hémolyse, pas de crises vaso-occlusives ostéo-articulaires ou abdominales en temps normal. Mais, dans certains contextes particuliers

(voyage en avion non pressurisé, anesthésie, effort physique intense), des crises vaso-occlusives abdominales, rénales (avec hématurie) peuvent se voir chez certains hétérozygotes. L'hémolyse aiguë chez un hétérozygote AS implique la recherche d'une association, avec un déficit en G6PD ou un b thalassémie. L'espérance de vie de ces enfants est normale

## V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Deux situations sont rencontrées:

1. *La drépanocytose homozygote* n'est pas connue, chez un petit nourrisson ou un jeune enfant, il faut faire le diagnostic de douleurs vives ostéo-articulaires ou abdominales, d'ictère prolongé ou d'une anémie. Il faut éliminer: l'accès palustre grave avec anémie et sub-ictère, l'arthrite septique, l'anémie ferriprive du nourrisson, le syndrome abdominal aigu, les œdèmes des extrémités du nourrisson et du jeune enfant (la piqûre d'insecte unilatérale, le syndrome néphrotique avec des œdèmes indolores et le traumatisme) [2,13].

Toute transfusion sanguine intempestive sans électrophorèse préalable va retarder le diagnostic positif.

2. *La drépanocytose homozygote est connue* : Il faut :

- a) Faire le diagnostic positif de la manifestation de la crise ou de la complication.
- b) Eliminer une autre maladie :
  - crises vaso-occlusives ostéo-articulaires (on discute une ostéomyélite, un rhumatisme articulaire aigu, une arthrite).
  - crises algiques abdominales aiguës (on élimine un abdomen aigu chirurgical).
  - crises algiques thoraciques ( on élimine une pneumonie, une pleuropneumopathie).
  - crises algiques abdominales à minima : rechercher une infection urinaire, une parasitose digestive
  - l'ictère : on élimine une hépatite
  - la fièvre : on élimine l'accès palustre, les infections bactériennes
  - devant l'anémie: on élimine l'anémie ferriprive microcytaire et hyposidérémique. Mais l'anémie ferriprive peut aggraver l'anémie du drépanocytaire, surtout chez le jeune nourrisson et le petit enfant. Elle est alors d'origine nutritionnelle ou parasitaire. Il faut doser le fer sérique. Il faut rechercher l'association drépanocytose SS et déficit en G6PD qui va favoriser de graves crises hémolytiques aiguës

## VI. EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic de la drépanocytose homozygote s'est considérablement amélioré avec les connaissances meilleures de sa physiopathologie et de ses complications, les progrès dans sa prise en charge thérapeutique, sa surveillance. Depuis trois décennies, de plus en plus de drépanocytaires arrivent à l'âge adulte, travaillent et ont des enfants. Le taux de mortalité a très fortement diminué, mais reste encore pré-occupant, surtout avant l'âge de 5 ans. Parmi les causes de mortalité chez les drépanocytaires, les plus importants sont : les crises d'anémie aiguë, les thromboses massives avec infarctus important d'un viscère, les infections bactériennes et le paludisme[6,7]. D'après Hazoume [14] qui a suivi en hospitalisation à Cotonou au Bénin,

un grand nombre d'enfants drépanocytaires, il a constaté une diminution de moitié du nombre de crises aiguës traitées, avec une diminution de leur intensité et un raccourcissement de leur durée. Ceci est en rapport étroit avec la prise en charge précoce des enfants sur le plan médical. La surveillance globale améliore le pronostic.

## VII CONCLUSION

La drépanocytose est une maladie très particulière, car son tableau clinique fait intervenir pratiquement tous les organes du corps humain. Elle est chronique, invalidante, souvent mortelle. Le taux de mortalité a très fortement baissé, mais sa morbidité reste importante. Bien qu'étant fréquente parmi nos populations, elle reste l'objet de beaucoup de préjugés empreints de mysticisme.

## REFERENCES :

1. Gentilini M, Duflo B. Les Anémies Tropicales. In : Médecine Tropicale. 3<sup>e</sup> ed : Paris. Flammarion Médecine – Sciences 1982, p. 425 - 48.
2. Begue P, Quinet B. Drépanocytose de l'enfant. - *Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Pédiatrie MO80 A20*, 1-1985.
3. Labie D, Wajcman H. Biologie de l'hémoglobine S. *Epidémiologie et génétique. Physiopathologie. Biologie clinique. Diagnostic anténatal.* In : La Maladie Drépanocytaire. Paris. Bégue P., Editions Sandoz. 1984. p14-63.
4. Bernard J, Levu JP, Clauvel JP, Rain JD, Varet B. Déficits en globules rouges – Notion d'Anémie – Mécanisme physiopathologique des Anémies. In : *Abrégé d'Hématologie*. 3<sup>e</sup> éd., Paris: Masson, 1980, p.45-59.
5. Sangare A. La douleur drépanocytaire. *Journal Panafricain de la douleur* 1995, Numéro spécial drépanocytose, 2-5.
6. Fleming AF. The presentation, management and prevention of crisis in sickle cell disease in Africa. *Blood Reviews* 1989, 3, 18-28.
7. Serjeant GH. Sickle cell disease. In : *Haemoglobinopathies*. Annales Nestlé 1998, 56,2, 53-63.
8. Girot R. Hématologie des syndromes drépanocytaires In : La maladie drépanocytaire. Paris: ed. Bégue P., Editions Sandoz 1984, p. 64 -75
9. Quinet B, Bégue P. Prise en charge de l'enfant drépanocytaire. *Rev Prat* 1990, 40, 28, 2600-3. 4.
10. Sanokho A, Moreirac, Ba M. Drépanocytose et Infection. In : La maladie drépanocytaire. Paris: ed. Bégue P., Editions Sandoz 1984, p. 97-111.
11. Clerc M. Immunité et drépanocytose. In : La maladie drépanocytaire. Paris, ed. Bégue P., Editions Sandoz 1984; p.112-126.
12. Moreno JL, Baribwira C, Engohan E, Ngaka D, Depreville G. Cholestase intra-hépatique chez l'enfant drépanocytaire. Réversibilité par l'exsanguino-transfusion partielle. *Ann Pédiatr*, 1999, 41, 4, 210-14.
13. Begue P, Assimadi K. Diagnostic de la drépanocytose et de ses complications In : La maladie drépanocytaire. Paris, ed. Bégue P., Editions Sandoz 1984, p.78-96.
14. Hazoume FP, Yongui-Massok M. Dix ans d'expérience sur le traitement de la crise aiguë drépanocytaire. Le point de vue du médecin hospitalier et du médecin praticien. *Méd Afr Noire* 1981,28,10, p.621-7.