

Les Hémoglobinoses : les points forts

Les syndromes drépanocytaires

Les syndromes drépanocytaires ou maladie drépanocytaire sont des maladies hémolytiques chroniques, causes de trois types d'accidents aigus : les accidents ischémiques vaso-occlusifs (AVO), les anémies graves et les infections bactériennes. Les crises vaso-occlusives sont dues aux conflits entre les petits vaisseaux et les globules rouges non ou peu déformables.

La prévalence est de 15 à 25% en Afrique centrale et de l'ouest, de 1 à 15% dans les régions méditerranéennes, de 10 à 12% dans les DOM d'Amérique. La prévalence est élevée dans les régions impaludées ou ayant été impaludées, la drépanocytose offrant une protection relative contre le neuropaludisme.

La transmission se fait selon le mode autosomique récessif. La mutation bêta 6 glu-val (Hb S) cause la drépanocytose. La β thalasso-drépanocytose s'observe chez les sujets porteurs d'un gène pour l'hémoglobine S et un gène pour la β thalassémie. Le double hétérozygotisme SC s'observe chez les sujets portant la mutation bêta S/ bêta C (bêta 6 glu-lys). L'homozygotie SS, le double hétérozygotisme SC et la β thalasso-drépanocytose réalisent la maladie drépanocytaire ou syndromes drépanocytaires.

Clinique : la maladie ne se révèle après l'âge de 3 mois, en raison de la présence de l'hémoglobine fœtale (HbF). La symptomatologie se caractérise par les crises vaso-occlusives, les anémies et les infections bactériennes, mais aussi par des ischémies ou des infarctus locaux au niveau des os, du thorax, de l'abdomen, du cerveau...

Les crises vaso-occlusives hyperalgique se répètent de la petite enfance jusqu'à l'âge adulte. Au décours d'une crise vaso-occlusive, deux complications sont redoutées : l'infarctus osseux et l'ostéomyélite aiguë.

Les infections bactériennes sont évitées par les vaccinations en particulier contre le pneumocoque. Le paludisme doit être prévenu.

Les épisodes anémiques aigus, définis par une chute de 2 g de la concentration d'hémoglobine par rapport aux chiffres de base, s'observent surtout chez l'enfant avant 7 ans. La circonstance la plus redoutable est la **séquestration splénique** qui se traduit par des douleurs de l'hypocondre gauche, associées à une augmentation de la taille de la rate de plus de 2 cm. Elle s'accompagne souvent d'une thrombopénie. Elle est probablement liée à une gêne au retour veineux, secondaire à des phénomènes de thrombose. Un choc hypovolémique peut conduire au décès, mais l'évolution peut être spontanément favorable. Le traitement repose sur la transfusion de concentrés érythrocytaires et en cas de forme grave d'embolie, une splénectomie peut être envisagée. Il y a risque de récurrence sur un mode plus sévère.

Parmi les complications vaso-occlusives aiguës, on retiendra la vasculopathie cérébrale et le syndrome thoracique aigu.

- **La vasculopathie cérébrale** est une complication redoutable de la drépanocytose chez l'enfant. La fréquence des accidents vasculaires cérébraux diminue après 10 ans. Un progrès notable dans la stratégie de dépistage de la vasculopathie cérébrale est l'analyse des flux artériels cérébraux par doppler trans-crânien. L'IRM permet de mettre en évidence les petits accidents ischémiques qui sont passés la plupart du temps cliniquement inaperçus. C'est en cas de vasculopathie cérébrale probante qu'on doit discuter les possibilités d'allogreffe médullaire et, alternativement, les traitements par l'hydroxyurée.

- **Le syndrome thoracique aigu** est défini comme « un nouvel infiltrat pulmonaire » sur la radiographie du thorax. Il s'observe chez l'enfant surtout après 7 ans et jusqu'à l'âge adulte. Il se révèle par de la toux, de la fièvre, une dyspnée, une expectoration, des douleurs thoraciques et des anomalies auscultatoires. Une infection pulmonaire est la première cause à rechercher, mais aussi une embolie graisseuse (à partir d'une nécrose médullaire aiguë lors d'une crise douloureuse) et un infarctus pulmonaire. Le traitement associe une céphalosporine de 3^{ème} génération et un macrolide, une transfusion sanguine et éventuellement, une ventilation mécanique. La survenue de deux syndromes thoraciques aigus est une indication à débiter un traitement par hydroxyurée.

Le diagnostic des syndromes drépanocytaires s'effectue par électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin ou mieux par focalisation isoélectrique ou encore par CLPH sur colonne échangeuse de cations qui est une méthode plus facilement automatisable.

Après conseil génétique, le diagnostic prénatal peut être réalisé sur prélèvement des villosités choriales ou de liquide amniotique par analyse moléculaire.

La prise en charge doit intégrer dès la naissance la prévention de la douleur, des infections et des complications éventuelles, ainsi que la dimension sociale et psycho-éducative. Le traitement repose sur la transfusion occasionnelle ou programmée. La réactivation de la synthèse de l'Hb F par l'hydroxyurée est débutée si le malade présente plus de trois crises douloureuses par an et/ou deux syndromes thoraciques aigus. La transplantation de moelle osseuse est réservée aux enfants présentant une vasculopathie cérébrale. La mortalité est liée aux infections, aux crises vaso-occlusives graves (syndrome aigu thoracique,

accident vasculaire cérébral, séquestration splénique).

Les β -thalassémies

1. Les β -thalassémies se caractérisent par la diminution (β^+) ou l'absence (β^0) de synthèse de la chaîne protéique β globine de l'hémoglobine.
2. La **prévalence** est inconnue, mais l'incidence serait de 100 000 naissances par an pour les formes sévères. Initialement décrites dans le bassin méditerranéen, les formes sévères des β -thalassémies sont très répandues au Moyen-Orient en Asie du sud-est, en Inde et en Chine. Du fait des migrations de populations, leur répartition devient plus large.
3. La transmission est autosomique récessive et environ 200 mutations (β^0 ou β^+) ont été identifiées.
4. Trois **formes cliniques** de β -thalassémies sont décrites : la β -thalassémie mineure, la β -thalassémie majeure conséquence d'une forme homozygote, la β -thalassémie intermédiaire.
 - La β -thalassémie mineure ou trait thalassémique ou thalassémie hétérozygote est le plus souvent asymptomatique.
 - La β -thalassémie majeure ou maladie de Cooley se révèle entre 6 et 24 mois. Elle est caractérisée par une anémie microcytaire et hypochrome, une splénomégalie. L'anémie est extrêmement sévère, à cause d'une érythropoïèse inefficace. Le taux d'Hb doit être maintenu égal ou supérieur à 90 g/l par des transfusions systématiques. La surcharge en fer liée aux transfusions de concentrés globulaires domine le pronostic vital en particulier par l'atteinte cardiaque.
 - La β -thalassémie intermédiaire regroupe environ 10% des formes homozygotes et de nombreuses formes d'hétérozygotie composite. L'anémie est de degré très variable, mais moins sévère et de diagnostic plus tardif que dans la β -thalassémie homozygote majeure. Les besoins en transfusion sont occasionnels ou absents.

Les complications sont l'hypersplénisme, la lithiase biliaire, les foyers d'hématopoïèse extra-médullaire, les complications thrombotiques et la surcharge en fer.

5. **Le diagnostic** repose sur l'analyse de l'Hb par électrophorèse ou HPLC. Dans la β -thalassémie majeure, l'HbA est absente (β^0 thal) ou très diminuée (β^+ thal) et l'HbF majoritaire. Dans la β -thalassémie mineure, l'Hb A2 est augmentée, le taux d'Hb A le plus souvent normal avec une pseudoglobulie microcytaire et hypochrome.

Un conseil génétique est indiqué afin de caractériser la mutation et d'expliquer la prise en charge d'un enfant malade et l'éventuel diagnostic prénatal.

6. **Le traitement** de la β -thalassémie comporte d'une part l'association au long cours de transfusions et de la chélation du fer, d'autre part la greffe de cellules souches hématopoïétiques, seul traitement curatif de la β -thalassémie majeure.

L'emploi parentéral précoce et régulier de la desferoxamine (Desferal®) a amélioré la survie des patients au cours de ces 30 dernières années. L'introduction de chélateurs du fer par voie orale (Défériprone®, Déférasirox®) ont permis de nouveaux progrès.

Il y a sur le site une observation d'ostéomyélite chez une fillette SS, une ostéonécrose des deux têtes fémorales chez une adulte SC et une α -thalassémie chez un vietnamien.

Les cardiopathies rhumatismales sous les tropiques

Les cardiopathies rhumatismales (CR) demeurent fréquentes dans les PED et expliquent au moins le 1/3 des cas d'insuffisance cardiaque chez les enfants et les adultes jeunes. Il y a dans le monde 470 000 nouveaux cas de Rhumatisme Articulaire Aigu (RAA) par an, 15, 6 millions de personnes porteuses de CR dans le monde (Afrique, Asie du sud-est, zone Asie Pacifique), 230 000 décès par an. Le RAA demeure une maladie de la pauvreté, de la mauvaise hygiène, de l'habitat surpeuplé. La prévalence des CR est classiquement basée sur la détection des souffles cardiaques à l'auscultation. Le dépistage par échocardiographie permet d'identifier 10 fois plus de sujets porteurs de CR. Le taux de prévalence clinique est de 2,3 cas/1000, le taux de prévalence échographique est de 30,4/1000 au Mozambique. Il s'agit dans la majorité des cas d'une atteinte de la valve mitrale.

Référence : Fourcade L. Cardiopathies rhumatismales dans les pays en développement : où en sommes-nous? *Méd. Trop.*, 2008, 68, 660.

Un cas clinique de RAA chez un jeune sénégalais de 12 ans est sur le site

La Fibrose endomyocardique

Un cas de fibrose endomyocardique chez un patient comorien immigré à Mayotte a été présenté à la séance du Comité local de la Société de Pathologie Exotique à Saint Denis de La Réunion le 09 mars 2010. Lire l'histoire de la maladie et la discussion qui complètent le cas clinique qui est sur le site.

Les infections respiratoires aiguës

Ce cours a été mis à jour le 15/01/2010. Les commentaires sur le SRAS, la grippe aviaire et la grippe A ont été supprimés, ces infections étant cosmopolites.

Parmi les Infections respiratoires aiguës, un cas clinique de pneumonie communautaire chez un enfant peut être posé. Il soulèverait les problèmes du traitement des pneumonies de l'enfant en Afrique (schéma standardisé, échec à la 48ème heure, résistance du pneumocoque aux antimicrobiens, et.) et de la vaccination antipneumococcique.

Il y a toujours peu d'articles sur la bronchiolite du nourrisson en pays tropical. Cependant, le système de surveillance des passages aux urgences hospitalières à La Réunion permet de donner quelques notions sur la bronchiolite dans cette île tropicale. On observe une augmentation des cas de bronchiolite à VRS de novembre à avril en saison des pluies. Il faut insister sur la kinésithérapie respiratoire, l'hydratation, la précocité de la prise en charge. Des mesures d'hygiène simple permettent de prévenir la transmission : lavage des mains de toute personne qui approche le nourrisson, aération de la chambre, nettoyage des objets avec lesquels le nourrisson est en contact (jouets, tétines, ...).

Les envenimations

Pour les envenimations terrestres, il faut connaître les envenimations par les scorpions et par les serpents terrestres. Le cours a été mis à jour le 13/12/2008, à la suite des Actualités du Pharo de septembre 2008 consacrées aux intoxications et envenimations tropicales (*Médecine Tropicale*, 2008, 58, 329-388)

Pour les envenimations marines, il faut connaître l'envenimation par les raies, les poisson-pierre, les cônes et les méduses. L'envenimation par poisson -pierre fait l'objet d'un cas clinique sur le site : c'est un cas clinique particulier puisqu'en effet le malade est venu consulter pour une maladie sérique due à la sérothérapie (sérum anti-stone fish) qui avait été nécessitée après une piqure par un poisson pierre neuf jours auparavant. La prise en charge de la douleur est actuellement la préoccupation majeure, ainsi que l'antibioprophylaxie. Quant au sérum antivenimeux spécifique, il n'est efficace que s'il est injecté rapidement.

La malnutrition proteino-énergétique

Elle peut faire l'objet soit d'un cas clinique individuel, marasme ou kwashiorkor (un cas clinique sur le site), soit de cas collectifs en situation de crise. Vous pouvez, en effet, être amené à travailler dans un Centre de Nutrition Thérapeutique où sont traités les enfants sévèrement malnutris ou dans un Centre de Nutrition Supplémentaire où sont suivis à titre externe les enfants modérément malnutris.

Reportez-vous au cours mis à jour le 27/08/2009 et n'oubliez pas la vitamine A.

Au cours de la dernière journée mondiale sur l'alimentation, MSF a insisté sur l'emploi des pâtes nutritives prêtes à l'emploi, pas seulement dans la malnutrition aiguë, comme le préconise l'OMS/UNICEF/PAM, mais aussi à titre préventif. Je rappelle l'intérêt de la pâte d'arachide, mais aussi de la spiruline et d'autres végétaux comme les feuilles de Moringa.

Les affections dermatologiques

En ce qui concerne les affections dermatologiques sous les tropiques, peuvent être posées une observation de teigne tondante (il y a un cas clinique sur le site), une gale norvégienne, une larva migrans, un ulcère cutané sous les tropiques posant le diagnostic des ulcères tropicaux : ulcère de Buruli, leishmaniose cutanée, ulcère drépanocytaire, etc.).

Quelques conseils avant de terminer le « tutorat » 2009-2010 pour les deux observations (DU et Capacité :

- lisez attentivement l'observation, les examens complémentaires (certaines observations ne comportent pas d'examen complémentaires) et les questions posées avant de commencer à écrire,
 - rappelez-vous que le diagnostic est le plus souvent évident, d'autant qu'une iconographie est jointe,
 - répondez aux questions posées en suivant la numérotation,
 - rappelez-vous que les observations posées ne se limitent pas aux maladies observées dans l'océan Indien.
- Vous pouvez me poser des questions si vous avez des problèmes N'hésitez pas.

Pour ceux qui s'intéressent à la faune marine, je signale la sortie du livre "Splendeurs et dangers de la faune marine. Envenimations, intoxications, blessures, traitements, édité par Médecine ; Edition Xavier Montauban, en mars 2010 (auteurs : Pierre Aubry, Bernard-Alex Gaüzère, illustrations Alain Bouldouyre)

Le 12 avril 2010

Pr P Aubry aubry.pierre@wanadoo.fr