

## Hémoglobinopathie S / Drépanocytose

La drépanocytose est basée sur une anomalie qualitative de l'hémoglobine causée par une mutation ponctuelle du codon 7 du gène  $\beta$ -globine: HBB:c.20A>T. Il en résulte une substitution de la glutamine à la valine à la position 7 de la chaîne  $\beta$ -globine: HBB:p.Glu7Val. Le défaut structurel conduit à la polymérisation de l'hémoglobine S désoxygénée *in vivo*. Elle se traduit par une diminution de la déformabilité des globules rouges qui prennent une forme en faucille (angl. sickle) entraînant une qualité rhéologique anormale du sang. L'héritage de la drépanocytose est autosomique récessif. La maladie est principalement présente chez les Afro-Américains (fréquence génétique 10%), en Amérique centrale et du Sud, mais aussi en Inde et dans la région méditerranéenne (fréquence génétique 2%).

Les porteurs **hétérozygotes** (Hb A/Hb S) sont cliniquement discrets. L'hémogramme est normal, les cellules drépanocytaires du frottis ne sont visibles que dans le sang désoxygéné. L'hémoglobine se compose de 35 à 45% d'Hb S, de l'Hb A<sub>2</sub> légèrement élevée (3 à 5%), de l'Hb F normale et le reste se compose de Hb A.

Chez les **homozygotes** (Hb S/Hb S), la drépanocytose se manifeste souvent au cours de la première année de vie par une anémie hémolytique chronique accompagnée de crises douloureuses causées par des occlusions vasculaires, des troubles de microcirculation et des infarctus dans divers organes. Les crises sont généralement causées par des infections, la déshydratation et le manque d'oxygène. Les symptômes cliniques sont multiples: douleur abdominale de type colique, splénomégalie, séquestration aiguë de la rate, douleur thoracique aiguë, infiltrations pulmonaires, attaques arthralgiques, nécrose osseuse, thrombose cérébrale, épilepsie, paralysie des nerfs cérébraux, ulcères chroniques dans la cheville. La susceptibilité aux infections est augmentée en raison de l'absence de fonction de la rate. Les infections virales, par exemple par des parvovirus, peuvent conduire à des crises aplasiques aiguës.

L'examen du frottis sanguin montre une anisocytose, poïkilocytose et la présence de cellules cible. La falciformation des hématies ne peut être mise en évidence *in vitro* que dans le sang désoxygéné. L'hémoglobine se compose de 60 à 98% d'Hb S et de 2 à 3% d'Hb A<sub>2</sub>, le reste étant de l'Hb F. L'Hb A n'est pas détectable.

**La combinaison de l'Hb S et de la  $\beta^0$ -thalassémie** (hétérozygotie composée Hb S/ $\beta^0$ -Thal) entraîne une évolution clinique aussi grave que l'anémie falciforme. Les combinaisons avec d'autres hémoglobinopathies, par exemple Hb S/Hb C, Hb S/Hb D, Hb S/Hb Lepore montrent des cours plus doux.

**Les parents, les frères et sœurs et les partenaires** du patient de référence doivent subir un examen de laboratoire (hémogramme, chromatographie à l'hémoglobine, analyse moléculaire). Dans le cas d'une constellation évidente, une consultation chez un conseiller en génétique avec des informations sur le diagnostic prénatal est indiquée. Pour s'assurer que le diagnostic prénatal peut être effectué sans aucune perte de temps, les deux parents devraient être clarifiés génétiquement avant la grossesse.