

# Physiopathologie de la drépanocytose

Philippe Connes

## Points clés

- La drépanocytose est une maladie de l'hémoglobine et du globule rouge.
- La physiopathologie est complexe et débute par la polymérisation de l'hémoglobine en condition désoxygénée à l'origine d'une falciformation des globules rouges conduisant à une anémie hémolytique chronique et à des épisodes vaso-occlusifs.
- Le contexte pro-oxydant, pro-adhérent et pro-inflammatoire module la sévérité clinique de la maladie.
- La drépanocytose est aussi une maladie vasculaire qui touche à la fois la micro- et la macrocirculation.

## Définition

- La drépanocytose (anémie falciforme) est une hémoglobinopathie autosomique récessive.
- C'est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde avec environ 300 000 naissances par an [1], dont les deux tiers surviennent en Afrique [2].
- Elle est causée par une mutation ponctuelle survenant sur le gène *β-globine* à l'origine de la production d'une hémoglobine (Hb) anormale, l'hémoglobine S (HbS).
- La forme la plus fréquente et sévère associe la mutation HbS à l'état homozygote, mais il existe d'autres formes de drépanocytose (hétérozygotie composite),

associant l'HbS à une autre Hb mutée (HbC, D-Punjab, O-Arab par exemple) ou produite en quantité insuffisante (mutation  $\beta$ -thalassémique).

- En condition désoxygénée, l'HbS polymérise, ce qui conduit à la falciformation des globules rouges.
- Les globules rouges falciformés sont fragiles et rigides, ce qui explique d'une part l'anémie hémolytique chronique des patients et d'autre part la survenue de crises vaso-occlusives douloureuses.

## Vaso-occlusion

- Les complications vaso-occlusives (crises vaso-occlusives douloureuses, ostéonécrose, etc.) étaient classiquement considérées comme la conséquence directe de la perte de déformabilité des globules rouges à l'origine d'un blocage dans la microcirculation et d'une ischémie d'aval.
- Ce modèle physiopathologique simple ne rendait cependant pas compte de la grande variabilité clinique de la maladie, ce d'autant que le délai à la polymérisation de la désoxyHbS est théoriquement supérieur au temps de transit des globules rouges dans la microcirculation.
- Il a été montré que ce temps de transit était en réalité allongé en raison d'une adhérence accrue de plusieurs populations de cellules circulantes (neutrophiles, monocytes, plaquettes, globules rouges denses, réticulocytes) à l'endothélium. Ces phénomènes d'adhérence vasculaire accrue sont responsables d'un ralentissement circulatoire, favorisant la falciformation dans ces zones vasculaires au diamètre réduit.
- Ces phénomènes d'adhérence vasculaire accrue sont en partie liés au contexte pro-inflammatoire et pro-oxydant exacerbé dans la drépanocytose [3, 4].
- Il a également été montré que les patients avec un hémocrite, un taux d'Hb et une viscosité sanguine élevés étaient plus enclins à développer des crises vaso-occlusives fréquentes [5]. En effet, la diminution de la réserve vasomotrice liée à la diminution de la biodisponibilité en monoxyde d'azote (un puissant vasodilatateur) ne permet pas de compenser l'hyperviscosité sanguine observée chez certains patients, augmentant ainsi le risque de crise vaso-occlusive [6].
- Le traitement par hydroxycarbamide (HC) augmente la proportion d'Hb foétale (HbF) dans les globules rouges drépanocytaires, réduisant ainsi la proportion d'HbS et sa polymérisation, ainsi que la tendance à la falciformation érythrocytaire. De plus, l'HC agit comme un donneur de monoxyde d'azote, améliorant ainsi la fonction vasculaire [7]. Le monoxyde d'azote provenant de l'HC semble également améliorer la rhéologie des globules rouges, et notamment leur déformabilité [8]. Enfin, l'HC limite les phénomènes d'adhérence vasculaire [7]. Pour ces raisons, l'HC réduit la survenue des événements vaso-occlusifs (crises vaso-occlusives et syndrome thoracique aigus) et améliore l'anémie des patients [7, 9].

## Anémie et hémolyse

- La drépanocytose est caractérisée par une anémie hémolytique chronique : le taux d'Hb moyen se situe à environ 7 à 8 g/dl pour les patients de génotype SS ou S $\beta^0$ . Les patients SC et S $\beta^+$  sont moins anémiques.
- Les patients dont les globules rouges sont les plus rigides ont un taux d'hémolyse plus important [10].
- L'hémolyse intravasculaire exacerbée conduit à la libération d'Hb et d'hème plasmatique. Ces deux phénomènes perturbent le métabolisme du monoxyde d'azote en limitant sa biodisponibilité et stimulent la production d'espèces oxygénées réactives de l'oxygène. De plus, l'hème est responsable d'une activation des cellules endothéliales via son interaction avec TLR4 (*Toll like receptor 4*), aboutissant à la surexpression de molécules d'adhérence telles que la P-sélectine [11], et à un état pro-inflammatoire [12]. Ainsi, les patients développent progressivement une vasculopathie chronique marquée par une perte de réactivité du tonus micro- et macrovasculaire et une modification du phénotype endothélial qui devient pro-adhérent.
- Ainsi, l'hémolyse chronique participe à la survenue de complications vasculaires chez les patients drépanocytaires [13].

## Le modèle des deux phénotypes clinicobiologiques

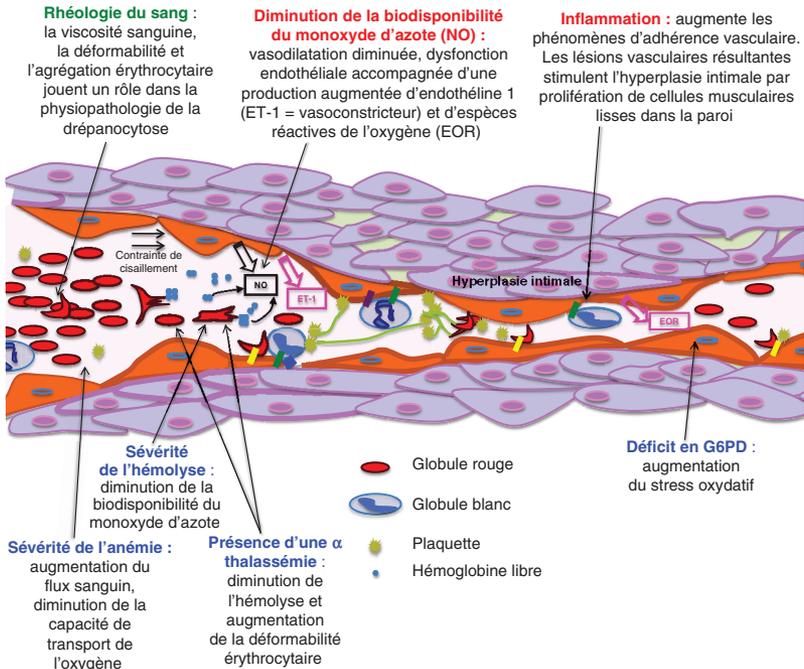
- Pour expliquer la variabilité d'expression clinique de la drépanocytose, mais aussi la variabilité pour un même patient au cours du temps, plusieurs équipes ont proposé un modèle physiopathologique fondé sur deux phénotypes clinicobiologiques : un phénotype hémolytique-dysfonction endothéliale et un phénotype visqueux-vaso-occlusif [13].
- Le phénotype hémolytique-dysfonction endothéliale serait principalement lié aux conséquences délétères de l'Hb libre circulante sur la biologie vasculaire. L'Hb libre a une affinité 1 000 fois supérieure pour le monoxyde d'azote que l'Hb encapsulée dans les érythrocytes. La présence d'Hb libre, en diminuant la biodisponibilité du monoxyde d'azote, est à l'origine d'une perturbation du tonus vasculaire caractérisée par une diminution locale des capacités de vasodilatation. Ainsi, les patients les plus anémiés et les plus hémolytiques développeraient plutôt les complications suivantes : accident vasculaire cérébral ischémique, ulcères de jambes, priapisme et hypertension artérielle pulmonaire.
- En revanche, les patients les moins anémiés et marqués par une viscosité sanguine plus importante développeraient plus fréquemment des complications vaso-occlusives telles que les crises vaso-occlusives douloureuses, le syndrome thoracique aigu et l'ostéonécrose.
- La présence d'une alpha-thalassémie associée (un gène ou deux gènes alpha délétés), en réduisant l'hémolyse, est un facteur de risque pour les complications

vaso-occlusives, mais un facteur protecteur pour les complications liées à l'hémolyse [14]. La réduction de l'hémolyse chez les patients drépanocytaires avec une alpha-thalassémie associée se traduit par une augmentation de la viscosité sanguine qui, si elle dépasse les capacités de vasodilatation de la microcirculation, peut se traduire par la survenue de crises vaso-occlusives [15, 16].

■ En réalité, ces deux phénotypes coexistent et ne sont pas exclusifs.

## La vasculopathie cérébrale : un exemple de physiopathologie complexe

La figure 1.1 décrit les mécanismes impliqués dans le développement de la vasculopathie cérébrale (sténose) au niveau d'une artère.



**Figure 1.1. Anomalies biologiques et mécanismes physiopathologiques de la vasculopathie cérébrale.**

D'après [17].

## Références

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376(16):1561-73.
2. Pleasants S. Epidemiology: a moving target. *Nature* 2014;515(7526):S2-3.
3. Kaul DK, Fabry ME. In vivo studies of sickle red blood cells. *Microcirculation* 2004;11(2):153-65.
4. Koehl B, Nivoit P, El Nemer W, et al. The endothelin B receptor plays a crucial role in the adhesion of neutrophils to the endothelium in sickle cell disease. *Haematologica* 2017;102(7):1161-72.
5. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325(1):11-6.
6. Charlot K, Romana M, Moeckesch B, et al. Which side of the balance determines the frequency of vaso-occlusive crises in children with sickle cell anemia: Blood viscosity or microvascular dysfunction? *Blood Cells Moll Dis* 2016;56(1):41-5.
7. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood* 2010;115(26):5300-11.
8. Nader E, Grau M, Fort R, et al. Hydroxyurea therapy modulates sickle cell anemia red blood cell physiology: Impact on RBC deformability, oxidative stress, nitrite levels and nitric oxide synthase signalling pathway. *Nitric Oxide* 2018;81:28-35.
9. Bartolucci P, de Montalembert M. [Treatment with hydroxyurea has revolutionized the evolution of sickle cell disease ]. *Rev Prat* 2014;64(8):1127-8.
10. Connes P, Lamarre Y, Waltz X, et al. Haemolysis and abnormal haemorheology in sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2014;165(4):564-72.
11. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood* 2014;123(3):377-90.
12. Conran N, Belcher JD. Inflammation in sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; 68(2-3):263-99.
13. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18010.
14. Bernaudin F, Verlhac S, Chevret S, et al. G6PD deficiency, absence of alpha-thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia. *Blood* 2008;112(10):4314-7.
15. Lamarre Y, Romana M, Waltz X, et al. Hemorheological risk factors of acute chest syndrome and painful vaso-occlusive crisis in children with sickle cell disease. *Haematologica* 2012;97(11):1641-7.
16. Renoux C, Connes P, Nader E, et al. Alpha-thalassaemia promotes frequent vaso-occlusive crises in children with sickle cell anaemia through haemorheological changes. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(8). doi:10.1002/pbc.26455. Epub 2017 Jan 18.
17. Connes P, Verlhac S, Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2013;161(4):484-98.