

Exploration génétique chez un porteur du trait drépanocytaire après un épisode de rhabdomyolyse d'exercice.

Daniel Le Gallais<sup>1</sup>, François Counil<sup>2</sup>, Muriel Lalande<sup>2</sup>, Imed Touhami<sup>1</sup>, Pierre Callamand<sup>3</sup>

<sup>1</sup>EA 2992 Université Montpellier 1, <sup>2</sup>CHU Arnaud de Villeneuve Montpellier, <sup>3</sup>CH Service de Pédiatrie Béziers.

[daniel.legallais@univ-montpl.fr](mailto:daniel.legallais@univ-montpl.fr)

Nous rapportons le cas d'une jeune fille de 11 ans d'origine Haïtienne qui a présenté une perte de connaissance au cours d'un footing. Les examens réalisés au décours de l'accident ont montré une élévation importante des CPK faisant évoquer le diagnostic de rhabdomyolyse d'exercice (RE). Ils ont par ailleurs révélé la présence d'une drépanocytose hétérozygote (PTD). La littérature rapporte la survenue de RE chez les PTD, ainsi que chez les sujets présentant une susceptibilité à l'hyperthermie maligne (SHM). Cette dernière est observée électivement en présence d'un variant du récepteur de la ryanodine de type 1 (*RYR1*), ou de certains polymorphismes géniques. Le séquençage du gène *RYR1*, le polymorphisme des gènes *ACE* et *IL6* ne permettent pas d'expliquer - ni d'exclure - la survenue de la RE chez notre patiente PTD. Des examens complémentaires sont en cours.

**Mots clés.** Hémoglobinopathies, exercice, rhabdomyolyse, facteurs de risques, génétique

## INTRODUCTION

Les accidents de rhabdomyolyse aiguë chez des sujets PTD au cours de l'exercice ont été très largement rapportés dans la littérature (Jones et al. 1970 ; Kark et al. 1987, 1994). Classiquement, ces accidents se manifestent par des douleurs musculaires au cours de l'exercice et une évolution vers les complications à type de rhabdomyolyse, d'insuffisance rénale aiguë, de coagulation intravasculaire disséminée, de troubles métaboliques sévères et de mort subite dans un contexte de collapsus cardiovasculaire irréversible (Browne & Gillespie 1993, Koppes et al. 1973, Le Gallais et al. 1996). La question qui se pose est celle de la relation de cause à effet entre ces accidents et le TD ou avec d'autres facteurs favorisants ou indépendants du TD. Des travaux récents ont montré le rôle de nombreuses mutations du gène de la ryanodine de type 1 (*RYR1*) dans la survenue de rhabdomyolyse d'exercice et la susceptibilité à l'hyperthermie maligne (SHM) (Sambuughin et al. 2009). De même, certains polymorphismes du *TNFA*, de l'*IL6* et de l'*ACE* paraissent impliqués dans la rhabdomyolyse d'exercice et la libération plasmatique de créatine phosphokinase (CPK) (Yamin et al. 2007, 2008).

## CAS CLINIQUE

Au cours d'un footing réalisé en compagnie de son père, la jeune L.E. âgée de 11 ans, d'origine Haïtienne est victime d'un malaise avec une perte de connaissance d'environ 10 minutes. A 19 h à l'arrivée sur place du Service Mobile d'Urgence et de Réanimation, elle se plaint d'une douleur inguinale droite. L'examen clinique montre un état de conscience perturbé. La fréquence cardiaque (FC) est à 155 b.mn<sup>-1</sup>, la tension artérielle (TA) à 100/40 mmHg, la SaO<sub>2</sub> à 94 % et la glycémie à 1,42 g.l<sup>-1</sup>. A 20 h aux Urgences Médicales du Centre Hospitalier de Béziers la douleur inguinale est toujours présente. L'examen neurologique est normal. La FC est à 120 b.mn<sup>-1</sup> et la TA à 92/52 mmHg. L'auscultation pulmonaire est libre et symétrique. Le tracé ECG montre une tachycardie sinusale et un axe de QRS normal. A 21 h le bilan biochimique sanguin montre une légère augmentation des CPK, des transaminases et de la troponine Ic (Tableau 1). A 22 h le renouvellement de la biochimie sanguine montre une augmentation des paramètres précédents. A 2 heures le lendemain matin la patiente est transférée en cardio-pédiatrie. Son état hémodynamique est stable, mais des douleurs abdominales et des vomissements apparaissent. Elle est alors transférée en pédiatrie au CHU de Montpellier où la biochimie sanguine et urinaire est demandée en même temps qu'une électrophorèse de l'hémoglobine (Hb). Cette dernière revient avec l'identification d'une hémoglobine (Hb) anormale, l'HbS (40,2 %). La présence de myoglobine dans le sang et les urines (214,3 et 118,6 µg.l<sup>-1</sup>, respectivement) permet alors d'évoquer le diagnostic de rhabdomyolyse aiguë au cours de l'exercice chez une jeune patiente porteuse du trait drépanocytaire (PTD). Les suites sont simples avec une normalisation progressive de la biochimie sanguine en une dizaine de jours et l'absence de récurrence à ce jour. Un entretien avec les parents permet ensuite de réaliser à distance un bilan génétique comprenant la recherche d'un variant du *RYR1*, le polymorphisme du gène *ACE* et celui du promoteur du gène de l'*IL6*.

Tableau 1. Variables biochimiques sanguines pendant la période d'hospitalisation

Variables Biochimiques Sanguines	J		J+1	J+2	J+13	J+5 mois	valeurs normales
	21 h	22 h					
CPK (U.I.l <sup>-1</sup> )	190	324	1120	1149	61	92	24-229
TGO (U.I.l <sup>-1</sup> )	57	62	823	-	20	25	5-42
TGP (U.I.l <sup>-1</sup> )	32	30	670	-	62	38	5-30
LDH (U.I.l <sup>-1</sup> )	-	367	1923	1413	375	377	100-370
Troponine Ic (µg.l <sup>-1</sup> )	0,89	1,73	1,38	0,41	-	-	-
Myoglobine (µg.l <sup>-1</sup> )	-	718,0	214,3	-	-	-	-

## RESULTATS ET DISCUSSION

Il n'a pas été identifié de mutations reconnues responsables de la SHM par un test fonctionnel dans le gène *RYR1*. Le polymorphisme du gène *ACE* s'est révélé *DD*. Le polymorphisme *-174G>C* du gène de l'*IL6* n'a pas été détecté.

La survenue d'une RE chez un sujet PTD est habituellement rapportée à la présence d'HbS. Le petit nombre de RE rapportées au sein de la population PTD et la survenue de la RE au cours de l'exercice justifient la recherche d'une étiologie autre que celle de l'HbS. En particulier une SHM due à la présence d'une anomalie génétique: un variant du *RYR1* ou un polymorphisme génique particulier. Les résultats négatifs d'identification d'un tel variant et/ou polymorphisme ne permettent pas d'affirmer -ni d'exclure- dans ce cas clinique une corrélation entre la RE et la SHM. En effet, le criblage utilisé pour le *RYR1* ne permet de dépister que 50 % des mutations de ce gène associées à la SHM en France. De même, d'autres polymorphismes peuvent être impliqués, notamment celui du *TNFA* (-308). Des examens complémentaires sont en cours.

## BIBLIOGRAPHIE

- Browne, R.J., & Gillespie, C.A. (1993). Sick cell trait: a risk factor for life-threatening rhabdomyolysis? *Physician Sportsmedicine*, 21:80-88.
- Jones, N.L., Binder, R.A., Donowho, E.M. (1970). Sudden death in sickle cell trait. *New England Journal of Medicine*, 282:323-325.
- Kark, J.A., Posey, D.M., Schumacher, H.R., Ruehle, C.J. (1987). Sick cell trait as a risk factor for sudden death in physical training. *New England Journal of Medicine*, 317:781-787.
- Kark, J.A., & Ward, F.T. (1994). Exercise and hemoglobin S. *Hematology*, 31:181-225.
- Koppes, G.M., Daly, J.J., Coltman, C.A., Butkus, D.E. (1973). Exertion-induced rhabdomyolysis with acute renal failure and disseminated intravascular coagulation in sickle cell trait. *American Journal of Medicine*, 63:313-317.
- Le Gallais, D., Bilé, A., Mercier, J., Paschel, M., Tonellot, J.L., Dauverchain, J. (1996). Exercise-induced death in sickle cell trait: role of aging, training, and deconditioning. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 28:541-544.
- Sambuughin, N., Capacchione, J., Blokhin, A., Bayarsaikhan, M., Bina, S., Muldoon, S. (2009). The ryanodine receptor type 1 gene variants in African American men with exertional rhabdomyolysis and malignant hyperthermia susceptibility. *Clinical Genetics*, 76:564-568.
- Yamin, C., Amir, O., Sagiv, M., Attias, E., Meckel, Y., Eynon, N., Sagiv, M., Amir, R.E. (2007). ACE ID genotype affects blood creatine kinase response to eccentric exercise. *Journal of Applied Physiology*, 103:2057-2061.
- Yamin, C., Duarte, J.A.R., Oliveira, J.M.F., Amir, O., Sagiv, M., Eynon, N., Sagiv, M., Amir, R.E. (2008). *IL6* (-174) and *TNFA* (-308) promoter polymorphisms are associated with systemic creatine kinase response to eccentric exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 104:579-586.