

AUTRES AFFECTIONS FRÉQUENTES

DRÉPANOCYTOSE

La drépanocytose homozygote (SS), qui affecte principalement des personnes d'origine africaine, est une maladie grave. Le pronostic est beaucoup moins sévère dans les pays où l'infrastructure médicale et sociale permet une prise en charge adaptée des patients. On considère qu'en Afrique subsaharienne, un enfant sur deux atteint de drépanocytose homozygote meurt avant 5 ans, alors qu'en pays industrialisé, l'espérance et la qualité de vie croissent régulièrement. En France, les personnes atteintes peuvent, pour la plupart, mener une vie familiale et sociale normale, au prix d'une surveillance et de traitement réguliers. En 2006, la drépanocytose a été reconnue par l'OMS comme priorité de santé publique.

DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La drépanocytose est due à une mutation entraînant la synthèse d'une hémoglobine anormale (hémoglobine S ou HbS). La transmission génétique est autosomale récessive : le risque qu'un enfant homozygote (SS) naisse de parents hétérozygotes AS est de 1 sur 4. Chez les malades homozygotes, la modification structurale de l'HbS provoque en cas de crise une polymérisation de l'hémoglobine. Les globules rouges anormaux (drépanocytes) se bloquent en différents points de la microcirculation.

Il y a environ 50 millions de sujets hétérozygotes AS dans le monde. La mutation drépanocytaire ne s'est développée que dans les zones à forte endémie palustre, le paludisme étant moins grave chez les sujets hétérozygotes que chez les sujets normaux. Cette pression sélective a conduit à une forte prévalence des hétérozygotes AS dans certaines régions d'Afrique, où elle peut atteindre 20 à 40 % de la population, et donc à une forte prévalence de couples à risque de descendance homozygote. Les principales régions concernées sont l'Afrique, le sud de l'Inde, les Antilles et les États-Unis. La mutation a été dispersée par la traite des esclaves puis par l'émigration. Dans certaines régions de France à forte concentration urbaine, il s'agit de la maladie génétique de loin la plus fréquente.

ÉVOLUTION CLINIQUE ET SURVEILLANCE

Le dépistage des homozygotes à la naissance ou, à défaut, dès les premiers mois de la vie, est un élément essentiel du pronostic : il permet une prise en charge précoce, une prévention de certaines complications, et l'amorce d'une éducation des parents. Par la suite, la maladie va évoluer par accidents successifs tandis que s'installent des lésions d'organes liées aux crises vaso-occlusives répétées. La gravité est très variable selon les individus et au cours du temps. Sur le plan biologique, le taux d'hémoglobine est généralement compris entre 7 et 8 g/dl. L'hélogramme montre une anémie normochrome, normocytaire (sauf thalassémie ou carence martiale associée) et régénérative avec, sur le frottis sanguin, des drépanocytes. L'électrophorèse de l'hémoglobine montre la présence prédominante d'HbS (80-90 %). En zone tropicale, l'anémie est aggravée par le paludisme, certaines parasitoses digestives et les carences nutritionnelles. Lorsqu'il existe une bonne prise en charge médicale, la croissance staturale est normale tandis que la croissance pondérale est souvent médiocre. Un retard de la puberté et de la maturation osseuse est souvent observé.

Principales complications aiguës de la drépanocytose homozygote, les crises vaso-occlusives sont spontanées ou provoquées par des facteurs divers (infection, déshydratation, froid, effort physique, stress). Chez l'enfant et l'adulte, ces crises le plus souvent ostéo-articulaires récidivent avec une fréquence variable. Il s'agit de douleurs intolérables, souvent très diffuses. Certains accidents particulièrement graves imposent une hospitalisation en réanimation, pour une hydratation intense et souvent une transfusion :

- crises de séquestration splénique chez le petit enfant, avec majoration aiguë de l'anémie liée à une augmentation brutale du volume de la rate. Tous les parents de drépanocytaires doivent apprendre à palper, lors de la toilette, la rate de leurs enfants homozygotes pour pouvoir dépister cette complication dès son début ;
- accidents vasculaires cérébraux (AVC), plus fréquents chez l'enfant, avec hémiplégie, monoplégie, crises convulsives, aphasie... Il s'agit d'une urgence devant conduire à une rapide prise en charge et à une transfusion d'échange qui sera répétée régulièrement. Le dépistage des anomalies de la circulation cérébrale par écho-doppler transcrânien permet de fonder la prévention des AVC sur une prise en charge transfusionnelle au long cours ;
- syndromes thoraciques aigus, qui menacent rapidement le pronostic vital et doivent dès leur début être pris en charge en réanimation. Ils peuvent contribuer au développement d'une hypertension artérielle pulmonaire et d'une insuffisance respiratoire chronique ;

- priapisme, qui peut survenir dès la fin de la première décennie : lié à une congestion des corps caverneux, il se manifeste par une érection douloureuse prolongée pouvant se solder par une impuissance ultérieure. Le pronostic dépend de la rapidité de la prise en charge, d'où la nécessité d'informer les parents et les garçons drépanocytaires de ce risque.

Les autres complications aiguës fréquentes sont les infections et l'aggravation de l'anémie. Les infections, favorisées par la diminution immunitaire consécutive à l'asplénie fonctionnelle (rate inefficace) : infections à pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus influenzae*, mycoplasme. L'aggravation de l'anémie peut être due à une accentuation de l'hémolyse (elle-même provoquée par toute infection intercurrente et toute crise vaso-occlusive), à une crise de séquestration splénique chez le petit enfant ou à une érythroblastopénie. Les érythroblastopénies, liées à l'érythrovirus B19, peuvent concerner à quelques jours d'intervalle plusieurs drépanocytaires d'une fratrie ou d'une communauté.

Les complications chroniques se voient le plus souvent chez l'adulte :

- les ulcères de jambe, sur les deux chevilles, sont difficiles à guérir, récidivants, douloureux, et entraînent une gêne fonctionnelle considérable ;
- les complications ostéo-articulaires ajoutent handicap et douleurs chroniques aux crises aiguës. Il peut s'agir de nécroses aseptiques, touchant essentiellement les têtes fémorales ou humérales, ou de déformations osseuses, séquelles d'ostéomyélite. Elles relèvent souvent de la chirurgie orthopédique ;
- les complications oculaires justifient une surveillance régulière pour déceler et traiter les rétinopathies prolifératives par néovascularisation ;
- d'autres complications sont imputables à l'anémie chronique ou aux transfusions : complications cardiaques, hépatites virales post-transfusionnelles (voir pages 354 et 358), conséquences hépatiques de la surcharge en fer en cas de transfusions répétées, lithiase biliaire pigmentaire, complications rénales.

Ces complications chroniques justifient des bilans réguliers, le plus souvent en hôpital de jour, chez tous les drépanocytaires homozygotes, comportant au minimum radiographie du thorax, échographie cardiaque avec recherche d'hypertension artérielle pulmonaire, radiographie des hanches et des épaules voire IRM, fond d'œil et angiographie rétinienne si nécessaire, étude des fonctions rénale et hépatique. Chez une femme atteinte de drépanocytose homozygote, la grossesse est à haut risque de mortalité maternelle et fœtale. Toutefois ces grossesses peuvent être menées à terme, sous réserve d'une prise en charge multidisciplinaire adaptée, si possible dans une maternité de type 3.

Il est souvent nécessaire d'obtenir en permanence un taux d'HbS bas dès le troisième trimestre de la grossesse par des transfusions ou des échanges transfusionnels et de maintenir le taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dL.

PRISE EN CHARGE MÉDICO-SOCIALE

La prise en charge des malades chroniques graves suppose une équipe médicale pluridisciplinaire disponible et repose sur l'éducation thérapeutique. Les conditions de vie peuvent largement influencer le cours de la maladie et il faut être attentif aux problèmes sociaux, scolaires et professionnels. L'information des parents d'enfants drépanocytaires, puis celle des enfants et des adultes malades est primordiale, mais aussi celle des enseignants et des médecins scolaires ou du travail. Une surveillance régulière s'impose afin de déceler les complications et d'évaluer l'application des mesures préventives chez tous les malades.

Les mesures préventives permettent d'éviter la survenue de complications ou d'en diminuer la gravité :

- assurer régulièrement un large apport en boissons, lutter contre la fièvre, éviter les efforts violents et brutalement interrompus, les sports d'endurance, éviter l'exposition au froid, adapter – sans les interdire – les activités physiques ou sportives ;
- le traitement antalgique, disponible à domicile, doit être adapté et renouvelé régulièrement ;
- la supplémentation en acide folique per os est indispensable (hémolyse chronique) ;
- vacciner contre le pneumocoque (vaccin conjugué heptavalent chez les enfants de moins de 2 ans ; vaccin polysaccharidique 23 au-delà de 2 ans avec des rappels tous les 3 à 5 ans), le méningocoque, et l'*Haemophilus*, et veiller à l'exécution des rappels vaccinaux. La vaccination contre l'hépatite B est systématique, en raison des transfusions. Une vaccination contre l'hépatite A et contre la typhoïde est recommandée pour les voyageurs en zone d'endémie ;
- une antibiothérapie continue préventive par la pénicilline G par voie orale est à instituer dès le 2^e mois et au moins jusqu'à 5 ans. La prescription d'un antibiotique contre le pneumocoque est ensuite recommandée lors d'infections ORL, d'épisodes fébriles, de soins dentaires ou de syndrome grippal ;
- les voyages en avion doivent faire l'objet de précautions particulières voire de transfusions préventives. En zone de paludisme ou au retour d'un voyage dans ces zones, la prophylaxie anti-palustre est indispensable (voir page 391) ;
- chez l'enfant, outre le dépistage des séquestrations spléniques, un échodoppler transcrânien doit faire partie du bilan régulier pour dépister et prévenir par des transfusions les accidents vasculaires cérébraux ;

SERVICES DE RÉFÉRENCE ET ASSOCIATIONS DE SOUTIEN FACE À LA DRÉPANOCYTOSE

■ **Plusieurs hôpitaux de l'AP-HP constituent des centres de référence pour**

la prise en charge des drépanocytaires (Bicêtre, Henri Mondor, Necker, Robert Debré, Tenon, Trousseau). D'autres services en France reçoivent des enfants ou des adultes.

■ **Centre d'information et de dépistage gratuit des hétérozygotes, pour l'information et le soutien des familles,**

37 bd Saint-Marcel, 75013 PARIS (ouverture fin 2006).

■ **SOS Globi, Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques**

Hôpital Henri Mondor, Laboratoire de Biochimie, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 CRÉTEIL

T : 01 64 30 93 32

M : sos.globi@hmn.aphp.fr

Site : www.sosglobi.fr

■ **APIPD Assoc. pour la prévention, l'information et la prise en charge de la drépanocytose**

5 rue de Belzunce, 75010 PARIS

T : 01 40 10 02 49

Site : www.orpha.net/nestasso/APIPD

.../...

- en cas d'anesthésie générale, prévenir le risque de crise vaso-occlusive par une oxygénation adaptée, une large hydratation, une prévention de l'hypothermie, et si nécessaire par une transfusion préopératoire ;

- les drépanocytaires sont des polytransfusés en puissance : il faut donc dès le premier bilan établir un phénotype érythrocytaire étendu et tenter de ne pas provoquer d'alloimmunisation. En cas de transfusions régulières, le dépistage et la prise en charge d'une surcharge en fer s'imposent.

Le traitement à domicile de la crise drépanocytaire vaso-occlusive associe celui de la douleur et celui de l'éventuelle cause qui l'a provoquée.

Il comporte dans tous les cas le repos, les boissons abondantes et un antalgique simple au début (paracétamol, anti-inflammatoire non stéroïdien). En cas de douleur sévère ou persistante, l'hospitalisation est nécessaire pour hydratation IV, passage à des antalgiques plus puissants, incluant les morphiniques si nécessaire, et éventuellement transfusion ou échange transfusionnel. Il est dangereux de corriger trop l'anémie : l'objectif est la restitution du taux basal d'hémoglobine. Lors de l'arrivée aux urgences d'un drépanocytaire en crise douloureuse, priorité doit être donnée à la prise en charge de la douleur, en sachant que les antalgiques disponibles à domicile ont déjà prouvé leur insuffisance. La cotation de la douleur fait partie de l'apprentissage. Toute infection doit être traitée rapidement par antibiothérapie. On doit s'assurer régulièrement de l'absence de foyers infectieux.

Les traitements de fond de la drépanocytose visent à diminuer la production d'HbS

et/ou à intervenir sur les facteurs qui modulent l'expression clinique de la maladie. L'hydroxyurée (HYDREA) permet chez la plupart des patients une diminution de la fréquence des crises vaso-occlusives et une augmentation du taux d'hémoglobine. Dans les formes graves en cas d'échec de l'hydroxyurée, des transfusions d'échange au long cours sont souvent préconisées. L'allogreffe de moelle osseuse à partir d'un membre de la fratrie HLA-identique (AA ou AS) permet seule une guérison définitive. La conservation du sang de cordon des frères et sœurs à venir doit être conseillée pour l'utiliser comme source de cellules souches hématopoïétiques. En raison des risques inhérents à toute transplantation médullaire, l'indication est discutée cas par cas. La thérapie génique est en cours d'étude.

Prise en charge sociale. Le diagnostic de syndrome drépanocytaire sévère permet la reconnaissance d'Affection de longue durée (ALD) par la sécurité sociale avec exonération du ticket modérateur. Les séquelles de la maladie peuvent faire envisager une reconnaissance par la Cotorep. Les enfants scolarisés peuvent

faire l'objet d'un projet d'accueil individualisé permettant de concerner enseignants, médecins et infirmières scolaires. Les parents sans-papiers d'un enfant drépanocytaire – ou l'adulte malade – ressortissants d'un pays où la prise en charge médicale n'est pas effectivement accessible, peuvent demander la délivrance d'un titre de séjour (art. L313-11 11° du Ceseda, voir pages 93 et 382). En pratique toutefois et en dépit de la réglementation, les préfetures ne délivrent le plus souvent qu'une autorisation provisoire de séjour, et à l'un seulement des deux parents.

DRÉPANOCYTOSE HÉTÉROZYGOTE ET AUTRES SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES

Chez les hétérozygotes AS, l'anomalie est asymptomatique.

Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine qui montre un mélange d'HbA (environ 60 %) et d'HbS (environ 40 %). En cas de projet parental et à fin d'information génétique, il est nécessaire de dépister les hétérozygotes et, si un sujet est AS, de demander une électrophorèse de l'hémoglobine chez le conjoint. Si les deux partenaires sont hétérozygotes, on peut proposer un diagnostic prénatal. Si cette procédure n'est pas souhaitée par les parents, un dépistage néonatal s'impose pour une prise en charge précoce des enfants homozygotes. Ce dépistage est pratiqué en France dans toutes les maternités et dans toute situation où l'origine des parents évoque un risque d'hétérozygotie. Il peut être également utile de prescrire une électrophorèse de l'hémoglobine lors d'un bilan de santé chez une personne susceptible d'être atteinte de l'anomalie, mais il faut prendre en compte les conséquences de l'annonce d'une éventuelle anomalie qui, sans information adaptée, peut aggraver l'anxiété des personnes vulnérables (voir *Exil et santé* page 16).

Autres syndromes drépanocytaires :

- l'hémoglobinoses C, également due à une mutation sur le gène de la globine, est la deuxième par la fréquence des hémoglobines anormales africaines, plus fréquente en Afrique de l'Ouest (plateau voltaïque). Les hétérozygotes n'ont aucun symptôme clinique et le diagnostic est fait par l'électrophorèse de l'hémoglobine qui montre environ 60 % d'HbA et 40 % d'HbC. Les homozygotes CC ont une anémie hémolytique chronique modérée avec splénomégalie. Les doubles hétérozygotes SC doivent être considérés comme des drépanocytaires homozygotes. La symptomatologie est en général un peu moins sévère que chez les sujets SS. Il existe cependant une plus grande fréquence de complications oculaires et de nécroses aseptiques de hanche ;
- l'association d'une drépanocytose hétérozygote et d'une, thalassémie entraîne un syndrome drépanocytaire analogue à l'homozygotie SS.

.../...

■ **AFLT, Association française de lutte contre les thalassémies et les hémoglobinopathies**

Résidence Parc Azur
Immeuble l'Albatros
Lieu-dit Strette
20090 AJACCIO
T : 04 95 23 29 58

■ **Dorys, 1A place des Orphelins, 67000 STRASBOURG**

Site : www.bioimpact.net

■ **Drepavie, 1 rue Charles Gerhardt, 67000 STRASBOURG**

T : 03 88 61 14 03
Site : www.drepavie.new.fr

■ **OILD, Organisation internationale de lutte contre la drépanocytose**

Le site de l'OILD
www.drepanetworld.org
propose la liste des services à l'étranger pouvant prendre en charge des malades drépanocytaires.