



DRÉPANOCYTOSE

La drépanocytose est une maladie génétique caractérisée par la présence dans les globules rouges d'une hémoglobine anormale. Il s'agit d'une maladie aux conséquences aiguës et chroniques d'une extrême gravité. La prise en charge doit être précoce et globale. Les différences d'espérance de vie pour les personnes atteintes reflètent de façon dramatique les inégalités entre les systèmes de soins.

DÉFINITION

• **L'hémoglobine (Hb) est une protéine dont la principale fonction est le transport de l'oxygène dans l'organisme.**

Elle est d'abord constituée chez le nouveau né de quatre chaînes identiques deux à deux : deux chaînes α et deux chaînes γ , qui constituent l'hémoglobine foetale (HbF). Les chaînes γ sont ensuite remplacées dans les premiers mois par deux chaînes β , aboutissant à l'hémoglobine adulte (HbA).

• **La drépanocytose (appelée aussi « anémie falciforme », ou « sickle cell disease » en anglais) est due à une mutation du gène régissant la synthèse des chaînes β . L'hémoglobine qui en résulte est appelée HbS.** La transmission génétique est autosomale récessive. Ainsi, seules les personnes qui héritent de leurs deux parents du gène « S », dites « homozygotes » ou « SS », développent un syndrome drépanocytaire majeur (SDM). Celles qui n'héritent du gène que d'un seul parent, dites « hétérozygotes » ou « SA », ne développent pas de maladie mais peuvent la transmettre à leurs enfants. À noter qu'en dehors de la forme homozygote SS, deux autres types de SDM sont moins fréquemment rencontrés : SC et S β thalassémie.

• **L'HbS a la particularité de se polymériser lorsqu'elle est désoxygénée,** formant alors des fibres qui déforment les globules rouges et leur donnent un aspect en faucille. Plus fragiles, ils sont détruits plus rapidement, ce qui crée chez



La mutation drépanocytaire s'est initialement développée dans les zones à forte endémie palustre, le paludisme étant moins sévère chez les sujets hétérozygotes. Cette pression sélective a conduit à une forte prévalence du gène dans ces zones et donc à une forte prévalence de couples à risque de descendance homozygote. Les principales régions concernées étaient l'Afrique subsaharienne (20 à 40% de la population dans certaines régions), et le sud de l'Inde. La mutation a été dispersée progressivement par l'esclavage, puis les migrations. La drépanocytose a été reconnue par l'OMS en 2006 comme priorité de santé publique.

les malades une anémie chronique par hémolyse. Également plus rigides, ils vont obstruer les capillaires, provoquant des ischémies responsables d'accidents vasculaires aigus et de la dégradation progressive de la fonction de nombreux organes.

• **L'expression de la maladie est variable en fonction des individus et dans le temps pour chaque malade.** Si seulement 15% des personnes homozygotes vont développer une forme grave de la maladie, toutes sont exposées à la survenue brutale et imprévisible de complications aiguës pouvant engager le pronostic vital. Celui-ci est particulièrement mis en jeu dans les cinq premières années (hormis les 3 à 6 premiers mois où l'HbF est encore majoritaire) par les risques de séquestration splénique aiguë, d'infections et d'accidents vasculaires cérébraux. Durant l'adolescence et l'âge adulte apparaissent les complications chroniques, atteignant tous les organes. La grossesse est un moment particulièrement sensible, du fait d'un risque plus élevé d'accidents vasculaires et de la gravité potentielle des atteintes pour la mère et pour l'enfant.

ÉPIDÉMIOLOGIE

• **312 000 enfants homozygotes seraient nés dans le monde en 2012, dont les trois quarts en Afrique subsaharienne, et 54 millions de personnes dans le monde seraient porteuses d'au moins un allèle S.** Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente en France, où l'on estimait à environ 10 000 le nombre de personnes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur (SDM) en 2010. En 2012, le dépistage à la naissance a permis de diagnostiquer un SDM chez 310 enfants en métropole (dont 60% en Île de France) et 72 dans les DOM. Si en France, du fait de l'amélioration du dépistage, des traitements et de l'organisation de la prise en charge, l'âge moyen au décès a doublé en 20 ans, passant de 22 à 40 ans, en Afrique subsaharienne 50% à 80% des enfants qui naissent chaque année avec la drépanocytose meurent avant l'âge de cinq ans.

COMPLICATIONS AIGUËS

• **Les crises douloureuses vaso-occlusives (CVO)** sont les complications aiguës les plus fréquentes à tous les âges et le premier motif d'hospitalisation. Le plus souvent ostéo-articulaires, elles peuvent atteindre tous les organes.



Les douleurs sont intenses, parfois intolérables. Les facteurs favorisants sont la déshydratation (apports d'eau insuffisant, fièvre), une hypoxémie locale (garrot, effort musculaire) ou générale (altitude, tabac, hypoventilation notamment par excès d'antalgiques morphiniques), le froid, un stress intense, des troubles hormonaux (en particulier durant la grossesse). Ils doivent être évités au maximum et donc bien connus de la personne et de son entourage.

Le traitement de la crise drépanocytaire vaso-occlusive associe celui de la douleur et celui de la cause qui l'a provoquée. Il doit débiter au domicile par des antalgiques de niveau I ou II. La cotation de la douleur fait partie de l'apprentissage. Toute crise sévère, résistante aux antalgiques ou accompagnée de fièvre ou de signes extra osseux doit amener à une hospitalisation rapide. Le recours aux morphiniques est alors justifié d'emblée, associé de façon systématique à une hydratation abondante et à un apport de folates. Un échange transfusionnel peut être proposé en cas de CVO grave ou persistante.

L'anémie hémolytique chronique est présente dès l'enfance, avec un taux d'hémoglobine généralement compris entre 7 et 8 g/dl, ce taux de base étant propre à chaque malade. Les carences nutritionnelles, les parasitoses digestives, le paludisme, aggravent encore l'anémie. Elle est généralement relativement bien tolérée et il est dangereux de trop vouloir la corriger. Les éventuelles transfusions doivent avoir pour but de revenir au taux de base, qui doit être connu de la personne et des soignants.

• **Le syndrome thoracique aigu** est une complication grave qui représente 25 % des causes de décès chez l'adulte. Associant une douleur thoracique à une symptomatologie pulmonaire et une fièvre, il peut entraîner de façon imprévisible une décompensation respiratoire. C'est une indication formelle à l'hospitalisation, et un transfert rapide en unité de soins intensifs doit pouvoir être envisagé. Il peut survenir spontanément chez le jeune enfant et plus souvent secondairement à une CVO chez l'adulte. À terme, sa répétition peut contribuer au développement d'une hypertension artérielle pulmonaire et d'une insuffisance respiratoire chronique.

• **La séquestration splénique** est une complication grave, fréquente chez le jeune enfant, avec majoration aiguë de l'anémie liée à une augmentation brutale du volume de la rate. Elle nécessite une hospitalisation et une transfusion en urgence, voire une splénectomie dans les formes graves. L'éducation des parents est essentielle, pour la palpation de la rate et la reconnaissance des signes d'anémie aiguë. D'autres causes d'aggravation de l'anémie sont fréquentes et potentiellement graves. Il peut s'agir le plus souvent d'une accentuation de l'hémolyse (provoquée par toute infection intercurrente et toute crise vaso occlusive), d'une érythroblastopénie secondaire à une infection par le parvovirus



B19, d'une carence aiguë en folates, d'une crise de paludisme, d'un accident transfusionnel secondaire à une allo immunisation, ou d'une nécrose médullaire étendue.

- **Les accidents vasculaires cérébraux** concernent 10 % des homozygotes et sont également plus fréquents chez l'enfant. Les anomalies de la circulation cérébrale doivent être dépistées régulièrement et tout symptôme neurologique central doit conduire en urgence à la réalisation d'une imagerie par IRM. Le traitement et la prévention de la récurrence des accidents ischémiques reposent avant tout sur les échanges transfusionnels au long cours.

- **Le priapisme** consiste en une érection douloureuse prolongée. Il concerne 6 % des enfants et 40 % des adultes. La répétition d'épisodes intermittents spontanément résolutifs peut annoncer la survenue d'un priapisme aigu, intensément douloureux et évoluant vers une impuissance définitive. Il s'agit d'une urgence nécessitant une hospitalisation pour drainage des corps caverneux et injection intra caverneuse de 10 mg d'étiléfrine, voire échange transfusionnel en cas d'échec.

- **Les infections** sont fréquentes et potentiellement graves en raison de l'immunodépression consécutive à l'asplénie fonctionnelle (rate inefficace), mais également du risque d'évolution vers une complication grave. Les infections à pneumocoque sont la première cause de mortalité chez l'enfant drépanocytaire. Toute fièvre doit faire envisager une infection bactérienne. Le traitement de tout sepsis grave doit comporter une antibiothérapie active sur le pneumocoque et les bacilles à Gram négatif.

COMPLICATIONS CHRONIQUES

- **Les complications chroniques se voient le plus souvent chez l'adulte et doivent être recherchées de façon systématique et régulière, notamment :**

- **atteintes rénales** causées par les ischémies répétées et l'hémolyse chronique. Très fréquentes, pouvant entraîner une insuffisance rénale terminale, elles justifient une surveillance régulière et une attention particulière aux néphrotoxiques et aux causes d'insuffisance rénale fonctionnelle;
- **atteintes oculaires** qui justifient une surveillance régulière pour déceler et traiter les rétinopathies prolifératives par néovascularisation;



- **ulcères cutanés**, de guérison difficile, récidivants et douloureux ;
- **complications ostéo-articulaires** ajoutant 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 ;
- **hypertension artérielle pulmonaire**, qui doit être dépistée ;
- **lithiases biliaires** qui sont une conséquence de l'hémolyse chronique. Une cholécystectomie préventive peut être envisagée en cas de risque élevé ;
- **les transfusions répétées** sont responsables de surcharge en fer, d'un risque accru d'hépatites virales et d'accidents transfusionnels par allo immunisation.

PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE

- **Une protection maladie est indispensable. Le diagnostic de syndrome drépanocytaire majeur permet la reconnaissance par la Sécurité sociale en affection de longue durée**

(ALD n° 10 : *hémoglobinopathies, hémolyses chroniques constitutionnelles et acquises sévères*) avec exonération du ticket modérateur. Le handicap causé par les formes graves de la maladie peut faire envisager une reconnaissance par la MDPH. Les enfants scolarisés peuvent faire l'objet d'un projet d'accueil individualisé incluant enseignants, médecins et infirmières scolaires.

- **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. Dans les départements d'outre mer, un dépistage néonatal généralisé a été mis en place progressivement dès 1985. En métropole, le dépistage est instauré depuis 2000, mais uniquement sur une population ciblée, choix discuté du fait du risque que représente le retard à la prise en charge des enfants non dépistés. Le dépistage à l'âge adulte, notamment en cas de projet parental, peut être proposé. Le CIDD (*voir encadré*) est une source précieuse de renseignements.



Un Centre de référence des Syndromes Drépanocytaires Majeurs
regroupe des sites d'expertise dans huit hôpitaux d'Île de France.
Coordination Hôpital Henri Mondor, Créteil et Hôpital Tenon, Paris.

APIPD :
www.apipd.fr/

CIDD : Centre d'informations et de dépistage de la drépanocytose,
Paris 13^e, 01 45 82 50 00

Drépavie :
www.drepavie.org

Orphanet : Portail des maladies rares et des médicaments orphelins
www.orpha.net

ROFSED : Réseau ouest francilien de soins des enfants drépanocytaires au sein de l'hôpital Necker

SOS Globi :
www.sosglobiparis.fr/

Uraca : www.uraca.org

• **Dès la découverte d'un syndrome drépanocytaire, une prise en charge médico-psycho-sociale doit s'organiser autour de la personne malade impliquant une équipe pluridisciplinaire.**

Au sein des trois niveaux de prise en charge médicale (médecin, hôpital de proximité, centre de référence maladies rares), la famille mais également les enseignants et les médecins scolaires ou du travail doivent être informés et impliqués. Les conditions de vie peuvent largement influencer sur le cours de la maladie, et inversement, et il faut être attentif au retentissement psychologique de la maladie comme aux problèmes sociaux, scolaires et professionnels.

• **L'éducation thérapeutique des personnes malades et de leur entourage, en premier lieu les parents des enfants drépanocytaires, est cruciale.** Elle doit amener à connaître la maladie, la surveillance clinique des symptômes habituels et inhabituels qui permettra de déceler au plus vite une complication aiguë ou chronique, ainsi que les mesures préventives essentielles pour éviter celles-ci. Les centres hospitaliers de référence organisés en réseau, ainsi que les associations de soutien (*voir ci-contre*), notamment dans les villes où la prévalence de la maladie est la plus forte, peuvent jouer un rôle important dans cette formation ainsi que dans le soutien psychologique et social des malades et de leurs familles.

• **La surveillance clinique doit être régulière tout au long de la vie,** avec des consultations si possible trimestrielles, comprenant la recherche de signes d'apparition ou d'évolution des complications, la mise à jour du calendrier vaccinal, et un temps d'éducation thérapeutique, afin de s'assurer au minimum de la bonne connaissance de la conduite à tenir en cas de douleur ou de fièvre.

• **Un bilan paraclinique annuel complet est recommandé, pour dépister et traiter précocement les complications chroniques de la maladie.** Son contenu varie selon l'âge et le contexte clinique.

• **Bilan annuel d'évaluation multidisciplinaire :**

- hémoglobine fœtale, fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, calcémie, phosphorémie, étude des fonctions hépatique et rénale, dont microalbuminurie, sérologie érythrovirus (parvovirus B19) jusqu'à positivation;
- dès antécédent transfusionnel, recherche d'agglutinines irrégulières, dosage des anticorps anti HbS pour vérifier



l'efficacité de la vaccination, sérologies VIH et VHC (le bilan annuel permet une réévaluation du dossier transfusionnel);

- à partir de 1 an, jusqu'à l'adolescence : écho Doppler transcrânien de dépistage des anomalies de la circulation cérébrale;
- à partir de 3 ans : radiographie du thorax, échographie abdominale chez les patients non cholécystectomisés;
- à partir de 6 ans : radiographie du bassin, échographie cardiaque avec recherche d'HTAP;
- à partir de 10 ans (6 ans chez les enfants SC), bilan ophtalmologique avec FO (fond d'œil) +/- angiographie rétinienne.

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE CHRONIQUE

• Le traitement au long cours de la drépanocytose repose avant tout sur la prévention :

- **hydratation abondante**, recommandée tout au long de la vie, encore majorée en cas d'effort, de chaleur ou d'infection;
- **prévention des infections pneumococciques** par une vaccination systématique, associée à une antibiothérapie préventive quotidienne, dès le diagnostic et durant toute l'enfance, par pénicilline;
- **vaccinations** également recommandées contre la grippe, la méningite C et l'hépatite B;
- **supplémentation** en acide folique quotidienne, à vie.

• Les traitements de fond de la drépanocytose visent principalement à diminuer la production et/ou la proportion d'HbS. Compte tenu de leurs profils d'effets indésirables,

ils restent réservés aux formes sévères de la maladie.

- l'**hydrocarbamide (hydroxyurée)**, longtemps prescrit hors AMM (HYDREA®), est désormais autorisée pour le traitement de fond de la drépanocytose sous le nom SIKLOS®, pour enfants à partir de 2 ans et adultes. Par l'augmentation du taux de l'HbF aux dépens de l'HbS, elle permet chez la plupart des patients une diminution de la fréquence des crises vaso occlusives, des syndromes thoraciques aigus, des hospitalisations et des transfusions.

La myélotoxicité et le risque d'ulcères cutanés incitent toutefois à réserver ce traitement aux formes sévères ou récidivantes de la pathologie;

- **les transfusions d'échange au long cours** sont indiquées



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES, POUR EN SAVOIR PLUS

InVS, *La drépanocytose en France : des données épidémiologiques pour améliorer la prise en charge*, BEH n° 27 28, 2012

HAS, *PNDS de l'ALD10 et Recommandations pour la pratique clinique*, 2005

La Revue du praticien, *Monographies du numéro 54*, 2004

OMS, fiche drépanocytose

Revue Prescrire, *Hydroxycarbamide (Siklos)*, n° 296, p. 412, 2008

en cas de risque neurologique ou de crises sévères récidivantes malgré l'hydrocarbamide. Malgré leur efficacité, l'indication reste limitée du fait des risques : surcharge en fer, infections virales et allo immunisation. Le chiffre d'hémoglobine post transfusionnelle ne doit pas être supérieur au taux habituel du patient afin de ne pas majorer la viscosité sanguine. Des transfusions d'échange ponctuelles sont recommandées lors de la grossesse (après la 22^e semaine) et avant les actes chirurgicaux.

- **l'allogreffe de moëlle osseuse** à partir d'un membre de la fratrie HLA identique (AA ou AS) permet seule une guérison définitive. Son indication est limitée aux enfants et adolescents. En raison des risques inhérents à toute transplantation médullaire, l'indication doit en être discutée au cas par cas.

DRIT AU SÉJOUR DES ÉTRANGERS MALADES (VOIR P. 312)

• **Une personne adulte ou les parents d'un enfant souffrant d'un syndrome drépanocytaire majeur et originaire d'un pays dont le système de santé est précaire doivent bénéficier d'un titre de séjour.** En effet, la gravité de cette maladie implique absolument une offre de soins permettant un accès effectif des malades à la fois à une admission immédiate dans un service de soins intensifs, à un plateau technique spécialisé apte à la prise en charge des complications aiguës et chroniques, à des transfusions en urgence et programmées sécurisées, et à des traitements récents et nécessitant également une surveillance spécialisée. Peu de pays ont par ailleurs les moyens d'assurer l'association de cette prise en charge médicalisée avec une approche globale, sociale et préventive.