



DR

Conseiller scientifique

Dr Jean-Benoît Arlet

Hôpital européen
Georges-Pompidou, Paris
Centre de référence
des syndromes
drépanocytaires majeurs



Drépanocytose

Tout praticien aura à assumer des soins de proximité



280. Le parcours requiert fréquemment des soins de proximité

Dr Jean-Benoît Arlet



282. Diagnostic et annonce de la maladie : période néonatale ou *de novo*

Dr Valentine Brousse

285. Clé diagnostique chez l'adulte : l'étude de l'hémoglobine

Dr Jean-Benoît Arlet

287. Filière et organisation des soins, la vie durant

Dr Anoosha Habibi



289. Mise en place du programme spécialisé et personnalisé de soins

Dr Françoise Bernaudin



296. Suivi à vie et coordination des soins de la ville à l'hôpital

Pr Mariane de Montalembert

299. Éducation thérapeutique : à intégrer dans le plan de soins

Dr Dora Bachir, Elena Fois

301. Conseil génétique et grossesse : idéalement dans cet ordre

Dr François Lionnet

303. Scolarité et vie professionnelle : accompagner dès la maternelle

Dr Sandrine Mensah, Marie Vandaele

305. Le médecin généraliste et le patient voyageur

Dr Assa Niakaté



308. Le parcours de soins devra s'adapter à l'évolution démographique

Entretien avec Yolande Adjibi

Drépanocytose

Le parcours requiert fréquemment des soins de proximité

Dr Jean-Benoît Arlet (jean-benoit.arlet@aphp.fr), département de médecine interne, faculté de médecine Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité et hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP), Paris ; centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte

La drépanocytose (on parle aussi de syndromes drépanocytaires majeurs) est la maladie génétique la plus fréquente en France et au monde. Même si on ne dispose pas de chiffres parfaitement fiables, on estime à 20 000 le nombre de patients en France (comprenant les DOM-TOM), constitué pour moitié d'une population pédiatrique et pour moitié adulte⁽¹⁾. Parmi les adultes, la moitié des patients sont nés sur le sol français, l'autre moitié pour la plupart en Afrique⁽²⁾. Ainsi, tout praticien sera confronté tôt ou tard à leur prise en charge car, en dehors du nombre relativement important de malades, c'est une maladie qui, du fait de sa physiopathologie (encadré 1), peut toucher tous les organes et nécessite un recours fréquent aux soins de proximité et en hospitalisation.

Ainsi, dans une étude multicentrique réalisée par le centre de référence, 70 % les patients homozygotes SS disaient avoir été hospitalisés au moins une fois l'année précédant l'enquête et une majorité (81 %) avaient un généraliste qu'ils consultaient en moyenne une fois tous les deux mois⁽²⁾.

En France, une concentration des patients autour de Paris et aux Antilles

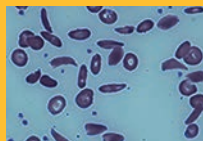
En France métropolitaine, plus de la moitié des patients vivent en Île-de-France. L'autre important lieu de vie des patients se situe aux Antilles. C'est un exemple unique en France de maladie aussi concentrée sur un territoire.

Depuis 2000, un dépistage ciblé des bébés nés de couples à risque (personnes à peau noire, Antillais, Maghrébins...) est établi en France métropolitaine, sur test buvard (voir l'article p. 282)⁽³⁾. Ce dépistage est systématique aux Antilles.

En 2014, environ 40 % des nouveau-nés de métropole étaient identifiés comme issus de couples à risque, ils étaient 70 % en Île-de-France⁽³⁾. Ces pourcentages sont un reflet de l'histoire récente de l'immigration de population en provenance d'Afrique subsaharienne en Europe ces cinquante dernières années, avec pour conséquence de concentrer ces populations autour des grandes capitales européennes ayant d'anciennes colonies (Paris, Londres, Bruxelles, etc.)⁽⁴⁾. Ces sujets porteurs, le plus souvent sans le savoir, de la maladie (dans certains pays d'Afrique de Ouest, la prévalence des porteurs de la maladie est de 20 à 30 %) ont ensuite donné naissance, dès les années 1980, à des enfants drépanocytaires, malades, maintenant adultes. Cette situation épidémiologique change peu à peu, et les centres de province reçoivent de plus en plus d'enfants et d'adultes drépanocytaires depuis dix ans. Les chiffres de naissance de patients drépanocytaires sont relativement stables d'année en année (environ 400/an dont 250 en Île-de-France)⁽³⁾.

1. Quand l'hémoglobine peut se polymériser

Dans la drépanocytose, la molécule d'hémoglobine (HbS) a des caractéristiques physico-chimiques différentes de celles de l'hémoglobine normale : cette HbS peut se polymériser dans certaines conditions, notamment l'hypoxie, la fièvre, la déshydratation... Cela entraîne la déformation des globules rouges (GR), d'où leur forme en faucille, qui est le *primum movens* d'une crise douloureuse drépanocytaire osseuse (les GR vont obstruer les capillaires), mais aussi de l'anémie chronique (hémolyse excessive). De ce fait, ces patients vivent constamment avec une anémie bien tolérée et qu'il faut respecter. L'Hb de base varie beaucoup suivant les patients (7-9 g/dL, chez les homozygotes SS), mais reste relativement stable pour un même patient. Il existe aussi une obstruction fluctuante de la microvascularisation, que le patient ne ressent pas, et qui explique des complications à long terme sur le rein, l'œil, le cerveau, le cœur, la peau, etc. Ces complications devront être dépistées parce que leur survenue est imprévisible d'un patient à l'autre et que des mesures thérapeutiques préventives existent (comme la réalisation de laser devant une rétinopathie proliférante asymptomatique) et peuvent réduire la morbidité de cette maladie.



Un doublement de l'espérance de vie en vingt ans dans les pays développés

La prise en charge précoce et standardisée qui suit ce dépistage néonatal est l'autre paramètre

qui explique l'émergence depuis trente ans de cette maladie en France. En effet, ce suivi permet à quasiment tous les enfants drépanocytaires d'atteindre l'âge adulte. L'espérance de vie des patients a ainsi doublé en vingt ans dans les pays développés (estimé > 50 ans actuellement en France)^[1]. La prise en charge est complexe, multidisciplinaire, assez proche de celle réalisée pour le diabète de type 1 du fait de complications chroniques organiques communes. Cela entraîne un recours accru à des thérapeutiques parfois complexes comme les allogreffes (voir les articles pp. 289 et 296).

Dépistage et conseil à un couple à risque : rôle fondamental du généraliste

La drépanocytose est une maladie génétique, autosomique récessive (voir schéma), due à une mutation sur le gène des chaînes bêta de globine. L'examen clé du dépistage est l'électrophorèse de l'hémoglobine, prescrite aisément en ville (voir article p. 285). Deux situations se présentent :

Patient drépanocytaire ayant un désir de maternité ou paternité

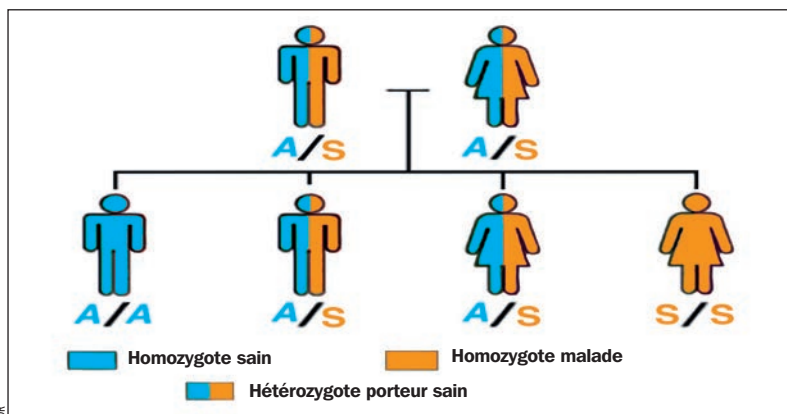
Il faut alors absolument tester le conjoint en réalisant une électrophorèse de l'hémoglobine. Si celui-ci est porteur d'un trait à risque (AS, AC ou β -thalassémie), il existe un risque de 50 % que le bébé soit malade. Une consultation de conseil génétique est indispensable en début de grossesse ainsi que d'adresser la patiente drépanocytaire vers une maternité de niveau 3 (voir l'article p. 301). En effet, les formes graves de drépanocytose (SS, S/ β -thalassémie) qui peuvent être dépistées chez le fœtus par biopsie du trophoblaste, sont un motif d'interruption médicale de grossesse autorisé par la loi française, si le couple est demandeur.

Patients issus de zones géographiques à risque (peau noire, Antillais, Maghrébins, Asiatiques)

Ces porteurs sains, non malades et non symptomatiques (encadré 2), doivent être systématiquement dépistés à l'âge adulte par une électrophorèse de l'hémoglobine, non pas pour eux mais pour évaluer le risque du couple d'avoir un enfant malade. En effet, si les deux membres du couple sont porteurs sains d'un trait à risque (AS, AC, β -thalassémie), avec au moins un trait AS chez l'un des partenaires, le risque est de 25 %

2. Un nombre élevé de porteurs sains en France

Le nombre de sujets porteurs sains de traits drépanocytaires est très important en France même si on ne dispose pas de chiffres précis. Par exemple, en Île-de-France, chaque année, 6 000 bébés, issus du dépistage dans les populations ciblées, sont porteurs d'un trait drépanocytaire. Ils deviendront un jour parents et donc à risque pour leur descendance.



Transmission génétique. Exemple de 2 porteurs sains de la maladie (AS). Le risque d'avoir un enfant malade est de 25 % (il est de 50 % pour un patient SS avec un porteur sain AS).

d'avoir un enfant drépanocytaire (voir schéma). Cela justifie une première information des futurs parents sur le risque génétique avant la conception et d'adresser le couple à une consultation de « conseil génétique » dès qu'une grossesse débute afin de leur proposer un diagnostic prénatal.

Le généraliste a une grande part dans le dépistage de couples à risque (et qui le plus souvent s'ignorent car sujets non malades) et bien sûr dans la prise en charge des malades drépanocytaires. Son rôle est déterminant dans la prévention et le traitement d'infections aiguës, le soutien psychologique des patients, la relation avec la médecine scolaire et les éducateurs, et la réorientation de patients perdus de vue vers un spécialiste de la maladie. Ce dossier du *Concours médical* a été pensé en ce sens. •

Jean-Benoît Arlet déclare des interventions ponctuelles pour Addmedica, et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès scientifiques par Novartis France et Addmedica.

1. Bartolucci P. Aspects épidémiologiques des maladies de l'hémoglobine. *Rev Prat* 2014;64:1110-1.
2. Foïs E, Bourdeau D, Besciojian T, et al. Connaissance de leur maladie des patients drépanocytaires adultes vivant en France : étude multicentrique sur 369 patients. Congrès de la SNFMI, Marseille, 6 juin 2013. *Rev Med Int* 2013;34 :A46-47.
3. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France, rapport d'orientation. Haute Autorité de santé. 2013.
4. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, et al. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e80-9.

étape 1

Diagnostic et annonce de la maladie : période néonatale ou *de novo*

Dr Valentine Brousse^{1, 2} (valentine.brousse@aphp.fr)

1. Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, hôpital universitaire Necker-Enfants malades, université Paris Descartes, AP-HP, Paris

2. Unité Inserm S1134, biologie intégrée du globule rouge, INTS, Paris

Aux Antilles, depuis le milieu des années 1980, le dépistage néonatal de la drépanocytose est systématique pour tous les nouveau-nés. En métropole, il est généralisé sur tout le territoire depuis 2000 mais ciblé sur les populations à risque (originaires d’Afrique, des Antilles, du Moyen-Orient, du sous-continent indien et plus largement de la région méditerranéenne). Le diagnostic *de novo* sur des signes cliniques demeure une réalité. Quelles que soient les circonstances d’entrée dans la maladie, l’annonce du diagnostic est un temps fondamental de la prise en charge.

Diagnostic de drépanocytose : la période néonatale

Les syndromes drépanocytaires majeurs sont diagnostiqués en France et dans les DOM-TOM dans la grande majorité des cas en période néonatale grâce au dépistage. Le diagnostic est en effet recherché, au même titre que l’hypothyroïdie congénitale, la mucoviscidose, la phénylcétonurie et l’hyperplasie congénitale des surrénales sur le test de Guthrie, par prélèvement d’un échantillon sanguin au talon, déposé sur papier buvard à la maternité. Sur le carnet de santé, la mention de la réalisation du dépistage de la drépanocytose est cochée à la maternité avant la sortie de l’enfant mais ne préjuge pas du résultat. L’objectif de ce dépistage est d’instaurer des mesures préventives précoces pour les enfants identifiés avec un syndrome drépanocytairre majeur (antibioprophylaxie et vaccination notamment) et éducatives pour les parents, ce qui a permis une diminution majeure de la mortalité à l’âge pédiatrique⁽¹⁾.

Ainsi, en 2014, environ 40 % des nouveau-nés en métropole étaient identifiés à risque et dépistés, ce chiffre s’élevant à près de 70 % en Île-de-France, permettant l’identification de 397 syndromes drépanocytaires majeurs dont 245 en Île-de-France, soit 1 nouveau-né sur 522 dans la population ciblée de cette région⁽²⁾.

La drépanocytose est ainsi la plus fréquente des maladies repérées dans le cadre du dépistage néonatal.

Six laboratoires spécialisés (voir l’article p. 287) assurent la réalisation des tests de dépistage de la

drépanocytose et signalent les cas dont le test est évocateur d’un syndrome drépanocytairre majeur aux centres de compétences ou de référence, selon une logique essentiellement géographique par rapport au lieu de naissance⁽³⁾.

L’annonce diagnostique

La prise de contact avec les familles se fait donc à partir du centre de compétences ou de référence ayant reçu la fiche de l’Association française pour la prévention et le dépistage du handicap de l’enfant (AFDPHE) signalant un cas suspect de syndrome drépanocytairre majeur et comportant les coordonnées postales et téléphoniques de la famille.

- La première étape consiste à convoquer l’enfant et ses parents. Ce premier contact téléphonique est assuré, selon les équipes, soit par un secrétariat médical, soit par un médecin, idéalement très peu de temps avant le rendez-vous réel de manière à générer un temps d’attente (et donc d’anxiété) minimal pour la famille. Cette étape est délicate et s’appuie essentiellement sur l’annonce d’un résultat à contrôler sans toutefois délivrer de diagnostic par téléphone.

- La consultation d’annonce diagnostique d’une drépanocytose doit être assurée par un praticien ou une équipe de praticiens experts. L’annonce se déroule généralement au cours de deux consultations rapprochées. Il s’agit d’annoncer à une famille une maladie génétique chronique potentiellement sévère touchant la filiation tout en inscrivant l’enfant dans un projet de vie. C’est un moment fort dans la relation médecin-malade, scellant très

Le test de Guthrie permet le dépistage de la drépanocytose



fréquemment une alliance thérapeutique qui va conditionner l'avenir. Compte tenu des différences culturelles et des conditions socio-économiques fréquemment défavorables de ces familles, la barrière de langue ainsi que la représentation culturelle de la maladie peuvent constituer des écueils notables⁽⁴⁾.

Selon les centres, l'annonce se fait initialement ou secondairement en présence d'une psychologue et/ou d'une infirmière coordinatrice.

- La première consultation a pour but d'annoncer la très forte suspicion de diagnostic et de permettre un contrôle biologique par une étude de l'hémoglobine (Hb) chez l'enfant, systématiquement complétée par un hémogramme avec compte de réticulocytes, un bilan martial complet afin d'éliminer une carence susceptible d'influencer les paramètres hématologiques (microcytose, taux d'Hb). Une recherche de déficit en G6PD est généralement couplée à ce bilan initial, compte tenu de la prévalence élevée dans les populations à risque de drépanocytose et afin de mettre en place précocement les mesures de prévention nécessaires. Enfin, un groupe sanguin avec phénotype étendu est également prélevé pour l'identification précoce d'un groupe sanguin rare.

Il est indispensable de compléter l'étude de l'Hb de l'enfant par celle de ses parents, afin de distinguer les formes SS et S/ β^0 -thalassémie, et de confirmer le statut de couple à risque pour des grossesses ultérieures.

Par ailleurs, il est souvent très utile dans cette maladie autosomique récessive, de pouvoir expliquer le mode de transmission à travers le statut des deux parents, statut hérité de la génération précédente (et ainsi de suite) pour alléger la culpabilité parentale, notamment maternelle.

Enfin, c'est aussi l'occasion d'étendre le dépistage à la fratrie, le cas échéant, et d'inciter à un dépistage plus large de la famille *via*, par exemple, en Île-de-France, le Centre d'information et de dépistage de la drépanocytose (CIDD). Situé à Paris, ce centre propose des dépistages et conseils gratuits aux populations à risque.

Les points évalués au cours de cette première consultation dédiée sont précis et nombreux (encadré 1).

Cette première consultation est souvent très longue et éprouvante pour les parents. Elle doit être complétée par une seconde consultation rapprochée dont les objectifs sont complémentaires (encadré 2).

1. Objectifs de la première consultation d'annonce

- Comme dans toute consultation de pédiatrie : situer l'enfant dans sa famille (arbre généalogique, fratrie, événement de la grossesse et de la période néonatale, situation sociale et économique des parents).
- Annoncer la très forte suspicion diagnostique (faux positifs exceptionnels), en abordant avec les parents leurs connaissances de la drépanocytose ainsi que la représentation qu'ils en ont en insistant, dans un deuxième temps, sur la variabilité phénotypique de la maladie et sur la possibilité d'envisager un projet de vie.
- Expliquer simplement la physiopathologie de la maladie et ses conséquences cliniques en termes d'événement douloureux, d'anémie chronique et de susceptibilité aux infections à certains germes (bactéries encapsulées).
- Expliquer les signes de surveillance de la maladie : 1) l'anémie (pâleur cutanée à surveiller sur les conjonctives ou les muqueuses ou la coloration palmo-plantaire), l'ictère (coloration ictérique du blanc de l'œil) ; 2) la douleur (notamment, chez le très jeune enfant de moins de 2 ans, l'œdème douloureux des paumes des mains ou des pieds) ; 3) la fièvre (s'assurer que la famille dispose d'un thermomètre).
- Initier l'antibioprophylaxie par pénicilline orale en 2 prises quotidiennes ; initier une supplémentation en folates pour éviter une carence préjudiciable à l'érythropoïèse accrue⁽⁵⁾.
- Expliquer la transmission génétique autosomique récessive.

2. Objectifs de la deuxième consultation d'annonce

- Confirmer le diagnostic, une fois les résultats du contrôle obtenus.
- Compléter le carnet de santé pour que l'information circule entre les différents intervenants.
- Reprendre les explications autour de la physiopathologie.
- Pratiquer l'examen médical complet de l'enfant.
- S'assurer de la bonne compréhension des signes de surveillance en abordant notamment le risque de séquestration splénique aiguë chez le très jeune enfant, s'exprimant par une pâleur brutale plus ou moins associée à une douleur abdominale.
- Répondre aux questions suscitées par le diagnostic.
- S'assurer de l'observance du traitement de fond.
- Décrire les moyens de prévention (hydratation encouragée, protection contre les températures extrêmes) et les conseils d'alimentation normale.
- Mettre en place le circuit de prise en charge (médecin traitant et/ou PMI, centre hospitalier de proximité, centre de référence ou de compétences) et le circuit d'urgence.
- Aborder en détail la situation sociale de la famille et la diriger vers les services sociaux, le cas échéant.
- Compléter une demande de prise en charge à 100 %.
- Mentionner la possibilité et l'intérêt de séances d'éducation thérapeutique et de groupes de parole pour les parents et/ou les enfants plus grands.
- Présenter le recours possible au diagnostic prénatal ou préimplantatoire pour les grossesses ultérieures.
- Présenter les options thérapeutiques futures possibles en cas de complications de la maladie (hydroxyurée, transfusion, greffe de cellules souches hématopoïétiques).

Drépanocytose

Diagnostic de drépanocytose en dehors de la période néonatale

Difficultés du dépistage néonatal

Les circonstances de diagnostic *de novo* sont devenues exceptionnelles pour les enfants ayant bénéficié d'un dépistage néonatal. Cependant, du fait du métissage grandissant des populations, la difficulté de ciblage adéquat va probablement s'accroître dans les années à venir et ainsi la probabilité « de manquer » un nouveau-né drépanocytaire par cette méthode ciblée sur les origines des parents. Par ailleurs, l'annonce diagnostique, conditionnée par la convocation de la famille, peut se heurter à un certain nombre d'obstacles : impossibilité de joindre la famille (déménagement après l'accouchement, coordonnées téléphoniques fausses ou obsolètes), non-présentation de la famille après convocation ou encore... n'importe quelle erreur ou manquement dans la chaîne qui relie la maternité au laboratoire puis au centre de référence ou de compétences chargé de l'annonce diagnostique. C'est pourquoi la mention de la réalisation du dépistage de la drépanocytose dans le carnet de santé n'implique pas systématiquement que, dans le cas d'un dépistage positif, la famille ait pu être informée du diagnostic. Des cas de dépistage positif restés sans suite existent et le nouveau-né n'est donc pas orienté dans le parcours de soins. Même si elle est exceptionnelle, cette situation constitue une difficulté diagnostique supplémentaire.

La difficulté diagnostique est moindre chez des enfants arrivant de l'étranger soit par la voie de l'adoption, soit par celle de l'immigration car, en pratique, la grande majorité des enfants drépanocytaires arrivant en France ont été diagnostiqués dans leur pays d'origine.

Cependant, pour les enfants adoptés et notamment arrivant de pays à forte prévalence, un bilan biologique sanguin doit être systématiquement pratiqué, intégrant un hémogramme avec compte de réticulocytes, un bilan martial et une électrophorèse de l'hémoglobine. La difficulté n'est alors pas tant celle du diagnostic que de l'annonce et de l'organisation du circuit de prise en charge.

Circonstances cliniques devant faire évoquer un syndrome drépanocytaire majeur

- Il s'agit avant tout de manifestations ostéo-articulaires douloureuses, *a fortiori* chez un

enfant dont l'origine ethnique augmente la probabilité du diagnostic.

Chez l'enfant de moins de 2 ans, l'atteinte vaso-occlusive peut se manifester par un œdème douloureux des extrémités (dactylite ou syndrome pied-main), volontiers fébrile.

Chez l'enfant plus grand, les phénomènes vaso-occlusifs surviennent au niveau de tous les os (os longs, courts, y compris la face ou le crâne) faisant évoquer, à tort, le diagnostic d'ostéomyélite dans les situations fréquentes de fièvre associée.

- La pâleur cutanéomuqueuse, accompagnée ou non d'ictère, est la deuxième catégorie de symptômes devant faire évoquer une anémie chronique de syndrome drépanocytaire majeur. Chez les sujets à peau noire, la pâleur cutanéoplantaire se cherche au niveau des zones peu ou non pigmentées (conjonctives, paumes des mains et des pieds, ongles, langue). Cependant, la pâleur est difficile à voir, variable dans le temps, et sa corrélation avec le taux d'hémoglobine est imparfaite.

- L'anémie est également évoquée sur des signes cliniques : essoufflement à l'effort, difficultés de croissance pondérale, souffle systolique et plus rarement céphalées ou vertiges. L'examen clinique devra rechercher des signes de mauvaise tolérance (tachycardie) et la présence (variable) d'une splénomégalie, d'autant plus fréquente que l'enfant est plus jeune et de génotype SS ou S/β-thalassémie. L'enfant drépanocytaire, tout comme l'enfant normal, peut avoir une anémie aggravée par une carence martiale, notamment en l'absence de tout antécédent transfusionnel⁽⁶⁾. *A contrario*, les syndromes drépanocytaires majeurs ne constituent pas une cause de carence martiale et la supplémentation en l'absence de carence avérée est totalement inutile.

- Une splénomégalie est rarement le mode d'entrée dans le diagnostic mais doit être recherchée conjointement à des signes d'anémie, notamment chez l'enfant de moins de 5 ans de génotype SS ou S/β⁰-thalassémie. Une splénomégalie accompagnée de signes d'anémie aiguë doit faire évoquer le diagnostic de séquestration splénique aiguë, quel que soit l'âge, mais ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune.

- La découverte d'une lithiase biliaire chez un sujet jeune, qu'elle soit symptomatique ou non, doit faire évoquer une anémie hémolytique chronique et donc un syndrome drépanocytaire majeur.



Plaquette d'information proposée par l'Association française pour la prévention et le dépistage du handicap de l'enfant

• Tout accident vasculaire cérébral (AVC) ou ischémique transitoire (AIT) de l'enfant doit faire rechercher des facteurs de risque avec en premier lieu un syndrome drépanocytaire de type SS ou S/ β^0 -thalassémie qui constitue dans cette population le premier facteur de risque associé d'AVC⁽⁷⁾. Toutefois, il est exceptionnel que la drépanocytose soit diagnostiquée à cette occasion.

• Des symptômes classiquement rapportés à une hyperviscosité sanguine tels qu'une rétinopathie ou une ostéonécrose de hanche se rencontrent plus volontiers chez le grand adolescent ou l'adulte jeune et davantage dans les génotypes SC ou S/ β^+ -thalassémie.

• Plus exceptionnellement, les circonstances de diagnostic peuvent être la constatation d'anomalies biologiques chez un enfant par ailleurs pauci-symptomatique ou asymptomatique. Ainsi, la découverte d'une anémie sur un bilan de routine doit faire systématiquement évoquer le diagnostic. Cette anémie peut être normo- ou microcytaire (carence martiale, trait alpha-thalassémique associé, ou encore drépanocytose de génotype SC ou S/ β -thalassémie), le plus souvent régénérative.

Le diagnostic d'un syndrome drépanocytaire de génotype SC à l'âge adulte n'est cependant pas exceptionnel, y compris au cours du dépistage systématique des parents d'un enfant atteint.

En pratique, il est indispensable dans l'exploration d'une anémie de disposer du taux de réticulocytes, du dosage de la ferritine et de compléter l'analyse par une électrophorèse de l'hémoglobine, à distance d'une transfusion. •

L'auteure déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour Novartis, et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès (transports, hôtel, repas) par Novartis.

1. Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am J Hematol.* 2016;91:5-14.
2. Bilan d'activité. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, 2014.
3. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France, rapport d'orientation. Haute Autorité de santé, 2013.
4. De Montalembert M, Niakate A. [Transcultural approach of the diagnosis of sickle cell disease in a newborn]. *Arch Pediatr* 2009;16:513-4.
5. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Haute Autorité de santé, 2010.
6. Vichinsky E, Klemm K, Embury S, et al. The diagnosis of iron deficiency anemia in sickle cell disease. *Blood.* 1981;58:963-8.
7. Baker C, Grant AM, George MG, et al. Contribution of Sickle Cell Disease to the Pediatric Stroke Burden Among Hospital Discharges of African-Americans-United States, 1997-2012. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:2076-81.



L'ostéonécrose de la hanche concerne davantage le grand enfant et l'adulte jeune SC ou S/ β^+ -thalassémique

étape 1 Clé diagnostique chez l'adulte : l'étude de l'hémoglobine

Dr Jean-Benoît Arlet (jean-benoit.arlet@aphp.fr), département de médecine interne, faculté de médecine Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité et hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP), Paris ; centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte

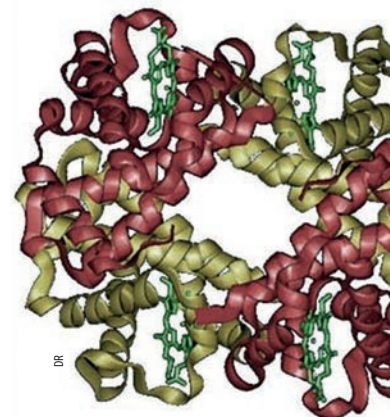
L'étude de l'hémoglobine, molécule formée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes bêta, est l'examen clé aussi bien pour le dépistage que pour le diagnostic de la drépanocytose chez l'adulte et pour préciser le génotype de la maladie.

Sujets malades : une mutation S obligatoire

Pour être drépanocytaire, il faut nécessairement qu'une des 2 chaînes bêta de globine soit mutée en une chaîne S (pour *sickle*, faucille en anglais). Sur l'autre chaîne bêta, la mutation peut être S (forme homozygote SS, 70 % des patients), C (forme SC, 20 % des patients) ou il peut exister un défaut de production de la chaîne bêta (forme S/ β -thalassémie).

D'autres mutations, beaucoup plus rares, sont possibles. Il est important de connaître les trois grands génotypes de drépanocytose car elles ne présentent pas la même gravité, ni les mêmes prévalences de complications (voir tableau p. 286).

Si les formes SS et S/ β -thalassémie sont diagnostiquées dans l'enfance, la forme SC peut être diagnostiquée chez l'adulte devant une atteinte rétinienne (rétinopathie proliférante) ou une ostéonécrose de hanche. Ces patients SC font

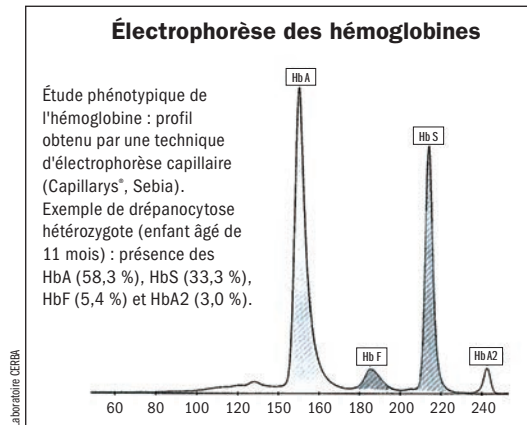


Drépanocytose

Tableau. Caractéristiques principales des patients drépanocytaires selon leur génotype

	Hb (g/dL)	VGM	Nombres de crises osseuses et gravité	Principales complications	Espérance de vie en France*
SS	7-9	Normocytaire	++ à +++	Néphropathie Rétinopathie Ostéonécrose Syndrome thoracique Priapisme	> 50 ans
SC	10-12	Microcytaire	0 à ++	Rétinopathie Ostéonécrose	> 60 ans
S/bêta-thalassémie	9-11	Microcytaire	+ à ++	Idem patients SS	> 50 ans

* L'espérance de vie ne cesse de s'allonger du fait d'une meilleure prise en charge et sous l'effet des traitements de fond (hydroxyurée notamment).



parfois très peu de crises douloureuses osseuses. Leur anémie est modérée, certains patients ont même un taux d'hémoglobine normal.

Porteurs sains (AS, AC, trait bêta-thalassémique) : asymptomatiques

Lorsqu'une seule mutation existe sur une des chaînes bêta, on parle de trait AS, trait AC, trait bêta-thalassémique. Ces sujets ne sont ni anémiques ni malades (hors situation extrême d'hypoxie chez les AS, sport violent à 3 000 m d'altitude, par exemple). Le seul risque n'est pas pour eux, mais pour leur descendance, ce qui justifie une information sur le risque de transmission et la nécessité de dépister le conjoint car cette mutation est très répandue (voir article 280).

Il ne faut surtout pas parler de drépanocytose pour ces sujets : c'est faux car ce terme ne convient que pour les sujets malades. De plus, la confusion est source d'erreurs médicales : on a vite fait de rattacher à tort des symptômes douloureux

ou une anémie à ce trait drépanocytaire, ce qui peut empêcher de faire un diagnostic étiologique adéquat. De plus, certains sujets AS peuvent profiter de l'ignorance du médecin pour lui « soutirer » des prescriptions de morphiniques. Enfin, bien sûr, le fait d'être porteur du trait drépanocytaire ne peut pas justifier une prise en charge à 100 %.

Interprétation : 4 situations

La drépanocytose est la seule maladie génétique qui se dépiste aisément par une simple analyse sanguine sans avoir à réaliser d'étude de l'ADN et sans demander son consentement au patient !

L'examen à réaliser pour toute suspicion de la maladie ou pour dépister un porteur sain est l'étude de l'hémoglobine. La plupart des laboratoires commencent par une électrophorèse de l'hémoglobine, mais cet examen est parfois remplacé ou complété par des techniques de chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

Les situations les plus classiques pour pouvoir interpréter cette étude sont les suivantes :

- hémoglobine A (adulte) (HbA) > 50 % et HbS < 45 % : porteur AS ;
- hémoglobine A (adulte) (HbA) > 50 % et HbC < 45 % : porteur AC ;
- HbS > 50 % : drépanocytose (SS ou S/bêta-thalassémie) ;
- HbA2 > 3,5 % : très probablement bêta-thalassémie (il existe alors presque toujours une microcytose associée) :
 - trait thalassémique si HbA > 85 % ;
 - S/bêta-thalassémie probable si associé à HbS > 50 %.

En pratique

Devant toute suspicion de drépanocytose et devant des populations d'origine ethnique à risque, il faut demander une étude de l'hémoglobine. Au laboratoire ensuite de demander les tests adéquats et de pousser plus loin les investigations si nécessaire. Le rendu du résultat d'un trait drépanocytaire (porteur sain) est parfois mal explicité par le laboratoire. S'il existe plus de 50 % d'HbA, ce n'est pas un malade drépanocytaire, mais un trait drépanocytaire aura été utilement dépisté, permettant un conseil génétique. Si une drépanocytose est diagnostiquée, il faut adresser le patient à un spécialiste référent. •

Jean-Benoît Arlet déclare des interventions ponctuelles pour Addmedica, et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès scientifiques par Novartis France et Addmedica.

Filière et organisation des soins, la vie durant

Dr Anoosha Habibi (anoosha.habibi@hmn.aphp.fr), unité des maladies du globule rouge, CHU Henri-Mondor, Créteil

Le nombre des patients drépanocytaires augmente régulièrement. Tout praticien sera confronté tôt ou tard à leur prise en charge au quotidien. La drépanocytose a été reconnue comme une des priorités de la loi de santé publique de 2004, deux centres nationaux de référence ont été ainsi créés en 2005, l'un en région parisienne regroupant 8 sites d'expertise de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et l'autre aux Antilles, en Guyane, regroupant 5 sites, avec deux objectifs : la réduction de la mortalité et l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des patients. Par ailleurs, 14 centres de compétences de maladies constitutionnelles du globule rouge et de l'érythropoïèse ont été labellisés en 2009 sur tout le territoire français. Le second Plan maladies rares 2011-2016 complète ces dispositifs par la constitution d'une filière de santé qui a comme objectif d'animer et de coordonner les actions entre les acteurs impliqués dans la prise en charge des maladies rares.

Le dépistage néonatal « ciblé » en France métropolitaine permet d'identifier et de mettre en place le suivi des enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur (voir l'article p. 282).

un accident vasculaire cérébral ischémique symptomatique) et de débiter si nécessaire un programme d'échange transfusionnel préventif (voir l'article p. 289).

De la naissance à 15 ans puis chez l'adulte

Après le dépistage néonatal, les enfants sont suivis dans les services de pédiatrie de proximité et une collaboration étroite avec les centres pédiatriques de référence est organisée. Les trois premiers mois après la naissance devraient permettre d'initier l'éducation thérapeutique des parents afin d'améliorer le délai de la prise en charge d'éventuelles complications et la compréhension des traitements.

Chez l'enfant, le bilan consiste en la détermination du profil hématologique de base (hémoglobine, réticulocytes, LDH, pourcentage d'hémoglobine F (HbF), globules blancs, dosage de G6PD). Un groupage sanguin complet sera demandé et la pathologie sera signalée à l'Établissement français du sang (EFS). Des éléments morphologiques tels que splénomégalie, anomalies osseuses, retard de croissance, carences seront recherchés lors des bilans trimestriels, le calendrier vaccinal sera respecté.

Dès l'âge de 1 an, le Doppler transcrânien permettra de dépister une anomalie vasculaire cérébrale : cet examen permet de dépister une vasculopathie cérébrale (avant qu'elle n'entraîne



Plan national maladies rares

2011-2016

23 filières de santé maladies rares :
une nouvelle ambition pour les maladies rares

Drépanocytose

Si la plupart des examens proposés à l'âge adulte sont aussi pertinents chez l'enfant, certains d'entre eux ne seront proposés qu'à partir de 15 ans, telle la consultation ophtalmologique.

Chez l'adulte drépanocytaire, une évaluation initiale avec les examens biologiques et morphologiques est proposée (encadré). Ce bilan a pour

objectif de dépister des complications aux stades précoces afin de proposer un traitement préventif avant la détérioration de l'organe ou l'apparition de répercussions fonctionnelles. Les bilans ultérieurs seront programmés tous les 1 à 2 ans en fonction de la symptomatologie, des résultats antérieurs et du génotype du patient.

Évaluation initiale spécialisée chez l'adulte drépanocytaire

- Examens biologiques : hémogramme, réticulocytes, ionogramme sanguin, bilan hépatique, LDH, créatininémie, ferritinémie, saturation de la transferrine, bilan phosphocalcique, vitamine D, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) si transfusion récente, bandelette urinaire. Mesure du ratio microalbuminurie/créatinurie.
- Examens d'imagerie :
 - échographie abdominale : recherche de lithiase biliaire, évaluation initiale de la taille de la rate et de la morphologie rénale. La recherche de lithiase vésiculaire sera effectuée tous les 1 à 2 ans ;
 - radiographie osseuse sur point d'appel clinique ;
 - IRM ciblée des hanches et des épaules dès que des douleurs mécaniques persistent au-delà d'un mois. Ainsi les ostéonécroses précoces pourront être détectées et un traitement conservateur par ponction-réinjection de moelle pourra être proposé ;
 - angio-IRM cérébrale ou angioscanner cérébral avec étude du polygone de Willis chez l'adulte homozygote (examens réalisés une fois si l'état vasculaire cérébral du patient n'est pas connu) ;
- Électrocardiogramme (ECG) et échographie cardiaque : évaluation de la fonction du ventricule gauche et recherche d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). La mesure des diamètres télédiastoliques est importante car il existe des cardiomyopathies diastoliques non détectées par les paramètres standard. Elle sera faite une première fois, puis en cas de d'apparition ou de majoration des signes fonctionnels cardiaques ou pulmonaires.
- Consultation ophtalmologique à la recherche de rétinopathie (acuité visuelle, fond d'œil aux 3 miroirs) complétée éventuellement par une angiographie.
- Explorations fonctionnelles respiratoires avec diffusion DLCO : gazométrie artérielle et test de marche de 6 minutes (réalisés en cas de dyspnée disproportionnée par rapport à l'anémie ou après un syndrome thoracique grave [attendre 3 mois]).
- Oxymétrie nocturne ou polygraphie nocturne en cas de déclenchement nocturne des crises vaso-occlusives (priapisme), ronflements ou obésité.
- Consultation ORL : en cas d'angines à répétition, de désaturation nocturne, de vertiges, de syndrome vestibulaire ou d'hypoacousie.
- Consultation stomatologique à la recherche de foyers dentaires.
- Évaluation sociale et professionnelle : évaluation des études entreprises, du poste de travail, du logement et de son accessibilité, dossier MDPH.



Coordination et gradation des soins

La prise en charge des patients drépanocytaires devrait se faire en grande partie par les médecins traitants et le centre hospitalier de proximité. Les centres de compétences prennent en charge le suivi des patients et, en cas de nécessité, ils les adressent, si possible, au centre de référence ou bien ils prennent avis auprès de celui-ci.

Le rôle des centres de référence est de prendre en charge les patients ayant des complications multiples et/ou chroniques, et d'être une voie de recours afin de les évaluer et de les faire bénéficier de l'expertise des spécialistes de ces centres (néphrologue, cardiologue, neurologue, greffeur...). En outre, les centres de référence qui travaillent en collaboration étroite avec les laboratoires de recherche clinique et fondamentale joueront un rôle dans l'amélioration de la prise en charge des patients.

Les médecins traitants ont une place primordiale dans la prise en charge des patients au quotidien. Le suivi doit être coordonné entre le médecin traitant et le service spécialisé hospitalier référent : ces consultations spécialisées doivent avoir lieu au moins une fois par an même si le patient est asymptomatique. Les grossesses (voir l'article p. 301) et les interventions chirurgicales doivent être considérées à haut risque et nécessitent un suivi dans des hôpitaux habitués à prendre en charge des patients drépanocytaires. Le rôle du médecin généraliste est de veiller à ce que le médecin spécialiste responsable du patient soit au courant de ces situations à risque et d'orienter son patient vers des structures expertes.

In fine, la prise en charge d'un patient drépanocytaire doit intégrer l'intervention de multiples centres et de multiples acteurs. Idéalement, le patient lui-même doit avoir conscience des enjeux et des rôles de chacun. •

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

étape 2 Mise en place du programme spécialisé et personnalisé de soins

Dr Françoise Bernaudin (francoise.bernaudin@chicreteil.fr), service de pédiatrie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, centre de référence de la drépanocytose

Le dépistage néonatal⁽¹⁾ ciblé, généralisé à toute la France depuis 2000, permet avec la mise en route précoce de la prophylaxie antipneumococcique⁽¹⁻³⁾ et de l'éducation parentale d'éviter bon nombre de complications. Les explorations systématiques par Doppler transcrânien et IRM cérébrale nous ont appris l'importance du risque de vasculopathie cérébrale chez l'enfant drépanocytaire et sa prévention possible, permettant d'éviter les accidents vasculaires cérébraux. La prise en charge thérapeutique s'est beaucoup modifiée au cours des 20-30 dernières années avec l'utilisation de l'hydroxyurée pour la réduction des crises vaso-occlusives, les améliorations apportées avec les programmes transfusionnels sur le long terme, les succès obtenus avec l'allogreffe, et l'espoir suscité par le démarrage des essais de thérapie génique.

Tout nouveau-né dépisté suspect de drépanocytose devra être reçu en consultation spécialisée pour la confirmation du diagnostic avec prélèvement sanguin de l'enfant et des deux parents (dans la mesure du possible) [voir l'article p. 282]. Le traitement par l'acide folique, nécessaire du fait de l'hémolyse chronique, et surtout la prophylaxie antipneumococcique par Oracilline, seront mis en route.

Informer les parents sur tous les risques et les prévenir

Risques vitaux : infections, séquestration splénique

Ces risques vitaux doivent être pris en charge en hôpital de proximité.

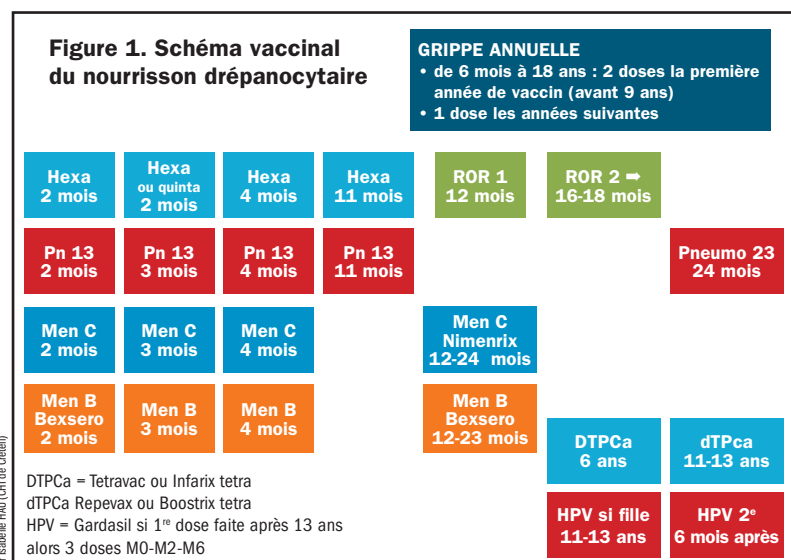
- Le premier risque chez ces enfants est le risque infectieux en rapport avec l'asplénie fonctionnelle qui s'installe dès les premiers mois de vie et les expose au risque de pneumocoques et aussi aux infections à *Haemophilus*, klebsielles, méningocoques et salmonelles.

Les recommandations vaccinales pour les enfants drépanocytaires sont disponibles sur le site du Haut Conseil de la santé publique⁽⁴⁾. La figure 1 présente le schéma vaccinal du nourrisson drépanocytaire.

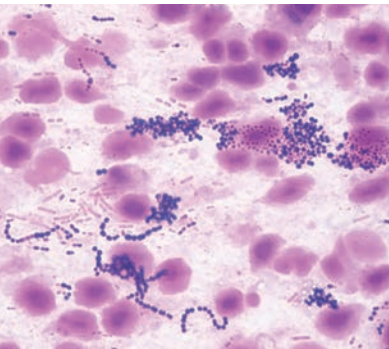
Les vaccinations antipneumococciques protègent contre les valences contenues dans le vaccin (13 valences dans Prevenar 13, 23 dans Pneumo 23), mais il existe en fait plus de 60 valences différentes. Il reste donc indispensable

de donner une prophylaxie continue par pénicilline orale prescrite en deux prises quotidiennes à prolonger jusqu'à l'âge adulte^(2,3,5). En effet, si le risque d'infections pneumococciques diminue au fur et à mesure de la rencontre avec les souches pneumococciques et de la fabrication d'anticorps par le patient, ce risque ne disparaît jamais complètement, et les patients doivent être bien informés de ce risque. Ils doivent toujours avoir avec eux en voyage un traitement par amoxicilline à utiliser en urgence en cas de fièvre.

Ce risque infectieux majeur impose, chez l'enfant, de venir aux urgences hospitalières en cas



Drépanocytose



Le risque d'infection pneumococcique est majeur, surtout chez l'enfant

de fièvre > 38,5 °C pour un bilan sanguin et une antibiothérapie intraveineuse systématique par ceftriaxone. Ce risque vital impose donc une prise en charge en hôpital de proximité des accès fébriles et une organisation réfléchie des transports pour y accéder rapidement. C'est cette attitude systématique d'antibiothérapie rapide intraveineuse en cas de fièvre qui a permis une réduction drastique de la mortalité pédiatrique de cette maladie.

Une fièvre élevée est aussi un motif de recours aux urgences chez l'adulte mais n'impose pas une antibiothérapie probabiliste s'il n'y a pas de foyer infectieux patent ou de signes de gravité.

- La séquestration splénique est le deuxième risque vital chez l'enfant drépanocytaire, l'exposant au décès par anémie aiguë. L'information des parents est fondamentale dès la première consultation : ils doivent apprendre à reconnaître l'anémie aiguë en regardant les conjonctives, la couleur des paumes de la main, et s'inquiéter devant une diminution de tonus, un manque d'appétit. Il faut alors consulter afin d'effectuer un examen clinique de la rate, qui augmente brutalement de volume dans cette situation, et faire pratiquer un dosage de l'hémoglobine.

Autres risques, surveillance spécialisée, informations importantes

- Les parents seront aussi informés de la possibilité de survenue de crises douloureuses se manifestant chez le nourrisson par des pleurs inhabituels et pouvant être responsables du gonflement des dos de mains ou pieds (syndrome dit « pieds-mains »). Cette complication n'est pas une urgence vitale mais peut nécessiter la venue aux urgences en cas d'efficacité insuffisante des antalgiques prescrits au domicile.

- À côté de l'information des parents sur ces risques et leur gestion, il convient de mettre en place la surveillance systématique comprenant une consultation spécialisée trimestrielle avec renouvellement de l'ordonnance : Oracilline, acide folique, zinc (conseillé pour améliorer les défenses immunitaires et la croissance de ces patients, facilement déficients) et antalgiques en cas de douleurs (paracétamol et ibuprofène). L'ibuprofène ou tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien ne doit pas être donné en cas de déshydratation induite par une gastro-entérite par exemple. Ils doivent être peu utilisés chez

l'adulte, voire contre-indiqués en cas d'atteinte rénale. La codéine pourra être prescrite à partir de 12 ans.

Il conviendra de bien avertir les parents et le médecin traitant de ne jamais interrompre l'Oracilline sans l'avis du spécialiste de la drépanocytose, certains antibiotiques pouvant être prescrits en ville et ayant une efficacité insuffisante vis-à-vis des pneumocoques.

De plus, les traitements par corticoïdes sont dangereux chez le drépanocytaire du fait de l'hyperleucocytose qu'ils entraînent et du risque de déclenchement de crises drépanocytaires. Un tel traitement, parfois indispensable, devra être discuté avec le spécialiste et pourra nécessiter l'adjonction d'un programme transfusionnel.

- Par ailleurs, il convient d'organiser un bilan annuel complet (le plus souvent en hôpital de jour) comprenant pour l'enfant le bilan sanguin complet (NFS, électrophorèse de l'hémoglobine, ionogramme, NT-proBNP, bilan hépatique, sérologies virales à discuter selon le recours ou non à des transfusions dans l'année et l'état vaccinal [VHB, VHC, VIH, *Parvovirus* jusqu'à sa positivité], recherche d'une microalbuminurie pathologique sur échantillon d'urine, Doppler transcrânien [DTC], échographie abdominale, puis à partir de 5-7 ans, échographie cardiaque, radiographie thoracique et de bassin, EFR, IRM/ARM cérébrale avec incidence cervicale (tous les 2 ans). Le bilan annuel de l'adulte est peu différent à part le DTC (voir l'article p. 287).

L'intensification de traitement

Dès les premières consultations, les parents seront informés de la disponibilité de diverses intensifications de traitements (hydroxyurée, programmes transfusionnels, greffe de cellules souches hématopoïétiques) dont les indications seront discutées en fonction de la sévérité de la drépanocytose de leur enfant.

Il convient de souligner que la gravité ne peut absolument pas être prédite à la naissance, mais qu'elle sera appréciée au fur et à mesure devant l'âge de survenue de la première crise, les données de la NFS recueillie entre 1 et 3 ans à distance d'une crise et d'une éventuelle transfusion, et des données du DTC : une survenue précoce de la première crise avant 1 an, une anémie basale sévère < 7 g/dL⁽⁶⁾, la survenue d'un DTC pathologique (vitesses artérielles cérébrales ≥ 200 cm/s)

sont des marqueurs de sévérité. Les parents seront informés des possibilités de diagnostic anténatal en début de grossesse et des possibilités d'interruption précoce de grossesse en cas de souhait parental de ne pas avoir un deuxième enfant malade. En cas de poursuite de la grossesse, une congélation du sang placentaire de l'enfant à venir sera proposée après avoir réalisé le typage HLA de la fratrie existante.

Hydroxyurée (Siklos comprimés à 100 et 1 000 mg, Hydreia gélules à 500 mg)

Ce traitement oral agit dans la drépanocytose en stimulant la fabrication de l'hémoglobine fœtale (HbF), dont la présence dans le globule rouge inhibe très activement la polymérisation de l'HbS : l'hémolyse est diminuée et l'anémie améliorée. De plus, son action myélosuppressive entraîne une diminution du nombre des leucocytes et des plaquettes, bénéfique pour la rhéologie sanguine.

- Posologie, efficacité

Nous disposons maintenant d'un recul de vingt-cinq ans d'expérience de l'hydroxyurée dans la drépanocytose^(7,8). Il s'agit d'une avancée considérable dans la prise en charge de cette pathologie et du seul traitement médicamenteux ayant prouvé son efficacité dans des essais cliniques randomisés^(7,9,10). Une étude américaine randomisée *vs* placebo a montré une réduction de 50 % du nombre de crises vaso-occlusives (CVO), de syndrome thoracique aigu (STA) et des besoins transfusionnels⁽⁷⁾.

L'introduction progressive en deux à trois mois jusqu'à la dose habituelle utilisée en France de 160 mg/kg/sem (environ 23 mg/kg/j) permet d'éviter le risque d'aplasie et d'améliorer la plupart des patients^(7,8). Les études récentes préconisent d'augmenter les doses progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée (< 35 mg/kg/j) permettant le maintien des leucocytes entre 2 000 et 4 000/mm³, les plaquettes >100 000/mm³⁽¹¹⁾.

- Tolérance

La bonne tolérance à court et moyen termes est certaine⁽¹²⁾. On observe fréquemment une mélanonychie (bandes noires sur les ongles), une sécheresse cutanée nécessitant souvent une hydratation quotidienne à base de crème émolliente, et des nausées et céphalées en début de traitement.

Il existe des doutes concernant l'innocuité à très long terme⁽¹³⁾ : en effet, dans la polyglobulie

de Vaquez et la thrombocytémie essentielle, l'hydroxyurée augmente le risque de transformation en leucémie aiguë. Cependant, après vingt-cinq ans d'expérience dans la drépanocytose, il n'a pas été constaté d'augmentation significative du risque leucémogène⁽¹²⁻¹⁴⁾, ce qui est confirmé dans une étude montrant par ailleurs que les avantages d'un tel traitement sur les risques de morbidité et mortalité⁽¹⁵⁾ l'emportent nettement sur les risques éventuels⁽¹⁴⁾.

L'autre crainte avec l'hydroxyurée porte sur la spermatogenèse. Des azoospermies en général réversibles sont classiquement décrites sous hydroxyurée et justifient la proposition de cryopréservation du sperme chez les adolescents pubères et les adultes masculins. Cependant, la

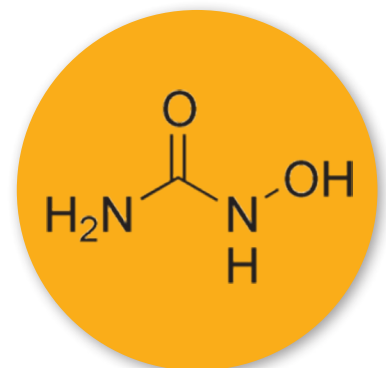
Hydroxyurée : vingt-cinq ans de recul

maladie drépanocytaire elle-même retentit négativement sur la spermatogenèse, et la pratique des spermogrammes avant démarrage de l'hydroxyurée a révélé la présence de fréquentes anomalies⁽¹⁶⁾. Ainsi, la prévention des crises par l'hydroxyurée pourrait paradoxalement contrebalancer l'effet négatif du traitement sur la spermatogenèse.

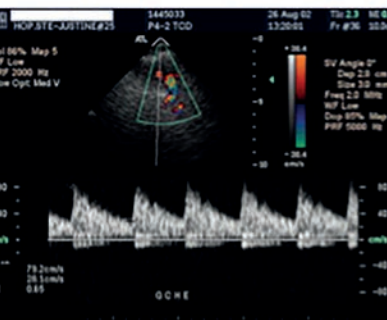
Enfin, ce traitement est théoriquement contre-indiqué chez la femme enceinte (risque tératogène chez l'animal) et lors de l'allaitement. Cependant, l'effet tératogène semble faible et il est parfois décidé de poursuivre ce traitement chez des patientes difficilement transfusables, car la grossesse est une période à haut risque de décompensation de la maladie (voir l'article p. 301). Le généraliste doit avertir au plus vite le spécialiste de la maladie dès que la patiente est enceinte afin d'avoir son accord pour arrêter l'hydroxyurée et organiser le suivi dans une maternité de niveau 3. Des transfusions prennent alors souvent le relais de l'hydroxyurée comme traitement de fond.

- Indications

Ces deux risques (leucémogène et baisse de fertilité chez l'homme) ont conduit jusqu'à maintenant à limiter les indications de l'hydroxyurée aux enfants et aux adultes drépanocytaires de



Drépanocytose



Un Doppler transcrânien pathologique impose une transfusion en urgence

génotype SS ou S/β-thalassémie faisant de nombreuses CVO (3 ou plus par an pendant au moins deux années), et ceux ayant fait au moins deux STA ou un STA grave^(3, 5).

L'hydroxyurée est aussi utilisée de plus en plus largement pour augmenter l'hémoglobine des enfants drépanocytaires ayant un taux basal < 7 g/dL, et dans des situations de détérioration viscérale progressive : microalbuminurie significative, Doppler transcrânien limite... Aucune étude randomisée toutefois n'a établi l'efficacité de ces stratégies préventives.

Les études récentes américaines ayant montré sa bonne tolérance chez le très jeune enfant incitent certains à le proposer systématiquement dès la première année de vie⁽¹⁰⁾. Cependant, le principal problème lié à l'hydroxyurée est la variabilité de son efficacité d'un patient à l'autre, certains ayant la vie réellement transformée favorablement, avec le plus souvent une obtention de taux d'HbF > 25 %, tandis que d'autres sont simplement améliorés et que d'autres, heureusement rares, n'en tirent aucun bénéfice. L'autre problème est celui de l'observance, déjà difficile à obtenir lorsque l'hydroxyurée est prescrite chez un patient ayant fait de nombreuses crises et le sera encore plus s'il est donné systématiquement chez un patient peu symptomatique. Par ailleurs, son efficacité dans la prévention des atteintes organiques n'est pas démontrée à ce jour⁽¹⁰⁾. Nous estimons fondamental de se garder un temps d'observation minimal de deux ans avant de discuter un tel traitement, dont le démarrage et la surveillance à long terme doivent relever des centres de référence. Néanmoins, les indications devraient être beaucoup plus larges et plus précoces après le premier bilan annuel en cas de crises, syndrome thoracique ou anémie mal tolérée.

Programmes transfusionnels (encadré 1)

La transfusion joue un rôle considérable dans le traitement et la prévention des complications de la drépanocytose. Elle sert à améliorer l'oxygénation tissulaire par l'apport de globules rouges normaux contenant l'hémoglobine A (HbA). Ceux-ci diminuent par dilution le pourcentage de globules rouges drépanocytaires contenant de l'HbS. C'est le meilleur moyen pour désobstruer les microvaisseaux, à condition de veiller à ne pas accentuer la viscosité, ce qui nécessite souvent de réaliser une saignée avant la transfusion⁽¹⁷⁾.

• Les risques

Il s'agit de la surcharge en fer et des allo-immunisations anti-érythroïdes.

Tout programme transfusionnel prolongé au-delà de 12-18 mois nécessitera la mise en route d'un chélateur de fer, le plus souvent oral, à entreprendre lorsque la ferritinémie est contrôlée à deux reprises > 1 000 µg/L. Il devra être interrompu si la ferritinémie devient < 500 µg/L.

L'allo-immunisation est fréquente chez ces patients d'origine afro-antillaise transfusés avec des donneurs d'origine caucasienne. Le généraliste doit ainsi connaître le risque grave d'hémolyse retardée pouvant se manifester comme une crise douloureuse osseuse dans les dix jours à trois semaines suivant une transfusion et accompagnée d'hémoglobinurie (urines couleur Coca-Cola), d'une aggravation de l'anémie et des marqueurs d'hémolyse. Le traitement peut être particulièrement difficile, et cela rend toute nouvelle transfusion dangereuse. De ce fait, il convient d'adresser aux urgences tout drépanocyttaire faisant une crise dans les trois semaines suivant une transfusion.

• Les indications

Il s'agit des crises de séquestration splénique chez l'enfant jusqu'à l'âge de la splénectomie (réalisée seulement après l'âge de 2 ans et avoir été vacciné par Pneumo 23). Le programme transfusionnel dans cette indication n'évite pas à 100 % la survenue des séquestrations mais en diminue la sévérité et permet d'éviter le risque vital.

La deuxième indication, la plus importante chez l'enfant, est l'existence de vitesses artérielles cérébrales pathologiques au DTC (TAMMV ≥ 200 cm/s)⁽¹⁸⁾. Il est parfaitement établi que de telles vitesses exposent l'enfant drépanocyttaire au risque de 40 % d'AVC dans les trois ans⁽¹⁸⁾ alors que la mise en route

1. Programme transfusionnel : définition

On entend par programme transfusionnel une programmation de transfusions mensuelles visant le maintien du taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dL et un taux d'HbS inférieur à 30 ou 50 % selon les indications. Lorsque l'indication se prolonge ou que l'hémoglobine de base du patient est élevée, il convient de remplacer les transfusions simples par des échanges transfusionnels dont le but est de limiter la surcharge en fer et de mieux abaisser le taux d'HbS. Lorsque l'âge et l'état veineux du patient le permettent, on a recours aux échanges sur machine dits érythraphèreses.

d'un programme transfusionnel réduit ce risque à moins de 2 %⁽¹⁹⁾, ce qui a été vérifié dans la cohorte néonatale de Créteil⁽²⁰⁾ [encadré 2 et figures 2 et 3].

En cas de DTC pathologique, une NFS doit être pratiquée le jour même, et la transfusion réalisée en urgence. En cas d'anémie aiguë en rapport par exemple avec une séquestration splénique ou une érythroblastopénie, l'enfant ne sera pas orienté vers un programme transfusionnel à long terme mais seulement transfusé une fois avec un contrôle du DTC un mois et trois mois plus tard. En revanche, si le taux d'Hb correspond à son taux basal, un programme transfusionnel visant à maintenir le taux d'HbS < 30 % sera mis en route et une IRM/ARM cérébrale programmée après avoir effectué les trois premières transfusions. Au cours d'un programme transfusionnel, le DTC est contrôlé une fois par an. Même en cas de normalisation des vitesses sous transfusions et en absence de sténoses, l'arrêt des transfusions expose à un fort risque de récurrence de DTC pathologique et d'AVC⁽²¹⁾. Mais un switch vers l'hydroxyurée est possible en maintenant le programme transfusionnel jusqu'à l'obtention de la dose maximale tolérée⁽²²⁾. Il conviendra ensuite, après l'arrêt des transfusions, de contrôler le DTC tous les trois mois jusqu'à l'âge de 6 ans du fait d'un risque de récurrences imposant la reprise du programme transfusionnel⁽²³⁾. À partir de 6 ans, l'obtention de deux DTC normaux autorisera le retour à un suivi annuel. Cette attitude a permis de réduire le risque d'AVC de 11 % avant l'âge de 18 ans à moins de 2 %⁽²⁰⁾.

Les autres indications communes à l'enfant et à l'adulte sont la survenues de complications (CVO et/ou STA trop fréquents^(3, 4), priapisme) malgré la prescription d'hydroxyurée où l'existence de contre-indication ou refus de ce traitement. Certes, il faudra, avant de débiter le programme, s'assurer de l'observance à l'hydroxyurée. Par exemple, un programme transfusionnel entre 15 et 17 ans permettra la cryopréservation du sperme puis la reprise de l'hydroxyurée à un âge où l'observance redevient meilleure.

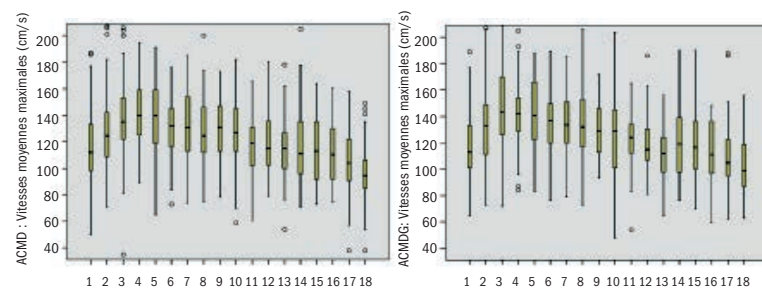
Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Nous avons maintenant vingt-cinq années d'expérience concernant la technique de greffe pour drépanocytose (encadré 3, p. 294) essentiellement en pédiatrie, et depuis peu chez l'adulte^(25, 26, 27). Il s'agit du seul traitement potentiellement curateur, permettant d'espérer le

2. Drépanocytose et surveillance du risque de DTC pathologique⁽²⁰⁾

L'incidence cumulative de risque de DTC pathologique est de 30 %, avec un plateau obtenu à l'âge de 9 ans⁽²⁰⁾. Ce risque de DTC pathologique n'est observé que dans la population drépanocytaire de génotype SS/S-β⁰-thalassémie et impose la surveillance systématique annuelle par DTC dès l'âge de 12-18 mois dans cette population. Les vitesses dites limites (170-199 cm/s) imposent une surveillance plus étroite, trimestrielle, surtout avant l'âge de 4 ans du fait du très haut risque de conversion vers un DTC pathologique⁽²⁰⁾. Des DTC pathologiques > 200 cm/s nécessitent la mise sous programme transfusionnel.

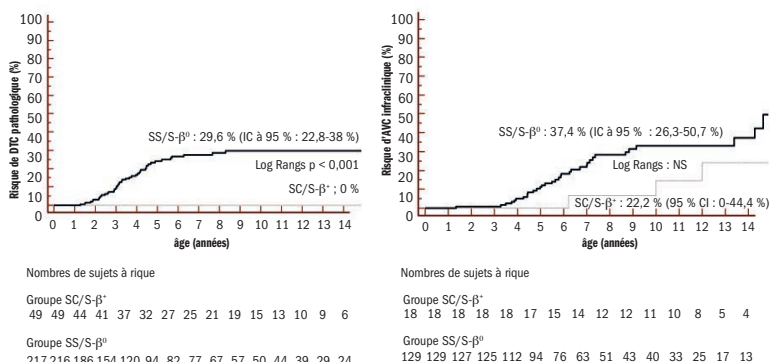
Figure 2. Évolution des vitesses dans les artères cérébrales moyennes (ACM) droites et gauches en fonction de l'âge



NB. Vitesses relevées lors des bilans annuels dans la cohorte du CHIC-Créteil chez les patients SS/S-β⁰ non traités (n = 904).
Il faut noter une augmentation des vitesses jusqu'aux âges de 5-6 ans, puis une décroissance progressive à partir de 6 ans.

DR

Figure 3. Incidence cumulative de DTC pathologiques et d'AVC infracliniques



Le graphique de gauche montre l'incidence cumulative de DTC pathologiques atteignant 30 % à 9 ans dans la population SS/S-β⁰ avec obtention d'un plateau tandis qu'aucun DTC pathologique n'est observé dans la population SC/S-β⁰.
Le graphique de droite montre l'incidence cumulative d'AVC infracliniques (lésions ischémiques silencieuses détectées à l'IRM) qui est de 37,4 % à 14 ans dans la population SS/S-β⁰ mais sans effet plateau et qui n'est pas nulle non plus dans la population SC/S-β⁰.

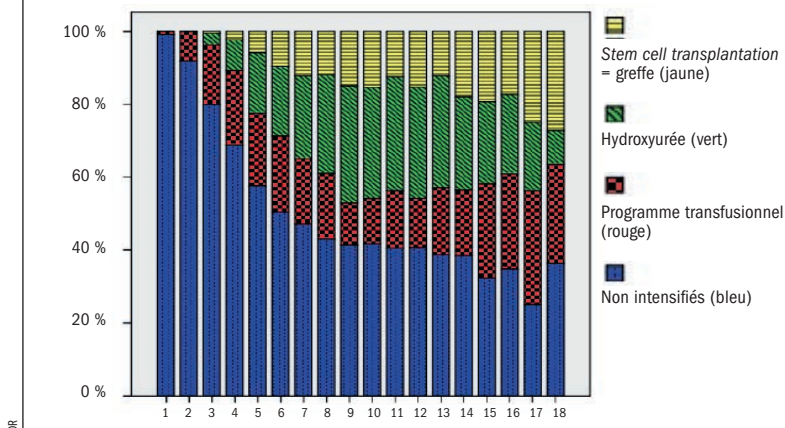
DR

Drépanocytose

3. Greffe de moelle et drépanocytose : quelques données techniques

Dans une fratrie, la chance d'être identique est de 25 % pour chaque frère ou sœur. Le greffon peut être soit la moelle osseuse recueillie par ponction osseuse sous anesthésie générale soit le sang placentaire. Ce traitement lourd nécessite une hospitalisation de six semaines en moyenne en centre de greffe et un suivi étroit d'une année. Chez ces patients à moelle riche, le risque de rejet est important et a nécessité des conditionnements par une chimiothérapie dite myéloablative⁽²⁶⁾. La prévention des rejets est assurée aussi par la ciclosporine donnée à pleine dose jusqu'à six mois puis diminuée progressivement et arrêtée à neuf mois. Ainsi, les patients récupèrent des capacités immunitaires normales à un an de la greffe et n'ont plus de traitement immunosuppresseur après ce délai.

Figure 4. Expérience du CHIC concernant la cohorte néonatale : proportion de patients dans chaque catégorie d'intensification de traitement et selon la catégorie d'âge



remplacement pour la vie de toutes les cellules hématopoïétiques par celles du donneur.

À ce jour, environ 1 000 greffes ont été réalisées dans le monde, dont 250 en France^(27, 28) à partir d'un donneur familial HLA identique de la fratrie AA, AS ou AThal.

- Les risques

Le risque de mortalité liée à la greffe (< 3 %) est devenu inférieur au risque lié à la drépanocytose elle-même. Le second risque est celui de la réaction du greffon contre l'hôte (GvH) pouvant se manifester par une atteinte digestive, cutanée, voire pulmonaire. Néanmoins, ce risque a été considérablement réduit grâce aux conditionnements utilisés dans cette pathologie, et moins de 1 % des patients greffés en situation géno-identique survivent

avec une GvH chronique invalidante. Les greffes de sang placentaire sont intéressantes car elles exposent à un risque moindre de GvH et permettent d'éviter l'anesthésie générale chez le donneur. Ceci justifie la proposition de cryopréserver les sangs placentaires de la fratrie à venir⁽²⁶⁾.

- Les indications

Elles ont d'abord été restreintes aux formes très sévères responsables d'AVC clinique et de CVO/STA très fréquents puis, du fait des excellents résultats, ont été secondairement élargies aux enfants détectés à risque de vasculopathie cérébrale au DTC ou ayant des lésions ischémiques à l'IRM cérébrale, avec ostéonécroses, groupes sanguins très rares, allo-immunisations compromettant l'avenir transfusionnel.

Surtout, les indications s'étendent désormais aux adultes grâce à l'utilisation de conditionnements non myéloablatifs et permettent d'espérer des taux de survie sans drépanocytose de 87 %⁽²⁹⁾. Par ailleurs, des greffes haplo-identiques nécessitant un donneur seulement à moitié identique, comme le sont les parents ou parfois la fratrie, peuvent être pratiquées chez les patients sans donneur géno-identique (100 % identique)⁽³⁰⁾. Certes, les résultats sont inférieurs mais ont permis la survie sans drépanocytose chez environ 70 % des patients.

- Résultats

Ils ont été considérablement améliorés avec le temps, et depuis les années 2000, en France, 97 % des enfants et jeunes adultes greffés avec un donneur géno-identique peuvent être guéris de la drépanocytose.

Dans la très grande majorité des cas, la qualité de vie post-greffe est tout à fait satisfaisante, avec disparition complète des crises et de l'anémie. Du fait du risque de stérilité en rapport avec la chimiothérapie, une cryopréservation ovarienne^(31, 32) ou testiculaire est proposée, et la réimplantation de fragments ovariens a permis l'obtention de trois naissances⁽³³⁾. Par ailleurs, cinq grossesses suivies de naissances et trois paternités spontanées ont été observées chez les premiers patients greffés en France dans les années 1990-2000, montrant les possibilités de récupération gonadique à distance de la greffe pratiquée à l'âge pédiatrique. Après une période initiale post-greffe à risque neurologique (convulsions, PRESS syndrome), l'évolution ultérieure de la vasculopathie cérébrale est tout à fait satisfaisante, avec absence de récurrence d'AVC et

absence de nouvelles lésions ischémiques même chez les patients avec sténoses persistantes⁽²⁶⁾.

En pratique, les différentes intensifications de traitement vont être proposées au fur et à mesure de l'apparition des complications. La figure 4 montre la proportion de patients dans chaque catégorie d'âge relevant de chaque type d'intensification et montrant qu'avant l'âge de 18 ans environ 25 % d'enfants de la cohorte néonatale auront été greffés.

En pratique

Le dépistage néonatal ciblé généralisé à la France entière permet une prise en charge précoce de la prévention antipneumococcique, l'éducation parentale et la mise en route d'une surveillance systématique spécialisée permettant la détection des formes sévères pouvant justifier de thérapeutiques plus intensives. Une bonne coordination interdisciplinaire est indispensable ainsi qu'une collaboration étroite entre les généralistes, les pédiatres hospitaliers de proximité et les centres de référence dans la prise en charge de cette pathologie, de façon, d'une part, à agir au plus vite en cas d'urgence infectieuse et, d'autre part, à tenir les parents parfaitement informés des progrès récents survenus dans la prise en charge et la prévention. La vasculopathie des gros vaisseaux relève des programmes transfusionnels tandis que l'hydroxyurée doit être proposée précocement aux patients (enfants et adultes) ayant des crises vaso-occlusives fréquentes et/ou des syndromes thoraciques ainsi qu'aux enfants très anémiques. Les chances de guérison offertes par la greffe étant maximales avant l'âge de 15 ans, il faut savoir évoquer cette possibilité dans l'enfance, rechercher les donneurs éventuels, encourager la cryopréservation des sangs placentaires de la fratrie à venir.

Enfin, la thérapie génique est en train de devenir une « réalité » et, après des succès obtenus chez la souris, puis chez des patients thalassémiques, le premier patient drépanocytaire (un adolescent) vient d'être traité avec succès à l'hôpital Necker de Paris⁽³⁴⁾. Le principe est d'intégrer dans les érythroblastes de la moelle du patient, grâce à des vecteurs rétroviraux, un gène codant pour une bêta-globine modifiée capable d'inhiber la polymérisation de l'HbS. C'est une autogreffe nécessitant aussi une chimiothérapie préalable. Actuellement, ce traitement n'est envisageable que pour les patients sans vasculopathie cérébrale et sans donneur géno-identique et mettra plusieurs années avant de devenir facilement accessible. •

L'auteur déclare avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès (transport, hôtel, repas) par Novartis et Pierre Fabre.

- Bardakjian J, Benkerrou M, Bernaudin F, et al Neonatal screening of sickle cell anemia in metropolitan France. *Arch Pediatr* 2000;7(12):1261-3.
- Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1986;314:1593-6.
- HAS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. 2005: <http://www.has-sante.fr>.
- Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques Recommandations Haut Conseil de la santé publique. https://www.mesvaccins.net/textes/Rapport_vaccinations_immunodeprimes_HCSP
- Habibi A, Arlet JB, Stankovic K, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *Rev Med Interne* 2015;36:553-5584.
- Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342(2):83-9.
- Charache S, ML Terrin, RD Moore, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995;332(20):1317-22.
- De Montalembert M, M Bellof, F Bernaudin, et al. Three-year follow-up of hydroxyurea treatment in severely ill children with sickle cell disease. The French Study Group on Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:313-8.
- Ferster A, Vermeylen C, Cornu G, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood* 1996;88(6):1960-4.
- Wang WC, Ware RE, Miller ST; BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet* 2011;377(9778):1663-72.
- Ware RE. Optimizing hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015(1):436-43.
- Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. *Am J Hematol* 2010;85:403-8.
- Ferster A, Sariban E, Meuleman N; Belgian Registry of Sickle Cell Disease patients treated with Hydroxyurea. Malignancies in sickle cell disease patients treated with hydroxyurea. *Br J Haematol* 2003;123(2):368-9.
- Castro O, Nourai M, Oneal P. Hydroxycarbamide treatment in sickle cell disease: Estimates of possible leukaemia risk and of hospitalization survival benefit. *Br J Haematol* 2014;167:687-91.
- Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood* 2010;115(12):2354-63.
- Berthaut I, Guignédoux G, Kirsch-Noir F, et al. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. *Haematologica* 2008;93(7):988-93.
- Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 1993;81(5):1109-23.
- Adams R, McKie V, Nichols F, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992;326:605-10.
- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
- Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 2011;117(4):1130-40; quiz 1436.
- Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2005;353:2769-78.
- Ware RE, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:661-70.
- Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Long-term follow-up of children with sickle cell anemia treated for abnormal transcranial Doppler velocities. *Blood* 2016 First Edition, February,5.
- Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996;335(6):369-76.
- Walters MC for the Multicenter Investigation of Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. *Blood* 2000;95:1918-24.
- Bernaudin F, Socié G, Kuentz, et al. for the SFGM-TC. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007;110(7):2749-56.
- Bernaudin F, Robin M, Ferry C, et al. Related Myeloablative Stem Cell Transplantation (SCT) to Cure Sickle Cell Anemia (SCA): Update of French Results. *Blood* 2010;116:3518.
- Bernaudin F, Bories D, Dalle JH, et al. Sickle Cell Anemia and HSCT: Relation Between ATG, chimerism, GvHD and outcome in myeloablative genoidentical transplants for the SFGM-TC. *Blood* 2013;122(21):971.
- Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA* 2014;312(1):48-56.
- Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood* 2012;120(22):4285-91.
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Restoration of ovarian function after orthotopic (intraovarian and periovarian) transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a woman treated by bone marrow transplantation for sickle cell anaemia: case report. *Human reproduction* 2006;21:1:183-8.
- Poirot C, Abirached F, Prades M, et al. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2012;379(9815):588.
- Demeestere I, Simon P, Dedeken L, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod* 2015;30(9):2107-9.
- Cavazzana M, Ribei JA, Payen E, et al. Outcomes of gene therapy for severe sickle cell disease and beta-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic cells transduced ex vivo with a lentiviral beta AT87Q-globin vector. *Blood* 2015;126:202.

Suivi à vie et coordination des soins de la ville à l'hôpital

Pr Mariane de Montalembert (mariane.demontal@aphp.fr), service de pédiatrie générale, hôpital Necker-Enfants malades, centre de référence pour les syndromes drépanocytaires majeurs, réseau de soins des enfants drépanocytaires (RoFSED)

Cet article concerne la prise en charge des patients atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur (génotypes SS, SC et S/ β -thalassémiques). La drépanocytose est caractérisée, à l'état basal, par une anémie hémolytique chronique, et parfois des complications organiques, chez l'adulte surtout : douleur chronique, nécrose de hanche, ulcère de jambe, insuffisance d'organe. L'autre caractéristique de la maladie est la survenue le plus souvent imprévisible de crises vaso-occlusives osseuses douloureuses mais aussi de complications qui peuvent menacer le pronostic vital : infection fulminante, aggravation aiguë de l'anémie chronique, syndrome thoracique aigu, accident vasculaire cérébral. L'organisation de la prise en charge doit tenir compte tous ces éléments : le suivi régulier doit être accessible, au mieux proche du domicile, mais des soins très spécialisés (échanges érythrocytaires, par exemple) doivent pouvoir être réalisés en urgence. Une organisation en réseau de soins, maillant la médecine de ville et la médecine hospitalière, apparaît la meilleure option.

Le rôle de chacun, en situation de routine comme en situation d'urgence, doit être déterminé dès le début de la prise en charge. Le médecin traitant doit impérativement connaître les limites d'une prise en charge en ville et adresser le patient en milieu spécialisé dans certaines situations (encadré). La question des intensifications de traitement, du ressort du spécialiste, ne sera pas abordée ici (voir article p. 289).

Le rôle du médecin de ville La prise en charge préventive

Un médecin de ville formé à la drépanocytose peut :

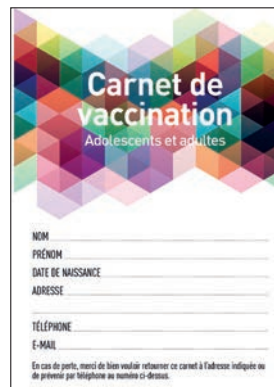
- vérifier l'examen clinique : pâleur, ictère ; hépato-splénomégalie (chez la majorité des patients, la rate n'est plus palpable du fait des infarctus spléniques, mais une minorité présente une splénomégalie parfois responsable d'un hypersplénisme) ; examen dentaire et ORL ;
- rappeler la nécessité d'une consultation hospitalière urgente devant des signes pouvant être annonciateurs d'une urgence vitale : pâleur, asthénie brutale, fièvre supérieure à 38,5 °C chez un enfant de moins de 3 ans, douleur résistante aux antalgiques de

paliers 1 et 2 ; signes respiratoires aigus ; anomalie neurologique. Les circuits d'urgence doivent être définis ;

- prescrire l'Oracilline chez l'enfant jusqu'à l'âge de 15 ans et une supplémentation en acide folique ;
- vérifier les vaccinations : notamment Prevenar 13, Pneumo 23 ; vaccin anti-méningocoques A, C, Y, W135 ; vaccin anti-méningocoque B ; vaccin antigrippal, vaccin anti-*Haemophilus influenzae* de type b chez l'adulte quand il n'a pas été fait dans l'enfance ;
- initier ou renouveler, si nécessaire, la demande de prise en charge à 100 % au titre de l'ALD 10 ;
- organiser, si nécessaire, la prise en charge psychologique et sociale ;
- expliquer la transmission génétique et informer de l'existence d'un diagnostic prénatal (voir article p. 280).

La réalisation d'un diagnostic prénatal nécessite une consultation hospitalière dans un service agréé, mais le médecin traitant qui connaît bien la famille peut aider les parents à mûrir leur réflexion dans leur choix reproductif ;

- relayer les principaux messages éducatifs (voir article p. 299) ;
- vérifier que le patient a consulté dans l'année le médecin du centre de référence, selon une fréquence



adaptée à la situation clinique, et a eu les examens de contrôle semestriels et annuels (voir ci-après) ;
– être le médecin pérenne pendant la période de transition entre l'âge pédiatrique et l'âge adulte, où les équipes hospitalières changent.

Le traitement des complications

• Douleurs de crises drépanocytaires

Le médecin de ville peut prendre en charge des douleurs modérées :

– en administrant du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; [on les évite chez les enfants qui ont de la fièvre ou qui sont déshydratés ; on les évite aussi chez les adultes du fait de leur néphrotoxicité], du tramadol, des associations paracétamol-codéine après l'âge de 12 ans) ; il est recommandé de ne pas prescrire de morphine à domicile, cette prescription devant être exceptionnelle et décidée par le médecin spécialiste ;

– en conseillant d'augmenter les apports hydriques ;
– en recherchant un facteur déclenchant : les infections en particulier se compliquent parfois d'une crise douloureuse. À noter que les corticoïdes sont un facteur déclenchant de crise douloureuse et ne seront prescrits que s'ils sont absolument nécessaires et avec l'accord du médecin spécialiste ;

– en vérifiant l'absence de signes de complication : pâleur, fièvre.

• Infections non compliquées

Le médecin de ville diagnostique et traite les infections non compliquées, en couvrant le plus souvent le pneumocoque chez ces patients dont la rate fonctionne mal ou pas.

• Troubles neuropsychologiques chroniques

En dehors des séquelles liées à des accidents vasculaires cérébraux, les patients drépanocytaires peuvent avoir des périodes de dépression, de « ras-le-bol » vis-à-vis de leur maladie et parfois des retards scolaires ou des difficultés de concentration. Le médecin généraliste est de fait en première ligne et le mieux placé pour accompagner et traiter au mieux le patient (et éventuellement ses parents). Chez l'adulte, il ne faut pas hésiter à proposer des arrêts de travail de quelques jours pour que le patient puisse se reposer lors de périodes difficiles ou de crise vaso-occlusives. Si celles-ci se rapprochent, une demande auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) est justifiée.

Le rôle du médecin hospitalier

La prise en charge préventive

Les consultations sont répétées tous les 3 à 6 mois selon le suivi ou non par un médecin traitant et la sévérité de la maladie.

Le bilan hospitalier doit comporter :

– le groupe sanguin phénotypé élargi (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS...). On doit récapituler les résultats de l'ensemble des sites où un patient a été transfusé. Le fait que la recherche d'agglutines irrégulières (RAI) soit négative à un moment donné ne signifie pas qu'elles ont toujours été absentes, il faut fusionner la totalité des données immuno-hématologiques d'un patient ;

– un hémogramme tous les 6 mois environ, un bilan martial, un ionogramme sanguin, un bilan hépatique ;
– un Doppler transcrânien annuel entre l'âge de 2 et 16 ans, pour reconnaître les enfants à risque d'AVC (voir l'article p. 289) ;

– un bilan annuel à partir de l'âge de 5 ans environ, nécessaire pour dépister d'éventuelles complications (fonctions hépatique et rénale [dont la recherche de micro-albuminurie]), échographies cardiaque et abdominale ;

– un examen ophtalmologique annuel (à partir de 10 ans pour les patients SS, et 7 ans pour les patients SC).

La prise en charge des complications

• Infections

Pneumopathies

On recommande en première intention une antibiothérapie anti-pneumococcique par amoxicilline, secondairement associée à un macrolide (ou d'emblée si la radiographie est évocatrice d'infection à germe atypique : pneumopathie interstitielle bilatérale). Une pneumopathie peut se compliquer d'aggravation de l'anémie ou de syndrome thoracique aigu.

Ostéomyélites

Le diagnostic est difficile car le tableau est proche de celui d'une crise douloureuse. Toute suspicion d'ostéomyélite doit faire hospitaliser le patient afin de réaliser les examens bactériologiques et radiologiques avant toute antibiothérapie. Les radiographies sans préparation sont normales à la phase initiale, et la scintigraphie osseuse n'est en règle pas discriminante. L'échographie des parties molles peut aider au diagnostic si elle met en évidence une collection sous-périostée, qui pourra être ponctionnée. L'IRM peut aider au diagnostic. L'antibiothérapie probabiliste sera adaptée aux germes

Situations relevant d'une prise en charge urgente en milieu spécialisé

- Fièvre > 38,5 °C chez un enfant de moins de 3 ans ou > 39 °C quel que soit l'âge
- Vomissements empêchant l'absorption d'Oracilline
- Douleur résistante aux antalgiques incluant le tramadol ou la codéine ; douleur thoracique (risque de syndrome thoracique aigu)
- Pâleur, asthénie brutale ; augmentation brutale du volume de l'abdomen : apparition ou majoration d'une splénomégalie (l'ensemble de ces signes suggère une séquestration splénique aiguë, qui est une urgence vitale)
- Détresse respiratoire
- Tout signe neurologique aigu
- Priapisme

Drépanocytose

les plus fréquents sur ce terrain : salmonelles, staphylocoque doré.

Septicémies

Elles sont particulières chez les patients drépanocytaires par leur risque d'évolution foudroyante vers un décès en quelques heures, surtout chez l'enfant. L'antibiothérapie doit toujours être efficace sur un éventuel pneumocoque. Les bacilles à Gram négatif et les staphylocoques dorés sont aussi fréquents. Les infections nosocomiales sont favorisées par les hospitalisations répétées et le port de chambres implantables.

• Anémie aiguë

L'hémoglobininémie moyenne chez les patients drépanocytaires est de 8 + 1 g/dL. Une diminution de l'Hb par rapport aux concentrations de base peut relever d'une hémolyse accrue (lors d'une crise douloureuse ou d'une infection) ; d'une infection à parvovirus B19 (la réticulocytopenie conduit au diagnostic) ; d'un hypersplénisme.

Un tableau particulier chez l'enfant est la séquestration splénique aiguë, qui associe une augmentation (> 2 cm) de la taille de la rate et une chute de l'hémoglobine (> 2 g par rapport au taux de base). C'est une urgence vitale transfusionnelle.

La transfusion a pour but de ramener l'Hb à son niveau initial. Elle utilise des concentrés érythrocytaires phénotypés, compatibles au laboratoire. Un antécédent d'allo-immunisation amène à limiter les transfusions aux situations d'urgence vitale.

• Crises douloureuses vaso-occlusives (CVO)

Le traitement hospitalier utilise l'hydratation *per os* ou IV (sans dépasser 2 L/j en IV), l'alcalinisation, les antalgiques. Les antalgiques sont prescrits systématiquement sur les 24 heures afin de prévenir les exacerbations de la douleur. La morphine en PCA après titration est souvent nécessaire. Une crise douloureuse peut s'associer à une aggravation de l'anémie chronique, une infection ou à un accident vaso-occlusif sévère. Un tableau de défaillance multiviscérale est parfois décrit lors de crise douloureuse sévère et nécessite un échange transfusionnel urgent.

• Syndrome thoracique aigu

Le tableau clinique ressemble souvent à celui d'une pneumopathie. Il peut se développer insidieusement ou soudainement au décours d'une crise vaso-occlusive ou d'une chirurgie, en particulier abdominale. La radiographie thoracique objective toujours un infiltrat (mais parfois à retardement). Le maintien d'une saturation en O₂ > 95 % et une antibiothérapie sont indiqués. En cas d'atteinte

sévère, on pratique une transfusion simple si le taux d'Hb est inférieur à 8 g/dL, un échange transfusionnel s'il est plus élevé. La réalisation de kinésithérapie respiratoire incitative au cours des CVO réduit le risque de survenue de syndrome thoracique aigu.

• Accidents vaso-occlusifs graves

Accident vasculaire cérébral

Les AVC chez les patients drépanocytaires peuvent être ischémiques (majoritairement chez l'enfant) ou hémorragiques (majoritairement chez l'adulte). Pendant la phase aiguë, il est nécessaire de pratiquer un échange transfusionnel abaissant le taux d'HbS en dessous de 30 %. Les accidents ischémiques et/ou les sténoses des gros vaisseaux cérébraux sont des indications à continuer les échanges transfusionnels afin de maintenir en permanence le taux d'HbS < 30 % pour prévenir les récurrences d'AVC. La réalisation d'un Doppler transcrânien annuel entre les âges de 2 à 16 ans prévient la très grande majorité des AVC ischémiques (voir l'article p. 289).

Priapisme

Le priapisme doit être traité par antalgiques majeurs. Sa prise en charge dépend de la durée d'évolution. Il faut adresser le patient aux urgences si le priapisme persiste plus de trente minutes.

• Complications chroniques de la drépanocytose

Les douleurs chroniques, les ostéonécroses, l'atteinte rénale, l'atteinte ophtalmologique, l'hypertension artérielle pulmonaire, les priapismes récidivants relèvent d'une prise en charge pluridisciplinaire associant des spécialistes de la drépanocytose et des organes concernés.

• Anesthésie

Toute intervention chirurgicale s'accompagne d'un risque accru de complications graves de la drépanocytose. Une préparation est nécessaire, en coordination avec l'équipe d'anesthésie, le chirurgien et le médecin référent de la drépanocytose. Une hyperhydratation, une prévention de l'hypothermie, la prévention de thrombose et une surveillance accrue sont indispensables. Une préparation transfusionnelle (transfusion simple ou échange) est généralement recommandée avant chirurgie lourde mais doit être discutée au cas par cas. Le rôle du médecin généraliste est de veiller à ce que le médecin spécialiste responsable du patient soit au courant de l'intervention à venir et d'orienter son patient vers des structures ayant l'habitude de ces patients.

• Le cas particulier de la grossesse sera abordé dans un autre article (voir article p. 301). •

L'auteure déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour Novartis, Addmedica, Pfizer ; et avoir été prise en charge (transport, hôtel, repas), à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis.

1. Brousse V, Kossorotoff M, de Montalembert M. How I manage cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2015;170:615-25.
2. Dampier C, Ely B, Brodecki D, O'Neal P. Characteristics of pain managed at home in children and adolescents with sickle cell disease by using diary self-reports. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2002;3:461-70.
3. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, et al. [French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]. *Rev Med interne fondée par Société nationale française de médecine interne* 2015;36(5 Suppl 1): 5S3-84.
4. Protocoles nationaux de soins des syndromes drépanocytaires majeurs (HAS): www.has-sante.fr/portail/...04/aid_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf
5. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008;148:94-101.
6. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1855-65.

Éducation thérapeutique : à intégrer dans le plan de soins

Dr Dora Bachir (dora.bachir@hmn.aphp.fr), centre de référence syndromes drépanocytaires majeurs, hôpital Henri-Mondor, Créteil, présidente de l'association Et Vivre Adulte Avec la Drépanocytose (EVAD), Elena Foïs, secrétaire de l'association EVAD

L'éducation thérapeutique (ETP) [encadré 1] est tout à fait adaptée au modèle biopsychosocial de la drépanocytose, qui s'inscrit dès la naissance comme une maladie chronique, génétique et donc familiale, paroxystique dans ces événements aigus imprévisibles (vaso-occlusifs, infectieux), polymorphes, influencés par l'environnement sanitaire, social, ethnoculturel tout au long de la vie du patient⁽²⁾.

Chaque année, plus de 400 nouveau-nés atteints de drépanocytose sont dépistés. La prise en charge précoce et standardisée qui suit ce dépistage néonatal permet à quasiment tous les enfants atteints de parvenir à l'âge adulte. L'espérance de vie des patients drépanocytaires a ainsi considérablement augmenté dans les pays développés. La prise en charge, très proche de celle du diabète de type 1, est devenue, à l'âge adulte, complexe, multidisciplinaire, avec recours accru à des thérapeutiques d'intensification de fond (programmes transfusionnels, hydroxyurée, allogreffe de moelle) ou ciblées (greffes d'organe...) [voir l'article p. 289]. Par ailleurs, le parcours de soins requiert la collaboration de multiples acteurs de santé (médecins, pharmaciens, kinésithérapeutes, travailleurs sociaux, psychologues, diététiciennes, médecins du travail...) autour du patient selon les besoins qui lui sont propres et évolutifs dans le temps.

Les raisons d'une nécessité

Il est maintenant évident que la simple information du patient sur la drépanocytose et ses traitements ne suffit pas pour pouvoir mieux vivre avec sa maladie au quotidien. Il est primordial pour un patient drépanocytaire de :

- savoir reconnaître précocement certaines complications, comme par exemple le priapisme, l'ostéonécrose, les événements neurosensoriels, pour éviter leurs conséquences graves sur la qualité de vie (impuissance, cécité, surdité...), ou les multiples situations à risque de complications aiguës vaso-occlusives et/ou infectieuses (grossesse, voyages prolongés en avion et/ou dans les pays d'endémie palustre, séjour en altitude, traitements corticoïdes...);
- pouvoir participer directement aux choix thérapeutiques d'intensification ou « innovants »,

lesquels doivent tenir compte de ses projets de vie familiale et professionnelle.




Par ailleurs, du fait des progrès enregistrés, le vieillissement avec l'accumulation de handicaps dans cette pathologie va constituer un défi à relever. Enfin, l'arrivée de nouveaux migrants adultes souvent vulnérables, car dans des situations psychosociales précaires, est un autre défi.

Un réseau pédiatrique francilien

En France, l'ETP s'est beaucoup développée en pédiatrie pour la drépanocytose, avec le Réseau francilien de soin des enfants drépanocytaires (RoFSED) [voir article p. 303], créé en 2005 dans cette région à forte prévalence de drépanocytose. Le programme a été agréé et financé par l'ARS, qui a validé des outils performants à l'intention des parents d'enfants malades mais aussi adaptés à tout âge (particulièrement chez l'adolescent pour préparer le suivi en secteur adulte).

EVAD : une association dédiée à l'ETP pour les adultes atteints de drépanocytose

En 2013, quelques médecins et infirmières engagés de longue date dans la prise en charge des

Outils éducatifs disponibles sur le site du RoFSED (<http://www.rofsed.fr/>)

1. ETP : le droit d'être partenaire

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) se révèle depuis plusieurs années comme un élément essentiel du modèle de prise en charge des personnes atteintes de maladie chronique. L'ETP est selon l'OMS « un ensemble de pratiques visant à permettre au patient l'acquisition de compétences afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins, sa surveillance en partenariat avec ses soignants ». C'est un droit reconnu du patient dans la loi HPST (hôpital, patients, santé et territoires) de 2009 en France que de bénéficier de ce « processus permanent, intégré dans les soins, centré sur le patient »⁽¹⁾.

2. Patients « cibles prioritaires » pour l'ETP

Transition pédiatrie-adulte

Grossesse

Patients transfusés sur le long terme

Patient au décours d'une hospitalisation pour événement aigu (crise vaso-occlusive...)

Patients justifiant d'un traitement d'exception

Patients nouvellement arrivés en France

patients adultes drépanocytaires ont décidé de créer une association dédiée à l'ETP. Dénommée EVAD (Et Vivre Adulte Avec la Drépanocytose), cette association regroupe maintenant des professionnels de santé de divers domaines d'action « multidisciplinaire » (médecins internistes, pédiatres, pharmaciens, infirmières, assistantes de service social, psychologues, diététiciennes, kinésithérapeutes...), issus de 11 sites hospitaliers en Île-de-France.

Une première étape a consisté à mener une enquête sur les connaissances de la maladie et son vécu au quotidien afin d'évaluer les besoins en ETP des patients adultes atteints de drépanocytose⁽³⁾. Les résultats de cette enquête réalisée chez 369 patients montrent qu'ils sont bien implantés dans la vie socio-économique, ont une bonne expertise de la pathologie et de sa prise en charge en aigu, une hygiène et des habitudes de vie positives (bonne connaissance des facteurs déclenchant les crises, protection du froid, etc.). Plus des deux tiers des patients sont volontaires pour assister à des ateliers d'ETP sur la maladie et les traitements mais aussi sur des thèmes variés (sport, insertion socio-professionnelle, recherche...).

Une deuxième étape a consisté à organiser, par un partenariat avec un organisme de formation proposant un accompagnement dans le domaine de l'ETP, plusieurs formations qualifiantes (40 heures requises) pour ces membres d'EVAD d'horizons divers, avec la participation de patients et de représentants d'associations. Il a ainsi été possible d'avancer dans la conception de référentiels de connaissances, et de prioriser les populations cibles de l'ETP (encadré 2). L'agrément par l'ARS du programme d'ETP EVAD multi-sites (intitulé EVAD' et VOUS) devrait intervenir en 2016.



La force de l'association EVAD réside dans sa dynamique de groupe, la conviction pour tous ses membres de la nécessité de l'ETP pour les adultes atteints de drépanocytose, la richesse des échanges entre les différents partenaires des sites du centre de référence qui ont chacun, selon leurs ressources, des spécificités propres. Les échanges avec les centres de compétence des hôpitaux généraux, structures très importantes dans la prise en charge de proximité des patients en Île-de-France, sont aussi un atout précieux.

Objectif : une initiative pilote

La mise en œuvre de ce programme ambitieux ne pourra se faire sans un soutien institutionnel local et régional conséquent pour développer sur le long terme en Île-de-France l'ETP des patients, adultes et enfants. Il importe d'innover dans les outils et l'accompagnement en privilégiant les ateliers au plus proche des patients, en y associant les médecins traitants et en mutualisant les pôles de ressources en ETP de proximité déjà disponibles pour d'autres affections chroniques, comme le diabète. L'ETP doit être intégrée dans le plan de soins au niveau des équipes prenant en charge ces patients, avec un souci de faire bénéficier ceux des centres les plus démunis de cette composante thérapeutique. Le programme d'EVAD se doit d'être un modèle d'initiatives « pilotes » pour les patients drépanocytaires adultes, dans la continuité des programmes d'ETP pédiatriques. Cette initiative sera à étendre par la suite au niveau national, dans un souci constant d'équité vis-à-vis des patients, d'analyse et d'évaluation des pratiques et de recherche. Du fait de la complexité de la maladie, de la haute technicité des thérapeutiques actuelles et de l'allongement de l'espérance de vie, il est indispensable de se recentrer sur le patient, de valoriser son expérience, afin de lui restituer ce nécessaire espace de liberté. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

1. Bourdillon F. La loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) : un outil pour le développement de l'éducation thérapeutique en France, in Grimaldi A, Bourdillon F, Charbonnel B. Education thérapeutique : de la loi à la pratique. 2010, Paris, Editions scientifiques L&C.

2. Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: the last 40 years. American Journal of Hematology 2016;91:5-14.

3. Fois E, Bourdeau D, Besciojian T, et al. Connaissance de leur maladie des patients drépanocytaires adultes vivant en France : étude multicentrique sur 369 patients. Congrès de la SNFMI, Marseille, 6 juin 2013. Rev Med Int 2013;34:A46-47.

étape 3

Conseil génétique et grossesse : idéalement dans cet ordre

Dr François Lionnet (francois.lionnet@aphp.fr), centre de la drépanocytose, hôpital Tenon, Paris

La grossesse est souhaitée et crainte à la fois par les femmes drépanocytaires. Donner la vie passe par une mise en jeu du pronostic vital, et le risque de transmission remet au premier plan le caractère génétique de la maladie. Un faisceau de problématiques est donc attaché à la grossesse et à ses représentations, à ses complications potentiellement graves. L'amélioration de la prise en charge de la maladie drépanocytaire ces dernières années a eu pour conséquence l'augmentation du nombre des femmes en âge de procréer dont l'état de santé permettait d'envisager une grossesse, du nombre de grossesses chez une même patiente et d'une avancée dans l'âge des parturientes. Cette tendance devrait encore s'accroître dans les années à venir.

Au plan médical, les difficultés et risques sont liés aux complications de la drépanocytose et de la grossesse, dans les deux cas plus fréquentes et plus graves que dans la population générale.

Anticiper et orienter vers la filière des grossesses pathologiques

- Le conseil génétique concerne tous les âges, avec une nécessité d'anticipation (encadré 1). Toutes ces problématiques doivent être discutées bien avant une grossesse et à plusieurs reprises.

La discussion du couple devant un risque génétique retrouvé peut être déstabilisante (dépistage d'un conjoint peu concerné, dépistage ressenti comme ayant pour but la mise en évidence de la « responsabilité » de chacun dans le risque de transmission, culpabilité de donner naissance à un enfant malade, vertige existentiel d'envisager une interruption de grossesse qui, faite à la génération précédente, aurait privé d'existence la future mère...). L'intervention du psychologue peut donc s'avérer nécessaire dans certaines situations.

- Le suivi de la grossesse doit être rigoureux. La première démarche importante est d'orienter d'emblée les femmes drépanocytaires dans le circuit des grossesses pathologiques, car des patientes drépanocytaires sont encore suivies comme des grossesses simples, les exposant à une morbi-mortalité pourtant évitable. Les spécificités de la grossesse chez les femmes drépanocytaires imposent une prise en charge pluridisciplinaire impliquant l'obstétricien, le généticien, le psychologue, le spécialiste de la drépanocytose.

1. Le conseil génétique concerne potentiellement tout médecin

Le conseil génétique peut être effectué dans de nombreuses situations différentes ; il est fait dans de meilleures conditions avant qu'une grossesse ne soit débutée ; il concerne potentiellement tout médecin⁽¹⁾ : ce peut être le médecin généraliste ou le pédiatre qui sait « qu'il y a de la drépanocytose » dans la famille ; le gynécologue lors de la prescription d'une contraception ou avant une grossesse. Il ne faut pas considérer que le conseil génétique est une affaire complexe de spécialiste : il ne peut être réalisable efficacement à grande échelle que si chaque soignant s'en estime coresponsable.

En pratique, le diagnostic préimplantatoire reste marginal

La drépanocytose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive (voir article p. 280). La plupart des enfants drépanocytaires naissent de 2 parents porteurs sains qui ignorent leur statut de porteur sain, ou qui n'ont pas été informés des modalités de transmission. Une personne malade drépanocytaire ou porteur sain AS peut avoir un enfant souffrant de drépanocytose si son conjoint est porteur d'une thalassémie hétérozygote ou d'une hémoglobine anormale (les plus fréquentes étant les hémoglobines S, C, E, D-Punjab). Les femmes qui ont un conjoint dans une de ces situations peuvent éviter de donner naissance à un enfant drépanocytaire grâce au diagnostic préimplantatoire (qui reste une option marginale en raison de sa lourdeur), ou après une grossesse débutée « naturellement », par le diagnostic prénatal (réalisé au moyen d'une biopsie de trophoblaste au premier trimestre ou par



DR

Drépanocytose

2. Mortalité maternelle et grossesse : taux augmenté, variable selon les études

Une étude récente menée en France dans une période comprise entre 1996 et 2009 a retrouvé un taux de mortalité maternelle de 454 pour 100 000 naissances, soit un taux 50 fois plus élevé que dans la population générale⁽⁴⁾. Il était notamment noté que 13 des 15 décès constatés étaient survenus en post-partum ; l'analyse *a posteriori* concluait que certains de ces décès auraient pu être évités, surtout en prenant mieux en compte la maladie drépanocytaire dans l'interprétation et le traitement des complications.

D'autres auteurs ayant fait une revue systématique de la littérature avec méta-analyse ont retrouvé un risque relatif de mortalité durant la grossesse plus faible, restant 6 fois plus élevé chez les femmes drépanocytaires homozygotes comparativement aux femmes non drépanocytaires⁽⁵⁾. Cette même étude estimait le risque relatif de pré-éclampsie à 2,43, celui de mort fœtale à 3,94, de prématurité à 2,21 et de retard de croissance à 3,72.



Chez les femmes drépanocytaires, une consultation obstétricale mensuelle est nécessaire

amniocentèse au deuxième trimestre), suivi de la proposition d'une interruption de grossesse si l'enfant est atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur grave (homozygotie SS ou hétérozygotie composite S/ β^0 -thalassémie).

La drépanocytose fait l'objet en France d'un dépistage néonatal ciblé en fonction de l'origine géographique, qui devrait se généraliser à brève échéance, car sélectionner ainsi les couples à risque n'est plus adapté à notre époque de grand brassage des populations.

La grossesse expose à un triple risque

Les modifications physiologiques survenant pendant la grossesse contribuant à aggraver la drépanocytose sont nombreuses : activation de la coagulation, stase vasculaire, modifications hormonales ou hématologiques, diminution des volumes pulmonaires⁽²⁾...

La grossesse chez une femme drépanocytaire comporte un triple risque : risque pour le fœtus, risque d'augmentation du risque de survenue des complications de la grossesse, risque d'aggravation de la symptomatologie de la drépanocytose.

- La survenue plus fréquente d'une fausse couche spontanée, d'une mort fœtale *in utero*, d'une prématurité, d'un faible poids de naissance, d'un retard de croissance constituent les risques courus par le fœtus ou l'enfant⁽³⁾.

- Il existe un risque vital pour la mère durant la grossesse, avec des estimations très variables selon les études en fonction de leur ancienneté et de la région du monde concernée (encadré 2), moins élevé pour le génotype SC que pour le génotype SS.

Une étude de cohorte anglaise a récemment retrouvé des incidences de 57 % pour la survenue de crises vaso-occlusives (76,5 % pour le génotype SS *vs* 27,3 % pour le SC), 26 % pour la transfusion (43,1 % *vs* 6,8 %) et 23 % pour les admissions en soins intensifs (29,4 % *vs* 11,4 %)⁽⁶⁾.

- Enfin, les femmes drépanocytaires enceintes sont exposées au risque de survenue de complications infectieuses (pneumopathie, pyélonéphrite, infections dans le post-partum, infections génito-urinaires), thromboemboliques (thromboses veineuses cérébrales, veineuses profondes des membres inférieurs, pulmonaires) et de décompensation de complications organiques chroniques (atteintes rénales, cardiaques, vasculaires cérébrales)⁽³⁾.

Coordination étroite entre l'obstétricien et le spécialiste de la drépanocytose

- La surveillance des femmes drépanocytaires doit donc être resserrée pendant la grossesse (environ une consultation systématique par mois est nécessaire). Surtout, la coordination entre obstétricien et spécialiste de la maladie drépanocytaire doit être étroite et organisée.

- Si les traitements habituels sont poursuivis, notamment l'hydratation et l'acide folique, les médicaments comportant un risque fœtal sont interrompus, en particulier l'hydroxyurée.

La transfusion est une ressource fondamentale pour traiter les complications de la grossesse, mais ses indications et son mode d'utilisation optimale restent à préciser. Notamment la place des programmes d'échanges transfusionnels systématiques n'est pas claire, car seules des études de petits effectifs ont été réalisées pour les évaluer. Celles-ci suggèrent l'absence de bénéfice des programmes préventifs de transfusion en comparaison avec les transfusions effectuées ponctuellement sur une base d'évaluation individuelle⁽⁷⁾. En pratique, un programme transfusionnel pourrait être proposé aux patientes présentant des crises vaso-occlusives répétées, un syndrome thoracique aigu, une défaillance d'organe, ou en relais d'un traitement par hydroxyurée interrompu en raison de la grossesse⁽⁸⁾.

Passage obligé par une maternité de niveau 3 avec une expérience de la drépanocytose

Les progrès continus dans le traitement de la drépanocytose constituent paradoxalement un défi pour la prise en charge de la grossesse : de plus en plus de femmes plus âgées et souffrant de pathologies

organiques de plus en plus évoluées et intriquées entre elles vont commencer une grossesse. Le médecin généraliste et le spécialiste de la drépanocytose doivent orienter la patiente vers une maternité de niveau 3 (grossesse à haut risque) et ayant une expérience de la maladie drépanocytaire. La difficulté vient de la multiplicité des complications possibles qui sont non stéréotypées, possiblement intriquées, et donc doivent être finement interprétées. Information et éducation des patientes, bonne coordination entre obstétriciens et médecins de la drépanocytose, analyse rapide et précise de tout événement clinique survenant en cours de grossesse, anticipation et réaction adaptée rapide à toute complication à un stade encore réversible conditionnent l'amélioration du pronostic. Si la transfusion prophylactique n'a pas fait la preuve de son utilité, la transfusion ponctuelle est un recours fondamental dans la plupart des complications les plus sévères.

Cependant, le respect des recommandations de prise en charge⁽⁹⁾ permet d'envisager sereinement

de mener une grossesse à terme chez la majorité des patientes drépanocytaires. •

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

1. Kmiotowicz Z. Sickle cell screening makes genetic counselling everybody's business. *BMJ* 2006;332(7541):570.
2. Boga C, Ozdogu H. Pregnancy and sickle cell disease: A review of the current literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016;98:364-74.
3. Villers MS, Jamison MG, De Castro M, et al. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:125, e1-e5.
4. Lesage N, Deneux C, Tharaux M, et al. Maternal mortality among women with sickle-cell disease in France, 1996-2009. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015;94:183-8.
5. Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood* 2015;125:3316-25.
6. Oteng-Ntim E, Ayensah B, Knight M, et al. Pregnancy outcome in patients with sickle cell disease in the UK – a national cohort study comparing sickle cell anaemia (HbSS) with HbSC disease. *British Journal of Haematology* 2015;169:129-37.
7. Okusanya BO, Oladapo OT. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell disease in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.:CD010378. DOI: 10.1002/14651858.CD010378.pub2.
8. Naik RP, Lanzkron S. Baby on board: what you need to know about pregnancy in the hemoglobinopathies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:208-14.
9. Habibi A, Arlet JB, Stankovic K, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte: actualisation 2015. *La Revue de médecine interne* 2015;(36):5S3-5S84.

étape 3 **Scolarité et vie professionnelle : accompagner dès la maternelle**

Dr Sandrine Mensah (sandrine.mensah-rofsted@orange.fr), Marie Vandaele, réseau francilien de soin des enfants drépanocytaires

Une prise en charge globale d'un patient drépanocytaire n'est pleinement réussie que si elle aboutit à une intégration dans la vie sociale et professionnelle. Ainsi, la scolarité de l'enfant atteint de drépanocytose doit être prise en compte dès l'entrée en maternelle, jusqu'au moment crucial de l'orientation professionnelle. C'est l'un des objectifs du Réseau francilien de soin des enfants drépanocytaires (RoFSED, encadré p. 304) qui accompagne les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Une étude récente, menée chez l'adulte drépanocytaire en Île-de-France, a montré que le niveau professionnel, le niveau d'études et le taux d'employabilité étaient très corrects dans cette population et peu différents de la population du même âge, ce qui tend à montrer que les patients réussissent à surmonter leur handicap⁽¹⁾. Il faut cependant les aider dans leur scolarité, leur choix et leur parcours professionnel. À cet effet, la brochure « Drépanocytose et projet de vie » rédigée par le RoFSED est disponible sur Internet.

Projet de vie professionnelle : à préparer dès le plus jeune âge

Ainsi, tout patient drépanocytaire doit pouvoir bénéficier d'une orientation professionnelle réfléchie. Certains métiers sont en effet déconseillés car ils exposent à un risque de complications, d'hospitalisations, d'absentéisme et peuvent mener à des reconversions ou à un arrêt de la vie active. Ce sont les métiers de l'aéronautique (pilote de ligne, hôtesse, steward), les métiers physiquement pénibles, ceux qui incluent un travail à l'extérieur



Drépanocytose



Le RoFSED : plus de dix ans d'existence

Créé en 2005 par le Pr Mariane de Montalembert, le RoFSED (<http://www.rofsed.fr/>) est financé par l'agence régionale de santé. L'équipe pluridisciplinaire comprend une infirmière (IDE) coordonnatrice, une psychologue et un médecin, ainsi que deux personnes ayant un rôle administratif.

Les objectifs de ce réseau sont de diminuer la morbidité et la mortalité liées à la drépanocytose, d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage et de faciliter la prise en charge globale. Ses principales missions sont :

- former les professionnels (enfance, santé, scolaire...);
- échanger et faire circuler les informations (centre hospitalier, médecine de ville, protection maternelle et infantile [PMI], médecine scolaire, psychologue, assistante sociale, éducateurs...);
- accompagner les familles (groupes de parole, prise en charge de la douleur (hypno-analgésie...);
- proposer un suivi/accompagnement psychologique ou une orientation (libéral, centre médico-psychologique (CMP), centre hospitalier...);
- proposer des séances d'éducation thérapeutique (ETP) individuelles et/ou collectives aux familles;
- aider à la mise en place de l'offre d'ETP dans les centres hospitaliers (mise à disposition de programmes, de jeux, co-animation);
- créer des outils d'ETP et d'information pour les patients et les professionnels.

La fatigabilité et la lenteur (liées entre autres à l'hémolyse chronique) sont souvent constatées mais difficilement prises en compte par les enseignants. L'enfant peut être considéré comme « paresseux », « limité cognitivement »... D'autres complications (AVC silencieux ou non) peuvent être pourvoyeuses de vrais retards cognitifs. De plus, l'élève peut avoir des difficultés à trouver sa place dans le groupe (moqueries, enfant jugé trop fragile...), et ses parents ne sont pas toujours très à l'aise pour « expliquer » la maladie aux différents intervenants.

Certaines familles sont en situation de précarité psychique et sociale non propice au travail scolaire. C'est surtout dans ce contexte que les difficultés scolaires ne sont prises en compte qu'à l'école primaire : peu de parents en parlent spontanément en consultation, et le médecin généraliste peut avoir un rôle important pour discuter avec les intervenants de l'école.

Établir un lien étroit et pérenne avec l'équipe éducative scolaire

En 2015, le RoFSED a formé les médecins et infirmiers scolaires d'Île-de-France à la prise en charge des enfants atteints de drépanocytose. Un lien est établi avec les écoles (directeurs, instituteurs) lors de la mise en place du protocole d'accueil individualisé (PAI), lors de difficultés scolaires et/ou à la demande des parents.

Des brochures – « Drépanocytose et scolarité », « Enfant drépanocytaire et activités physiques et sportives » – sont mises à la disposition des professionnels et des familles (téléchargeables sur le site du RoFSED, <http://www.rofsed.fr/>).

La psychologue du réseau travaille en lien avec les parents, l'école et les autres intervenants qui gravitent autour de l'enfant. Elle peut aussi réaliser des bilans psychologiques. Elle participe aux réunions des équipes éducatives scolaires et, en lien avec les équipes hospitalières, elle accompagne les parents pour la mise en place d'aides. Ainsi, afin de faciliter la scolarité, l'équipe éducative scolaire peut mettre à disposition le double des livres pour permettre le travail à la maison ; l'hôpital peut proposer, si besoin, le recours au service d'assistance pédagogique à domicile (SAPAD) ; une reconnaissance par la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) peut permettre la mise en place d'un projet personnalisé de scolarité (PPS), la présence d'une auxiliaire de vie scolaire (AVS), d'un tiers temps... •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.



ou des changements de température brutaux (cuisinier...). Les métiers les plus adaptés requérant un certain niveau scolaire, le parcours professionnel de l'adulte doit donc se penser dès le plus jeune âge.

Multiplis motifs de difficultés scolaires

Le dépistage à la naissance permet de diagnostiquer la drépanocytose au plus tôt pour commencer un suivi et un traitement dès 2 mois de vie. Cette maladie a souvent une histoire connue dans le pays d'origine, et les représentations des parents sont souvent celles d'une mort annoncée. La croyance selon laquelle « les enfants ne passent pas 5 ans » est encore très répandue. La maladie vient faire rupture dans la continuité de la vie de l'enfant, dans les projets que ses parents avaient faits pour lui. Face à cette angoisse, l'enfant malade peut être surprotégé. De ce fait, la scolarité peut être désinvestie par les parents et ou l'enfant, et passer au second plan, créant alors des difficultés scolaires.

Ces difficultés peuvent être tout simplement liées à une discontinuité dans la scolarité dès l'école maternelle du fait des consultations ou hospitalisations itératives, des crises vaso-occlusives gérées à domicile. Lorsque l'enfant est hospitalisé, le recours à l'association l'École à l'Hôpital est souvent compromis car les enfants drépanocytaires sont peu disponibles, algiques, fatigués.

1. Fois E, Bourdeau D, Besciojian T, et al. Connaissance de leur maladie des patients drépanocytaires adultes vivant en France : étude multicentrique sur 369 patients. Congrès de la SNFMI Marseille, 6 juin 2013. Rev Med Int 2013; 34:A46-47.

Le médecin généraliste et le patient voyageur

Dr Assa Niakaté (assa.niakate@paris.fr), centre d'information et de dépistage de la drépanocytose et centre de vaccinations internationales, Paris

Chaque année, on dénombre environ 3 milliards de passagers aériens dans le monde. En 2014, cela concernait plus de 140 millions de passagers en France⁽¹⁾. L'amélioration de la qualité de vie des patients drépanocytaires suivis en France motive une demande croissante de voyages à l'étranger, tant pour un séjour dans le pays d'origine que pour des raisons professionnelles. Le médecin traitant est devenu un professionnel relais dans la préparation de ces voyages (tableau 1), autrefois contre-indiqués à cause du risque de survenue de complications aiguës^(2, 3, 4).

La préparation du voyage

Avant le départ, il est souhaitable que le patient informe ses différents médecins dans les deux mois qui précèdent le départ (référént hospitalier et médecin traitant). Avant de valider le projet, le référént hospitalier doit^(5, 6) :

- évaluer la stabilité de la maladie et le traitement de fond ;
- discuter d'une indication transfusionnelle préalable ;
- fournir au patient ses derniers comptes rendus ;
- orienter si nécessaire (et si possible) vers un centre de vaccinations internationales ;
- et éventuellement identifier les médecins référents connus dans le pays de destination.

Il est fortement recommandé au patient de souscrire une police d'assurance privée en cas de survenue d'une complication aiguë nécessitant un rapatriement en urgence ou une annulation du séjour en cas de contre-indication médicale à voyager en avion (tableau 2, p. 306).

La mise à jour des vaccins

Le calendrier vaccinal national⁽⁷⁾

En pédiatrie ou chez l'adulte, le médecin de ville s'assurera de la bonne réalisation des vaccins classiques (notamment BCG chez l'enfant, diphtérie-tétanos-polio-coqueluche-*Haemophilus*, hépatite B et rougeole-oreillons-rubéole).

La vaccination contre l'hépatite B est systématiquement proposée afin d'éviter le risque d'infection virale post-transfusionnelle.

La vaccination antigrippale annuelle a pour but de prévenir la survenue de syndromes thoraciques aigus secondaires.

Tableau 1. Checklist de sécurité

	Médecin référént hospitalier	Médecin de ville	Patient
Avant le départ	Vérifier la stabilité de la maladie Autoriser le départ Communiquer les coordonnées du médecin référént sur place	Évaluation générale du patient Mise à jour du calendrier vaccinal Vérifier l'absence de contre-indication au départ (voir p. 28)	Anticiper le voyage (en parler environ 2 mois avant) Souscription d'une police d'assurance rapatriement
	Orienter vers un centre de vaccinations internationales (CVI) [de préférence consultation dédiée] Expliquer les consignes pendant le vol, sur place et au retour Certificat médical oxygène si besoin Ordonnance antipaludiques et anti diarrhéiques si pas de consultation préalable en CVI Ordonnance chaussettes de contention ± anticoagulants selon le contexte		
Pendant le vol			Traitement de fond dans le bagage cabine avec une ordonnance médicale récente Hydratation régulière Se couvrir Se déplacer pour éviter les sténoses posturales
Sur place	En cas de survenue d'un symptôme anormal, évaluation par le médecin référént local : - instauration d'un traitement médical - indication chirurgicale ou de rapatriement en urgence		Prise régulière du traitement antipaludique prescrit, à poursuivre après le retour selon la prescription Mesures de protection physique antivectorielle Règles hygiéno-diététiques (prévention des maladies féco-orales et autres maladies infectieuses) Prévention des IST Consultation devant tout symptôme anormal
Retour	Les patients drépanocytaires ne sont pas protégés contre le paludisme. Leur pronostic vital peut être mis en jeu en cas d'infection palustre Consultation médicale urgente devant tout symptôme anormal (fièvre, diarrhée, fatigue inhabituelle...) au retour de voyage		

Drépanocytose

Ordonnance médicale type pour la délivrance d'oxygène en cabine

- Je soussigné, Dr X, certifie que l'état de santé de Monsieur/Madame X, né(e) le jj/mm/aaaa, peut nécessiter l'utilisation de l'oxygène à 3 L/min en cas d'apparition de douleurs thoraciques ou de gêne respiratoire durant le trajet en avion.
- Certificat remis au patient/à la patiente pour faire valoir ce que de droit.
- Fait à XXX, le jj/mm/aaaa
- Signature

Tableau 2. Contre-indications au vol aérien au cours de la drépanocytose

	Situations cliniques	Conduites à tenir
Cardiovasculaire	Angor instable, insuffisance cardiaque non équilibrée	Tout épisode aigu (acte chirurgical, crise douloureuse sévère, infection...) datant de moins d'un mois non réévalué par le médecin référent est une contre-indication au vol aérien
	Infarctus du myocarde ou chirurgie cardiaque	
	Pose de stent ou angioplastie de moins de 3 jours	
Chirurgicale	Laparotomie ou cœlioscopie	Tout épisode aigu (acte chirurgical, crise douloureuse sévère, infection...) datant de moins d'un mois non réévalué par le médecin référent est une contre-indication au vol aérien
	Chirurgie thoracique datant de moins de 14 jours	
	Ophthalmologique ou corps étranger intra-oculaire ± injection de gaz intra-oculaire	
	Intervention neurochirurgicale	
	Fracture plâtrée	
	Amygdalectomie	
Hématologique	Anémie < 6 g/dL	La transfusion préventive sera discutée par le médecin référent
	Thrombophlébite active des membres inférieurs	Précautions particulières des anticoagulants en cas de Moya Moya
	Traitement anticoagulant non équilibré	
	Crise vaso-occlusive non compliquée de moins de 15 jours (traitement ambulatoire)	
Infectieuse	Maladie infectieuse évolutive	
Grossesse	Grossesse quel que soit le terme et après l'accouchement	
Neurologique	Accident vasculaire cérébral	
ORL	Sinusite, otite, vertiges, douleurs dentaires...	
Pédiatrique	Nourrisson < 18 mois	Mise à jour préalable des principaux vaccins
Pneumologique	Syndrome thoracique aigu	Tout épisode aigu (acte chirurgical, crise douloureuse sévère, infection...) datant de moins d'un mois non réévalué par le médecin référent est une contre-indication au vol aérien
	Insuffisance respiratoire chronique	
	Pneumothorax non drainé	
Psychiatrique	Syndrome de sevrage, maladie psychiatrique décompensée	
Plongée sous-marine	Accident de décompression datant de moins de 3 à 7 jours	La plongée est contre-indiquée dans la drépanocytose
	Plongée datant de moins de 24 heures	

D'après Santé des voyageurs sur des vols aériens de longue durée. Rôle du médecin traitant. Bull Acad Nat Med 2010;194:1045-69.

En raison de la sensibilité accrue aux infections à germes encapsulés, il convient de vérifier la conformité du calendrier vaccinal du patient avec les recommandations nationales spécifiques aux patients aspléniques⁽⁸⁾ (pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus*).

Les vaccins du voyage⁽⁹⁾

- Dans de nombreux pays africains, la vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire ou recommandée. Ce vaccin, uniquement dispensé dans les centres de vaccinations internationales⁽¹⁰⁾, est exigible dès l'âge de 1 an (en cas d'épidémie, possible dès 6 mois).

- Les patients sous hydroxyurée peuvent bénéficier du vaccin anti-amarile conformément aux recommandations des experts du centre national de référence⁽¹¹⁾, bien que hors AMM.

- D'autres vaccins peuvent être proposés dans ces centres ou par le médecin traitant :

- hépatite A à partir de 1 an chez l'enfant ou l'adulte non immunisé ;

- fièvre typhoïde dès l'âge de 2 ans (pas de protection croisée avec les salmonelles non typhiques) ;

- rage, selon le contexte...

Les consignes pour le voyage en avion

- Comme pour toute maladie chronique, le traitement de fond sera emporté en cabine avec la dernière ordonnance médicale, par crainte de la perte éventuelle des bagages en soute.

- Les conditions de vol en avion peuvent provoquer la survenue d'une crise drépanocytaire douloureuse. Hygrométrie, température et pression en oxygène sont les principaux facteurs modifiés en cabine⁽¹²⁾ :

- l'hygrométrie est inférieure à 10 % contre 40-50 % en situation de confort. Le médecin traitant doit insister sur la nécessité d'augmenter les apports hydriques pendant le vol, surtout chez les jeunes enfants car ils ont une sensibilité accrue à la déshydratation ;

- la température est basse, aux alentours de 18 °C. Le patient doit être correctement couvert pour éviter les refroidissements et les importantes variations de température, notamment à la sortie de l'avion ;

- la pression atmosphérique correspond à une altitude de 1 500-2 400 m en moyenne. Il n'est pas nécessaire de mettre en place des mesures particulières. En cas de gêne respiratoire, le patient pourra présenter un certificat médical afin de recevoir de l'oxygène à bord (voir ordonnance type ci-contre).



Il faut aussi informer le patient sur le risque lié à l'immobilité pendant les vols long-courriers. Le praticien prescrira des chaussettes de contention et/ou un traitement anticoagulant préventif (en cas de Moya Moya connue, se référer au médecin hospitalier).

La prévention du paludisme⁽⁹⁾

Contrairement aux porteurs sains du trait drépanocytaire qui sont relativement protégés contre les accès palustres graves, la survenue d'un accès palustre peut provoquer des crises vaso-occlusives sévères et aggraver l'anémie de base des patients drépanocytaires. Il est donc impératif de prescrire un traitement antipaludique préventif systématique : association atovaquone-proguanil, méfloquine ou doxycycline pour la zone 3 de résistance. Ces molécules sont autorisées même en cas de déficit en G₆PD (forme africaine). En revanche, la chloroquine est contre-indiquée en première intention.

De même, il faut associer des mesures de protection physique contre les insectes (port de vêtements clairs, amples, longs et couvrants ; application de produits répulsifs sur la peau et les vêtements, moustiquaires imprégnées...).

Pendant le séjour

Différentes études ont montré l'augmentation significative des crises douloureuses et des complications infectieuses pendant les séjours à l'étranger^(2, 3, 4).

Le patient appliquera, pendant tout son séjour, les règles hygiéno-diététiques de prévention des maladies à transmission féco-orale et autres maladies infectieuses :

- lavage régulier des mains (avant les repas, en sortant des toilettes...) ;
- laver, peler et cuire soi-même ses aliments ;

- boire de préférence de l'eau encapsulée, décontaminée avec des pastilles ou préalablement bouillie ;
- se protéger contre les infections sexuellement transmissibles ;
- désinfecter toute plaie ;
- éviter de faire des efforts intenses aux heures chaudes de la journée ;
- ne pas se baigner dans les eaux stagnantes ou si la température de l'eau est inférieure à 25 °C ;
- éviter tout acte médico-chirurgical sans l'aval du médecin référent de la drépanocytose local.

Les consignes au retour du voyage

Le médecin traitant doit sensibiliser le patient sur le fait que tout symptôme anormal (fièvre, diarrhée, fatigue inhabituelle, etc.) survenant au retour de voyage doit déboucher sur une consultation médicale en urgence. Idéalement, il faudrait systématiser la consultation médicale au retour de voyage.

Relais par tous les acteurs de la prise en charge

L'amélioration de la qualité de vie des patients drépanocytaires permet de répondre favorablement à leur demande croissante de voyages internationaux. Le vol et le changement de cadre sont des facteurs de risque connus de décompensation aiguë de la maladie. Toutefois, une prévention de ces complications est possible grâce à une meilleure information des patients, relayée par l'ensemble des acteurs de la prise en charge. •

L'auteure déclare avoir été co-investigateur pour l'étude EXADE (en 2006) pour Novartis et avoir été prise en charge (transport, hôtel, repas) à l'occasion d'un déplacement pour le Congrès européen de la drépanocytose (Strasbourg, 16-18 avril 2015) par Novartis.

1. Direction générale de l'aviation civile. http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/tendanCiel_2015_12_N28.pdf
2. Runel-Belliard C, Lesprit E, Quinet B, et al. Sickle cell children traveling abroad: primary risk is infection. *J Travel Med* 2009;16:253-7.
3. Stankovic K, Lionnet F, Giro R, et al. The risk of going abroad in sickle cell disease: a study of 148 adults. *Trans R Trop Med Hyg* 2011;1054:310-4.
4. Willen SM, Thornburg CD, Lantos P. The traveller with sickle cell disease. *J Travel Med* 2014;21:332-9.
5. Protocoles nationaux de soins. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. HAS / service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf
6. Protocoles nationaux de soins. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. HAS / service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_

7. Calendrier des vaccinations 2015 <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/calendrier-vaccination.asp>
8. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. 2^e édition, décembre 2014.
9. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2015. *BEH* 2015;21-22:361-421.
10. Liste des CVI <http://social-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/article/liste-des-centres-de-vaccination-habilites-a-effectuer-la-vaccination-contre-la>
11. Habibi A, Arlet JB, Stankovic K, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *Rev Med Interne* Volume 36, Issue 5, Supplement 1, 11 May 2015, pages 5S3-5S84.
12. Boussemart T, Port-Lis M, Bonardi JM. Aspects médicaux des voyages aériens commerciaux. *Arch Ped* 2006;13:1160-8.

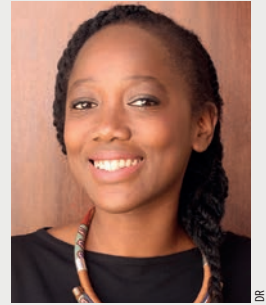
Drépanocytose

entretien

Le parcours de soins devra s'adapter à l'évolution démographique

Propos recueillis par **Brigitte Némirovsky**

La drépanocytose, maladie génétique la plus fréquente en France et au monde, est aussi la plus fréquente des maladies repérées dans le cadre du dépistage néonatal. Cependant, cette maladie « reste mal connue aussi bien du grand public que des populations à risque et de beaucoup de professionnels de santé », selon Yolande Adjibi, présidente de la Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques (FMDT) SOS Globi (<http://sosglobi.fr/>).



Présidente de la FMDT SOS Globi depuis 2012, Yolande Adjibi plaide pour une meilleure prise en charge de ces maladies en s'appuyant sur son expérience associative (elle a fondé en 2008 à Marseille l'association Héma 13) et sur son expérience personnelle (elle vit avec la drépanocytose depuis trente-deux ans). Ses commentaires sur les améliorations nécessaires du parcours de soins commencent dès l'étape du dépistage.

Dès le dépistage...

En métropole, la stratégie actuelle consiste en un dépistage néonatal ciblant les nouveau-nés de familles issues de zones géographiques à risque pour la drépanocytose. « Cette stratégie risque d'induire des pertes de chance et une situation de santé publique problématique liée à l'évolution démographique de la population française : du fait du brassage et de la mixité, connaître les origines ethniques d'une personne sera de plus en plus compliqué », explique Yolande Adjibi, puis elle ajoute : « Le choix stratégique du dépistage ciblé sous-tend un enjeu majeur d'information sur la drépanocytose, ce qui est loin d'être actuellement une réalité. » De fait, la FMDT SOS Globi appelle de ses vœux la mise en place d'un dépistage généralisé sur l'ensemble du territoire national.

Autre problème, un risque avéré de déperdition du fait d'un manquement possible entre la maternité, le laboratoire spécialisé

qui confirme le diagnostic, puis le centre de référence ou de compétences chargé de l'annonce, « ou tout simplement parce que les parents ne comprennent pas la signification de la convocation qu'ils reçoivent »... Le délai entre la convocation et la consultation d'annonce en centre de compétences ou de référence peut par ailleurs être plus ou moins long, mais il est

toujours anxiogène pour les familles, qui viennent alors chercher des réponses auprès des associations. « Ceci souligne encore la nécessité de mieux informer le grand public et de mieux former les médecins de premier recours pour les préparer à répondre aux premiers questionnements des parents », déclare Yolande Adjibi.

À propos de la FMDT SOS Globi



Créée en 2006, la Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques SOS Globi rassemble 13 associations de soutien aux malades et familles touchées par ces deux maladies. Elle a pour mission de favoriser la création d'associations de proximité et de représenter les malades à l'échelle nationale. Ses objectifs sont une meilleure prise en charge et une meilleure reconnaissance de la drépanocytose et de la thalassémie.

La FMDT travaille avec la quasi-totalité des hôpitaux franciliens et parisiens prenant en charge les malades drépanocytaires et thalassémiques. Son champ d'action s'étend également à la province, autour de Lille, Lyon, Toulouse, Marseille, Montpellier...

La FMDT est membre du comité de pilotage de la filière maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïse, membre de l'Alliance maladies rares (association d'associations de maladies rares en France) et d'Eurordis (association européenne des fédérations de maladies orphelines).

Un maillage territorial de proximité à renforcer

La FMDT SOS Globi est l'une des deux associations représentant les malades au sein de la filière des maladies constitutionnelles du globule rouge et de l'érythroïse labellisée par le ministère de la Santé en 2014 dans le cadre du 2^e Plan national maladies rares. Cette filière regroupe les centres de référence, de compétences, et aussi les centres de proximité impliqués dans la prise en charge de la drépanocytose. « Cette filière vise à harmoniser la prise en charge sur tout le territoire national, y compris les territoires éloignés des grandes villes, précise Yolande Adjibi. Il conviendrait notamment que, dans chaque CHU, un médecin ait reçu une formation spécifique pour la prise en charge de la drépanocytose afin d'assurer les soins de proximité et le relais avec les centres de compétences, mais la mise en place d'un tel dispositif prend du temps », conclut-elle. •

Yolande Adjibi (president.fmdtsosglobi@gmail.com) déclare des liens durables et permanents avec l'entreprise Addmedica, déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour Addmedica et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès (transport, hôtel, repas) par Addmedica.