



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte

Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare

Janvier 2010

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2, avenue du Stade-de-France - F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Liste des abréviations	5
Synthèse	6
1. Introduction	8
1.1. Objectifs.....	8
1.2. Méthode de travail	8
1.3. Syndromes drépanocytaires majeurs.....	9
2. Diagnostic et évaluation initiale	10
2.1. Caractéristiques générales.....	10
2.2 Objectifs spécifiques du diagnostic	11
2.3 Professionnels impliqués.....	11
2.4 Circonstances cliniques du diagnostic et prise en charge	12
2.5 Examens paracliniques	12
2.6 Conseil génétique.....	16
3. Prise en charge thérapeutique	18
3.1 Objectifs.....	18
3.2 Professionnels impliqués.....	18
3.3 Continuité et coordination des soins	19
3.4 Prise en charge des complications aiguës.....	20
3.5 Prise en charge des complications chroniques.....	34
3.6 Situations particulières	46
3.7 Traitements de fond.....	48
3.8 Autres traitements	53
3.9 Traitements déconseillés.....	57
3.10 Éducation thérapeutique	59
3.11 Prise en charge psychologique et sociale.....	68
4. Suivi des patients drépanocytaires adultes	70
4.1 Objectifs spécifiques.....	70
4.2 Professionnels impliqués.....	70
4.3 Examens paracliniques	70
ANNEXE 1. Principales références	72
ANNEXE 2. Liste des centres de référence et de compétence pédiatriques et pour adulte des « syndromes drépanocytaires majeurs » et des « syndromes thalassémiques majeurs »	81
ANNEXE 3. Liste des participants à l'élaboration du PNDS	84

Mise à jour des guides et listes ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les syndromes drépanocytaires majeurs a été élaboré par un groupe de pilotage coordonné par le centre de référence de la prise en charge de la drépanocytose de l'enfant à l'adulte de Créteil et Paris, avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les trois ans.

Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BNP	Brain natriuretic peptide
BU	Bandelette urinaire
CFH	Concentration en fer hépatique
CMV	Cytomégalovirus
CP	Comprimés
CRP	C-réactive protéine
CVO	Crise vaso-occlusive
DLCO	Coefficient de diffusion du CO
DPI	Diagnostic pré-implantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
ECG	Électrocardiogramme
EPO	Erythropiétine
G ₆ PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GR	Globule rouge
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HbS	Hémoglobine S
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTLV	Human T-lymphotropic virus (rétrovirus)
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMG	Interruption médicale de grossesse
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineuse
IVG	Interruption volontaire de grossesse
LDH	Lactodéshydrogénase
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
ONA	Ostéonécrose aseptique
PBH	Ponction-biopsie hépatique
PCA	Patient controlled analgesia
PK	Pyruvate kinase
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
Rx	Radiographie
SC	Sous-cutanée
SDM	Syndromes drépanocytaires majeurs
SFBC	Société Française de Biologie Clinique
STA	Syndrome thoracique aigu
TDM	Tomodensitométrie
VGM	Volume globulaire moyen
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Synthèse

1. La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive par mutation du gène de la β globine. Cette mutation induit la synthèse d'une hémoglobine (Hb) anormale l'HbS, principalement responsable de l'ensemble des manifestations cliniques vaso-occlusives et d'une hémolyse chronique avec anémie de degré variable.
2. Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent trois formes génétiques principales: homozygoties S/S, hétérozygoties composites S/C et S/ β^0 ou S/ β^+ thalassémies. Les formes les plus sévères sont les homozygoties S/S ainsi que les S/ β^0 thalassémies. Ces syndromes affectent principalement les populations d'Afrique sub-saharienne, des Antilles et d'Afrique du Nord.
3. La confirmation du diagnostic de la drépanocytose repose sur l'étude de l'hémoglobine. Celle-ci doit être pratiquée à distance d'une transfusion et selon les recommandations de la société française de biologie clinique (SFBC). Elle confirme la présence d'HbS (90 % chez les homozygotes). Le taux d'HbF résiduelle ont une incidence sur la fréquence des crises.
4. Les sujets hétérozygotes AS, porteurs d'un trait drépanocytaire, sont en règle générale asymptomatiques. Ils doivent être dépistés pour leur donner accès à une information génétique. Un dépistage néonatal ciblé a été mis en place en France depuis l'année 2000.
5. Un conseil génétique est utile et doit être proposé aux couples à risque. Son principal objectif est de donner aux parents toutes les informations leur permettant d'exercer un libre choix éclairé et le cas échéant, de recourir au diagnostic prénatal
6. La drépanocytose de l'adulte est une maladie complexe, de prise en charge nécessairement multidisciplinaire.
7. Le diagnostic et l'annonce de la maladie, la prescription des traitements spécifiques, l'organisation du suivi pluridisciplinaire clinique et paraclinique reviennent au médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. Ce dernier intervient en coordination avec le médecin traitant qui joue un rôle essentiel notamment pour la prise en charge des aspects psychologiques, la surveillance thérapeutique, la conduite du programme vaccinal et la reconnaissance des situations d'urgence.

8. Des complications aiguës telles notamment que crises vaso-occlusives, syndromes thoraciques aigus, priapisme et accidents vasculaires cérébraux constituent des urgences thérapeutiques.
9. Le traitement comporte généralement une supplémentation en acide folique. La mise à jour du calendrier vaccinal (anti pneumococcique, anti-hépatite B, antigrippal, etc) et le dépistage des complications sont essentiels.
10. Les traitements de fond actuellement disponibles sont ceux qui traitent l'anémie (transfusions sanguines) et ceux qui permettent de diminuer les taux d'HbS (hydroxycarbamide et échanges transfusionnels). Leurs limitations et effets indésirables les font réserver à certains patients sur avis du médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.
11. La greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue actuellement la seule approche thérapeutique curatrice. Réservée aux formes graves, elle est généralement effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie.
12. L'espérance de vie des patients drépanocytaires augmente régulièrement avec l'amélioration de la prise en charge et les mesures préventives mises en place. Le corollaire en est une fréquence accrue des complications chroniques telles que les insuffisances rénale, cardiaque et hépatique pouvant très rarement nécessiter un recours à une transplantation d'organe.

1. Introduction

1.1. Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de la santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome drépanocytaire majeur admis en ALD au titre de l'ALD 10, hémoglobinopathies invalidantes. Ce PNDS est limité à la prise en charge de l'adulte atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur (SDM). Il complète dans ce domaine le PNDS concernant les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent et celui concernant les patients atteints de bêta- thalassémie majeure.

C'est un outil pragmatique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge de la maladie ou ses complications en concertation avec le médecin spécialiste.

Le PNDS ne peut cependant envisager tous les cas spécifiques, toutes les particularités thérapeutiques et comorbidités. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. La collaboration avec un centre de référence ou de compétence pour un recours diagnostique ou thérapeutique reste indispensable.

Le médecin traitant peut s'y référer pour établir le protocole de soins, il ne dispense pas d'une collaboration avec le centre de référence ou de compétence.

1.2. Méthode de travail

Le contenu de ce PNDS est en cohérence avec la recommandation HAS 2005 pour la prise en charge de l'enfant et de l'adolescent drépanocytaires. Il s'appuie sur les recommandations spécifiques pour la prise en charge des complications chez l'adulte rédigées par les groupes de travail spécialisés des différents centres de référence et de compétence des syndromes drépanocytaires majeurs (cf. annexes 2 et 3).

Ces recommandations/fiches de synthèse sont consultables en ligne sur le site <http://www.internistes.org/spip.php/article126>. En raison du manque de données dans les publications concernant les adultes, elles font largement appel à des consensus professionnels. Par ailleurs, seules les propositions thérapeutiques définies dans le cadre de l'AMM et des Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT) ont fait l'objet d'une relecture de l'Afssaps.

1.3. Syndromes drépanocytaires majeurs

1.3.1 La physiopathologie de la drépanocytose

Les SDM sont des maladies génétiques de transmission autosomique récessive. Une mutation unique induit la fabrication d'une hémoglobine (Hb) anormale l'HbS, principalement responsable de l'ensemble des manifestations cliniques. L'HbS est due à une mutation portant sur le 6ème acide aminé de la chaîne β de l'hémoglobine (remplacement de l'acide glutamique par la valine).

Cette HbS peut se polymériser dans certaines circonstances. La polymérisation intracellulaire est favorisée par une hypoxie, une déshydratation, une acidose ou une hyperthermie. La polymérisation se produit à partir d'une concentration seuil de désoxy-HbS. Elle est réversible lors de la réoxygénation.

Les hématies déformées par la présence de polymères prennent une forme de faux (falciformation). Les hématies ayant subi plusieurs cycles de désoxygénation sont fragilisées et il s'ensuit une hémolyse chronique. Les hématies drépanocytaires ont une déformabilité diminuée de façon variable selon le génotype et, chez un même patient, selon les conditions cliniques et physiologiques.

Le recrutement d'hématies peu déformables constitue le facteur principal des accidents vaso-occlusifs qui se produisent de façon privilégiée dans la microcirculation post-capillaire. D'autres phénomènes tels que l'augmentation de l'adhésion des globules rouges à l'endothélium vasculaire sont également impliqués dans le processus vaso-occlusif. Le caractère systémique de la drépanocytose s'explique par le fait que ces phénomènes peuvent potentiellement intéresser tous les organes vascularisés.

1.3.2 Les différents syndromes drépanocytaires majeurs

L'état homozygote est la forme la plus fréquente de cette affection mais d'autres allèles des gènes β de l'Hb peuvent s'associer à l'HbS et induire un SDM. Les SDM comportent les formes suivantes :

- La drépanocytose homozygote S/S (forme la plus fréquente et la plus sévère).
- Les drépanocytoses hétérozygotes composites S/C, S/ β^0 thalassémie et S/ β^+ thalassémie.
- Plus rarement les drépanocytoses hétérozygotes composites SD_{Punjab} , SO_{Arab} , $S_{\text{Antilles}}C$, ou les hétérozygoties symptomatiques S_{Antilles} , etc.

En revanche, les sujets hétérozygotes dits AS sont asymptomatiques et ne présentent pas les complications de la maladie. Ils ne relèvent pas de l'ALD 10 et ne doivent pas être désignés comme drépanocytaires. Quelques très rares cas demandent une expertise biologique et clinique en centre de référence ou de compétence.

2. Diagnostic et évaluation initiale

2.1. Caractéristiques générales

Le diagnostic repose sur l'étude de l'hémoglobine qui doit être pratiquée à distance d'une transfusion (3 mois) et selon les recommandations de la société française de biologie clinique (SFBC).

La méthode de référence pour le diagnostic est actuellement l'isoélectrofocalisation, qui remplace l'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin. Elle permet de séparer des hémoglobines de migration identique et pH isoélectriques différents avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Une électrophorèse en citrate d'agar à pH acide en est le complément indispensable.

Le test de solubilité met en évidence in vitro la polymérisation de l'HbS. La quantification des différentes fractions de l'Hb se fait par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

Ces quatre techniques sont regroupées sous le nom d'étude de l'hémoglobine. L'analyse confirme l'absence d'HbA (sauf chez les patients $S\beta^+$ thalassémiques), la présence d'HbS et/ou d'HbC, et indique la proportion d'HbA2 et d'HbF. Il est nécessaire de disposer d'un hémogramme et d'un bilan martial afin d'interpréter les résultats.

Une étude moléculaire des gènes de globine doit être pratiquée dès qu'une ambiguïté diagnostique apparaît malgré les données de l'étude de l'Hb des parents.

Tableau récapitulatif des principaux composants de l'hémoglobine

Hb A	$\alpha_2\beta_2$	Hémoglobine normale
Hb A2	$\alpha_2\delta_2$	Augmentée dans les β -thalassémies
HB C	$\alpha_2\beta^c_2$	Hémoglobine drépanocytaire due à une mutation C du gène de la β -globine
HB F	$\alpha_2\gamma_2$	Hémoglobine foétale (facteur protecteur si > 5 %)
HB S	$\alpha_2\beta^s_2$	Hémoglobine drépanocytaire due à une mutation S du gène de la β -globine

2.2 Objectifs spécifiques du diagnostic

- Établir le diagnostic.
- Effectuer le bilan initial.
- Annoncer le diagnostic et présenter les différents aspects de la prise en charge.
- Proposer une étude familiale et délivrer une information génétique.

2.3 Professionnels impliqués

La prise en charge de l'adulte drépanocytaire coordonnée par un médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose fait intervenir un grand nombre de professionnels de santé, dans le cadre du traitement et de la prise en charge des complications aiguës et chroniques.

- Pour une prise en charge régulière : interniste, hématologue, médecin généraliste, urgentiste, radiologue, néphrologue, cardiologue, neurologue, urologue, ophtalmologue, gastro-entérologue, ORL, stomatologue, gynécologue, pneumologue, dermatologue, hémobiologiste, psychologue et psychiatre, infirmier, masseur-kinésithérapeute, intervenants sociaux.
- Pour une prise en charge plus ponctuelle : anesthésiste-réanimateur, chirurgien viscéral, orthopédiste ou plasticien, généticien, hématologue spécialiste de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Le médecin généraliste est impliqué dans la prise en charge globale du patient et notamment la conduite du programme vaccinal, la surveillance des complications et le soutien psychologique.

2.4 Circonstances cliniques du diagnostic et prise en charge

Le diagnostic de SDM a été fait dans l'enfance et de plus en plus souvent en période néonatale pour la plupart des patients adultes (notamment aux Antilles et dans certaines maternités de l'hexagone dès 1983-85). Néanmoins, des nouveaux arrivants ou certains patients peu symptomatiques n'ayant pas eu de complications vaso-occlusives parlantes peuvent avoir un diagnostic tardif notamment à l'occasion d'une grossesse, lors d'un dépistage systématique pour des populations à risque ou lors d'une manifestation aiguë vaso-occlusive ou d'une complication ophtalmologique ou chirurgicale.

Les patients SC ou S β +thalassémiques étant moins souvent symptomatiques sont plus fréquemment sous-diagnostiqués.

L'anamnèse et l'examen clinique recherchent des antécédents et signes évocateurs de complications (cf. infra) en particulier l'existence de douleurs osseuses répétées, la présence d'un ictère conjonctival avec urines foncées, un épisode de douleur splénique, des ulcères de jambe, des antécédents infectieux graves, chirurgicaux et transfusionnels. La présence de vertèbres en H sur les radiographies du rachis ou d'un infarctus splénique en échographie abdominale est très fortement suggestive du diagnostic.

2.5 Examens paracliniques

2.5.1 Au moment du diagnostic

Celui-ci repose sur les éléments suivants :

- Etude de l'hémoglobine qui doit être pratiquée au moins 3 mois après une transfusion et selon les recommandations de la SFBC.
- Hémogramme avec examen microscopique des hématies et numération des réticulocytes.
- Bilan martial.

2.5.2 Bilan initial pour la prise en charge

Le bilan initial a pour objectif de faire le point sur l'évolution de la maladie drépanocytaire. Les patients adultes atteints d'un SDM diagnostiqué dans l'enfance ont en règle générale bénéficié de bilans réguliers afin de détecter les anomalies aux stades précoces et de proposer les traitements préventifs dans certains cas. Il importe de récupérer le dossier pédiatrique de ces patients.

Tout au long de la prise en charge, le médecin traitant et le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose s'attacheront à connaître et à suivre l'évolution des valeurs biologiques de base (taux d'hémoglobine, LDH) qui caractérisent chaque patient drépanocytaire.

2.5.2.1 Examens à réaliser dans tous les cas

A/ Examens biologiques

- Étude de l'hémoglobine (cf. supra pour les conditions de réalisation)..La quantification permet de faire le diagnostic des S β +thalassémies, de suivre l'efficacité transfusionnelle chez les patients transfusés, et d'observer l'augmentation du pourcentage d'Hb foétale suite à la mise en route d'un traitement de fond.
- Étude génotypique de l'Hb, haplotype, caractérisation des α - et β -thalassémies.
- Recherche d'un déficit en G6PD et activité de la pyruvate kinase (PK) (ou hexokinase) qui sert de référence.
- Hémogramme complet avec numération des réticulocytes permettant de suivre l'évolution de l'anémie par rapport au taux d'Hb de base ainsi que l'érythropoïèse.
- Groupe, phénotype érythrocytaire étendu, RAI. Le dossier transfusionnel des patients doit tenir compte des antécédents transfusionnels (RAI positive).
- Ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique complet, LDH, acide urique,
- Calcémie, phosphorémie, dosage de 25-OH D3 (carence en vitamine D fréquente).
- Bilan martial : ferritinémie, fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine, récepteurs solubles de la transferrine.
- Sérologies VHB, VHC, VIH, CMV, HTLV, érythrovirus (parvovirus B19), ainsi que toxoplasmose et rubéole pour les femmes.
- Recherche de protéinurie sur bandelette urinaire.

- ▶ En cas de positivité, protéinurie sur échantillon rapporté à la créatininurie.
- ▶ En cas de négativité, recherche de microalbuminurie.

La protéinurie est pathologique lorsqu'elle est $> 0.3\text{g}/24\text{h}$. Un dosage sur les urines de 24 heures est effectué chaque fois que possible. Quand le recueil sur 24 heures n'est pas possible, le rapport protéinurie/créatinurie (en mg/mmolC) permet d'estimer ces valeurs à partir du dosage de la protéinurie et de l'ionogramme urinaire sur un échantillon.

- Électrophorèse des protides.
- Bilan lipidique et vitesse de sédimentation. La présence fréquente d'une hypocholestérolémie en raison de l'hémolyse et le défaut de déformabilité gênent l'interprétation de ces examens.
- Le dosage d'haptoglobine n'a pas d'intérêt, il est toujours effondré.

B/ Imagerie

- Radiographies :
 - ▶ Radiographie de thorax initiale puis selon la symptomatologie
 - ▶ Radiographies des hanches et des épaules initiales puis selon la symptomatologie
 - ▶ Radiographies du rachis selon la symptomatologie
- IRM des hanches et des épaules en cas de douleurs permanentes, d'une gêne fonctionnelle, ou d'une limitation d'amplitude. Cela permet de découvrir les ostéonécroses aux stades précoces et de proposer un traitement conservateur.
- Échographie abdominale pour recherche de lithiase biliaire et évaluation initiale de la taille de la rate et de la morphologie rénale. La recherche de lithiase vésiculaire sera effectuée tous les ans (indication opératoire à froid).

C/ Autres examens

- ECG et échographie cardiaque pour évaluation de la fonction ventriculaire gauche, de la valve tricuspide et recherche d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Ces examens sont effectués initialement puis en suivi régulier en cas d'anomalie (cf. chapitre 3.5.5 atteintes cardiaques) ;
- Exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure du coefficient de diffusion du CO (DLCO), gazométrie artérielle et test de marche de 6 minutes. Elle est réalisée lors du bilan initial pour servir d'examen de référence, puis devant la présence ou l'aggravation d'une dyspnée ou après un syndrome thoracique (après un délai de 3 mois) ;
- Oxymétrie nocturne et/ou polysomnographie nocturne en cas de déclenchement nocturne de crises vaso-occlusives (CVO), de priapisme ou de ronflements ;
- Consultation ophtalmologique annuelle pour acuité visuelle, examen rétinien complet en ophtalmoscopie indirecte aux 3 miroirs (V3M), complété éventuellement par une angiographie à la fluorescéine. Les traitements et la fréquence de suivi seront adaptés en fonction des lésions (minimum 1 fois par an) ;
- Consultation stomatologique annuelle pour recherche de foyers dentaires.

2.5.2.2 Examens à réaliser au cas par cas selon la symptomatologie

- Consultation ORL à la recherche d'hypertrophie amygdalienne et d'infections fréquentes. En cas d'angines à répétition ou de désaturation nocturne, une intervention chirurgicale peut être proposée. En présence de vertiges, d'un syndrome vestibulaire, d'une hypoacousie cette consultation doit être systématique ;
- AngioIRM cérébrale ou angioTDM avec étude du polygone de Willis. En l'absence de données d'étude chez l'adulte, il n'existe pas de consensus sur les indications. Ces examens sont proposés en cas de céphalées, d'antécédent d'accidents neurologiques ou de nécessité d'un traitement anticoagulant ;
- Écho-doppler transcranien. Cet examen reste l'examen de référence chez l'enfant pour la recherche de macrovasculopathie. Non évalué chez l'adulte, sa réalisation est parfois difficile en raison de la fermeture des fenêtrures osseuses.

2.5.2.3 Autres évaluations selon les cas

- Évaluation psychologique. Il existe fréquemment des syndromes anxio-dépressifs sous-évalués chez ces patients. La prise en charge et le traitement éventuel peuvent améliorer d'une part la fréquence des crises et d'autre part, la gestion de la douleur.
- Orientation sociale et professionnelle avec éventuelle adaptation du poste de travail, des études entreprises, du logement et de son accessibilité. La nécessité de constituer un dossier soumis à la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) devrait être évaluée annuellement.

2.6 Conseil génétique

2.6.1 Caractéristiques générales

La drépanocytose est une maladie chronique grave réduisant notablement la qualité de vie personnelle et sociale. Son évolution est émaillée de complications dont beaucoup peuvent être prévenues.

Un conseil génétique est utile et doit être proposé aux couples à risque. Son principal objectif est de donner aux parents toutes les informations leur permettant d'exercer un libre choix éclairé et le cas échéant, de recourir au diagnostic prénatal.

Quels couples adresser en consultation de conseil génétique ?

- Patients présentant une hémoglobine anormale (HbS, HbC).
- Patients présentant un taux élevé d'Hb A2 (suspicion de β -thalassémie mineure).
- Patients présentant une microcytose définie selon l'âge, sans carence en fer. Chez les patients ayant un taux normal d'HbA2, un volume globulaire moyen (VGM) bas fait évoquer une α -thalassémie mais un trait β -thalassémique peut aussi se présenter sous cet aspect.
- Patients présentant un taux élevé d'HbF.

Pour que les couples puissent exercer un choix éclairé, le dépistage par électrophorèse d'Hb doit être systématiquement proposé le plus tôt possible aux populations concernées.

2.6.2 Quelles populations dépister ?

Le dépistage doit être proposé en particulier aux nouveaux arrivants et aux sujets originaires des pays où la fréquence de la drépanocytose est élevée. Elle est particulièrement fréquente en Afrique, notamment en Afrique intertropicale (1 personne sur 4 est porteuse du gène S), dans les Antilles (1 personne sur 8), en Amérique du Nord (États-Unis) et en Amérique du Sud (Brésil).

Elle existe également dans les pays méditerranéens du Sud (Algérie, Maroc, Tunisie), et du Nord en Sicile, en Grèce et dans tout le Moyen-Orient particulièrement dans la péninsule arabique. Elle est également fréquente dans le sous-continent indien. Enfin, en raison des migrations de populations de ces régions vers l'Europe de l'Ouest, la drépanocytose est maintenant présente en Europe.

Le dépistage des 2 membres du couple est nécessaire.

2.6.3 Le dépistage chez les femmes enceintes

Le dépistage ciblé de la drépanocytose chez les femmes enceintes des pays ou des régions à forte prévalence de la maladie devrait être généralisé à l'ensemble du territoire national, DOM/TOM et France métropolitaine.

Si la femme enceinte est porteuse (AS) ou atteinte d'un SDM, il faut penser à réaliser une étude de l'hémoglobine chez son conjoint.

Ce dépistage doit être le plus précoce possible au cours de la grossesse, voire si possible avant la grossesse, pour permettre aux couples de prendre leur décision dans les meilleures conditions.

- Le recours au diagnostic pré-implantatoire (DPI) peut être envisagé. Seuls quelques centres sont agréés en France métropolitaine pour sa réalisation.
- Le recueil de sang placentaire à visée thérapeutique doit être systématiquement envisagé chez les nouveaux-nés sains issus des mêmes parents qu'un enfant homozygote.

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

- Gestion rapide et optimale des crises vaso-occlusives et surtout de la douleur
- Détection précoce et traitement des autres complications aiguës.
- Prévention, dépistage et traitement précoces des complications chroniques.
- Discussion d'un traitement de fond en fonction de la symptomatologie.
- Appréciation permanente du retentissement psychologique et des conséquences sociales et professionnelles de la maladie.
- Amélioration de la longévité et de la qualité de vie des patients.

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge est effectuée par une équipe pluridisciplinaire coordonnée par un médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose, idéalement dans un réseau de soins. Elle comporte une part essentielle de prévention et d'éducation (cf. chapitre 3.10).

Le traitement et la prise en charge des complications aiguës et chroniques de l'adulte drépanocytaire fait intervenir un grand nombre de professionnels de santé spécialisés :

- Pour une prise en charge régulière : interniste, hématologue, médecin généraliste, urgentiste, radiologue, néphrologue, cardiologue, neurologue, urologue, ophtalmologue, gastro-entérologue, ORL, stomatologue, gynécologue, pneumologue, dermatologue, hémobiologiste, psychologue et psychiatre, infirmier, masseur-kinésithérapeute, intervenants sociaux.
- Pour une prise en charge plus ponctuelle : anesthésiste-réanimateur, chirurgien viscéral, orthopédiste ou plasticien, généticien, hématologue spécialiste de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, médecin de médecine physique et rééducation.

Le médecin généraliste est impliqué dans la prise en charge globale du patient et notamment la conduite du programme vaccinal, la surveillance des complications et le soutien psychologique.

3.3 Continuité et coordination des soins

La situation est très différente selon que l'adulte pris en charge vient d'un service de pédiatrie avec un suivi régulier ou s'il n'a pas bénéficié d'un suivi et d'une évaluation médicale de qualité.

Il faut assurer la continuité des soins :

- Dans le temps :

Le passage de la pédiatrie à la médecine pour adulte constitue un moment délicat. Une rupture du suivi à ce moment là, même transitoire, est toujours délétère,

Ce passage doit donc être anticipé et progressif, à un rythme adapté à la demande du patient sans exclure la famille et organisé par les deux équipes soignantes concernées. Une période de suivi conjoint peut se révéler utile.

- Dans l'espace :

Il est souhaitable que le patient soit porteur d'un document dans lequel sont indiquées les principales informations le concernant : les antécédents, le type de la drépanocytose, le chiffre habituel de l'hémoglobine, les consignes transfusionnelles,...

Ainsi, en cas de voyage ou d'hospitalisation dans un autre centre que celui qui assure le suivi habituel, il y aura continuité dans la prise en charge.

Le ministère de la santé en collaboration avec les centres de référence et les associations de patients a élaboré une carte de soins et d'urgence ainsi qu'une brochure d'information et de conseils qui constituent un lien minimal entre professionnels prenant en charge les patients atteints de SDM. Ces cartes sont remises aux patients par le médecin du centre de référence ou de compétence.

Une coordination doit être mise en place :

- Avec la prise en charge en ville :

Le médecin traitant doit être régulièrement tenu informé de l'évolution de la maladie, des résultats des examens et de la stratégie thérapeutique mise en place.

Un contact peut être utile avec les médecins du travail et la MDPH.

- À l'intérieur de l'hôpital :

Le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose coordonne le suivi et doit assurer la liaison avec les autres spécialités (ophtalmologue, dermatologue, orthopédiste, néphrologue, gynécologue-obstétricien,...) et éventuellement avec le service social et le psychologue.

3.4 Prise en charge des complications aiguës

3.4.1 Crise vaso-occlusive

3.4.1.1 Caractéristiques générales

La crise douloureuse constitue la manifestation clinique la plus fréquemment rencontrée chez l'adulte drépanocytaire. C'est la première cause d'hospitalisation des patients adultes drépanocytaires.

Elle se manifeste par l'apparition soudaine de douleurs articulaires ou osseuses très intenses dépassant les capacités d'endurance des patients et les possibilités thérapeutiques disponibles en ville.

Elle doit toujours être considérée comme source ou résultante possible de problèmes graves. Elle représente dans tous les cas pour le patient une situation d'échec, source d'angoisse majeure et parfois de syndrome dépressif.

Plusieurs points sont essentiels :

- La recherche d'un point d'appel infectieux et de facteurs favorisants est systématique.
- En cas d'hospitalisation, la surveillance doit être rigoureuse car l'évolution rapide vers un syndrome thoracique aigu n'est pas rare et peut mettre en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement adapté,
- Il faut instaurer un traitement antalgique rapide et efficace.

La douleur chez le patient drépanocytaire peut être révélatrice d'une autre complication. Ainsi, toute douleur abdominale doit faire rechercher une autre cause qu'une CVO, en particulier une cholécystite ou une pyélonéphrite.

3.4.1.2 Prise en charge d'un patient douloureux, non soulagé par son traitement antalgique habituel

1) En premier lieu

S'assurer qu'il s'agit bien d'une CVO simple sans signe de gravité (cf. tableau I ci-dessous) et rechercher une infection intercurrente.

Tableau I

Signes de gravité chez un patient adulte drépanocytaire

- Tout signe de gravité respiratoire (cf. tableau IV)
- Tout signe neurologique ou altération de la conscience
- Fièvre élevée > 39°C
- Signes d'intolérance d'une anémie aiguë
- Signes de défaillance hémodynamique
- Défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, HTAP)
- Description par le patient du caractère inhabituel de la crise

NB : la grossesse constitue une situation à risque

2) Traitement de la crise douloureuse à domicile

- Hydratation orale, 2 à 3 litres d'eau et 0,5 litre d'eau de Vichy par jour, éviter les sodas.
- Repos dans un lieu calme et chaud.
- Antalgiques de palier II mais pas de produits morphiniques à domicile.
- Arrêt de l'activité et réévaluation à 24 heures de la douleur et des signes de gravité.
- Le patient doit être adressé à l'hôpital si la douleur ne cède pas ou s'il existe un des éléments indiqués dans le tableau II.

Tableau II

**Indications d'hospitalisation
pour un patient adulte drépanocytaire**

- Tout facteur de gravité (cf. tableau I)
- Échec des antalgiques de niveau II à posologie optimale
- Tout signe inhabituel dans une CVO simple
- Tout signe fonctionnel pulmonaire
- Douleur abdominale aiguë
- Malade isolé, sans aide ni surveillance extérieure
- Impossibilité d'assurer une hydratation correcte (vomissements, diarrhée...)

3) Cas particulier des douleurs abdominales chez l'adulte

La CVO est rarement la cause de douleurs abdominales, contrairement à la situation chez l'enfant. La constipation est très fréquente en raison de la prise d'antalgiques de palier II et de l'immobilisation. Les autres causes de douleur abdominale doivent être systématiquement recherchées (Tableau III).

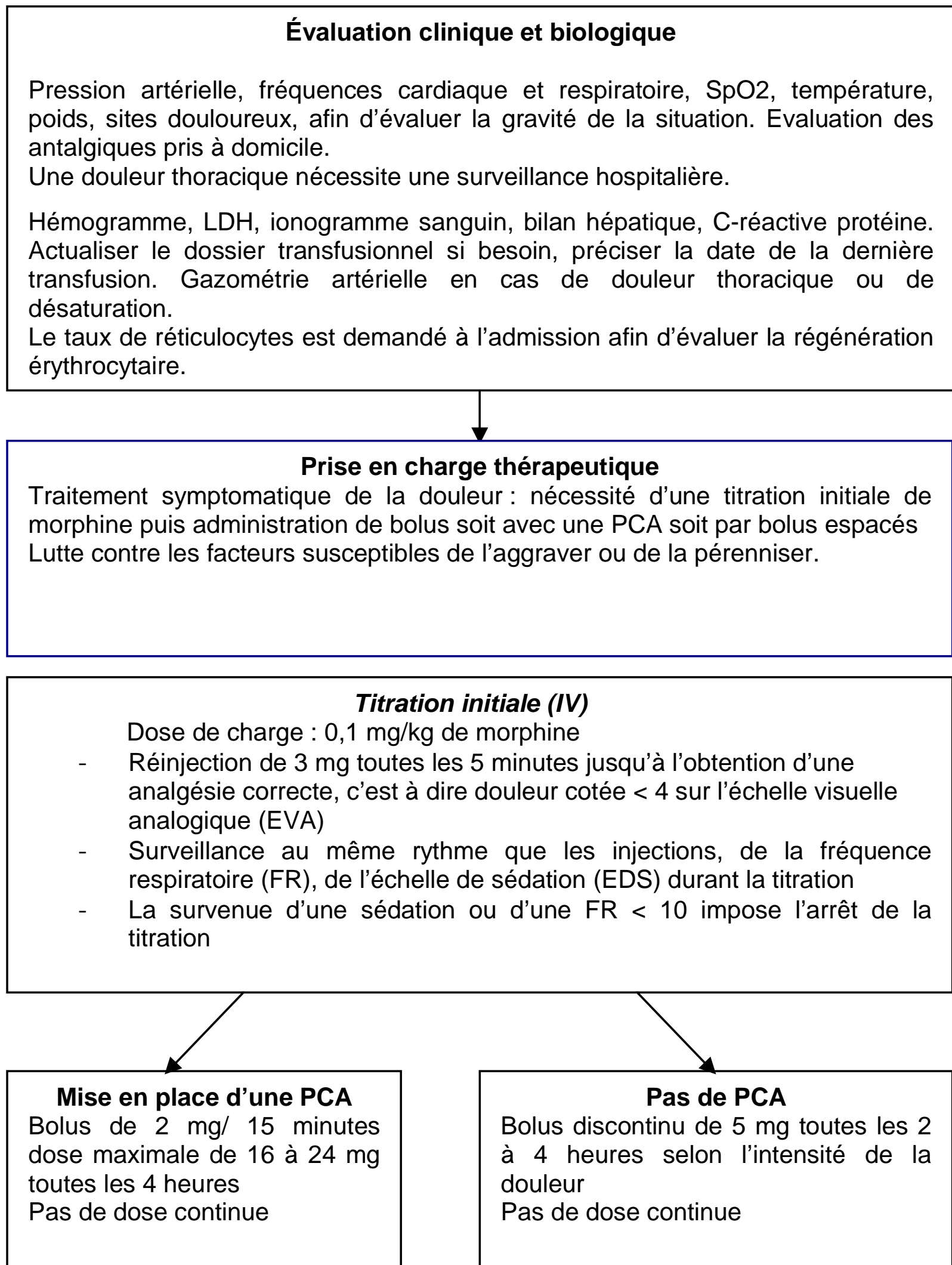
Tableau III

**Causes des douleurs abdominales
chez un patient adulte drépanocytaire**

- Lithiase vésiculaire compliquée (cholécystite, angiocholite...)
- Pyélonéphrite aiguë
- Iléus réflexe en réaction à une vaso-occlusion rachidienne ou à la prise d'opioïdes
- Séquestration splénique ou hépatique
- Ulcère gastroduodéal (prise fréquente d'anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- Pancréatite aiguë
- Insuffisance cardiaque droite
- Infections (virales, paludisme...)
- Autres causes de douleur abdominale non imputables à la drépanocytose notamment gynéco-obstétricales chez la femme,

En présence de signes de gravité, il convient de discuter un transfert médicalisé à l'hôpital.

3.4.1.3 Gestion de la crise vaso-occlusive à l'hôpital



3.4.1.4 Traitements adjuvants

- Hydratation : les patients étant souvent déshydratés, une hydratation efficace par voie veineuse est nécessaire jusqu'à la fin de la crise.
- Antalgique : paracétamol et/ou néfopam chlorhydrate.
- Alcalinisation : 1/2 litre d'eau de Vichy/jour par voie orale.
- Apport systématique de 10 mg/jour d'acide folique per os.
- Anticoagulation préventive : en cas d'alitement permanent.
- Oxygénothérapie : en cas de douleurs thoraciques ou de saturation basse ($SpO_2 < 96\%$), l'oxygénothérapie sera adaptée aux résultats des gaz du sang (discordance entre la saturation transcutanée et gazométrie possible). L'objectif est d'obtenir une $SpO_2 > 97\%$. Les patients gardent habituellement une oxygénothérapie jusqu'à la sortie.
- Transfusion ou échange transfusionnel : la majorité des crises vaso-occlusives ne requièrent pas de transfusion. Le chiffre d'hémoglobine varie selon les patients, il faut donc connaître leur taux de base. Tant qu'une anémie est bien tolérée et que la crise s'améliore, il n'y a pas lieu de retenir cette indication.

Aucune prescription de morphinique à domicile lors de la sortie d'hospitalisation

3.4.2 Syndrome thoracique aigu (STA)

3.4.2.1 Caractéristiques générales

Le STA est défini par l'association d'un infiltrat pulmonaire radiologique nouveau qui peut apparaître 24 à 48 heures après un ou plusieurs des symptômes suivants : toux, fièvre, dyspnée aiguë, expectoration, douleur thoracique ou anomalies auscultatoires (râles crépitants ou souffle tubaire, diminution de murmure vésiculaire).

L'existence de tout symptôme respiratoire doit faire évoquer le diagnostic de STA et rend nécessaire une hospitalisation immédiate qui ne doit pas être retardée par la réalisation d'examens complémentaires.

Les mécanismes physiopathologiques du STA sont complexes et intriqués : hypoventilation alvéolaire, embolie graisseuse ou cruorique, vaso-occlusion, thrombose in situ et infection.

Les facteurs favorisant l'apparition d'un STA sont les suivants :

- Hypoventilation alvéolaire liée à douleur thoracique pariétale, chirurgie abdominale ou gynécologique, grossesse et post-partum, surdosage morphinique, pathologie hépato-biliaire.
- Infectieux : tout processus infectieux.
- Surcharge vasculaire pulmonaire : insuffisance cardiaque, HTAP.
- Prise de corticoïdes

3.4.2.2 Prévention du STA

- Action efficace et rapide sur la douleur, en particulier thoracique.
- Surveillance rapprochée de la fréquence respiratoire (FR) sous morphine (la FR doit être > 10/min).
- Maintien d'un niveau optimal de volémie et d'oxygénation.
- Gestion optimale de toute anesthésie générale : hydratation, antalgiques, réchauffement (bloc, chirurgie et salle de réveil), parfois transfusion (cf. chapitres 3.6.2 et 3.7.1).
- Spirométrie incitative préventive en cas de douleur thoracique, grossesse, chirurgie abdominale.
- Prévention de la récurrence : en cas de syndrome thoracique grave un traitement de fond par hydroxycarbamide ou un programme transfusionnel peut être discuté.

3.4.2.3 Prise en charge du STA avéré

Il faut poser en permanence deux questions : indication à modifier le traitement entrepris ? Indication à transférer en secteur de soins intensifs ? La rapidité potentielle de l'aggravation doit être prise en compte et impose une surveillance rapprochée.

Tableau IV

Critères de gravité

Cliniques :

FR > 30/mn ou FR < 10/min en l'absence de surdosage morphinique, respiration superficielle, difficulté de parole, troubles de conscience, anomalies auscultatoires étendues, insuffisance cardiaque droite.

Paracliniques :

Gazométrie : hypoxie avec une PaO₂ < 60mmHg, ne pas se contenter de la saturation en O₂ par oxymétrie de pouls (SpO₂), pH acide, atteinte pulmonaire radiologique étendue.

3.4.3.4 Traitement

- Hydratation
- Oxygénothérapie : à adapter selon la SpO₂ transdermique (à maintenir au dessus de 96 %) ou la gazométrie en cas de signes de gravité, afin d'obtenir une SaO₂ ≥ 98 %.
- Analgésie : l'hypoventilation souvent notée lors des syndromes thoraciques est en rapport avec la douleur pariétale. Un traitement efficace et rapide de la douleur contribue à son amélioration.
- Traitement de l'anxiété ; hydroxyzine, 25 à 100 mg par jour selon la tolérance.
- Les benzodiazépines sont à éviter car en association avec les morphiniques, elles peuvent favoriser la dépression respiratoire.
- Une prise en charge psychologique par l'équipe soignante (si nécessaire par un spécialiste) doit être systématique.
- Kinésithérapie respiratoire : travail d'ampliation thoracique à l'aide de Respiflow®.
- Antibiothérapie si fièvre :
 - Si pneumopathie peu grave : amoxicilline 3 g/jour en intraveineux (IV) (alternative en cas d'allergie: télithromycine, 2 cp/j en 1 prise)
 - Si pneumopathie sévère (choc, ventilation assistée, passage en réanimation) : association amoxicilline 3 g/jour IV + spiramycine IV 1,5 MUI x 3/j.
 - Le relais oral (amoxicilline 3 g/j ± spiramycine 3 MUI x 3/j, ou télithromycine 2 cp/j en 1 prise, durée totale 7 jours) doit être envisagé si les critères suivants sont présents depuis au moins 24 heures : fièvre ≤ 38,3 °C, FR < 25/mn, pression artérielle systolique > 90mmHg, SaO₂ > 92 %, fréquence cardiaque < 100/mn, prise orale possible.
- Transfusion ou échange transfusionnel selon le taux d'Hb et en l'absence d'antécédent d'hémolyse retardée posttransfusionnelle :
 - ▶ *Indications :*
 - Présence d'un signe de gravité.
 - Patient en programme transfusionnel au long cours.
 - Anémie avec Hb < 6 g/dl mal tolérée.
 - Absence de toute amélioration après 72 heures.
 - Femme enceinte ou en post-partum immédiat, période post-opératoire

- Présence d'un sepsis grave.
- ▶ *Modalités :*
 - Sang phénotypé, compatibilisé.
 - Transfusion simple si Hb basse.
 - Exsanguino-transfusion partielle dans les autres cas .
 - Sans jamais trop augmenter le taux d'hémoglobine (en fonction du chiffre de référence du patient, sans dépasser 11g/dl d'Hb).
 - Il est nécessaire de répéter les échanges transfusionnels en l'absence d'amélioration ou en cas de persistance de signes de gravité ou de majoration des besoins en oxygénothérapie.

3.4.3 Priapisme

3.4.3.1 Caractéristiques générales

Le priapisme est une complication fréquente de la drépanocytose, touchant 6 % des enfants et 42 % des adultes. Il se définit comme une érection anormalement prolongée, très rarement secondaire à l'activité sexuelle, et qui ne disparaît pas même après éjaculation. Le priapisme se manifeste selon deux modes :

- priapisme intermittent, spontanément résolutif en moins d'une heure
- priapisme aigu, se prolongeant plus d'une heure.

Sa prise en charge constitue une urgence car la prolongation du priapisme peut conduire à une impuissance irréversible par ischémie puis sclérose des corps caverneux.

Des explications concernant cette complication doivent être systématiquement et préventivement données à tous les patients drépanocytaires de sexe masculin afin de la repérer et de la traiter précocement, ce qui permet d'éviter des séquelles désastreuses sur le plan psychologique.

Les patients ayant eu des priapismes doivent, dans la mesure du possible et de leur acceptation, être formés à pratiquer l'autoinjection d'étiléfrine en intracaverneux à l'aide de stylo injecteur.

La prise en charge du priapisme prolongé se fait au mieux dans un centre hospitalier. La chirurgie ne doit être envisagée qu'en dernier recours.

Schéma récapitulatif de prise en charge du priapisme aigu

Durée	Conduite à tenir
< 1 heure	Étiléfrine orale (20 à 50 mg/j)
> 1 heure	Étiléfrine intracaverneuse (10 mg), à répéter après 20 min si besoin ; prise en charge hospitalière en urgence
> 3 heures ou échec	Drainage sans lavage évacuation par pression manuelle douce sans aspirer jusqu'à avoir du sang rouge puis injection d'étiléfrine et échange transfusionnel en urgence ; en cas d'échec, discuter l'indication chirurgicale

3.4.3.2 Protocole de prise en charge réalisable à domicile pour un priapisme intermittent (< 1 heure)

Le traitement efficace du priapisme intermittent doit permettre d'éviter le passage en priapisme aigu ou la récurrence.

- En l'absence d'un traitement de fond déjà instauré par étiléfrine (hors AMM, non validé par l'Afssaps), débuter par une dose per os de 20 à 50mg/j (soit 4 à 10 cp/jour sans dépasser 6 cp en une seule prise), dès que les épisodes intermittents apparaissent, en privilégiant la prise vespérale.
- L'étiléfrine est contre-indiquée en cas de glaucome à angle fermé, d'insuffisance coronarienne, d'hypertension artérielle, d'hyperthyroïdie, de troubles du rythme surtout ventriculaires, d'hypertrophie prostatique avec rétention d'urine, de phéochromocytome, de myocardopathie obstructive.
- Dès les premiers symptômes, des exercices musculaires des membres inférieurs (flexion-extension des cuisses, montée et descente des escaliers) peuvent parfois faire disparaître le priapisme (par un mécanisme de vol vasculaire).
- En cas de persistance les patients peuvent pratiquer une auto-injection d'étiléfrine.

3.4.3.3 Prise en charge hospitalière en urgence pour un priapisme aigu prolongé :

- Il faut d'abord évaluer le temps écoulé depuis le début du priapisme.
 - Si entre 1 à 3 heures : injection intracaverneuse de 10 mg d'étiléfrine (soit une ampoule de 1 ml dans une seringue à insuline), à répéter 20 min plus tard si une détumescence ne se produit pas.

Quand faut-il pratiquer une injection intra-caverneuse ?

- Quand le priapisme dure plus d'une heure.
- Quand un épisode ne cède pas au bout d'une heure après une prise orale d'étiléfrine (4 à 6 cp).

- Si > à 3 heures ou échec des injections : il faut d'abord drainer les corps caverneux en provoquant un écoulement du sang par pression manuelle douce sans aspirer ni laver (ce qui majorerait le risque de fibrose). De couleur noire au début, le sang, doit ensuite devenir rouge vermillon. Injecter alors l'étiléfrine à l'aide de l'aiguille laissée en place. Les injections peuvent être renouvelées de façon régulière si la réponse au traitement est temporaire.

Nécessité d'un transfert pour une prise en charge hospitalière en cas de priapisme aigu ne cédant pas à l'injection intracaverneuse d'étiléfrine

- Les mesures thérapeutiques habituelles d'une CVO sont appliquées et un échange transfusionnel effectué en l'absence de contre-indication.
- Les traitements suivants sont inutiles voire néfastes : adrénaline, héparine locale, corticoïdes locaux ou généraux, pansement compressif, glace.

En dehors de l'épisode aigu :

- Traitement hormonal : un anti-androgène tel que la cyprotérone à la dose de 100 mg/j pour une durée maximale de 15 jours ou un inhibiteur de la 5-alpha réductase tel que le finastéride (1cp x 3/j) peuvent être proposés (hors AMM, non validé par l'Afssaps). En cas de récurrence, une prise intermittente peut être proposée.
- Prise en charge psychologique.

3.4.3.4 Mesures complémentaires recommandées :

- Rechercher un facteur favorisant :
 - désaturation nocturne (réaliser un enregistrement de l'oxymétrie nocturne à domicile),
 - apnées du sommeil,
 - hypertrophie amygdalienne obstructive, asthme,
 - hyperviscosité sanguine (hémoglobine trop élevée, Hb > 11g/dl),
 - atteinte rénale (tubulopathie distale ou atteinte glomérulaire),
 - déshydratation (alcool, chaleur,...),
 - consommation de tabac ou de haschisch,
- Oxygénothérapie nocturne à domicile à discuter, même en l'absence de désaturation nocturne avérée (prestation non remboursée).
- Programme de saignées en cas d'hyperviscosité sanguine.
- Consultation spécialisée pour évaluation du retentissement et apprentissage des auto-injections intracaverneuses d'étiléfrine.

3.4.4 Anémie mal tolérée

Chez les patients drépanocytaires homozygotes, l'hémoglobine est comprise entre 7 et 9 g/dl avec une tolérance satisfaisante au repos. L'hémoglobine est parfois plus élevée, surtout chez les patients hétérozygotes composites SC et Sβ+.

L'aggravation aiguë de l'anémie (définie par une baisse de 2 g/dl et plus par rapport aux valeurs de base) représente une urgence diagnostique. La signification d'une anémie chronique sévère est complexe. Une baisse durable de l'hémoglobine doit faire rechercher en premier lieu un syndrome inflammatoire chronique ou un début d'insuffisance rénale glomérulaire (protéinurie) et/ou tubulaire (acidose). Plus rarement elle peut être liée à des troubles carenciels ou des hémolyses aggravées (mécaniques, immunologiques,...)

L'évaluation n'est possible que si l'on connaît le chiffre d'hémoglobine habituel du patient, qui varie de ±1 g/dl à l'état basal.

Il faut donc rechercher la cause :

- La régénération des globules rouges (GR) est très rapide chez les patients drépanocytaires (demi-vie d'environ 15 jours contre 120 pour un GR normal). De ce fait, les conséquences d'une modification de l'érythropoïèse sont rapidement mesurables.
- L'interprétation se fait en analysant les données cliniques et biologiques :

- éventuel séjour en zone impaludée, traitement habituel et son observance, transfusion récente, fièvre, splénomégalie, tolérance de l'anémie.
- importance de la baisse de l'Hb par rapport aux chiffres habituels, rapidité de la baisse, chiffre de réticulocytes, taux de LDH, éventuelle atteinte des autres lignées, et chez les patients transfusés, taux des hémoglobines A et S ou C mesuré par HPLC.

L'aggravation de l'anémie peut être :

- aiguë ou progressive.
- de mécanisme périphérique, due à une accentuation de l'hémolyse ou à une spoliation par hémorragie ou séquestration splénique;
- de mécanisme central par altération de l'érythropoïèse.

La numération des réticulocytes fournit une orientation en faveur de l'un ou l'autre de ces mécanismes.

**Causes les plus fréquentes d'aggravation de l'anémie
selon que la réticulocytose soit élevée ou basse**

Réticulocytose élevée

Accentuation de l'hémolyse :

- Accident transfusionnel
- Accès palustre
- Anémie hémolytique auto-immune
- CVO

Syndrome hémorragique

Séquestration splénique ou hépatique

Réticulocytose basse

Carence en folates

Carence en fer

Syndrome inflammatoire

Infection à parvovirus B19

Insuffisance rénale

Toxicité médicamenteuse
(hydroxycarbamide)

Nécrose médullaire

Une aggravation aiguë de l'anémie nécessite une prise en charge hospitalière.

3.4.5 Complications neurologiques

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) surviennent principalement dans l'enfance et concernent 10 à 15 % des patients drépanocytaires homozygotes. L'atteinte des gros vaisseaux cérébraux (macrovasculopathie) est la complication neurologique la plus fréquente. Le dépistage se fait dans l'enfance par la réalisation de doppler transcranien avec mesure de la vitesse des artères cérébrales. Les patients présentant une vasculopathie cérébrale bénéficient d'un traitement de fond par programme d'échange transfusionnel au long cours.

À l'âge adulte ce sont les hémorragies cérébrales par rupture d'anévrisme et les AVC distaux sans anomalie des gros vaisseaux qui prédominent. On rattache au groupe des AVC les accidents de surdité subite, de syndrome vestibulaire aigu et d'atteinte des gros vaisseaux rétiniens.

Tout patient ayant une suspicion d'AVC doit bénéficier d'un échange transfusionnel, sauf en cas de notion d'accident transfusionnel antérieur grave, et en prenant en compte d'éventuelles difficultés transfusionnelles. Si l'AVC est récent (< 3 heures), le patient doit être adressé dans une unité neuro-vasculaire où les actes transfusionnels peuvent être effectués sans délai.

L'examen de référence reste l'angiIRM cérébrale, mais dans l'urgence en cas de céphalées inhabituelles ou de suspicion d'AVC, on préconise une TDM cérébrale avec injection.

Mesures complémentaires recommandées :

- Évaluation des séquelles psychomotrices.
- Rééducation fonctionnelle, kinésithérapie, orthophonie, orthèses,...
- Psychothérapie de soutien, adaptation de la situation socio-professionnelle.

3.4.6 Complications infectieuses

Tout état infectieux prédispose les patients aux complications vaso-occlusives. Les foyers infectieux ORL et dentaires doivent être recherchés systématiquement car la présence d'une réaction inflammatoire, même locale, provoque la recrudescence des crises. L'antibioprophylaxie se fait selon les recommandations habituelles pour les sujets à risque.

Toute fièvre (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou frissons) doit faire envisager un risque d'infection bactérienne par un germe encapsulé (pneumocoque, haemophilus) ou des salmonelles. Ce risque lié à une asplénie fonctionnelle est cependant plus faible chez l'adulte que chez le jeune enfant (< 5 ans) sauf chez les patients séropositifs pour le VIH.

Un état de choc septique impose un transport médicalisé pour une hospitalisation en urgence afin de débiter immédiatement un traitement antibiotique par voie parentérale ayant une efficacité antipneumococcique (amoxicilline ou ceftriaxone).

3.4.6.1 Cholécystite, angiocholite

Du fait de l'hémolyse chronique les lithiases biliaires sont très fréquentes (15 à 30 % avant 20 ans et 50 à 60 % après). Leur dépistage est facile par échographie abdominale.

Il semble raisonnable de proposer une cholécystectomie par coelioscopie dans de bonnes conditions « à froid » avant la survenue des complications infectieuses ou autres.

3.4.6.2 Infections urinaires

Les infections urinaires sont fréquentes chez les patientes drépanocytaires. Les cystites ne doivent pas bénéficier d'un traitement minute en raison de la fréquence des récurrences, des pyélonéphrites et des infections à germes résistants.

3.4.6.3 Paludisme

Le paludisme est une des premières causes de mortalité (par anémie aiguë et défaillance multiviscérale) chez les patients qui effectuent un séjour en zone d'endémie.

Seuls les hétérozygotes AS et AC ont une mortalité réduite en cas de paludisme à *P. Falciparum* avant l'âge de 5 ans. Ils doivent bénéficier d'un traitement préventif systématique (non remboursé).

3.5 Prise en charge des complications chroniques

3.5.1 Atteintes ostéo-articulaires

3.5.1.1 Manifestations aiguës

L'os est la cible privilégiée des CVO. Durant les crises, tous les os et /ou articulations de l'organisme peuvent être atteints. Chez l'adulte, les os longs, les vertèbres, les côtes et le sternum sont les plus souvent touchés.

À l'examen clinique, la douleur est spontanée et de type inflammatoire, évoluant par paroxysmes. La palpation osseuse et la mobilisation sont très douloureuses. Il peut exister des signes inflammatoires locaux en regard de l'os atteint. La fièvre est parfois élevée, en l'absence d'infection. Lorsque la crise atteint les épiphyses, on peut observer des douleurs et un épanchement articulaire réactionnel le plus souvent mécanique (< 1000 cellules/mm³ et polynucléaires neutrophiles < 25).

Dans les CVO osseuses typiques les radiographies osseuses n'apportent pas d'informations utiles.

3.5.1.2 Infections ostéo-articulaires

L'os drépanocytaire est le siège de micronécroses qui peuvent favoriser la greffe bactérienne. Ainsi, une infection osseuse complique souvent une bactériémie. Les arthrites septiques sont plus rares.

Staphylococcus aureus et salmonelles sont les germes les plus souvent en cause en France.

Cette complication nécessite une prise en charge hospitalière.

3.5.1.3 Atteintes articulaires chroniques

Il s'agit d'ostéonécroses aseptiques (ONA) épiphysaires touchant principalement la tête fémorale mais la tête humérale peut également être atteinte ainsi que les autres articulations.

L'ONA survient chez 15 à 40 % des adultes. Son incidence augmente avec l'âge. Bilatérale dans la moitié des cas, elle est parfois asymptomatique.

C'est une complication grave. Près de 85 % des patients drépanocytaires avec ONA de hanche débutante symptomatique nécessitent un remplacement prothétique à 5 ans.

En cas de douleurs mécaniques persistantes, en particulier de siège inguinal ou localisées aux épaules l'IRM permet un diagnostic précoce d'ONA lorsque les radiographies standards (hanche ou épaule de face et profil et bassin de face) sont normales ou objectivent des anomalies à préciser.

La réalisation systématique d'une IRM n'est pas indiquée chez un patient drépanocytaire asymptomatique.

3.5.2 Ulcères cutanés

Les ulcères cutanés drépanocytaires représentent une complication très invalidante, dont l'évolution est souvent prolongée. Leur retentissement fonctionnel et psycho-social ne doit pas être sous-évalué. Dermatologue et orthopédiste peuvent être associés au médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

Les ulcères sont le plus souvent situés aux membres inférieurs, dans la région péri-malléolaire. En pratique, il existe deux tableaux différents : celui des ulcères de taille réduite, cicatrisant en quelques semaines ou mois, et celui des ulcères « malins » de grande taille, pouvant persister plusieurs années, extrêmement invalidants.

Le traitement de ces ulcères cutanés n'est pas encore clairement codifié. Il fait appel aux principes généraux applicables pour les ulcères de toutes origines : vaccination antitétanique, contention, surélévation des jambes en positions assise et couchée, chaussures adaptées, repos, arrêt de travail, etc.

Réalisation pratique des soins d'ulcères cutanés

- Le rythme des pansements dépend du stade évolutif des lésions :
 - Quotidien si lésions évolutives, infectées
 - Un jour sur deux si nécessité de déterger
 - 2 à 3 fois par semaine si lésions au stade de bourgeonnement et /ou d'épidermisation
 - Anticiper la réfection du pansement si douleurs ulcéreuses intenses.
- La base du traitement local est constituée par un nettoyage à l'eau et au savon surgras puis au sérum physiologique. Une détersion manuelle est ensuite pratiquée à l'aide d'une curette ou d'une lame de bistouri, maniée délicatement par une personne entraînée. L'objectif est de retirer les dépôts fibrino-purulents pour hâter le bourgeonnement
- La détersion manuelle doit être rigoureuse, et ne peut être correctement effectuée qu'associée à un traitement anesthésique local (crème associant lidocaïne-prilocaine) voire général ((inhalation d'un mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote (MEOPA) sous surveillance hospitalière).
- Les différents types de pansements sont utilisés selon les recommandations de bon usage :
 - hydrocolloïde à tous les stades
 - alginates et hydrogels en phase de détersion
 - hydrocellulaires en phase de bourgeonnement
 - En cas de colonisation, traitement par antiseptique local (eau boriquée à 2 % ou vaseline boriquée à 2 % si présence de *Pseudomonas aeruginosa*).
- Il est préférable de s'abstenir de tous les autres topiques (antiseptiques, antibiotiques, enzymatiques...), à moins d'être certain qu'ils ne peuvent en aucun cas provoquer une agression chimique, toxique ou allergique de la peau. S'il apparaît un eczéma périulcéreux, il faut arrêter tout pansement ou adhésif ou antiseptique récemment introduit.

Si le patient reçoit un traitement par hydroxycarbamide il faut discuter une diminution ou un arrêt provisoire du traitement, en concertation avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. Lorsque la cicatrisation ne se fait pas correctement et en cas d'anémie importante, le recours à une transfusion peut être discuté.

Le principal diagnostic différentiel est celui de l'orifice fistulaire d'une ostéomyélite chronique. Un ulcère d'origine variqueuse constitue un autre diagnostic différentiel possible, pour lequel la réalisation d'un échodoppler peut s'avérer utile. Une radiographie osseuse parfois complétée par une IRM doit être faite lors du bilan initial.

Quel que soit le traitement proposé, le taux de récurrence des ulcères est élevé.

3.5.3 Atteinte rénale

La survenue d'une néphropathie chez les patients drépanocytaires homozygotes est fréquente : 40 % des patients âgés de 40 ans présentent une protéinurie et 5 à 18 % sont au stade d'insuffisance rénale. La fréquence augmente avec l'âge.

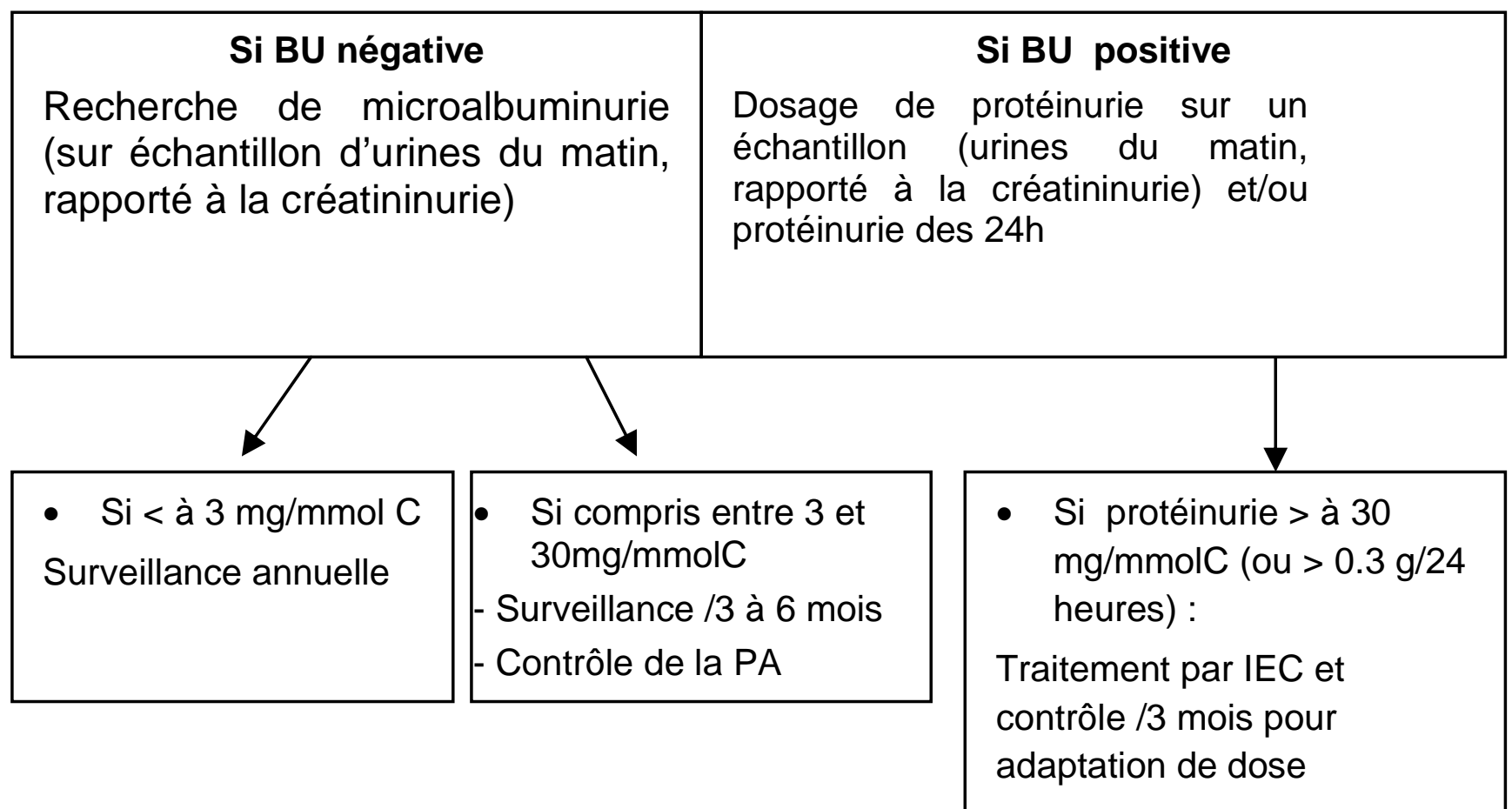
L'atteinte rénale est le plus souvent asymptomatique, évoluant de façon silencieuse. La néphropathie est glomérulaire et/ou tubulaire. Elle peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale. Ses mécanismes physiopathologiques et son histoire naturelle sont mal connus,

En raison du peu d'études concernant cette complication, toutes les données et recommandations actuellement proposées sont issues d'une concertation entre spécialistes de la drépanocytose chez les adultes et néphrologues ayant une expérience dans la prise en charge de ces patients. En fonction du résultat des études en cours, les pratiques actuelles pourront éventuellement faire l'objet d'un réajustement.

Une atteinte rénale doit être systématiquement et précocement recherchée chez tout patient drépanocytaire

Dépistage annuel de la protéinurie chez le patient adulte drépanocytaire.

Bandelette urinaire (BU) au moins une fois par an, à distance d'une crise vaso-occlusive.



Traitement de la néphropathie drépanocytaire

- IEC lorsque la protéinurie est > 30 mg/mmolC, à dose progressivement croissante jusqu'à la dose efficace. Surveillance du ionogramme sanguin et de la créatininémie selon les recommandations habituelles.
- Éviter les médicaments néphrotoxiques, limiter les injections d'iode
- Traitement précoce des CVO
- Prévention et traitement des foyers infectieux
- Hydratation adaptée suivant le stade d'atteinte rénale
- Alcalinisation des urines (solution THAM ou eau de VICHY)
- Hypouricémiant en cas d'hyperuricémie symptomatique (crises de goutte)
- Supplémentation calcique, 1-alpha 25 (OH) vitamine D3
- Traitement des infections urinaires
- Erythropoïétine si aggravation de l'anémie et insuffisance rénale avérée
- Traitement de l'HTA éventuelle
- Discuter l'hydroxycarbamide et/ou programme transfusionnel en cas d'échec des mesures précédentes

3.5.3.1 Hyposthénurie, énurésie

La diminution du pouvoir de concentration maximale des urines (hyposthénurie) est constante chez les patients drépanocytaires. Elle favorise :

- Le risque de déshydratation, à prévenir par des boissons régulières sans dépasser 3l/24h,
- Les énurésies, souvent prolongées jusqu'à l'adolescence. Il n'existe pas de modalités de traitement spécifique à la drépanocytose. La desmopressine est peu efficace et la restriction hydrique contre-indiquée. Le retentissement psychologique, personnel et familial peut être majeur.

3.5.3.2 Hématurie

En cas d'hématurie totale macroscopique, il est recommandé de réaliser un examen cytbactériologique des urines et une échographie rénale voire une TDM afin de vérifier l'existence éventuelle d'un obstacle, d'un calcul ou d'une tumeur.

Le traitement recommandé comporte le repos au lit et le maintien d'un débit urinaire élevé associé aux traitements étiologiques.

3.5.4 Complications pulmonaires chroniques

Les manifestations pulmonaires chroniques au cours de la drépanocytose comprennent troubles ventilatoires (surtout restrictifs), anomalies de transfert alvéolo-capillaire et hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Estimée à 15.6 % dans une étude de cohorte portant sur 1056 patients suivis sur 40 ans, leur prévalence reste en fait mal connue.

Leur retentissement clinique, principalement la dyspnée, n'est pas non plus bien établi, d'autant que l'anémie et l'hyperdébit cardiaque interfèrent sur ce symptôme.

En l'absence de données suffisantes concernant l'évaluation des complications pulmonaires chroniques ainsi que leur traitement, leur prise en charge est actuellement mal codifiée.

3.5.5 Atteintes cardiaques

Les atteintes cardiaques drépanocytaires sont des complications peu étudiées chez l'adulte. Dans une étude réalisée sur une série autopsique elles étaient présentes dans 17 % des cas. Chez l'enfant, il existe des observations montrant la présence de troubles de la microcirculation.

On peut observer plusieurs types de complications chez l'adulte :

3.5.5.1 Ischémie myocardique

Les patients drépanocytaires adultes peuvent présenter une symptomatologie correspondant à un angor. Cependant, dans la plupart des cas, il n'existe pas d'atteinte des gros vaisseaux coronariens. Il s'agit de troubles de la microcirculation qui peuvent être mis en évidence par une scintigraphie cardiaque ou une IRM.

En cas d'infarctus du myocarde en voie de constitution ou constitué, de syndrome de menace ou d'angor instable, un échange transfusionnel en urgence est à réaliser. Puis un traitement de fond de la drépanocytose sera discuté. En cas d'angor stable, l'indication d'un traitement de fond est discutée au cas par cas.

Chez les patients drépanocytaires, la réalisation d'une coronarographie en urgence est préférable à la thrombolyse (en raison d'un risque accru d'hémorragie cérébrale) ou à d'autres approches.

3.5.5.2 HTAP chronique

Plusieurs études ont montré à l'échographie cardiaque une augmentation des pressions artérielles pulmonaires chez 30% des patients drépanocytaires adultes. L'augmentation de vitesse de régurgitation tricuspидienne peut en effet être en rapport avec un hyperdébit. Une étude française sur ce sujet est actuellement en cours d'évaluation.

Il est nécessaire d'obtenir confirmation de l'HTAP par cathétérisme droit avant la mise en route d'un traitement de fond. La présence d'une HTAP chronique augmente significativement la morbimortalité.

3.5.5.3 HTAP aiguë

Lors d'une complication vaso-occlusive surtout au cours des STA une HTAP transitoire peut être observée. Elle est corrélée à une augmentation du NT pro-BNP. La prescription de diurétiques doit être prudente.

3.5.5.4 Cardiomyopathies hypertrophiques

Elles sont en rapport avec l'anémie chronique ou une HTA, plus fréquente dans la population des patients drépanocytaires SC.

3.5.5.5 Cardiomyopathies dilatées

Ce sont les stades avancés des différentes cardiomyopathies ischémiques ou hypertensives. Une dysfonction diastolique est fréquente après l'âge de 40 ans. Le dosage de NT pro-BNP contribue à l'évaluation de la situation.

3.5.5.6 Hypertension artérielle

Elle est plus fréquente dans la population africaine notamment chez les patients SC. Elle nécessite la mise en route d'un traitement. Les patients drépanocytaires SS ont souvent une TA plus basse. Toute augmentation, persistante par rapport aux valeurs habituelles doit être explorée et l'introduction d'antihypertenseurs doit être discutée.

À noter que la constatation d'un souffle cardiaque systolique est fréquent et souvent en rapport avec l'anémie.

3.5.6 Atteintes hépatiques

Les atteintes hépatique et biliaire sont fréquentes au cours de la drépanocytose. Des augmentations modérées de transaminases (< 2N) sont fréquemment observées en dehors des CVO. Les causes des hépatopathies sont souvent multiples.

Il convient de distinguer les lésions liées à une vaso-occlusion, les hépatites virales et les complications iatrogènes au premier rang desquelles figure l'hémochromatose posttransfusionnelle.

3.5.6.1 Interprétation du bilan hépatique chez un patient drépanocytaire

En dehors de complications hépatobiliaires patentes, on peut observer les perturbations suivantes :

- La bilirubine totale est habituellement augmentée avec une nette prédominance de la bilirubine libre du fait de l'hémolyse. En revanche, toute augmentation brutale significative de la bilirubine conjuguée doit faire réaliser une échographie hépatique à la recherche d'un obstacle lithiasique des voies biliaires ou d'une angiocholite (même chez un patient cholécystectomisé).
- L'hémolyse augmente le taux d'ASAT qui est corrélée à celui des LDH.
- L'élévation des ALAT traduit le plus souvent une véritable atteinte des hépatocytes.
- Les phosphatases alcalines sont habituellement augmentées au cours d'une CVO. Cette élévation est souvent secondaire à l'atteinte osseuse (phosphatases alcalines osseuses).
- Le taux de prothrombine est fréquemment diminué chez le patient drépanocytaire, non seulement à l'état basal mais surtout au cours des crises, pour des raisons encore peu claires. Cette diminution ne semble pas augmenter le risque hémorragique. Quand le TP est < 60%, il faut approfondir l'étude de l'hémostase (une carence en vitamine K semble fréquente).

Les causes de douleur de l'hypochondre droit chez les patients adultes drépanocytaires

- Cholécystite aiguë, colique hépatique, angiocholite
- CVO hépatique
- Cholestase intrahépatique drépanocytaire
- Séquestration hépatique
- Appendicite rétro-caecale
- Pneumopathie de la base droite
- Insuffisance cardiaque droite

3.5.6.2 Hémochromatose posttransfusionnelle

Elle constitue la principale complication hépatique chronique et peut aboutir (rarement) à une cirrhose.

- Prévention

Chez des patients recevant des transfusions itératives, la surcharge en fer peut être minimisée par un échange manuel (saignée/transfusion) et surtout par la technique d'échange transfusionnel sur machine d'hémaphérèse appelée érythraphérèse.

Cette dernière est à préférer chez des patients stables en programme d'échange transfusionnel au long cours avec voies d'abord veineuses accessibles.

Il convient de comptabiliser les volumes globulaires reçus par ces patients polytransfusés.

- Diagnostic

Il faut surveiller la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine chez les patients polytransfusés car ces paramètres sont corrélés au nombre de culots globulaires transfusés.

Le bilan martial doit être effectué en situation basale, c'est-à-dire à distance d'une transfusion ou d'une crise (la ferritinémie pouvant augmenter au cours de celle-ci). Idéalement le délai doit être d'au moins 4 semaines après transfusion.

En présence d'une hyperferritinémie > 1000 µg/l avec coefficient de saturation > 40 % ou dans le cas de patients polytransfusés (plus de 20 culots reçus), la quantification de la surcharge en fer se fait par dosage des transaminases couplé à une IRM hépatique.

La biopsie hépatique a peu d'intérêt pour le diagnostic d'hémochromatose et elle n'est pas dénuée de risque. Elle peut se discuter au cas par cas (en privilégiant la voie transjugulaire) pour éliminer un diagnostic différentiel, objectiver une fibrose ou en cas d'hépatopathie chronique, évaluer la part respective des lésions liées à la drépanocytose et aux autres étiologies (hépatite C/B par exemple).

Le fibrotest ne peut être utilisé chez ces patients car il est ininterprétable en raison de l'hémolyse. Le fibroscan n'a pas été évalué dans cette population.

3.5.7 Complications de la sphère ORL

La drépanocytose peut entraîner des complications de la sphère ORL et à l'inverse, des atteintes de la sphère ORL sont susceptibles d'induire des complications drépanocytaires.

- La survenue d'un vertige aigu ou d'une diminution progressive ou brutale de l'acuité auditive paraît plus fréquente chez le patient drépanocytaire comparativement à la population de sujets non drépanocytaires et demande une prise en charge spécifique.
- Les syndromes obstructifs des voies aériennes supérieures et les infections ORL peuvent aggraver les manifestations de la maladie drépanocytaire.

En cas de vertige aigu ou de surdité, le patient doit être adressé aux urgences. Les explorations à effectuer sont les suivantes :

- En urgence : groupe sanguin avec phénotype étendu, recherche d'agglutinines irrégulières, hémogramme, ionogramme sanguin, créatininémie, LDH, CRP, calcémie.
- Dès que possible, après avis ORL et après élimination d'une urgence neurovasculaire :
 - audiogramme systématique avec impédancemétrie
 - vidéonystagmographie

Il faut rechercher un facteur extra-ORL ayant favorisé la survenue du vertige :

- hyperviscosité sanguine chez un patient drépanocytaire dont la concentration en hémoglobine est élevée (au dessus de 10-11 g/dl) ou dont l'hydratation est insuffisante
- ou au contraire aggravation de l'anémie

Traitements non recommandés, ou à utiliser en respectant certaines précautions :

- Régime désodé
- Corticoïdes
- Diurétiques
- Acétazolamide (hors AMM, non validé par l'Afssaps).

Cas particulier de la surdité brusque :

- Elle peut être isolée ou associée à un vertige
- Un traitement urgent peut permettre une récupération de l'audition : saignée (en fonction du taux d'Hb) éventuellement associée à une corticothérapie après un échange transfusionnel.

Les séquelles auditives peuvent bénéficier d'une prothèse auditive et/ou d'implants cochléaires (hors nomenclature).

3.5.8 Complications ophtalmologiques

L'atteinte oculaire de la drépanocytose est fréquente, particulièrement chez les patients drépanocytaires SC et S β +-thalassémiques. On estime que l'atteinte oculaire concerne environ 15 à 20 % des patients adultes drépanocytaires homozygotes (SS) et 35 à 40 % des adultes SC.

L'atteinte oculaire concerne essentiellement la rétine. C'est une occlusion vasculaire périphérique qui constitue l'élément principal de la rétinopathie drépanocytaire et qui est à l'origine des complications : néovascularisation, hémorragies intravitréennes, décollement de rétine. L'atteinte de la macula (environ 30 % des cas de rétinopathie) expose au risque de cécité.

La prise en charge repose sur la prévention :

- Examen rétinien complet systématique au moins annuel voire plus souvent en cas d'anomalie(s), complété par une angiographie au moindre doute ou en cas de zones très périphériques non visualisées.
- Photo-coagulation au laser-argon des zones ischémiques présentant des néovaisseaux.

Cette prévention passe par :

- Une éducation du patient qui doit coopérer pour bénéficier d'un contrôle ophtalmologique annuel.
- Une coopération entre les médecins spécialisés dans la prise en charge de la drépanocytose et des ophtalmologistes spécifiquement formés.

Conduite à tenir en cas de baisse brutale de l'acuité visuelle :

- Examen ophtalmologique en urgence afin d'en préciser la cause, les plus fréquentes étant une rétinopathie maculaire, une hémorragie intravitréenne, une occlusion de l'artère centrale de la rétine ou de ses branches, une occlusion de la veine centrale de la rétine, un accident vasculaire cérébral postérieur.
- En fonction du diagnostic retenu, un échange transfusionnel en urgence concomitant à la prise en charge ophtalmologique peut se justifier.

En relais de cette prise en charge d'urgence peut se discuter un traitement de fond (échanges transfusionnels, hydroxycarbamide) dont les indications thérapeutiques devront être discutées au cas par cas entre l'ophtalmologiste et les médecins spécialisés dans la prise en charge de la drépanocytose.

3.6 Situations particulières

3.6.1 Prise en charge de la grossesse

3.6.1.1 Caractéristiques générales

Il est indispensable que le suivi de la grossesse chez une femme drépanocytaire soit coordonné par un médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. L'accouchement doit se faire dans un centre hospitalier comprenant, outre une équipe de gynécologues-obstétriciens et anesthésistes formés à la pathologie drépanocytaire, un service de réanimation adulte. Une collaboration étroite avec un centre de transfusion sanguine est indispensable.

La drépanocytose augmente le risque de survenue de complications de la grossesse et à l'inverse, la grossesse favorise la survenue de complications drépanocytaires. La mortalité maternelle reste encore de 1 % en dépit de l'amélioration de la prise en charge.

Les complications maternelles graves sont l'hypertension artérielle et la pré-éclampsie, les accidents thrombo-emboliques et les infections (infections urinaires très fréquentes). Le risque fœtal est important : retard de croissance intra-utérin, hypotrophie, mort fœtale in utero, prématurité,...

À l'occasion d'une grossesse, les complications aiguës de la drépanocytose sont susceptibles de survenir avec une plus grande fréquence, en particulier CVO, STA, infections urinaires et pyélonéphrites, aggravation de l'anémie. Dans ce dernier cas, le retentissement est à la fois fœtal et maternel même chez des patientes auparavant peu symptomatiques.

Une coopération étroite entre les différents intervenants est indispensable et une formation des équipes est nécessaire.

La diminution du risque passe par un suivi rapproché, des mesures préventives, le traitement précoce des complications ainsi que la bonne adhésion de la patiente au suivi.

3.6.1.2 Surveillance de la grossesse

Elle doit être rapprochée et alternée entre l'obstétricien et le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. L'intervalle entre deux consultations ne doit pas excéder deux à quatre semaines. Le rythme doit devenir hebdomadaire dès 36 semaines d'aménorrhée. Dans certains cas, le suivi doit être encore plus rapproché, nécessitant parfois une hospitalisation.

- Suivi clinique : surveillance habituelle d'une grossesse et recherche systématique de douleurs évoquant une CVO.,.
- Suivi paraclinique :
 - Biologie : hémogramme, numération des réticulocytes, créatininémie, uricémie, transaminases, LDH, recherche de protéinurie tous les mois.
 - Bactériologie : bandelette urinaire tous les 15 jours complétée par un ECBU si elle est positive ; prélèvement vaginal trimestriel.
 - Imagerie : biométrie et doppler utérin mensuels dès 22 semaines d'aménorrhée. Selon les circonstances, le rythme de surveillance doit être plus rapproché. En cas de retard de croissance intra-utérin, doppler cérébral fœtal. Echographie cardiaque au 3ème trimestre.
 - Autres examens : EFR si l'examen de référence était anormal.

3.6.1.3 Prévention des complications

- Règles hygiéno-diététiques :
Repos, hydratation orale 2 à 3 litres/j. Eviter les expositions au froid, à l'hypoxie et au stress ainsi que la consommation d'alcool et de tabac.
- Traitement médicamenteux :
 - acide folique systématique à la dose de 10 mg/j ;
 - vitamine D 100 000 UI en dose unique administrée au début de la grossesse, à répéter en fonction des dosages de 25-OH-D3 ;
 - une supplémentation en fer ne doit pas être systématique du fait de la surcharge martiale fréquente chez ces patients.
- Une kinésithérapie respiratoire incitative peut être proposée.
- Transfusions ou échanges transfusionnels : éléments-clés de la prévention et du traitement des complications chez les patientes drépanocytaires enceintes.

3.6.2 Période péri-opératoire

Les gestes chirurgicaux et anesthésiques chez les patients drépanocytaires comportent un risque qu'il ne faut pas sous-estimer.. Cependant, un bon encadrement de ces actes diminue le risque de complications graves. À l'âge de 30 ans, il est rare que les patients drépanocytaires n'aient pas subi d'intervention sous anesthésie générale.

La période péri-opératoire s'accompagne d'un risque important de complications, en particulier un STA, qui peuvent survenir chez des patients dont l'histoire clinique a jusque-là été simple. La prise en charge doit être multidisciplinaire et nécessite une équipe d'anesthésistes expérimentés dans la prise en charge de la drépanocytose, le recours possible à un transfert en réanimation, la possibilité d'une transfusion en urgence, la collaboration avec un médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose et le recours systématique à la kinésithérapie respiratoire incitative en prévention de la survenue d'un STA.

La prise en charge dépend de plusieurs éléments :

- L'acte chirurgical : type d'intervention, degré d'urgence, durée.
- Les antécédents vaso-occlusifs (STA) et le degré de gravité des complications (atteintes cardiaque, rénale, pulmonaire,...).
- Les possibilités transfusionnelles.

3.7 Traitements de fond

Les patients drépanocytaires présentant des complications fréquentes et graves doivent bénéficier d'un traitement de fond dont la décision relève du médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

Plusieurs choix sont possibles. La décision est fonction de l'indication, des possibilités transfusionnelles et des difficultés de voie d'abord veineuse.

3.7.1 Programme transfusionnel ou échange transfusionnel

3.7.1.1 Caractéristiques générales

La transfusion peut avoir 2 objectifs dans la drépanocytose :

- Corriger l'anémie aiguë
- Remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies normales.

Ces buts peuvent être atteints par une transfusion simple ou par un échange transfusionnel.

Les indications respectives de chaque geste dépendent des paramètres suivants :

- Le taux d'hémoglobine (il faut veiller à ne pas augmenter excessivement le taux d'hémoglobine pour ne pas majorer l'hyperviscosité sanguine).
- La situation clinique.

Le geste transfusionnel se fait avec des culots phénotypés, compatibilisés sauf urgence absolue.

Le dossier transfusionnel du patient doit être unique, transférable d'un site à l'autre et maintenu à jour. Il doit comporter les antécédents transfusionnels et indiquer les antécédents d'allo-immunisations ou d'hémolyse posttransfusionnelle retardée sans anticorps retrouvés.

Un programme transfusionnel ou d'échange transfusionnel peut être instauré. Ses indications sont de plus en plus restrictives et codifiées.

Sa place reste essentielle dans les vasculopathies cérébrales. Cependant en raison de la morbidité importante du fait des allo-immunisations et de la surcharge en fer, le rapport bénéfice risque est évalué et des alternatives sont proposées.

Le programme transfusionnel peut être effectué en manuel (volume habituellement limité à 2 culots globulaires) ou sur machine d'hémaphérèse. En fonction du taux d'hémoglobine observé avant la séance et de l'indication qui le justifie, une saignée préalable sera éventuellement réalisée.

3.7.1.2 Indications et modalités

Indications inappropriées et contre-indications de la transfusion ou de l'échange transfusionnel

- Anémie chronique stable : la plupart des patients drépanocytaires ont une anémie chronique asymptomatique (Hb habituellement entre 7 et 9g/dl) et n'ont pas besoin de transfusion sanguine pour améliorer le transport d'oxygène
- Crises douloureuses non compliquées
- Infections non compliquées
- Petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée
- ONA de la hanche ou de l'épaule

3.7.1.3 Geste transfusionnel et produit de contraste

Chez un patient devant bénéficier d'une artériographie cérébrale un échange transfusionnel doit être effectué (objectif : HbS <30%). Pour les autres examens avec injection de produit de contraste, les produits actuellement utilisés tels que le gadolinium ou les produits de contraste non ioniques minimisent le risque.

3.7.1.4 Hémolyse posttransfusionnelle retardée

Malgré l'amélioration considérable de la sécurité immunologique, les actes transfusionnels doivent être limités à l'indispensable en raison du risque d'alloimmunisation qui reste élevé chez les patients drépanocytaires. Ceci d'autant plus que les autoanticorps antiérythrocytaires sont fréquents chez ces patients compte tenu de la différence de phénotype dans les sous- groupes entre les patients et les donneurs d'origine caucasienne.

Avant toute transfusion, même si la recherche systématique d'agglutinines irrégulières est négative, il est primordial d'enquêter sur les antécédents transfusionnels du patient afin de diminuer le risque d'accident retardé par restimulation d'allo-anticorps. Lors de chaque hospitalisation, le centre de transfusion de l'hôpital d'accueil doit être sollicité afin de reconstituer l'historique des transfusions et transmettre le dossier transfusionnel du patient.

En cas d'antécédent d'hémolyse retardée posttransfusionnelle, les indications transfusionnelles doivent rester très restrictives.

Les hémolyses posttransfusionnelles retardées se manifestent le plus souvent à distance d'une transfusion (5 à 15 jours) par des douleurs diffuses ou localisées prenant l'allure d'une CVO associée à des urines de couleur marron foncé. Chez un patient ayant reçu une transfusion et présentant cette symptomatologie, une nouvelle transfusion ne doit être envisagée qu'en cas d'urgence vitale en raison de l'aggravation de la situation qu'elle va induire.

Chez les patients drépanocytaires, la traçabilité et l'efficacité transfusionnelles peuvent être appréciées par le suivi du pourcentage de l'HbA mesuré par HPLC. En effet, les patients drépanocytaires ne produisant pas d'HbA, le pourcentage de celle-ci constitue le reflet des culots transfusés.

En cas de suspicion d'hémolyse retardée il faut adresser le patient au centre hospitalier de suivi qui contactera l'établissement français du sang afin de réaliser les examens nécessaires à la recherche d'une alloimmunisation. La déclaration à l'unité d'hémovigilance doit être faite le plus tôt possible.

3.7.2 Programme de saignées sans transfusion

Une saignée simple peut être proposée aux patients symptomatiques dans les cas suivants :

- Patients ayant un taux d'hémoglobine élevée soit spontanément (situation fréquente chez les patients SC) soit secondairement à un traitement par hydroxycarbamide ou érythropoïétine.
- Patients ayant un taux d'hémoglobine correct et une surcharge en fer.

L'instauration d'un programme de saignées induit une carence martiale qu'il ne faut pas traiter.

3.7.3 Hydroxycarbamide

L'hydroxycarbamide ou hydroxyurée a prouvé son efficacité à réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte ainsi que les récurrences de syndrome thoracique aigu chez les adultes.

Il existe une spécialité à base d'hydroxycarbamide commercialisée en France depuis 1969 dans des indications de syndromes myéloprolifératifs (Hydréa®). Elle est utilisée hors AMM dans la drépanocytose. Une autre spécialité à base d'hydroxycarbamide (Siklos®), a obtenu une AMM européenne pour la forme dosée à 1000 mg dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris des syndromes thoraciques aigus, chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte souffrant de drépanocytose

symptomatique. Cette spécialité n'est pas à ce jour remboursée en France (ATU pour la forme 100 mg essentiellement utilisée en pédiatrie).

Avant de poser l'indication d'un traitement par hydroxycarbamide, il faut analyser la sémiologie des crises et rechercher une cause curable d'aggravation ou de déclenchement des crises telle que : hypoxie nocturne, acidose métabolique, foyer infectieux, difficultés psycho-sociales, règles hygiéno-diététiques mal suivies,...

Les indications concernent les patients porteurs d'une drépanocytose homozygote SS ou d'une forme hétérozygote composite S β thalassémie avec un des deux critères suivants :

- Trois hospitalisations dans l'année pour CVO.
- STA grave (cf. critères de gravité Tableau IV p.26) ou récurrence d'un STA.

L'existence d'une anémie chronique profonde peut également justifier un traitement par hydroxycarbamide (hors AMM, non validé par l'AFSSAPS) après avoir éliminé une cause curable d'aggravation et dans le cas où l'anémie est symptomatique ou associée à une atteinte viscérale notamment rénale ou cardiaque.

La gravité potentielle des effets secondaires de l'hydroxycarbamide fait réserver ce traitement aux patients présentant une expression clinique de la maladie moyenne à sévère. Il n'existe pas actuellement de score objectif validé de sévérité. Il faut tenir compte du retentissement fonctionnel et social de la maladie. La décision d'un traitement par hydroxycarbamide doit être discutée avec le centre de référence ou de compétence.

L'hydroxycarbamide n'est qu'exceptionnellement indiquée chez les patients porteurs d'une forme hétérozygote composite SC ou S β +thalassémie. Leurs symptômes sont souvent en rapport avec une hyperviscosité en raison d'une concentration basale élevée en hémoglobine. Cette hyperviscosité pourrait être aggravée par l'hydroxycarbamide qui induit fréquemment une augmentation de l'hémoglobine chez les patients drépanocytaires.

Chez les hommes, la réalisation d'un spermogramme ainsi qu'une cryopréservation de gamètes doivent être systématiquement proposés avant le début du traitement. Chez les femmes, une contraception fiable est proposée.

3.7.4 Allogreffe de moelle osseuse

À l'heure actuelle, l'allogreffe de moelle osseuse constitue le seul traitement curatif de la drépanocytose. Elle est réservée aux formes graves. Elle est le plus souvent effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie.

Les indications faisant actuellement l'objet d'un consensus professionnel sont les suivantes :

- Existence d'une vasculopathie cérébrale symptomatique ou non.
- Echec d'un traitement par hydroxycarbamide, défini par la récurrence d'un STA ou de CVO malgré une bonne observance du traitement.

Ces indications ainsi que les modalités de la greffe médullaire relèvent des centres de référence et de compétence pour la prise en charge de la drépanocytose.

3.8 Autres traitements

3.8.1 Oxygénothérapie

Les indications d'oxygénothérapie chez les patients drépanocytaires adultes sont les suivantes :

- CVO ou autres complications aiguës. Le débit est de 2 à 3 litres/mn, à adapter selon la saturation afin d'obtenir une Spa O₂ ≥ 98 %)
- Persistance d'une hypoxie avec PO₂ < 80 mmHg à la sortie d'une hospitalisation. La prescription est de courte durée (1 mois), à réévaluer lors de la consultation de contrôle.
- CVO de déclenchement nocturne ou priapisme. Une oxygénothérapie nocturne doit être discutée et une obstruction des voies aériennes supérieures recherchée.
- Dernier trimestre de grossesse au cours duquel peut survenir une hypoventilation pouvant relever d'une oxygénothérapie à domicile.

Les modalités pratiques de prescription ne comportent aucune spécificité pour les patients drépanocytaires.

3.8.2 Erythropoïétines (EPO)

Les agents stimulant l'érythropoïèse ou EPO sont utilisés sur avis des centres de référence et de compétence dans les situations suivantes :

- Anémie aiguë sans possibilité de recours à une transfusion, par exemple hémolyses posttransfusionnelles (hors AMM, prescription sur avis du médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose).
- Insuffisance rénale.
- Aggravation d'anémie chronique sans installation d'une insuffisance rénale évidente (hors AMM, non validé par l'Affasaps).
- Anémies chroniques, en association avec l'hydroxycarbamide (hors AMM, non validé par l'Affasaps).

3.8.3 Traitement préventif des néphropathies

Il suit les mêmes règles que pour les néphropathies d'autre origine. En présence d'une protéinurie, un traitement par IEC ou sartan est discuté.

3.8.4 Médicaments chélateurs du fer

L'hémochromatose posttransfusionnelle constitue la principale complication hépatique chronique qui peut aboutir (rarement) à une cirrhose.

- **Traitement**

Un traitement chélateur doit être recommandé pour des patients ayant de multiples transfusions (plus de 20 culots reçus et/ou programme transfusionnel se poursuivant), une ferritinémie > 1000 µg/l et une IRM en faveur d'une surcharge en fer notable (> 150 µmoles/g de foie).

Il faut réaliser un audiogramme et un bilan ophtalmologique avant le début du traitement. La surveillance de la tolérance est adaptée au produit utilisé.

L'efficacité du traitement est jugée sur une ferritinémie tous les 3 mois, une IRM hépatique tous les ans et la surveillance des lésions éventuelles d'autres organes (cœur, insuffisances endocriniennes).

Le traitement est habituellement interrompu lorsque la ferritinémie est < 500 µg/l.

Hémochromatose chez le patient drépanocytaire

Prévention : économiser les transfusions, pratiquer des saignées ou échange sur machine d'hémaphérèse de grand volume

Dépistage : ferritinémie +/- IRM hépatique

Traitement : si ferritinémie > 1000 µg/l et surcharge en fer sur IRM hépatique > 150 µmoles

3.8.5 Transplantation d'organes

L'augmentation de l'espérance de vie des patients drépanocytaires est notamment liée à l'amélioration de la prise en charge et la disponibilité de traitements de fond. Ces derniers entraînent cependant des effets secondaires tels qu'une hémochromatose posttransfusionnelle hépatique et cardiaque.

Les défaillances d'organe peuvent constituer une indication de greffe parfois réalisée en urgence. Le foie, le rein et exceptionnellement le cœur peuvent être concernés.

3.8.6 Contraception

Toutes les formes de contraception peuvent être proposées en respectant leurs contre-indications habituelles.

- Contraception hormonale orale
 - œstro-progestatifs : largement prescrits bien que l'on ne dispose d'aucune étude sur leur sécurité et leur efficacité chez la femme drépanocytaire. Il existe un risque théorique d'aggravation de CVO qui conduit à l'utilisation préférentielle de produits microdosés. Ils ont aussi un intérêt dans les CVO provoquées par les menstruations.
Contre-indication absolue : HTA, antécédents thrombo-emboliques, AVC, tabagisme important, insuffisance rénale chronique, hépatopathie sévère,...
 - progestatifs purs : peuvent aussi être utilisés mais on ne dispose pas de données scientifiques validées. Les produits macrodosés sont utilisés de préférence aux microdosés qui sont à prendre à heure fixe.
Contre-indication : antécédents thrombo-emboliques, insuffisance hépatique sévère,...

- Autres contraceptifs hormonaux
 - acétate de médroxyprogesterone : progestatif retard administré par voie intramusculaire (150 mg tous les trimestres). Seul contraceptif étudié contre placebo chez des patientes atteintes de drépanocytose,, son efficacité a été documentée. Il pourrait améliorer les CVO.
 - progestatif implantable en intradermique, d'une durée d'effet de 3 ans, pratique pour ce type de patientes.
Contre-indications de ces contraceptifs : antécédents thromboemboliques, insuffisance hépatique sévère.

- Dispositif intra-utérin (DIU)
Il n'est pas contre-indiqué chez les patientes drépanocytaires mais nécessite une vigilance accrue par rapport au risque infectieux (augmenté chez ces patientes) et aux ménorragies. On préférera un DIU imprégné de progestatif qui diminue l'abondance des règles chez ces patientes déjà anémiques.
Contre-indications formelles : nulliparité et valvulopathies.

- Contraception du lendemain
Elle peut être prescrite chez les patientes drépanocytaires en conseillant une bonne hydratation et le repos au calme après la prise orale afin de prévenir une éventuelle CVO.

- Interruption volontaire de grossesse (IVG)
 - Devant une demande d'IVG, le gynécologue doit prévenir le médecin spécialisé responsable du suivi la patiente drépanocytaire car il existe un risque de CVO après l'IVG.
 - Une hyperhydratation et du repos préventifs doivent être conseillés.
 - La méthode par aspiration utérine est à privilégier. Un échange transfusionnel n'est pas systématiquement nécessaire.
 - La mifépristone per os n'est pas formellement contre-indiquée mais doit être utilisée avec prudence car des CVO sévères ont parfois été rapportées.

3.9 Traitements déconseillés

Certains médicaments tels notamment que morphiniques à domicile, corticoïdes, diurétiques, acétazolamide, benzodiazépines, prostaglandines doivent être évités.

Lorsque l'utilisation de ces médicaments est indispensable, la nécessité ou non d'un échange transfusionnel préalable doit être discutée au cas par cas. L'utilisation prudente de corticoïdes dans le contexte d'une grossesse avec menace d'accouchement prématuré et nécessité de maturation foetale est justifiée, d'autant que dans la majorité des cas ces femmes sont sous protocole transfusionnel au troisième trimestre.

Lors de complications ORL telles que surdité et syndrome vestibulaire pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou lors d'atteintes auto-immunes, l'utilisation des corticoïdes doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état du patient et du rapport bénéfice/risque.

L'utilisation de corticoïdes à titre symptomatique et de confort dans des situations telles que notamment angines et sinusites est contre-indiquée chez les patients drépanocytaires adultes en raison du risque important de déclenchement d'une CVO et de STA.

Chez les patients drépanocytaires il faut chercher à éviter l'utilisation des morphiniques en ambulatoire en raison des graves conséquences qu'elle peut comporter. Il existe un risque de surconsommation dans un contexte de traitement auto-géré soit pour des CVO installées soit en anticipation de douleurs.

Dans le premier cas il peut en résulter une aggravation du processus vaso-occlusif et un retard à l'hospitalisations d'où des complications plus sévères. Le deuxième cas peut conduire à un état de dépendance aux opioïdes consécutif à un usage inadapté de façon répétée ou s'il existe des troubles psychiques (syndrome dépressif, syndrome anxieux, troubles de la personnalité).

Le traitement à domicile d'une CVO ne peut donc être envisagé que si le recours aux morphiniques ne s'avère pas nécessaire.

Les benzodiazépines sont à éviter en raison du risque d'hypoventilation que ces produits peuvent provoquer. En cas d'insomnie ou d'anxiété, l'utilisation d'antihistaminiques tels que l'hydroxyzine est préférable.

**Médicaments à utiliser avec prudence
chez les patients adultes drépanocytaires**

Corticoïdes : ils peuvent déclencher des CVO éventuellement sévères. Si indication formelle à leur utilisation, faire au préalable un échange transfusionnel.

AINS : contre-indiqués en cas de suspicion d'infection, d'atteinte rénale, de grossesse, de traitement par IEC ou sartan.

Benzodiazépines : risquent de provoquer une dépression respiratoire et une désaturation nocturne.

Diurétiques : augmentent la viscosité et provoquent une déshydratation aggravant les CVO.

Morphiniques à domicile.

Mifépristone : pas de contre-indication formelle à son utilisation pour une interruption volontaire de grossesse mais risque d'induction de CVO sévère.

3.10 Éducation thérapeutique

Une éducation thérapeutique est à proposer chez l'adulte. Elle a pour but de lui permettre de se familiariser avec la prise en charge de sa maladie. Elle est à adapter à l'âge et aux caractéristiques cliniques du syndrome drépanocytaire majeur.

3.10.1 Règles hygiéno-diététiques

De nombreuses carences alimentaires ont été mises en évidence chez les patients drépanocytaires. Elles sont probablement liées aux habitudes alimentaires ainsi qu'à l'hypercatabolisme et à l'hémolyse chronique. Il est donc opportun de proposer régulièrement une consultation avec un(e) diététicien(ne) à ces patients.

3.10.1.1 Boissons

La déshydratation est un facteur favorisant et aggravant les CVO. Il faut donc apprendre aux patients à boire au moins 2 litres par jour. La quantité est à augmenter selon l'activité physique, la chaleur ambiante, l'importance de la sudation, les vols long-courriers.

L'eau du robinet est à recommander comme boisson de base. Sinon, sauf pour les patients atteints de lithiases rénales calciques, des eaux minérales riches en calcium (> 150 mg/l) sont à préférer du fait des faibles apports calciques habituels.,

Les sodas sont à déconseiller mais la consommation de jus de fruits est autorisée, sans toutefois en abuser.

Au cours d'une crise, à domicile ou en hospitalisation, l'utilisation d'eau alcaline et à forte teneur en sel est conseillée (Vichy 0,5 à 1l/jour) sauf en cas d'HTA. En revanche, excepté pour les patients ayant une acidose métabolique chronique par tubulopathie, ce n'est pas une eau à conseiller au quotidien en raison d'une teneur en sel trop élevée et d'une teneur en calcium insuffisante.

3.10.1.2 Apports caloriques et en macronutriments

Les patients drépanocytaires ont souvent un index de masse corporelle (IMC) bas et une masse grasse faible du fait de l'hypercatabolisme lié à la maladie, d'où une augmentation des besoins caloriques et protidiques. La consommation calorique est généralement satisfaisante voire augmentée sauf en cas de CVO au cours desquelles les patients ont tendance à diminuer leur alimentation.

Dans les situations aiguës, des suppléments hypercaloriques et hyperprotidiques peuvent s'avérer utiles (hors nomenclature). Bien que l'on ne dispose pas de données solidement établies pour les situations chroniques, leur utilisation peut être également justifiée au cas par cas chez des patients dénutris. Ils sont contre-indiqués chez les insuffisants rénaux.

À noter que l'hydroxycarbamide permet souvent un gain de poids.

3.10.1.3 Éléments du métabolisme phospho-calcique

► Vitamine D

L'existence d'une carence profonde en 25-OH vitamine D3 (25-OH-D3) a été rapportée chez plus des deux tiers des adultes drépanocytaires. Elle est parfois associée à une hyperparathyroïdie secondaire. Elle peut rendre compte ou aggraver une ostéopénie voire une ostéoporose chez l'adulte jeune.

Le dosage de la 25-OH D3 est recommandé dans le bilan initial. Une supplémentation en 25-OH D3 est recommandée pour toute valeur < 30 ng/ml (ou < 75 nmol/l), associée à une calcémie normale ou basse.
Proposition : cholecalciférol 100 000 unités tous les 15 jours pendant 2 mois puis tous les 2 mois, à interrompre si séjour en pays ensoleillé.
Un dosage de contrôle peut être utile pour adapter ensuite les doses.

Chez la femme enceinte drépanocytaire, il convient d'apporter un supplément en vitamine D identique à celui recommandé en France pour toute grossesse. Un dosage de la 25-OH D3 peut être utile pour adapter les doses dans cette population.

► **Calcium et phosphore**

La calcémie totale et ionisée est le plus souvent dans les valeurs normales basses. Une hypocalcémie vraie est rare.

La phosphorémie est le plus souvent normale mais peut parfois être élevée à la fin de la puberté.

L'apport en calcium est nettement inférieur aux apports journaliers recommandés pour la population adulte générale (800-1000 mg/j), du fait d'habitudes et de goûts alimentaires chez le patient drépanocytaire.

Il convient de conseiller aux patients de consommer davantage de laitages (lait, yaourt), de fromages (surtout ceux à pâte dure lorsqu'il n'existe pas de surpoids), de fruit secs (olives, dattes, noisettes, noix, amandes, etc.) et des eaux riches en calcium.

En cas d'impossibilité d'augmenter ces apports, il est souhaitable d'instaurer des cures de quelques mois de supplémentation calcique per os (500 mg/j de carbonate de calcium ou autre produit).

3.10.1.4 Vitamines et oligo-éléments

► **Vitamines A, C, E et zinc**

Des déficits en vitamines A, C, E et en zinc par rapport à une population témoin de même origine ethnique ont été mis en évidence chez l'enfant et l'adulte. Les causes supposées sont un défaut d'apport et un excès d'utilisation car il existe une augmentation du stress oxydatif dans la drépanocytose (hémolyse, etc).

Les données existantes ne sont pas suffisantes pour conseiller une supplémentation systématique pour ces vitamines aux propriétés anti-oxydantes. Elles sont cependant utilisées par certains prescripteurs à titre d'anti-oxydants naturels en vue de bloquer l'oxydation prématurée des membranes des globules rouges, ce qui pourrait améliorer ainsi leur résistance à la lyse et la maladie (diminution des crises, du nombre d'hospitalisation, augmentation du taux d'hémoglobine, etc).

En cas d'ulcères cutanés, le zinc peut être proposé aux patients (hors AMM).

Il paraît souhaitable d'augmenter les apports naturels suivants :

- En fruits (orange, citron ++) pour la vitamine C
- En produits laitiers pour la vitamine A
- En œufs, avocats, fruits secs (notamment noisettes et amandes), huiles végétales pour la vitamine E,
- En œufs, foie, pain complet, huîtres en raison de leurs fortes teneurs en zinc.

► **Folates**

Une carence en folates (vitamine B9) est très fréquente du fait de la surconsommation secondaire à l'hémolyse chronique et d'un déficit alimentaire.

Une supplémentation en acide folique est indispensable chez les patients adultes drépanocytaires :

- 5 mg/jour en administration au long cours
- 10 mg/jour au cours des crises et d'une grossesse.

► **Vitamine B12**

La carence en vitamine B12 est exceptionnelle et il n'existe pas de spécificité du métabolisme de la vitamine B12 chez le patient drépanocytaire. La substitution systématique n'est pas recommandée.

► **Fer**

Le problème est le plus souvent celui d'une surcharge martiale liée aux transfusions itératives et à l'hémolyse chronique. Une microcytose n'est pas synonyme d'une carence martiale (alpha-thalassémies fréquentes).

En cas d'aggravation de l'anémie et/ou de règles abondantes, il est possible d'évaluer les réserves en fer par le dosage de la ferritinémie à distance d'une crise

Il est indiqué de supplémenter en fer les femmes ayant une ferritinémie < 20 µg/l et au cours de la grossesse si la ferritinémie est < 50 µg/l.

En revanche, il ne faut pas apporter de supplément martial chez les patients qui bénéficient d'un programme de saignées dont le but est

de provoquer une carence en fer pour diminuer le taux d'hémoglobine et la viscosité sanguine.

Conseils diététiques pour les patients adultes drépanocytaires (fiche patient)

- Faire trois repas : petit déjeuner, déjeuner, dîner et un goûter.
- Penser à manger :
 - Fruits et légumes variés (salade, avocat, orange, etc) à chaque repas
 - Œufs (au moins 2 fois par semaine)
 - Lait, yaourt, fromages : si possible 1 à chaque repas
 - Fruits secs (sauf en cas d'insuffisance rénale sévère car ils apportent aussi beaucoup de potassium et en cas de surpoids car ils apportent beaucoup de calories).
- Boisson de base : eau du robinet ou une eau minérale riche en calcium (Hépar®, Contrex®, Vittel®...). Éviter les sodas et l'alcool, préférer les jus de fruits mais sans en abuser.

3.10.2 Conseils aux patients

- Avoir sur soi sa carte de groupe sanguin et un compte rendu de son état de santé.
- Ne pas changer d'identité : risque d'erreur dans le dossier transfusionnel.
- Toujours boire abondamment. Apport hydrique journalier de 2 à 3 litres d'eau plate et ½ litre d'eau de Vichy. Augmenter les quantités en cas d'effort, de forte chaleur, de fièvre, de diarrhée ou de vomissements.
- Pratiquer une activité physique modérée et adaptée.
- Éviter les expositions au froid et au vent.
- Ne pas faire d'effort violent, de plongée en apnée, de séjours en altitude, de voyages en avion non pressurisé (au dessus de 1 500 m)
- Éviter toute cause de ronflement. Traiter les allergies saisonnières, les rhumes.
- Prévenir le médecin en cas de crise durant le sommeil car des anomalies du sommeil peuvent être en cause.
- Prévenir le médecin dès le début de grossesse pour la mise en place d'un suivi.
- Éviter tout traumatisme des jambes pour prévenir les ulcères.
- Assurer une prophylaxie antipaludéenne lors des voyages en zones d'endémie.

- Éviter les prises systématiques d'antalgiques en raison d'un risque d'accoutumance.
- Consulter dès l'apparition d'une douleur thoracique. Une hospitalisation pour surveillance peut être nécessaire.
- Maintenir à jour ses vaccinations notamment antipneumococcique et anticoquelucheux (vaccin acellulaire). La vaccination antigrippale annuelle est recommandée.
- Ne pas recourir à une interruption de grossesse ou à une anesthésie générale sans avoir prévenu le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.
- Prévenir le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose en cas d'apparition d'urines très foncées après une transfusion avec ou sans déclenchement de CVO (jusqu'à 15 jours après).
- En cas d'insomnie, de manque d'appétit, d'anxiété, de tristesse : en parler au médecin.
- Savoir que l'apparition soudaine d'une surdité, d'une perte de vision, d'un déficit moteur ou de la sensibilité peuvent être en rapport avec un AVC et prévenir immédiatement le médecin.
- Avoir un rythme de vie régulier, avec un sommeil suffisant, éviter les efforts intenses.
- Éviter le port de vêtements serrés.
- Avoir un suivi dentaire systématique (au moins une fois par an).
- Savoir que la consommation d'alcool ou de tabac est particulièrement néfaste.
- Ne pas commencer un traitement par corticoïdes sans précaution (risque de déclencher une crise importante). Si indication formelle, un échange transfusionnel partiel doit être préalablement effectué.

Il faut transmettre l'information :

► Le conseil génétique :

Il est abordé dès la première consultation. Il doit être régulièrement repris. Même si le patient n'évoque pas spontanément ce sujet, le médecin doit prendre l'initiative de le faire.

Dans certaines situations, il est nécessaire de prendre contact avec une consultation spécialisée de conseil génétique.

► Les règles hygiéno-diététiques :

Elles doivent être spécifiquement expliquées et régulièrement répétées (cf. conseils aux patients).

3.10.3 Activités physiques et sportives

La pratique d'une activité sportive n'est pas rare chez les jeunes patients drépanocytaires ou les hommes.

Les principaux conseils suivants doivent leur être communiqués :

- Éviter les efforts violents, la compétition, la plongée en apnée et les sports en altitude, tout ceci leur étant contre-indiqué
- Nécessité de bien s'hydrater
- Éviter les expositions prolongées au soleil pendant l'été ou sous les latitudes tropicales
- Inclure un temps de récupération suffisant
- Connaître ses limites physiques et en tenir compte

3.10.4 Information des enseignants et médecins du travail

Une information sur la drépanocytose est à communiquer aux personnes impliquées dans la prise en charge des patients, avec l'accord du patient et dans le respect du secret professionnel.

Pour les adolescents encore scolarisés un projet d'accueil individualisé (PAI) en milieu scolaire est à élaborer. Il précise les modalités de la vie quotidienne et les conditions d'intervention d'ordre médical au sein de l'école.

Pour les adultes, la constitution d'un dossier pour la MDPH peut leur permettre de bénéficier d'un reclassement professionnel ou de formations adaptées à leur état de santé.

3.10.5 Conseil aux voyageurs

Pour les patients drépanocytaires qui désirent voyager dans un pays éloigné, des précautions particulières sont nécessaires pour les voyages en avion, les vaccinations et la prophylaxie du paludisme.

3.10.5.1 L'état du patient lui permet-il de voyager ?

Toute déstabilisation récente de la maladie constitue une contre-indication à un voyage prolongé, a fortiori si celui-ci comporte des transports en avion. Il faut être également prudent en cas de séjour en altitude (> 1 500 m).

Dans tous les cas, il est systématiquement conseillé aux patients de souscrire une assurance annulation-rapatriement sanitaire.

Principales contre-indications aux voyages aériens prolongés

- Accélération récente de la fréquence des CVO
- Syndrome thoracique aigu dans les 2 mois précédents le départ
- Antécédent récent d'accident vasculaire cérébral
- Priapisme non contrôlé
- Association de plusieurs complications chroniques : ONA récente, insuffisance rénale, rétinopathie, ulcère cutané actif
- HTAP non traitée
- Majoration récente d'une anémie avec signes de mauvaise tolérance
- Grossesse

3.10.5.2 Les voyages en avion

A/ Indication de l'oxygénothérapie

Dès qu'il existe des antécédents de CVO ou de complication antérieure grave, il y a lieu d'effectuer une prescription médicale d'équipement en oxygène pour le voyage (prestation non remboursée).

Les avions longs-courriers actuels gardent un niveau de pressurisation qui réduit le risque contrairement aux vols locaux non pressurisés qui sont contre-indiqués chez les patients drépanocytaires.

B/ Indication d'un échange transfusionnel ou transfusion simple avant le départ

En l'absence actuelle de règle systématique l'indication doit être discutée au cas par cas. Celle-ci dépend de l'historique de la maladie, et notamment du nombre de crises douloureuses dans les mois précédents le voyage, surtout s'il y a eu une complication telle qu'un syndrome thoracique aigu, de l'existence de complications chroniques, et de la destination (séjour dans un lieu situé loin de tout centre médical adapté).

La transfusion simple ou l'échange transfusionnel sont effectués au cours de la semaine précédant le voyage (pour les indications et modalités de l'échange transfusionnel ou de transfusion simple, cf. fiche de recommandation spécifique).

C/ Hydratation

Elle devra être abondante dès la 3^{ème} heure de vol étant donné la sécheresse habituelle de l'air dans les avions.

D/ Prévention thrombo-embolique

Il n'y a pas d'indication spécifique pour la drépanocytose. Pendant le vol, contention veineuse et déplacement en cabine sont conseillés.

En cas d'antécédent thrombo-embolique ou de facteurs de risque, l'injection d'une héparine de bas poids moléculaire 2 et 4h avant l'entrée en cabine est prescrite.

Cas des patients SC

Pour ces patients qui présentent une viscosité sanguine accrue, l'indication d'une saignée doit être discutée en fonction de la symptomatologie et de la concentration en Hb.

3.10.5.3 Prévention des infections

A/ Vaccinations

Les règles de vaccination pour les voyageurs atteints de drépanocytose ne diffèrent pas de celles applicables pour les voyageurs sains. La préparation du voyage constitue une bonne occasion de vérifier le statut vaccinal. En revanche, la réalisation de certains vaccins du voyageur est souvent freinée par leur caractère non remboursable.

B/ Paludisme

La drépanocytose ne protège pas contre l'infestation palustre. La prophylaxie anti-paludéenne doit donc être rigoureuse chez les patients drépanocytaires car une infection par *Plasmodium falciparum* peut entraîner des complications graves liées à l'hémoglobinopathie et à l'hyposplénisme ou au contraire à l'hypersplénisme dans les formes à rate persistante (crise douloureuse, aggravation aiguë de l'anémie, état de choc, surinfection à pneumocoques ou salmonelles, etc).

C/ Antibiothérapie

La prescription d'une antibiothérapie de réserve ne doit pas être systématique car elle risque de retarder une consultation médicale. Elle doit être réservée uniquement aux cas d'isolement géographique, à condition que le patient soit informé de la nécessité absolue de consulter dès que possible.

3.11 Prise en charge psychologique et sociale

3.11.1 Prise en charge psychologique

Les patients en grande difficulté sociale et en conflit familial ou professionnel sont susceptibles de faire un plus grand nombre de crises. Le lien de causalité n'est parfois pas évident. Il peut s'agir d'un syndrome dépressif masqué ou d'événements traumatiques dont le patient peut ne pas avoir pleine conscience (par exemple la perte d'un proche ou le décès lié à la même maladie dans la famille à un âge donné).

Les hospitalisations pour CVO sont également plus fréquentes à l'occasion d'un passage d'examens ou de chocs émotionnels.

Dans toutes ces situations, un soutien psychologique peut s'avérer nécessaire.

En présence de symptômes tels que dépression, anxiété, angoisse de mort ou d'abandon pouvant être induits par la fulgurance et l'intensité de la douleur physique et morale d'une CVO, la question d'un traitement médicamenteux peut également se poser.

L'hydroxyzine constitue le traitement de choix au cours des CVO. Les benzodiazépines doivent être évitées en raison de leur effet dépresseur respiratoire.

3.11.2 Prise en charge sociale

La prise en charge sociale a pour but d'aider les patients drépanocytaires à résoudre les problèmes liés notamment :

- Au travail (absences répétées, harcèlement moral, inadaptation du poste de travail, stress, etc.).
- Au milieu de vie (difficultés de logement, etc.).
- Aux problèmes administratifs (droits de séjour, dettes hospitalières, etc.).
- À la formation, à la réorientation et à l'aiguillage vers les circuits d'accompagnement des jeunes patients.

Les problèmes sociaux peuvent constituer des facteurs favorisant de complications et d'hospitalisations.

En accord avec le patient, une demande de statut de travailleur handicapé et/ou d'allocation d'adulte handicapé peut être présentée à la MDPH. Le dossier doit préciser les contre-indications à la station debout prolongée, à un effort soutenu, au port de charge lourde et à l'exposition aux variations de température.

4. Suivi des patients drépanocytaires adultes

4.1 Objectifs spécifiques

- Détecter les anomalies aux stades précoces
- Proposer les traitements préventifs dans certains cas
- Surveiller les complications installées et les traiter

4.2 Professionnels impliqués

Cf. paragraphe 2.3 du chapitre Diagnostic et évaluation initiale, p.12.

4.3 Examens paracliniques

La plupart des examens à effectuer ont été indiqués au chapitre 2.5.2 Bilan initial pour la prise en charge, p.14.

Dans un but de meilleure lisibilité, ils sont repris ici sous forme d'un tableau récapitulatif pour le suivi et la surveillance.

Schéma de suivi

Caractérisation initiale des valeurs individuelles de référence : Hb, VGM, % HbF, LDH, numération des globules rouges, polynucléaires et réticulocytes, créatininémie, etc.

Examens à faire annuellement

Examens biologiques :

Hémogramme, numération des réticulocytes ;
Recherche d'agglutinines irrégulières ;
Ionogramme sanguin, bilan hépatique complet, LDH, créatininémie ;
Bilan martial au cas par cas ;
Bandelette urinaire. Si elle est positive : protéinurie sur échantillon. Si elle est négative : microalbuminurie ;
ECBU si besoin.

Imagerie et autres examens :

Échographie abdominale en l'absence de cholécystectomie ;
Consultation stomatologique avec panoramique dentaire ;
Consultation ophtalmologique avec examen du FO ;
ECG.

Examens à faire selon la symptomatologie

Échographie cardiaque de référence puis selon symptomatologie
EFR, test de marche
Radiographies osseuses et/ou IRM osseuses
Oxymétrie nocturne ou polysomnographie
Consultation ORL
AngioIRM cérébrale ou angioscanner cérébral
Sérologies virales

ANNEXE 1. Principales références

La bibliographie ci-après est présentée en fonction des différents items pris en compte dans le PNDS ; la référence ci-après traite de l'ensemble de ces items.

Lionnet F, Arlet JB, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil JA, Stankovic K. Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte. Rev Med Interne 2009; 30(Suppl 3):S162-223.

DRÉPANOCYTOSE ADULTE DOULEUR

1. Clinical trials of therapy for sickle cell vaso-occlusive crises. Cooperative urea trials group. JAMA 1974;228(9):1120-4.
2. Pathophysiology and management of sickle cell pain crisis. Report of a Meeting of Physicians and Scientists, University of Texas Health Science Center at Houston, Texas. Lancet 1995;346(8987):1408-11.
3. Ballas SK. Treatment of pain in adults with sickle cell disease. Am J Hematol 1990;34(1):49-54.
4. Ballas SK, et al. Narcotic analgesic use among adult patients with sickle cell anemia. Blood 1995;86(Suppl 1):642a.
5. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. N Engl J Med 1995;333(11):699-703.
6. Cole TB, Sprinkle RH, Smith SJ, Buchanan GR. Intravenous narcotic therapy for children with severe sickle cell pain crisis. Am J Dis Child 1986;140(12):1255-9.
7. Dampier CD, Setty BN, Logan J, Ioli JG, Dean R. Intravenous morphine pharmacokinetics in pediatric patients with sickle cell disease. J Pediatr 1995;126(3):461-7.
8. Dunlop R, Bennett KCLB. Pain management for sickle cell disease in children and adults (Review). Cochrane Database Syst Rev 2006;Issue 2.
9. Friedman EW, Webber AB, Osborn HH, Schwartz S. Oral analgesia for treatment of painful crisis in sickle cell anemia. Ann Emerg Med 1986;15(7):787-91.
10. Gonzalez ER, Bahal N, Hansen LA, Ware D, Bull DS, Ornato JP, et al. Intermittent injection vs patient-controlled analgesia for sickle cell crisis pain. Comparison in patients in the emergency department. Arch Intern Med 1991;151(7):1373-8.
11. Hardwick WE, Givens TG, Monroe KW, King WD, Lawley D. Effect of ketorolac in pediatric

sickle cell vaso-occlusive pain crisis. *Pediatr Emerg Care* 1999;15(3):179-82.

12. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med* 1994;96(2):155-62.

13. Holbrook CT. Patient-controlled analgesia pain management for children with sickle cell disease. *J Assoc Acad Minor Phys* 1990;1(3):93-6.

14. Langlade A. Analgesie controllee par le patient. Benefices, risques, modalites de surveillance. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17(6):585-98.

15. McPherson E, Perlin E, Finke H, Castro O, Pittman J. Patient-controlled analgesia in patients with sickle cell vaso-occlusive crisis. *Am J Med Sci* 1990;299(1):10-2.

16. Morrison RA, Vedro DA. Pain management in the child with sickle cell disease. *Pediatr Nurs* 1989;15(6):595-9, 613.

17. Perlin E, Finke H, Castro O, Adir J, Pittman J, Ki Moon B. Infusional/patient controlled analgesia in sickle cell vasoocclusive crises. *Pain Clin* 1993;6(2):113-9.

18. Perlin E, Finke H, Castro O, Rana S, Pittman J, Burt R, *et al.* Enhancement of pain control with ketorolac tromethamine in

patients with sickle cell vaso-occlusive crisis. *Am J Hematol* 1994;46(1):43-7.

19. Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D, Roudot-Thoraval F, Delord JM, Thuret I, *et al.* Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. *Hematol J* 2002;3(1):56-60.

20. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, *et al.* Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325(1):11-6.

21. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, *et al.* Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330(23):1639-44.

22. Rabb LM, Grandison Y, Mason K, Hayes RJ, Serjeant B, Serjeant GR. A trial of folate supplementation in children with homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol* 1983;54(4):589-94.

23. Robieux IC, Kellner JD, Coppes MJ, Shaw D, Brown E, Good C, *et al.* Analgesia in children with sickle cell crisis: comparison of intermittent opioids vs. continuous intravenous infusion of morphine and placebo-controlled study of oxygen inhalation. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9(4):317-26.

24. Rogers ZR, Dale JC, Bernini JC, Reich JS, Pittman J, et al. Dexamethasone shortens the duration of painful events requiring hospitalization in children with sickle cell disease: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Blood* 1996;88(Suppl):250a.

25. Schechter NL, Berrien FB, Katz SM. The use of patient-controlled analgesia in adolescents with sickle cell pain crisis: a preliminary report. *J Pain Symptom Manage* 1988;3(2):109-13.

26. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, 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(25):1855-65.

27. Westerman MP, Bailey K, Freels S, Schlegel R, Williamson P. Assessment of painful episode frequency in sickle-cell disease. *Am J Hematol* 1997;54(3):183-8.

28. Woods GM, Parson PM, Strickland DK. Efficacy of nalbuphine as a parenteral analgesic for the treatment of painful episodes in children with sickle cell disease. *J Assoc Acad Minor Phys* 1990;1(3):90-2.

29. Wright SW, Norris RL, Mitchell TR. Ketorolac for sickle cell vaso-occlusive crisis pain in the emergency department: lack of a narcotic-sparing effect. *Ann Emerg Med* 1992;21(8):925-8.

DRÉPANOCYTOSE ADULTE STA (Syndrome Thoracique aigu)

1. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med* 1995;333(11):699-703.

2. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Belghiti DD, Galacteros F, et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. Therapeutic approach, outcome, and results of BAL in a monocentric series of 107 Episodes. *Chest* 2000;117(5):1386-92.

3. Santoli F, Zerah F, Vasile N, Bachir D, Galacteros F, Atlan G. Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. *Eur Respir J* 1998;12(5):1124-9.

4. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*. *Blood* 1997;89(5):1787-92.

5. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette

ET, Dean D, *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(25):1855-65.

DRÉPANOCYTOSE ADULTE NUTRITION

1. Badaloo A, Jackson AA, Jahoor F. Whole body protein turnover and resting metabolic rate in homozygous sickle cell disease. *Clin Sci* 1989;77(1):93-7.

2. Bao B, Prasad AS, Beck FW, Snell D, Suneja A, Sarkar FH, *et al.* Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. *Transl Res* 2008;152(2):67-80.

3. Choi JWJ, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008;59(1):109-16.

4. Hasanato RMW. Zinc and antioxidant vitamin deficiency in patients with severe sickle cell anemia. *Ann Saudi Med* 2006;26(1):17-21.

5. Kawchak DA, Schall JI, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc* 2007;107(5):843-8.

6. Levenson JL, McClish DK, Dahman BA, Penberthy LT,

Bovbjerg VE, Aisiku IP, *et al.* Alcohol abuse in sickle cell disease: the Pisces Project. *Am J Addict* 2007;16(5):383-8.

7. Malinauskas BM, Gropper SS, Kawchak DA, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Impact of acute illness on nutritional status of infants and young children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc* 2000;100(3):330-4.

8. Nelson MC, Zemel BS, Kawchak DA, Barden EM, Frongillo EA, Coburn SP, *et al.* Vitamin B6 status of children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(6):463-9.

9. Oladipo OO, Temiye EO, Ezeaka VC, Obomanu P. Serum magnesium, phosphate and calcium in Nigerian children with sickle cell disease. *West Afr J Med* 2005;24(2):120-3.

10. Schall JI, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Vitamin A status, hospitalizations, and other outcomes in young children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2004;145(1):99-106.

11. Shores J, Peterson J, VanderJagt D, Glew RH. Reduced cholesterol levels in African-

American adults with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2003;95(9):813-7.

12. Tangney CC, Phillips G, Bell RA, Fernandes P, Hopkins R, Wu

SM. Selected indices of micronutrient status in adult patients with sickle cell anemia (SCA). *Am J Hematol* 1989;32(3):161-6.

DRÉPANOCYTOSE ADULTE CONTRACEPTION

1. Howard RJ, Lillis C, Tuck SM. Contraceptives, counselling, and pregnancy in women with sickle cell disease. *BMJ* 1993;306(6894):1735-7.

2. Manchikanti Gomez A, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in

women with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Issue 2.

3. Nascimento ML, Ladipo OA, Coutinho EM. Noregestrol acetate contraceptive implant use by women with sickle cell disease. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(4):433-8.

DRÉPANOCYTOSE ADULTE SURCHARGE EN FER

1. Banerjee S, Owen C, Chopra S. Sickle cell hepatopathy. *Hepatology* 2001;33(5):1021-8.

2. Buseri FI, Jeremiah ZA, Shokunbi WA. Plasma levels of some blood coagulation parameters in Nigerian homozygous sickle cell patients (HbSS) in steady state. *Hematology* 2006;11(5):375-9.

3. Hassan M, Hasan S, Giday S, Alamgir L, Banks A, Frederick W, *et al.* Hepatitis C virus in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2003;95(10):939-42.

4. Koskinas J, Manesis EK, Zacharakis GH, Galiatsatos N, Sevastos N, Archimandritis AJ. Liver involvement in acute vaso-

occlusive crisis of sickle cell disease: prevalence and predisposing factors. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(4):499-507.

5. Nsiri B, Gritli N, Bayoudh F, Messaoud T, Fattoum S, Machghoul S. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in homozygous sickle cell disease. *Hematol Cell Ther* 1996;38(3):279-84.

6. Traina F, Jorge SG, Yamanaka A, de Meirelles LR, Costa FF, Saad ST. Chronic liver abnormalities in sickle cell disease: a clinicopathological study in 70 living patients. *Acta Haematol* 2007;118(3):129-35.

DRÉPANOCYTOSE ADULTE ARTICULAIRES

1. Adewoye AH, Chen TC, Ma Q, McMahon L, Mathieu J, Malabanan A, *et al.* Sick cell bone disease: response to vitamin D and calcium. *Am J Hematol* 2008;83(4):271-4.

2. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005;129(4):482-90.

3. De Ceulaer K, Forbes M, Roper D, Serjeant GR. Non-gouty arthritis in sickle cell disease: report of 37 consecutive cases. *Ann Rheum Dis* 1984;43(4):599-603.

4. Hernigou P, Bachir D, Galacteros F. The natural history of symptomatic osteonecrosis in adults with sickle-cell disease. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(3):500-4.

5. Hernigou P, Habibi A, Bachir D, Galacteros F. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(12):2565-72.

DRÉPANOCYTOSE ADULTE VOIES D'ABORD VEINEUSES

1. McCready CE, Doughty HA, Pearson TC. Experience with the Port-A-Cath in sickle cell disease. *Clin Lab Haematol* 1996;18(2):79-82.

2. Wagner SC, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Bonn J, Sullivan

COMPLICATIONS OSTEO-

6. M'Bappe P, Girot R. Complications ostéo-articulaires de la drépanocytose chez l'adulte. *Rev Prat* 2004;54(14):1568-2.

7. Madani G, Papadopoulou AM, Holloway B, Robins A, Davis J, Murray D. The radiological manifestations of sickle cell disease. *Clin Radiol* 2007;62(6):528-38.

8. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, Leung S, Ahmed S, Siddique S, *et al.* High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2006;81(4):236-41.

9. Rovner AJ, Stallings VA, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Zemel BS. High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108(9):1512-6.

10. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136(4):666-72.

KL. Infectious complications of implantable venous access devices in patients with sickle cell disease. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(4):375-8.

3. Zarrouk V, Habibi A, Zahar JR, Roudot-Thoraval F, Bachir D,

Brun-Buisson C, *et al.*
Bloodstream infection in adults
with sickle cell disease:
association with venous catheters,

Staphylococcus aureus, and
bone-joint infections. *Medicine*
(Baltimore) 2006;85(1):43-8.

DRÉPANOCYTOSE ADULTE ORL

1. Burch-Sims GP, Matlock VR.
Hearing loss and auditory function
in sickle cell disease. *J Commun*
Disord 2005;38(4):321-9.

product otoacoustic emissions in
sickle cell disease: comparisons
of hydroxyurea-treated and non-
treated young children. *Hear Res*
2006;212(1-2):83-9.

2. Stuart A, Jones SM, Walker LJ.
Insights into elevated distortion

DRÉPANOCYTOSE ADULTE ULCERES

1. Halabi-Tawil M, Lionnet F, Girot
R, Bachmeyer C, Lévy PP,
Aractingi S. Sickle cell leg ulcers:
a frequently disabling
complication and a marker of
severity. *Br J Dermatol*
2008;158(2):339-44.

hypertension, and death in
patients with sickle cell disease.
Blood 2006;107(6):2279-85.

2. Kato GJ, McGowan V,
Machado RF, Little JA, Taylor J,
Morris CR, *et al.* Lactate
dehydrogenase as a biomarker of
hemolysis-associated nitric oxide
resistance, priapism, leg
ulceration, pulmonary

3. Koshy M, Entsuah R, Koranda
A, Kraus AP, Johnson R, Bellvue
R, *et al.* Leg ulcers in patients with
sickle cell disease. *Blood*
1989;74(4):1403-8.

4. Mery L, Aractingi S. Les ulcères
au cours de la drépanocytose. In:
Girot R, Bégué P, Galactros F, ed.
La drépanocytose. Paris: John
Libbey; 2003. p. 211-9.

DRÉPANOCYTOSE ADULTE ANEMIE

1. Ballas SK, Marcolina MJ.
Hyperhemolysis during the
evolution of uncomplicated acute
painful episodes in patients with
sickle cell anemia. *Transfusion*
2006;46(1):105-10.

3. Win N, Doughty H, Telfer P,
Wild BJ, Pearson TC.
Hyperhemolytic transfusion
reaction in sickle cell disease.
Transfusion 2001;41(3):323-8.

2. Koduri PR. Acute splenic
sequestration crisis in adults with
sickle cell anemia [letter]. *Am J*
Hematol 2007;82(2):174-5.

4. Win N, New H, Lee E, de la FJ.
Hyperhemolysis syndrome in
sickle cell disease: case report
(recurrent episode) and literature

review. Transfusion 2008;48(6):1231-8.

DRÉPANOCYTOSE ADULTE GROSSESSE

1. ACOG Committee on Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 78: hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):229-37.
2. Benkerrou M, Denamur E, Elion J. Information génétique et diagnostic prénatal dans la drépanocytose. In: Girot R, Bégue P, Galacteros F, ed. *La drépanocytose*. Paris: John Libbey; 2003. p. 293-301.
3. Brown AK, Sleeper LA, Pegelow CH, Miller ST, Gill FM, Waclawiw MA. The influence of infant and maternal sickle cell disease on birth outcome and neonatal course. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(11):1156-62.
4. De Montalembert M, Guilloud-Bataille M, Ducros A, Galacteros F, Girot R, Herve C, *et al.* Implications of prenatal diagnosis of sickle cell disease. *Genet Couns* 1996;7(1):9-15.
5. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(12):947-51.
6. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988;319(22):1447-52.
7. Koshy M. Sickle cell disease and pregnancy. *Blood Rev* 1995;9(3):157-64.
8. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1278-85.
9. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol* 1996;87(2):199-204.
10. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1127-30.
11. Thame M, Lewis J, Trotman H, Hambleton I, Serjeant G. The mechanisms of low birth weight in infants of mothers with homozygous sickle cell disease.

Pediatrics 2007;120(3):e686-e693.

DRÉPANOCYTOSE ADULTE HYDROXYCARBAMIDE

1. Chaine B, Neonato MG, Girot R, Aractingi S. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease. *Arch Dermatol* 2001;137(4):467-70.

2. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995;332(20):1317-22.

3. Ferster A, Sariban E, Meuleman N. Malignancies in sickle cell disease patients treated with hydroxyurea [letter]. *Br J Haematol* 2003;123(2):368-9.

4. Halsey C, Roberts IAG. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120(2):177-86.

5. Hanft VN, Fruchtman SR, Pickens CV, Rosse WF, Howard TA, Ware RE. Acquired DNA mutations associated with in vivo hydroxyurea exposure. *Blood* 2000;95(11):3589-93.

6. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008;358(13):1362-9.

7. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289(13):1645-51.

ANNEXE 2. Liste des centres de référence et de compétence pédiatriques et pour adulte des « syndromes drépanocytaires majeurs » et des « syndromes thalassémiques majeurs »

Centres de référence :

- Centre de référence « Syndromes Drépanocytaires Majeurs »
Coordinateurs : Pr Galactéros, Hôpital Henri Mondor, Centre de Drépanocytose, Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge », 51, av. du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 CRÉTEIL cedex ,
tél. : 01 49 81 24 40 ;

Pr Girot, Hôpital Tenon - Service d'Hématologie Biologique, 4 rue de la Chine, 75020 PARIS, tél. : 01 56 01 61 97 ;

- Centre de référence de la « Drépanocytose aux Antilles-Guyane »

Coordinatrice : Dr Maryse Etienne-Julan, Hôpital Ricou, CHU de Pointe-à-Pitre « Centre Caraibéen de la Drépanocytose » "Guy Méréault", 97159- POINTE-A-PITRE CEDEX, tél. : 05 90 91 68 08 ou 05 90 91 03 58 ;

- Centre de référence des « Syndromes Thalassémiques »

Coordinatrice : Dr Isabelle Thuret, CHU Timone - Hôpital d'enfants, « Service d'Hématologie Pédiatrique » -, 254, rue Saint-Pierre - 13385 MARSEILLE Cedex 5, tél. : 04 91 38 67 76.

Centres de compétence :

1) Centre pédiatrique et pour adultes Aquitaine
(1 site : Bordeaux),

Coordinatrice : Dr Marguerite Micheau, hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Laboratoire d'Hématologie, Place Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex, tél. : 05 56 79 56 45 ;

2) Centre pédiatrique et pour adultes Auvergne-Limousin-Rhône-Alpes (3 sites : Clermont-Ferrand, Limoges et Saint-Etienne),

Coordinatrice : Dr Catherine Paillard, Hôtel DIEU CHU de Clermont Ferrand, Hématologie-cancérologie pédiatrique, Boulevard Léon Malfreyt, 63000 CLERMONT FERRAND, tél. : 04 73 75 00 09 ;

3) Centre pédiatrique et pour adultes Bourgogne et Moselle
(2 sites Dijon et Besançon),
Coordinateurs : Dr Gérard Couillault, Centre hospitalier de Dijon,
Pédiatrie 1, Unité hémato-oncologie pédiatrique, 2 Boulevard
Maréchal de Lattre de Tassigny 21079 DIJON Cedex,
tél. : 03 80 29 36 01 ;
Pr Pierre Simon Rohrlich, hôpital Saint Jacques,
Hématologie-Oncologie-Immunologie Pédiatrique, 25030 BESANCON
Cedex, tél. : 03 81 21 85 20 ;

4) Centre pédiatrique et pour adultes Nord (1 site : Lille),
Coordinateur : Pr Christian Rose, hôpital Saint Vincent de Paul,
Université Catholique de Lille, Service d'hématologie, Boulevard de
Belfort, 59000 LILLE, tél. : 03 20 87 45 32 ;

5) Centre pédiatrique et pour adultes Montpellier et Nîmes,
Coordinateur : Dr Robert Navarro, hôpital Lapeyronie et Arnaud de
Villeneuve, Service Hématologie et oncologie médicale (adultes),
371, Av. du Doyen G. Giraud, 34295 MONTPELLIER Cedex 5, tél. :
04 67 33 83 57 ;

6) Centre pédiatrique et pour adultes Lorraine et Champagne
(3 sites : Nancy, Metz et Reims),
Coordinatrice : Dr Dominique Steschenko née Reny, Hôpital
d'Enfants, CHU de Nancy, hôpital de Jour, Département d'Hémo-
Oncologie pédiatrique et de Transplantation Médullaire, Rue du
Morvan, 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY Cedex,
tél. : 03 83 15 47 37 ;

7) Centre pédiatrique et pour adultes Pays de la Loire (2
sites : Nantes et Angers),
Coordinatrice : Dr Françoise Méchinaud, hôpital Mère Enfants. CHU
de Nantes, Unité d'Immuno-Hémato-Oncologie Pédiatrique -
7 quai Moncousu, 44093 NANTES Cedex 1, tél. : 02 40 08 36 10 ;

8) Centre pédiatrique, de l'adolescent et pour adultes
Bretagne et Basse-Normandie (3 sites : Rennes, Brest et
Caen),
Coordinateur : Pr Edouard Le Gall, CHU de Rennes, hôpital Sud,
Département de médecine de l'enfant et de l'adolescent
16, boulevard Bulgarie BP 90347, 35203 RENNES Cedex 2,
tél. : 02 99 26 71 62 ;

- 9) Centre pédiatrique et pour adultes Haute-Normandie, Picardie, Basse-Normandie (5 sites : Rouen, Amiens, Le Havre, Lisieux et Evreux),

Coordinateur : Pr Jean-Pierre Vannier, CHU de Rouen, hôpital Charles Nicolle, Service d'hémato-oncologie pédiatrique, 1, rue de Germont, 76031 ROUEN Cedex, tél. : 02 32 88 81 91 ;

- 10) Centre pédiatrique et pour adultes Alsace (3 sites : Strastbourg, Mulhouse et Colmar),

Coordinateur : Pr Patrick Lutz, hôpital de HautePierre, service de Pédiatrie 3, Onco-Hématologie Pédiatrique, Greffe de Moelle Osseuse - Avenue Molière, 67098 STRASBOURG Cedex, tél. : 03 88 12 80 91 ;

- 11) Centre pédiatrique et pour adultes «Toulouse»,

Coordinateurs : Dr Alain Robert et Dr Marie-Pierre Castex, hôpital des enfants, CHU Toulouse, Service d'hématologie pédiatrique, TSA 70034 - 31059 TOULOUSE Cedex 9, tél. : 05 34 55 86 10 ;

- 12) Centre pédiatrique et pour adultes «Tours, Orléans et Poitiers»,

Coordinatrice : Dr Odile Lejars, hôpital Clocheville, Centre de Compétences ENFANTS, Service d'Oncologie - Hématologie Pédiatrique - 49 boulevard Béranger CHRU de TOURS, 37044 TOURS Cedex 9, tél. : 02 47 47 47 51 ;

- 13) Centre pédiatrique et pour adultes «Cayenne et Guyane»,

Coordinatrice : Dr Tania Vaz, Centre hospitalier de CAYENNE, avenue des Flamboyants, 97300 CAYENNE, tél. : 05 94 39 51 47 ;

- 14) Centre pédiatrique et pour adultes « La Réunion et Mayotte »,

Coordinateur : Dr Mathias Muszlak, Centre Hospitalier de MAYOTTE (CHM), MAMOUDZOU, BP 04, 97600 MAYOTTE, tél. : 02 69 61 86 67.

ANNEXE 3. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Anoosha HABIBI, unité des maladies génétiques du globule rouge- médecine interne CHU Henri Mondor, AP-HP ; centre de référence labellisé maladie rare « Syndrome drépanocytaires majeurs » coordonné par les Professeurs Frédéric GALACTEROS et Robert GIROT en liaison avec le Dr André Morin, chef de projet au service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades.

Participants à la rédaction du document :

Jean-Benoit ARLET, HEGP, Paris

Pablo BARTOLUCCI, INSERM, Paris

Frédéric GALACTEROS, hôpital Henri Mondor, Créteil

Anoosha HABIBI, hôpital Henri Mondor, Créteil

Jean François LIONNET, hôpital Tenon, Paris

Jean-Antoine RIBEIL, hôpital Necker, Paris

Katia STANKOVIC, hôpital Tenon, Paris

Participants à la relecture :

Michel ANSELME, SOS Globi, Paris

Dora BACHIR, hôpital Henri Mondor, Créteil

Emmanuelle BERNIT, AP-HM, Marseille

Véronique BOURHIS, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

Corine CHARNEAU, CH Basse-Terre, Guadeloupe

Françoise DRISS, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre

Sébastien DUCOURANT, RSI, Lille

Maryse ETIENNE-JULAN, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

Francis GASPARI, CNAMTS, Paris

Christian GODART, SOS Globi, Créteil

Yannick LEBORGNE SAMUEL, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

Nathalie LEMONNE, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

Marianne De MONTALEMBERT, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Nathalie MOREAU-LEMONNE, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

Danièle MOUGENEL, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

Martin MUSIKI MUKAZA, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

Christian ROSE, Groupe hospitalier de l'Institut Catholique de Lille, Lille

Jérôme STIRNEMANN, hôpital Jean Verdier, Bondy

Isabelle THURET, AP-HM, Marseille

Constant VODOUHE, Association Dorys, Strasbourg

Liste des contributeurs à la rédaction des recommandations/fiches de synthèse pour la prise en charge des complications chez l'adulte drépanocytaire (consultables en ligne sur le site <http://www.internistes.org/spip.php/article126>) :

Sonia Alamovitch, Dora Bachir, Claude Bachmeyer, Alexandra Benagui, Nadia Berkane, Jean Beytout, Michel Binaghi, Michèle Binhas, Erik Bouvard, Christian Brun-Buisson, Loïc Capron, C. Debure, Y. Dumez, Pr Duvaldestin, Alain Gilton, Bertrand Godeau, Gilles Grateau, Jean-Baptiste Guiard-Schmid, Pr Bassam Haddad, Jean-Philippe Haymann, Philippe Hernigou, Hassan Hosseini, Gilles Kayem, Sylvie Martel-Jakob, Mehdi Khellaf, Sebastien Beley, Isabelle Lecomte, Marie Pierre De Torhout, Guillaume Le Loup, Philippe Lesprit, Gylna Loko, Bernard Maître, Jacques De Montblanc, Pauline Mbappe, Marc Michel, Martin Mukisi, France Noizat Pirenne, Antoine Parrot, Jacques Pouchot, Bertrand Renaud, Aline Santin, Jérôme Stirnemann, Olga Szymkiewicz, Esther Tordjemann, Claudine Touboul, Ronald Virag, René You

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr