



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Syndromes drépanocytaires majeurs

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

PNDS

SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

[Cliquez ici](#)

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

PNDS

SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS DE L'ADULTE

[Cliquez ici](#)

LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

[Cliquez ici](#)

LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS DE L'ADULTE

[Cliquez ici](#)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MÉDECIN - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent

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. Épidémiologie et physiopathologie.....	8
1.3. Méthode de travail.....	9
2. Diagnostic et bilan initial des syndromes drépanocytaires majeurs	10
2.1 Objectifs.....	10
2.2 Diagnostic.....	10
2.3 Professionnels impliqués et principes généraux de prise en charge	10
2.3.4 Information génétique.....	13
3. Prévention des complications chez les enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs	14
3.1 Prévention des infections	14
3.2 Rythme de surveillance.....	15
3.3 Éducation thérapeutique et information de l'entourage	17
3.4 Aspects psychologiques, culturels, ethnologiques.....	19
3.5 Aspects sociaux	19
3.6 Régime alimentaire, supplémentation nutritionnelle et hydratation.....	19
3.7 Mode de vie.....	20
3.8 Aspects particuliers à l'adolescence	21
3.9 Précautions pour l'anesthésie	23
4. Traitement des complications de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent.....	24
4.1. Objectifs.....	24
4.2. Professionnels impliqués.....	24
4.3 Signes cliniques imposant une consultation hospitalière en urgence.....	25
4.4 Crise douloureuse vaso-occlusive	25
4.5 Infection.....	33
4.6 Syndrome thoracique aigu	35
4.7 Anémie aiguë	36
4.8. Complications osseuses et ostéo-articulaires	38
4.9. Accident vasculaire cérébral	41
4.10 Priapisme	44
4.11 Complications hépato-biliaires	46

4.12	Complications ophtalmologiques	47
4.13	Ulcères de jambe	48
4.14	Complications rénales	48
4.15	Complications cardiaques	49
5.	Indications des traitements spécialisés	50
5.1	Transfusion sanguine	50
5.2.	Hydroxycarbamide	52
5.3.	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	53
	Annexe 1. Exemple de projet d'accueil individualisé (PAI) de l'enfant en milieu scolaire.....	55
	Annexe 2. Prise en charge de la douleur intense lors des crises vaso-occlusives drépanocytaires sévères	61
	Annexe 3. Glossaire	62
	Annexe 4. Principales références.....	63
	Annexe 5. Liste des participants à l'élaboration du PNDS	64
	Annexe 6. Liste des centres de référence et de compétence pédiatriques et pour adultes des « syndromes drépanocytaires majeurs » et des « syndromes thalassémiques majeurs »	66

Mise à jour des guides et listes ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent a été élaboré par un groupe de pilotage coordonné par les centres de référence de la prise en charge de la drépanocytose de l'enfant à l'adulte 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

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
CRP	C-reactive protéine
CFH	Concentration en fer hépatique
γGT	Gamma glutamyl transpeptidase
G ₆ PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GR	Globule rouge
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HbS	Hémoglobine S
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineuse
MEOPA	Mélange équimoléculaire oxygène protoxyde d'azote
ONA	Ostéonécrose aseptique
PAI	Projet d'accueil individualisé
PBH	Ponction-biopsie hépatique
PCA	Patient controlled analgesia
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SC	Sous-cutanée
TP	Taux de prothrombine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Synthèse

1. Les syndromes drépanocytaires majeurs sont très majoritairement de type SS, SC, et S- β /thalassémies. Exceptionnellement, il peut s'agir d'enfants SO_{Arab} SD_{Punjab}, SE. Plus de 350 enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur naissent chaque année en France, la majorité en région parisienne et aux Antilles.
2. La drépanocytose est systématiquement dépistée à la naissance des enfants dont les parents sont originaires d'Afrique sub-saharienne, des Antilles, d'Afrique du Nord ou du Bassin méditerranéen.
3. La confirmation du diagnostic de drépanocytose repose sur les examens biologiques de l'hémoglobine qui trouvent une hémoglobine anormale majoritaire, l'HbS.
4. La drépanocytose associe avec une grande variabilité d'expression clinique selon les individus atteints trois grandes catégories de manifestations cliniques :
 - une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aigus ;
 - des phénomènes vaso-occlusifs ;
 - une susceptibilité aux infections bactériennes.
5. Les enfants atteints de drépanocytose doivent être suivis par un réseau de médecins associant des médecins de proximité et un centre de référence ou de compétence.
6. Le traitement préventif des complications de la drépanocytose associe une prévention des infections par la pénicilline quotidienne et la vaccination antipneumococcique, une supplémentation en acide folique, une hydratation large. L'éducation des parents, puis dès que possible des enfants, est primordiale. Les parents doivent apprendre à reconnaître les signes précoces d'une complication grave, afin d'emmener en urgence leur enfant à l'hôpital. Une carte d'urgence spécifique pour la drépanocytose a été élaborée sous l'égide du ministère de la Santé.

7. Ces signes sont principalement une fièvre supérieure à 38[°]5 (risque d'infection fulminante) et l'apparition brutale d'une pâleur et d'une asthénie (risque d'anémie grave par séquestration splénique aiguë ou infection à érythrovirus [parvovirus B19]).
8. Le risque d'accident vasculaire cérébral doit être surveillé chez les enfants SS et S-β₀ par la réalisation d'un doppler transcrânien annuel entre les âges de 12-18 mois et 16 ans.
9. Certains enfants atteints d'une forme grave de drépanocytose peuvent nécessiter une intensification du traitement : traitement par hydroxycarbamide, programme transfusionnel, greffe de cellules souches hématopoïétiques. La décision d'intensifier le traitement et le choix du traitement doivent être discutés avec un centre de référence ou de compétence.
10. Un conseil génétique est proposé aux couples à risque de drépanocytose sévère SS ou Sβ₀.

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. Le médecin peut s'y référer pour établir le protocole de soins.

1.2. Épidémiologie et physiopathologie

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine très répandue dans le monde. Elle est particulièrement fréquente en Afrique, notamment en Afrique noire, dans les Antilles, en Amérique du Nord (États-Unis) et en Amérique du Sud (Brésil). Elle existe également dans les pays du Maghreb, en Sicile, en Grèce et dans tout le Moyen-Orient jusqu'en Arabie Saoudite. Elle est également présente dans le sous-continent indien. Enfin, en raison des mouvements de populations de ces régions vers l'Europe de l'Ouest, la drépanocytose est maintenant présente en France, en Angleterre, au Portugal, en Belgique, aux Pays-Bas et en Allemagne notamment.

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine due à la mutation du 6^e codon de la chaîne β -globine ($\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$), à l'origine de la synthèse d'une hémoglobine modifiée : l'hémoglobine S (HbS). Les molécules d'hémoglobine drépanocytaire (HbS) ont la propriété, sous leur forme déoxygénée, de polymériser pour former des cristaux intracellulaires qui déforment le globule rouge en lui donnant sa forme caractéristique en faucille, le drépanocyte.

Le globule rouge ainsi déformé perd ses propriétés d'élasticité nécessaires pour passer dans la microcirculation. Il est plus rapidement détruit qu'un globule rouge normal ce qui rend compte de l'anémie hémolytique. La rigidification et la déformation des globules rouges ainsi que l'augmentation de la viscosité sanguine expliquent les complications vaso-occlusives de la maladie, d'autant que les hématies drépanocytaires ont la propriété d'adhérer à l'endothélium vasculaire.

La drépanocytose associe trois grandes catégories de manifestations cliniques avec une grande variabilité d'expression clinique selon les individus atteints :

- une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aiguë ;
- des phénomènes vaso-occlusifs ;
- une susceptibilité aux infections bactériennes.

La drépanocytose est une affection transmise selon le mode mendélien récessif autosomique. Les sujets hétérozygotes AS n'ont généralement pas les complications de la maladie : ce ne sont pas des syndromes drépanocytaires majeurs. Il existe une mutation exceptionnelle appelée S_{Antilles} responsable de manifestations cliniques à l'état hétérozygote.

D'autres hémoglobines mutées peuvent s'associer à l'HbS : l'hémoglobine C (maladie drépanocytaire SC) et la S- β /thalassémie (maladie drépanocytaire S- β thalassémie et S/ β +thalassémie), hémoglobines O_{Arab} , D_{Punjab} , E. Cliniquement, les sujets SS et S/ β thalassémiques ont une maladie de sévérité comparable, les patients SC et ceux S/ β +thalassémiques ont en règle générale des formes plus modérées.

La drépanocytose homozygote SS et les hétérozygoties composites SC, S- β /thalassémiques, SO_{Arab} , SD_{Punjab} , SE sont regroupées sous le terme de syndromes drépanocytaires majeurs.

1.3. Méthode de travail

Le groupe de travail s'est largement appuyé sur les recommandations pour la prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent publiées par la HAS en septembre 2005. Le niveau de preuve des études et le grade des recommandations ont été évalués selon le guide méthodologique de l'Anaes : analyse de la littérature et gradation des recommandations (janvier 2000).¹

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 Après discussion collégiale, il a été décidé de réactualiser les chapitres suivants : infections ostéo-articulaires, chélation du fer, traitement par hydroxycarbamide et par greffe de cellules souches hématopoïétiques.

2. Diagnostic et bilan initial des syndromes drépanocytaires majeurs

2.1 Objectifs

- établir le diagnostic ;
- effectuer le bilan initial ;
- annoncer le diagnostic et présenter les différents aspects de la prise en charge ;
- proposer le bilan familial et délivrer une information génétique.

2.2 Diagnostic

Pour les enfants nés en France, il repose sur le dépistage systématique en période néonatale. Pour les enfants qui ne sont pas nés dans un pays où le dépistage néonatal est systématique, le diagnostic peut être fait à l'occasion d'une complication aiguë ou chronique ou de façon systématique. Il repose sur l'étude biochimique de l'hémoglobine.

Un dépistage ciblé de la drépanocytose chez les nouveau-nés dont les parents sont originaires des pays ou des régions à forte prévalence de la maladie a été généralisé à l'ensemble du territoire national, DOM/TOM et France métropolitaine en 2000. En 2007, 405 enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur ont été diagnostiqués à la naissance, dont la très grande majorité réside en région parisienne et aux Antilles.

2.3 Professionnels impliqués et principes généraux de prise en charge

2.3.1 Collaboration ville/hôpital

Il est recommandé qu'un réseau de soins soit organisé autour de l'enfant. Il comprend par exemple :

- le médecin et les puéricultrices de PMI, le médecin de crèche, puis le médecin et les infirmiers scolaires ;
- le pédiatre ou le médecin généraliste traitant ;
- le médecin correspondant du centre hospitalier de proximité de l'enfant ;

- les médecins et les infirmiers spécialisés, c'est-à-dire appartenant aux services hospitaliers prenant en charge la drépanocytose.

Pour les nouveau-nés et les nourrissons, les puéricultrices de secteur peuvent être les intermédiaires entre les différents membres du réseau et, par leur connaissance des familles dans leur environnement, être les premiers relais de cette collaboration.

Tous les intervenants dans ce réseau doivent assurer la continuité de la prise en charge et faire circuler l'information entre eux, grâce au carnet de santé, avec l'accord des parents et dans le respect du secret professionnel. Il est recommandé de mettre en place des procédures d'alerte en cas de non-respect des parcours de soins.

Il est recommandé que le carnet de santé mentionne :

- le diagnostic ;
- les données de l'hémogramme et la numération des réticulocytes ;
- le groupe sanguin (au mieux, la carte de groupe est jointe) ;
- les autres données du bilan annuel ;
- le dosage de G6PD ;
- la taille de la rate ;
- les traitements quotidiens ;
- les coordonnées du médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

2.3.2 Consultation de confirmation du diagnostic chez le nouveau-né dépisté

Cette consultation entre les parents du nouveau-né dépisté et le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose a pour but :

- d'expliquer aux parents que leur enfant a été dépisté comme porteur d'une hémoglobinopathie, mais que cela demande à être confirmé ;
- d'expliquer la physiopathologie de la maladie ;
- de réaliser chez l'enfant une étude de l'hémoglobine pour confirmer le diagnostic et de la proposer aux deux parents.

Une enquête familiale, avec si besoin dépistage de la fratrie, est recommandée du fait du caractère encore récent de la systématisation du dépistage néonatal.

2.3.3 Première consultation de suivi après confirmation du diagnostic

Cette consultation entre les parents du nouveau-né dépisté et le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose a pour but :

- d'examiner le nouveau-né, l'examen à 2 mois est le plus souvent normal ;
- d'organiser avec les parents les modalités de la prise en charge médicale et sociale de l'enfant. L'assistante sociale et le/la psychologue du service peuvent être présentés dès cette première consultation, même si les parents ne font appel à eux qu'ultérieurement ;
- de remettre des documents d'informations sur la drépanocytose et d'informer les parents de l'existence d'associations de parents d'enfants drépanocytaires ;
- d'expliquer aux parents les signes cliniques de l'enfant qui doivent les amener à consulter en urgence. En accord avec les parents, le circuit d'urgence doit être défini, avec désignation du centre de proximité qualifié, et au besoin, remise de documents écrits ;
- de débiter les vaccinations ;
- de débiter l'antibioprophylaxie antipneumococcique ;
- d'instaurer une supplémentation systématique en acide folique.

Le bilan recommandé lors de cette première consultation comprend :

- un hémogramme ;
- une numération des réticulocytes ;
- un groupe sanguin avec phénotypage étendu, à répéter entre l'âge de 6 mois et un an, ou trois mois après transfusion pour permettre l'établissement de la carte de groupe qui ne sera définitive qu'après l'âge de 1 an et dont un exemplaire sera remis aux parents ;
- un dosage de G6PD ;
- un dosage du fer sérique et de la capacité totale de fixation de la transferrine.

Ce bilan nécessite un prélèvement volumineux (5 ml) dont la nécessité doit être expliquée aux parents. Il est recommandé de prévenir la douleur liée au prélèvement par une application de crème associant lidocaïne-prilocaine sur le site de ponction.

2.3.4 Information génétique

Les parents sont informés de la transmission génétique de la drépanocytose. L'intérêt de recourir à un conseil génétique est expliqué aux parents, hors de la présence des enfants.

Il est recommandé d'expliquer aux parents la distinction entre un enfant porteur du trait S ou porteur sain (hétérozygote AS) et un enfant porteur d'un syndrome drépanocytaire majeur et de ne pas hésiter à répéter ces explications.

3. Prévention des complications chez les enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs

3.1 Prévention des infections

3.1.1 Antibio prophylaxie des infections à pneumocoque

Une antibio prophylaxie antipneumococcique par pénicilline V est recommandée chez l'enfant atteint de drépanocytose SS :

- à partir de l'âge de 2 mois jusqu'à l'âge d'au moins 5 ans ;
- à la posologie de 100 000 UI/kg/jour jusqu'à 10 kg, puis 50 000 UI/kg/jour au-delà de 10 kg sans dépasser 2 millions par jour ;
- en deux ou trois prises.

Malgré l'absence de preuve dans la littérature, cette recommandation est applicable chez l'enfant atteint de drépanocytose SC et S- β thalassémique.

L'âge d'arrêt définitif n'est pas à ce jour défini. En cas de fièvre après l'arrêt de l'antibio prophylaxie, il est recommandé de prescrire un antibiotique bactéricide sur le pneumocoque.

Les allergies vraies à la pénicilline sont exceptionnelles. Dans ce cas, il est recommandé de discuter des modalités de l'antibio prophylaxie avec un infectiologue pédiatre.

L'importance de cette antibio prophylaxie pour la maîtrise du risque infectieux doit être soulignée à chaque consultation ou visite médicale afin de diminuer la non-observance progressive au traitement.

3.1.2 Autre antibio prophylaxie

Une antibio prophylaxie identique à celle utilisée en prévention de l'endocardite infectieuse est recommandée en cas de soins dentaires particuliers : soins endodontiques (traitement des dents à pulpe vitale, traitement des dents à pulpe non vitale, y compris la reprise de traitement canalaire), soins prothétiques à risque de saignement et tous les actes chirurgicaux.

3.1.3 Calendrier vaccinal

Il est recommandé chez les enfants drépanocytaires de suivre la protection vaccinale prévue par le calendrier vaccinal (remis à jour chaque année) contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae* de type b, la rubéole, les oreillons, la rougeole, la tuberculose et l'hépatite B, les papilloma virus.

De plus les vaccinations suivantes sont recommandées :

- antipneumococcique (vaccin conjugué heptavalent chez les enfants de moins de 2 ans selon le schéma recommandé pour les enfants à risque, vaccin polyosidique 23 valent chez les enfants de 2 ans et plus avec un rappel tous les 3 à 5 ans) ;
- antigrippale annuelle en période hivernale, à partir de 6 mois ;
- antiméningococcique, à partir de 2 mois (vaccin méningococcique C conjugué entre 2 mois et 2 ans. Le vaccin polysaccharidique tétravalent A,C,Y,W135 ou vaccin méningococcique polyosidique A+C pour les voyageurs en zone d'endémie) ;
- anti-hépatite A à partir de 1 an pour les voyageurs en zone d'endémie (non remboursé) ;
- antityphoïdique à partir de 2 ans pour les voyageurs en zone d'endémie (non remboursé).

Aucun vaccin ne dispense de l'antibioprophylaxie.

3.2 Rythme de surveillance

3.2.1 Rythme de surveillance clinique

Une concertation doit avoir lieu entre le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose et le médecin traitant.

Les visites de surveillance, les vaccinations, la surveillance de la croissance, les conseils en matière de médecine préventive doivent être identiques à ceux de la population pédiatrique générale. Le rythme des visites médicales durant les deux premières années doit suivre le calendrier vaccinal. Au-delà, selon les possibilités, un rythme trimestriel est recommandé.

3.2.2 Rythme de surveillance paraclinique

Un bilan annuel est recommandé pour dépister et traiter précocement certaines complications spécifiques de la maladie. Il peut être effectué en hôpital de jour.

Son contenu varie selon l'âge de l'enfant et le contexte clinique.

Le bilan annuel peut comprendre :

- un bilan biologique : hémogramme, numération des réticulocytes, dosage de l'hémoglobine fœtale, fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, ferritine, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, ionogramme sanguin, bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée, TP), sérologie érythrovirus (parvovirus B19) jusqu'à positivation, dosage des anticorps anti-HbS pour vérifier l'efficacité de la vaccination, microalbuminurie ;
- une recherche d'agglutinines irrégulières, des sérologies VIH et VHC pour les enfants transfusés hors de France (le bilan annuel permet une réévaluation du dossier transfusionnel) ;
- une mesure de la saturation en oxygène par oxymètre de pouls ;
- à partir de 12-18 mois : une échographie-doppler transcrânienne ;
- à partir de 3 ans : une échographie abdominale, une radiographie de thorax ;
- à partir de 6 ans : une radiographie de bassin initiale, à répéter en fonction de la clinique, une échographie cardiaque avec mesure des pressions artérielles pulmonaires ;
- à partir de 6 ans chez les enfants SC et 10 ans chez les enfants SS : un bilan ophtalmologique avec un ophtalmologiste expert en pathologie rétinienne qui posera l'indication d'une éventuelle angiographie rétinienne ;
- à partir de 6 ans, épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) à répéter en fonction de la clinique.

3.3 Éducation thérapeutique et information de l'entourage

3.3.1 Éducation thérapeutique des parents et des enfants

Elle a pour but d'expliquer aux parents les facteurs favorisant les crises vaso-occlusives douloureuses :

- hypoxie : effort excessif et inhabituel, altitude (à partir de 1 500 m environ), vêtements trop serrés, obstruction des voies respiratoires supérieures, etc. ;
- refroidissement : bain en eau froide, etc. ;
- fièvre ;
- déshydratation : vomissements, diarrhée, etc. ;
- prise de corticoïdes par voie générale ;
- stress ;
- prises d'excitants, d'alcool, de tabac ou de drogues illicites (essentiellement chez l'adolescent).

L'objectif est de leur rappeler la nécessité d'une hydratation abondante (« l'enfant doit garder les urines aussi claires que possible »).

L'objectif est de leur apprendre à être attentifs à l'apparition d'une fièvre et aux changements de comportement de leur enfant (irritabilité, pleurs incessants, perte d'appétit, etc.). Ces signes pouvant révéler une crise vaso-occlusive débutante ou une autre complication, il importe de ne pas hésiter à consulter dans ces cas-là. De plus, il est recommandé de former les parents à la prise en charge initiale d'une crise vaso-occlusive douloureuse.

L'objectif est de leur apprendre à reconnaître les signes suivants qui imposent une consultation en urgence :

- une douleur qui ne cède pas au traitement antalgique initial ;
- une fièvre supérieure à 38,5 °C ;
- des vomissements ;
- des signes d'anémie aiguë, c'est-à-dire l'apparition brutale :
 - d'une pâleur (conjonctives, paumes des mains et plantes des pieds),
 - d'une fatigue,
 - d'une altération de l'état général ;

- une augmentation brutale du volume de la rate (pour les parents qui souhaitent être entraînés à palper la rate de leur enfant) ou du volume de l'abdomen ;
- un priapisme ;
- une anomalie neurologique d'apparition brutale ;
- une détresse respiratoire.

L'objectif est de mettre au point, en accord avec les parents, un « circuit d'urgence » et de leur remettre un document écrit récapitulant ce circuit.

L'importance d'apporter le carnet de santé à chaque consultation ou hospitalisation de l'enfant et de l'emporter lors de chaque voyage, est à expliquer et à rappeler aux parents.

Les associations de patients ou de parents d'enfants drépanocytaires ont un rôle à jouer dans cette information et cette éducation.

Une éducation thérapeutique est à proposer à l'enfant. 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 de l'enfant et aux caractéristiques cliniques du syndrome drépanocytaire majeur.

3.3.2 Information et éducation des enseignants et professionnels de la petite enfance

Une information sur la drépanocytose est à communiquer aux personnes impliquées dans l'éducation de ces enfants et aux enseignants dès l'entrée en maternelle, avec l'accord des familles et dans le respect du secret médical.

Un projet d'accueil individualisé (PAI) de l'enfant en milieu scolaire est à élaborer à la demande des parents en collaboration avec le médecin qui suit l'enfant et le médecin scolaire (cf. annexe 1). Il précise les modalités de la vie quotidienne et les conditions d'intervention d'ordre médical au sein de l'école.

3.4 Aspects psychologiques, culturels, ethnologiques

Le retentissement psychologique individuel et familial de la drépanocytose est à prendre en compte par l'ensemble des intervenants dans la prise en charge de l'enfant drépanocytaire. Les réseaux de soins psychologiques et psychiatriques habituels (psychologues ou psychiatres des services de pédiatrie ou d'hématologie, services de pédopsychiatrie, intersecteurs de psychiatrie infanto-juvénile, etc.) sont à solliciter si besoin.

Les aspects culturels doivent aussi être l'objet d'attention, la drépanocytose atteignant, en France, le plus souvent des migrants ou des enfants de migrants. Dans certaines situations, il peut être indiqué d'avoir recours à des interprètes, des médiateurs ou à des consultations de psychiatrie transculturelle.

Le recours des parents aux tradipraticiens peut être intégré à la prise en charge recommandée.

3.5 Aspects sociaux

Un contact avec l'assistante sociale du service de pédiatrie spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose est à proposer aux parents dès le début du suivi. Il a pour but d'évaluer les besoins sociaux de la famille.

Le syndrome drépanocytaire majeur est pris en charge par l'assurance maladie à 100 % dès le diagnostic posé.

3.6 Régime alimentaire, supplémentation nutritionnelle et hydratation

Comme pour la population générale, l'allaitement maternel est recommandé. En l'absence d'allaitement maternel, n'importe quel lait maternisé peut être proposé.

Les suppléments en oligo-éléments sont à proposer selon le contexte clinique :

- une supplémentation quotidienne en acide folique (5 mg/j) est recommandée ;

- une supplémentation quotidienne en zinc (10 mg de zinc/élément) peut être proposée en période prépubertaire car elle aurait un bénéfice sur la croissance staturo-pondérale ;
- une supplémentation en vitamine D est donnée, selon les recommandations en vigueur ;
- une supplémentation martiale n'est pas recommandée en l'absence d'une carence avérée, du fait de la surcharge en fer liée aux transfusions potentielles de l'enfant drépanocytaire.

Une hydratation abondante est nécessaire, préférentiellement sous forme d'eau. Elle doit être sans restriction et encouragée continuellement. Il est recommandé que les parents, puis l'enfant, soient informés de la nécessité de boire jusqu'à « garder les urines aussi claires que possible ».

3.7 Mode de vie

3.7.1 Mode de garde de l'enfant en âge préscolaire

Il n'y a pas d'arguments pour contre-indiquer la collectivité à un enfant drépanocytaire. Les parents sont encouragés à prévenir du diagnostic les personnes qui prennent en charge leur enfant mais sont aussi informés de leur droit au secret médical.

3.7.2 Scolarité et orientation professionnelle

Il est recommandé de tenir compte de la fatigabilité liée à la drépanocytose et d'apprécier les difficultés scolaires, afin de mettre en place un soutien scolaire dès qu'il est nécessaire.

Il est recommandé que les adolescents drépanocytaires soient accompagnés vers un projet professionnel qui leur permette d'éviter les efforts physiques excessifs et l'exposition au froid.

3.7.3 Activités sportives et de loisirs, voyages

Les enfants d'âge scolaire peuvent participer aux activités sportives avec une autorisation de repos en cas de fatigue et la possibilité de boire sans restriction. Les risques liés à l'endurance doivent être expliqués.

La pratique du sport de compétition, du sport en apnée et de la plongée sous-marine est contre-indiquée. La baignade en eau froide est contre-indiquée. Elle est autorisée dans une eau dont la température est supérieure à 25 °C, à condition que l'enfant sorte du bain au moindre signe de refroidissement et qu'il soit réchauffé dès sa sortie du bain.

Il est recommandé pour les voyages :

- en avion pressurisé, de s'habiller chaudement pour éviter d'avoir froid à cause de l'air conditionné à bord, d'éviter les vêtements serrés, de boire abondamment et de bouger autant que possible ;
- en bus, voiture ou train, de prévoir des temps de repos et des boissons abondantes.

En cas de voyage à l'étranger, il est recommandé de rappeler aux parents la nécessité de consulter le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose et le médecin du voyage, au moins trois mois avant leur départ pour la réalisation des vaccins nécessaires et les conseils adaptés.

Un voyage d'une durée supérieure à un mois dans des pays où la continuité de la prise en charge ne peut être assurée n'est pas recommandé. Une préparation éventuelle par transfusion ou échange doit être discutée avec le médecin assurant la prise en charge.

Il est proposé que le médecin spécialisé indique le nom d'un correspondant sur place, quand il existe.

Quels que soient la durée et le lieu du séjour, il est recommandé de rappeler aux parents la nécessité d'emporter avec eux le carnet de santé de l'enfant.

3.8 Aspects particuliers à l'adolescence

Dans cette période « à risque », le médecin traitant peut être le seul élément de continuité des soins et son rôle est alors déterminant.

Pour être réussie, la transition passe par une réappropriation de la maladie par l'adolescent :

- la consultation doit comporter un temps d'entretien en tête-à-tête ;
- de nouvelles explications sur la maladie sont à fournir ;

- le rôle des facteurs déclenchant des crises vaso-occlusives tels que les excitants, l'alcool, le tabac ou les drogues illicites doit être réexpliqué aux adolescents ;
- les thèmes de la sexualité, de la protection contre les maladies sexuellement transmissibles, de la contraception et du conseil génétique sont à aborder ;
- les filles doivent être informées des risques particuliers liés à la grossesse chez une femme drépanocytaire (les modalités de la contraception pour une adolescente drépanocytaire sont les mêmes que pour toute adolescente).

Les adolescents peuvent considérer leur médecin traitant comme trop proche de leurs parents et peuvent être gênés dans leur liberté d'expression. Il peut être nécessaire d'orienter ces patients vers des médecins habitués à la prise en charge des adolescents.

Le transfert de la responsabilité de prise en charge en milieu pédiatrique vers une structure hospitalière pour adultes nécessite d'être programmé en tenant compte des éléments-clés suivants :

- le moment : l'âge idéal n'est pas le même pour tous et dépend à la fois de l'état de croissance staturo-pondérale et pubertaire de l'adolescent et de son état de santé. La transition ne doit pas être proposée tant que l'adolescent n'a pas complètement terminé sa croissance, et idéalement, tant qu'il n'est pas dans une situation clinique stabilisée ;
- le degré d'autonomie : le transfert en structure hospitalière pour adultes ne peut être efficace que si l'adolescent a acquis une capacité à gérer sa maladie en dehors de ses parents et de son équipe de soins. De ce fait, la préparation doit débuter bien en amont du transfert ;
- la coordination du procédé de transfert :
 - une visite en structure hospitalière pour adultes peut être organisée et une double prise en charge pédiatrique-adulte transitoire instituée, au maximum pour quelques mois,
 - une attention particulière est à apporter au transfert du dossier du patient, une synthèse des points importants peut être préférée au transfert du dossier complet ;
- le lieu : il est recommandé de choisir une structure hospitalière pour adultes ayant des compétences et un intérêt pour la maladie drépanocytaire.

3.9 Précautions pour l'anesthésie

- Pour toute anesthésie générale il convient de prévoir une hydratation par voie IV, une oxygénation, un réchauffement systématique.
- En cas d'anesthésie supérieure ou égale à une heure, d'intervention sur la paroi abdominale ou thoracique ou d'amygdalectomie, une préparation transfusionnelle est recommandée sauf cas particulier à discuter avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4. Traitement des complications de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent

4.1. Objectifs

- Améliorer l'espérance de vie, la morbidité et la qualité de vie des patients.
- Assurer une prise en charge psychologique, l'accompagnement et l'éducation du patient et/ou de ses parents.
- Intégrer les nouveaux outils d'évaluation et de traitement dans la prise en charge des patients.

4.2. Professionnels impliqués

Outre l'équipe pluridisciplinaire intervenant au moment du diagnostic, la prise en charge de l'enfant et de l'adolescent drépanocytaire fait intervenir un grand nombre de professionnels de santé spécialistes dans le cadre du dépistage et du traitement des complications de la maladie.

- Pour une prise en charge régulière : médecins généralistes et pédiatres, hématologues, radiologues, médecins spécialisés en explorations fonctionnelles vasculaires, psychologues et psychiatres, infirmiers, intervenants sociaux.
- Pour une prise en charge plus ponctuelle : anesthésistes, chirurgiens viscéraux ou orthopédistes, pneumologues, cardiologues, hépatologues, ophtalmologues, ORL, hématologistes spécialisés dans la transplantation, stomatologues, dermatologues, psychomotriciens et kinésithérapeutes.

Le recours à des spécialistes référents pédiatriques impliqués dans la prise en charge des patients drépanocytaires est souhaitable. Le pédiatre et/ou le médecin généraliste sont impliqués dans la prise en charge globale du patient (conduite du programme vaccinal, prise en charge psychologique, surveillance de l'intégration scolaire).

Cette prise en charge multidisciplinaire est coordonnée par le pédiatre ou le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4.3 Signes cliniques imposant une consultation hospitalière en urgence

Les signes cliniques qui peuvent révéler une complication nécessitant un traitement urgent sont principalement :

- une fièvre supérieure à 38,5°C chez un enfant de moins de 3 ans ou mal supportée ;
- une altération de l'état général ;
- des vomissements répétés ;
- des signes d'anémie aiguë, c'est-à-dire l'apparition brutale :
 - d'une pâleur (conjonctives, paumes des mains et plantes des pieds),
 - d'une fatigue,
 - d'une altération de l'état général ;
- une augmentation brutale du volume de la rate ou du volume de l'abdomen ;
- l'apparition brutale d'une anomalie neurologique même transitoire ;
- un priapisme ;
- une douleur qui ne cède pas à un traitement antalgique incluant la codéine ;
- des signes de détresse respiratoire.

Il est recommandé d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des signes d'anémie aiguë et/ou de l'augmentation de volume de la rate ou de l'abdomen car ils peuvent révéler une séquestration splénique aiguë qui constitue une urgence vitale.

4.4 Crise douloureuse vaso-occlusive

4.4.1 Traitement antalgique en ambulatoire

Des boissons plus abondantes qu'à l'habitude et alcalines en cas d'acidose tubulaire documentée sont recommandées dès la survenue d'une crise douloureuse. Une bouillotte sur la zone douloureuse peut être utile. L'application de froid est contre-indiquée.

Il est recommandé :

- une première prise de paracétamol par voie orale, à partir de 1 an (30 mg/kg sans dépasser 1 g par prise). Si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 heures à la dose de 15 mg/kg sans dépasser 1 g par prise ;
- en cas de persistance de la douleur après trente à quarante-cinq minutes ou en cas de douleurs intenses d'emblée, la codéine par voie orale à partir de 1 an peut être associée au paracétamol et éventuellement à l'ibuprofène en l'absence de déshydratation (codéine 0,5 à 1 mg/kg/dose jusqu'à 30 mg, dose maximale de 60 mg/24h pour les enfants de 10 kg ou de 120 mg/24h pour les enfants de 20 kg. La dose maximale par prise est de 1 mg/kg et la dose maximale totale de 6 mg/kg/j). Si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 4 et 6 heures ;
- en cas de douleurs abdominales, l'ibuprofène est à éviter. Le phloroglucinol en lyophilisat oral est recommandé.

Si l'enfant ou l'adolescent est insuffisamment soulagé ou si sa douleur est intense d'emblée, une consultation aux urgences à l'hôpital est recommandée, après un contact si possible avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose ou un membre de son équipe. Une application préventive de crème associant lidocaïne-prilocaine sur les deux meilleures veines est recommandée.

4.4.2 Évaluation et conduite à tenir à l'hôpital

Il est recommandé :

- de prévoir un circuit de prise en charge rapide, évitant l'attente aux urgences et de considérer le malade comme prioritaire ;
- d'évaluer la douleur dès l'admission par une échelle visuelle analogique ou l'échelle des visages ou toute autre échelle d'hétéro-évaluation adaptée à l'enfant ;
- de penser aux difficultés d'abord veineux et de prévoir des mesures spécifiques (crème associant lidocaïne-prilocaine à titre antalgique préventif, mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote ou MEOPA) ;
- de réchauffer l'enfant, de l'installer confortablement, de le réhydrater et de lui assurer un soutien par une présence réconfortante ;

- d'administrer le traitement antalgique dès que possible sans excéder les trente minutes suivant l'admission, en tenant compte des médicaments déjà pris à domicile, le soulagement devant être obtenu dans les soixante minutes ;
- de surveiller toutes les vingt minutes l'intensité de la douleur, la fréquence respiratoire et le degré de sédation jusqu'à ce que le traitement antalgique soit efficace ;
- de rechercher et de traiter le facteur déclenchant de la douleur.

Examens complémentaires

Les examens complémentaires recommandés sont :

- un hémogramme ;
- une numération des réticulocytes ;
- un ionogramme sanguin avec urée et créatinine ;
- un dosage de C-reactive protein (CRP).

D'autres examens peuvent être indiqués en fonction du contexte clinique : radiographie de thorax, gaz du sang, bilan hépatique, recherche d'agglutinines irrégulières, hémocultures, examen cytot bactériologique des urines, échographie abdominale, sérologie érythrovirus [parvovirus B19], examen tomodensitométrie cérébral ou IRM cérébrale...

Les examens d'imagerie ostéo-articulaire ne sont pas indiqués en première intention, sauf en cas d'antécédents de traumatisme ou de signes locaux persistants.

Il est recommandé que la réalisation des examens complémentaires ne retarde pas la mise en route du traitement antalgique.

4.4.3. Traitement antalgique à l'hôpital

Pour la première étape du traitement antalgique à l'hôpital, il est proposé l'inhalation de MEOPA dès l'arrivée en l'absence de contre-indications, associée à :

- la nalbuphine, 0,4 à 0,5 mg/kg par voie intrarectale ou 0,2 à 0,3 mg/kg en intraveineuse lente (chez l'enfant de 18 mois à 15 ans) en surveillant le degré de sédation et la fréquence respiratoire dont la limite inférieure de la normale dépend de l'âge de l'enfant (10 chez l'enfant de plus de 5 ans, 15 entre 1 et 5 ans, 20 chez l'enfant de moins de 1 an).

L'efficacité de cette première étape est à évaluer au bout de trente à soixante minutes :

- si la douleur cède (par exemple EVA ou échelle des visages $\leq 4/10$), la nalbuphine est poursuivie, par voie intraveineuse, soit discontinuée (0,2 à 0,3 mg/kg toutes les quatre heures), soit continuée (1,5 mg/kg/24 h) ;
- si la douleur ne cède pas (par exemple EVA ou échelle des visages > 4 ou $5/10$), le traitement par nalbuphine est arrêté et un traitement par morphine est débuté.

En cas de douleurs intenses d'emblée, la nalbuphine est remplacée par la morphine dès cette première étape.

Pour la poursuite du traitement antalgique, il est proposé d'associer à la nalbuphine ou à la morphine du paracétamol et un anti-inflammatoire non stéroïdien. Le paracétamol est utilisé par voie injectable ou par voie orale à la dose de 15 mg/kg par prise ou injection, sans dépasser 3 g/j. Pour le paracétamol injectable : si le poids de l'enfant est > 10 kg : 15 mg/kg avec une dose maximale de 60 mg/kg sans dépasser 2 g/j. Si le poids est < 10 kg : 7.5 mg/kg avec une dose maximale de 30 mg/kg.

Pour l'anti-inflammatoire non stéroïdien, l'utilisation dépend de la forme galénique, de l'âge de l'enfant et des habitudes du prescripteur. Il s'agit habituellement :

- soit de kétoprofène injectable, en intraveineuse lente, 1 mg/kg, toutes les huit heures (hors AMM [avec accord d'expert] chez l'enfant) ;
- soit d'ibuprofène par voie orale, 10 mg/kg toutes les six à huit heures (dose maximale 30 mg/kg/j).

Deux options sont proposées pour l'administration de morphine, soit la voie orale, aussi efficace que la voie parentérale en l'absence de vomissements, soit la voie intraveineuse.

Un traitement par morphine impose, particulièrement en cas d'utilisation par voie intraveineuse :

- une surveillance clinique constante par une équipe entraînée à son maniement ;
- la disponibilité immédiate d'une mesure de la saturation artérielle en oxygène (saturomètre) et de naloxone ;
- une réévaluation toutes les vingt à trente minutes :

- de la douleur,
- du degré de sédation,
- de la fréquence respiratoire, compte tenu des risques d'hypoventilation en cas de surdosage.

L'association de morphine à d'autres produits déprimeurs du système respiratoire (benzodiazépines) est contre-indiquée. Un traitement anxiolytique par hydroxyzine peut être instauré en cas d'anxiété de l'enfant (selon évaluation par les soignants et le psychologue). La posologie est de 0.5 mg/kg toutes les huit à douze heures *per os* voire IV, sans dépasser 100 mg/j.

Pour l'utilisation de la morphine par voie orale, il est recommandé :

- une dose de charge de 0,4 à 0,5 mg/kg sans dépasser 20 mg de morphine à libération immédiate (comprimés ou sirop) ;
- une titration avec 0,2 ou 0,4 mg/kg de morphine à libération immédiate toutes les trente minutes jusqu'au soulagement de la douleur, sauf en cas de sédation excessive ;
- puis un relais par morphine à libération prolongée, 2 à 5 mg/kg/24 h, avec des interdoses de 0,2 à 0,3 mg/kg de morphine à libération immédiate toutes les deux à quatre heures si l'enfant n'est pas soulagé.

Pour l'utilisation de la morphine par voie intraveineuse, il est recommandé :

- une dose de charge de 0,1 mg/kg en intraveineuse lente (30 secondes minimum) sans dépasser 5 mg ;
- si insuffisant, titration avec injections répétées de 0,025 mg/kg en intraveineuse lente, toutes les 5 minutes jusqu'au soulagement de la douleur, sauf en cas de sédation excessive ;
- puis un relais :
 - soit par voie intraveineuse continue (1 mg/kg/24 h, posologie moyenne à réévaluer régulièrement),
 - soit par PCA2 (bolus de 0,02 à 0,05 mg/kg avec un intervalle minimal de 7 minutes, avec un débit de base à discuter d'environ 0,02 mg/kg/h souvent souhaitable

² *Patient controlled analgesia* : perfusion ou analgésie contrôlée par le patient.

initialement, ou en l'absence de débit de base, bolus d'au moins 0,04 mg/kg).

En cas d'absence de soulagement sous morphine, il est proposé l'inhalation de MEOPA vingt à trente minutes, qui soulage temporairement, sans dépasser trois inhalations par jour, associée éventuellement à de petites doses de kétamine.

Le recours à de fortes doses de morphine (> 1,5 mg/kg/j par voie IV) nécessite de réévaluer la cause de la douleur, de prendre un avis auprès d'un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose et de discuter l'utilité d'une transfusion ou d'un échange transfusionnel si Hb > 9 g/dl (à discuter aussi en cas de crise prolongée de plus de 48h).

Le recours à une analgésie locorégionale est possible en cas de crise touchant la moitié inférieure du corps, résistante au traitement antalgique maximal et en présence d'une équipe d'anesthésie entraînée.

Une fois la douleur contrôlée, il est recommandé d'évaluer dans les jours qui suivent :

- toutes les deux heures, la douleur, le degré de sédation, la fréquence respiratoire et la saturation artérielle en oxygène ;
- toutes les quatre heures, la température et la fréquence cardiaque.

Les effets indésirables de la morphine sont traités ou prévenus :

- par l'administration systématique de laxatifs ;
- en cas de prurit, de rétention d'urine, de nausées ou de vomissements par l'utilisation de naloxone :
 - soit par voie intraveineuse continue sur vingt-quatre heures à la dose de 0,5 à 1 µg/kg/h,
 - soit en injection unique à la dose de 1 µg/kg en bolus, par exemple en cas de rétention d'urine, à renouveler si besoin toutes les cinq minutes jusqu'à miction,
- ou par l'utilisation de nalbuphine, 0,05 à 0,1 mg/kg/j en intraveineuse lente.

La spirométrie incitative est recommandée pour éviter l'hypoventilation alvéolaire qui peut favoriser l'apparition d'un syndrome thoracique aigu. Elle consiste en une incitation à un travail ventilatoire profond aussi bien en inspiration qu'en expiration avec ou sans instrument mesurant le débit inspiratoire ou expiratoire. Ceci permet de diminuer le nombre de territoires hypoventilés chez les patients douloureux et alités.

En cas de surdosage morphinique (enfant difficile à réveiller, bradypnée), il est nécessaire :

- d'arrêter temporairement la morphine et de reprendre à posologie moindre selon l'évolution de la douleur ;
- de stimuler l'enfant (stimulation-ventilation avant réanimation cardio-respiratoire en service spécialisé) ;
- si l'enfant ne se réveille pas à la stimulation, de l'oxygéner et de recourir à la naloxone (AMM chez l'enfant à partir de 3 ans) à la dose de 1 à 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en IV, des réinjections étant parfois nécessaires jusqu'à l'amélioration des paramètres et l'obtention d'une ventilation respiratoire suffisante.

Il est recommandé d'expliquer à l'enfant et sa famille le rôle et les modalités d'utilisation des antalgiques et en particulier de la morphine compte tenu des représentations qu'elle suscite.

Les modalités du traitement antalgique à l'hôpital sont résumées en annexe 2.

Cas particuliers

Certains enfants peuvent bénéficier d'un protocole antalgique personnalisé.

En cas de douleurs osseuses intenses, l'association paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens et morphiniques est recommandée d'emblée.

En cas de douleurs abdominales qui peuvent entraîner un iléus réflexe :

- l'indication des morphiniques est à discuter et le débit continu n'est pas recommandé ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à utiliser avec prudence ;
- le phloroglucinol en lyophilisat oral est recommandé.

Une atteinte neurologique aiguë évolutive contre-indique l'usage de la morphine et du MEOPA.

En cas de douleurs abdominales ou de diarrhée chez un enfant sous traitement chélateur du fer, il est recommandé de suspecter une infection à *Yersinia enterocolitica* et de demander en urgence l'avis d'un infectiologue pédiatre.

4.4.4. Mesures associées

Un échange transfusionnel (ou une transfusion en cas d'anémie mal tolérée) est rarement indiqué. Il est à discuter si la douleur est mal soulagée par la morphine ou en cas de crise prolongée.

Une hyperhydratation est recommandée à raison de 2 à 2,5 l/m²/24 h sans dépasser 3 l/24 h en privilégiant la voie orale et les boissons alcalines en cas d'acidose tubulaire documentée. Si l'enfant est incapable de boire suffisamment, une hydratation par voie veineuse ou naso-gastrique est recommandée, à la même quantité.

Le capital veineux est à préserver à chaque étape de la prise en charge. La mise en place d'une voie d'abord centrale doit être évitée et réservée aux situations où le pronostic vital est en jeu.

L'oxygénothérapie n'a pas d'effet antalgique documenté. Elle est proposée en cas de désaturation pour maintenir une saturation artérielle en oxygène supérieure ou égale à 95 %. Elle ne doit pas masquer l'hypoxémie d'apparition progressive d'un syndrome thoracique aigu. La saturation transcutanée en oxygène en air ambiant doit être mesurée toutes les deux à trois heures chez ces enfants.

La spirométrie incitative pratiquée toutes les deux heures est recommandée dans les douleurs thoraco-abdominales. La kinésithérapie pourrait jouer un rôle bénéfique en cas d'infection respiratoire en permettant une mobilisation dès la sédation de la douleur obtenue.

L'antibioprophylaxie quotidienne doit être poursuivie. Une antibiothérapie à large spectre est à débiter sur certains critères.

L'hydroxycarbamide ne constitue pas un traitement en urgence de la crise douloureuse vaso-occlusive. Le rôle de la méthylprednisolone n'est pas prouvé et potentiellement délétère (effet rebond à l'arrêt et/ou risque de déclencher un syndrome thoracique).

4.4.5. Complications aiguës

Toute crise douloureuse vaso-occlusive peut précéder ou être révélatrice des complications suivantes qui sont à rechercher systématiquement :

- avant tout, syndrome thoracique aigu ;
- anémie sévère, dont celle liée à une séquestration splénique aiguë ;
- déshydratation ;
- complication neurologique (infarctus ou hémorragie cérébrale, accident ischémique transitoire, convulsions) ;
- cholécystite ;
- priapisme ;
- infection locale ou systémique.

4.4.6. Prise en charge de la douleur à distance de la crise douloureuse

Une prise en charge de type cognitivo-comportemental peut être proposée pour aider l'enfant à mieux gérer sa douleur en cas de récurrence de crise douloureuse car elle a montré son efficacité.

4.5 Infection

4.5.1 Principes généraux

Devant une suspicion d'infection, il est recommandé de débiter un traitement antibiotique probabiliste sans attendre les résultats des cultures bactériologiques.

L'antibiothérapie probabiliste doit être :

- bactéricide et adaptée au site infectieux suspecté ou identifié (choisir un antibiotique avec un passage méningé) ;
- active sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline compte tenu du risque élevé d'infection fulminante à pneumocoque chez l'enfant drépanocytaire ;

- à spectre large pour être également efficace sur *Haemophilus influenzae* et les salmonelles.

Pour l'enfant drépanocytaire, les modalités du traitement antibiotique (posologie, durée) peuvent être différentes de celles de la population pédiatrique générale et nécessiter un dosage plasmatique des antibiotiques.

4.5.2 Conduite à tenir devant une fièvre isolée

Toute fièvre supérieure à 38,5 °C chez un enfant drépanocytaire impose une consultation médicale urgente et la réalisation des examens complémentaires suivants :

- hémogramme ;
- numération des réticulocytes ;
- dosage de CRP ;
- radiographie de thorax et si nécessaire examen des gaz du sang ;
- hémoculture, bandelette urinaire avec, en cas de positivité, examen cyto bactériologique des urines.

L'hospitalisation s'impose avec un traitement probabiliste par céfotaxime ou céftriaxone par voie parentérale :

- pour tout enfant de moins de 3 ans, avec une fièvre supérieure à 38,5 °C ;
- pour tout enfant, quel que soit son âge, se présentant avec une altération de l'état général et/ou de la conscience et/ou une fièvre supérieure à 39,5 °C ;
- pour tout enfant, quel que soit son âge, ayant une température inférieure à 39,5 °C sans altération de l'état général mais avec un antécédent de septicémie et/ou présentant l'une des anomalies suivantes :
 - foyer pulmonaire ou désaturation artérielle en oxygène,
 - hyperleucocytose > 30 000/μl ou leucopénie < 5 000/μl,
 - majoration de 20 % de l'anémie chronique,
 - réticulocytes < 50 000.

Les enfants susceptibles d'être traités en ambulatoire sont ceux de plus de 3 ans avec fièvre inférieure à 39,5 °C :

- sans altération de l'état général ou de la conscience et sans intolérance digestive ;
- sans antécédent de septicémie, sans foyer pulmonaire ou sans désaturation ;

- avec des taux de polynucléaires neutrophiles, d'hémoglobine, de plaquettes et de réticulocytes proches des taux habituels.

Ils pourront être traités et surveillés en ambulatoire à condition :

- qu'un site infectieux ait été identifié ;
- que les parents soient éduqués et fiables, fassent preuve d'une bonne observance vis-à-vis de l'antibioprophylaxie par la pénicilline V, puissent avoir un accès facile aux urgences ;
- qu'une réévaluation de l'état de l'enfant puisse être faite au cours des vingt-quatre heures suivantes ;
- que l'antibiotique prescrit :
 - soit bactéricide et actif sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et soit bien absorbé par voie orale (l'amoxicilline ou l'association amoxicilline-acide clavulanique peuvent donc être recommandées),
 - soit adapté au site infectieux identifié et à l'âge de l'enfant,
 - ait été bien supporté lors d'une première prise sous contrôle médical.

4.6 Syndrome thoracique aigu

Par définition, le syndrome thoracique aigu associe de façon variable :

- les signes cliniques suivants : signes respiratoires (tachypnée, anomalies à l'auscultation pulmonaire, hypoxie), fièvre, douleur thoraco-abdominale ;
- sur la radiographie de thorax un foyer pulmonaire de novo.

Il peut être isolé ou secondaire à une crise vaso-occlusive.

4.6.1 Traitement en urgence

Le traitement recommandé comprend :

- une oxygénothérapie pour maintenir une saturation artérielle en oxygène > 95 % ;
- un traitement antalgique ;
- une antibiothérapie à large spectre active sur les germes intracellulaires et le pneumocoque (macrolides et céfotaxime ou ceftriaxone) ;

- une hydratation, en tenant compte des besoins de l'enfant et des risques de surcharge pulmonaire (soit 1,5 à 2 l/m²/24 h sans dépasser 3 l/24 h) ;
- une transfusion simple d'environ 10 ml/kg à adapter au taux d'hémoglobine (ou un échange transfusionnel en cas de taux d'hémoglobine > 9 g/dl et/ou de défaillance viscérale). La vitesse de transfusion doit être lente ;
- une spirométrie incitative.

Le recours aux β 2-mimétiques est à évaluer au cas par cas de même que le recours à la ventilation non invasive.

En cas d'échec du traitement et d'aggravation de l'hypoxémie, une prise en charge en unité de soins intensifs est recommandée pour une surveillance et/ou assistance cardio-respiratoire adaptée.

4.6.2 Prévention des récives

La recherche de facteurs favorisants tels qu'une hypoxie nocturne, une obstruction chronique des voies aériennes supérieures, une affection broncho-pulmonaire associée est recommandée.

Au-delà de deux épisodes de syndrome thoracique aigu, l'hydroxycarbamide ou un programme transfusionnel peuvent être proposés, au cas par cas. L'indication est posée par un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4.7 Anémie aiguë

L'anémie aiguë chez l'enfant drépanocytaire est due le plus souvent à :

- une séquestration splénique aiguë ;
- une érythroblastopénie aiguë transitoire liée à l'infection à érythrovirus (parvovirus B 19) ;
- une hyperhémolyse.

4.7.1 Séquestration splénique aiguë

Elle est définie par une augmentation d'au moins 2 cm de la taille de la rate et une diminution d'au moins 2 g/dl ou de 20 % du taux habituel d'hémoglobine.

C'est une urgence absolue car elle met en jeu le pronostic vital. Il est donc recommandé que les parents d'un enfant drépanocytaire soient entraînés :

- à faire le diagnostic d'une anémie aiguë chez leur enfant (pâleur, fatigue et altération de l'état général apparues brutalement) ;
- à savoir détecter, devant des signes d'anémie aiguë, une augmentation brutale du volume de la rate (s'ils souhaitent apprendre à palper la rate de leur enfant) ou une augmentation brutale du volume de l'abdomen ;
- et à consulter en urgence dès la survenue de ces signes.

Une séquestration splénique aiguë impose la réalisation d'une transfusion sanguine pour corriger l'anémie et l'hypovolémie. L'urgence à transfuser peut justifier une transfusion en sang O négatif. Le volume transfusé doit viser à restaurer un taux final d'hémoglobine ≤ 11 g/dl (ou un hématokrite ≤ 33 %), en tenant compte du risque de relargage dans la circulation générale des hématies séquestrées.

Après la survenue d'un épisode de séquestration splénique aiguë, une surveillance médicale accrue est à prévoir, pour prévenir les récides.

Après le second épisode, un programme transfusionnel est à discuter (transfusions simples mensuelles), jusqu'à l'âge minimal à partir duquel la splénectomie peut être discutée (2 ans pour certaines équipes)³.

4.7.2 Erythroblastopénie aiguë transitoire liée à une infection à érythrovirus (parvovirus B19)

L'infection à érythrovirus entraîne une réticulopénie (réticulocytes $< 50\ 000 - 100\ 000/\mu\text{l}$).

La transfusion sanguine est indiquée dans la majorité des cas. Compte tenu de la durée de l'infection (sept à dix jours), il peut être nécessaire de transfuser plusieurs fois.

³ Toute anesthésie générale prolongée nécessite une préparation transfusionnelle, à discuter avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

La très forte contagiosité de l'infection à érythrovirus B19 impose pendant quinze jours une surveillance de l'entourage de l'enfant infecté (patients drépanocytaires séronégatifs pour l'érythrovirus B19).

4.8. Complications osseuses et ostéo-articulaires

4.8.1 Crises vaso-occlusives

Le syndrome pied-main ou dactylite qui survient chez le nourrisson et le jeune enfant se présente comme un œdème douloureux du dos, des mains ou des pieds, qui s'étend aux doigts ou aux orteils. Il n'est pas recommandé d'examen complémentaire en première intention. Le traitement est symptomatique, basé sur une hydratation et un traitement antalgique.

Il est recommandé de rassurer les parents et l'enfant car l'évolution est le plus souvent spontanément favorable en une à deux semaines, sans séquelles. Une infection est à rechercher en cas d'évolution défavorable.

Une crise vaso-occlusive osseuse est à évoquer devant une douleur osseuse aiguë, parfois accompagnée de fièvre. Elle concerne le plus souvent les membres et les articulations mais elle peut être aussi abdominale ou thoracique touchant le rachis, les côtes et le sternum.

La douleur peut être isolée ou associée à une tuméfaction érythémateuse avec augmentation de chaleur locale ne traduisant pas forcément une surinfection. Il n'est pas recommandé de pratiquer des examens d'imagerie en première intention. Dans la plupart des cas, le traitement associant repos, antalgiques et hydratation entraîne la résolution de la crise.

Deux complications peuvent survenir : un syndrome thoracique aigu et une surinfection. Le diagnostic différentiel avec une ostéomyélite peut être difficile.

Les CVO articulaires sont fréquentes. Elles pourraient être liées à une ischémie synoviale ou à un infarctus osseux juxtaarticulaire. Elles touchent le plus souvent le genou et le coude.

En cas de fièvre associée à un épanchement articulaire, la ponction articulaire se justifie dans la crainte d'une véritable arthrite septique. Elle doit être faite dans des conditions d'asepsie optimale (milieu chirurgical).

4.8.2. Infection ostéo-articulaire

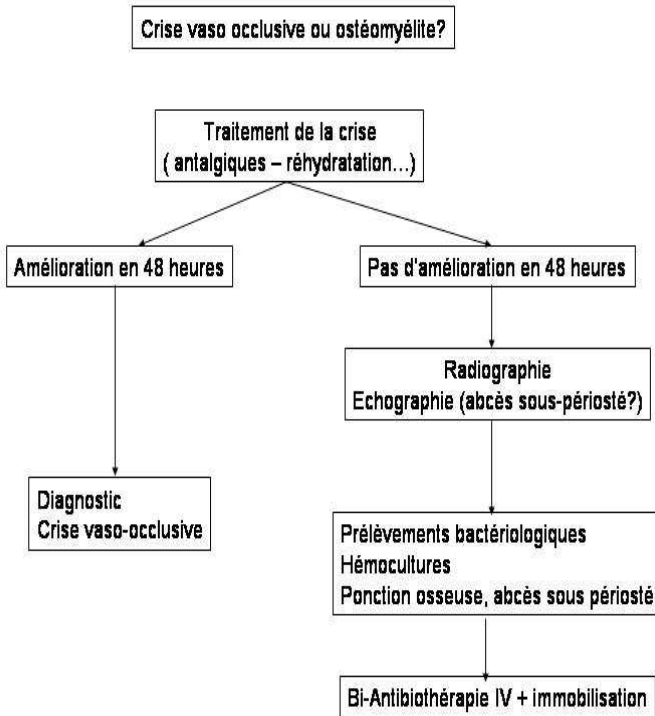
L'ostéomyélite est à suspecter devant une douleur osseuse, fixe et durable, malgré le traitement antalgique chez un enfant fébrile.

En cas de suspicion d'ostéomyélite ou d'arthrite septique :

- des hémocultures et des hémogrammes répétés sont recommandés ;
- les radiographies standard peuvent être normales au début de l'évolution d'une ostéomyélite ;
- la scintigraphie osseuse n'est pas discriminante ;
- en cas de signes locaux inflammatoires importants et de limitation articulaire, une échographie ostéo-articulaire est nécessaire. Ses résultats seront discutés avec l'équipe d'orthopédie ;
- la ponction osseuse ou articulaire à visée bactériologique est proposée en cas d'abcès sous-périosté, ses indications sont à discuter en milieu orthopédique. En fonction de la taille de la collection, cette ponction peut être effectuée par un radiologue sous contrôle échographique ;
- la ponction articulaire est systématiquement discutée devant un épanchement articulaire initialement fébrile ;
- la place de l'IRM pour différencier une ostéomyélite d'un infarctus osseux reste à définir.

Le traitement recommandé associe :

- une immobilisation ;
- des antalgiques ;
- une antibiothérapie par voie intraveineuse, d'abord probabiliste, puis basée sur les résultats des prélèvements (hémocultures, aspiration osseuse ou ponction articulaire). En l'absence de germes, une association d'antibiotiques comportant céfotaxime ou ceftriaxone est recommandée pour être efficace sur les principaux germes habituellement en cause (salmonelles, pneumocoque, *staphylococcus aureus*).



4.8.3 Ostéonécrose de la tête fémorale ou de la tête humérale

La drépanocytose est la cause la plus fréquente d'ostéonécrose de la tête fémorale chez l'enfant et environ la moitié des patients drépanocytaires vont avoir une ostéonécrose épiphysaire à l'âge de 35 ans. L'ostéonécrose aseptique (ONA) peut se manifester par des douleurs et une limitation des mouvements, mais dans 30 à 50 % des cas, elle n'a pas de manifestation clinique.

Un diagnostic précoce de la nécrose fémorale a un impact sur la prise en charge et l'évolution. L'âge moyen de survenue chez l'enfant est de 12 ans, mais elle peut se voir dès l'âge de 3 ans. Les radiographies standard et l'IRM standard ou avec injection de gadolinium permettent de poser le diagnostic et de préciser l'extension de la nécrose.

Lors de la prise en charge d'un enfant drépanocytaire de plus de 6 ans, il est conseillé de faire une première radiographie standard du bassin de face. Toute douleur de hanche, toute boiterie, toute limitation de l'abduction justifie la réalisation en position couchée d'une radiographie de face et d'une incidence de profil de la hanche suspecte.

La découverte d'une ostéonécrose de l'épiphyse fémorale supérieure nécessite un suivi en milieu orthopédique.

Chez l'enfant, il est recommandé un traitement conservateur associant antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une mise en décharge et les autres modalités de traitement possibles sont à discuter en milieu orthopédique.

4.9. Accident vasculaire cérébral

4.9.1 Prévention primaire de l'accident vasculaire cérébral ischémique

Il est recommandé d'évaluer le risque d'accident vasculaire cérébral grâce à l'échographie-doppler transcrânienne à partir de l'âge de 12 à 18 mois chez tous les enfants SS ou S-β₀. Cet examen doit être pratiqué chez un enfant en dehors d'une complication aiguë.

En cas de vitesses moyennes normales (< 1,7 m/sec) dans toutes les artères du système carotidien (artère carotide interne, cérébrale moyenne, cérébrale antérieure), la surveillance sera annuelle. En cas

de vitesses dites limites (comprises entre 1,7 et 1,99 m/sec) la surveillance devra être rapprochée, trimestrielle.

En cas de vitesse moyenne du flux sanguin cérébral d'au moins une artère intracrânienne du système carotidien $\geq 2,00$ m/s, la mise en place immédiate d'un programme transfusionnel est recommandée. La recherche et le traitement d'une hypoxie nocturne, d'une obstruction respiratoire haute ou d'un asthme doivent être systématiques.

Le programme transfusionnel a pour objectif le maintien du pourcentage d'hémoglobine S en dessous de 30 % et du taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl. La durée de ce programme dépendra de l'évolution des vitesses sous programme transfusionnel, des données de l'angiographie en résonance magnétique, de l'âge, des possibilités ou non de greffe géno-identique qui peut être proposée dans ce cas. Ceci sera à évaluer avec l'aide des médecins référents.

4.9.2 Traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique constitué

Devant la survenue d'un AVC, il est recommandé :

- d'évaluer l'état de conscience, les déficits neurologiques ;
- d'effectuer un prélèvement sanguin pour hémogramme, RAI et groupe phénotypé étendu et de laisser une voie d'abord ;
- d'effectuer en extrême urgence une imagerie cérébrale de façon à éliminer un accident hémorragique pouvant éventuellement nécessiter un geste neurochirurgical : l'IRM sera préférée si disponible en urgence (avec séquence de diffusion, séquence pondérée en écho de gradient T2 et angiographie du polygone de Willis). Sinon, un examen tomodensitométrique sans injection sera pratiqué en urgence. Ces examens ne doivent pas retarder le geste transfusionnel ;
- d'hospitaliser l'enfant en unité de soins intensifs ;
- d'obtenir un taux d'hémoglobine de 9-11 g/dl et un taux d'hémoglobine S < 30 % par des transfusions/échanges : en cas d'anémie intense < 7 g/dl, il est recommandé de commencer par une transfusion de 10-15 ml/kg avant de réaliser l'échange qui sera effectué en unité de soins intensifs ;
- il faut éviter l'hypotension qui peut aggraver l'ischémie cérébrale. La fièvre doit être contrôlée car elle majore le métabolisme cérébral. Les convulsions doivent être traitées mais un traitement

préventif ou une corticothérapie ne sont pas recommandés. L'hypoxie et l'hypotension doivent être corrigées et la glycémie maintenue normale ;

- le consensus international actuel est de ne pas recommander l'héparinothérapie ni les fibrinolytiques dans la drépanocytose.

4.9.3 Prévention de la récurrence de l'accident vasculaire cérébral ischémique clinique

Il est recommandé de prévenir la récurrence de l'accident vasculaire cérébral par un programme transfusionnel (échanges transfusionnels mensuels).

Une greffe de cellules souches hématopoïétiques est recommandée en cas de donneur HLA compatible dans la fratrie. L'indication est posée par un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4.9.4 Accidents ischémiques transitoires (AIT)

La survenue d'un accident ischémique transitoire avéré ou fortement suspecté (troubles neurologiques d'une durée inférieure à 24h sans AVC constitué) constitue un facteur de risque de survenue d'AVC clinique ultérieur. Dans ce cas, un programme transfusionnel est recommandé ainsi que la recherche d'un donneur géno-identique en vue d'une greffe.

4.9.5 Hémorragies intracérébrales

Une suspicion d'hémorragie intracérébrale impose une évaluation en milieu neurochirurgical. En plus du traitement neurochirurgical, il est recommandé une hydratation et un échange transfusionnel ou une transfusion.

À distance de l'épisode aigu, un programme transfusionnel est discuté.

4.9.6 Prise en charge des séquelles d'un AVC

- Évaluation des séquelles psychomotrices.
- Rééducation fonctionnelle, kinésithérapie, orthophonie, orthèses.
- Correction des troubles orthopédiques.
- Soutien psychologique et scolaire.

4.10 Priapisme

4.10.1 Recommandations générales

Il est recommandé que les parents de garçons, puis l'enfant lui-même, soient :

- prévenus de sa possible survenue dès l'enfance ;
- informés de la nécessité d'une hospitalisation si le priapisme ne cède pas au bout d'une heure, d'autant plus que le début est souvent nocturne ;
- éduqués à éviter les facteurs déclenchants (manque de sommeil, coucher tardif, infection, traumatisme, prise d'alcool, de drogues illicites, de testostérone ou de psychotropes).

4.10.2 Traitement initial

Il est recommandé que l'enfant :

- boive abondamment ;
- prenne des antalgiques (paracétamol par voie orale) ;
- tente d'uriner ;
- prenne un bain chaud.

Si le priapisme ne cède pas, une hospitalisation en urgence est recommandée.

4.10.3 Évaluation et conduite à tenir lors de l'admission à l'hôpital

Dès l'admission, il est recommandé :

- un traitement antalgique (inhalation de MEOPA puis relais éventuel par d'autres antalgiques) ;
- une mise en confiance de l'enfant pour débiter le traitement spécialisé, en milieu chirurgical pédiatrique.

Il est impératif de préciser l'heure de début de l'épisode ainsi que les éventuels facteurs déclenchants.

Les examens complémentaires recommandés sont ceux prescrits devant une crise vaso-occlusive. Leur réalisation ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement spécialisé.

4.10.4 Traitement spécialisé

C'est une urgence fonctionnelle.

Ses modalités dépendent de la durée du priapisme :

- si le priapisme dure depuis moins de trois heures, une injection isolée d'un alpha-agoniste de type étiléfrine (hors AMM, non validé par l'Afssaps) sur le bord latéral du corps caverneux est recommandée, en surveillant la tension artérielle pendant vingt minutes. La détumescence partielle est obtenue après une latence moyenne de quinze minutes. Si la détumescence n'est pas obtenue au bout de vingt minutes, une seconde injection peut être réalisée ;
- si le priapisme dure depuis plus de trois heures ou si l'injection seule est inefficace, il est recommandé d'effectuer un drainage sans lavage sous anesthésie locale jusqu'à obtention de sang rouge, associé à une injection intracaverneuse d'étiléfrine (10 mg) après pose d'un garrot à la racine de la verge. Si la détumescence n'est pas obtenue au bout de vingt minutes, une seconde injection peut être réalisée.

En cas de détumescence partielle ou de récurrence du priapisme dans les heures ou les jours qui suivent, il peut être proposé des injections intracaverneuses d'étiléfrine (3 ou 4 par jour) voire une perfusion intracaverneuse continue à faible débit et faible volume (inférieur à 20 ml/24h sans dépasser 1 mg/kg/j).

Une anesthésie locorégionale ou un échange transfusionnel peuvent être proposés en cas d'échec du drainage.

4.10.5 Prévention des récurrences

Après un épisode de priapisme, un avis spécialisé est nécessaire.

Un traitement préventif par étiléfrine par voie orale est recommandé à la dose de 0,5 mg/kg/j (hors AMM non validé par l'Afssaps). Il est à poursuivre au moins un mois et peut être arrêté en l'absence de récurrence.

En cas de récurrences fréquentes, le recours à un programme transfusionnel est controversé et sera discuté dans un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4.10.6 Traitement des priapismes intermittents

À partir de deux accès de priapisme intermittents par mois, un traitement par étiléfrine orale ou plus rarement par injections intracaverneuses est à discuter après avis spécialisé.

Dans tous les cas, un bilan à la recherche de causes favorisantes (hypoxie nocturne principalement) est nécessaire.

4.11 Complications hépato-biliaires

4.11.1 Lithiase biliaire et boue biliaire

La présence de boue biliaire doit conduire à une surveillance échographique semestrielle. L'utilisation de ceftriaxone doit être évitée.

Une cholécystectomie par voie laparoscopique est recommandée en cas de lithiase biliaire, même asymptomatique, *a fortiori* si l'enfant ou l'adolescent a déjà présenté une complication de migration calculeuse dans la voie biliaire principale (cholécystite, pancréatite).

Toute anesthésie générale prolongée nécessite une préparation transfusionnelle, à discuter avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4.11.2 Hépatites virales

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge d'une hépatite virale chez l'enfant drépanocytaire.

4.11.3 Hépatites auto-immunes

Les indications de la ponction-biopsie hépatique, les indications et les modalités du traitement d'une hépatite auto-immune sont à discuter avec les hépatologues. Les risques de complications de la ponction-biopsie hépatique sont accrus chez l'enfant drépanocytaire. Les traitements corticoïdes exposent au risque de complications vaso-occlusives qu'il convient de prévenir par traitement transfusionnel ou hydroxycarbamide.

4.11.4 Crise vaso-occlusive hépatique

Elle associe une cholestase aiguë et une cytolyse plus ou moins importante (risque d'insuffisance hépatique aiguë), alors que l'échographie hépatobiliaire est normale. Il est recommandé de traiter la crise vaso-occlusive hépatique par échange transfusionnel.

4.11.5 Hémochromatose posttransfusionnelle

La surcharge en fer est la conséquence des transfusions répétées et son importance est corrélée au nombre de concentrés érythrocytaires transfusés et au protocole transfusionnel (transfusions ou échanges). La notification dans le dossier transfusionnel des volumes transfusés exacts est importante car elle permet une appréciation objective du fer apporté.

La mesure de la ferritine est le moyen le plus simple et le moins coûteux pour estimer la surcharge martiale bien que son taux puisse être très variable et influencé par de nombreux facteurs tels qu'une inflammation, une cytolyse, une hépatopathie ou un déficit en vitamine C.

L'examen de référence pour la mesure du contenu tissulaire hépatique en fer demeure la ponction-biopsie hépatique (PBH). Cependant, elle constitue un geste invasif comportant des risques en particulier chez les patients drépanocytaires.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique est devenue la méthode non invasive de choix pour apprécier la concentration en fer hépatique (CFH) dont la valeur normale inférieure est de 36 $\mu\text{mol/g}$ de foie. Une bonne corrélation a en effet été observée entre la CFH estimée de manière biochimique sur biopsie et l'IRM (le protocole de celle-ci est accessible sur Internet à l'adresse : www.radio.univ-rennes1.fr. En cas de surcharge majeure, il est préférable d'utiliser les séquences et le logiciel d'O. Ernst (<http://oernst.f5lvq.free.fr/liver/fer/fer.html>). À noter que l'IRM peut également évaluer la surcharge en fer du tissu myocardique qui est rarement présente chez l'enfant et l'adolescent (mesure du T2* myocardique normalement > 20 ms).

Les traitements chélateurs sont discutés dans le chapitre consacré aux complications de la transfusion (cf. 5.1.6).

4.12 Complications ophtalmologiques

Une consultation ophtalmologique immédiate est recommandée en cas de survenue de :

- douleur oculaire ;
- perception de taches noires ;
- chute brutale de l'acuité visuelle.

Un bilan annuel avec un ophtalmologiste expert en pathologie rétinienne est recommandé dès l'âge de 6 ans pour les patients SC, et 10 ans pour les patients SS.

En cas de rétinopathie proliférative, la photocoagulation au laser est proposée.

Dans le cas de maladie rétinienne non proliférative, les indications de traitement sont plus variables du fait du taux élevé de régressions spontanées et de l'absence de progression dans certains cas.

En cas d'hémorragie vitréenne persistante ou de décollement de rétine, une intervention chirurgicale est à discuter. Cette chirurgie est à haut risque de complications périopératoires. Pour minimiser ces risques, il est recommandé de pratiquer un échange transfusionnel préopératoire.

4.13 Ulcères de jambe

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge d'un ulcère de jambe chez l'enfant drépanocytaire. Un avis dermatologique spécialisé est recommandé.

Les mesures suivantes sont proposées :

- repos au lit avec surélévation du membre atteint ;
- nettoyage quotidien au sérum physiologique et application de pansements en fonction des caractéristiques de l'ulcère (aucun pansement spécifique à la drépanocytose ne peut être recommandé) ;
- traitement antalgique efficace lors des pansements ;
- antiseptiques et antibiotiques locaux ne sont pas recommandés ;
- traitement antibiotique par voie générale, adapté au germe retrouvé en cas de surinfection aiguë.

4.14 Complications rénales

4.14.1 Hyposthénurie, énurésie

La diminution du pouvoir de concentration maximale des urines (hyposthénurie) est constante chez l'enfant drépanocytaire. Elle est responsable :

- d'un risque de déshydratation, à prévenir par des boissons abondantes, jusqu'à obtention « d'urines aussi claires que possible » ;

- d'une énurésie, souvent prolongée jusqu'à l'adolescence, pour laquelle il n'existe pas de modalités de traitement spécifique de la drépanocytose, en dehors du fait que la desmopressine est inefficace et la restriction hydrique contre-indiquée.

4.14.2 Hématurie

En cas d'hématurie macroscopique, il est recommandé de réaliser un bilan comportant une échographie vésico-rénale avec doppler. Le traitement recommandé associe repos au lit et maintien d'un débit urinaire élevé.

Différentes causes sont possibles. Parmi elles, on peut notamment citer :

- une tuberculose ou une bilharziose rénale ;
- une nécrose papillaire ;
- une lithiase du rein ou des voies urinaires ;
- une thrombose des vaisseaux du rein ;
- exceptionnellement un carcinome médullaire rénal.

4.14.3 Insuffisance rénale aiguë

Un transfert en réanimation ainsi qu'un échange transfusionnel ou une transfusion sont recommandés.

4.14.4. Insuffisance rénale chronique

Il est recommandé de rechercher une fois par an une microalbuminurie.

En cas de protéinurie persistante, une consultation néphrologique est recommandée pour discuter de l'indication d'une ponction-biopsie rénale.

4.15 Complications cardiaques

Compte tenu de la prévalence de la douleur thoracique, plus chez l'adolescent que chez l'enfant drépanocytaire, il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme en cas de douleur thoracique gauche inexplicquée.

Une échographie cardiaque est recommandée lors du bilan annuel à partir de l'âge de 6 ans.

5. Indications des traitements spécialisés

5.1 Transfusion sanguine

5.1.1 Principes généraux

La transfusion peut avoir deux buts dans la drépanocytose :

- soit de corriger l'anémie aiguë ;
- soit de 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 donc :

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

Le geste transfusionnel se fait sauf urgence absolue avec des culots phénotypés compatibilisés, au minimum Rhésus Kell et en tenant compte des anticorps irréguliers antérieurs.

Il est recommandé un dossier transfusionnel unique, à jour, transférable d'un site à l'autre.

5.1.2 La transfusion sanguine simple ou ponctuelle est recommandée en cas :

- d'anémie aiguë, définie par une diminution de 20 % du taux d'hémoglobine de base, surtout quand l'anémie est mal tolérée ;
- de crise douloureuse hyperalgique résistante à la morphine ou de syndrome thoracique aigu avec un taux d'hémoglobine < 9 g/dl et s'il n'existe pas de défaillance viscérale associée.

5.1.3 L'échange transfusionnel est recommandé en cas :

- d'accident vasculaire cérébral, pour obtenir un taux d'HbS < 30 % ;
- de crise douloureuse hyperalgique résistante à la morphine ou de syndrome thoracique aigu avec un taux d'hémoglobine > 9 g/dl et/ou s'il existe une défaillance viscérale associée ;
- de préparation à une anesthésie générale prolongée pour obtenir un taux d'HbS \leq 40 % (un geste transfusionnel n'est donc pas recommandé avant une pose d'aérateurs transtympaniques, une adénoïdectomie, une cure de hernie, une circoncision) ;
- de priapisme résistant à l'injection d'étiléfrine et au drainage.

5.1.4 Programme de transfusions simples chroniques

Il est indiqué en prévention de la récurrence d'une séquestration splénique, après le second épisode, jusqu'à l'âge minimal à partir duquel la splénectomie peut être discutée (deux ans pour certaines équipes).

5.1.5 Un programme transfusionnel, par transfusions simples ou échanges transfusionnels chroniques est recommandé :

- en prévention primaire ou secondaire de l'accident vasculaire cérébral. Les objectifs prétransfusionnels sont d'obtenir un taux inférieur ou égal à 30 % d'HbS en prétransfusionnel pour la prévention primaire et secondaire des AVC. Les objectifs posttransfusionnels sont le maintien d'un taux d'hémoglobine < 11 g/dl et/ou d'un hémocrite < 36 % pour éviter une situation d'hyperviscosité sanguine potentiellement source de complications.
- en cas d'échec de l'hydroxycarbamide défini par la récurrence d'un syndrome thoracique aigu ou de crises vaso-occlusives malgré une bonne observance du traitement.

Les échanges transfusionnels induisent une surcharge en fer moindre que les transfusions simples.

La poursuite des programmes transfusionnels peut nécessiter des systèmes d'accès veineux : chambres implantables, fistules artério-veineuses,...

5.1.6 Traitement de l'hémochromatose posttransfusionnelle

La chélation du fer est à débiter quand la concentration hépatique en fer atteint 7 mg/g de poids sec (normale : 1 à 2 mg/g de poids sec). À défaut de mesure de cette concentration, la chélation est indiquée lorsque le cumul des transfusions atteint 100 ml/kg de concentrés érythrocytaires ou que le taux de ferritine est supérieur à 1 000 ng/ml, confirmé à plusieurs reprises.

Le premier traitement chélateur a été la déféroxamine (DFO, desféral®). Il induit une excrétion de fer à la fois urinaire et biliaire. La posologie est de 30-40 mg/kg/jour en perfusion sous-cutanée de huit à douze heures, 5 à 6 jours par semaine, par l'intermédiaire d'une pompe ou d'un infuseur portable. Les deux principales difficultés du traitement sont :

- la tolérance locale des injections sous-cutanées continues ;
- l'observance.

Ceci a promu le développement de chélateurs oraux : la déféripone (ferriprox®) et le déférasirox (exjade®).

La déféripone n'a pas d'AMM dans la drépanocytose. Elle ne peut être utilisée qu'avec une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme car elle induit un risque d'agranulocytose.

Le déférasirox est indiqué chez les patients âgés de plus de 2 ans, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté. Il induit une élimination majoritairement biliaire du fer et son efficacité est comparable à celle de la déféroxamine à la posologie de 20 à 30 mg/kg en une seule prise. La posologie initiale (de 10 à 30 mg/kg/jour) est choisie en fonction de l'importance de la surcharge en fer et des apports transfusionnels puis ajustée en fonction de l'évolution de ces paramètres et de la tolérance.

Le déférasirox est bien supporté avec possibilité de troubles digestifs et cutanés. Une augmentation de la créatinine sérique est observée chez un tiers des patients (cf. rubrique 4.4 du RCP). De même, il a été constaté une élévation parfois franche des enzymes hépatiques pouvant nécessiter l'arrêt du traitement. Une surveillance d'abord toutes les une à deux semaines puis mensuelle de la créatinine, de la protéinurie, de la glycosurie et des transaminases est nécessaire. De même l'évaluation neurosensorielle doit être annuelle avec un audiogramme et un fond d'œil.

Tous les patients présentant une surcharge en fer doivent être suivis dans un centre de référence ou de compétence.

5.2. Hydroxycarbamide

L'hydroxycarbamide ou hydroxyurée a prouvé son efficacité pour réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte ainsi que les récives 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).

Les indications consensuelles en France sont la survenue de plus de trois crises vaso-occlusives hospitalisées par an et/ou de plus de deux syndromes thoraciques aigus. On propose aussi ce traitement aux patients souffrant d'une anémie sévère (Hb < 6 g/dl ou < 7 g/dl avec mauvaise tolérance clinique ou fonctionnelle).

La prescription initiale doit être faite par un médecin expérimenté dans le traitement de la drépanocytose, après contrôle de l'hémogramme et des fonctions hépatiques et rénales. La posologie initiale est de 15 mg/kg/jour. La dose habituelle est de 15 à 30 mg/kg/jour. L'augmentation de la posologie dans cette fourchette de doses est systématique pour les uns, mais à n'envisager qu'en cas d'absence de réponse clinique à la dose inférieure pour les autres.

Après toute modification de dose, la tolérance hématologique doit être contrôlée (hémogramme tous les quinze jours, puis tous les deux mois quand la dose est stabilisée). En cas de myélotoxicité (neutrophiles < 2000/mm³, plaquettes < 80 000/mm³, diminution du taux d'Hb > 20 % de sa valeur initiale, réticulocytes < 80 000 /mm³ si Hb < 9 g/dl), le traitement doit être arrêté puis, après normalisation de la numération, repris à une dose inférieure. En cas de non-réponse (absence de diminution des crises douloureuses, récurrence de syndrome thoracique aigu), la posologie peut être exceptionnellement augmentée jusqu'à 35 mg/kg/jour, sous réserve d'une surveillance hématologique rigoureuse.

Si aucune amélioration clinique n'est observée après six à neuf mois de traitement à la dose maximale, on peut conclure à un échec de traitement.

Il est recommandé d'informer les patients sur le risque d'azoospermie, sur la nécessité d'une contraception pour les femmes en âge de procréer ainsi que sur les incertitudes à long terme, notamment sur le risque d'oncogénèse.

5.3. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe géno-identique de cellules souches hématopoïétiques offre actuellement 95 % de chances de « guérison » lorsqu'elle est réalisée durant l'enfance à partir d'un donneur HLA identique de la fratrie.

Les données des greffes les plus récentes retrouvent un taux de 5 % « d'échecs » liés aux 3 % de risque de rejet avec retour à la maladie antérieure et aux 2 % de risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) très sévère pouvant entraîner le décès. Il faut tenir compte par

ailleurs du risque d'insuffisance gonadique en rapport avec le conditionnement.

Néanmoins, dans 95 % des cas, les patients greffés ont une qualité de vie radicalement transformée. Ces résultats justifient :

- de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire l'indication de greffe de moelle puis, le cas échéant, réaliser un typage HLA et proposer une consultation spécialisée auprès d'un centre greffeur pédiatrique pour les enfants drépanocytaires présentant :
 - une vasculopathie cérébrale même asymptomatique (doppler transcrânien pathologique, sténoses à l'angio-IRM ou lésions ischémiques à l'IRM),
 - des CVO et/ou des STA sévères malgré la mise en route d'un traitement bien conduit par hydroxycarbamide,
 - les autres indications doivent être discutées au cas par cas ;
- de proposer une cryopréservation des sangs placentaires de la fratrie à venir.

Annexe 1. Exemple de projet d'accueil individualisé (PAI) de l'enfant en milieu scolaire

Drépanocytose : projet d'accueil individualisé

(document à adresser, sous pli confidentiel, au médecin de l'école, qui établira le PAI)

Élève : Nom : Prénom :
Date de naissance :

École :

.....
.....

Centre référent de la drépanocytose :

Hôpital :

.....
.....

Adresse :

.....
.....

Nom du médecin
référent :

Tél. :

Pathologie(s) associée(s) : oui non

- préciser :

- avec particularités pour le PAI : oui non

- préciser :

Besoins spécifiques :

↘ boissons abondantes, régulièrement réparties, à raison de
...l/journée

Accès libre aux toilettes (besoin d'uriner en rapport)

↘ éviter les expositions au froid :

Habillement en rapport avec la température extérieure (durant récréations en particulier) ;
En période de grand froid, pas de récréations à l'extérieur.

↳ en cas de choc, de traumatisme, pas de refroidissement physique (type pansement froid) ; appliquer la pommade :
.....
.....

↳ en période de fortes chaleurs : suivre les recommandations du ministère de la Santé (cf. fiche jointe)

Éducation physique et sportive :

↳ Possibilité de boire sans restriction, repos en cas de fatigue (être particulièrement attentif en cas d'essoufflement)

Inaptitude : totale : oui non durée :
.....
partielle : oui non

Endurance contre-indiquée : oui non

Aménagements éventuels :
.....

- natation : vérifier la température de l'eau
Si $\theta < 25^\circ$: bain interdit ;
Si $\theta \geq 25^\circ$: sortir de l'eau dès la sensation de froid, se sécher immédiatement, voire se rhabiller (prévoir serviette et survêtement au bord du bassin). Il est recommandé aux parents d'aller une fois à la piscine avec leur enfant pour voir son comportement dans l'eau.

Aides à la scolarité :

- ↳ aménagements particuliers (double jeu de livres...) :
.....
.....
- ↳ tenir compte de la fatigabilité liée à la pathologie : en cas de difficultés scolaires, organiser un soutien scolaire dès que nécessaire.

- ↳ en cas d'hospitalisations répétées ou de maintien à domicile : assurer le suivi scolaire.

Le cas échéant, coordonnées du service de soutien scolaire à domicile ou du service de l'école à l'hôpital :

.....
.....

Moyens de liaison choisis entre la classe et l'élève :

.....
.....

Sorties / classes nature : tout séjour au-dessus de 1500 m est interdit.

- ↳ Sorties à la (demi-)journée : emporter boisson, trousse d'urgence avec copie du protocole d'urgence, être en mesure d'appeler un service d'urgence (15) ;

Veiller à un habillement adapté (éviter les vêtements serrés), éviter tout refroidissement.

- ↳ classe transplantée : mêmes recommandations, emporter le carnet de santé (sous enveloppe)

Donner le traitement quotidien : suivre la prescription selon ordonnance jointe.

En cas de projet de classe nature, un document spécifique sera laissé à l'enseignant.

Annexe au PAI : Protocole d'intervention en cas d'urgence

Élève : Nom : Prénom :

Classe :

Lieu de rangement de la trousse d'urgence :
.....

En cas de remplacement des enseignants : faire suivre l'information.

Mesures à prendre en cas de :

Douleur isolée (sans fatigue ni pâleur ni fièvre) :

1- Appeler les parents, mettre l'enfant au repos + chaleur locale +
boisson abondante,
Et donner paracétamol :
.....

2- Si la douleur persiste au bout de 30 minutes :
Donner ibuprofène :
.....

3- Si la douleur persiste au bout de 30 minutes :
Une consultation médicale est urgente : appeler à nouveau les
parents, s'ils ne sont pas joignables très rapidement, faire le 15.

4- Si l'enfant est resté à l'école :
Donner une 2^e dose de paracétamol
(.....)
Six heures après la 1^{ère} prise.

5- Noter les médicaments donnés (avec horaire) et transmettre par
écrit ces informations aux parents.

Pâleur avec fatigue intense d'apparition rapide et/ou fièvre \geq 38⁵ :

1- Une consultation hospitalière pour bilan est urgente : appeler les
parents **et** le 15 (pour transport de l'enfant au centre hospitalier
réfèrent) ;

2- En attendant le service d'urgence : mise au repos + boisson +
éviter tout refroidissement
Et donner en cas de fièvre paracétamol :
.....

Informations à fournir au médecin d'urgence :

Drépanocytose, type :

Hémoglobine de base :

Joindre l'ordonnance

Médecin réfèrent :

Tél. :

Direction des familles et de la petite enfance
Sous direction de la petite enfance
Service de la Protection maternelle et Infantile

PAI Signes d'alerte et conduite à tenir en cas de drépanocytose
n° |__|

Nom : **Prénom** :

DDN : .. / .. / 20.. **Poids** : se référer à la fiche de l'enfant
et à son ordonnance

Type de drépanocytose :

Centre de référence :

Tampon de
l'établissement

Dernier Taux Hb *en g/dl avec la date*

... g/dl .. / .. / ..			

En cas de	Conduite à tenir	Prescription
Pâleur, lèvres pâles Asthénie, refus de manger	Consultation médicale urgente en milieu hospitalier après avoir prévenu les parents	
Douleur Gonflement	Ne pas mobiliser l'endroit douloureux et respecter les positions antalgiques, repos au chaud	Paracétamol sirop 1 dose poids suivi si insuffisant au bout de 30 mn d'Ibuprofène sirop 1 dose poids si insuffisant prévenir la famille pour consultation médicale et prise de codéfan (cf. ordonnance)
Fièvre > 38°C et < 38,5°C avec bon état général	Prévenir la famille lorsqu'elle vient chercher l'enfant, pour consultation médicale	
Fièvre > 38,5°C		Paracétamol sirop 1 dose poids cf. ordonnance
Autre :		

En l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation, prévenir le responsable de l'établissement ou de garde et **APPELER LE SAMU n°15**

Signatures	Parents	Médecin de l'enfant et/ou spécialiste	Médecin de l'établissement	Responsable de l'établissement
Nom
Date	.. /.. / /.. /...	.. /.. /....	.. /.. /...
Signature				



PAI Drépanocytose DFPE – 94/96, quai de la Râpée 75012 Paris
Tél. : 01 43 47 73 50 – Fax : 01 43 47 76 90

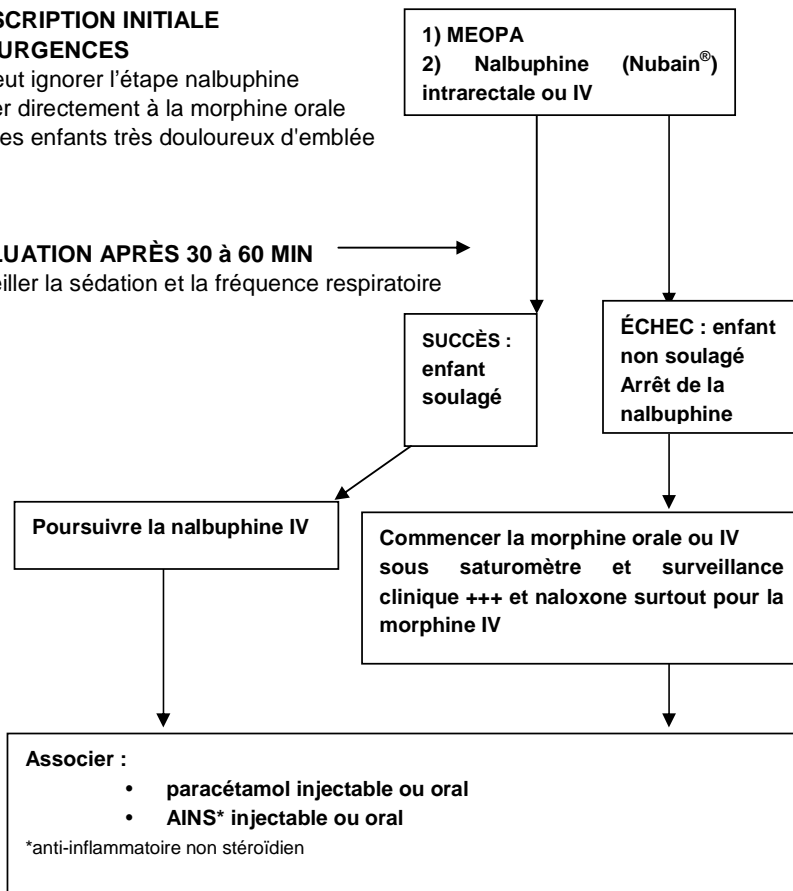
Source : Direction de l'Action Sociale de l'Enfance et de la Santé,
Sous direction de la santé, Service de santé scolaire. Septembre 2008.

Annexe 2. Prise en charge de la douleur intense lors des crises vaso-occlusives drépanocytaires sévères

PRESCRIPTION INITIALE AUX URGENCES

On peut ignorer l'étape nalbuphine
et aller directement à la morphine orale
pour les enfants très douloureux d'emblée

ÉVALUATION APRÈS 30 à 60 MIN →
Surveiller la sédation et la fréquence respiratoire



Annexe 3. Glossaire

Acide folique : vitamine du groupe B (B9) nécessaire à la formation des GR

Agranulocytose : disparition sélective de la lignée granuleuse

Anisocytose : inégalité de la taille des GR

Cellules souches hématopoïétiques : cellules indifférenciées capables de générer l'ensemble des lignées sanguines et d'autorenouvellement

Chélateur : agent capable de se lier à un métal, de le capturer pour permettre son élimination

Dysérythropoïèse : anomalie qualitative de la formation des GR

Électrophorèse : technique de séparation des molécules sous l'effet d'un champ électrique en fonction de leur taille et de leur charge

Érythroblaste : élément médullaire nucléé précurseur du GR

Érythropoïèse : processus médullaire aboutissant à la formation des GR

HLA : *human leucocyte antigens*, système antigénique d'histocompatibilité dont dépend le succès des greffes

HPLC : *high-performance liquid chromatography*, technique rapide de séparation des protéines en solution

Hypersplénisme : hyperfonctionnement de la rate avec augmentation de son volume et baisse des lignées sanguines

Polymorphisme : variation de séquences de l'ADN sans retentissement pathogène sur le phénotype

Réticulocyte : GR jeune avec persistance du système réticulé

Annexe 4. Principales références

1. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007; 110(7):2749-56.
2. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107(9):3455-62.
3. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363(9406):357-62.
4. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2005.
5. McLeod C, Fleeman N, Kirkham J, Bagust A, Boland A, Chu P, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(1):iii-xi, 1.
6. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107(9):3738-44.
7. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008; 358(13):1362-9.
8. Poter J. A phase II study with ICL 670, a once daily oral iron chelator, in patients with various transfusion-dependant anemias and iron overload [Abstract 3193]. *Blood* 2004; 104:872a.
9. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007; 136(3):501-8.
10. Wood JC, Tyszka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2004; 103(5):1934-6.

Annexe 5. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le centre de référence de la prise en charge de la drépanocytose de l'enfant à l'adulte 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 :

- Dr Malika Benkerrou, service d'immunologie et d'hématologie pédiatrique CHU Robert-Debré, Paris
- Dr Françoise Bernaudin, service de pédiatrie, centre hospitalier intercommunal, Créteil
- Dr Claire Berger, service de pédiatrie, CHU Saint-Etienne
- Dr Valentine Brousse, service de pédiatrie CHU Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Gisèle Elana, service de pédiatrie, CHU du Lamentin, Fort de France
- Dr Maryse Etienne-Julan, centre intégré de la drépanocytose, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe
- Dr Corinne Guitton, service de pédiatrie, CHU Bicêtre, le Kremlin-Bicêtre
- Dr Emmanuelle Lesprit, service de pédiatrie, CHU Armand-Trousseau la Roche-Guyon, Paris
- Dr Pierre Mary, service d'orthopédie pédiatrique, CHU Armand-Trousseau la Roche-Guyon, Paris
- Dr Mariane de Montalembert, service de pédiatrie, CHU Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Béatrice Quinet, service de pédiatrie, CHU Armand-Trousseau la Roche-Guyon, Paris
- Dr Suzanne Verlhac, service de radiologie pédiatrique, centre hospitalier intercommunal, Créteil et CHU Robert-Debré, Paris.

Participants à la relecture :

- Dr Daniel Annequin, analgésie pédiatrique lutte contre la douleur, CHU Armand-Trousseau, Paris
- Dr Dora Bachir, unité de médecine génétique et d'aphérèse, CHU Henri-Mondor, Créteil
- Dr Philippe Bonnet, centre de référence Antilles-Guyane, Cayenne, Guyane

- Dr Stéphane Dauger, chef de service réanimation, CHU Robert-Debré, Paris
- Dr Ralph Epaud, service de pneumologie, CHU Armand-Trousseau, Paris
- Dr François Gouraud, service de pédiatrie, centre hospitalier, Meaux
- Dr Laurent Holvoet-Vermaut, service des urgences pédiatriques, CHU Robert-Debré, Paris
- Dr Florence Lacaille, service d'hépatologie et de transplantation, CHU Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Edouard Legall, service de pédiatrie, CHU Rennes
- Dr Frédéric Maillard, service de pédiatrie, CHU Pointe-à-Pitre, Guadeloupe
- Dr Assa Niakaté, réseau Ville-Hôpital ROFSED, CHU Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Thierry Odent, service d'orthopédie infantile, CHU Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Marie-Hélène Odièvre, service de pédiatrie générale, CHU Louis-Mourier, Colombes
- Dr Philippe Petit, service de radiologie pédiatrique, CHU de la Timone, Marseille
- Dr Corinne Pondarré, service d'immuno-hématologie pédiatrique, hôpital Debrousse, Lyon
- Dr Guy Sebag, service de radiologie, CHU Robert-Debré, Paris
- Dr Fatiha Sellami, Établissement français du sang, CHU Robert-Debré, Paris
- Dr Isabelle Thuret, service d'hématologie pédiatrique, CHU de la Timone, Marseille
- Pr Jean-Pierre Vannier, service d'immuno-hémato-oncologie pédiatrique, CHU, Rouen
- Dr Geneviève Richard, médecin scolaire, Paris
- Mr Constant Vodouhé, Association SOS Globi, Strasbourg

Annexe 6. Liste des centres de référence et de compétence pédiatriques et pour adultes 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, avenue 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 ;

Sites pédiatriques de référence :

- CHIC : responsable Dr Bernaudin
Kremlin-Bicêtre : responsable Dr Guitton
Necker-Enfants Malades : responsable Dr de Montalembert
Robert Debré : responsable Dr Benkerrou
Trousseau : responsable Dr Quinet
- Centre de référence de la Drépanocytose aux Antilles-Guyane
Coordinatrice : Dr Maryse Etienne-Julan, hôpital Ricou, CHU de Pointe-à-Pitre centre caribéen de la drépanocytose Guy-Mérault, 97159 - Pointe-à-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
(un 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 (trois sites : Clermont-Ferrand, Limoges et St-Etienne),
Coordinatrice : Dr Catherine Paillard, Hôtel-Dieu CHU de Clermont-
Ferrand, hématologie-cancérologie pédiatrique, bd Léon Malfreyt,
63000 Clermont-Ferrand, tél. : 04 73 75 00 09 ;
- 3) Centre pédiatrique et pour adultes Bourgogne et Moselle
(deux sites Dijon et Besançon),
Coordinateurs : Dr Gérard Couillault, centre hospitalier de Dijon,
pédiatrie 1, unité hémato-oncologie pédiatrique, 2, bd Maréchal-de-
Latre-de-Tassigny 21079 Dijon cedex, tél. : 03 80 29 36 01 ;
Pr Pierre Simon Rohrlich, hôpital Saint-Jacques,
hématologie-oncologie-immunologie pédiatrique, 25030 Besançon
cedex, tél. : 03 81 21 85 20 ;
- 4) Centre pédiatrique et pour adultes Nord (un site : Lille),
Coordinateur : Pr Christian Rose, hôpital Saint-Vincent-de-Paul,
université catholique de Lille, service d'hématologie, bd 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
(trois sites : Nancy, Metz et Reims),
Coordinatrice : Dr Dominique Steschenko née Reny, hôpital
d'enfants, CHU de Nancy, hôpital de jour, département d'hémato-
oncologie pédiatrique et de transplantation médullaire, rue du
Morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy cedex, tél. : 03 83 15 47 37 ;

- 7) Centre pédiatrique et pour adultes Pays de la Loire (deux sites : Nantes et Angers),
Coordinatrice : Dr Françoise Méchinaud, hôpital mère enfants, CHU de Nantes, unité d'immuno-hémato-oncologie pédiatrique, 7, quai Moncouso, 44093 Nantes cedex 1, tél. : 02 40 08 36 10 ;
- 8) Centre pédiatrique de l'adolescent et pour adultes Bretagne et Basse-Normandie (trois 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, bd Bulgarie BP 90347, 35203 Rennes cedex 2, tél. : 02 99 26 71 62 ;
- 9) Centre pédiatrique et pour adultes Haute-Normandie, Picardie, Basse-Normandie (cinq 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 (trois sites : Strasbourg, Mulhouse et Colmar),
Coordinateur : Pr Patrick Lutz, hôpital de Hautepierre, service de pédiatrie 3, onco-hématologie pédiatrique, greffe de moelle Osseuse, av. 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 ;
Coordinatrice : Dr Odile Lejars, hôpital Clocheville, centre de compétence enfants, service d'oncologie - hématologie pédiatrique, 49, bd Béranger CHRU de Tours 37044 Tours cedex 9, tél. : 02 47 47 47 51 ;
- 12) 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 ;
- 13) Centre pédiatrique et pour adultes La Réunion et Mayotte,
Coordinateur : Dr Mathias Muszlak, centre hospitalier de Mayotte (CHM), Mamoudzou, BP04, 97600 Mayotte, tél. : 02 69 61 86 67.



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



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'explicitier 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 fœtale (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).

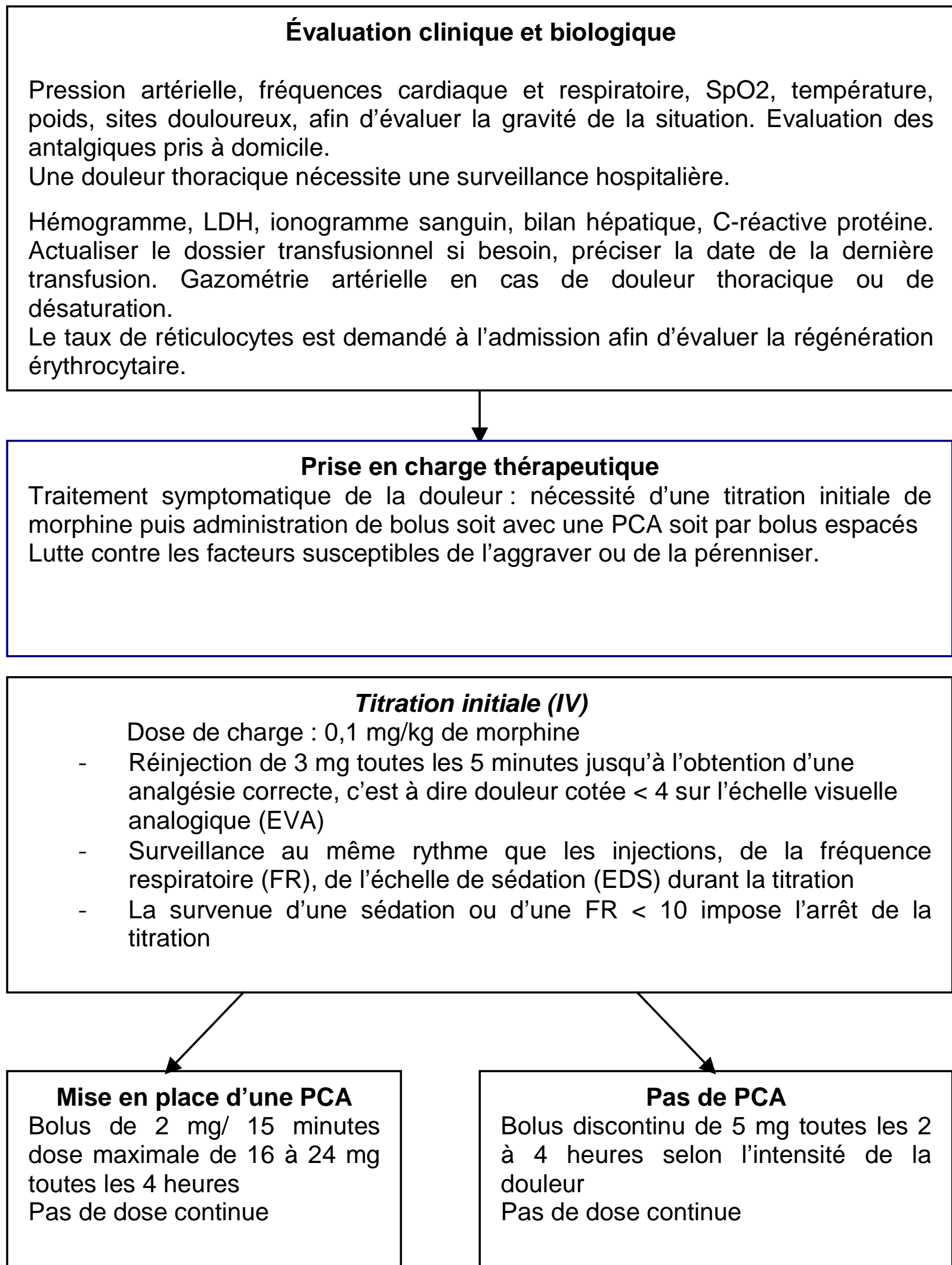
Tableau III

**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 myocardiopathie 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 rétinien.

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.

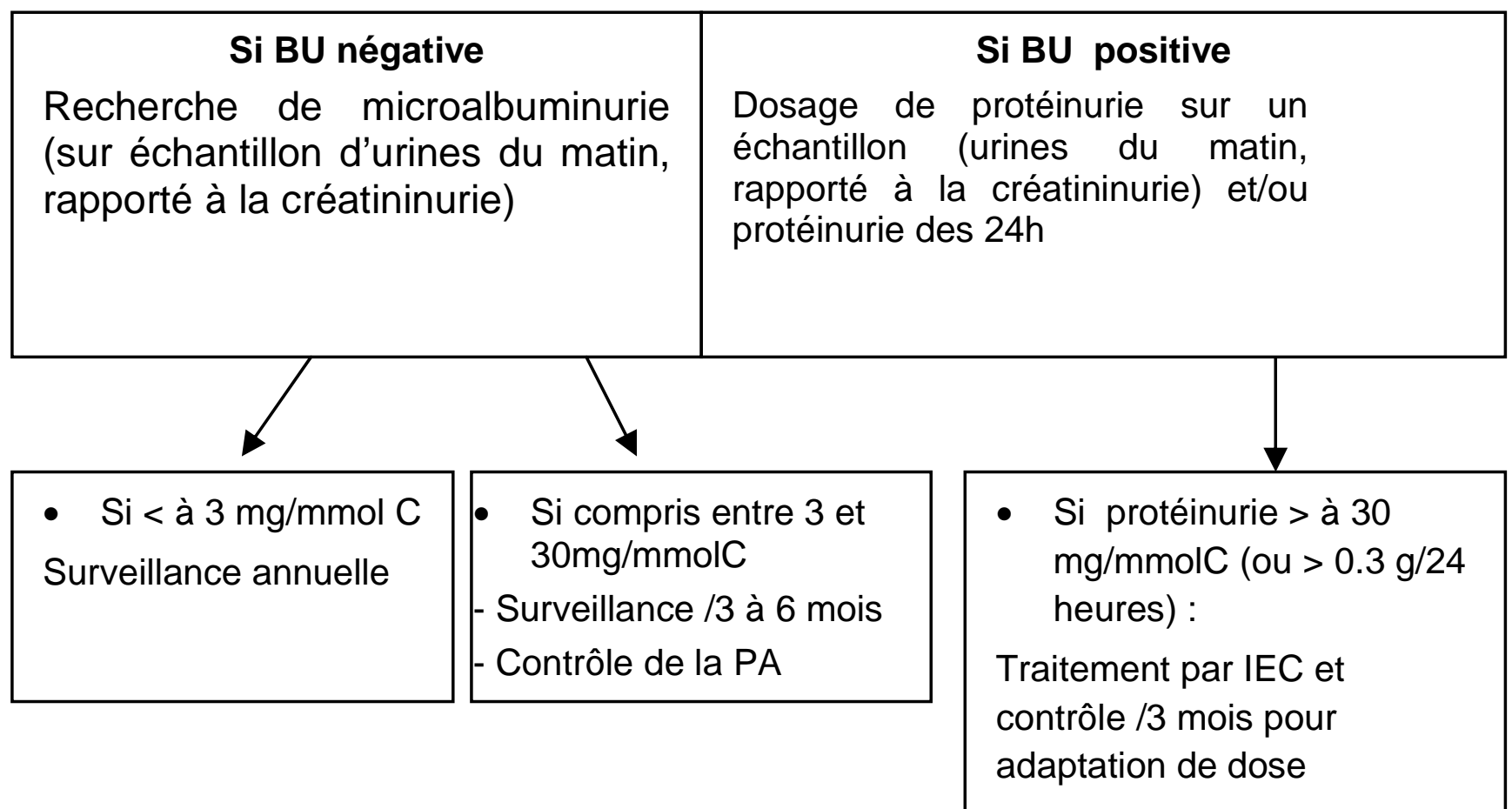
L'atteinte rénale est le plus souvent asymptomatique, évoluant de façon silencieuse. La néphropathie est glomérulaire et/ou tubulaire. Elle peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale. Ses mécanismes physiopathologiques et son histoire naturelle sont mal connus,

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 cyto bactériologique 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 utilisé 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 Mèrault", 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 héματο-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'Héματο-
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-Héματο-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



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent

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

1. Avertissement	2
2. Critères médicaux d'admission en vigueur (Haut Comité médical de la Sécurité sociale - 2002)	3
3. Listes des actes et prestations	4
3.1 Actes médicaux et paramédicaux	4
3.2 Biologie.....	6
3.3 Actes techniques	8
3.4 Traitements.....	10
3.5 Autres traitements.....	11
3.6 Dispositifs médicaux et autres matériels	12

Mise à jour des guides et listes ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent a été élaboré par un groupe de pilotage coordonné par les centres de référence de la prise en charge de la drépanocytose de l'enfant à l'adulte 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).

1. Avertissement

La loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie a créé la Haute Autorité de Santé et a précisé ses missions, notamment dans le domaine des affections de longue durée (article R161-71 du Code de la Sécurité sociale).

En son article 6, elle modifie l'article L322-3 du Code de la Sécurité sociale, qui définit les circonstances d'exonération du ticket modérateur pour l'assuré, et l'article L324-1 du même Code, qui précise les obligations en cas d'affection de longue durée, notamment celle d'établir un protocole de soins de façon conjointe entre le médecin traitant et le médecin-conseil de la Sécurité sociale. Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal.

Conformément à ses missions, fixées par le décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004, la Haute Autorité de Santé :

- émet un avis sur les projets de décrets pris en application du 3° de l'article L322-3 fixant la liste des affections de longue durée comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse ;
- formule des recommandations sur les critères médicaux utilisés pour la définition de ces mêmes affections ;

Les critères médicaux utilisés pour la définition de l'affection de longue durée et ouvrant droit à la limitation ou à la suppression de la participation de l'assuré sont annexés à la liste des affections figurant à l'article D322-1 du Code de la Sécurité sociale.

- formule des recommandations sur les actes et prestations nécessités par le traitement des affections mentionnées à l'article L324-1 pour lesquels la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée, en application du 3° de l'article L322-3.

Ces recommandations peuvent également porter sur les conditions dans lesquelles doivent être réalisés ces actes et prestations, notamment leur fréquence de réalisation, la durée de validité du protocole de soins et les actes et prestations que ne nécessitent pas, de manière générale, le traitement des affections en cause.

2. Critères médicaux d'admission en vigueur (Haut Comité médical de la Sécurité sociale - 2002)

ALD10 : Hémoglobinopathies, hémolyses chroniques constitutionnelles et acquises sévères

Les affections qui suivent relèvent de l'exonération du ticket modérateur :

I – Hémoglobinopathies invalidantes

L'anémie y est constante, souvent sévère. L'électrophorèse de l'hémoglobine en permet généralement le classement :

1. Syndromes drépanocytaires majeurs (homozygotie SS, hétérozygoties composites SC et S-bêta-thalassémie) ;
2. Syndromes thalassémiques majeurs : bêta-thalassémie homozygote ou maladie de Cooley, alpha-thalassémies majeures (hémoglobinoïde H), hétérozygoties composites bêta-thalassémie-hémoglobinoïde E ou bêta-thalassémie /hémoglobine Lepore ;
3. Syndromes thalassémiques bêta intermédiaires.

II –Hémolyses chroniques

Maladies génétiques et acquises des hématies générant une hémolyse symptomatique chronique ou par poussées (ex : sphérocytose héréditaire

ou maladie de Minkowski-Chauffard, déficit en pyruvate-kinase, en glucose 6-phosphate déshydrogénase, autres enzymopathies érythrocytaires, hémoglobines instables, maladie de Marchiafava-Micheli ou hémoglobinoïdurie paroxystique nocturne, etc.), microangiopathie thrombotique thrombocytopénique ou maladie de Moschcowitz (évolution récurrente possible).

La prise en charge de ces affections est justifiée :

1. en raison des soins particulièrement longs ou coûteux ;
2. en raison de la surveillance spécialisée dont elles doivent souvent faire l'objet même en dehors de tout traitement spécifique.

3. Listes des actes et prestations

3.1 Actes médicaux et paramédicaux

Professionnels	Situations particulières
Prise en charge régulière	
Pédiatre ou médecin généraliste	Tous les enfants et adolescents, en coordination avec un centre de référence ou de compétence de prise en charge de la drépanocytose
Pédiatre spécialisé en drépanocytose	Coordination de la prise en charge multidisciplinaire en centre de référence ou de compétence
Hématologiste ou interniste	Selon les cas, en particulier lors de la transition de prise en charge pédiatrique/adulte
Radiologue	Bilan initial et suivi
Pédopsychiatre ou psychiatre	Selon besoin
Infirmier	Selon prescription
Psychologue	Tous les patients, selon leur demande. Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux)
Prise en charge plus ponctuelle	
Pédiatres spécialistes d'organe notamment : chirurgiens viscéral et orthopédique, neurochirurgien, pneumologue, cardiologue, ORL, dermatologue, endocrinologue, gastro-entérologue, anesthésiste-réanimateur, ophtalmologiste, stomatologue, néphrologue, généticien	Selon besoin, dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire coordonnée
Hématologiste spécialiste de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques	Selon besoin

Professionnels	Situations particulières
Kinésithérapeute	Selon besoin
Ergothérapeute	Selon besoin. Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux)
Diététicien	Selon prescription, règles hygiéno-diététiques. Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux)
Orthophoniste	Selon besoin
Dentiste	Tous les patients
Professionnels des centres de référence ou de compétence	Tous les patients pour la coordination de la prise en charge multidisciplinaire, au minimum annuelle

Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de certains professionnels. Elle doit veiller à l'implication du patient et de ses parents : intelligibilité de sa maladie, maîtrise des gestes techniques et adaptation du mode de vie.

L'éducation thérapeutique de l'enfant ou de l'adolescent et de son entourage vise principalement à prendre en charge et prévenir les complications et apprendre les gestes liés aux soins.

Ces actions d'éducation requièrent le concours de différents professionnels de santé qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient.

3.2 Biologie

Examens	Situations particulières
Hémogramme	Bilan initial et suivi régulier
Numération des réticulocytes	Bilan initial et suivi
Dosage de l'hémoglobine S	Bilan initial et surveillance des échanges transfusionnels
Dosage de l'hémoglobine fœtale	Bilan initial et suivi
Etude biochimique de l'hémoglobine	Bilan initial et suivi
Groupe sanguin avec phénotypage étendu	Bilan initial à répéter entre l'âge de 6 mois et 1 an, ou 3 mois après transfusion pour permettre l'établissement de la carte de groupe qui ne sera définitive qu'après l'âge de 1 an
Dosage de G6PD	Bilan initial
Fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, ferritine	Bilan initial et suivi
Ionogramme, créatininémie et clairance calculée de la créatinine, protéinurie, microalbuminurie	Bilan initial et suivi Calcul par la formule de Schwartz chez l'enfant, de Cockcroft-Gault chez l'adulte
Bêta2-microglobulinurie	Bilan initial et suivi
ALAT, ASAT, gammaGT, phosphatases alcalines, bilirubine, TP	Bilan hépatique initial et de suivi annuel de la maladie et/ou du traitement chélateur du fer
Calcémie, phosphorémie, vitamine D, PTH	Bilan phosphocalcique annuel
Sérologie érythrovirus (parvovirus B19)	Jusqu'à positivation
Dosage des anticorps anti-HBs	Pour vérifier l'efficacité de la vaccination VHB
Recherche d'agglutinines irrégulières	Pour tous les enfants ayant un antécédent transfusionnel, lors du bilan annuel et lors de toute complication aiguë

Liste des actes et prestations
ALD 10 « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent »

Examens	Situations particulières
Sérologies VIH et VHC	Pour les enfants ayant un antécédent transfusionnel
ECBU	Bilan de fièvre isolée
Hémocultures	Bilan de fièvre isolée
CRP	Bilan de fièvre isolée
Gaz du sang	Bilan de fièvre isolée, selon besoin
Dosage du zinc	Selon besoin
Typage HLA intrafamilial	Au diagnostic et complété si nouveaux membres dans la fratrie
Étude moléculaire des gènes de la globine	Au diagnostic
Alpha-fœtoprotéine	Tous les 6 à 12 mois si risque d'hépatocarcinome

3.3 Actes techniques

Actes	Situations particulières
Ponction articulaire	Épanchement articulaire fébrile
Ponction osseuse	À visée bactériologique en cas d'abcès sous-périosté
Ponction biopsie hépatique	Examen de référence en cas d'hémochromatose mais à discuter selon le contexte en raison du risque particulier chez l'enfant drépanocytaire
Pose de dispositif veineux site implantable	Accès veineux difficiles, chélation par déféroxamine (DFO) IV continu
Imagerie	
Radiographies du thorax	Bilan annuel à partir de 3 ans
Radiographies du bassin	À partir de 6 ans, à répéter en fonction des signes cliniques, dépistage et suivi d'une ostéonécrose de la tête fémorale
Radiographies de l'épaule	Selon besoin, recherche d'ostéonécrose de la tête humérale
Autres radiographies osseuses	Selon besoin
Échographie-doppler transcrânienne	Bilan annuel à partir de 12-18 mois ou trimestriel en cas d'anomalies
Échographie abdominale	Bilan annuel à partir de 3 ans. En cas de symptomatologie clinique évocatrice de lithiase et de manière systématique tous les 2 ans. Échographie systématique semestrielle par un échographiste référent en hépatologie en cas de cirrhose (ou score F3 ou F4 de METAVIR)
Échographie ostéo-articulaire	Suspicion d'ostéomyélite ou d'arthrite septique avec signes locaux inflammatoires importants et limitation articulaire
Échographie rénale avec doppler	Bilan d'hématurie macroscopique
Scanner cérébral	Selon besoin
IRM cérébrale	Selon besoin
IRM cardiaque	Selon besoin.

Liste des actes et prestations
 ALD 10 « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent »

Actes	Situations particulières
IRM hépatique	Méthode non invasive pour évaluer la concentration en fer hépatique après transfusions sanguines répétées. Tous les 1 à 2 ans à partir du début de la chélation
IRM ostéo-articulaire	Selon besoin
Autres examens	
ECG	Douleur thoracique gauche inexplicée.
Echographie cardiaque	À partir de 6 ans, à répéter en fonction des signes cliniques
EFR	À partir de 6 ans, selon besoin
FO	Dès l'âge de 6 ans
Angiographie rétinienne	En fonction des données du FO
Electrorétinogramme	Selon symptômes, tous les ans si diabète ou hyperchélation.
Endoscopie œsogastrique	Si suspicion d'hypertension portale (scores F3 ou F4 de METAVIR) ou signes échographiques d'HTP
Audiogramme	Suivi de traitement chélateur

3.4 Traitements

Traitements pharmacologiques ¹	Situations particulières
Pénicilline V	Prophylaxie systématique des infections à pneumocoques, à partir de l'âge de 2 mois jusqu'à 5 ans au moins
Autres antibiotiques	Selon besoin
Antipyrétiques	Selon besoin
Antalgiques non opioïdes, opioïdes faibles et opioïdes forts	Selon l'intensité et la durée de la douleur.
Ibuprofène <i>per os</i> , kétoprofène IV	Association avec antalgiques (hors AMM avec accord d'experts)
Anesthésiques locaux	Selon besoin
Antiseptiques locaux	Ulcères de jambe
Laxatifs	Traitement de la constipation et prévention des effets indésirables des morphiniques et de la codéine
Naloxone	En milieu hospitalier, en cas de surdosage morphinique
Hydroxyzine	Selon besoin, en complément d'un traitement antalgique, cas de crise vaso-occlusive
Bêta2-mimétiques	Selon besoin, en cas de syndrome thoracique aigu et traitement de l'asthme
Etiléfrine <i>per os</i> et injectable	Priapisme (hors AMM)
Antihypertenseurs	Selon besoin, traitement de l'HTA. IEC pour le traitement de néphropathie
Vitamines D	Selon recommandations et besoins
Acide folique	Systématique
Zinc élément	En période prépubertaire

1. Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.

Traitements pharmacologiques¹	Situations particulières
Hydroxycarbamide	Prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris les syndromes thoraciques aigus chez l'enfant de plus de 2 ans
Médicaments chélateurs du fer	Hémochromatose posttransfusionnelle
Solutés de perfusion	Selon besoin, hyperhydratation par voie IV ou sonde nasogastrique

3.5 Autres traitements

Traitements	Situations particulières
Vaccins du calendrier vaccinal	Tous les enfants
Vaccin BCG	Populations à risque
Vaccin ROR	Tous les enfants
Vaccin antipneumococcique	Tous les enfants selon RCP
Vaccins antiméningococciques	A partir de 2 mois selon RCP
Vaccin anti-haemophilus influenzae b	Tous les enfants
Vaccin antigrippal	Annuel à partir de 6 mois
Vaccination VHB	Tous les enfants
Vaccins antipapilloma virus	Cf. RCP
Vaccination antihépatite A	A partir de 1 an pour les voyageurs en zone d'endémie (non remboursé)
Vaccin antityphoïdique	A partir de 2 ans pour les voyageurs en zone d'endémie (non remboursé)
Transfusion de culots globulaires	Selon besoin, culots globulaires phénotypés sauf urgence
Echange transfusionnel	Selon indication
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Selon indication

3.6 Dispositifs médicaux et autres matériels

Dispositifs médicaux et autres matériels	Situations particulières
Mélange équimolaire oxygène protoxide d'azote (MEOPA)	Selon besoin, à titre antalgique en milieu hospitalier en cas de crise vaso-occlusive
Dispositifs médicaux pour perfusions à domicile	Patients sous déféroxamine (DFO)
Pousse-seringue programmable portable	Patients sous DFO
Patient controlled analgesia (PCA)	Traitement par morphiniques par voie IV
Chambres implantables et autres cathéters centraux	Selon accès veineux
Diffuseurs portables	Patients sous DFO
Matériel d'oxygénothérapie	Selon besoin, en cas de crise vaso-occlusive
Seringues et aiguilles	Patients sous DFO
Articles pour pansements	Patients sous DFO, ulcères de jambe
Dispositif de compression veineuse	Accès veineux difficiles, chélation par DFO IV continu, ulcères de jambe
Orthèses	Complications ostéo-articulaires
Prothèses auditives amplificatrices	Perte auditive liée aux traitements chélateurs



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



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS - 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

1. Avertissement	2
2. Critères médicaux d'admission en vigueur (Haut Comité médical de la Sécurité sociale - 2002)	3
3. Listes des actes et prestations	4
3.1 Actes médicaux et paramédicaux	4
3.2 Biologie.....	6
3.3 Actes techniques	8
3.4 Traitements.....	10
3.5 Autres traitements.....	12
3.6 Dispositifs médicaux et autres matériels	13

Mise à jour des PNDS / 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 3 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).

1. Avertissement

La loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie a créé la Haute Autorité de Santé et a précisé ses missions, notamment dans le domaine des affections de longue durée (article R.161-71 du Code de la sécurité sociale).

En son article 6, elle modifie l'article L.322-3 du Code de la sécurité sociale, qui définit les circonstances d'exonération du ticket modérateur pour l'assuré, et l'article L324-1 du même Code, qui précise les obligations en cas d'affection de longue durée, notamment celle d'établir un protocole de soins de façon conjointe entre le médecin traitant et le médecin-conseil de la Sécurité sociale. Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal.

Conformément à ses missions, fixées par le décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004, la Haute Autorité de Santé :

- émet un avis sur les projets de décrets pris en application du 3° de l'article L.322-3 fixant la liste des affections de longue durée comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse ;
- formule des recommandations sur les critères médicaux utilisés pour la définition de ces mêmes affections ;

Les critères médicaux utilisés pour la définition de l'affection de longue durée et ouvrant droit à la limitation ou à la suppression de la participation de l'assuré sont annexés à la liste des affections figurant à l'article D.322-1 du Code de la sécurité sociale.

- formule des recommandations sur les actes et prestations nécessités par le traitement des affections mentionnées à l'article L.324-1 pour lesquels la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée, en application du 3° de l'article L.322-3.

Ces recommandations peuvent également porter sur les conditions dans lesquelles doivent être réalisés ces actes et prestations, notamment leur fréquence de réalisation, la durée de validité du protocole de soins et les actes et prestations que ne nécessite pas, de manière générale, le traitement des affections en cause.

2. Critères médicaux d'admission en vigueur (Haut Comité médical de la Sécurité sociale - 2002)

ALD10 : Hémoglobinopathies, hémolyses chroniques constitutionnelles et acquises sévères

Les affections qui suivent relèvent de l'exonération du ticket modérateur :

I – Hémoglobinopathies invalidantes

L'anémie y est constante, souvent sévère. L'électrophorèse de l'hémoglobine en permet généralement le classement :

1. Syndromes drépanocytaires majeurs (homozygotie SS, hétérozygoties composites SC et S-bêta-thalassémie).
2. Syndromes thalassémiques majeurs : bêta-thalassémie homozygote ou maladie de Cooley, alpha-thalassémies majeures (hémoglobinoïde H), hétérozygoties composites bêta-thalassémie-hémoglobinoïde E ou bêta-thalassémie /hémoglobinoïde Lepore.
3. Syndromes thalassémiques bêta intermédiaires.

II – Hémolyses chroniques

Maladies génétiques et acquises des hématies générant une hémolyse symptomatique chronique ou par poussées (ex : sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard, déficit en pyruvate-kinase, en glucose 6-phosphate deshydrogénase, autres enzymopathies érythrocytaires, hémoglobines instables, maladie de Marchiafava-Micheli ou hémoglobinurie paroxystique nocturne, etc.), micro-angiopathie thrombotique thrombocytopénique ou maladie de Moschcowitz (évolution récurrente possible).

La prise en charge de ces affections est justifiée :

1. En raison des soins particulièrement longs ou coûteux
2. En raison de la surveillance spécialisée dont elles doivent souvent faire l'objet même en dehors de tout traitement spécifique.

3. Listes des actes et prestations

3.1 Actes médicaux et paramédicaux

Professionnels	Situations particulières
<i>Prise en charge régulière</i>	
Hématologiste ou médecin interniste	Tous les patients, bilan initial et suivi
Médecin généraliste	Tous les patients, en coordination avec un centre de référence ou de compétence de prise en charge de la drépanocytose
Urgentiste	Prise en charge de complications aiguës
Radiologue	Bilan initial et suivi
Autres spécialistes d'organe notamment : pneumologue, cardiologue, ORL, dermatologue, endocrinologue, gastro-entérologue, ophtalmologiste, stomatologue, néphrologue, neurologue, urologue, gynécologue, hémobiochimiste,	Selon besoin, dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire coordonnée
Psychiatre	Selon besoin
Infirmier	Selon prescription
Kinésithérapeute	Selon besoin
Psychologue	Tous les patients, selon leur demande. Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux).
<i>Prise en charge plus ponctuelle</i>	
Chirurgiens viscéral, orthopédique, plasticien, anesthésiste-réanimateur	Selon besoin, dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire coordonnée
Généticien	Selon besoin

Professionnels	Situations particulières
Hématologiste spécialiste de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques	Selon besoin
Ergothérapeute	Selon besoin. Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux)
Diététicien	Selon prescription, règles hygiéno-diététiques Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation (prise en charge possible dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux)
Orthophoniste	Selon besoin
Dentiste	Tous les patients
Professionnels des centres de référence ou de compétence	Tous les patients pour la coordination de la prise en charge multidisciplinaire, au minimum annuelle

Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de certains professionnels. Elle doit veiller à l'implication du patient : intelligibilité de sa maladie, maîtrise des gestes techniques et adaptation du mode de vie.

L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage vise principalement à prendre en charge et prévenir les complications et apprendre les gestes liés aux soins.

Les actions d'éducation requièrent le concours de différents professionnels de santé qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient.

3.2 Biologie

Examens	Situations particulières
Hémogramme avec examen de frottis	Bilan initial et suivi régulier
Numération des réticulocytes	Bilan initial et suivi
Etude des hémoglobines	Selon les recommandations de la société française de biologie clinique Bilan initial et suivi thérapeutique
Groupe sanguin avec phénotypage étendu	Bilan initial et suivi transfusionnel
Dosage de G6PD et de pyruvate kinase ou hexokinase	Bilan initial
Fer sérique, coefficient de saturation de la transferrine, ferritinémie récepteurs solubles de la transferrine	Bilan martial initial et suivi
Ionogramme, créatininémie, clairance calculée de la créatinine, microalbuminurie, protéinurie, cystatine	Bilan initial et suivi
LDH, uricémie, glycémie à jeûn	Bilan initial et suivi
Bêta2-microglobulinurie	Bilan initial et suivi
ALAT, ASAT, gammaGT, phosphatases alcalines, bilirubine, TP	Bilan hépatique initial et de suivi annuel de la maladie et du traitement chélateur du fer
Dosage des facteurs de coagulation	Selon besoin si TP bas ou insuffisance hépatique
Calcémie, phosphorémie, 25-OH D3,	Bilan phosphocalcique annuel
PTH	Selon besoin pour compléter le bilan phosphocalcique
Bilan lipidique	Bilan initial et suivi
Sérologies VHC, VHB, VIH, HTLV	Bilan initial et suivi

Liste des actes et prestations
ALD 10 « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte »

Examens	Situations particulières
Sérologies érythrovirus (parvovirus B19),	Bilan initial et suivi jusqu'à positivation
Sérologie toxoplasmose et rubéole, CMV,	Bilan initial et suivi pour les femmes jusqu'à positivation
Recherche d'agglutinines irrégulières	Pour tous les patients avant et après transfusion
VS	Bilan initial et suivi
Électrophorèse des protéides	Bilan initial et suivi
ECBU	Bilan de fièvre isolée
Hémocultures	Bilan de fièvre isolée
CRP	Bilan inflammatoire
Examen cyto bactériologique de pélévvement vaginal	Suivi trimestriel systématique de grossesse
Gaz du sang	Bilan, selon besoin
Dosage des folates sériques et érythrocytaires, homocystinémie, vit B12	Selon besoin
Dosage du zinc	Selon besoin
Troponine NT-pro-BNP	Bilan cardiaque selon besoin
Erythropoïétinémie	Selon besoin lors de la majoration d'une anémie avec réticulocytes bas
Typage HLA intrafamilial	Au diagnostic et complété si nouveaux membres dans la fratrie
Études moléculaires. gènes de la globine ou autres gènes spécifiques	Au diagnostic et selon affection associée
Alpha-fœtoprotéine	Tous les 6 à 12 mois si risque d'hépatocarcinome

3.3 Actes techniques

Actes	Situations particulières
Ponction articulaire	Epanchement articulaire fébrile
Ponction biopsie hépatique	À discuter selon le contexte en raison du risque majoré chez l'adulte drépanocytaire
Pose de dispositif veineux site implantable ou création de fistule artério-veineuse	Accès veineux difficiles, chélation par déféroxamine (DFO) IV en continu
Imagerie	
Radiographies du thorax	Bilan initial et suivi
Radiographies du bassin et des hanches	Bilan initial et dépistage et suivi d'une ostéonécrose (ONA) de la tête fémorale
Radiographies de l'épaule	Bilan initial et suivi d'ONA de la tête humérale
Autres radiographies osseuses	Selon besoin
Échographie abdominale	Bilan initial et suivi Recherche de lithiase biliaire et évaluation initiale de la taille de la rate et de la morphologie rénale Echographie systématique semestrielle par un échographiste référent en hépatologie en cas de cirrhose
Échographie cardiaque	Bilan initial et suivi en cas d'anomalie
Scintigraphie myocardique	Signes d'ischémie myocardique
Échodoppler transcranien	Selon besoin recherche de macrovasculopathie
Echographie ostéo-articulaire	Suspicion d'ostéomyélite ou d'arthrite septique
Echographie rénale avec doppler	Bilan d'hématurie macroscopique
Doppler utérin	Suivi de grossesse mensuel ou plus rapproché selon besoin

Liste des actes et prestations
ALD 10 « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte »

Actes	Situations particulières
Angioscanner cérébral	Selon besoin en cas de céphalées, d'accidents neurologiques ancien ou récent ou de nécessité d'un traitement anticoagulant curatif
AngioIRM cérébrale	Idem, selon besoin
IRM cardiaque	Selon besoin, (hémosidérose)
IRM hépatique	Méthode non invasive pour évaluer la concentration en fer hépatique après transfusions sanguines répétées Tous les 1 à 2 ans à partir du début de la chélation
IRM des hanches, des épaules ou autres localisations osseuses	Recherche de complications infectieuses ou d'ONA radiologiquement silencieuse en cas de douleurs permanentes, d'une gêne fonctionnelle, ou d'une limitation d'amplitude
Panoramique dentaire et radio des sinus	Recherche préventive de foyer infectieux
Autres examens	
ECG, Holter	Bilan initial et suivi en cas de symptomatologie clinique ou d'anomalie
EFR avec mesure du coefficient de diffusion du CO, test de marche 6 minutes	Bilan initial et suivi d'une dyspnée ou après un syndrome thoracique
Examen ophtalmologique avec acuité visuelle et examen rétinien complet	Bilan initial et suivi annuel ou plus rapproché en cas d'anomalies
Angiographie rétinienne	En fonction des données du FO
Electrorétinogramme	Selon symptômes, tous les ans si diabète ou hyperchélation
Endoscopie œsogastrique	Suspicion d'hypertension portale (http) ou signes échographiques d'htp, suspicion d'ulcère gastroduodénal (consommation fréquente d'AINS)
Audiogramme avec impédancemétrie	En cas de vertige aigu ou de surdité brutale Suivi de traitement chélateur
Vidéonystagmographie	En cas de vertige aigu ou de surdité brutale
Oxymétrie nocturne et /ou polysomnographie nocturne	Selon besoin en cas de déclenchement nocturne de crises vaso-occlusives (CVO), de priapisme ou de ronflements

Actes	Situations particulières
Cryopréservation de gamètes	Traitement par hydroxycarbamide
Saignées	Selon indication spécialisée

3.4 Traitements

Traitements pharmacologiques¹	Situations particulières
Antalgiques non opioïdes, opioïdes faibles et opioïdes forts	Selon l'intensité et la durée de la douleur
AINS	En complément de traitement antalgique
Etiléfrine per os et injectable	Priapisme (hors AMM, non validé AFSSAPS)
Cyprotérone	Traitement temporaire complémentaire en cas de priapisme (hors AMM, non validé AFSSAPS)
5-alpha réductase	Traitement complémentaire en cas de priapisme (hors AMM, non validé AFSSAPS)
Antibiotiques	Selon besoin
Antipaludéens	Prophylaxie du paludisme ((non remboursé)
Antipyrétiques	Selon besoin
Anesthésiques locaux	Selon besoin
Antiseptiques locaux	Selon besoin
Laxatifs	Traitement de la constipation et prévention des effets indésirables des morphiniques et de la codéine
Naloxone	En milieu hospitalier, en cas de surdosage morphinique

1. Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.

Liste des actes et prestations
ALD 10 « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte »

Traitements pharmacologiques¹	Situations particulières
Hydroxyzine	Selon besoin en complément d'un traitement antalgique en cas de CVO
Bêta2-mimétiques	Selon besoin en cas de syndrome thoracique aigu et traitement de l'asthme
Antihypertenseurs	Selon besoin, traitement de l'HTA IEC ou sartan pour le traitement de néphropathie
Hypouricémiants	Hyperuricémie
Suppléments calciques per os	Carence calcique documentée, en cas d'impossibilité d'augmenter les apports naturels et en cas de néphropathie drépanocytaire
Vitamines D, B6	Selon recommandations et besoin
Acide folique	Systématique
Vitamines A et E	Selon besoin
Vitamine C	Selon besoin à titre d'anti-oxydant (non remboursé)
Zinc élément	Selon besoin, ulcères cutanés
Magnésium	Selon besoin, traitement de la carence érythrocytaire
Hydroxycarbamide	Prévention des CVO douloureuses récurrentes et des syndromes thoraciques aigus graves
Médicaments chélateurs du fer	Hémochromatose post-transfusionnelle
Erythropoïétines	Selon besoin après avis spécialisé
Héparines de bas poids moléculaire	Prévention des accidents thrombo-emboliques lors de voyages en avion (non remboursé)
Suppléments hypercaloriques et hyperprotodiques	Selon besoin pour des patients dénutris (non remboursé)
Gélules de bicarbonates	En cas d'acidose
Contraceptifs oraux	Respect des contre indications habituelles

Traitements pharmacologiques¹	Situations particulières
Acétate de méédroxyprogestérone im	Contraception en prévention des CVO
Progestatif implanté en intradermique	Contraception
Mifépristone	IVG au cas par cas

3.5 Autres traitements

Traitements	Situations particulières
Vaccins du calendrier vaccinal	Tous les patients
Vaccin anticoquelucheux acellulaire	Tous les patients
Vaccin BCG	Populations à risque
Vaccin anti-pneumococcique	Tous les patients
Vaccin anti-haemophilus influenzae b	Tous les patients
Vaccin antigrippal	Annuel
Vaccination VHB	Tous les patients
Vaccins antipapilloma virus	Cf. RCP
Vaccination anti-hépatite A	Pour les voyageurs en zone d'endémie (non remboursé)
Vaccin antityphoïdique, vaccin contre la fièvre jaune	Pour les voyageurs en zone d'endémie (non remboursé)
Solutés de perfusion	Selon besoin, hyperhydratation par voie iv ou sonde nasogastrique
Transfusions de culots globulaires	Selon besoin, culots globulaires phénotypés et compatibles sauf urgence
Echange transfusionnel manuel ou érythraphérèse	Selon indication spécialisée
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Selon indication spécialisée
Transplantation d'organe (foie, rein voire cœur)	Au cas par cas, parfois en urgence

3.6 Dispositifs médicaux et autres matériels

Dispositifs médicaux et autres matériels	Situations particulières
Mélange équimolaire oxygène protoxide d'azote (MEOPA)	Selon besoin à titre antalgique en milieu hospitalier en cas de CVO
Dispositifs médicaux pour perfusions à domicile	Patients sous déféroxamine (DFO)
Pousse-seringue programmable portable	Patients sous DFO
Patient controlled analgesia (PCA)	Traitement par morphiniques par voie iv
Chambres implantables et autres cathéters centraux	Selon accès veineux, Accès veineux difficiles, chélation par DFO IV continu,
Diffuseurs portables	Patients sous DFO
Matériel d'oxygénothérapie	Selon besoin en cas de crise vaso-occlusive
Seringues et aiguilles	Patients sous DFO
Articles pour pansements	Patients sous DFO, ulcères cutanés
Drainage lymphatique Vacuum	Ulcères cutanés
Dispositif de compression veineuse	Ulcères de jambe
Orthèses	Complications ostéo-articulaires
Prothèses auditives amplificatrices	Perte auditive liée aux traitements chélateurs
Implants cochléaires	Idem (non remboursé)



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