




ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com

la revue de
médecine interne

La Revue de médecine interne xxx (2009) xxx-xxx

Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte

Guidelines for management of adult sickle cell disease

F. Lionnet^{a,*}, J.-B. Arlet^{c,d}, P. Bartolucci^e, A. Habibi^e, J.-A. Ribeil^{d,f}, K. Stankovic^a,
pour le groupe de recommandations et d'étude de la drépanocytose de l'adulte (GREDA)

^a Service de médecine interne, centre de référence de la drépanocytose, hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

^b Université Pierre-et-Marie-Curie, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France

^c Service de médecine interne, centre de référence de la drépanocytose, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

^d Faculté de médecine Paris-Descartes, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

^e Unité des maladies génétiques du globule rouge (UMGGR), service de médecine interne, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

^f Département de biothérapie, centre de référence la drépanocytose, hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

Résumé

La drépanocytose chez l'adulte est une maladie systémique hémovasculaire, pouvant atteindre potentiellement tous les organes. La prévalence de la drépanocytose de l'adulte est en augmentation continue en France. Tout médecin peut donc actuellement être conduit à prendre en charge un patient drépanocytaire. Les complications s'expriment de façon aiguë ou chronique. La douleur représente le principal symptôme qui doit être traité rapidement et puissamment. Le syndrome thoracique aigu, parfois fatal, doit être prévenu, dépisté et précocement traité. Les complications chroniques, qui tiennent une place majeure chez l'adulte, doivent être dépistées, afin de tenter d'interrompre ou de retarder leur évolution. De nombreux organes peuvent être touchés par la maladie, notamment : les os, les reins, les yeux, les poumons... L'indication d'un traitement de fond (transfusion sanguine ou hydroxyurée) doit être régulièrement discutée. L'organisation de la prise en charge sur le territoire français est très importante pour permettre simultanément un suivi de proximité et un accès aux services spécialisés, associés à une coordination entre les différents intervenants. Nous présentons dans cet article les recommandations françaises du centre de référence de prise en charge de la drépanocytose adulte qui se veulent une aide pratique à la prise en charge quotidienne de cette véritable maladie systémique.

© 2009 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société nationale française de médecine interne (SNFMI).

Mots clés : Drépanocytose ; Crise vaso-occlusive ; Syndrome thoracique aigu ; Hydroxyurée ; Transfusion sanguine

Abstract

Sickle cell disease is a systemic disease that can potentially involve all organs. As the prevalence of patients with sickle cell disease increases gradually in France, every physician can be potentially involved in the care of these patients. Complications of sickle cell disease can be acute or chronic. Pain is the main symptom and should be treated quickly and aggressively. Acute chest syndrome is the leading cause of acute death and must be prevented, detected, and treated without delay. Chronic complications are one of the main concerns in adults and should be identified as early as possible in order to prevent sequels. Many organs can be involved, including the bones, kidneys, eyes, lungs... The indications for a specific treatment (blood transfusion or hydroxyurea) should be discussed. Health care should be carefully organized to allow both a regular follow-up near the living place and access to specialized departments. We present in this article the French guidelines for the sickle cell disease management in adulthood.

© 2009 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société nationale française de médecine interne (SNFMI).

Keywords: Sickle cell disease; Vaso-occlusive crisis; Acute chest syndrome; Hydroxyurea; Blood transfusion

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.lionnet@tnn.aphp.fr (F. Lionnet).

1. Introduction

Longtemps, l'importance d'un suivi spécifique chez les adultes drépanocytaires a été mal reconnue. Il y avait peu de malades adultes; l'espérance de vie des patients drépanocytaires était considérée comme réduite (ce qui était vrai) de façon inéluctable (ce qui était faux). Le traitement de la crise douloureuse résumait ainsi souvent la prise en charge des patients.

La prise de conscience qu'un suivi structuré était indispensable chez l'adulte s'est progressivement généralisée pour plusieurs raisons :

- en premier lieu, la drépanocytose, en France, est passée en peu de temps du statut de maladie rare à celui d'une maladie fréquente, en particulier en Île-de-France et dans la région Alpes-Côte d'Azur [1]. Cette augmentation rapide de la prévalence de la drépanocytose à l'âge adulte est liée à l'immigration récente de populations à risque et à l'allongement de l'espérance de vie des patients drépanocytaires [2];
- en second lieu, la drépanocytose est une maladie différente chez l'adulte et chez l'enfant : les complications et les causes de mortalité ne sont pas les mêmes [3]. L'amélioration continue de l'espérance de vie a modifié l'histoire naturelle [2]. Les complications chroniques sont ainsi devenues plus fréquentes, entraînant des conséquences fonctionnelles parfois graves.

La mise à disposition de recommandations aux équipes soignantes a prouvé son efficacité dans l'amélioration de la qualité des soins aux personnes drépanocytaires [4]. Sous l'égide du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, un groupe d'experts (J.-B. Arlet, P. Bartolucci, A. Habibi, F. Lionnet, J.-A. Ribeil, K. Stankovic) s'est réuni mensuellement entre 2006 et 2009 pour établir des recommandations pour la prise en charge des patients drépanocytaires adultes. L'objectif qui a guidé ce travail était de mettre à disposition des fiches synthétiques et pratiques accessibles à tout médecin accueillant un patient drépanocytaires (médecin généraliste, urgentiste, internistes, hématologue, autre spécialiste. . .) afin d'harmoniser et d'améliorer la prise en charge de cette pathologie. Le contenu de ces fiches est basé sur une recherche bibliographique minutieuse, mais repose en grande partie sur un consensus d'experts tant les études à fort niveau de preuve chez l'adulte sont rares. Ces fiches ont été relues par des spécialistes d'organes ayant une expérience de cette maladie chez l'adulte. Nous présentons, dans ce numéro, ce travail qui se veut une aide dans la pratique quotidienne du praticien auprès des malades. Ces fiches n'ont pas un but d'exhaustivité et sont également téléchargeables sur Internet [5].

2. Physiopathologie et histoire naturelle de la drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive, due à une mutation sur le gène de la β -globine.

Cette mutation modifie la structure de l'hémoglobine et ainsi sa fonction. La cascade des conséquences physiopathologiques est initiée par la propriété qu'ont les molécules d'hémoglobine drépanocytaire S (HbS) de polymériser quand elles sont placées dans un milieu désoxygéné. Ainsi se créent des fibres qui déforment les globules rouges et diminuent leur plasticité, entraînant une hémolyse et donc une anémie. Par ailleurs, apparaissent des phénomènes vaso-occlusifs qui diminuent l'apport en oxygène dans les organes en cause. D'autres facteurs interviennent dans la physiopathologie de la maladie : augmentation de l'adhérence des globules rouges vis-à-vis de l'endothélium vasculaire qui est activé, vasoconstriction liée à la consommation du monoxyde d'azote induite par l'hyperhémolyse [6].

L'espérance de vie médiane des hommes et femmes drépanocytaires homozygotes (SS) vivant aux États-Unis était respectivement de 42 et 48 ans dans une étude parue en 1994 [2]. On ne peut actualiser ces données en l'absence d'étude plus récente, mais il semble bien que les progrès de la prise en charge des patients adultes aient permis une augmentation de l'espérance de vie.

Cette amélioration de l'espérance de vie obtenue dans les pays développés durant ces 20 dernières années (notamment la presque disparition de la mortalité infantile qui permet à plus de 95 % des enfants drépanocytaires d'atteindre l'âge adulte) a été surtout le fait de mesures simples, rigoureusement appliquées par les pédiatres : mise en place du dépistage néonatal, de la prophylaxie anti-infectieuse (vaccination anti-pneumococcique et prophylaxie orale par pénicilline V), du traitement par hydroxyurée, indications mieux ciblées de la transfusion.

3. Principes généraux de la prise en charge des patients drépanocytaires adultes

La prise en charge débute par la détermination du génotype du syndrome drépanocytaire majeur : homozygotie SS, hétérozygotie composite SC ou S- β -thalassémie, pour les trois syndromes les plus fréquemment rencontrés. Chacune de ces formes a ses spécificités : la plus sévère est l'homozygotie SS (complications aiguës fréquentes, anémie profonde, espérance de vie diminuée), alors que les formes SC et S- β -thalassémie sont d'expression différente (anémie modeste voire absente, espérance de vie plus longue, rétinopathie et ostéonécrose plus fréquentes) [7,8]. Cependant, pour un génotype donné, il existe de grandes variations interindividuelles dans l'expression clinique.

Il faut que soient reconnues par le patient, sa famille et les soignants, les principales caractéristiques de la drépanocytose, qui sont :

- d'être une maladie chronique ;
- de se manifester par des complications bruyantes, mais aussi par des complications restant silencieuses, qui ne sont mises en évidence que si on les dépiste ;
- d'avoir une expression clinique variable selon les patients mais aussi dans le temps.

Ainsi, une complication sévère peut survenir sans signes annonciateurs. Il faut donc instituer un suivi régulier, personnalisé et évolutif.

La prise en charge d'un adulte drépanocytaire repose sur six axes :

- le traitement rapide et efficace de la douleur aiguë lors des crises vaso-occlusives osseuses ;
- le diagnostic et le traitement rapides des complications aiguës (syndrome thoracique aigu, priapisme, infection, accident vasculaire cérébral. . .) ;
- la prévention, le dépistage et le traitement des complications chroniques ;
- la discussion d'un traitement de fond ;
- l'accompagnement psychologique et social ;
- l'information et l'éducation des patients avec, en particulier, le conseil génétique (Annexe 1, Annexe 2, Annexe 3, Annexe 18, Annexe 27, Annexe 28).

4. Les complications aiguës

4.1. La crise vaso-occlusive osseuse

Les douleurs aiguës représentent le motif le plus fréquent de recours au soin. Ce sont des douleurs essentiellement osseuses, plus rarement articulaires, dont l'intensité est parfois comparée à celle d'une fracture osseuse. L'intensité, la répétition, le caractère angoissant et imprévisible des crises douloureuses entraînent un retentissement fonctionnel majeur. Le retentissement psychologique est d'autant plus fort que la douleur apparaît sous-estimée par les soignants [9] (Annexe 21). Il convient donc qu'un circuit et un protocole de soins existent pour les patients drépanocytaires en crise, afin que le traitement de la douleur soit institué le plus rapidement possible à l'arrivée aux urgences (Annexe 4, Annexe 24, Annexe 25). Les recommandations britanniques spécifient même que le délai entre l'arrivée du patient et le début du traitement antalgique ne doit pas dépasser 30 minutes [10]. L'évaluation de la douleur doit être répétée pour adapter le traitement immédiatement en cas de recrudescence douloureuse ou d'apparition de signes de toxicité.

Il ne faut pas systématiquement attribuer à la drépanocytose la responsabilité de tout symptôme survenant chez un patient drépanocytaire et ainsi risquer de retarder la prise en charge adaptée d'un autre problème médical (arthrite infectieuse, péricardite, pancréatite, cholécystite, salpingite. . .).

4.2. Le syndrome thoracique aigu

Le syndrome thoracique aigu représente chez l'adulte drépanocytaire la première cause de mortalité aiguë, la deuxième complication aiguë la plus fréquente [3]. L'installation du syndrome thoracique aigu est souvent insidieuse, chez un malade déjà hospitalisé pour une autre complication [11] (crise vaso-occlusive osseuse, grossesse, chirurgie abdominale. . .). Les signes d'appel pulmonaires peuvent être masqués par l'intensité de la douleur de la crise et l'agitation qui parfois l'accompagne.

Il faut donc les rechercher systématiquement et régulièrement par l'examen clinique.

L'administration mal évaluée ou mal surveillée de la morphine, par l'hypoventilation alvéolaire qu'elle peut entraîner, est une cause trop fréquente de syndrome thoracique aigu. Le syndrome thoracique aigu peut s'installer et s'aggraver de façon extrêmement rapide. Le point essentiel est la recherche de signes de gravité, qui sont essentiellement cliniques et donc facilement et rapidement évaluables, à l'arrivée, puis de façon rapprochée. Un échange transfusionnel doit être réalisé quand existent des signes de gravité et éventuellement répété. La kinésithérapie respiratoire incitative représente une procédure simple qui a fait la preuve de son efficacité [12] (Annexe 5, Annexe 22, Annexe 24, Annexe 25).

4.3. Le priapisme

En cas de survenue d'un priapisme prolongé (appelé aigu), le pronostic fonctionnel est mis en jeu par un risque de fibrose des corps caverneux entraînant une impuissance. Le traitement doit donc être débuté en urgence. Il repose sur des mesures locales (injection intracaverneuse d'étiléfrine, puis drainage [13]) et générales (analogues au traitement de la crise douloureuse), avec discussion de l'indication d'un échange transfusionnel. Les indications de la chirurgie sont limitées (Annexe 6).

4.4. Les complications infectieuses

Les complications infectieuses sont fréquentes chez l'adulte, mais moins que chez l'enfant. La seule prophylaxie recommandée est la vaccination dirigée contre le pneumocoque. Le traitement de tout sepsis grave doit comporter en urgence une antibiothérapie active notamment sur le pneumocoque et les bacilles à Gram négatif. Les infections rencontrées les plus fréquentes sont : septicémies, souvent liées aux voies d'abord intraveineuses [14], pneumopathies, pyélonéphrites, ostéomyélites. . . (Annexe 8, Annexe 11).

4.5. L'aggravation de l'anémie

Une aggravation de l'anémie est souvent constatée. Elle ne peut être appréciée qu'en comparaison avec la valeur habituelle de l'hémoglobine à l'état basal, qui est propre à chaque patient. Les causes d'aggravation sont nombreuses, l'orientation diagnostique dépend du caractère régénératif ou non, apprécié par la réticulocytose. Étant donné l'hémolyse permanente, la chute de l'hémoglobine est brutale si l'érythropoïèse devient insuffisante (Annexe 9).

4.6. L'accident vasculaire cérébral

Les adultes drépanocytaires présentant un tableau neurologique central aigu doivent en urgence bénéficier d'échanges transfusionnels et d'une imagerie cérébrale par tomographie à émission de positons avec temps artériel ou imagerie par résonance magnétique (IRM) avec angio-IRM. L'intérêt et les modalités du dépistage et

de la prévention de la vasculopathie cérébrale sont mal évalués chez l'adulte [15] (Annexe 7).

4.7. Autres complications

D'autres complications aiguës sont moins fréquentes (vertiges, hypoacousie, atteinte hépatique. . .) (Annexe 13, Annexe 16).

5. Les complications chroniques

À maints égards, la prévention et le dépistage précoce des complications organiques chroniques présentent des analogies avec le suivi des patients diabétiques. Il s'agit en effet de dépister des atteintes organiques souvent silencieuses qui, en l'absence de prise en charge, pourraient s'aggraver et entraîner des séquelles fonctionnelles invalidantes. La recherche de ces complications doit être systématique lorsque le patient est vu pour la première fois et répétée à une fréquence variable selon les cas (Annexe 2).

5.1. La néphropathie drépanocytaire

La néphropathie drépanocytaire apparaît de plus en plus comme une complication fréquente et ayant à long terme des conséquences graves [16]. Ainsi, après 60 ans, il est rapporté une dégradation de la fonction rénale chez 80 % des drépanocytaires [17]. Il faut dépister précocement cette atteinte. La présence d'une microalbuminurie précède la protéinurie, qui représente une indication à un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion [18]. L'utilisation de médicaments néphrotoxiques (en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et la déshydratation doivent être évitées chez ces patients (Annexe 12).

5.2. La rétinopathie proliférante

La rétinopathie proliférante doit être dépistée afin de permettre un traitement préventif par laser qui met le patient à l'abri de séquelles fonctionnelles potentiellement lourdes [19] (Annexe 15).

5.3. L'atteinte pulmonaire

L'interprétation d'une accentuation de la dyspnée n'est pas facile chez un patient drépanocytaire. Les conséquences d'une atteinte pulmonaire chronique ne sont pas encore bien appréciées. Seul le dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire semble justifié en raison de sa prévalence élevée et de sa gravité [20] (Annexe 14).

5.4. L'atteinte osseuse

L'atteinte osseuse ne se résume pas à l'ostéonécrose aseptique des têtes fémorales ou humérales [21]. En situation aiguë, il est parfois difficile de distinguer une ostéomyélite d'un infarctus

osseux. Des douleurs chroniques peuvent révéler une ostéomyélite chronique, rarement fébrile, dont le diagnostic peut rester longtemps méconnu (Annexe 11).

5.5. Les ulcères cutanés

Les ulcères cutanés sont souvent invalidants, rebelles au traitement et récidivants [22]. Le traitement associe des mesures générales et des soins locaux (Annexe 17).

5.6. La lithiase biliaire

Il faut systématiquement et périodiquement rechercher la présence d'une maladie lithiasique biliaire, qui représente une indication à la cholécystectomie à froid (Annexe 13).

6. Situations particulières

6.1. La grossesse

La grossesse augmente la fréquence des crises ; c'est une période à haut risque pour la mère et le fœtus [23]. Le suivi doit être particulièrement étroit et coordonné. L'indication des échanges transfusionnels est large dans cette situation (Annexe 19, Annexe 20).

6.2. La chirurgie

L'anesthésie et l'intervention chirurgicale s'accompagnent d'un risque de complications per- et postopératoires, en particulier de syndrome thoracique aigu. Ce risque est plus ou moins élevé selon les antécédents, l'existence d'atteintes viscérales et le type de chirurgie. Les mesures générales doivent être systématiquement appliquées (maintien de la température, de l'oxygénation, de l'hydratation, sédation de la douleur. . .) ; l'indication de la transfusion préopératoire n'est pas constante (Annexe 23).

7. Les traitements de fond

La greffe de moelle n'a que des indications marginales chez l'adulte. En pratique courante, deux traitements de fond existent.

7.1. La transfusion sanguine

La transfusion sanguine est rarement proposée dans le but de remonter l'hémoglobine, l'anémie des patients drépanocytaires étant chronique et le plus souvent bien tolérée. De même, la crise vaso-occlusive osseuse non compliquée ne représente pas une indication à la transfusion. L'intérêt de la transfusion dans la drépanocytose est de diminuer rapidement la proportion des globules rouges contenant de l'hémoglobine S, et donc d'enrayer la cascade physiopathologique délétère. Différentes modalités de réalisation existent : transfusion simple ou échange transfusionnel (la transfusion est précédée d'une saignée, soit manuellement, soit par érythraphérèse sur machine), indication

ponctuelle ou programme régulier, traitement curatif ou préventif, prévention primaire ou secondaire [24].

Elle comporte des risques particuliers chez ces patients : aggravation paradoxale de l'état clinique par hyperviscosité quand l'hémoglobine est remontée à une valeur trop élevée (il ne faut jamais dépasser 10–11 g/dl) ; allo-immunisation fréquente en raison des différences constitutionnelles des antigènes de groupe sanguin entre Africains-Antillais et Caucasiens [25] ; surcharge en fer. Il faut donc respecter les indications [26] et les modalités conseillées (Annexe 10, Annexe 13, Annexe 22).

7.2. L'hydroxyurée

L'hydroxyurée est le seul traitement de fond de la drépanocytose par voie orale. Son efficacité peut être spectaculaire chez certains patients. Ce traitement diminue le nombre de crises vaso-occlusives osseuses, de syndromes thoraciques aigus, de transfusions et d'hospitalisations [27]. Chez l'adulte, une étude a montré une diminution de 40 % de la mortalité sous hydroxyurée [28]. L'annonce aux patients des effets secondaires graves potentiels (mutagène et tératogène) pose souvent des difficultés d'acceptation du traitement, alors que ces effets ne sont pas avérés dans la drépanocytose. En pratique, la gestion du traitement est simple, à condition de respecter les précautions et notamment de surveiller la numération sanguine [29]. Les difficultés d'observance représentent cependant une cause fréquente d'inefficacité clinique (Annexe 26).

En conclusion, le suivi et l'organisation des soins doivent être rigoureux chez les patients drépanocytaires adultes, qui sont exposés à de nombreuses complications. La possibilité doit être offerte d'assurer ce suivi dans le centre de soin de proximité, mais l'accès aux centres spécialisés doit être ouvert. Les progrès à venir pour les patients drépanocytaires vont essentiellement dépendre de l'implication des médecins d'adulte. Ces progrès vont intéresser la qualité de vie autant que l'espérance de vie et seront fonction de la bonne gestion des multiples complications aiguës et chroniques. Étant donné la nature systémique de cette maladie, la place de l'interniste apparaît au premier plan dans cette prise en charge. Les fiches pratiques qui sont publiées dans cette revue ont pour vocation d'être une aide dans les situations cliniques les plus fréquentes.

8. Conflits d'intérêts

F. Lionnet : aucun.

J.-B. Arlet : essais cliniques en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude Cortage et Chuspan 2.

P. Bartolucci : aucun.

A. Habibi : aucun.

J.-A. Ribeil : essais cliniques en qualité d'investigateur principal, coordinateur ou expérimentateur principal (TRF pharma) ; essais cliniques en qualité de co-investigateur non principal, collaborateur à l'étude (Novartis) ; conférences : invitations en qualité d'auditeur (Novartis).

K. Stankovic : aucun.

Annexes

A. Prise en charge générale

Annexe 1 Recommandations générales pour la prise en charge

Annexe 2 Examens à réaliser

Annexe 3 Prise en charge préhospitalière

B. Complications aiguës

Annexe 4 Crise douloureuse

Annexe 5 Syndrome thoracique aigu

Annexe 6 Priapisme

Annexe 7 Accident vasculaire cérébral

Annexe 8 Fièvre

Annexe 9 Aggravation de l'anémie

Annexe 10 Hémolyse retardée post-transfusionnelle

C. Complications chroniques

Annexe 11 Atteintes ostéoarticulaires

Annexe 12 Rein

Annexe 13 Foie, surcharge en fer

Annexe 14 Manifestations pulmonaires chroniques, cardiaques

Annexe 15 Atteinte ophtalmologique

Annexe 16 Atteinte ORL

Annexe 17 Ulcères cutanés

D. Problèmes particuliers

Annexe 18 Conseil génétique

Annexe 19 Grossesse

Annexe 20 Contraception (questions/réponses)

Annexe 21 Prise en charge psychologique et sociale

E. Traitements

Annexe 22 Transfusion

Annexe 23 Période périopératoire

Annexe 24 Voies d'abord veineuses (questions/réponses)

Annexe 25 Oxygénothérapie (questions/réponses)

Annexe 26 Hydroxyurée

Annexe 27 Diététique, métabolisme phosphocalcique, vitamines et oligoéléments

Annexe 28 Recommandations pour les voyages

Remerciements

Aux experts qui ont participé à l'élaboration des recommandations de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte, ou qui les ont relues et corrigées, les docteurs :

Alamowitch, Bachir, Bachmeyer, Benagui, Berkane, Beytout, Binaghi, Binhas, Bouvard, Brun-Buisson, Capron, Debure, Dumez, Duvaldestin, Gilton, Galacteros, Girot, Godeau, Grateau, Guiard-Shmid, Haddad, Haymann, Hernigou, Hosseini, Kayem, Martel-Jakob, Khellaf, Lavaud, Lebey, Lecomte, Lehougre, Le Loup, Lesprit, Loko, Maître, de Montblanc, M. Bappe, Michel, Mukisi, Noizat Pirenne, Parrot, Pouchot, Renaud, Santin, Stirnemann, Szymkiewicz, Tordjemann, Tou-boul, Virag, You.

Annexe 1. Recommandations générales pour la prise en charge de la Drépanocytose chez l'adulte

La drépanocytose est une maladie grave, chronique, dont l'évolution est émaillée de complications dont beaucoup peuvent être prévenues.

Les syndromes drépanocytaires majeurs, de transmission autosomique récessive, comportent :

- la drépanocytose homozygote SS (forme la plus fréquente et la plus sévère) ;

- les drépanocytoses hétérozygotes composites SC et S- β -thalassémie ;
- plus rarement, les drépanocytoses hétérozygotes SD Punjab, SO arab. . .

Le suivi comporte une part essentielle de prévention et d'éducation. Il doit être effectué par une équipe pluridisciplinaire coordonnée par le médecin de référence dans un réseau de soin.

1.1. Les six axes essentiels de la prise en charge

- Prise en charge optimale et rapide des crises vaso-occlusives et surtout de la douleur.
- Détection précoce et traitement des complications aiguës.
- Prévention, dépistage et traitement des complications chroniques.
- Discussion d'un traitement de fond selon la symptomatologie.
- Appréciation du retentissement psychologique et des conséquences sociales de la maladie.
- L'information et l'éducation des patients avec, en particulier, le conseil génétique.

La situation est très différente selon que l'adulte malade est adressé par un service de pédiatrie, ayant assuré un suivi régulier, ou s'il n'a jamais bénéficié d'une évaluation médicale préalable.

1.2. Assurer la continuité des soins

1.2.1. Dans le temps

Le passage de la pédiatrie à la médecine d'adulte est un moment délicat. Une rupture du suivi, au moins transitoire, qui est toujours délétère, existe souvent à cette période.

Ce passage doit donc être anticipé et progressif (à un rythme adapté à la demande du patient) et organisé par les deux équipes soignantes concernées.

Une période de suivi conjoint peut être utile.

1.2.2. 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. . .

En cas de voyage ou d'hospitalisation dans un autre centre que celui qui assure le suivi, la prise en charge initiale pourra ainsi être assurée.

1.3. Coordonner les soins

1.3.1. Avec la prise en charge en ville

Le médecin généraliste traitant doit être régulièrement tenu informé de l'évolution de la maladie, des résultats des examens.

Un contact peut être utile avec le médecin scolaire ou le médecin du travail.

1.3.2. À l'intérieur de l'hôpital

Le médecin référent coordonne le suivi et doit assurer la liaison avec les autres spécialistes (ophtalmologiste,

dermatologue, orthopédiste, néphrologue, gynécologue obstétricien. . .) et éventuellement avec le service social et le psychologue.

1.4. Éducation du patient

1.4.1. 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.

1.4.2. Les règles hygiéno-diététiques

Elles doivent être spécifiquement expliquées et régulièrement répétées :

- boire abondamment ; plus encore en cas d'effort, de forte chaleur, de fièvre, de diarrhée ou de vomissements ;
- avoir un rythme de vie régulier, avec un sommeil suffisant, éviter les efforts intenses ;
- ne pas s'exposer au froid ;
- ne pas faire d'effort violent, de plongée en apnée, de séjours en altitude, de voyages en avion non pressurisé (au-dessus de 1500–2000 m) ;
- éviter le port de vêtement serré ;
- avoir un suivi dentaire systématique (au moins une fois par an) ;
- ne pas consommer d'alcool ou de tabac ;
- ne pas commencer un traitement par corticoïdes sans précaution (risque de déclencher une crise importante). Si indication formelle, faire auparavant un échange transfusionnel partiel.

1.5. Le suivi médical

1.5.1. La consultation

La consultation initiale permet :

- l'ouverture du dossier médical. Le relais avec le service de pédiatrie permet d'avoir une synthèse des événements survenus dans l'enfance. Pour les personnes dont la prise en charge débute à l'âge adulte, il faut retrouver toutes les informations possibles sur les antécédents ;
- une information sur la maladie, adaptée à la demande du patient, doit être donnée, des documents d'information sur la drépanocytose sont remis ;
- d'aborder systématiquement certains sujets, tels que le conseil génétique, le pronostic de la maladie, le parcours scolaire ou professionnel ;
- d'indiquer systématiquement les coordonnées du psychologue et du service social ;
- de vérifier que le patient est pris en charge à cent pour cent par la sécurité sociale ;
- de s'assurer que le patient a les coordonnées des personnes ou services à joindre en cas de problème ;

- de donner des informations sur les signes d'alerte : en particulier la fièvre, la dyspnée, le priapisme, l'apparition de signes neurologiques, de signes d'accident transfusionnel. . . ;
- de prescrire et expliquer les traitements ;
- de vérifier le calendrier vaccinal ;
- de prendre systématiquement contact avec le médecin traitant ;
- d'informer le site transfusionnel pour que l'ouverture d'un dossier y soit effectuée.

Le rythme de suivi :

Une consultation doit être programmée au minimum tous les six mois. Ce rythme est à individualiser en fonction de l'existence de signes d'évolutivité, de la demande du patient. . .

1.5.2. Les examens complémentaires (cf. recommandation spécifique).

1.6. Le traitement

- **Une supplémentation quotidienne par 5 mg d'acide folique est systématique.**
- Il n'y a pas d'indication, sauf cas particulier, pour l'oracilline au long cours chez l'adulte.
- **Traitement des douleurs et des crises vaso-occlusives en ambulatoire.**

Les antalgiques sont systématiquement prescrits à chaque consultation, permettant au patient d'en avoir en permanence à sa disposition.

Des antalgiques de palier I ou II peuvent être utilisés en fonction de l'intensité de la douleur. Il faut bien expliquer l'utilisation de ces médicaments, notamment la nécessité de ne pas dépasser la prise de 4 g de paracétamol par jour (risque de surdosage en cas d'utilisation simultanée de deux spécialités différentes contenant du paracétamol). Donner les explications du bon usage des antalgiques de palier II, à ne prendre qu'en cas de persistance de douleur malgré la prise d'antalgiques de palier I.

Les anti-inflammatoires peuvent être un complément pour le traitement de la crise. Il est nécessaire d'en expliquer les contre-indications : doute sur l'existence d'une infection évolutive, antécédent d'ulcère, grossesse. . .

Il est de toute façon nécessaire d'évaluer systématiquement le type et la quantité des médicaments qui sont pris en ambulatoire.

Il ne faut pas prescrire d'antalgiques de palier III (morphinique) en ambulatoire.

- **Les conseils en cas de voyage lointain.**

Il faut prévoir une consultation avant le départ.

Vérifier que le calendrier vaccinal est à jour et le compléter selon destination (hépatite A, typhoïde, méningocoque, fièvre jaune).

Une prophylaxie antipaludéenne doit être prescrite selon la destination.

Si cela est possible, donner les coordonnées d'un correspondant médical sur place. S'assurer que le patient part avec un résumé écrit des caractéristiques de sa maladie. Lui conseiller de prendre une assurance rapatriement et annulation.

- **Les vaccins**

Le calendrier vaccinal habituel doit être respecté :

- o diphtérie, tétanos, polio,
- o hépatite B,
- o rubéole pour les femmes non immunisées en âge de procréer.

Par ailleurs, il est fondamental qu'une vaccination antipneumococcique efficace soit assurée, par un rappel tous les trois à cinq ans (vaccin Pneumo 23).

Enfin, le vaccin antigrippal doit être effectué tous les ans.

Informations devant apparaître dans le dossier du patient drépanocytaire adulte

État civil
Coordonnées des correspondants
Antécédents familiaux et personnels
Difficultés sociales
Antécédents psychologiques
Consommation d'alcool, de tabac
Histoire obstétricale, contraception
Caractéristique des crises vaso-occlusives :

Fréquence

Durée

Traitement usuel au domicile

Traitement usuel à l'hôpital

Nombre et durée des hospitalisations

Événements sévères survenus (syndrome thoracique aigu, AVC, passage en réanimation. . .)

Atteintes organiques survenues (ophtalmologique, rénale. . .)

Symptômes actuels

Traitement

Historique des transfusions

Examen clinique avec notamment poids, taille, pression artérielle

Bilan biologique :

Hémoglobine, réticulocytes

Variant de l'hémoglobine

Ionogramme, créatininémie, LDH, bilan hépatique, ferritinémie

Protéinurie, microalbuminurie

Sérologies virales

Bilan organique : cf. [Annexe 2](#).

Annexe 2. Examens à réaliser chez les patients drépanocytaires adultes

Chez les patients atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur, des bilans réguliers sont nécessaires, afin de dépister des complications aux stades précoces, des facteurs favorisants la survenue de crises vaso-occlusive (CVO) et de proposer les traitements, préventifs dans certains cas.

2.1. Examens à réaliser dans tous les cas

2.1.1. Les examens biologiques

2.1.1.1. Examens diagnostiques de référence initiaux. Le diagnostic est fait par l'étude de l'hémoglobine selon les recommandations de la Société française de biologie clinique (SFBC) et à distance (de plus de trois mois) d'une transfusion. Cela comprend quatre techniques regroupées sous le nom de « étude de l'hémoglobine ». Cette étude devrait être réalisée dans des laboratoires qualifiés. Une numération formule sanguine (NFS) et le bilan martial sont nécessaires pour interpréter les résultats.

● L'étude de l'hémoglobine comprend :

1. l'isoélectrofocalisation qui sépare les hémoglobines (Hb) de migration identique en électrophorèse ;
 2. l'électrophorèse en citrate d'Agar à pH acide ;
 3. le test de solubilité qui met en évidence in vitro la polymérisation de l'HbS ;
 4. la quantification de différentes fractions de l'Hb qui se fait par la chromatographie liquide haute pression (HPLC). Cet examen permet d'évoquer le diagnostic des S- β -thalassémies, suivre l'efficacité transfusionnelle chez les patients transfusés et d'observer l'augmentation du pourcentage d'Hb fœtale après à la mise en route d'un traitement par hydroxyurée.
- Étude génotypique de l'Hb, caractérisation des gènes α et β de l'hémoglobine et éventuellement des haplotypes.
 - Recherche du déficit en G6PD et activité de la pyruvate kinase de référence.

2.1.1.2. Examens à répéter au cours du suivi des patients.

- NFS, plaquettes, réticulocytes permettent de suivre l'évolution de l'anémie par rapport à la concentration en Hb de base et d'apprécier l'érythropoïèse ;
- groupe sanguin, phénotype érythrocytaire étendu, recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) ; le dossier transfusionnel des patients doit tenir compte des antécédents transfusionnels, notamment les incidents éventuels ;
- ionogramme sanguin, créatininémie, transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine, LDH, uricémie, glycémie à jeun ;
- calcémie, phosphorémie, 25(OH)D3 (carence en vitamine D fréquente) ;
- bilan martial : ferritinémie, fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine ;

- les sérologies : hépatite B (HBV), hépatite C (HCV), VIH, HTLV, érythrovirus B19 (parvovirus B19). Pour les femmes toxoplasmose, rubéole et CMV ;
- recherche de protéinurie sur la bandelette urinaire (BU). En cas de positivité, la protéinurie sur échantillon rapportée à la créatininurie est demandée. En cas de négativité de la BU, il faut rechercher une microalbuminurie sur échantillon rapporté à la créatininurie. Une protéinurie supérieure à 0,3 g/24 heures est pathologique. Le rapport protéinurie–créatininurie sur un échantillon d'urine (en mg/mmol de créatininurie) permet d'estimer la protéinurie des 24 heures (cf. Annexe 12) ;
- électrophorèse des protéines sériques ;
- bilan lipidique et vitesse de sédimentation (VS) sont difficilement interprétables. L'hypocholestérolémie est fréquente en raison de l'hémolyse. Le dosage de l'haptoglobine n'a pas d'intérêt car il est toujours effondré.

2.2. Imagerie et consultations spécialisées

2.2.1. Les radiographies

- radiographie de thorax initiale puis selon la symptomatologie ;
- radiographie des hanches et des épaules initiales puis selon la symptomatologie ;
- radiographie du rachis selon la symptomatologie ;
- imagerie par résonance magnétique (IRM) des hanches et des épaules en cas de douleurs permanentes, d'une gêne fonctionnelle ou d'une limitation d'amplitude articulaire. Cela permet de découvrir les ostéonécroses aux stades précoces (cf. Annexe 11).

2.2.2. Échographie abdominale

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) (cf. Annexe 13).

2.2.3. Électrocardiogramme (ECG) et échographie cardiaque

Évaluation de la fonction du ventricule gauche et recherche d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Elle sera faite une première fois, puis suivie régulièrement en cas d'anomalie ou répétée en cas de signes fonctionnels cardiaques ou pulmonaires (cf. Annexe 14).

2.2.4. Consultation ophtalmologique annuelle

Acuité visuelle, fond d'œil au trois miroirs, complété éventuellement par une angiographie à la fluorescéine. Les traitements et la fréquence de suivi seront adaptés en fonction des lésions (minimum une fois par an).

2.2.5. Consultation stomatologique annuelle

Recherche de foyers dentaires.

2.3. Examens à réaliser au cas par cas selon la symptomatologie

2.3.1. Explorations fonctionnelles respiratoires avec diffusion DLCO, gazométrie artérielle et test de marche six minutes

Les explorations fonctionnelles respiratoires avec diffusion DLCO, gazométrie artérielle et test de marche six minutes seront réalisées si aggravation d'une dyspnée ou après un syndrome thoracique (attendre trois mois).

2.3.2. Oxymétrie nocturne ou polygraphie

L'oxymétrie nocturne ou polygraphie nocturne en cas de déclenchement nocturne des CVO, de priapisme ou de ronflements.

2.3.3. Consultation ORL

En cas d'angines à répétition ou de désaturation nocturne, une amygdalectomie peut être proposée. En cas de vertiges, syndrome vestibulaire, hypoacousie une consultation ORL est également nécessaire.

2.3.4. Angio-IRM cérébrale

Angio-IRM cérébrale ou angioscanner cérébral avec étude du polygone de Willis : en l'absence d'étude chez l'adulte, il n'existe pas de consensus sur les indications de ces examens. Néanmoins, leur réalisation paraît justifiée si le patient présente des céphalées ou un antécédent neurologique central (accident vasculaire cérébral, hématome intracrânien, troubles cognitifs, épilepsie).

2.3.5. Écho-doppler transcrânien

L'écho-doppler transcrânien : non évalué et difficilement réalisable chez l'adulte en raison de la fermeture des fenêtres osseuses.

2.3.6. Évaluation psychologique à proposer

Il existe fréquemment un syndrome anxiodépressif, sous évalué chez ces patients. La prise en charge et le traitement éventuel peuvent améliorer d'une part la fréquence des CVO et, d'autre part, la gestion de la douleur.

2.3.7. Évaluation sociale et professionnelle

Évaluation du poste de travail, des études entreprises, du logement et de son accessibilité (cf. recommandation prise en charge psychologique et sociale).

Schéma de suivi

Examens à faire tous les ans

Examens biologiques :

NFS, plaquettes, réticulocytes
RAI, ionogramme sanguin, transaminases,
gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine,
LDH, créatininémie
Bilan martial

Bandelette urinaire (BU) ; si positive mesurer la protéinurie sur échantillon ; si négative mesurer la microalbuminurie

Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) si besoin

Échographie abdominale chez des patients non cholécystectomisés

Consultation stomatologique

Consultation ophtalmologique

Examens selon la symptomatologie ECG

Échographie cardiaque de référence puis selon la symptomatologie

Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

Radiographie osseuse ou IRM osseuse

Oxymétrie nocturne ou polygraphie

Angio-IRM cérébrale

Consultation ORL

Sérologies virales

Annexe 3. Prise en charge préhospitalière de la drépanocytose de l'adulte dans un contexte d'urgence

Trois situations différentes prédominent.

3.1. La plus fréquente est celle d'un patient douloureux, non soulagé par son traitement antalgique habituel

3.1.1. En premier lieu, s'assurer qu'il s'agit bien d'une crise vaso-occlusive (CVO) simple

- sans signe de gravité (Tableau 1) ;
- rechercher une infection concomitante.

3.1.2. Traitement de la crise douloureuse à domicile

- hydratation orale, 3 l d'eau et un demi-litre de Vichy® par jour, éviter les sodas ;
- repos dans un lieu calme et chaud ;
- soulagement de la douleur par des antalgiques de palier II en ambulatoire ;

Tableau 1

Critères de gravité chez un drépanocytaire adulte.

Tout signe de gravité respiratoire (Tableau 4)

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...)

Grossesse

Tableau 2
Indication d'hospitalisation pour un drépanocytaire adulte.

Tout facteur de gravité (Tableau 1)
Échec des antalgiques de niveau II à posologie optimale
Tout signe inhabituel dans une crise vaso-occlusive simple
Tout signe fonctionnel pulmonaire
Douleur abdominale ou thoracique
Malade isolé, sans aide ni surveillance extérieure
Impossibilité d'assurer une hydratation correcte
Tout événement survenant dans les 3 semaines après une transfusion

- **pas de prescription de morphinique à domicile** ;
- arrêt de l'activité et réévaluation à 24 heures de la douleur et des signes de gravité ;
- oxygénothérapie à domicile si patient équipé.

Le patient doit être dirigé vers l'hôpital si la douleur ne peut pas être calmée ou s'il existe un des items indiqués dans le **Tableau 2**.

Cas particulier des **douleurs abdominales** chez l'adulte : la CVO est rarement la cause de douleurs abdominales, contrairement aux enfants. 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 3**).

En présence de signes de gravité, il faut discuter un transfert médicalisé.

3.2. Complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital

Elles rendent nécessaire un transfert dans un centre hospitalier ayant une unité de soins intensifs et en contact avec des médecins ayant une expérience de la prise en charge de patients drépanocytaires.

3.2.1. Syndrome thoracique aigu

Le syndrome thoracique aigu (STA) est défini par l'association d'un ou plusieurs des symptômes suivants : toux, fièvre, dyspnée aiguë, expectoration, douleur thoracique ou nouvelles **anomalies auscultatoires** (crépitations ou souffle tubaire, diminution de murmure vésiculaire) **et** d'un nouvel infiltrat radiologique.

Tableau 3
Causes des douleurs abdominales chez le drépanocytaire adulte.

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 (plus fréquent chez les SC et S-β-thal)
Ulcère gastroduodéal (prise fréquente d'anti-inflammatoires non stéroïdiens)
Pancréatite
Toute autre cause classique de douleur abdominale
Ischémie mésentérique (exceptionnelle)

Tableau 4
Signes cliniques de gravité du syndrome thoracique aigu.

Fréquence respiratoire > 30/min ou < 10/min
Respiration superficielle
Parole difficile
Trouble de conscience
Anomalies auscultatoires étendues
Insuffisance cardiaque droite
Sueurs

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.

La présence de signes de gravité doit faire discuter le transfert du patient en unité de soins intensifs (**Tableau 4**).

3.2.2. Signe neurologique aigu (cf. Annexe 7)

Tout patient ayant une suspicion d'accident vasculaire cérébral (AVC) doit bénéficier d'un échange transfusionnel et d'une TDM sans injection effectués en urgence.

3.2.3. Sepsis sévère avec troubles hémodynamiques

Il impose de débiter en urgence un traitement antibiotique par voie parentérale ayant une efficacité antipneumococcique (1 g d'amoxicilline – acide clavulanique ou de ceftriaxone, Rocéphine® IM), une hospitalisation urgente et un transport médicalisé. L'antibiothérapie devra rapidement être réévaluée en fonction du point d'appel clinique (cf. recommandation *fièvre*).

3.2.4. Signes cliniques d'anémie mal tolérée

Hypotension, pâleur, vertiges, dyspnée, acouphènes.

3.3. Complications mettant en jeu le pronostic fonctionnel

3.3.1. Priapisme (cf. Annexe 6)

Tout retard de prise en charge peut laisser des séquelles définitives avec impuissance.

3.3.2. Complications ophtalmologiques

Toute baisse d'acuité visuelle nécessite une consultation en urgence. En cas d'indication à une intervention chirurgicale ophtalmologique, il faudra évaluer les risques opératoires en vue d'un échange pré- ou peropératoire.

3.3.3. Complications ORL

En cas de syndrome vestibulaire ou surdité aigu, on propose une hospitalisation pour hydratation et saignée répétée si Hb supérieure à 10,5 g/dl ou échange transfusionnel. Les corticoïdes sont contre-indiqués (cf. **Annexe 16** et **Tableau 5**).

Tableau 5
 Médicaments à utiliser avec prudence.

Corticoïdes	Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés sans précaution car ils peuvent déclencher des crises vaso-occlusives sévères. Si indication est formelle, il faut réaliser au préalable un échange transfusionnel
AINS	Respecter les contre-indications habituelles. Ils sont notamment contre-indiqués en cas de suspicion d'infection, d'atteinte rénale ou de grossesse
Aspirine à forte dose	
Benzodiazépines	Elles risquent de provoquer une dépression respiratoire et une désaturation nocturne
Diurétiques	Ils augmentent la viscosité et provoquent une déshydratation aggravant la crise
Morphiniques	À domicile contre-indiqués (sauf avis du centre de référence)
IVG médicamenteuse	RU 486

3.3.4. Arthrite septique, infection sur prothèse et ostéomyélite

Arthrite septique, infection sur prothèse et ostéomyélite sont à différencier d'une CVO ostéo-articulaire.

3.4. Cas particulier de la grossesse

La drépanocytose augmente le risque de survenue de complications de la grossesse, et inversement. La mortalité maternelle représente environ 1 % des grossesses et dépend largement des modalités de la prise en charge.

La survenue d'une crise même d'allure simple nécessite une prise en charge hospitalière et la discussion d'un échange transfusionnel. Le transfert à l'hôpital peut être effectué en véhicule sanitaire non médicalisé.

3.5. Autre complication

Les infections urinaires sont très fréquentes chez les patients drépanocytaires. Il est préférable de pratiquer un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) avec antibiogramme avant la mise en route de l'antibiothérapie sans en attendre le résultat, afin d'adapter le traitement secondairement. Les traitements « minutes » sont à éviter.

Annexe 4. Recommandations pour la prise en charge de la crise douloureuse chez l'adulte drépanocytair

La crise douloureuse est l'événement clinique le plus fréquemment rencontré chez l'adulte drépanocytair. Elle ne doit jamais être considérée comme banale. Elle peut en effet rapidement évoluer vers une forme grave et représente dans tous les cas pour le patient une situation d'échec, source d'angoisse majeure, et parfois de syndrome dépressif.

Quelques points sont incontournables :

- la recherche d'un point d'appel infectieux et de facteurs favorisants est systématique ;

- la surveillance durant l'hospitalisation doit être rigoureuse car l'évolution rapide vers un syndrome thoracique aigu n'est pas rare et peut en l'absence de traitement adapté, mettre en jeu le pronostic vital ;
- il faut appliquer un traitement antalgique rapide et efficace.

La douleur chez le patient drépanocytair peut être révélatrice d'une autre complication. Ainsi, toute douleur abdominale doit faire rechercher une autre cause que la crise vaso-occlusive (CVO), en particulier une cholécystite, une pyélonéphrite ...

4.1. Évaluation clinique

Pression artérielle, fréquences cardiaque et respiratoire, SpO₂, température, poids, sites douloureux, afin d'évaluer la gravité de la situation. Évaluation des antalgiques pris à domicile.

Une douleur thoracique nécessite une surveillance hospitalière.

4.2. Évaluation biologique

Numération formule sanguine (NFS), plaquettes, LDH, ionogramme sanguin, bilan hépatique, C-réactive protéine. Actualiser le dossier transfusionnel si besoin, préciser la date de la dernière transfusion. Gazométrie artérielle (GDS) en cas de douleur thoracique ou de désaturation.

Le taux de réticulocytes est demandé à l'admission afin d'évaluer la régénération érythrocytaire.

La prise en charge thérapeutique de la CVO comprend d'une part le traitement symptomatique de la douleur et d'autre part la lutte contre les facteurs susceptibles de la pérenniser ou de l'aggraver.

La prise en charge d'une crise douloureuse drépanocytair nécessite une titration initiale puis l'administration de bolus de morphine selon deux modes : soit avec une PCA, soit par bolus espacés avec ou sans perfusion continue.

4.3. Traitement antalgique

4.3.1. Titration initiale (i.v.)

Dose de charge : 0,1 mg/kg de morphine :

- réinjection de 3 mg toutes les cinq minutes jusqu'à l'obtention d'une analgésie correcte, c'est-à-dire douleur cotée à moins de quatre sur l'échelle visuelle analogique (EVA) ;
- surveillance au rythme des injections de la fréquence respiratoire (FR), de l'échelle de sédation (EDS) durant la titration ;
- la survenue d'une sédation ou d'une FR inférieure à 10 impose l'arrêt de la titration

4.3.2. **Prescription pour une pompe PCA (avant l'administration de morphine vérifier que son antidote, le Narcan[®], est disponible)**

Quatre paramètres sont à définir :

- bolus : 1 à 2 mg ;
- période réfractaire : sept à 15 minutes ;
- dose maximale sur quatre heures : 10 à 24 mg, ou moins si on souhaite limiter le nombre de bolus ;
- dose continue : « Off », la prescription de dose continue ne doit se faire que si le patient est très difficilement soulagé, en ne dépassant 2 mg/h. Une réévaluation au moins deux fois par jour est nécessaire afin d'arrêter dès que possible cette dose continue. La dose continue ne soulage pas la douleur aiguë et ne dispense pas de la reprise d'une titration.

4.3.3. **Prescription de morphine i.v. sans pompe PCA**

Après titration, continuer avec des **bolus de 5 mg** répétés toutes les deux à quatre heures. Si l'administration des bolus seuls ne donne pas l'analgésie souhaitée, une dose en continu de 1 à 2 mg par heure, **sans dépasser 2 mg/h**, peut être utilisée.

- **l'utilisation d'une dose continue nécessite une surveillance plus rapprochée en raison des risques de surdosage et d'hypoventilation ;**
- une évaluation médicale de la prescription deux fois par jour est nécessaire ;
- si le patient n'est pas soulagé, **il faut reprendre la titration** plutôt qu'augmenter la dose délivrée en continu ;
- lorsque la crise algique se termine, il vaut mieux espacer les bolus qu'en diminuer la posologie.

L'utilisation d'une valve antireflux avec la seringue auto-pousseuse (SAP) et la pompe PCA est obligatoire.

4.3.4. **Antalgiques à associer : pour diminuer les doses de morphiniques**

- **paracétamol** : 4 g/j ; passage per os dès que possible ;
- **dès l'espacement des bolus :**
 - **Efférgan codéine[®]** ou **Topalgic[®]** (contre-indiqué si antécédent de comitialité),
 - **Acupan[®]** : 20 mg quatre fois par jour soit par voie intraveineuse continue ou discontinue, soit per os sur du sucre (contre-indiqué si antécédent de comitialité),
 - **ne pas associer Acupan[®] et Topalgic[®]** (risque comitial),
 - **anti-inflammatoires non stéroïdiens** : n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les crises morphinorequérantes et sont contre-indiqués en cas de suspicion d'infection ou de grossesse. Cependant, certains patients répondent bien à ce traitement.

4.4. **Traitements adjuvants**

- **Hydratation** : les patients étant souvent déshydratés, une hydratation efficace par voie veineuse est nécessaire jusqu'à la fin de la crise. Sérum physiologique 11, puis G5 % avec

NaCl et KCl en fonction de l'ionogramme sanguin sans dépasser les 2 l/j par voie intraveineuse. Changement de cathlon tous les trois jours. Le risque de surcharge volémique est réel chez certains patients.

- **Alcalinisation** : un demi-litre d'eau de Vichy[®] par jour par voie orale.
- **Apport systématique de folates** : Spéciafoldine[®] 2 cps par jour.
- **Anticoagulation préventive** : en cas d'alitement permanent.
- **Oxygénothérapie** : en cas de **douleurs thoraciques** ou de saturation basse (SpO₂ < 96 %), l'oxygénothérapie sera adaptée aux résultats des **gaz du sang (discordance entre la saturation transcutanée et gazométrique possible)**. L'objectif est d'obtenir une SpO₂ > 97 %. Les patients gardent habituellement une oxygénothérapie jusqu'à la sortie.
- **Saignée thérapeutique** : afin de diminuer l'hyperviscosité chez les patients dont l'hémoglobine (Hb) est supérieure à 11,5 g/dl, en tenant compte de l'Hb de base.

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

- **Prise en charge psychologique** : elle doit être systématique par l'équipe soignante ; si nécessaire par un spécialiste.
- **Traitement de l'anxiété** : due à la douleur et la mémoire des crises antérieures :
 - **Atarax[®]** : 25 à 100 mg par jour selon la tolérance.**Les benzodiazépines sont à éviter** en association avec les morphiniques, car ils peuvent favoriser la dépression respiratoire.
- **Kinésithérapie respiratoire** : travail d'ampliation thoracique par kinésithérapie incitative à l'aide de Respiflow[®] si l'état clinique le permet (indispensable si douleur thoracique).
- **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 poser cette indication. Par ailleurs, se référer à la procédure transfusionnelle (cf. [Annexe 22](#)).

En cas de présence d'un antécédent d'accident transfusionnel hémolytique retardé avec ou sans anticorps retrouvés ou d'une allo-immunisation complexe, les indications transfusionnelles seront discutées au cas par cas avec le médecin référent drépanocytose. L'objectif sera de ne pas transfuser ces patients sauf en cas d'urgence vitale.

● **Traitement des effets secondaires :**

- **le prurit :** prescription de Nubain® à 1/10^e de dose de morphine dans la préparation SAP ou PCA (ex. : pour 50 mg de morphine dans la SAP, on mettra 5 mg de Nubain® dans la seringue) ;
- **la constipation :** un traitement préventif doit être instauré car l'iléus réflexe et le météorisme peuvent être à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire et favoriser la survenue d'un syndrome thoracique aigu ;
- **le globe vésical :** à rechercher systématiquement. Il représente un signe de surdosage. Il impose une titration de Narcan® : dilution d'une ampoule de Narcan® dans 10 ml de sérum physiologique ; injection millilitre par millilitre ;
- **nausées et vomissements :** 2,5 mg de Droleptan® pour 50 mg de morphine (à rajouter dans la SAP ou la PCA de morphine), si nécessaire Zophren® 4 à 8 mg (dose maximum chaque 24 heures : 32 mg).

4.5. *Surveillance*

La surveillance durant la titration se fait de façon très rapprochée au rythme des injections.

Les paramètres de surveillance sont :

- pression artérielle, pouls, SpO₂ : une fois toutes les huit heures ;
- la surveillance de l'échelle de la douleur **EVA**, la fréquence respiratoire et l'échelle de sédation **selon la prescription toutes les deux à quatre heures. Après chaque changement de la posologie des morphiniques, ces paramètres doivent être surveillés de façon très rapprochée ;**
- surveillance de la **fréquence respiratoire** et de l'**échelle de sédation** ;
- en cas d'aggravation : transfert en réanimation.

La fréquence respiratoire :

- **R0** : respiration régulière, sans problème et FR > 10/min ;
- **R1** : ronflement et FR > 10/min ;
- **R2** : obstruction, tirage ou FR < 10/min ;
- **R3** : pause, apnée.

Critères de retour à domicile :

- pas de fièvre ;
- pas de douleur thoracique ;
- FR < 20/min ;
- pas d'injection de morphine depuis huit à 12 heures ;
- la sortie doit tenir compte des conditions de vie.

Facteurs de gravité chez un drépanocytaire adulte :

- **tout signe de gravité respiratoire ;**
- **tout signe neurologique ou altération de la conscience ;**
- **fièvre élevée supérieure à 39 °C ;**
- **signes d'anémie aiguë ;**
- **signes de défaillance hémodynamique ;**
- **défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, HTAP...) ;**
- **grossesse.**

Annexe 5. Prise en charge du syndrome thoracique aigu de l'adulte drépanocytaire

Le syndrome thoracique aigu (STA) est défini par l'association d'un nouvel infiltrat radiologique et d'un ou plusieurs des symptômes suivants : toux, fièvre, dyspnée aiguë, expectoration, douleur thoracique et anomalies auscultatoires (crépitations, souffle tubaire, baisse du murmure vésiculaire).

C'est une complication grave et fréquente des syndromes drépanocytaires majeurs pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le problème essentiel est d'apprécier la **gravité** initiale et la **rapidité** de l'aggravation par une **réévaluation** fréquente du patient.

Le STA survient souvent au cours d'une hospitalisation pour un autre motif (crise vaso-occlusive simple, en postopératoire, infection).

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

5.1. *Les facteurs favorisant l'apparition d'un STA*

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

- **hypoventilation alvéolaire** : douleur thoracique, chirurgie abdominale ou gynécologique, grossesse et post-partum, surdosage morphinique, pathologie hépatobiliaire ;
- **infectieux** : tout processus infectieux ;
- **surcharge vasculaire pulmonaire** : insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire ;
- **prise de corticoïdes.**

5.2. *La 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, antalgie, réchauffement (bloc, chirurgie et salle de réveil), parfois transfusion (cf. Annexe 22) ;
- 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 hydroxyurée ou un programme transfusionnel peuvent être discutés.

5.3. La 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.

5.3.1. Recherche de critères de gravité

- clinique :
 - FR > 30/mn ou FR < 10/min en absence de surdosage morphinique,
 - respiration superficielle, difficulté à la parole,
 - troubles de conscience,
 - anomalies auscultatoires étendues,
 - insuffisance cardiaque droite ;
- gazométrie (ne pas se contenter de la saturation en O₂ (SpO₂) par oxymétrie de pouls) :
 - hypoxie avec une PaO₂ < 60 mmHg,
 - pH acide ;
- atteinte pulmonaire radiologique étendue.

L'existence d'un critère de gravité doit faire discuter l'échange transfusionnel, le transfère dans une unité de soins intensifs et impose de demander un avis spécialisé.

5.3.2. Bilan systématique

- gazométrie artérielle ;
- NFS-réticulocytes, groupage sanguin, recherche d'agglutinines irrégulières, taux de prothrombine, temps de céphaline activée ;
- dosage de l'Hb S en cas de transfusion récente ;
- ionogramme sanguin, créatininémie, C-réactive protéine ;
- transaminases, phosphatases alcalines, γ GT ;
- LDH, bilirubine totale et conjuguée ;
- hémocultures, examen cyto bactériologique des urines si fièvre ;
- si signes de gravité : antigénuries pneumocoque et légionelle, sérologies légionelle, mycoplasme, chlamydia.

5.4. Traitement

5.4.1. Hydratation

Elle ne doit pas être excessive et risquer d'entraîner une surcharge. Ne pas dépasser 2 l/j. Attention aux diurétiques qui risquent d'augmenter la viscosité sanguine.

5.4.2. 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 \geq 98 %.

5.4.3. Analgésie : (cf. recommandation : crise douloureuse)

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.

5.4.4. Traitement de l'anxiété due à la douleur et la mémoire des crises antérieures

- **Atarax[®]** : 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.
- **Prise en charge psychologique** : doit être systématique par l'équipe soignante (si nécessaire par un spécialiste).

5.4.5. Kinésithérapie respiratoire

Travail d'ampliation thoracique à l'aide de Respiflow[®].

5.4.6. Antibiothérapie si fièvre

- si pneumopathie peu grave : amoxicilline 3 g/j en intraveineux (i.v.) (alternative en cas d'allergie : tétracycline, 2 cps/j en une prise) ;
- si pneumopathie sévère (choc, ventilation assistée, passage en réanimation) : association amoxicilline 3 g/j i.v. + spiramycine i.v. 1,5 MUI \times 3/j.

Le relais oral (amoxicilline 3 g/j \pm spiramycine 3 MUI \times 3/j, ou tétracycline 2 cps/j en une prise, durée totale : sept jours) doit être envisagé si les critères suivants sont présents depuis au moins 24 heures : fièvre inférieure ou égale à 38,3 °C, FR inférieure à 25/mn, pression artérielle systolique supérieure à 90 mmHg, fréquence cardiaque inférieure à 100/mn, SaO₂ supérieure à 92 %, prise orale possible.

5.4.7. Transfusion ou échange transfusionnel selon le taux d'Hb

- 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 :

- o sang phénotypé, compatibilisé,
- o transfusion simple si Hb basse,
- o exsanguinotransfusion partielle dans les autres cas (cf. [Annexe 22](#)),
- o sans jamais trop élever l'hémoglobine (en fonction du chiffre de référence du patient, sans dépasser 11 g/dl d'Hb).

Il est nécessaire de répéter les échanges transfusionnels en absence d'amélioration ou en cas de persistance de signes de gravité ou de majoration des besoins en oxygénothérapie.

Annexe 6. Recommandations pour la prise en charge du priapisme chez les patients drépanocytaires

Le priapisme est une complication fréquente de la drépanocytose, touchant 6 % des enfants et 42 % des adultes.

Il se définit comme une érection **permanente**, très rarement secondaire à l'activité sexuelle. Elle est **douloureuse** et ne disparaît pas, même par provocation de l'éjaculation. Le priapisme se manifeste selon deux modes :

- **priapisme intermittent**, spontanément résolutif en moins d'une heure ;
- **priapisme aigu**, prolongé de plus d'une heure.

La prise en charge est 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 hommes drépanocytaires, afin de la repérer et de la traiter précocement et ainsi d'éviter les séquelles.

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

6.1. Protocole de prise en charge du priapisme intermittent (moins d'une heure)

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

- commencer un traitement per os par Effortil® (étiléfrine) 20 à 40 mg/j, soit 4–10 cps/j (ne pas dépasser 6 cps en une prise), dès que les épisodes intermittents apparaissent, en privilégiant la prise vespérale ;
- l'étiléfrine est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé, d'insuffisance coronarienne, d'hypertension artérielle, d'hyperthyroïdie.

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 vol vasculaire.

6.2. Traitement du priapisme aigu, prolongé

- évaluation du temps écoulé depuis le début du priapisme :
 - o **entre une à trois heures** : injection en intracaverneux de 10 mg (soit une ampoule de un millilitre dans une seringue à insuline) d'étiléfrine Serb®, à répéter 20 minutes plus tard si la détumescence ne se produit pas.

Quand faut-il pratiquer une injection intracaverneuse ?

- Quand le priapisme a une durée de plus d'une heure.
- Quand un épisode ne cède pas à une prise orale d'Effortil® (4–6 cps) sans attendre plus d'une heure.

Attention : actuellement, la forme orale de l'étiléfrine n'est pas remboursée et la forme injectable est à commander, pour être disponible dans le stock de la pharmacie hospitalière.

- **si plus de trois heures** ou échec des injections : il faut d'abord drainer les corps caverneux. Pour cela, provoquer l'écoulement du sang par pression manuelle douce, **sans aspirer ni laver** (ce qui majorerait le risque de fibrose). Le sang, de couleur noire au début, doit devenir rouge vermillon. Injecter alors l'Effortil® à l'aide de l'aiguille en place.

Les injections peuvent être renouvelées de façon régulière si la réponse au traitement est temporaire.

Drainage sans lavage, par injection sous anesthésie locale (lidocaïne 1 %) dans l'un des deux corps caverneux, immédiatement sous le sillon balanopréputial d'une aiguille à ailettes 19G (type Butterfly). Il est important de prendre le temps (20 à 30 minutes) d'un drainage complet jusqu'à l'obtention de sang rouge.

- **prévoir un échange transfusionnel** en urgence si les injections d'étiléfrine restent inefficaces, sans retarder le drainage (cf. recommandation échange transfusionnel) ;
- **en cas d'échec** des mesures précédentes, **un geste chirurgical** sera proposé :
 - o anastomose cavernospongieuse qui est réalisée à la face inférieure sus-scrotale du pénis et permet un bon drainage des corps caverneux,
 - o dérivation par un shunt saphénocaverneux,
 - o shunt distal : non recommandé en raison de la fréquence des récurrences précoces ;

- **alternatives médicamenteuses à l'étiléfrine** : en cas d'indisponibilité de l'étiléfrine, la phényléphrine (Néosynéphrine®) peut être utilisée : une ampoule de 1 ml à 5 mg/ml diluée dans 9 ml de sérum physiologique. Injection selon le poids de 0,4 à 0,6 ml de la préparation sans dépasser dix doses par jour ;
- **traitement antalgique, hydratation, oxygénothérapie** à débiter immédiatement (cf. *Annexe 4*) ;
- **traitement hormonal** : un anti-androgène tel que Androcur® ou Chibroproscar® peut être proposé à la dose de 100 mg/j pour une durée maximale de 15 jours. En cas de récurrence, une prise intermittente peut être proposée ;
- **traitements inutiles voire néfastes : adrénaline, héparine locale, corticoïdes locaux ou généraux, pansement compressif, glace ;**
- **prise en charge psychologique.**

6.3. Mesures complémentaires recommandées

- **rechercher un facteur favorisant** :
 - o désaturation nocturne, par enregistrement de l'oxymétrie nocturne à domicile,
 - o apnées du sommeil,
 - o hypertrophie amygdalienne obstructive, asthme,
 - o hyperviscosité sanguine (hémoglobine trop élevée, Hb > 11 g/dl),
 - o atteinte rénale (tubulopathie distale ou atteinte glomérulaire),
 - o déshydratation (alcool, chaleur. . .),
 - o consommation de tabac ou de haschich ;
- oxygénothérapie nocturne à domicile à discuter (même en l'absence de désaturation nocturne avérée) ;
- programme de saignées en cas d'hyperviscosité sanguine ;
- consultation spécialisée pour évaluation du retentissement et apprentissage des auto-injections intracaverneuses d'Effortil®.

- **Numéro d'urgence priapisme CETI (Dr. Virag) : 01 56 54 27 20, 24 h/24, 7j/7.**

Schéma thérapeutique de prise en charge du priapisme

<p>< 1 HEURE étiléfrine orale (20 à 40 mg/l)</p>	<p>> 3 HEURES ou ÉCHEC Drainage sans lavage Evacuation par pression manuelle douce sans aspirer, jusqu'à avoir du sang rouge puis injection d'étiléfrine</p>
<p>> 1 HEURE étiléfrine en intracaverneux (10 mg). Répéter à 20 min si besoin</p>	<p>et</p> <p>Échange transfusionnel en urgence En cas d'échec, discuter l'indication chirurgicale</p>

Annexe 7. Recommandations pour la prise en charge d'un accident vasculaire cérébral (AVC) chez le patient drépanocytaire adulte

Les mécanismes physiopathologiques des AVC chez les patients drépanocytaires sont différents de ceux de la pathologie athéromateuse. Le traitement par la thrombolyse n'est pas recommandé en raison du risque hémorragique accru lié à l'existence fréquente de Moya Moya (néovascularisation fragile et grêle) et d'anévrismes.

7.1. Débiter les échanges transfusionnels en urgence : (cf. *Annexe 22*)

Afin de maintenir une volémie adéquate, une perfusion de sérum physiologique est réalisée au moment de la première saignée.

Ne pas faire de saignée si l'hémoglobine (Hb) est inférieure à 9 g/dl et débiter directement par la transfusion.

Si la quantification de la fraction de l'Hb S n'est pas disponible, répéter trois fois les échanges transfusionnels de deux culots globulaires (CG) pour un total de six CG au moins, sur 24 heures. En moyenne, l'Hb S diminue de 6 à 12 % par culot érythrocytaire transfusé (cf. tableau échange transfusionnel).

L'objectif est d'atteindre une Hb S inférieure à 30 % chez les patients homozygotes et une HbA supérieure à 40 % pour les patients SC.

Une des deux méthodes suivantes est utilisée :

- manuelle, réalisable rapidement partout ;
- ou érythraphérèse sur machine, seulement si le scanner (TDM) montre que l'AVC n'est pas hémorragique (en raison de l'anticoagulation inhérente à cette technique) et selon les infrastructures locales (ne pas retarder la mise en route du traitement).

Les points fondamentaux à respecter :

- maintenir une volémie stable et en particulier **au moment** des saignées, en compensant par du sérum physiologique ;
- maintenir une pression artérielle suffisante, afin de conserver un débit cérébral efficace même dans le cas où existerait une sténose artérielle serrée ;
- éviter l'hyperviscosité sanguine en ne dépassant pas 11 g/dl d'Hb ;
- maintenir l'Hb au-dessus de 9 g/dl ;
- corriger les troubles acidobasiques.

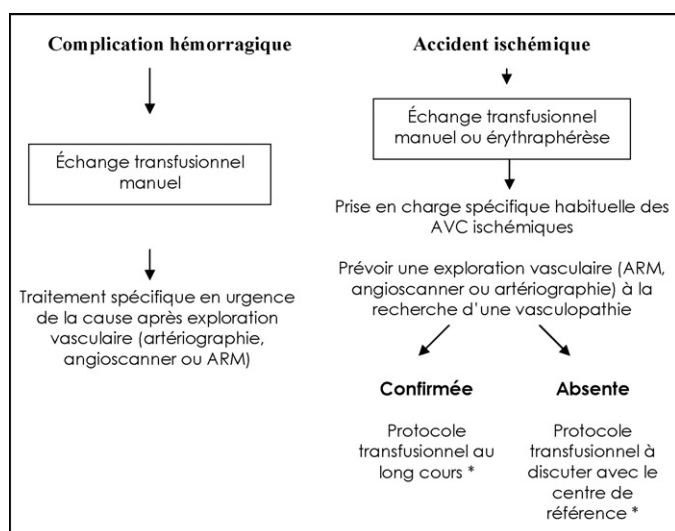
Les AVC ischémiques doivent bénéficier par ailleurs de la prise en charge habituelle (aspirine. . .).

7.2. Réalisation d'une TDM sans injection

Ou idéalement d'une **angio-IRM cérébrale** ou d'un **angioscanner**, sans retarder l'échange transfusionnel. L'indication d'une fibrinolyse est à discuter au cas par cas et reste exceptionnelle.

7.3. Contacter l'unité de neurovasculaire ou un neurochirurgien en urgence, en cas de complication hémorragique

Vérification de l'hémostase, du taux d'Hb et du pourcentage d'Hb S après l'échange. Ne pas dépasser 33 % d'hématocrite ou 11 g/dl d'Hb.



* Il n'existe pas de donnée actuelle quant à l'indication d'un protocole transfusionnel au long cours chez l'adulte. En l'absence de vasculopathie, l'indication sera posée au cas par cas. En présence d'une vasculopathie, par analogie avec les études pédiatriques, l'indication à un protocole transfusionnel au long cours paraît logique.

Réalisation pratique de l'échange transfusionnel manuel

Taux d'Hb	Volume de la 1 ^{re} saignée (ml)	Volume de la 2 ^e saignée (ml)	Transfusion
<7 g/dl	0	0	2 à 3 CG
7,5	0	0	3 CG
8	0	0	2 CG
8,5	0	0	2 CG
9	150	200	2 CG
9,5	150	250	2 CG
10	200	250	2 CG
10,5	200	300	2 CG
11	300	350	2 CG
11,5	350	350	2 CG
12	350	400 ± 1 saignée le lendemain	2 CG

Annexe 8. Conduite à tenir devant une fièvre chez le drépanocytaire adulte

Toute température supérieure ou égale à 38,5 °C ou frissons doit faire envisager un risque d'infection bactérienne par un germe encapsulé (pneumocoque, *haemophilus*) et salmonelles mineures, favorisée par l'asplénie fonctionnelle.

Deux portes d'entrée à la bactériémie sont particulièrement fréquentes chez le drépanocytaire adulte et doivent donc être systématiquement recherchées : infections urinaires et infections sur cathéters intraveineux (périphérique ou central). Le cathéter veineux est une source fréquente d'infection nosocomiale (changement de voie d'abord périphérique tous les trois jours). Les patients drépanocytaires adultes sont exposés à des crises vaso-occlusives (CVO) souvent fébriles dont le diagnostic différentiel avec une infection bactérienne est difficile.

8.1. Diagnostic étiologique d'une fièvre chez un patient drépanocytaire adulte

- **Examiner le patient à la recherche d'une porte d'entrée infectieuse**

Notamment à la recherche d'un point osseux douloureux et inflammatoire pouvant suggérer une ostéomyélite débutante, d'un foyer pulmonaire, dentaire ou ORL ou d'une inflammation liée à un cathéter veineux.

- **Faire les prélèvements**

Deux séries d'hémocultures, une bandelette urinaire avec ECBU si la BU est positive pour les nitrites ou les leucocytes, ECBC si expectoration purulente. L'antigénurie pneumococcique sera prélevée en cas de syndrome thoracique ou de pneumopathie.

- **Radiographie du thorax systématique**

Même si l'examen pulmonaire est normal, la fièvre supérieure à 38,5 °C peut être le signe précurseur d'un syndrome thoracique ou d'une pneumopathie débutante.

- **Présence d'un cathéter veineux central ou d'une chambre implantable**

Effectuer deux hémocultures simultanées : une sur le cathéter ou la chambre et une en périphérie en notant bien l'heure du prélèvement et le site de prélèvement des hémocultures sur la demande et en renouvelant l'opération une heure plus tard.

● Présence d'une prothèse articulaire douloureuse

Effectuer une échographie de l'articulation. En cas d'épanchement articulaire, une ponction articulaire au bloc opératoire par un orthopédiste est fortement recommandée avant de débiter l'antibiothérapie.

● Association douleurs ostéoarticulaires et fièvre

L'inflammation locale associée à une fièvre peut évoquer un infarctus osseux, un hématome sous-périosté, une arthrite septique ou aseptique, une ostéomyélite ou une crise vaso-occlusive.

Association épanchement articulaire et fièvre : cela peut correspondre le plus souvent à une crise vaso-occlusive mais une arthrite aseptique, septique ou microcristalline peuvent avoir le même tableau clinique. En cas de suspicion d'arthrite septique, une ponction articulaire en urgence est nécessaire.

Association douleur osseuse et fièvre : cette association peut correspondre à une CVO, une ostéomyélite ou un hématome sous-périosté. Seule l'évolution permettra de différencier les trois étiologies : régression des douleurs et de la fièvre en quelques jours en cas de CVO et d'hématome ou, à l'inverse, persistance des symptômes en cas d'infection.

Les examens biologiques (NFS, CRP) et l'imagerie usuelle (radiographies standard précoces) ne permettent pas de différencier ces deux étiologies, l'IRM et l'échographie peuvent apporter des arguments en faveur d'une infection ou d'un infarctus osseux. Seule la mise en évidence d'une bactérie sur les prélèvements (ponction d'une collection des parties molles, articulaire, biopsie osseuse) permettra d'affirmer l'origine infectieuse.

● Fièvre avec thrombopénie ou anémie non régénérative inexpliquées

Se méfier du paludisme même à distance d'un séjour en zone d'endémie. Une anémie non régénérative dans un contexte fébrile doit faire suspecter une infection à érythrovirus et réaliser la sérologie et la PCR d'érythrovirus.

8.2. Traitement d'une fièvre chez un patient drépanocytaire adulte

● Présence de signes cliniques de sepsis grave ou de choc septique

Deux hémocultures à cinq minutes d'intervalle puis antibiothérapie par céfotaxime i.v. ($2\text{ g} \times 3/\text{j}$) + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour en une injection) afin de couvrir les salmonelles mineures, le pneumocoque et le *Staphylocoque doré* sensible à la méticilline. L'antibiothérapie est à réévaluer en fonction des résultats.

● Fièvre et anomalies auscultatoires ou radiologiques pulmonaires

Les patients drépanocytaires étant à haut risque d'infection à pneumocoque résistant à la pénicilline, l'examen bactériologique de l'expectoration peut être réalisé si elle est macroscopiquement purulente.

- si pneumopathie peu grave : amoxicilline 3 g/j i.v. (alternative en cas d'allergie : télithromycine ; Ketec[®] 2 cps/j en une prise ;
- si pneumopathie sévère (choc, ventilation assistée, passage en réanimation) : antigénurie légionelle, sérologies chlamydiae et mycoplasme à prévoir : association amoxicilline 3 g/j i.v. + spiramycine i.v. $1,5\text{ MUI} \times 3/\text{j}$ (Rovamycine[®]).

Le relais oral (amoxicilline $3\text{ g/j} \pm$ spiramycine $3\text{ MUI} \times 3/\text{j}$, ou télithromycine 2 cps/j en une prise, durée totale : sept jours) doit être envisagé si les critères suivants sont présents depuis au moins 24 heures : fièvre inférieure ou égale à $38,3^\circ\text{C}$, FR inférieure à $25/\text{mn}$, PA systolique supérieure à 90 mmHg , FC inférieure à $100/\text{mn}$, SpO_2 supérieure à 92% , prise orale possible.

La durée totale du traitement suit les recommandations habituelles, la prophylaxie secondaire par Oracline[®] n'est pas nécessaire chez l'adulte mais nécessite la vérification du calendrier vaccinal.

● Fièvre et suspicion d'infection de cathéter

Association vancomycine $1\text{ g} \times 2/\text{j}$ i.v. + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour)(une surveillance rapprochée de la fonction rénale est nécessaire).

S'il s'agit d'une bactériémie à *Staphylocoque doré* sensible à la méticilline, le traitement sera poursuivi par cloxacilline (Orbénine 100 mg/kg par jour par voie intraveineuse ; avec relais oral possible après sept jours en cas d'évolution favorable), pour une durée minimale de 14 jours. Une échocardiographie doppler des vaisseaux du cou et cardiaque doit être réalisée avant l'arrêt du traitement. Le patient doit être surveillé à la recherche d'une localisation ostéoarticulaire septique dans les six mois suivant la bactériémie.

- **Suspicion d'arthrite septique ou d'ostéomyélite** sans signe de gravité : prélever deux hémocultures, réaliser une ponction articulaire ou des parties molles voire une biopsie osseuse avant toute antibiothérapie. L'antibiothérapie sera guidée par l'examen direct.

Si l'examen direct est positif :

- présence de cocci à Gram positif en amas (staphylocoque probable) : cloxacilline i.v. ($2\text{ g} \times 3/\text{j}$) + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour en deux injections par jour si ostéite et une seule injection si pas d'ostéite) ;

- présence de cocci à Gram positif en chaînettes ou diplocoques (streptocoque ou pneumocoque probable) : amoxicilline i.v. (2 g × 3/j) + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour en deux injections par jour si ostéite et une seule injection si pas d'ostéite) ;
- présence de bacilles à Gram négatif (entérobactérie probable) : céfotaxime i.v. 2 g × 3/j + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour en deux injections par jour si ostéite et une seule injection si pas d'ostéite).

Si l'examen direct est négatif :

- en l'absence de germe à l'examen direct : céfotaxime i.v. 2 g × 3/j + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour en deux injections par jour si ostéite et une seule injection si pas d'ostéite).

Des monoarthrites aseptiques avec présence de PNN sont décrites au cours des CVO. En cas de négativité des prélèvements bactériologiques (notamment ponction articulaire), un arrêt de l'antibiothérapie peut être envisagé (à discuter avec le référent drépanocytose).

- **Infection urinaire** : la réalisation d'un ECBU doit être systématique. Les traitements « minute » dans les infections urinaires basses ne sont pas indiqués chez les patients drépanocytaires.

- **Fièvre isolée** ou CVO fébrile sans point d'appel clinique :

Après les prélèvements, débiter si la température est supérieure à 38,5 °C, l'amoxicilline 1 g × 3/j par voie intraveineuse (relais oral après 24 h d'apyrexie) afin d'éviter un retard thérapeutique vis-à-vis d'une éventuelle infection à pneumocoque chez ces patients aspléniques. Un arrêt du traitement peut être envisagé à cinq jours en cas d'évolution clinique rapidement favorable (apyrexie, régression des douleurs, absence de pneumopathie) et si le bilan microbiologique est négatif (hémocultures, ECBU ± antigénurie pneumocoque).

1. L'association amoxicilline-acide clavulanique ou une céphalosporine de troisième génération ne sont pas recommandées dans cette situation.
2. En cas d'allergie à l'amoxicilline, céfotaxime ou ceftriaxone i.v. avec relais oral par tétracycline 2 cps/j en une prise, pour une durée totale de traitement de cinq jours.

• Vaccinations

À l'issue de l'hospitalisation du patient, penser à vérifier son statut vaccinal vis-à-vis du pneumocoque (vaccin à renouveler tous les trois à cinq ans) et de la grippe (vaccination annuelle).

Annexe 9. Aggravation aiguë de l'anémie chez le patient drépanocyttaire

Chez les patients drépanocytaires homozygotes, l'hémoglobine (Hb) est généralement comprise entre 7 et 9 g/dl, avec une bonne tolérance. L'hémoglobine est parfois plus élevée, surtout chez les patients hétérozygotes composites SC et Sβ+thalassémie.

L'aggravation aiguë de l'anémie représente une urgence diagnostique et thérapeutique. La signification d'une hémoglobine

particulièrement basse de façon chronique est moins claire et n'est pas abordée ici.

L'évaluation est facilitée si l'on connaît le chiffre d'hémoglobine habituel du patient, qui est peu variable chez un patient à l'état basal.

9.1. Rechercher la cause

9.1.1. L'interprétation

Le raisonnement doit prendre en compte la vitesse de renouvellement des globules rouges (GR), qui est très élevée chez les patients drépanocytaires (demi-vie inférieure à dix jours contre 30 pour un GR normal). De ce fait, les conséquences d'une altération de l'érythropoïèse sont brutalement et rapidement visibles.

L'interprétation se fait en analysant :

- la clinique : éventuel séjour en zone impaludée, traitement habituel et son observance, transfusion récente, fièvre, splénomégalie, hépatomégalie... ;
- la biologie : l'importance de la baisse de l'Hb par rapport au chiffre habituel, la rapidité de la baisse, la valeur des réticulocytes, des LDH, une éventuelle atteinte des autres lignées et, chez les patients transfusés, les taux relatifs d'hémoglobine A et S.

L'aggravation de l'anémie peut être :

- aiguë ou progressive ;
- de mécanisme « périphérique », due à une accentuation de l'hémolyse, une spoliation par hémorragie ou séquestration splénique ; ou de mécanisme « central » par une altération de l'érythropoïèse. L'analyse du nombre de réticulocytes permet d'avoir immédiatement une orientation en faveur de l'un ou l'autre de ces mécanismes.

Causes les plus fréquentes d'aggravation de l'anémie, selon la réticulocytose :

À réticulocytose élevée	À réticulocytose basse
Accentuation de l'hémolyse	Carence en folates
Accident transfusionnel	Carence en fer
Accès palustre	Syndrome inflammatoire
Anémie hémolytique auto-immune	Infection à parvovirus B19
Crise vaso-occlusive	Insuffisance rénale
Syndrome hémorragique	Toxicité médicamenteuse (hydroxyurée)
Séquestration splénique ou hépatique	Nécrose médullaire

L'intrication de plusieurs causes n'est pas rare et complique la démarche diagnostique.

9.1.2. Les causes périphériques, à réticulocytose élevée

Accident transfusionnel (cf. Annexe 10) : survient dans les jours ou semaines suivant la transfusion. Le diagnostic est évoqué sur l'accentuation des urines foncées, les cinétiques d'évolution de l'hémoglobine et des taux des hémoglobines A et S. Il est habituellement confirmé par les études immunohématologiques (présence d'agglutinines irrégulières, test

de Coombs, éliton. . .). Rarement, la RAI peut rester négative.

Anémie hémolytique auto-immune : rare, mais peut être méconnue, et ainsi le diagnostic est fréquemment fait avec retard. Il faut faire un test de Coombs quand l'anémie s'aggrave sans raison claire.

Syndrome hémorragique : le risque d'hémorragie digestive est accru chez les patients souvent traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Séquestration splénique : définie par une augmentation douloureuse du volume de la rate et une baisse de plus de 2 g/dl de la concentration en hémoglobine. Elle survient surtout chez les patients ayant une hémoglobine basale élevée, essentiellement chez les drépanocytaires SC et S β +thalassémie. Elle s'accompagne souvent d'une baisse des plaquettes. Il existe un risque de choc si spoliation sanguine importante. Elle est beaucoup moins fréquente chez l'adulte que chez l'enfant.

La séquestration hépatique : est exceptionnelle et se caractérise par une hépatomégalie douloureuse, une baisse de l'Hb et des perturbations sévères du bilan biologique hépatique.

Crise vaso-occlusive (CVO) : l'anémie peut s'aggraver lors des CVO, par accentuation transitoire de l'hémolyse, hémodilution du fait de la réhydratation, ou par le syndrome inflammatoire. La baisse de l'hémoglobine n'excède généralement pas 1 ou 2 g/dl. **Si la baisse est supérieure à 2 g/dl, il faut systématiquement rechercher une autre cause.**

9.1.3. Les causes centrales, à réticulocytose basse

Carence en folates : doit être prévenue par la prise systématique de Spéciafoldine[®], dont il faut régulièrement vérifier l'observance. Le risque de carence est majoré pendant la grossesse.

Infection à parvovirus B19 : tableau, inconstant, de virose (fièvre, céphalées, arthralgies, douleurs abdominales. . .). Diagnostic sur la sérologie (présence d'IgM) et surtout la PCR sanguine. La PCR sur un prélèvement médullaire a peu d'intérêt.

Insuffisance rénale : l'aggravation de l'anémie peut être révélatrice et précéder l'augmentation de la créatininémie. **Les patients drépanocytaires homozygotes ayant très fréquemment une hyperfiltration glomérulaire, il faut toujours, en cas de normofiltration, s'assurer qu'il n'y a pas une glomérulopathie (rechercher une albuminurie). L'aggravation de l'anémie est lente et peut être méconnue.**

Nécrose médullaire : dans un tableau de crise vaso-occlusive sévère et étendue, survenue brutale d'anomalies hématologiques : hyperleucocytose avec érythromyélie, puis pancytopenie, LDH très élevées. La confirmation du diagnostic repose sur le myélogramme. Le traitement (transfusion ou échange transfusionnel) doit être le plus précoce possible, avant l'installation d'une défaillance multiviscérale.

Toxicité de l'hydroxyurée : (cf. Annexe 26). Il s'agit dans ce cas plutôt d'une pancytopenie que d'une anémie isolée. La surveillance régulière de la NFS doit permettre une adaptation

rapide de la posologie, dès l'apparition de signes discrets de toxicité.

9.2. Traitement

9.2.1. Transfusion (cf. Annexe 22)

Il est rare qu'un patient drépanocytaire présente une indication transfusionnelle liée à la valeur de l'hémoglobine. La transfusion est indiquée en cas de mauvaise tolérance clinique ou en cas d'absence de régénération. Il faut éviter les transfusions inutiles (risque d'immunisation et de surcharge en fer). Mais il faut aussi essayer d'anticiper l'évolution de la NFS et raisonner en termes dynamiques et non statiques.

Par exemple, un patient en fin de crise, ayant une anémie à 5 g/dl d'Hb bien tolérée pour un chiffre basal de 7 g/dl, une réticulocytose élevée, n'a pas d'indication à une transfusion. À l'inverse, un patient à 6 g/dl d'Hb avec une réticulocytose effondrée lors d'une infection à parvovirus B19 devra être transfusé, car l'Hb risquerait sinon de poursuivre sa baisse, éventuellement brutalement.

Si l'aggravation de l'anémie est secondaire à un accident transfusionnel, il faut éviter au maximum d'effectuer une nouvelle transfusion, qui risquerait d'aggraver l'hémolyse et finalement d'entraîner une anémie encore plus importante que celle qui avait motivé la transfusion initiale (cf. Annexe 22).

9.2.2. Autres traitements

9.2.2.1. L'hydroxyurée (HU) (cf. Annexe 26). Le traitement par HU entraîne généralement une augmentation de l'hémoglobine de 1 à 2 g/dl. Ainsi, on peut proposer l'HU dans les anémies profondes chroniques pour lesquelles aucune cause curable n'a été trouvée.

À l'inverse, la survenue d'une pancytopenie sous HU impose l'arrêt transitoire ou la diminution de la posologie.

9.2.2.2. Le traitement par l'érythropoïétine recombinante (EPO). Il n'y a pas eu d'étude sur l'érythropoïétine dans cette indication ; on n'en connaît pas les effets délétères éventuels à long terme, ni les indications précises. L'EPO permet cependant une remontée de l'hémoglobine surtout dans les anémies associées à une atteinte rénale, et dans les anémies aiguës dues à un accident hémolytique post-transfusionnel, une érythroblastopénie secondaire au parvovirus B19. L'association à l'HU permettrait (hors indication pour une anémie aiguë) de potentialiser les effets des deux médicaments.

9.2.3. Prévention de l'aggravation de l'anémie

- prescription au long cours de Spéciafoldine[®] ;
- surveillance et adaptation du traitement par HU ;
- prophylaxie palustre ;
- éviter les transfusions les plus « à risque », c'est-à-dire chez les patients ayant un antécédent d'accident transfusionnel ou chez lesquels des allo-anticorps ont déjà été mis en évidence.

Annexe 10. L'hémolyse retardée post-transfusionnelle

La sécurité immunologique s'est considérablement améliorée, cependant les actes transfusionnels doivent être limités à l'indispensable, car le risque d'allo-immunisation est élevé chez les patients drépanocytaires. Il est primordial d'enquêter sur les antécédents transfusionnels d'un patient avant toute transfusion même si la recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) du jour est négative, afin de diminuer le risque d'hémolyse retardée post-transfusionnelle par restimulation d'un allo-anticorps. Lors de chaque hospitalisation, le centre de transfusion de l'hôpital d'accueil doit être informé, afin de reconstituer l'historique des transfusions et de transmettre le dossier transfusionnel du patient.

En cas d'antécédent d'hémolyse retardée post-transfusionnelle, les indications transfusionnelles seront très restreintes.

10.1. Circonstance de découverte

L'hémolyse retardée post-transfusionnelle se manifeste le plus souvent à distance d'une transfusion (cinq à 15 jours) par des **douleurs diffuses ou localisées** prenant l'allure d'une crise vaso-occlusive associée à des **urines très foncées** (couleur marron foncée). Devant cette symptomatologie chez un patient ayant eu une transfusion récente, une nouvelle transfusion aggraverait la situation et ne doit être envisagée qu'en cas d'urgence vitale.

Chez les patients drépanocytaires, l'efficacité transfusionnelle peut être appréciée par le suivi du pourcentage de l'Hb A. Les patients drépanocytaires ne produisant pas d'Hb A, les culots globulaires transfusés sont reflétés par l'Hb A. Une HbA inférieure à 10 % dans les trois semaines rend compte d'une destruction anormale. L'électrophorèse est donc l'examen de traçabilité et d'efficacité transfusionnelle.

En cas de suspicion d'une hémolyse retardée, il faut contacter l'établissement français du sang (EFS) afin de prélever les examens nécessaires à la recherche d'une allo-immunisation.

La déclaration à l'unité de l'hémovigilance doit être faite le plus tôt possible.

10.2. Les examens à réaliser

- concentration en hémoglobine (Hb) et des réticulocytes ;
- taux d'Hb A et S par chromatographie liquide haute pression (HPLC) ;
- paramètres d'hémolyse : LDH, bilirubinémie totale et conjuguée (c'est plutôt la libre qui augmente à ce moment là) ;
- RAI, test de Coombs direct, test d'éluion érythrocytaire, recherche d'anti-HLA et IgA.

Deux situations peuvent se présenter :

- **RAI positifs** : l'apparition ou la présence d'un allo-anticorps confirme une allo-immunisation. Des recherches complémen-

taires seront réalisées à l'EFS ou si nécessaire au centre national des groupes sanguins rares (CNRGS), puis une possibilité transfusionnelle ultérieure pourra être envisagée en tenant compte des anticorps (Ac) présents. Cependant, ces patients sont à risque de développer d'autres Ac et il est préférable de discuter des indications transfusionnelles en fonction du type d'anticorps et les difficultés transfusionnelles. Parfois, les Ac ne sont détectables que quelques mois plus tard à distance de la transfusion ;

- **les RAI restent négatives**, ce qui rend la situation plus difficile, car elle peut se reproduire avec une prochaine transfusion. Les mécanismes physiopathologiques des hémolyses sans Ac retrouvé ne sont pas établis. Dans ce cas, la transfusion ou l'échange transfusionnel sera envisagé uniquement en cas d'urgence vitale.

10.3. Conduite à tenir

L'objectif principal est de ne pas transfuser le patient tant que le pronostic vital n'est pas en jeu car toute transfusion est à très haut risque chez ces patients. La crise hémolytique est souvent proportionnelle au volume transfusé. En raison de l'importance de l'anémie pouvant aller jusqu'à 2 à 3 g/dl d'Hb, il est préférable de surveiller ces patients dans une unité de soins intensifs. Il faut prévenir le médecin référent, l'EFS, le centre d'hémovigilance et demander un avis auprès du centre de référence. Le traitement comprendra :

- repos strict au lit ;
- oxygénothérapie systématique ;
- le traitement de la crise vaso-occlusive qui est quasi constante (cf. Annexe 4) ;
- dans la plupart des cas, l'injection de **fortes** doses d'érythropoïétine associée aux folates (et parfois de petites doses de fer) permet d'éviter une nouvelle transfusion, mais ce traitement doit être débuté assez tôt ;
- la surveillance des réticulocytes, le taux d'Hb A et S et leur évolution, LDH et bilirubine totale peuvent permettre de prévoir et d'ajuster le traitement par érythropoïétine ;
- d'autres thérapeutiques (immunoglobulines, corticothérapie...) seront à discuter au cas par cas en fonction du contexte (chirurgie, grossesse, sepsis...). La corticothérapie pouvant aggraver les phénomènes vaso-occlusifs, elle ne sera pas utilisée facilement.

10.4. Précautions particulières

Le dossier transfusionnel d'un patient est accessible à tous les sites EFS d'un même établissement régional. En revanche, il peut ne pas être connu par les EFS d'autres régions. Il faut informer les patients des grands risques de changement d'identité.

Enfin, lorsqu'un groupe sanguin rare est mis en évidence, une carte de groupe sanguin rare est délivrée par le CNRGS. Cette carte doit être présentée par le patient à tous les cliniciens qui prescrivent une transfusion et transmise, en plus des autres documents réglementaires, au site EFS distributeur de manière

à ce que le site EFS prenne contact avec le CNRGS et la banque de sang rare pour organiser la transfusion.

Annexe 11. Atteintes ostéoarticulaires et drépanocytose

11.1. Les manifestations aiguës

11.1.1. L'os est la cible privilégiée des crises vaso-occlusives (CVO) drépanocytaires

La prédilection de cette maladie pour l'os est mal comprise. Durant les CVO, tous les os de l'organisme peuvent être atteints. Chez l'adulte, les os longs, les vertèbres, les côtes et le sternum sont les plus touchés.

La douleur est spontanée et de type inflammatoire, évoluant par paroxysme. 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 une douleur et un épanchement articulaire réactionnel, le plus souvent mécanique (<2000 cellules/mm³, polynucléaires neutrophiles <25 %).

Les radiographies osseuses n'ont pas d'utilité au cours des CVO osseuses typiques, car elles sont non modifiées.

Pour la prise en charge thérapeutique de la CVO, cf. Annexe 4.

11.1.2. Infections ostéoarticulaires

L'os drépanocytair 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. Le *Staphylococcus aureus* et les **salmonelles** sont les germes les plus souvent en cause en France.

11.1.2.1. L'infection osseuse aiguë (« dite ostéomyélite aiguë »). Elle se présente sous la forme de douleurs osseuses localisées, le plus souvent des os longs, associées classiquement à une fièvre (parfois modeste), des signes inflammatoires locaux, une impotence fonctionnelle et un syndrome inflammatoire persistant.

Le diagnostic différentiel avec un infarctus osseux au cours d'une CVO peut être très difficile.

Il faut évoquer une infection osseuse aiguë devant une douleur osseuse intense, focalisée et fixe qui persiste plus de dix à 15 jours et résistante à la transfusion et aux antalgiques.

La CRP et la fièvre ne sont pas discriminantes pour différencier CVO et infection osseuse. La **ponction ou biopsie osseuse ou articulaire** est l'élément essentiel pour un diagnostic de certitude. Elle doit être réalisée avant toute administration d'antibiotique. **Elle permet d'identifier le germe, si les hémocultures ne sont pas contributives.** Ce geste ne nécessite pas obligatoirement d'échange transfusionnel. L'imagerie (IRM, TDM ou échographie, à discuter avec le radiologue) permet de guider le geste.

Les radiographies osseuses peuvent montrer des lacunes ou des séquestres osseux, d'apparition retardée (à répéter trois à quatre semaines plus tard).

L'**IRM** est plus utile, mais l'aspect ne permet souvent pas la distinction avec un infarctus osseux (hypo signal T1, hypersignal T2; parfois images plus caractéristiques de prise de contraste irrégulières et par zones en faveur d'une infection).

L'**échographie osseuse** peut visualiser une collection sous-périostée, lorsqu'il existe des signes inflammatoires locaux importants.

Il faut, en cas de suspicion d'ostéomyélite, **même en l'absence de fièvre**, réaliser deux à trois paires d'**hémocultures** systématiques.

En cas d'infection ostéoarticulaire confirmée, il faut rechercher systématiquement une **porte d'entrée** :

- infection de cathéter périphérique ou central (première cause en France);
- voies biliaires et tube digestif (échographie abdominale, coproculture systématique en cas de germe anaérobie ou à Gram négatif);
- foyer dentaire...

Traitement d'une infection osseuse aiguë :

- durée : six à huit semaines d'une antibiothérapie adaptée au germe;
- voie d'administration : parentérale pendant les dix à 15 premiers jours, puis relais per os;
- **bi-antibiothérapie** i.v. initiale trois à cinq jours avec un aminoside en l'absence de contre-indication.

Si l'examen direct retrouve :

- des cocci à Gram positif en amas (staphylocoque probable): cloxacilline (Orbénine®) i.v. (2 g × 3/j) + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour), en deux injections ;
- des cocci à Gram positif en chaînettes ou diplocoques (streptocoque ou pneumocoques probables): amoxicilline i.v. (2 g × 3/j) + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour), en deux injections ;
- des bacilles à Gram négatif (entérobactérie probable): céfotaxime i.v. (Claforan®) (2 g × 3/j) + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour), en deux injections.

En l'absence de germes à l'examen direct :

- céfotaxime i.v. (2 g × 3/j) + gentamicine i.v. (4 mg/kg par jour), en deux injections ;
- un relais per os pourra se faire par fluoroquinolone + clindamycine (Dalacine®) ou rifampicine, adapté au résultat de l'antibiogramme ;
- une immobilisation du membre infecté à visée antalgique et pour éviter une fracture secondaire est conseillée ;
- suivant l'importance des lésions, un débridement chirurgical des tissus nécrosés est à discuter, notamment si il existe un abcès ou une suppuration fistulisée ;
- les corticoïdes sont contre-indiqués.

Tout patient avec ostéomyélite ayant des calculs vésiculaires devra bénéficier dans les mois qui suivent d'une cholécystectomie.

11.1.2.2. Infection osseuse chronique. En l'absence de traitement approprié, une ostéomyélite chronique peut se constituer. Elle se traduit par des douleurs osseuses localisées persistantes évoluant par poussées, souvent mécaniques. Une présentation plus inhabituelle peut être une ulcération cutanée récidivante et traînante, parfois suintante, survenant en regard de l'os atteint (fistulisation).

Il faut dans ce cas réaliser une radiographie osseuse (parfois une IRM) pour poser le diagnostic. Celle-ci montre alors des séquestres osseux, un amincissement et une destruction de la corticale.

Il existe, dans cette situation, un risque fracturaire augmenté.

Le traitement nécessite une collaboration étroite entre médecin spécialiste de la drépanocytose, orthopédiste et infectiologue. Il consiste à un débridement chirurgical des séquestres osseux, qui permet aussi l'analyse microbiologique, et une antibiothérapie adaptée au germe, pour une **longue durée** (au moins trois mois).

11.1.2.3. Mono-arthrite aiguë. Des épanchements articulaires au contact d'une atteinte épiphysaire, peuvent survenir au cours d'une CVO (ex. : coude, genoux, hanche...).

Cependant, en cas de suspicion d'arthrite septique (fièvre élevée, frissons, articulation bloquée...), il faut **ponctionner en urgence** l'articulation **avant** de débuter une antibiothérapie.

Les articulations sacro-iliaques et sternoclaviculaires sont des localisations privilégiées de greffe bactérienne secondaire.

Le traitement de l'arthrite septique suit la même démarche que celle des ostéomyélites (voir encadré).

Si une antibiothérapie probabiliste est débutée, il faut savoir l'arrêter en cas de négativité des cultures de la ponction articulaire.

Ponction articulaire

1 tube pour la bactériologie (numération/formule, examen direct et culture)
1 tube pour la recherche de cristaux

Interprétation :

Liquide « réactionnel » mécanique : éléments < 2000/mm³ dont < 25 % de PNN

Liquide inflammatoire : éléments > 2000/mm³ dont > 50 % de PNN

La biochimie n'a pas d'intérêt. La présence de polynucléaires neutrophiles ne préjuge pas d'une origine infectieuse.

L'examen direct et la culture bactériologique sont fondamentaux.

11.1.2.4. Cas particulier des infections sur prothèse articulaire.

Un patient fébrile avec une prothèse articulaire douloureuse nécessite la réalisation d'une échographie de l'articulation. En cas d'épanchement articulaire, une ponction au bloc opératoire par un orthopédiste est fortement recommandée avant de débuter une antibiothérapie. L'échange transfusionnel préalable n'est pas systématique et doit être discuté avec le médecin référent.

11.1.2.5. Prévention primaire des infections ostéoarticulaires.

- Changement des voies d'abord périphérique tous les trois jours.
- Recherche et soins systématiques des foyers dentaires et urinaires lors du bilan annuel.
- Cholécystectomie si vésicule lithiasique et, si possible, avant toute pose de prothèse articulaire.

11.2. Les manifestations chroniques

11.2.1. Atteintes articulaires

11.2.1.1. **Les ostéonécroses aseptiques (ONA), épiphysaires, de la tête fémorale surtout, mais aussi humérale ou des autres articulations.** L'ONA touche entre 15 et 40% des adultes et est parfois asymptomatique. Son incidence augmente avec l'âge. Elle est bilatérale dans la moitié des cas. C'est une complication invalidante : près de 85% des patients drépanocytaires avec ONA de hanche débutante symptomatique nécessitent un remplacement prothétique dans les cinq ans.

L'ONA est dépistée précocement en cas de douleurs mécaniques persistantes inguinales ou des épaules notamment, par la réalisation d'une IRM, lorsque les radiographies standard (radiographie de hanche de face et profil et bassin de face) sont normales ou pour confirmer des anomalies radiologiques (cf. encadré suivant).

Il n'est pas indiqué de réaliser systématiquement une IRM chez un patient drépanocytaire asymptomatique.

Le traitement de l'ONA repose sur :

Classification radiologique de l'ostéonécrose de la tête fémorale (Arlet et Ficat) :

Stade I : radiographies de hanches normales (stade où l'IRM est particulièrement intéressante pour confirmer le diagnostic).

Stade II : plusieurs aspects peuvent coexister :

- déminéralisation ou au contraire densification homogène de la tête ;
- géodes ou au contraire densification en îlots. Quand il y a association des deux, on parle de forme sclérogéodique (fréquente chez le drépanocytaire) ;
- image en coquille d'œuf sous-chondrale.

Stade III : perte de la sphéricité. Affaissement d'une partie ou de toute la tête.

Stade IV : arthrose secondaire. Pincement de l'interligne articulaire.

- **la mise en décharge** de l'articulation douloureuse, dès l'apparition de la douleur inguinale aiguë : repos couché au lit, puis utilisation de cannes anglaises avec pas simulé expliqué par un kinésithérapeute (figure) et un arrêt de travail ;
- les antalgiques à la demande : paracétamol, antalgiques palier II et AINS ;
- en cas de douleurs persistantes (moins d'un mois), particulièrement pour une ONA de la hanche avant l'effondrement du séquestre (stades I et II radiologiques), il est conseillé d'adresser le patient à un chirurgien orthopédiste avec le résultat d'une IRM, afin de juger d'un traitement conservateur (forage, injection de cellules souches). Cette indication doit être discutée entre le référent pour la drépanocytose et le chirurgien orthopédique référent. Un échange transfusionnel (ET) sera discuté au cas par cas en préopératoire, le plus souvent l'ET n'est pas nécessaire (cf. [Annexe 22](#)) ;
- un **remplacement prothétique** peut être nécessaire. Un échange transfusionnel est recommandé en préopératoire (cf. [Annexe 22](#)) ;
- la durée de vie des prothèses est plus courte chez les patients drépanocytaires. Une radiographie de surveillance de la prothèse tous les deux ans est indiquée.

11.2.1.2. *Goutte.* Trente à 40% des adultes drépanocytaires présentent une hyperuricémie. Cependant, une authentique maladie goutteuse est rare. Le traitement par allopurinol est réservé aux patients ayant eu une goutte symptomatique.

11.2.2. Atteintes osseuses

À côté des aspects communs aux anémies hémolytiques congénitales (amincissement cortical avec augmentation de la cavité médullaire, épaissement de la voûte crânienne avec striation en poil de brosse), rarement observé dans les pays sans malnutrition, il existe des atteintes osseuses particulières à la drépanocytose :

- **retard de croissance parfois asymétrique**, pouvant être responsable d'une inégalité de longueur de membre, de dysplasies du col fémoral (atteinte du cartilage de croissance dans l'enfance) ;
- **déformations vertébrales** : aplatissement des plateaux vertébraux avec déformation biconcave souvent dénommé « fish mouth » ou vertèbre en bouche poisson » et aspects de « vertèbres en H », rarement symptomatiques ;
- **bradydactylie avec inégalité de croissance du métacarpe** ;
- **une ostéopénie ou une ostéoporose** densitométrique paraissent fréquentes. Le risque fracturaire n'est pas connu, bien que des fractures spontanées du rachis ou des os longs soient parfois décrites. Il n'existe actuellement

aucune donnée sur l'intérêt de l'utilisation des bisphosphonates ou d'autres traitements de l'ostéoporose chez ces patients jeunes. Le dépistage systématique n'est pas recommandé ;

- **atteintes des os longs.** Ce sont essentiellement des découvertes radiologiques sans retentissement clinique :
 - **ostéosclérose** avec épaissement de la corticale et rétrécissement de la cavité médullaire. Cette densification peut être homogène ou lamellaire, créant alors parfois un aspect « d'os dans l'os ». Les os concernés sont essentiellement le tibia, péroné et le fémur. Parfois tous les os sont atteints de façon homogène,
 - infarctus osseux : lacune claire entourant un îlot opaque plus ou moins calcifié,
 - réaction périostée : densification et surélévation du périoste.

11.2.3. La carence en vitamine D et en calcium

Elle est fréquente dans les populations à peau noire et semble particulièrement prévalente chez les adultes drépanocytaires. Il faut la rechercher par le dosage de la 25(OH)vitamine D3 et la supplémer chez l'adulte, même s'il n'existe actuellement aucune étude sur le sujet dans cette population.

Proposition : en cas de 25(OH)VitD inférieure à 30 ng/mL (ou < 75 nmol/L) : Uvedose (cholécalférol : 100 000 UI/ampoule), une ampoule tous les 15 jours pendant deux mois, puis tous les deux mois. Par prudence, ne pas donner durant la période où le patient séjourne en pays ensoleillé.

La consommation calcique recommandée dans la population générale (1000 mg/j) est rarement atteinte par les patients drépanocytaires qu'il faut donc encourager à consommer des laitages, fromages, fruits secs et, si possible, eaux minérales riches en calcium (Hépar[®], Contrex[®], Vittel[®]...). (cf. [Annexe 27](#)).

Le pas simulé.



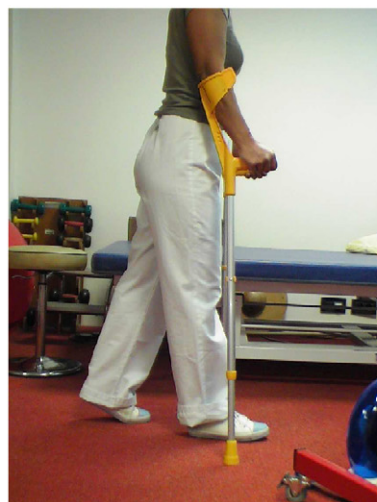
alignement des jambes avec les 2 béquilles



avancée des 2 béquilles à la longueur
d'un pas permettant l'extension des coudes



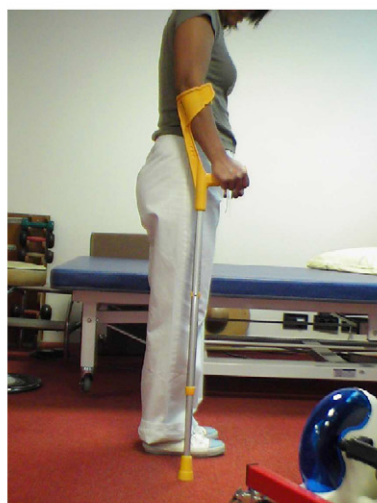
phase d'attaque talonnière du pied droit
Cheville droite en position neutre



déroulement du pas sans appui:
contact plantaire



passage du pied gauche.
L'appui se fait au niveau des béquilles



retour phase du départ

Annexe 12. Recommandations pour la prise en charge de l'atteinte rénale chez les patients drépanocytaires

La survenue d'une néphropathie chez les patients drépanocytaires homozygotes est fréquente : 40 % des patients âgés de 40 ans ont une protéinurie et 5 à 18 % sont au stade d'insuffisance rénale. La néphropathie est glomérulaire ou tubulaire. Ses mécanismes physiopathologiques et son histoire naturelle sont mal connus, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale terminale. Il existe peu d'études concernant l'atteinte rénale et sa prise en charge chez les adultes drépanocytaires. Ainsi, toutes les données et recommandations actuellement proposées sont issues d'une concertation entre spécialistes de la drépanocytose chez les adultes et de néphrologues ayant une expérience dans la prise en charge de ces patients.

L'atteinte rénale est le plus souvent asymptomatique, évoluant de façon silencieuse.

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

12.1. Surveillance de la fonction rénale

12.1.1. Atteinte glomérulaire

La **créatininémie est un mauvais marqueur** d'atteinte rénale chez les patients drépanocytaires car elle est souvent basse du fait de l'hyperfiltration. Chez certains patients, la dénutrition, la faible masse musculaire rendent d'autant plus difficile l'interprétation de la créatininémie. Cependant, une augmentation progressive de la créatininémie doit alerter.

La **fonction rénale** doit être évaluée par un calcul du **débit de filtration glomérulaire (DFG)** (Cockcroft, MDRD. . .). **L'hyperfiltration glomérulaire supérieure à 130 ml/min par 1,73 m²** est très fréquente dans cette population, liée en partie à l'anémie chronique. Elle doit être recherchée dès l'enfance. Un DFG considéré comme « normal » (80–110 ml/min par 1,73 m²) peut déjà traduire une insuffisance rénale débutante.

Le **rapport protéinurie–créatininurie (en mg/mmolC)** permet d'estimer la protéinurie des 24 heures à partir du dosage de la protéinurie et du ionogramme urinaire sur un **échantillon d'urines** (prélevé de préférence le matin) quand le recueil sur 24 heures n'est pas possible.

La **protéinurie** est pathologique lorsqu'elle est **supérieure à 0,3 g/24 h ou 30 mg/mmolC**. Une **microalbuminurie** entre **30–300 mg/24 h ou 3–30 mg/mmolC** pourrait être un indicateur précoce d'une glomérulopathie débutante chez le patient drépanocytaire et incite à surveiller la fonction rénale et la protéinurie de façon plus rapprochée.

12.1.2. Atteinte tubulaire

Sa manifestation la plus fréquente est un **défaut de concentration des urines** qui expose à la déshydratation.

Elle peut aussi se traduire par une **acidose métabolique**. Les anomalies biochimiques associées dépendent de l'origine de la tubulopathie, les plus fréquentes étant :

- proximale (syndrome de Fanconi) : hypokaliémie, hypophosphorémie, hypo-uricémie, glycosurie, pH urinaire acide ;
- distale de type 1 : hypokaliémie, pH urinaire supérieure à 5,3 ;
- distale de type 4 : hyperkaliémie, perte urinaire de sodium, polyurie.

L.2. Autres conséquences de l'atteinte rénale

12.2.1. Métabolisme phosphocalcique

Comme dans les néphropathies d'autres étiologies, l'atteinte rénale conduit à des perturbations du métabolisme phosphocalcique par **défaut d'hydroxylation de la vitamine 25(OH)D3 en 1-alpha** et à une perte urinaire du calcium qui se traduit par une **hypocalcémie** et peut entraîner une **élévation de la parathormone (PTH)**.

12.2.2. Hématopoïèse

La **diminution de production d'érythropoïétine** secondaire aux lésions tubulo-interstielles participe à l'aggravation de l'anémie chez ces patients. **L'anémie devient peu ou pas régénérative** (diminution des réticulocytes).

Une aggravation progressive et inexpliquée de l'anémie doit faire rechercher une atteinte rénale.

12.2.3. Pression artérielle

La **pression artérielle (PA) basale est plus basse chez les patients drépanocytaires** en comparaison à la population générale noire africaine. Cela est en partie lié à l'anémie et aux pertes sodées urinaires. Ainsi, l'HTA telle que définie par le consensus international est rare chez les patients drépanocytaires et ne survient qu'à des stades avancés d'insuffisance rénale. En revanche, il faut **savoir reconnaître une élévation de la PA par rapport à la PA de base** de ces patients et discuter l'indication d'un traitement antihypertenseur (cf. **Annexe 14**).

Anomalies biochimiques survenant à un stade avancé de la néphropathie

- hyperuricémie ;
- hypocalcémie, hyperphosphorémie ;
- aggravation de l'anémie par déficit en érythropoïétine ;
- élévation de la pression artérielle par rapport à la PA habituelle.

12.3. Autres anomalies rénales

12.3.1. Infections urinaires

Une **bactériurie devient plus fréquemment symptomatique** chez les sujets drépanocytaires. Les infections urinaires à répétition pourraient être des facteurs d'aggravation de la néphropathie.

12.3.2. Hématurie micro- ou macroscopique

Elle est secondaire à des **micronécroses papillaires**, conséquence des phénomènes vaso-occlusifs dans la médullaire rénale. Elle peut être à l'origine de caillottage et de coliques néphrétiques nécessitant parfois la pose d'une sonde JJ. En l'absence d'obstacle, il faut assurer une hydratation abondante contenant une solution alcaline (Vichy® ou THAM).

Une hématurie doit cependant faire **systématiquement rechercher une tumeur rénale** par une **échographie rénale** (contre-indication de l'injection iodée). En effet, le **carcinome médullaire rénal** semble plus fréquent chez les patients drépanocytaires et les porteurs sains AS, volontiers métastatique au moment du diagnostic.

- Réaliser un examen cytobactériologique des urines (ECBU) devant toute suspicion d'infection urinaire et traiter selon un schéma conventionnel.
- Toute **hématurie macroscopique** doit faire réaliser une échographie rénale la recherche d'une tumeur ou une nécrose papillaire étendue. Une surveillance annuelle de cet examen est préconisée.

12.4. Particularités de l'atteinte rénale chez les patients drépanocytaires SC

Dans cette population, il ne semble pas exister d'hyperfiltration. L'atteinte rénale est plus rare, plus tardive (en comparaison avec les patients homozygotes), plutôt **associée à d'autres facteurs de risque tels que HTA, diabète, dyslipidémie** chez ces patients ayant volontiers une **surcharge pondérale**.

La fréquence de l'**hématurie par nécrose papillaire** est plus importante que chez les patients homozygotes.

12.5. Indication de la ponction-biopsie rénale (PBR)

Il y a très **peu d'indications** à la PBR chez les patients drépanocytaires. Elle est discutée en cas d'**aggravation rapide (sur quelques mois) de l'insuffisance rénale**, ou en cas de **pathologie associée (notamment pathologie auto-immune)** et de présentation atypique de la néphropathie. Elle sera de toutes les façons discutée au cas par cas entre néphrologues et spécialistes

de la drépanocytose. Une **transfusion ou un échange transfusionnel** peut être nécessaire pour préparer le geste.

12.6. Traitement

12.6.1. De la glomérulopathie

12.6.1.1. **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine (Sartan)**. Par analogie à la néphropathie diabétique, **les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine (Sartan)** sont proposés dans le but de diminuer la protéinurie. Il est très rare d'observer une hyperkaliémie, une modification de la PA ou de la créatininémie à l'instauration de ces traitements. En revanche, on ne connaît pas leur efficacité sur la protection néphronique à long terme.

Actuellement, il est recommandé d'instaurer ce type de traitement à doses progressivement croissantes lorsque la protéinurie est supérieure à 0,3 g/24 h ou 30 mg/mmolC. La grossesse est une contre-indication formelle à ce traitement (fetopathies graves). Des études sont en cours pour savoir s'il ne faut pas commencer ces traitements dès l'apparition d'une microalbuminurie ou au stade de l'hyperfiltration glomérulaire.

12.6.1.2. **Hydroxyurée et programme transfusionnel. L'hydroxyurée et les transfusions** auraient un **rôle protecteur rénal** dès le stade de l'hyperfiltration glomérulaire, notamment en diminuant le nombre de crises vaso-occlusives, et en augmentant la concentration en hémoglobine. Cependant, il n'y a pas actuellement de consensus formel quant à l'indication purement rénale de ces traitements qui doivent donc être discutés au cas par cas.

12.6.1.3. **Dialyse**. Elle est utilisée au stade d'insuffisance rénale terminale. Les deux techniques, dialyse péritonéale et hémodialyse, peuvent être utilisées. **L'objectif de déplétion par la dialyse doit tenir compte du risque de survenue de crise vaso-occlusive en cas de diminution trop importante de la volémie**. Les patients drépanocytaires dialysés ont une mortalité plus importante. La transplantation rénale doit être rapidement envisagée.

12.6.1.4. **Transplantation rénale**. La drépanocytose n'est pas une contre-indication à la transplantation. Elle sera discutée en fonction de différents paramètres (cardiomyopathie, surcharge en fer, infections chroniques, anémie, possibilités de suivre un traitement immunosuppresseur. . .).

12.6.2. Mesures associées

Comme dans toute néphropathie, il faut **éviter les médicaments néphrotoxiques**, les injections d'**iode** trop fréquentes. De façon plus spécifique chez ces patients, on surveillera particulièrement la fonction rénale en cas de **traitement par chélateur de fer** : Desferal® ou Exjade®. En effet, des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été décrits sous ces traitements de façon dose-dépendante, le plus souvent réversible à leur arrêt (retour à l'état de base en un minimum de 15 jours à trois semaines).

L'hydratation doit être suffisante avec **alcalinisation des urines par l'eau de Vichy® ou solution THAM**, plus particulièrement en cas d'hématurie.

Les infections urinaires doivent être traitées avec une antibiothérapie adaptée à l'examen cyto bactériologique des urines, selon un **schéma conventionnel** plutôt qu'un traitement « minute ».

La **prise en charge précoce des crises vaso-occlusives** avec hyperhydratation, oxygénothérapie participe à la protection rénale.

Correction de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique :

- **il faut tenir compte de la concentration en hémoglobine de base** car il y a un risque d'induire une hyperviscosité si on dépasse cette valeur ;
- **l'érythropoïétine recombinante** pourra être prescrite chez les patients insuffisants rénaux ayant une aggravation de leur anémie devenant peu ou pas régénérative (diminution des réticulocytes par rapport à leur valeur habituelle). Les patients drépanocytaire nécessitent des plus fortes doses d'EPO (proche des doses des patients suivis en hématologie). Il ne faut donc pas hésiter à augmenter les doses chez ces patients. L'EPO est à administrer en une ou deux injections sous-cutanées hebdomadaires ;
- **transfusions**. En cas d'échec de l'EPO et d'une mauvaise tolérance clinique de l'anémie, d'autant plus s'il existe des crises vaso-occlusives, discuter l'indication des transfusions avec un médecin référent pour la drépanocytose.

Quel que soit le traitement correcteur de l'anémie, il ne faut jamais dépasser une concentration en hémoglobine de 10–11 g/dl, au-delà de laquelle il y a un risque de complications liées à l'hyperviscosité.

L'**allopurinol** devra être prescrit **seulement en cas d'accès goutteux**.

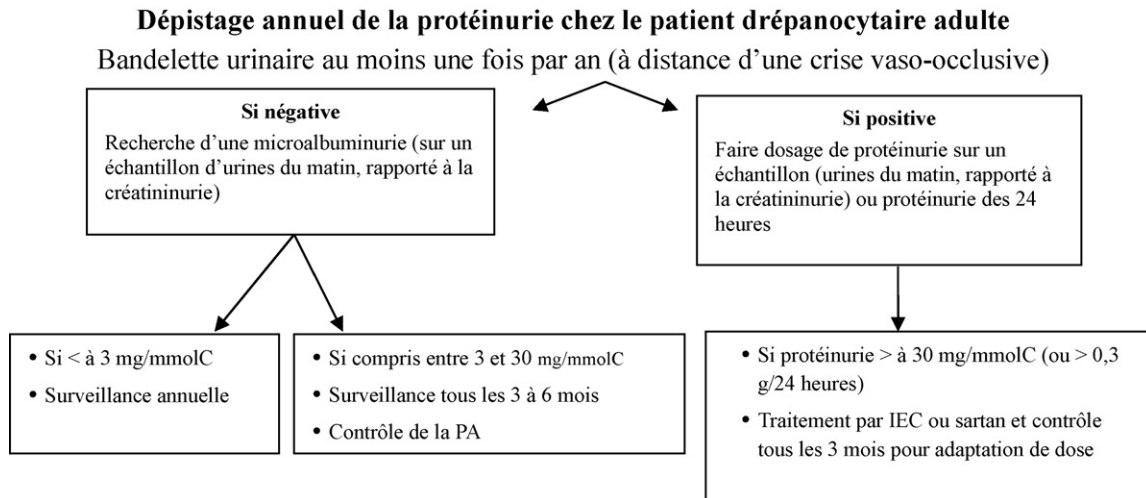
Traitement de la néphropathie drépanocytaire

- IEC lorsque la protéinurie est supérieure à 30 mg/mmolC, à dose progressivement croissante, jusqu'à la dose efficace. Surveillance du ionogramme sanguin et créatininémie selon les recommandations habituelles

- Éviter les médicaments néphrotoxiques, limiter les injections d'iode
- Traitement précoce des crises vaso-occlusives
- Hydratation adaptée suivant le stade d'atteinte rénale
- Alcalinisation des urines (solution THAM ou eau de Vichy®)
- Allopurinol en cas d'hyperuricémie symptomatique (crises de goutte)
- Supplémentation calcique, un-alpha, 25(OH)-vitamine D
- Traitement des infections urinaires
- Érythropoïétine si aggravation de l'anémie et insuffisance rénale avérée
- Traitement de l'HTA éventuelle
- Discuter l'hydroxyurée ou un programme transfusionnel en cas d'échec des mesures précédentes

Médicaments néphrotoxiques fréquemment prescrits chez les patients drépanocytaires devant être utilisés avec prudence en cas d'atteinte rénale

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Traitements chélateurs du fer: Exjade® et Desferal® (risque d'insuffisance rénale aiguë dose-dépendante, réversible à l'arrêt du traitement)
L'Exjade® est contre-indiqué en cas de DFG inférieur à 60 ml/min par 1,73 m²
- Aminosides, vancomycine
- Injection d'iode
- IEC: peuvent favoriser la survenue d'une insuffisance rénale aiguë dans des situations particulières (déshydratation...)



Annexe 13. Foie, surcharge en fer

Les atteintes hépatiques et biliaires sont fréquentes au cours de la drépanocytose. Des augmentations modérées de transaminases (< 2N) sont fréquemment observées en dehors des crises vaso-occlusives (CVO) et sont multifactorielles.

Il convient de distinguer les lésions liées à la vaso-occlusion des complications liées aux traitements, principalement l'hémochromatose post-transfusionnelle, mais aussi certains médicaments.

Interprétation du bilan hépatique chez un patient drépanocytaire :

En dehors de toute complication hépatobiliaire, on peut observer des anomalies des tests hépatiques :

- la **bilirubinémie** totale est habituellement augmentée, à prédominance non conjuguée (bilirubine libre) du fait de l'hémolyse. Toute augmentation significative de bilirubine conjuguée doit, en revanche, faire réaliser une échographie hépatique à la recherche de calculs enclavés dans la voie biliaire ou d'une angiocholite (même chez un patient cholecystectomisé) ;
- l'hémolyse augmente la concentration d'ASAT qui est corrélée à celle des LDH. **L'élévation des ALAT reflète le plus souvent une véritable atteinte hépatocytaire ;**
- les phosphatases alcalines sont souvent augmentées au cours d'une CVO. Cette élévation peut être secondaire à l'atteinte osseuse (phosphatases alcalines osseuses). Cependant, une nette élévation peut relever d'une cholestase intrahépatique ;
- le temps de prothrombine (**TP**) est fréquemment abaissé chez le patient drépanocytaire à l'état basal et plus particulièrement au cours des CVO, pour des raisons encore peu claires (carence en vitamine K et autres causes). Cela ne semble pas augmenter le risque hémorragique. Le TP est cependant rarement inférieur à 60 %. Une autre cause doit être suspectée dans ce cas.

13.1. Atteinte hépatobiliaire aiguë

13.1.1. Pathologies biliaires : obstruction des voies biliaires (colique hépatique, angiocholite) ou cholécystite

L'hémolyse chronique est pourvoyeuse de calculs pigmentaires, sources de complications fréquentes chez ces patients. **Il est ainsi recommandé de réaliser, à froid, avant toute complication, une cholécystectomie chez les patients drépanocytaires présentant des calculs vésiculaires à l'échographie (à rechercher régulièrement, tous les ans environ).** Chez un patient ayant eu une infection à bacilles à Gram négatif (BGN) (bactériémie, ostéomyélite), il faut systématiquement rechercher des calculs vésiculaires par échographie et proposer alors une cholécystectomie si présence de lithiasie ; il en va de même chez tout patient devant bénéficier de la pose d'un matériel étranger (prothèse articulaire, voie centrale à demeure) et avant une grossesse.

Attention au piège : les signes de cholécystite aiguë, angiocholite ou colique hépatique peuvent passer au second plan par rapport aux douleurs d'une CVO osseuse ou d'un syndrome thoracique, d'autant plus que le patient est traité par morphine. La pathologie biliaire est pourtant, dans ce cas, facteur déclenchant récurrent de CVO, qu'il est urgent de diagnostiquer et de traiter. Il faut évoquer systématiquement ce diagnostic en cas de cholestase importante (être particulièrement vigilant si augmentation de la bilirubine conjuguée).

13.1.2. Crise vaso-occlusive hépatique

Elle pourrait toucher jusqu'à 10 % de patients drépanocytaires :

- la CVO hépatique à minima se traduit, le plus souvent, par une augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques (cytolysse ou cholestase) au cours d'une CVO osseuse ou d'un syndrome thoracique. Cela ne justifie pas forcément d'arrêter les médicaments hépatotoxiques. Une surveillance

plus rapprochée des transaminases est cependant nécessaire ainsi que l'adaptation des posologies de ces traitements ;

- la CVO hépatique grave peut se traduire plus spécifiquement par une douleur isolée de l'hypochondre droit, une fébricule, une hépatomégalie douloureuse modérée et un ictère intense. Les transaminases sont alors augmentées, classiquement à plus de 300 UI/L. Un échange transfusionnel est alors indiqué et il faut arrêter tout médicament hépatotoxique.

13.1.3. Cholestase intrahépatique drépanocytaire

C'est un variant grave, souvent mortel et rarissime de la CVO hépatique. Elle se traduit par une hépatomégalie douloureuse aiguë fébrile avec ictère marqué. La biologie associe une cytolyse hépatique, une cholestase majeure (élévation de la bilirubinémie > 500 µmol/l), une insuffisance hépatique aiguë (effondrement du TP) et une insuffisance rénale aiguë. Ce tableau survient le plus souvent sur une hépatopathie chronique préexistante avec fibrose d'étiologies souvent intriquées (hépatite C chronique, hémochromatose, drépanocytose). De véritables hépatites fulminantes ont été décrites.

L'échange transfusionnel en urgence et le transfert en unité de soins intensifs d'hépatologie s'imposent. Des transplantations hépatiques ont pu être réalisées dans ce cas.

13.1.4. Séquestration hépatique

C'est une complication rare, équivalent hépatique de la séquestration splénique. Elle se traduit par la survenue brutale d'une hépatomégalie très douloureuse augmentant rapidement de taille, associée à une chute brutale de la concentration en hémoglobine et des plaquettes. Il est nécessaire de transfuser ces patients en urgence, de réaliser un remplissage vasculaire adapté et de surveiller régulièrement leur fonction hépatique.

13.1.5. Causes toxiques et médicamenteuses

Les médicaments utilisés au cours des crises peuvent expliquer ou aggraver des cytolyses tels les AINS, paracétamol, certains antibiotiques... (attention au surdosage en paracétamol à l'arrivée aux urgences).

Des toxiques tels que la cocaïne peuvent aussi être hépatotoxiques. L'alcool est rarement en cause, mais il faut y penser systématiquement.

13.1.6. L'hyperammoniémie

Les patients drépanocytaires ayant une hépatopathie chronique et profondément carencés en zinc (ce qui est fréquent chez le patient drépanocytaire) peuvent développer une encéphalopathie avec hyperammoniémie favorisée et aggravée par la carence en zinc. La supplémentation en zinc permet parfois de traiter avec succès ces patients.

13.1.7. Abscesses hépatiques

Des abscesses hépatiques bactériens peuvent survenir (rarement) sur des zones d'infarctus hépatique liées à une CVO.

13.1.8. Autres causes non spécifiques

Il faut parfois savoir évoquer des causes d'hépatites non spécifiques de la drépanocytose : virus (A, B, C, E),

sepsis sévère, insuffisance cardiaque droite, hépatites auto-immunes...

Causes de douleur de l'hypochondre droit chez un patient drépanocytaire :

- cholécystite aiguë, colique hépatique, angiocholite ;
- CVO hépatique ;
- cholestase intrahépatique drépanocytaire ;
- séquestration hépatique ;
- appendicite rétrocaecale ;
- pneumopathie de la base droite ;
- insuffisance cardiaque droite ou globale ;
- infarctus costal des dernières côtes.

13.2. Les hépatopathies chroniques

13.2.1. La surcharge en fer

L'hémochromatose post-transfusionnelle est la principale complication chronique hépatique qui peut aboutir (rarement) à une cirrhose.

Prévention : chez des patients ayant des transfusions itératives, la surcharge en fer peut être minimisée par un échange manuel (saignée puis transfusion) et surtout par la technique d'échange transfusionnel par hémaphérèse appelée érythraphérèse (à préférer chez des patients stables en programme d'échange transfusionnel au long cours avec voies d'abord accessibles). Il convient de comptabiliser les culots 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 réalisé en situation basale, c'est-à-dire à distance d'une crise (pendant laquelle la ferritinémie peut augmenter) et d'une transfusion, idéalement quatre semaines après.

Il paraît utile de réaliser une **IRM** hépatique pour quantifier la surcharge en fer et le dosage des **transaminases** devant une hyperferritinémie supérieure à 1000 µg/l avec coefficient de saturation supérieur à 40 % ou chez les patients polytransfusés (plus de 20 culots reçus). Cependant, la ferritinémie n'est pas toujours bien corrélée à la surcharge ferrique histologique. Une IRM peut être donc réalisée pour des ferritinémies plus basses chez des patients polytransfusés ou ayant des transaminases élevées, d'autant plus si le programme transfusionnel est appelé à se poursuivre.

La biopsie hépatique a peu d'intérêt pour le diagnostic d'hémochromatose et n'est pas sans risque (privilégier la voie transjugulaire). Elle peut cependant se discuter au cas par cas pour éliminer un diagnostic différentiel, évaluer, dans le cas des hépatopathies chroniques, la part des lésions liées à la

drépanocytose et les autres étiologies (hépatite C, B par exemple. . .) et objectiver une fibrose.

Le fibrotest ne peut être utilisé chez ces patients (ininterprétable à cause de l'hémolyse). Le fibroscan n'a pas été évalué dans cette population.

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

Il faudra réaliser un audiogramme et un bilan ophtalmologique avant le début du traitement. La surveillance de la tolérance sera adaptée au produit utilisé. L'efficacité du traitement pourra être jugée sur une ferritinémie tous les trois mois, l'IRM

hépatique et la surveillance des lésions organiques éventuelles (cœur, insuffisances endocriniennes. . .).

Le traitement sera interrompu lorsque la ferritinémie est inférieure à 500 µg/l.

Hémochromatose chez le patient drépanocytaire :

Prévention : économiser les transfusions, pratiquer des saignées ou érythraphérèse.

Dépistage : ferritinémie ± IRM hépatique.

Traitement : ferritinémie supérieure à 1000 µg/l et surcharge en fer sur IRM hépatique supérieure à 150 µmol/g.

Principales caractéristiques des trois chélateurs disponibles en France.

Molécules	Déféroxamine * (Desféral®)	Déférasirox * (Exjade®)	Défériprone (Ferriprox®)
AMM	1 ^{re} intention Hémochromatose post-transfusionnelle (Drépanocytose, Thalassémies, myélodysplasies. . .)	2 ^e intention (quand le Desféral® est contre-indiqué ou inadapté) Hémochromatose post-transfusionnelle (Drépanocytose, Thalassémies, myélodysplasies. . .)	2 ^e intention (quand le Desféral® est contre-indiqué ou inadapté) Thalassémies
Délivrance	Officine	Officine	Hospitalière
Posologie/jour	10–50 mg/kg	10–30 mg/kg	75 mg/kg
Voie et mode d'administration	Parentérale : injection sous-cutanée 8–12 h/j en continu ou sous cutanée × 2/j (intervalle de 12 h)	Orale 1 prise/jour	Orale 3 prises/jour
Principaux effets secondaires chez l'adulte	Réaction locale au point d'injection Troubles ophtalmologiques (cataracte) et auditifs Allergies	Augmentation de la créatininémie Troubles digestifs : nausées, diarrhée Rash cutané Élévation des transaminases Troubles ophtalmologiques et auditifs (peu fréquents) Insuffisance rénale aiguë (rare)	Agranulocytose Troubles digestifs : nausées, vomissements Arthropathies Élévation des transaminases
Bilan préthérapeutique et de surveillance	Audiogramme et examen ophtalmologique β-HCG	Audiogramme et examen ophtalmologique, créatininémie, transaminases, ferritinémie β-HCG	Audiogramme et examen ophtalmologique, hémogramme, créatininémie, transaminases β-HCG
Coût journalier (adulte de 60 kg)	25,55–39,13 € + coût infirmière et Matériel de perfusion	57,6–86,4 €	7,20 €
Contre indications	Hypersensibilité au produit Insuffisance rénale sévère Infection bactérienne évolutive Grossesse ou allaitement	Clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min Hypersensibilité au produit Association à d'autres traitements chélateur du fer Utilisation non recommandée : grossesse ou allaitement	Neutropénie profonde Insuffisance rénale sévère Insuffisance hépatique Grossesse ou allaitement

* Seuls la déféroxamine (Desferal[®]) et le déférasirox (Exjade[®]) ont obtenu l'AMM pour le traitement de la surcharge martiale chez les patients drépanocytaires.

13.2.2. Hépatite B, C

Ce sont des complications essentiellement liées aux transfusions au long cours et aux zones d'endémie. Ce risque infectieux est maintenant très faible en France.

Il convient, pour cette raison, de vacciner les patients drépanocytaires contre l'hépatite B dès la petite enfance (où à l'âge adulte chez des patients non vaccinés antérieurement et non immunisés). Le dépistage se fait par les sérologies. En cas de positivité, une PCR virale quantitative (et génotypage pour l'hépatite C) doit être demandée ainsi que des tests hépatiques et ferriques avant d'adresser le patient au spécialiste.

La prise en charge de ces hépatites virales chroniques doit se faire en partenariat avec l'hépatologue. Pour l'hépatite C, le protocole thérapeutique optimal n'a pas encore été évalué. En effet, l'interféron et la ribavirine, utilisés classiquement, risquent d'aggraver l'anémie hémolytique. Cependant, dans notre expérience, des patients ont été traités avec succès et sans effet secondaire majeur. L'hydroxyurée au long cours, en améliorant la rhéologie et l'hémolyse, pourrait permettre une meilleure tolérance de ces traitements.

L'utilisation de ces traitements doit donc être réservée aux indications virologiques et hépatologiques formelles. En cas d'intolérance à ces traitements (déclenchement de CVO ou aggravation de l'anémie) et si l'indication en est formelle, un traitement de fond de la drépanocytose par échanges transfusionnels doit être associé.

13.2.3. Cholestase intrahépatique chronique

C'est une manifestation la plus souvent biologique avec une cholestase d'origine ischémique qui se majore sur plusieurs mois, avec baisse du TP possible.

Il n'y a pas de douleur abdominale et l'hémolyse ne se majore pas. Une biopsie hépatique est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Un programme d'échange transfusionnel et un suivi en centre hospitalier ayant une équipe de transplantation sont nécessaires, le recours à la transplantation hépatique pouvant parfois s'avérer indispensable.

13.2.4. La cirrhose

Les patients drépanocytaires présentant une cirrhose doivent avoir la même prise en charge que d'autres patients atteints de cette pathologie. Il conviendra d'être particulièrement vigilant aux médicaments hépatotoxiques utilisés lors des CVO. Une transplantation hépatique peut être envisagée et nécessitera la collaboration du référent pour la drépanocytose, hépatologue et chirurgien. Des échanges transfusionnels réguliers devront encadrer cette procédure.

Annexe 14. Manifestations pulmonaires chroniques et cardiaques au cours de la drépanocytose

Les manifestations pulmonaires chroniques au cours de la drépanocytose comprennent des troubles ventilatoires, des anomalies de transfert alvéolocapillaire et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Dans une étude de cohorte portant sur 1056 patients suivis 40 ans, Powars estimait à 15,6 % la prévalence de manifestations pulmonaires chroniques sans qu'une définition n'en ait été clairement établie.

Cependant, l'association entre ces anomalies et leur retentissement clinique, principalement la dyspnée, n'est pas toujours établie, d'autant que l'anémie pourrait interférer sur ce symptôme.

Par ailleurs, l'évaluation des complications pulmonaires chroniques et leur traitement étant peu documentées, leur prise en charge est actuellement mal codifiée.

14.1. Réalisation d'un bilan respiratoire

Chez un patient drépanocytaire majeur peu symptomatique (dyspnée de grade 1 du MRC ou dyspnée de stade II de la NYHA), il ne paraît pas utile de réaliser un bilan respiratoire ou radiologique pulmonaire, en l'état actuel des connaissances.

Grade 1 du Medical Research Council scale (MRC) : dyspnée à la marche rapide ou pour monter une pente faible.
Stade II NYHA (pour l'HTAP ou dyspnée d'origine cardiaque) : pas de gêne au repos, dyspnée apparaissant pour des activités normales pour l'âge.

14.1.1. Objectifs du bilan respiratoire

- Éliminer une pathologie, pulmonaire ou cardiaque autre que drépanocytaire.
- Diagnostiquer une atteinte qui relèverait d'un traitement spécifique (par exemple une HTAP).
- Avoir un point de référence pour le suivi ultérieur chez les patients symptomatiques.

14.1.2. Indications d'un bilan respiratoire

- ATCD de syndrome thoracique
- Pathologie pulmonaire associée (asthme, BPCO...)

- Majoration d'une dyspnée existante
- Dyspnée disproportionnée au degré de l'anémie

La définition de dyspnée disproportionnée n'est pas univoque, elle est laissée à l'appréciation du médecin référent. Une dyspnée nécessitant l'arrêt de l'effort sur terrain plat ou de grade 2 du MRC est à considérer comme inhabituelle.

14.1.3. Bilan à réaliser à l'état basal (plus d'un mois d'une crise)

- Spirométrie
- Pléthysmographie
- DLCO et DLCO/VA
- Gaz du sang à l'état basal (la saturation transcutanée peut être prise à défaut dans l'évaluation de l'hypoxie chez le patient drépanocytaire)
- Test de marche de six minutes avec indice de dyspnée et de fatigue (pour le suivi)
- Oxymétrie nocturne en cas de priapisme ou de CVO à déclenchement nocturne

- Radiographie de thorax, à compléter en cas d'anomalie (en l'absence de séquelle connue de syndrome thoracique aigu ou STA) par une tomodensitométrie avec coupes fines.

- Échographie cardiaque :
 - o recherche de dysfonction systolique ou diastolique avec mesure de la FEVG et du débit cardiaque ;
 - o recherche de valvulopathie ;
 - o mesure de la vitesse de régurgitation tricuspидienne ;
 - o recherche de dilatation des cavités droites.

- Si cette échographie cardiaque ne retrouve pas d'anomalie valvulaire ou de la fonction systolique ou diastolique mais une vitesse de régurgitation supérieure à 2,5 m/sec, un

cathétérisme droit est impératif pour préciser l'atteinte hémodynamique.

- D'autres examens sont à discuter en cas de confirmation d'une HTAP.
- Écho-doppler veineux et angioscanner (ou une scintigraphie de ventilation/perfusion) en cas d'HTAP pour éliminer un cœur pulmonaire chronique postembolique.
- Échographie abdominale voire une fibroscopie œsogastrique dans l'hypothèse d'une hypertension portale associée sur cirrhose (hémochromatose ou virale).

Le renouvellement de ce bilan n'est pas nécessaire si celui-ci est normal.

14.2. Anomalies rencontrées

14.2.1. Troubles ventilatoires

Syndrome restrictif: CPT < 80 % de la valeur théorique (prédite, corrigée pour l'ethnie).

Un syndrome restrictif, discret à modéré, est retrouvé chez 11 à 70 % des patients suivant les études. Pour certains auteurs, il existe une association entre antécédent de syndrome thoracique et syndrome restrictif. Cependant le retentissement de ces troubles restrictifs sur la dyspnée n'est pas établi.

Syndrome obstructif: VEMS/CV < 70 %.

Un syndrome obstructif est retrouvé de façon très variable suivant les études allant de 3 à 57 %. Une corrélation a été retrouvée, chez l'enfant, entre syndrome thoracique et troubles obstructifs ou asthme. Cependant, la prévalence de l'asthme ne paraît pas plus importante que dans la population générale.

14.2.2. Troubles de la diffusion alvéole-globule rouge

La mesure de la capacité de diffusion du CO (DLCO), corrigée en fonction de l'anémie, paraît être une des mesures la mieux corrélée à la dyspnée. Par ailleurs, la DLCO est corrélée au degré d'anémie et sa diminution modérée souvent observée, peut être liée à une diminution du volume alvéolaire liée aux syndromes obstructifs et restrictifs, la DLCO par unité de volume alvéolaire (kCO) étant souvent normale voire augmentée. Le volume capillaire pulmonaire ne semble pas être diminué au cours de la drépanocytose, mais au contraire augmenté, la conductance membranaire étant normale ou peu diminuée.

14.2.3. Hypertension pulmonaire (HTAP)

Elle est définie par la mesure au cathétérisme droit de la pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne supérieure à 25 mmHg au repos. L'échographie doppler cardiaque permettrait un dépistage avec une technique non invasive en mesurant la vitesse de régurgitation tricuspидienne qui doit être supérieure à 2,5 m/sec (correspondant à une PAP systolique d'environ 35 mmHg), mais les études de dépistage effectuées dans d'autres pathologies (sclérodémie, patients VIH+) ont montré des valeurs diagnostiques médiocres à ce seuil échographique.

La prévalence de l'HTAP, diagnostiquée par écho-doppler est estimée à 30 % des patients drépanocytaires adultes et cela est un facteur indépendant de surmortalité (16 à 50 %)

chez ces patients. Ces résultats n'ont pas été confirmés par cathétérisme droit. L'étude Etendard portant sur des patients adultes suivis en Île-de-France et en Guadeloupe a pour but de corrélérer les anomalies découvertes à l'échographie cardiaque aux résultats d'un cathétérisme droit. Les résultats préliminaires portant sur 400 patients retrouvent une fréquence de 30 % de patients présentant une vitesse de régurgitation tricuspiddienne supérieure à 2,5 m/sec, mais 70 % de ces patients ont un cathétérisme normal. Les 30 % restant ont un profil d'état hyperkinétique, d'hypertension post-capillaire ou d'hypertension artérielle pulmonaire (précapillaire). L'étude se poursuit pour connaître la mortalité dans ces différents groupes de patients.

14.2.4. Anomalies pouvant être retrouvées au scanner thoracique, à l'état basal

- Bandes parenchymateuses
- Épaississement des septa interlobulaires
- Épaississements pleuraux
- Lobules secondaires dilatés
- Bronchectasies

14.3. Traitements

14.3.1. Troubles ventilatoires et trouble de la diffusion

Il n'y a pas d'indication actuelle à un traitement spécifique, excepté un traitement bronchodilatateur en cas d'atteinte obstructive réversible.

Un traitement par hydroxyurée est à envisager en cas de survenue d'un STA grave (cf. critères de gravité de la recommandation STA) ou après deux STA.

L'administration de corticoïdes est à risque de déclencher une CVO ou un STA et doit par conséquent être exceptionnelle et prudente (un échange transfusionnel est parfois envisagé dans ce cas).

14.3.2. HTAP

En cas d'HTAP confirmée par cathétérisme droit, la prise en charge thérapeutique doit se discuter en collaboration avec un centre de référence traitant les HTAP du patient drépanocytaire. Un programme d'échange transfusionnel doit alors être envisagé en plus d'un traitement anticoagulant et d'un éventuel traitement vasodilatateur plus spécifique de l'HTAP.

En cas d'indication à un traitement anticoagulant au long cours, une angio-IRM cérébrale devra être réalisée au préalable, dans le but de dépister une vasculopathie à risque hémorragique (Moya Moya, anévrisme). En cas d'existence d'une telle vasculopathie le rapport bénéfice–risque du traitement anticoagulant devra être rediscuté suivant le niveau d'HTAP et son mécanisme (thromboembolique ou non). Les traitements diurétiques sont à utiliser avec prudence dans le cadre de la drépanocytose.

14.3.3. Vaccinations

Antigrippale annuelle.

Antipneumocoque tous les trois à cinq ans.

14.3.4. Oxygénothérapie

(cf. Annexe 25).

14.4. L'atteinte cardiaque drépanocytaire chez l'adulte

L'atteinte cardiaque drépanocytaire est peu étudiée chez l'adulte. Elle toucherait 17 % des patients dans une série autopsique.

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

14.4.1. Ischémie myocardique

Les patients drépanocytaires adultes peuvent présenter des symptômes compatibles avec un angor. Cependant, dans la plupart des cas, il n'existe pas d'atteinte des gros vaisseaux coronariens et il s'agit plutôt d'anomalies de la microcirculation. Celles-ci peuvent être mises en évidence par la scintigraphie myocardique ou l'IRM cardiaque.

En cas d'infarctus du myocarde en voie de constitution ou constitué, de syndrome de menace ou d'un angor instable, un échange transfusionnel en urgence doit être réalisé. Un traitement de fond de la drépanocytose sera ensuite discuté.

En cas d'angor stable, l'indication d'un traitement de fond sera discutée au cas par cas.

Chez le patient drépanocytaire, la coronarographie en urgence est préférable à la thrombolyse (risque accru d'hémorragie cérébrale).

14.4.2. L'HTAP aiguë

Une HTAP peut être transitoire lors d'une complication vaso-occlusive, particulièrement lors des syndromes thoraciques aigus. Elle est associée à une augmentation du BNP. Les diurétiques sont contre-indiqués.

14.4.3. Les cardiomyopathies hypertrophiques

Elles sont le plus souvent en rapport avec l'anémie chronique, parfois avec une hypertension artérielle. En cas d'œdème aigu pulmonaire (OAP), l'échographie cardiaque peut être prise en défaut car il s'agit d'insuffisance cardiaque diastolique dans la majorité des cas.

14.4.4. La cardiomyopathie dilatée

Elle constitue un stade avancé des cardiomyopathies ischémiques ou hypertensives.

L'hydratation est nécessaire au cours des complications aiguës de la drépanocytose, mais il convient, chez ces patients, d'être prudent sur l'utilisation du sérum salé, compte tenu du risque de décompensation d'une cardiopathie sous-jacente.

La constatation d'un **souffle cardiaque systolique** est fréquente et souvent en rapport avec l'hyperdébit secondaire à l'anémie.

14.4.5. Un épanchement péricardique

Il est fréquemment retrouvé à l'échographie, notamment au décours d'un syndrome thoracique aigu. Il est le plus souvent asymptomatique et sans conséquence hémodynamique. Un

contrôle échographique pourra être réalisé afin de s'assurer de principe de la régression de cet épanchement.

14.4.6. La pression artérielle (PA)

Les patients drépanocytaires ont une PA généralement plus basse que dans la population générale. Une PA systolique supérieure à 120 mmHg et/ou une PA diastolique supérieure à 70 mmHg doit faire rechercher une atteinte rénale et discuter un traitement.

Annexe 15. Complications ophtalmologiques de la drépanocytose de l'adulte

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 drépanocytaires homozygotes (SS) adultes et 35 à 40 % des SC adultes.

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

Classification de Goldberg des atteintes de la rétine liées à la drépanocytose (1971)

Stade 1	Occlusions artériolaires périphériques
Stade 2	Anastomoses artérioveinulaires
Stade 3	Néovascularisation prérétinienne périphérique
Stade 4	Hémorragies intravitréennes
Stade 5	Décollement de rétine

* La prise en charge repose sur la prévention :

- fond d'œil systématique au moins annuel, voire plus souvent en cas d'anomalie(s). L'examen rétinien doit être complet ;
- exploration complémentaire par angiographie à la fluorescéine en cas d'anomalie(s) au fond d'œil, au moindre doute sur une éventuelle lésion, ou en cas de zones très périphériques mal vues au fond d'œil simple ;
- photocoagulation au laser-argon des zones ischémiques.

Cette prévention passe par :

- une éducation du patient pour un contrôle ophtalmologique annuel ;
- une coopération entre les médecins référents pour la drépanocytose et des ophtalmologues avertis.

* **Le traitement repose sur la photocoagulation au laser-argon.**

15.1. La chirurgie (en cas d'hémorragie intravitréenne avec décollement de rétine)

Elle comporte **des risques particuliers chez les patients drépanocytaires** : risque d'aggravation de l'ischémie locale et risque opératoire général (risque de crise vaso-occlusive). Son indication doit donc être bien documentée et les précautions envisagées entre médecin référent de la drépanocytose, ophtalmologue et anesthésiste (cf. [Annexe 23](#)) :

- privilégier l'anesthésie locale ;
- chirurgie faite sous oxygénothérapie ;
- éviter les prémédications sédatives ;
- ne pas utiliser de sympathomimétiques pour la dilatation pupillaire ;
- ne pas administrer de Diamox® (risque d'acidose métabolique à l'origine de crises vaso-occlusives et de phénomènes d'occlusion locale) ;
- la transfusion ou échange transfusionnel (cf. [Annexe 22](#)) préopératoire doit être discuté au cas par cas (en fonction du type d'anesthésie, utilisation de corticoïdes, histoire de la drépanocytose...).

15.2. Conduite à tenir en cas de baisse brutale de l'acuité visuelle (BAV)

- examen ophtalmologique en urgence afin de préciser la cause de la BAV, les causes les plus fréquentes étant la rétinopathie maculaire, l'hémorragie intravitréenne, l'occlusion de l'artère centrale de la rétine ou de ses branches, l'occlusion de la veine centrale de la rétine, un accident vasculaire cérébral postérieur ;
- en fonction du diagnostic retenu, un **traitement hématologique spécifique en urgence associé à la prise en charge ophtalmologique peut se justifier** :
 - diminution de la viscosité sanguine en particulier chez les patients SC dont la concentration en hémoglobine de base est souvent élevée : si hémoglobine (Hb) supérieure ou égale à 10,5 g/dl, saignée de 350 à 450 ml selon la valeur de l'hémoglobine, sans dépasser 7 ml/kg, associée à une hydratation par sérum physiologique ou per os (Vichy®),
 - transfusion en cas de baisse de l'Hb de 2 g/dl ou plus par rapport à l'Hb de base afin d'améliorer l'oxygénation locale,
 - échange transfusionnel afin de diminuer l'Hb S (en dessous de 50 voire 30 %), surtout en cas d'accident artériel aigu,
 - pas de bénéfice rapporté d'un traitement anticoagulant en cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine,
 - traitement habituel de la crise vaso-occlusive : hydratation abondante per os ou intraveineuse, oxygénothérapie (cf. [Annexe 4](#)).

En relais de cette prise en charge d'urgence peut se discuter un traitement de fond (échanges transfusionnels, hydroxyurée) dont les indications thérapeutiques devront être discutées au cas par cas entre l'ophtalmologue et les médecins référents pour la drépanocytose. Par ailleurs, un traitement par aspirine

à dose antiagrégante plaquettaire peut se discuter après une occlusion de l'artère centrale de la rétine. Il faudra alors vérifier au préalable l'absence d'anomalie cérébrale potentiellement hémorragique associée à la maladie drépanocytaire (anévrisme, Moya Moya).

15.3. Particularité de la prise en charge d'un hyphéma chez les patients drépanocytaires (hémorragie dans la chambre antérieure, due le plus souvent à une rupture traumatique ou de néovaisseaux de l'angle iridocornéen)

- la prise en charge est une **urgence ophtalmologique** ;
- l'hyphéma expose au risque d'hypertonie oculaire qui peut entraîner une hypoxie locale, mettant en jeu le **pronostic visuel à court terme** chez le patient drépanocytaire ;
- le Diamox® est contre-indiqué chez ces patients et les corticoïdes même locaux doivent être utilisés avec prudence. Il faut donc utiliser d'autres collyres hypotonisants, voire envisager rapidement une évacuation chirurgicale du sang accumulé dans la chambre antérieure.

15.4. Les autres atteintes ophtalmologiques

Les autres atteintes oculaires possibles mais rares sont des **atteintes orbitaires au cours de crises vaso-occlusives** : infarctus de l'os périorbitaire, parfois compliqué d'hémorragie, à l'origine d'un œdème local, d'une exophtalmie, d'une diminution de la mobilité oculaire et de troubles visuels. En cas de retard de prise en charge, il existe un risque fonctionnel par compression du nerf optique. Le traitement est celui de la crise vaso-occlusive (cf. [Annexe 4](#)), l'échange transfusionnel est à discuter s'il existe des signes compressifs.

Les yeux secs doivent faire rechercher une maladie auto-immune, plus fréquente chez les patients drépanocytaires, après avoir éliminé les médicaments potentiellement en cause.

Annexe 16. Problèmes en rapport avec la sphère ORL chez le patient drépanocytaire adulte

La sphère ORL et la drépanocytose ont des implications réciproques :

- la survenue d'un vertige aigu paraît plus fréquente sur ce terrain 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 ;
- une diminution progressive ou brutale de l'acuité auditive semble plus fréquente chez le patient drépanocytaire.

16.1. Vertige aigu

Le vertige est le plus souvent provoqué par des phénomènes vaso-occlusifs survenant dans la microcirculation de l'oreille interne. Beaucoup plus rarement, il est en rapport avec un

accident vasculaire cérébral (AVC) de localisation cérébellovestibulaire. Le vertige survient souvent en dehors de toute douleur osseuse.

*16.1.1. La prise en charge d'un patient drépanocytaire présentant un vertige impose donc en premier lieu de rechercher les éléments orientant vers une prise en charge initiale **ORL** ou **neurologique***

- En faveur d'une origine **ORL** :
 - o d'autres symptômes ORL existent : acouphènes, **hypoacousie à rechercher systématiquement**,
 - o le vertige paraît périphérique : syndrome vestibulaire harmonieux (nyctagmus, déviation des index, Romberg latéralisé du même côté),
 - o des caractéristiques évoquant un vertige paroxystique bénin sont constatées (positionnel, durée de quelques secondes),
 - o des signes évoquant un hydrops ou un vertige de Ménière sont retrouvés (surdité et sensation de pression associées au vertige) ;
- dans les autres cas, **en particulier si le vertige s'accompagne de céphalées, de signes visuels ou de localisation**, il faut considérer en première intention l'hypothèse d'un **AVC**. On est alors dans une **situation d'urgence**. Il faut faire une IRM et une ARM en urgence, discuter la réalisation immédiate d'un échange transfusionnel (cf. [Annexe 7](#)). Si les explorations neurovasculaires s'avèrent négatives, il faut réaliser le bilan ORL.

16.1.2. Les explorations à effectuer

Les explorations à effectuer sont :

- **en urgence** : groupe sanguin avec phénotype étendu, recherche d'agglutinines irrégulières, numération formule sanguine, ionogramme sanguin, créatininémie, LDH, CRP, calcémie ;
- **dès que possible, après avis ORL** :
 - o l'audiogramme avec impédancemétrie sera systématique après tout vertige,
 - o vidéonystagmographie.

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

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

Et adresser secondairement le patient à son médecin référent pour la drépanocytose pour dépistage d'autres complications chroniques.

16.1.3. Traitement

Il pourra être mis en place en externe ou en hospitalisation, selon le retentissement fonctionnel.

16.1.3.1. Dans tous les cas.

- hydratation dont eau de Vichy® 500 ml à 1 l/j ;
- oxygénothérapie ;
- Tanganil® i.v. ou per os : 6 puis 3 cp/j ;
- Beta Serc® ou Serc® en relais éventuel (surtout si Ménière) ;
- rééducation immédiate (lever), surtout si névrite vestibulaire.

Traitements non recommandés ou à utiliser en respectant certaines précautions :

- régime désodé ;
- corticoïdes ;
- diurétiques, Diamox®.

16.1.3.2. Selon la concentration en hémoglobine.

- Si Hb supérieure ou égale à 10–11 g/dl : saignée entre 350 et 450 ml selon la valeur de l'Hb, sans dépasser 7 ml/kg, concomitamment à une hydratation par sérum physiologique ou per os (Vichy®)
- Dans les cas où existeraient des signes de gravité (surdité brusque associée ou résistance du vertige au traitement usuel) :
 - o si Hb basse par rapport au chiffre habituel du patient (d'environ 2 g/dL) : transfusion,
 - o si Hb habituelle pour le patient, il faut discuter la réalisation d'un échange transfusionnel (cf.recommandation échange transfusionnel).

16.2. Hypoacousie

Sa prévalence précise est inconnue, pouvant aller jusqu'à 60 % selon certaines études.

La cochlée est très sensible à l'hypoxie, parce que la consommation en oxygène y est importante et qu'elle a une faible

capacité à fonctionner en anaérobiose. La principale anomalie constatée chez le patient drépanocytaire est une altération de la réception sensorielle aux hautes fréquences.

L'étude des potentiels évoqués auditifs doit être faite si l'atteinte est unilatérale, pour éliminer un neurinome du nerf VIII.

Il n'y a pas d'indication à effectuer un dépistage systématique. En revanche, il faut **rechercher systématiquement la présence de signes fonctionnels** évoquant une hypoacousie.

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 : corticothérapie après un échange transfusionnel ou une saignée.

Un appareillage peut être nécessaire dans certains cas.

16.3. Syndrome obstructif des voies aériennes supérieures

Il doit être recherché systématiquement quand on constate une aggravation de la drépanocytose (crises vaso-occlusives surtout nocturnes, apparition ou aggravation de complications telles que le priapisme). Outre l'examen clinique, une oxymétrie nocturne permettra d'objectiver la désaturation provoquée par l'obstruction à compléter par une polysomnographie en cas d'anomalie.

Dans le cas où il existe une hypertrophie amygdalienne, la réalisation d'une amygdalectomie peut permettre à elle seule le retour à l'état de stabilité de la drépanocytose. Cet acte doit être réalisé après un échange transfusionnel ou compensation per- et postopératoire.

Cautérisation ou laser représente une alternative moins agressive.

16.4. Sinusite

Une sinusite doit être cliniquement recherchée dans toute crise vaso-occlusive ou syndrome thoracique aigu, notamment s'il existe des céphalées ou autres signes évocateurs (rhinorrhée, obstruction nasale).

16.5. Drépanocytose, pathologie ORL et médicaments

La **corticothérapie ne doit pas être utilisée** sans précaution chez les patients drépanocytaires, car elle peut déclencher une crise vaso-occlusive, éventuellement sévère, voire un syndrome thoracique aigu. En cas d'indication formelle, il faut effectuer un échange transfusionnel avant de débiter les corticoïdes.

Les chélateur du fer, déféroxamine (Desféral®) et déférasirox (Exjade®), utilisés chez certains patients drépanocytaires, peuvent provoquer une atteinte auditive de perception, surtout en cas d'administration chez un patient peu surchargé en fer. L'atteinte peut régresser à l'arrêt de ces traitements.

Les diurétiques sont à éviter, car ils peuvent aggraver la maladie drépanocytaire par augmentation de la viscosité.

16.6. La chirurgie ORL chez le patient drépanocytaire

Les précautions inhérentes à toute intervention chirurgicale chez un patient drépanocytaire doivent être respectées (cf. [Annexe 23](#)).

En particulier, l'amygdalectomie représente un geste à risque de complications et doit en règle générale être précédée par un échange transfusionnel.

Annexe 17. Ulcères cutanés de la drépanocytose de l'adulte

Les ulcères cutanés drépanocytaires représentent une complication très invalidante, dont l'évolution est souvent prolongée et dont le retentissement fonctionnel et psychosocial est fréquemment sous-évalué. Le traitement, décevant, n'est pas encore clairement codifié. La prise en charge doit associer le dermatologue au médecin spécialiste de la drépanocytose.

17.1. Généralités

Les ulcères sont le plus souvent situés aux membres inférieurs, dans la région périmalléolaire.

Il existe en pratique 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.

17.2. Diagnostic différentiel

C'est la fistulisation d'une ostéomyélite chronique. C'est pourquoi 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. L'autre diagnostic différentiel est l'ulcère d'origine variqueuse (à rechercher par un écho-doppler).

17.3. Traitement

Le traitement doit dans tous les cas associer des mesures générales et des soins locaux.

17.3.1. Mesures générales

Il faut une approche globale du patient :

- rechercher un facteur de « déstabilisation » de la maladie susceptible d'être corrigé (carence vitaminique ou en fer, acidose, aggravation de l'anémie...);
- notifier les allergies de contact ou générales;
- apprécier une composante vasculaire (écho-doppler veineux des membres inférieurs);
- peser le pour et le contre d'une compression élastique;

- conseiller le repos au lit, habituellement efficace, surélever le membre inférieur sur lequel siège l'ulcère;
- adapter le traitement antalgique à l'intensité de la douleur;
- s'il s'agit d'un patient recevant de l'hydroxyurée, diminuer la dose ou l'arrêter. À noter qu'après cicatrisation d'un ulcère provoqué par l'hydroxyurée, il peut être possible de reprendre ce traitement, à une dose plus faible (à discuter au cas par cas);
- prendre en compte le retentissement psychologique (syndrome dépressif réactionnel non rare);
- prévenir d'éventuelles conséquences articulaires (ankylose de cheville surtout) par une kinésithérapie préventive proposée précocement;
- traiter par antibiothérapie par voie générale une éventuelle surinfection, après prélèvement bactériologique. S'abstenir de la voie locale (sélection de germe résistant, toxicité propre aux préparations topiques);
- vérifier la validité du vaccin antitétanique.

17.4. Soins locaux

- la détersion manuelle doit être rigoureuse et ne peut être correctement effectuée qu'associée à un traitement anesthésique local (crème de lidocaïne, Emla®), voire général (protoxyde d'azote);
- pansements :
 - o hydrocolloïde à tous les stades (Duoderm®, Comfeel®...),
 - o alginate et hydrogels en phase de détersion,
 - o hydrocellulaires en phase de bourgeonnement;
- traitement d'une éventuelle colonisation par antiseptique local (pour le *Pseudomonas* : eau boricuée à 2 %, vaseline boricuée à 2 %).

Réalisation pratique :

- le rythme des pansements dépend du stade évolutif de la plaie :
 - o chaque jour si évolutive, infectée,
 - o un jour sur deux si à déterger,
 - o deux à trois fois par semaine si au stade de bourgeonnement ou d'épidermisation,
 - o si douleur de l'ulcère, anticiper la réfection du pansement;
- la base du traitement local est le nettoyage par de l'eau et du savon ordinaires, puis du sérum physiologique;
- suivi par une détersion manuelle pratiquée à l'aide d'une curette ou d'une lame de bistouri, maniée délicatement par une personne habituée. L'objectif est de retirer les dépôts fibrinopurulents pour hâter le bourgeonnement;
- pendant la phase de détersion, la vaseline procure la meilleure base de pansement (compresse Jélonet®, Adaptic®...);

- en phase de bourgeonnement, utiliser une base hydrocolloïde (Duoderm®, Comfeel®, Urgotul®...);
- il est préférable de s'abstenir de tous les autres topiques (antiseptiques, antibiotiques, enzymatiques...), à moins d'être certains qu'ils ne peuvent en aucun cas provoquer une agression chimique, toxique ou allergique de la peau. S'il apparaît un eczéma péri-ulcéreux, il faut arrêter tout pansement ou adhésif ou antiseptique récemment introduit.

Selon les cas, d'autres procédures sont à discuter si la cicatrisation de l'ulcère n'est pas obtenue :

- mise en route d'un programme transfusionnel, pour une durée d'au moins six mois. L'efficacité est inconstante et, quand elle existe, parfois transitoire ;
- l'autogreffe de peau, dont l'efficacité est incertaine, mais qui peut aider à franchir un cap (plaie détergée, bourgeonnante, mais encore douloureuse, ou ressentie comme démoralisante par le patient).

D'autres traitements ont été tentés sans qu'aucun n'apporte la preuve de son efficacité (supplémentation par zinc, utilisation locale de facteurs de croissance, butyrate d'arginine, caisson hyperbare...).

17.5. La prévention primaire ou secondaire a une place importante

- ne pas poser de voie d'abord veineuse sur les membres inférieurs ;
- éviter les traumatismes locaux : utilisation de chaussures souples (attention aux chaussures neuves), port de chaussettes en coton, protection contre les piqûres d'insectes. Il est fréquemment nécessaire de proposer une hydratation cutanée (Dexeryl®, remboursé SS) afin d'éviter les excoriations qui surviennent sur une peau sèche.

Conseils pour les patients concernant les ulcères drépanocytaires

1. Soins de peau pour tous les patients :

- lavage sous douche avec savon sur-gras ;
- hydratation de la peau (crème) ;
- éviter les microtraumatismes (changement de chaussures, grattage, chaussures inconfortables, brûlure...);
- rappel de vaccination antitétanique (Revaxis®).

2. Signes d'alerte devant motiver un avis médical chez un patient porteur d'un ulcère :

- apparition de plaques rouges ;
- augmentation de la chaleur locale ;
- apparition d'une odeur désagréable ;
- apparition de fièvre et frissons ;
- augmentation de la douleur.

3. Précaution chez les patients ayant des ulcères cicatriciels :

- surveiller régulièrement l'état local ;
- hydratation de la peau ;
- bandes de contention.

Annexe 18. Conseil génétique dans le syndrome drépanocytaire majeur

La prévalence des grossesses à risque pour les hémoglobinopathies graves en France dépasse un sur 500 (SS, Sβ-thalassémique, β-thalassémie majeure, alphathalassémie homozygote). La drépanocytose touche un nouveau-né pour 2000 naissances en France. La fréquence et la gravité de la drépanocytose justifient le dépistage des couples à risque. Les formes homozygotes SS et Sβ-thalassémique sont des maladies graves pouvant justifier une interruption médicale de grossesse (IMG). **Le principal objectif du conseil génétique est de donner aux parents toutes les informations leur permettant d'exercer un choix libre et éclairé, de recourir au diagnostic prénatal en vue d'une éventuelle IMG.**

Pour que les couples puissent avoir ce choix, le dépistage par une étude de l'hémoglobine (Hb) doit être proposé systématiquement aux couples ayant des origines familiales dans les populations les plus concernées.

18.1. L'évaluation du risque

La consultation de conseil génétique a lieu idéalement en binôme médecin et psychologue.

À chaque fois que les délais le permettent, le risque de transmission de la maladie doit être confirmé avant d'aller plus loin dans la discussion.

Trois situations dominent :

- **demande d'information génétique de la part de personnes porteuses** d'un trait d'hémoglobinopathie. Tout dépistage d'un trait devrait déboucher sur une information génétique ;

- **demande spontanée d'un couple** : savoir s'il constitue un « couple à risque » avant la conception ;
- **le couple est adressé en conseil génétique au moment d'une grossesse en vue d'un diagnostic prénatal par un autre praticien**. La grossesse est débutée, le risque d'hémoglobinopathie grave pour le fœtus est présomptif et fondé sur des analyses antérieures et les antécédents.

18.2. Diagnostic

18.2.1. Arbre généalogique

Réalisation d'un arbre généalogique.

18.2.2. Examens de première intention à demander à un couple potentiellement à risque

- une **numération formule sanguine** : une microcytose, sans carence martiale fait évoquer une thalassémie ;
- une **étude de l'hémoglobine** du couple qui comprend la caractérisation d'une hémoglobine anormale et le dosage des HbA2 et F ;
- un dosage de la **ferritine sérique** : la carence en fer pouvant interférer avec les deux analyses précédentes.

Une fiabilité satisfaisante de ces analyses n'étant pas certaine dans certains laboratoires, il ne faut pas hésiter à remettre en cause le diagnostic. Vue la gravité des enjeux, si l'étude de l'hémoglobine n'a pas été effectuée selon les recommandations de la société française de la biologie clinique (SFBC), il faut imposer un nouveau prélèvement et associer une étude de l'Hb selon les méthodes de références et un prélèvement pour l'étude en biologie moléculaire. Les facteurs d'interférence diagnostique (carence en fer, folates, vitamine B12, dysthyroïdie, infection virale chronique grave et leurs traitements, chimiothérapie, transfusion sanguine récente) doivent être pris en compte.

Quel patient adresser en consultation spécialisée ?

- présence d'une hémoglobine anormale ;
- HbA2 élevée (suspicion de bêtathalassémie) ;
- microcytose franche sans carence en fer chez des patients ayant un pourcentage d'HbA2 normal : suspicion d'alphathalassémie ;
- HbF élevée (> 3 %).

18.2.3. Étude génétique en biologie moléculaire

Elle est indispensable lorsqu'il est décidé de réaliser un diagnostic prénatal dans tous les cas, le laboratoire de diagnostic prénatal ayant un besoin absolu des ADN parentaux pour rendre un résultat fœtal. Il convient d'avoir un prélèvement sanguin pour l'analyse en biologie moléculaire des deux parents.

18.3. Aspect éthique

Il convient de respecter les bonnes pratiques et de la législation en matière de conseil génétique, du prélèvement fœtal, de la réalisation des analyses moléculaires et de l'éventuelle IMG.

18.4. Diagnostic prénatal (DPN)

Il existe deux techniques de DPN. La technique utilisée dépend du terme de la grossesse (confirmé par l'échographie).

Elles se font en ambulatoire, sous contrôle échographique. **Ces gestes invasifs sont associés à un risque de fausse couche de 0,5 à 2 %. Ils sont donc proposés aux couples dont le risque est confirmé et ayant pris au préalable la décision d'une potentielle IMG en cas de mise en évidence d'une forme grave d'hémoglobinopathie chez le fœtus.**

1. Le prélèvement de villosités choriales ou **biopsie de trophoblaste**.

À partir de la 11^e semaine d'aménorrhée (SA). Le résultat est obtenu en dix à 15 jours, ce qui va permettre une IMG plus simple (aspiration comme ce qui est réalisé dans les interruptions volontaires de grossesse), jusqu'à la 14^e SA.

2. **L'amniocentèse** ou prélèvement de liquide amniotique.

Ce geste est habituellement réalisé à partir du deuxième trimestre de la grossesse, après 15 SA. Elle peut être réalisée jusqu'à la fin de la grossesse. De réalisation simple, sans anesthésie, elle a comme inconvénient sa réalisation plus tardive, ce qui implique une IMG plus traumatisante psychologiquement car réalisée à un terme de grossesse plus avancé. L'interruption se fait par une expulsion par voie naturelle.

18.5. Annonce du résultat quel qu'il soit par des conseillers en génétique lors d'une consultation ad hoc, avec présence d'un psychologue

L'annonce du résultat fait l'objet d'une nouvelle consultation avec le même binôme médecin psychologue. En cas de maladie drépanocytaire diagnostiquée chez le fœtus, la décision d'IMG revient au couple.

18.6. Cas particulier

Femme drépanocytaire hétérozygote ou homozygote consultant seule avec un conjoint, originaire d'un pays à risque, non disponible pour les prélèvements (refus du prélèvement ou absent). Dans ce cas, s'il y a une demande très forte de diagnostic prénatal, il est possible d'accéder à cette demande, en sachant que seul le risque de drépanocytose homozygote SS sera testé.

18.7. Conduite à tenir lors d'une grossesse ultérieure

Chaque grossesse est différente et fait l'objet d'un nouveau conseil génétique.

Phénotype justifiant un diagnostic prénatal/une IMG

Il existe un gradient de sévérité des formes cliniques d'hémoglobinopathies.

1. Formes aboutissant à une *hydrops foetalis* lors du dernier trimestre de la grossesse :

- homozygotie alphathalassémie ;
- hétérozygotie composites α^0/α^+ sévère thalassémie ;
- doubles hétérozygoties $\alpha \gamma \beta$ /triPLICATION du gène α globine ;
- homozygotie $\gamma \delta \beta$ thalassémie ;
- gammathalassémie ou Hb F très instables ;

2. Formes graves d'expression post-natales :

- β -thalassémie homozygote (éventuelle discussion de phénotype prévisible après caractérisation moléculaire des gènes α et β globines et du cas index éventuel),
- hémoglobinose H (rare) : α thalassémie homozygotes grave dépendante de la transfusion,
- formes graves de la drépanocytose :
 - homozygotie S,
 - hétérozygotie composites S/D Panjab,
 - S/S Antilles,
 - C/S Antilles,
 - autres cas à discuter.

En revanche, les risques SC, S β + thalassémie, S Lepore, AS Antilles sont considérés comme des indications exceptionnelles.

Annexe 19. Prise en charge de la grossesse chez les femmes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur

La drépanocytose augmente le risque de survenue de complications de la grossesse et inversement. La **mortalité maternelle représente environ 1 %** des grossesses et dépend largement des modalités de la prise en charge.

Il existe un risque de complications vitales maternelles : hypertension artérielle et pré-éclampsie, maladie thromboembolique, infectieuses (infections urinaires très fréquentes). Le risque fœtal est important : retard de croissance intra-utérin (RCIU), mort fœtale *in utero*, prématurité.

Les complications aiguës de la drépanocytose sont susceptibles de survenir avec une plus grande fréquence, surtout les crises vaso-occlusives, le syndrome thoracique aigu ou une

aggravation de l'anémie dont le retentissement est à la fois fœtal et maternel.

La prise en charge d'une telle grossesse n'est concevable que coordonnée par un médecin référent pour la drépanocytose, dans un centre hospitalier comprenant, outre une équipe de gynéco-obstétriciens, des anesthésistes formés à la pathologie drépanocytaire, une réanimation adulte et la collaboration avec un équipe de transfusion sanguine.

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

La diminution du risque passe par un suivi rapproché, des mesures préventives et le traitement précoce des complications.

19.1. Avant la conception (idéalement) ou à défaut en début de grossesse

19.1.1. Conseil génétique

Faire une étude de l'hémoglobine du conjoint dès que la grossesse est connue. Si un risque de syndrome drépanocytaire majeur de type SS ou S β -thal (la forme SC ne relève pas d'une interruption de grossesse) existe pour l'enfant, il faudra proposer au cours d'une consultation de conseil génétique, la réalisation d'une biopsie de trophoblaste dès la 11^e semaine d'aménorrhée (SA), ou une amniocentèse dès la 15^e SA. Ce diagnostic prénatal n'est justifié que si le couple souhaite une interruption de grossesse en cas de détection d'une drépanocytose homozygote.

19.1.2. Bilan

19.1.2.1. Clinique. Recueil et analyse des antécédents et des atteintes organiques liés ou non à la drépanocytose ; atteinte cardiaque, rénale et ophtalmologique, syndromes thoraciques, difficultés transfusionnelles, etc., évaluation psychosociale.

19.1.2.2. Biologique.

- groupage sanguin avec phénotype étendu, recherche d'agglutinines irrégulières, actualisation des consignes transfusionnelles et recherche de résultats immunohématologiques antérieurs ;
- numération formule sanguine, réticulocytes. Noter le taux d'hémoglobine de base ;
- créatinémie, uricémie, transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines, calcémie, ferritinémie, LDH ;
- protéinurie des 24 heures, si présence de protéine sur bandelette urinaire ;
- ECBU. Prélèvement vaginal ;
- sérologie VIH, CMV, hépatites B et C, HTLV-1 et -2, toxoplasmose, rubéole, syphilis, érythrovirus (B19).

19.1.2.3. Résultats récents. Consultation ophtalmologique, échographie cardiaque, épreuves fonctionnelles respiratoires.

19.1.3. Vacciner contre le pneumo 23 et l'hépatite B

Vacciner contre le pneumo 23 et l'hépatite B si nécessaire, avant la grossesse.

19.2. Surveillance de la grossesse

Elle doit être rapprochée et alternée entre l'obstétricien et le médecin référent pour la drépanocytose. L'intervalle entre deux consultations ne doit pas excéder deux à quatre semaines et le rythme doit devenir hebdomadaire dès 36 SA. Dans certains cas, le suivi doit être encore plus rapproché.

Clinique	Survenue de douleurs évoquant une crise vaso-occlusive, surveillance habituelle d'une grossesse
Biologie	Numération formule sanguine, réticulocytes, créatininémie, uricémie, transaminases, LDH, RAI, recherche de protéinurie tous les mois
Bactériologique	Bandelette urinaire tous les 15 jours, et en cas de positivité, examen cytot bactériologique urinaire Prélèvement vaginal trimestriel

Une échographie cardiaque au troisième trimestre est nécessaire et des **épreuves fonctionnelles respiratoires** si l'examen de référence était anormal.

Biométrie et doppler utérin mensuels dès 22 SA. Selon les circonstances, le rythme de surveillance doit être encore augmenté. En cas de RCIU, faire un doppler cérébral fœtal.

19.3. Prévention des complications

19.3.1. Règles hygiénodietétiques

Repos, hydratation orale de 2 à 3 l/j. Éviter les expositions au froid, à l'hypoxie, à l'alcool et au tabac.

19.3.2. Traitement systématique

- acide folique : 2 cp/j (10 mg) ;
- kinésithérapie respiratoire incitative ;
- la supplémentation en fer ne doit pas être systématique du fait de la surcharge martiale fréquente chez ces patients.

19.3.3. Transfusion sanguine

Elle représente un élément clef de la prévention et du traitement des complications chez les patientes drépanocytaires enceintes.

19.3.3.1. Indications. Pour les patientes drépanocytaires SS ou $\beta\beta$ -thalassémiques

Selon les équipes :

- soit un **programme transfusionnel** est systématiquement mis en place dès la 22 SA, plus tôt en cas de survenue de complications, ou d'antécédents obstétricaux ou fœtaux sévères ;
- soit il est mis en route dès l'existence d'une des indications suivantes :
 - poursuite d'un programme transfusionnel débuté avant la grossesse,
 - anémie inférieure à 8 g/dl d'hémoglobine (Hb),
 - antécédents de syndrome thoracique aigu,
 - atteinte organique préexistante (cardiaque, rénale, hypertension artérielle pulmonaire, syndrome restrictif sévère...),
 - antécédents de pré-éclampsie, RCIU, mort fœtale in utero,

- survenue au cours de la grossesse d'une crise vaso-occlusive ou d'un syndrome thoracique aigu,
- systématiquement juste avant l'accouchement, sauf si patiente peu anémique et asymptomatique depuis plusieurs années,
- vasculopathie cérébrale.

Pour les drépanocytoses SC ou $\beta\beta$ -thalassémiques

Généralement, le taux d'Hb est plus élevé que chez les drépanocytaires homozygotes. Toutefois, les mêmes complications sévères peuvent survenir.

En cas de transfusions programmées, elles débiteront plus tardivement, vers 30 SA. Chez ces patientes, en raison du chiffre basal d'Hb plus élevé, il faut particulièrement éviter le risque d'aggravation clinique par élévation de la viscosité. L'Hb post-transfusionnelle ne doit jamais dépasser 12 g/dl.

La surveillance et la prise en charge sont par ailleurs identiques.

19.3.3.2. Modalités. L'appréciation de l'efficacité se fait sur la clinique, les taux d'Hb A et S (qui sont à déterminer avant chaque transfusion)

L'objectif minimal de cette approche est d'obtenir à l'accouchement :

- une Hb entre 9 et 11 g/dl (ou proche de l'état basal pour les patientes qui sont habituellement au-dessus de ces chiffres) ;
- pour les patientes drépanocytaires homozygotes SS ou $\beta\beta$ thal, une Hb S inférieure à 50 % (valeur à diminuer éventuellement en fonctions des complications) ;
- pour les patientes doubles hétérozygotes SC, une l'Hb A à 30 % (valeur à augmenter en fonctions des complications).

Pour obtenir ces objectifs, il faudra un rythme transfusionnel de 2 CG toutes les trois à quatre semaines en cas d'échange manuel et de cinq à six semaines en cas d'érythraphère.

Les modalités pratiques (cf. fiche de pratique transfusionnelle). Transfuser en sang CMV négatif si la patiente est séronégative vis-à-vis de ce virus.

19.4. Médicaments contre-indiqués lors de la grossesse

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les chélateurs de fer, les diurétiques, les β -mimétiques, antidiabétiques oraux, les solutés hypertoniques, prostaglandines.

Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés sans précaution car pouvant déclencher des crises vaso-occlusives éventuellement sévères. Si indication formelle aux corticoïdes, faire au préalable un échange transfusionnel.

En ce qui concerne l'hydroxyurée : il ne doit pas être introduit durant la grossesse. Pour les femmes qui reçoivent ce traitement au long cours, il doit être arrêté si possible trois mois avant la grossesse ; parfois un « relais » est pris par un programme transfusionnel. Il existe un risque potentiel de toxicité fœtale de l'hydroxyurée. Il importera de suivre les enfants exposés à l'hydroxyurée avant leur naissance à long terme.

19.5. Traitement des complications

Les complications de la drépanocytose seront traitées selon les modalités classiques (cf. [Annexes 4 et 5](#)).

La surveillance devra être très rigoureuse. Le transfert dans un service de réanimation doit être envisagé dès l'apparition de signes de gravité, notamment en cas de suspicion de syndrome thoracique aigu, sepsis ou éclampsie.

L'utilisation de la spirométrie incitative doit être large.

19.6. L'accouchement

Certaines mesures sont très importantes : assurer un **réchauffement** de la patiente, **oxygénation** par au moins 4 l/min d'oxygène, **hydratation** optimale, **analgésie** locorégionale et si nécessaire générale, y compris par des morphiniques.

Antibiothérapie par amoxicilline : 1 g toutes les six heures.

En cas de risque hémorragique cérébral (anévrisme ou Moya Moya) ou de décollement de rétine, il faut discuter une césarienne.

19.7. Le post-partum

Le post-partum immédiat représente une période à très haut risque. Le suivi doit donc être strict, notamment dans les 48 premières heures, éventuellement dans un service de réanimation.

Amoxicilline : 1 g deux fois par jour pendant dix jours.

Traitement anticoagulant **préventif** pendant sept jours.

Majorer l'hydratation si allaitement (3 à 4 l/j, dont 1 l de Vichy®).

19.8. Contraception

La patiente doit sortir avec des conseils pour sa contraception.

Les œstrogénostatifs ne sont pas contre-indiqués (cf. [Annexe 20](#)).

19.9. Interruption de grossesse

Le type d'interruption doit être discuté avec le médecin référent pour la drépanocytose. Il est préférable que les patientes soient surveillées durant 24 heures après le geste.

Un échange transfusionnel est systématiquement effectué en cas d'interruption thérapeutique de grossesse au deuxième trimestre ou en fonction des antécédents de la patiente.

Annexe 20. Questions/réponses sur la contraception

20.1. Faut-il proposer une contraception aux patientes drépanocytaires ?

Oui, certainement car *toute grossesse drépanocyttaire devrait être planifiée*.

Certaines patientes prenant de l'hydroxyurée en traitement de fond de la maladie doivent recevoir une contraception car il existe un risque tératogène théorique.

20.2. Quels conseils donner à une patiente drépanocyttaire en âge de procréer concernant la grossesse ?

- Toute grossesse est à risque majoré pour la mère et le fœtus (morbimortalité importante). Elle devrait donc être planifiée et suivie dans une maternité de niveau 3. Toute patiente drépanocyttaire doit être informée sur cette question.
- Un conseil génétique doit être délivré à toute femme désireuse de grossesse. Il faut évoquer, entre autre, la possibilité d'un diagnostic prénatal, si le couple est à risque d'avoir un enfant malade.
- Une grossesse ne devrait se programmer que lorsque la maladie est stable (peu de crise, à distance de syndrome thoracique, facteurs déclenchant de crises vaso-occlusives [CVO] contrôlés. . .).
- Des transfusions ou échanges transfusionnels mensuels peuvent être nécessaires au cours de la grossesse (cf. [Annexe 19](#)).

20.3. Quelle contraception proposer ?

Toutes les formes de contraceptions peuvent être proposées en suivant les contre-indications et la surveillance habituelle.

20.3.1. Contraception mécanique

Contraception mécanique par préservatif féminin ou masculin.

20.3.2. Pilules contraceptives

- *Pilules œstrogénostatives* : un risque théorique d'aggravation des CVO lié aux œstrogènes existe. Cela ne doit cependant pas limiter leur utilisation, en préférant les pilules microdosées, car ce traitement est, dans la pratique, bien toléré.
- *Pilules progestatives pures* : on préférera les macrodosés car les microdosés sont à prendre à heures fixes ce qui peut être irréaliste dans cette population de malades. Ex. : **Lutéran® 10 mg (1 cp/j), 20 jours arrêt dix jours et reprise** (conservation des règles) ou en continu (arrêt des règles).

20.3.3. Autres contraceptifs hormonaux

- L'acétate de médroxyprogestérone (Depo-Provera®, Noristerat®) est un progestatif retard administré en intramusculaire (150 mg tous les trimestres). *Seul contraceptif étudié contre placebo dans la drépanocytose*. Il est efficace et pourrait améliorer les crises.
- L'**Implanon®** : dispositif implantable avec une durée d'utilisation de trois ans. Cela paraît un bon moyen de contraception, pratique pour ces patientes. Ce traitement entraîne le plus souvent un arrêt des règles et parfois des « spotting ».

20.3.4. Le stérilet

Il n'est pas contre-indiqué chez la patiente drépanocyttaire. Il faudra être vigilant sur le risque infectieux (augmenté dans la

drépanocytose). Les valvulopathies et la nulliparité en contredisent l'utilisation.

20.4. *Quel traitement proposer aux femmes ayant des CVO rythmées par les cycles menstruels ?*

Un traitement par progestatif en continu (cf.supra) paraît être indiqué dans ces cas afin de régulariser les cycles. Les œstroprogestatifs microdosés peuvent aussi être testés.

20.5. *Faut-il arrêter la pilule durant une CVO ?*

Non, l'avis d'expert est de continuer la prise de la pilule mais aucune étude n'a été réalisée à ce sujet.

20.6. *Que faire si la pilule est oubliée ou non prise du fait d'une hospitalisation pour crise ?*

Il faut alors terminer la plaquette entamée et utiliser une contraception mécanique jusqu'aux prochaines règles.

20.7. *Quelles sont les interactions médicamenteuses à prendre en compte ?*

La rifampicine et le phénobarbital, inducteurs enzymatiques, diminuent l'efficacité des pilules.

20.8. *Peut-on prescrire la pilule du lendemain et comment ?*

Oui (avis d'expert), dans les 72 heures après le rapport sexuel, on peut proposer deux progestatifs :

- Norvelo[®] 1 cp dans les 72 heures après le rapport sexuel, à renouveler 12 heures plus tard ;
- Tetragynon[®] 2 cps dans les 72 heures après le rapport sexuel, à renouveler 12 heures plus tard.

Plus la contraception est débutée tôt, plus elle est efficace.

Il faut conseiller à la patiente de bien s'hydrater et rester au calme après cette prise afin de prévenir une éventuelle crise.

20.9. *Quel moyen utiliser pour une interruption volontaire de grossesse (IVG) ?*

Devant une demande d'IVG, le gynécologue doit prévenir le médecin responsable du suivi de la drépanocytose car il existe un risque de crise après l'IVG. Une hyperhydratation et le repos préventifs doivent être conseillés.

La méthode par aspiration utérine est à privilégier. Un échange transfusionnel doit être discuté mais il n'est pas systématiquement nécessaire.

Le RU 486 (antiprogesterone) est à éviter car des CVO graves ont parfois été rapportées.

Annexe 21. Prise en charge psychologique et sociale des patients drépanocytaires

21.1. *Prise en charge psychologique de la crise vaso-occlusive (CVO)*

Par son arrivée inopinée, la crise drépanocytaire provoque une rupture dans l'équilibre de vie du malade. Ses capacités d'adaptation et de maîtrise sont dépassées tant par la fulgurance et l'intensité de la douleur physique que par les affects qui y sont associés : dépression, anxiété, angoisse de mort et d'abandon.

L'intensité de la douleur morale est en rapport avec les capacités psychiques du sujet à faire face à la résurgence de l'évènement traumatique que constitue la crise. Il est donc indispensable de traiter ces symptômes, s'ils sont présents, par des anxiolytiques adaptés.

L'Atarax[®] est le traitement de choix durant les crises ; les benzodiazépines doivent être évitées car ils potentialisent l'effet déresseur respiratoire de la morphine.

21.2. *Prise en charge du patient en fin de CVO et en dehors des CVO*

Après l'urgence du traitement de la CVO, où la priorité est la sédation de la douleur physique, l'apaisement somatique qui s'installe permet de juger de la nécessité d'une intervention psychologique spécialisée. En effet, la crise peut s'inscrire comme une ultime péripétie de la maladie et n'engendrer qu'une déstabilisation temporaire du malade qui reprendra ensuite normalement le cours de sa vie. Elle peut autrement induire des bouleversements plus profonds. Cela est particulièrement observé dans les périodes de fragilité psychologique (rupture familiale ou amoureuse, CVO survenant dans une période d'essai d'un emploi, chômage, échec scolaire, deuil, handicap physique surajouté. . .), ou lorsque existe un état dépressif latent qui peut s'aggraver en l'absence d'une prise en charge adaptée.

Il faut penser à proposer un soutien psychologique spécialisé :

- lorsque persistent :
 - une anxiété trop forte,
 - une tristesse,
 - des douleurs résiduelles entraînant une consommation excessive d'antalgiques ;

- lorsque s'installent :
 - des préoccupations hypocondriaques,
 - des phobies,
 - un discours empreint d'un sentiment de dévalorisation de l'image de soi,
 - une agressivité, revendication ou demandes multiples en direction du personnel soignant,
 - des céphalées, des douleurs viscérales d'allure non organiques,
 - un repli sur soi, un isolement, des pleurs, des moues.

* Le **psychologue** peut aider le patient hospitalisé à accompagner les remaniements psychiques qui s'opèrent. Il peut aussi aider l'équipe médicale à mieux appréhender les difficultés relationnelles parfois rencontrées chez certains patients en crise. Il lui appartiendra, le cas échéant de proposer au malade un suivi en consultation.

Le psychologue peut être aussi une aide lors de la mise en place de nouveaux traitements, du conseil génétique et lors de la difficile transition entre équipe pédiatrique et adulte.

* L'aide d'une **assistante sociale** est souvent utile pour résoudre les problèmes liés :

- au travail (absences répétées, harcèlement moral, inadaptation du poste de travail) ;
- au milieu de vie (problème de logement. . .) ;
- aux problèmes administratifs (papiers, dettes. . .).

La drépanocytose donne droit à une prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale.

Tous ces problèmes sociaux peuvent être des facteurs déclenchant de crises.

On peut, si le patient le désire, le diriger vers la MDPH (maison départementale des personnes handicapées) qui accueille, informe et conseille les personnes handicapées et leurs familles dans leurs démarches.

Les jeunes patients adultes peuvent bénéficier parfois, au cas par cas, et après étude de leur dossier, d'une allocation d'adulte handicapé (AAH).

Il faut notifier sur la demande de MDPH les contre-indications :

- à la station debout prolongée ;
- à un effort soutenu ;
- au port de charge lourde ;
- à l'exposition aux variations de température.

Protocole de soins ALD30 (drépanocytose) à l'usage du médecin généraliste

Les items en italiques sont à adapter selon les patients

Diagnostic de l'affection de longue durée motivant la demande :

- syndrome drépanocytaire majeur :
 - homozygote (SS),
 - hétérozygote composite SC ou S β -thalassémie.

Arguments cliniques et résultats des examens complémentaires :

- étude de l'hémoglobine (électrophorèse. . .) mettant en évidence l'hémoglobinopathie, étude en biologie moléculaire des chaînes α et β de l'hémoglobine ;
- anémie hémolytique ;
- crises vaso-occlusives répétées.

Actes et prestations concernant la maladie
Spécialités pharmacologiques ou classes thérapeutiques ou dispositifs médicaux :

- supplémentation répétée en folates, zinc, magnésium, vitamine E et D ;
- antalgiques palier 1 et 2.

Traitements de fond en fonction des complications :

- transfusions de culots globulaires phénotypés et compatibles ;
- saignée si concentration en hémoglobine élevée ou hémochromatose ;
- hydroxyurée si besoin ;
- érythropoïétine si besoin ;
- chélateurs du fer.

Traitement des complications : IEC, cardiotropes. . .

Prophylaxie des infections : vaccination antihépatite A et B, grippe, *pneumocoque*, *haemophilus*, *méningocoque*.

Antibiothérapie

Suivi biologique prévu :

- hémogramme, ionogramme, créatininémie, tests hépatiques, LDH tous les trois mois et si complications ;
- protéinurie, microalbuminurie, créatininurie tous les six mois à un an ;
- suivi transfusionnel ;
- étude d'hémoglobine.

Recours à des spécialistes

Orthopédie, ophtalmologie, imagerie (radiographies simples, échographie, IRM, TDM), stomatologie, ORL, pneumologie, cardiologie, néphrologie, chirurgie viscérale, dermatologie, neurologie.

Recours à des professionnels de santé-paramédicaux :

- pansements d'ulcère par des infirmières ;
- oxygénothérapie nocturne ;
- kinésithérapie.

Annexe 22. Indications et modalités transfusionnelles chez le patient drépanocytaire adulte

Un geste transfusionnel, transfusion simple ou échange transfusionnel, a pour but soit de corriger une anémie mal tolérée, soit de diluer les hématies drépanocytaires dans le but d'améliorer la perfusion tissulaire.

Bien que la sécurité virale et immunologique ait été considérablement améliorée dans les pays industrialisés grâce à une pratique de prévention virale et immunologique, les actes transfusionnels doivent être limités à l'indispensable.

Il est important de bien s'assurer de l'absence d'éventuels accidents transfusionnels antérieurs. En cas de transfusion indispensable malgré un antécédent d'incident, la discussion se fera avec le médecin du centre de transfusion, en connaissance du dossier transfusionnel.

L'hématocrite post-transfusionnel est à maintenir inférieur à 36 % pour éviter les dangers de l'hyperviscosité sanguine.

Deux modalités thérapeutiques transfusionnelles peuvent être distinguées :

- soit le geste transfusionnel ponctuel (transfusion simple ou échange transfusionnel) qui a pour but de stabiliser, de prévenir ou de traiter une complication ;
- soit le programme chronique dans lequel la transfusion ou l'échange transfusionnel sont utilisés dans la prévention de futures complications.

Avant la première transfusion, il est recommandé de pratiquer un phénotypage érythrocytaire étendu.

En France, les produits sanguins indiqués pour la transfusion des patients drépanocytaires sont des culots de globules rouges, phénotypés ABO, Rhésus et Kell, et compatibles.

L'apparition d'un allo-anticorps doit conduire à étendre la compatibilité phénotypique érythrocytaire des culots globulaires (CGR) transfusés, non seulement aux antigènes en cause, mais à un maximum d'autres antigènes érythrocytaires connus, Kidd, Duffy, MNS, etc. L'attitude vis-à-vis des inefficacités transfusionnelles sans anticorps détectable est encore débattue.

En cas de présence d'un antécédent d'accident transfusionnel hémolytique retardé avec ou sans anticorps retrouvé ou d'une allo-immunisation complexe, les indications transfusionnelles seront discutées au cas par cas avec le médecin référent drépanocytose. L'objectif sera de ne pas transfuser ces patients sauf en cas d'urgence vitale.

22.1. Transfusion simple

22.1.1. Indications : anémie mal tolérée

L'indication transfusionnelle se discute en fonction de la tolérance clinique et de l'amplitude de la réponse réticulocytaire :

- si le patient est cliniquement stable et que le taux de réticulocytes est élevé ($>20\%$ ou $>250\,000/\text{mm}^3$), la transfusion sanguine peut être différée ;
- en cas d'érythroblastopénie, la transfusion est indispensable car il n'y a pas de correction spontanée et rapide de l'anémie.

22.1.2. Indications inappropriées et contre-indications de la transfusion

Les situations cliniques suivantes ne sont pas a priori des indications de transfusion ou d'échange transfusionnel :

- l'anémie chronique stable : la plupart des patients drépanocytaires ont une anémie chronique bien tolérée et la transfusion n'est pas indiquée à l'état basal ;
- les crises douloureuses non compliquées ;
- les infections ;
- la petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée ;
- l'ostéonécrose aseptique de hanche ou d'épaule.

22.1.3. Modalités

Il s'agit de simples transfusions selon les modalités habituelles.

22.2. Échange transfusionnel

22.2.1. Indications

22.2.1.1. *Échange transfusionnel ponctuel urgent.* Pour les équipes spécialisées, les indications formelles d'échange transfusionnel ponctuel sont la survenue :

- d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ;
- d'un syndrome thoracique aigu (STA) sévère (cf. critères de gravité de STA) ;
- d'une crise vaso-occlusive qui se prolonge (plus de huit jours) ;
- d'un priapisme aigu pris en charge tardivement (plus de trois heures d'évolution), situation où l'étiléfrine seule peut ne pas suffire ;
- d'une défaillance multiviscérale ;
- d'une infection sévère intercurrente ;
- de toute complication grave intercurrente pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.

22.2.1.2. *Échange transfusionnel chronique.* L'indication d'un programme transfusionnel chronique est posée dans la prévention d'une complication sévère, malgré les risques d'allo-immunisation, de transmission virale et de surcharge martiale.

L'objectif est de maintenir l'hémoglobine S **prétransfusionnelle** entre 30 et 50 % selon les cas.

La transfusion sanguine est programmée toutes les trois à six semaines.

En France, en cas d'indication à un programme transfusionnel chronique, il existe un accord professionnel pour recommander la pratique d'échanges transfusionnels plutôt que la transfusion simple.

Objectif HbS < 30 %

Les indications d'un programme transfusionnel chronique chez l'adulte sont :

- la prévention primaire de l'AVC en cas de programme débuté dans l'enfance ;
- prévention secondaire de l'AVC.

Objectif HbS < 40–50 %

Un programme transfusionnel chronique peut être discuté en cas de :

- récurrence de crises douloureuses fréquentes et échec ou contre-indication d'un traitement par hydroxyurée (cf.indication de traitement de fond) ;
- STA grave ou récidivant avec échec ou contre-indication d'un traitement par hydroxyurée ;
- hypertension artérielle pulmonaire confirmée au cathétérisme ;
- insuffisance rénale chronique ;
- insuffisance cardiaque chronique ;
- accès d'insuffisance hépatique aiguë sur hépatopathie chronique ;
- ulcères de jambes rebelles ;
- grossesse (cf.recommandation grossesse).

22.2.1.3. *Transfusion et préparation à l'anesthésie générale* (cf. *Annexe 23*). Le risque de complications postopératoires, vaso-occlusives ou infectieuses, est élevé chez les patients drépanocytaires. L'indication et les modalités transfusionnelles dépendent du type d'intervention et des antécédents du patient.

22.2.1.4. *Transfusion et produit de contraste*. Chez un patient devant bénéficier d'une artériographie cérébrale, un échange transfusionnel doit être effectué. Pour les autres examens, les produits actuellement utilisés comme le gadolinium ou les produits de contraste non ioniques minimisent le risque.

22.3. *Modalités transfusionnelles*

Les volumes sanguins peuvent être échangés par voie manuelle ou à l'aide d'un séparateur de cellules (érythraphère).

22.3.1. *L'échange transfusionnel manuel*

Procédure simple, pouvant être réalisée en urgence dans tous les services. Différentes procédures de saignée existent, nous proposons celle-ci: le volume des saignées dépend du taux d'hémoglobine (Hb). Un culot globulaire a un volume de 250

à 300 ml. Lorsqu'il n'y a qu'une seule saignée, elle se fait juste avant la transfusion. Lorsque l'on prévoit deux saignées, la première saignée se fait avec le prélèvement de recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) et la seconde se fait juste avant la transfusion, lorsque les culots sont disponibles. Il n'est pas indispensable de compenser les volumes retirés, un apport par voie orale suffit en général. Il est préférable que les patients n'arrivent pas à jeun. Le contrôle de la numération-formule sanguine (NFS) et du taux HbA post-transfusionnel permettent d'apprécier le rendement transfusionnel. Le taux d'Hb S permet de surveiller l'efficacité de l'échange. Le rendement transfusionnel en termes d'Hb S sera meilleur avec des taux d'Hb bas. Si le taux d'Hb S est supérieur ou diminue difficilement après les échanges, il faut vérifier le rendement transfusionnel en répétant les dosages d'Hb S, suivre le taux d'HbA et évoquer le diagnostic d'accident transfusionnel retardé (cf. *Annexe 10*). **En moyenne, l'Hb S diminue de 6 à 12 % par culot érythrocytaire.**

- **Situation aiguë** : en cas d'indication transfusionnelle pour les patients ayant une complication grave et un taux d'Hb < 8 g/dl, il est préférable de prévoir trois culots d'emblée. Le tableau ci-dessous est adapté aux échanges en urgence.

Taux d'Hb initial	Volume de la 1 ^{re} saignée (ml)	Volume de la 2 ^e saignée (ml)	Transfusion
< 7 g/dl	0	0	2 à 3 CG
7,5	0	0 à 150	2 à 3 CG
8	0	200	2 CG (600 ml)
8,5	0	250	2 CG
9	200	200	2 CG
9,5	200	250	2 CG
10	250	300	2 CG
10,5	300	300	2 CG
11	300	350	2 CG
11,5	350	350	2 CG
12	350	400 ± 1 saignée le lendemain	2 CG

- **Situation chronique** : il faudra ajuster les volumes des saignées pour diminuer le risque l'hémochromatose qui est la complication majeure des transfusions au long cours. Avant la réalisation de la première saignée, il faudra tenir compte de l'état hémodynamique.

22.3.2. *L'échange transfusionnel automatisé*

Les procédures automatisées sont plus rapides, évitent les variations volémiques importantes et n'entraînent pas de surcharge martiale.

En revanche, les séparateurs de cellules nécessitent des voies d'abord de calibre suffisant, ce qui est un facteur limitant pour les échanges au long cours. Dans la très grande majorité des cas en contexte de crise vaso-occlusive, un cathéter central est nécessaire sauf si le patient possède déjà une fistule artérioveineuse.

La procédure d'échange transfusionnel nécessite une anticoagulation au citrate (ACD) pour inhiber les phénomènes de coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle. L'érythraphère n'est donc possible qu'en dehors de toute contre-indication à l'anticoagulation : accident vasculaire hémorragique, saignement digestif en cours ou nécessité d'un geste invasif en urgence dans les quatre heures.

22.4. Recommandations immunohématologiques

22.4.1. Analyses à réaliser

- Systématiquement lors de la première consultation et avant la première transfusion :
 - o phénotype étendu : ABO, RH, KELL, JK (Kidd), FY (Duffy), Ss ;
- avant toute transfusion :
 - o RAI (validité trois jours),
 - o épreuves de compatibilités même si la RAI est négative (validité trois jours) ;
- au décours de la transfusion.

Une RAI trois semaines après la transfusion est recommandée pour mettre en évidence un nouvel allo-anticorps et sécuriser une transfusion ultérieure. En effet, certains anticorps dangereux peuvent disparaître rapidement du sérum (ex. : anti-Jkb).

22.4.2. Caractéristiques des CGR

- **Si la RAI est négative** : CGR phénotypés RH/KELL, compatibles.
- **En cas d'allo-immunisation présente ou passée autre que RH/KELL** : CGR phénotypés étendus, compatibles. Lorsqu'il existe un allo-anticorps, l'antigène correspondant doit être absent des CGR transfusés, mais il est aussi fortement recommandé d'étendre la phénocompatibilité aux autres antigènes immunogènes des systèmes FY, JK et SS pour lesquels le patient n'a pas encore développé d'anticorps.

Les produits sanguins sont des concentrés de globules rouges conservés en phase liquide.

En fonction du tableau immunohématologique (poly-immunisation complexe, sang rare), l'EFS peut être amené à délivrer des CGR cryopréservés décongelés. Le délai de mise à disposition de ce produit est plus long (délai de décongélation et délai de transport pour la province).

Enfin, il faut savoir que les CGR phénocompatibles proviennent le plus souvent de donneurs d'origine africaine ou antillaise pour lesquels la présence du trait drépanocytaire n'est actuellement pas connue. Cet élément peut entraîner un biais dans le calcul du rendement transfusionnel dans la mesure où celui-ci est basé sur le pourcentage d'HbS post-transfusionnel.

22.4.3. Précautions particulières

Il est primordial de connaître les antécédents d'allo-immunisation d'un patient avant toute transfusion même si la RAI du jour est négative pour prévenir tout accident transfusionnel retardé par restimulation d'un allo-anticorps.

Le dossier transfusionnel d'un patient est accessible à tous les sites EFS d'un même établissement régional, en revanche, il peut ne pas être connu au niveau des autres EFS régionaux.

Enfin, lorsqu'un groupe sanguin rare est mis en évidence, une carte de groupe sanguin rare est en général délivrée par le Centre national de référence des groupes sanguins (CNRGS).

Cette carte doit être présentée par le patient à tous les cliniciens qui prescrivent une transfusion et transmise, en plus des autres documents réglementaires, au site EFS distributeur de manière à ce que le site EFS prenne contact avec le CNRGS et la banque de sang rare pour organiser la transfusion.

22.4.4. Hémolyse retardée post-transfusionnelle (cf. Annexe 10)

Annexe 23. Recommandations pour la période périopératoire chez un patient drépanocytaire adulte

La période périopératoire s'accompagne d'un risque important de complications, en particulier le syndrome thoracique aigu (STA), qui peut survenir chez des patients dont l'histoire clinique a été jusque-là simple. Un bon encadrement du geste chirurgical diminue le risque de complications graves, alors que la sous-estimation du risque peut avoir des conséquences dramatiques.

La prise en charge doit être multidisciplinaire et nécessite : une équipe d'anesthésistes expérimentés à la prise en charge des patients drépanocytaires, la possibilité d'une transfusion en urgence, le recours possible à un transfert en réanimation, la possibilité et la collaboration avec un médecin référent pour la drépanocytose.

Cette prise en charge dépend de plusieurs éléments :

- l'acte chirurgical : le type d'intervention, le degré d'urgence, la durée ;
- les antécédents (ATCD) vaso-occlusifs (notamment STA), la nature et l'importance des complications dégénératives ;
- les possibilités transfusionnelles.

23.1. Prise en charge préopératoire

23.1.1. Bilan clinicobiologique et imagerie

Il faut apprécier la gravité et le retentissement fonctionnel de la maladie drépanocytaire : antécédents d'AVC, de STA, de défaillance viscérale (cardiaque, respiratoire ou rénale).

- NFS plaquettes, réticulocytes, groupage sanguin, phénotype érythrocytaire complet, recherche d'agglutinines irrégulières, taux de prothrombine, temps de céphaline activée ionogramme sanguin, bilan hépatique, LDH, bilan martial ;
- dosage des hémoglobines (Hb) S et A, en cas de transfusion dans le mois précédent ;
- oxymétrie de pouls (SpO₂) ;
- échographie cardiaque (recherche d'une dysfonction ventriculaire gauche, d'une hypertension artérielle pulmonaire),

épreuves fonctionnelles respiratoires et radiographie de thorax datant de moins de deux ans, ou à refaire en fonction de l'histoire clinique ;

- la recherche de foyers infectieux latents est systématique avant la mise en place d'un matériel prothétique (notamment prothèse totale de hanche) : recherche de lithiase biliaire, de foyers dentaires ou ORL.

23.1.2. *Prise en charge transfusionnelle*

Les indications dépendent du type de chirurgie, des antécédents du patient, et du degré d'urgence (tableau). Les patients ayant un taux d'Hb élevé auront un échange transfusionnel plutôt qu'une transfusion simple, cela concernant particulièrement les patients SC.

En cas de survenue de complications récentes (STA, crises vaso-occlusives à répétition. . .), un avis du médecin référent est nécessaire, afin de différer l'intervention et/ou d'augmenter le volume transfusionnel.

Modalités de la transfusion (cf. *Annexe 22*).

Tableau. Prise en charge transfusionnelle, en fonction des antécédents du patient, du type d'intervention et de sa durée.

Programme transfusionnel	Pas de transfusion ou d'échange transfusionnel	Échange transfusionnel ou transfusion(s) simple(s) de 2 à 3 CGR selon l'Hb de base	Échange transfusionnel avec HbS < 40 %	Échange transfusionnel avec HbS < 20 %
Type de chirurgie	Chirurgie mineure Circuncision Hernie inguinale Adénoïdectomie Cholécystectomie sans ATCD de STA	Cholécystectomie avec ATCD de STA Orthopédie (PTH*...) Amygdalectomie Artériographie cérébrale Intervention en urgence Interruption thérapeutique de grossesse Interruption volontaire de grossesse en fonction des antécédents Chirurgie ophtalmologique sous anesthésie générale	Laparotomie Thoracotomie Intervention avec garrot Patient en programme transfusionnel Greffe d'organe Neurochirurgie	Chirurgie avec circulation extra corporelle

* Trois culots globulaires à échanger, saignée en fonction du taux d'Hb et du volume de saignement peropératoire.

- **l'hydratation** orale de 3 l/j, à débiter 48 heures avant l'intervention à domicile et parentérale dès que le patient reste à jeun (2 l/j) ;
- **programmer** si possible ces patients en début du programme opératoire ;
- **kinésithérapie respiratoire** avec exercices d'ampliation thoracique avant les interventions abdominales (cinq séances) et spirométrie incitative (Respiflow®) une semaine avant toute intervention, à domicile, trois fois dix minutes par jour. Si le patient n'est pas formé une séance de kinésithérapie pourra être proposée. Bronchodilatateurs (β2-mimétiques) en cas de composante spastique ;
- **prévention de l'acidose** : prise orale d'eau de Vichy®, éviter les sodas ;

• **prévention de l'hypothermie :**

- o diminution des déperditions thermiques cutanées (température ambiante adéquate, drap chaud sur le corps jusqu'à l'installation des champs) et respiratoires (utilisation d'un nez artificiel pour la ventilation mécanique),
- o le réchauffement des solutés perfusés est nécessaire si les volumes sont importants et en cas de transfusion abondante,
- o moyens de réchauffement adaptés à l'acte chirurgical : lampe chauffante radiante, matelas chauffant à eau et surtout convecteurs d'air chaud.

23.2. *Anesthésie*

Les impératifs de l'anesthésie chez le patient drépanocytaire reposent avant tout sur la prévention de l'hypoxie, de l'hypovolémie, de l'hypothermie et de l'acidose respiratoire ou métabolique, et non pas sur le choix d'une technique ou d'un agent anesthésique spécifique.

23.2.1. *Prémédication*

Les agents peu dépresseurs respiratoires, par exemple l'hydroxyzine (1 mg/kg), sont préférables. Chez les patients

ayant une pathologie respiratoire évoluée ou un syndrome obstructif patent, il faudra être particulièrement prudent (hypertrophie amygdalienne, par exemple).

23.2.2. *Installation*

L'installation doit être rigoureuse. Les zones de compression, sources de stase sanguine et de nécrose cutanée, doivent être évitées.

L'usage des garrots chirurgicaux doit être évité. Si cet usage est indispensable, il faut faire un échange transfusionnel préalable et lever régulièrement le garrot si c'est possible.

23.2.3. *Surveillance*

La surveillance peropératoire repose sur le monitoring habituel : cardioscope, oxymètre de pouls, capnographe, brassard

à tension automatique, sonde thermique. Dans le contexte de la drépanocytose, l'utilisation du capnographe est intéressante, non seulement comme outil de surveillance de l'efficacité ventilatoire, mais également comme élément diagnostique en cas d'épisode vaso-occlusif pulmonaire (chute de l'ETCO₂ = CO₂ de fin d'expiration). Selon le type de l'intervention et l'état du sujet, un monitoring plus invasif peut être justifié. La mise en place d'un cathéter veineux central est parfois nécessaire compte tenu du faible capital veineux et de la nécessité d'avoir une voie d'abord fiable en cas de complication. Les abords veineux aux membres inférieurs sont contre-indiqués car ils peuvent provoquer l'apparition d'ulcères de jambe.

L'oxymétrie de pouls est un moyen rapide de surveillance de l'oxygénation artérielle périphérique. Cependant, une baisse de la saturation doit conduire à la réalisation d'une gazométrie artérielle, car l'interprétation de la saturation peut être difficile chez les patients drépanocytaires.

Tous les agents d'induction et d'entretien de l'anesthésie peuvent être utilisés.

23.2.4. Antibiothérapie

Il n'y a pas d'indication à une antibioprofylaxie liée à la drépanocytose, mais en cas de fièvre, il faut couvrir les germes encapsulés en raison de l'asplénie fonctionnelle.

23.2.5. Anesthésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale peut être utilisée. L'hydratation et l'oxygénothérapie doivent être systématiques et la composante anxieuse doit être prise en charge. L'hypovolémie efficace secondaire au bloc sympathique induit par l'anesthésie rachidienne doit être compensée par un remplissage adéquat. Les agents vasoconstricteurs sont déconseillés. Le refroidissement particulièrement fréquent sous rachianesthésie ou anesthésie péridurale doit être prévenu systématiquement. L'anesthésie locale ou tronculaire est réalisable si l'intervention n'est pas trop longue (inférieure à deux heures).

23.2.6. Prévention de l'hypoxie

La dénitrogénéation et la préoxygénation sont indispensables avant l'induction anesthésique. Le protoxyde d'azote peut être utilisé à des concentrations inférieures ou égales à 50%. L'oxygénation périphérique, appréciée par l'intermédiaire de la SpO₂ ou de la PaO₂, guide le choix de la fraction inspirée d'oxygène. Le contrôle des voies aériennes est strict et repose très largement sur l'intubation trachéale. La ventilation mécanique est là encore très largement indiquée, compte tenu des effets délétères de l'hypoventilation alvéolaire.

L'extubation doit être réalisée chez un sujet parfaitement réveillé, normotherme, normovolémique.

23.2.7. Prévention de l'hypovolémie

La compensation rigoureuse des pertes volémiques permet d'éviter la vasoconstriction réflexe, facteur de stase vasculaire et d'acidose tissulaire. Les solutés salés isotoniques, le ringer lactate chez l'adulte, sont le plus souvent utilisés en première intention. La compensation des pertes sanguines doit être rigoureuse en gardant à l'esprit les risques de l'hyperviscosité. Les

gélatines, les hydroxyéthylamidons et l'albumine à 4% sont utilisés suivant les recommandations habituelles.

23.2.8. Chirurgie en urgence

La prise en charge transfusionnelle ne doit pas retarder un geste chirurgical urgent et peut être débutée au bloc opératoire.

23.3. Prise en charge postopératoire

23.3.1. Données générales

Le risque de survenue des complications, surtout du syndrome thoracique aigu, est très élevé. La surveillance doit être rigoureuse (notamment : auscultation pulmonaire biquotidienne). Numération, plaquettes, réticulocytes, ionogramme sanguin, créatininémie, LDH.

L'oxygénothérapie est systématique dès l'arrivée en salle de réveil et doit être poursuivie après extubation jusqu'à la sortie de l'hôpital. Reprise des séances de kinésithérapie respiratoire et de spirométrie incitative.

Le maintien d'un état volémique et thermique optimal est nécessaire.

23.3.2. Prise en charge de la douleur postopératoire

La douleur postopératoire thoracique ou abdominale peut induire une hypoventilation alvéolaire et la majoration des atelectasies postopératoires :

- la morphine reste l'analgésique de référence. Elle peut être utilisée en injections discontinues i.v. La PCA est la méthode de choix. Elle sera associée aux antalgiques de palier I et II. Elle implique une surveillance rapprochée ;
- le protoxyde d'azote peut être utile en association avec la morphine dont il semble potentialiser les effets en temps et en puissance analgésique.

23.4. Cas particuliers

- **amygdalectomie** : elle nécessite habituellement un échange transfusionnel partiel préalable, car faite sous anesthésie générale, elle comporte un risque renforcé de troubles ventilatoires postopératoires ;
- **chirurgie orthopédique** : l'échange transfusionnel peut se faire au bloc lorsqu'on prévoit que l'intervention sera hémorragique. Il faut prévoir au minimum trois culots et compenser les pertes sanguines au décours de l'intervention. En absence de saignement, il faudra pratiquer une saignée avant la transfusion ;
- **cholécystectomie programmée** : les patients bénéficient de séances de kinésithérapie systématiques en pré- et postopératoire. En cas d'antécédent de syndrome thoracique aigu ou d'atteinte viscérale (HTAP, insuffisance rénale, cardiaque ou respiratoire), un échange transfusionnel préalable est à prévoir ;
- **IVG** : un échange transfusionnel sera proposé en fonction des antécédents de STA.

Annexe 24. Voies d'abord veineux chez les patients drépanocytaires adultes : question/réponses

L'accès veineux périphérique nécessaire pour réaliser des bilans sanguins et perfuser les malades drépanocytaires pose régulièrement des problèmes.

24.1. Les problèmes aigus de perfusion

Q1. Y a-t-il un cathlon à utiliser préférentiellement chez ces patients ?

Non, cela doit être laissé à l'appréciation de l'infirmière, suivant l'état veineux du patient.

Q2. Combien de temps peut-on laisser un cathlon en place ?

Trois jours. Les perfusions doivent être changées tous les trois jours pour diminuer le risque infectieux. Il faut garder à l'esprit que ces dispositifs intraveineux sont des portes d'entrée infectieuse potentielles, chez des patients à risque infectieux élevés.

Q3. Que faire en cas de patient « impiquable » et en crise douloureuse ou avec une autre complication aiguë ?

1. Ne jamais perfuser aux membres inférieurs (risque infectieux important et risque de provoquer des ulcères).
2. Faire appel à un(e) infirmier(e) d'anesthésie.
3. Tenter de poser une voie jugulaire externe (voie périphérique) si une infirmière ou un médecin disponible a une expérience de ce geste.
4. Poser un cathéter veineux central, jugulaire interne ou sous-clavier, double voie (une voie pour les prélèvements, l'autre pour la perfusion). La voie fémorale doit être réservée pour des perfusions de courte durée (moins de trois jours) ou des échanges transfusionnels ponctuels.

Q4. Quels soins sont nécessaires sur les cathéters veineux centraux (CVC) ?

Il n'est pas nécessaire de changer systématiquement une voie sous-clavière ou jugulaire interne qui ne paraît pas infectée.

L'utilisation d'un pansement semipermeable et transparent occlusif permet la surveillance visuelle et manuelle du site.

L'intervalle optimal de changement du pansement est au moins de 72 heures, mais il dépend de l'état de celui-ci : **tout pansement souillé ou non occlusif doit être changé sans délai.**

Elle doit se faire dans des conditions d'asepsie rigoureuse. La date de réfection du pansement est notée. Le site d'insertion du cathéter doit être surveillé quotidiennement.

Il faut avoir la hantise de garder cet accès veineux le minimum de temps.

24.2. Problèmes chroniques de voie d'abord veineux

Q5. Y a-t-il des astuces pour « piquer » les malades ?

Oui :

- demander au patient de bien s'hydrater dans les 24 heures avant le prélèvement ;
- masser les bras sous l'eau chaude.

Q6. Que proposer, à froid, chez un patient « impiquable » faisant de nombreuses crises douloureuses ?

1. La pose d'un **porth-à-cath (PAC)** est parfois nécessaire, mais il faut toujours bien peser le pour et le contre de cette indication, car le risque d'infection et de thrombose du cathéter est très élevé (jusqu'à 60 % d'infection dans certaines séries). Il n'est pas nécessaire de transfuser les malades avant ce geste. Une échographie abdominale s'assurera de l'absence de calcul vésiculaire qui justifierait une cholécystectomie avant la pose du PAC (porte d'entrée infectieuse potentielle et fréquente, à éliminer).
2. La fistule artérioveineuse est réservée aux patients nécessitant des échanges transfusionnels au long cours par érythrophérèse. La réalisation est difficile en raison du mauvais état veineux. On ne connaît pas la répercussion cardiaque à long terme de l'hyperdébit induit par la fistule.

24.3. Infection du cathéter

Q7. Quel sont les germes les plus fréquemment responsables d'infection du cathéter ?

Le **staphylocoque** (*aureus*, *epidermidis*, coagulase). En second lieu, les bacilles à Gram négatifs.

Q8. Comment être sûr d'une infection du cathéter veineux central (CVC) ?

C'est difficile et de nombreux cathéters sont retirés à tort.

À l'exclusion de la présence de pus au point vde ponction (qu'il faut prélever), aucun signe clinique ne permet d'affirmer l'infection sur CVC. L'analyse la plus simple est la culture quantitative de l'extrémité distale du CVC, mais cela nécessite son ablation.

La mesure du délai différentiel de positivation des hémocultures standard prélevées simultanément sur cathéter et en périphérie a une bonne valeur prédictive positive. **Une différence de temps de pousse supérieure à deux heures** en faveur de l'hémoculture prélevée sur cathéter est hautement prédictive de bactériémie liée au cathéter.

Q9. Que faire devant un cathéter suspect d'être infecté ?

1. Si la probabilité d'infection du cathéter est forte, il faut retirer rapidement le cathéter et mettre son extrémité distale en culture. Il faut cependant garder en mémoire que de nombreux cathéters sont retirés à tort. Essayer de perfuser le patient en périphérie pour débiter le traitement antibiotique au moins les 24 à 48 premières heures ou, à défaut, reposer un nouveau cathéter central.
2. Débiter une antibiothérapie probabiliste couvrant le staphylocoque (suivant l'écologie du service et les antécédents du patient, il convient souvent de débiter par de la vancomycine

i.v. à la seringue électrique \pm aminoside en attendant l'antibiogramme).

- en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus*, il est recommandé de réaliser une échographie cardiaque trans-thoracique \pm transœsophagienne à la recherche d'une endocardite et un doppler veineux à la recherche d'une thrombophlébite ;
 - en l'absence de lésion valvulaire et de thrombophlébite, et lorsque le contrôle de l'infection est obtenu rapidement (hémocultures négativées et régression du syndrome infectieux en 48 à 72 heures), un traitement « court » (dix à 14 jours) est suffisant,
 - l'existence de complications (endocardite, thrombophlébite...) nécessite un traitement plus prolongé (la durée est laissée à l'appréciation du clinicien) ;
- en cas de bactériémie à staphylocoque à coagulase négative, probablement due à une infection de cathéter, l'attitude la plus sûre est l'ablation du cathéter ; dans ce cas, une bactériémie isolée avec régression rapide du syndrome infectieux après l'ablation ne nécessite pas nécessairement de poursuivre l'antibiothérapie.

Annexe 25. Oxygénothérapie : questions/réponses

25.1. *Quelles sont les indications d'oxygénothérapie chez les patients drépanocytaires adultes ?*

- **Lors des crises vaso-occlusives ou des autres complications aiguës**, les patients adultes hospitalisés bénéficient d'une oxygénothérapie durant leur séjour selon les modalités décrites dans la recommandation spécifique (2 à 3 l/min, à adapter afin d'obtenir une $SpO_2 \geq 98\%$).
- **À la sortie d'une hospitalisation**, lorsqu'il y a eu une complication pulmonaire et que le patient reste hypoxique avec une PaO_2 inférieure à 80 mmHg, **une oxygénothérapie** de courte durée (un mois) est proposée. Cette prescription est réévaluée lors de la consultation de contrôle.
- Lorsqu'un patient présente des **crises vaso-occlusives nocturnes ou des accès de priapisme**, une oxygénothérapie nocturne doit être discutée et une obstruction des voies aériennes supérieures recherchée.
- **Au cours de la grossesse**, une hypoventilation pulmonaire est constatée au dernier trimestre. Elle doit être recherchée, en particulier si la patiente présente des crises vaso-occlusives répétées, et peut justifier d'une oxygénothérapie à domicile.

25.2. *Quelles sont les modalités pratiques de prescription ?*

- **Demande d'entente préalable** : concentrateurs 2 à 3 l/min, 15 heures par jour. Prise en charge dans le cadre de l'ALD30.
- **Contacteur un prestataire de service pour la mise en place** au domicile du patient. Un relevé d'utilisation du traitement permet d'améliorer l'observance.

Annexe 26. Traitement par l'hydroxyurée de la drépanocytose de l'adulte

Les seuls traitements de fond de la drépanocytose validés à l'heure actuelle sont les programmes transfusionnels et l'hydroxyurée (HU).

L'HU a fait la preuve de son efficacité. Il entraîne une diminution du nombre des crises vaso-occlusives, des syndromes thoraciques aigus, des hospitalisations, des transfusions et probablement de la mortalité.

26.1. Indications

Avant de porter l'indication d'un traitement par HU, il faut analyser la séméiologie des crises vaso-occlusives et rechercher une cause curable d'aggravation ou de déclenchement des crises, telle que : hypoxie nocturne, acidose métabolique, foyer infectieux, difficultés psychosociales, règles hygiéno-diététiques mal suivies. . .

Les indications concernent les patients ayant une drépanocytose homozygote SS ou une hétérozygotie composite S β -thalassémie, avec un des deux critères suivant :

- trois hospitalisations dans une année pour **crise vaso-occlusive** ;
- un **syndrome thoracique aigu** grave (cf.critères de gravité dans la recommandation syndrome thoracique aigu) ou la récurrence d'un syndrome thoracique aigu.

L'existence d'une **anémie profonde** chronique ne fait pas partie des indications de l'AMM, mais elle peut justifier également un traitement par HU, après avoir éliminé une cause curable d'aggravation de l'anémie et si celle-ci est symptomatique ou associée à une atteinte viscérale de la drépanocytose (rénale, cardiaque notamment).

La gravité potentielle des effets secondaires fait réserver l'HU aux patients ayant une expression clinique de la maladie moyenne à sévère. Il n'existe pas actuellement de score objectif validé de sévérité (l'appréciation du retentissement des crises est subjectif et l'appréciation non reproductible d'un soignant à un autre). Il faut tenir compte du retentissement fonctionnel et social de la maladie. Idéalement, la décision d'un traitement par l'HU devrait être discutée collégialement.

L'intérêt de l'HU n'a pas été démontré dans le traitement de certaines complications, comme le priapisme, les ulcères cutanés et dans la prévention ou l'amélioration des complications organiques chroniques. Il n'y a donc pas d'indication claire dans ces circonstances. La décision est prise au cas par cas.

L'HU n'est qu'exceptionnellement indiquée chez les patients hétérozygotes composites SC ou S β +thalassémie, dont les symptômes sont souvent en rapport avec une hyperviscosité, en

raison d'une concentration basale élevée en hémoglobine. Cette hyperviscosité pourrait être aggravée par l'HU, qui augmente fréquemment l'hémoglobine chez les patients drépanocytaires.

26.2. Effets secondaires :

Ils peuvent être dissociés en deux groupes :

- les effets secondaires relativement fréquents, mais rarement graves (hématologiques et dermatologiques) ;
- les effets secondaires graves de l'HU, documentés dans d'autres pathologies ou chez l'animal, mais peu, jusqu'à présent, chez les patients drépanocytaires. Leur principal effet délétère est de contribuer à la sous-prescription de l'HU et d'être souvent à l'origine d'une mauvaise observance.

26.2.1. Effets secondaires relativement fréquents, mais rarement graves

26.2.1.1. La toxicité hématologique. La diminution modérée de la leucocytose est habituelle et représente un signe d'efficacité du traitement. La toxicité hématologique est variable selon les individus et dose dépendante. L'efficacité étant également dose dépendante, elle peut donc justifier de tolérer une cytopénie modérée, pour maintenir la posologie d'HU cliniquement efficace.

La toxicité hématologique est réversible à l'arrêt du traitement. Les rares cas d'aplasie prolongée sous HU concernent des patients ayant continué à recevoir de l'HU sans modification de posologie ni rapprochement de la surveillance hématologique malgré l'apparition d'une cytopénie.

La numération doit être contrôlée au minimum tous les trois mois, ce rythme de surveillance devant être adapté et individualisé. En cas de modification de la NFS, il faut tenir compte de l'importance des variations par rapport aux valeurs basales et de la cinétique de ces variations.

La survenue d'une toxicité hématologique impose une diminution de la posologie ou un arrêt transitoire du traitement, mais ne représente pas une contre-indication, le traitement pouvant être repris après correction des anomalies, à une posologie plus faible.

L'HU diminue l'érythropoïèse, donc la réticulocytose, mais il diminue dans une proportion généralement plus élevée l'hémolyse, la résultante étant donc le plus souvent une élévation de l'hémoglobine d'1 ou 2 g/dl.

Il faut poursuivre la supplémentation en folates chez les patients traités par HU.

26.2.1.2. La toxicité dermatologique.

- Les modifications des phanères : leur retentissement subjectif est souvent sous-estimé. L'HU entraîne souvent une sécheresse cutanée (à traiter par crème hydratante, par exemple : Dexeryl[®], remboursé par la Sécurité sociale), une hyperpigmentation de la peau et des ongles diffuse ou localisée (les stries unguéales sont particulièrement fréquentes). L'alopécie est très rare.

- Les ulcères cutanés : la responsabilité de l'HU dans la survenue d'ulcères est difficile à affirmer, la drépanocytose étant en elle-même pourvoyeuse de cette complication. Selon l'importance de l'ulcère, le traitement doit être diminué ou interrompu. Il peut selon les cas être repris après cicatrisation de l'ulcère, mais à une posologie plus faible qu'initialement.

26.2.2. Effets secondaires graves mais rare

26.2.2.1. Effets sur la fertilité. La diminution de la **fertilité chez l'homme** est peu documentée. L'HU diminue la spermatogénèse. Cet effet semble transitoire et au moins partiellement réversible après arrêt du traitement. Il n'y a pas de données sur l'apparition éventuelle de cas de stérilité secondaire.

Aucun cas de stérilité chez la femme n'a été décrit.

26.2.2.2. Le risque tératogène. Il a été mis en évidence chez l'animal, jamais chez l'homme. Jusqu'à présent, aucun enfant ayant été exposé à l'HU in utero n'a acquis une malformation imputable à ce traitement. Cependant, on ignore le risque de survenue d'une complication encouru par ces enfants à long terme. Pour cette raison, il faut éviter la mise en route d'une grossesse si l'un des deux partenaires est sous HU.

26.2.2.3. Le risque mutagène. Un risque accru de survenue d'une pathologie maligne secondaire a été constaté chez les patients traités par HU pour une hémopathie maligne. Avec un recul d'environ 15 ans de prescription large de l'HU chez les patients drépanocytaires, il n'a pas été constaté d'augmentation de la fréquence de survenue de pathologies malignes (leucémies et tumeurs solides).

26.3. Contre-indications

- 3.1 Arrêt du médicament dès qu'une **grossesse** est envisagée ou débutée. La survenue d'une grossesse sous HU ne justifie pas une interruption de grossesse. La conception dans un couple dont l'un des partenaires reçoit de l'HU doit être planifiée avec le médecin référent. La prise d'hydroxyurée doit s'accompagner d'une contraception efficace.
- 3.2 **Allaitement** : il est contre-indiqué.

26.4. Initiation du traitement

Elle représente un moment important et elle conditionne largement la qualité de l'observance à long terme. Il faut bien prévenir le patient qu'on ne pourra juger l'efficacité du traitement qu'après six mois minimum (et que la survenue d'une manifestation clinique de la maladie avant ce délai ne doit pas être considérée comme un échec devant faire arrêter le traitement).

- 4.1 Pour les hommes, la réalisation d'un spermogramme, le recueil et la **conservation du sperme** doivent être systématiquement proposés avant le début du traitement. Effectuer au préalable les sérologies VIH, hépatites B et C, le TPHA-VDRL nécessaires pour le centre d'étude et de conservation du sperme (CECOS).

- 4.2 Il faut avoir une **NFS** préthérapeutique de référence récente, un dosage de l'hémoglobine fœtale (HbF), un ionogramme sanguin, un bilan hépatique.
- 4.3 **La posologie** initiale est de 1000 mg/j (soit deux gélules) pour un poids de 50 à 70 kg. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, il faut réduire la posologie initiale de moitié. La prise est quotidienne, en une fois (permettant une observance optimale) ou deux fois, au milieu des repas pour éviter la survenue de nausées.
- 4.4 La NFS est contrôlée aux semaines 2 et 4, puis aux mois 2, 4 et 6, puis tous les trois mois.
- 4.5 La posologie est adaptée : soit pour être diminuée, dès que la NFS objective une cytopénie significative, témoin d'une myélotoxicité, soit pour être augmentée, après trois mois. L'augmentation est justifiée par une efficacité insuffisante et une bonne tolérance. La **posologie quotidienne moyenne efficace** varie entre **20 et 30 mg/kg** et la **posologie maximale** est de **35 mg/kg**.

Les adaptations de posologie fines peuvent être obtenues en ne modifiant la prise que certains jours de la semaine (par exemple, augmentation de deux gélules par jour à deux et trois gélules en alternance un jour sur deux, ou à deux gélules par jour sauf les samedis et dimanches). La manipulation des gélules est dangereuse et proscrite.

26.5. Surveillance

Une fois la posologie optimale atteinte, contrôler la NFS au moins tous les trois mois (indispensable). Dosage de l'hémoglobine F et des paramètres spécifiques de l'hémolyse deux à trois fois par an (recommandé).

26.6. Appréciation de l'efficacité

Certains paramètres préthérapeutiques font prévoir une meilleure efficacité :

- un pourcentage élevé d'hémoglobine F ;
- un nombre élevé de réticulocytes et de leucocytes.

L'appréciation de l'efficacité se fait essentiellement sur des critères cliniques : diminution des crises vaso-occlusives (en nombre ou en intensité), amélioration de l'état général (notamment gain de poids fréquent). Au plan biologique, on observe presque dans tous les cas une augmentation du VGM. Les augmentations de la concentration en hémoglobine, du pourcentage d'hémoglobine F et la diminution de l'intensité de l'hémolyse sont d'intensité variable. Une dissociation de l'efficacité est possible ; le traitement doit être poursuivi en cas d'efficacité clinique même en l'absence de réponse biologique.

26.7. Observance

Dans la pratique quotidienne, l'appréciation de l'observance représente un des problèmes les plus difficiles. Il est utile de reprendre avec le patient les modalités pratiques de prise

du traitement, pour les préciser et tenter de les améliorer. La survenue de périodes de mauvaise observance (« vacances thérapeutiques »), plus ou moins longues, est presque constante chez ces patients traités au long cours. Il est fondamental, mais difficile, de les anticiper, les dépister, sans dramatisation.

L'adhésion au traitement, la qualité de l'observance seront meilleures si le patient a pu exprimer ses questions et ses craintes à plusieurs reprises, qu'elles auront été discutées, éventuellement avec l'aide d'une prise en charge psychologique. L'accord du patient pour la mise au traitement n'est parfois obtenu que plusieurs mois après la proposition initiale. Ce délai n'est pas du temps perdu s'il permet de préparer une observance ultérieure optimale.

26.8. Problèmes particuliers

En cas d'augmentation importante de l'hémoglobine sous traitement, il peut être nécessaire de proposer un programme de **saignées**, afin d'éviter les effets délétères de l'hyperviscosité.

La survenue d'une crise **vaso-occlusive** sans signes de gravité n'impose pas un arrêt de l'HU. Un arrêt transitoire doit être discuté au cas par cas lors d'une crise grave ou d'un syndrome inflammatoire prolongé entraînant une baisse de l'érythropoïèse.

La survenue d'une **infection** n'impose pas systématiquement un arrêt de l'HU, sauf en cas de neutropénie ou d'une infection associée à des signes de gravité.

L'association HU et **érythropoïétine recombinant** n'est pas validée. Elle a été proposée à quelques patients, apparaissant bien tolérée à court terme et entraînant généralement une élévation plus importante de l'hémoglobine que chacun des deux traitements isolément.

L'HU prescrit en **relais d'un programme transfusionnel** : l'administration concomitante des deux traitements pendant trois à quatre mois permet de « couvrir » la phase où l'HU n'est pas encore efficace.

Pour certains patients ayant débuté l'HU dans l'enfance souhaitant effectuer un **recueil de sperme**, on peut proposer un arrêt transitoire (trois à six mois), éventuellement avec relais transfusionnel.

La discussion d'une **reprise de l'HU** chez un patient ayant déjà été traité par le passé et étiqueté non répondeur peut se concevoir si la documentation de cet échec n'est pas précise.

« L'épuisement de l'action » : cet effet existe-t-il réellement ? Il faut avant tout rechercher un fléchissement de l'observance.

L'échec primaire : la cause la plus fréquente est le défaut d'observance. Il peut aussi être lié à un problème associé (atteinte rénale, syndrome inflammatoire, carence en fer, CVO « menstruelles », hypoxie nocturne. . .) qui devrait alors être corrigé.

26.9. Causes de sous-utilisation de l'hydroxyurée

Elles peuvent être liées au **prescripteur** :

- les craintes du prescripteur en raison des complications potentiellement sévères de ce médicament. Il faut donc insister sur

le caractère théorique de ces complications ; sur le fait que la balance bénéfice-risque penche clairement en faveur de l'utilisation de ce traitement, à condition d'en respecter les indications et la surveillance ;

- la difficulté du prescripteur à aborder avec le patient les problématiques de la nature cytostatique, de la fertilité (ou manque du temps nécessaire pour le faire).

Ou liées au **patient** et à sa famille :

- les craintes persistantes sur les risques malgré les explications ;
- la connaissance indirecte et imprécise des effets secondaires (informations inadaptées sur Internet, bouche à oreille), craintes esthétiques non explicitées ;
- les idées fausses concernant l'HU : craintes d'une « dépendance », d'une aggravation secondaire de la maladie après l'éventuel arrêt du traitement ;
- la difficulté à envisager la prise d'un traitement à très long terme ;
- les difficultés sociales perturbant l'accès aux soins.

26.10. Questions en suspens

Afin de pouvoir répondre aux questions non résolues concernant l'éventuelle toxicité à très long terme de l'HU, la mise en place d'un suivi de cohorte serait souhaitable. Quatre questions principales se posent :

- **risque pour les enfants** exposés au cours de la vie fœtale ;
- **risque oncogène** à très long terme ;
- risque de survenue d'un **effet secondaire totalement imprévu** après trois, voire quatre ou cinq décennies d'exposition à l'HU ;
- réversibilité fonctionnelle de l'azoospermie. Quelle attitude proposer aux garçons dont le traitement a débuté à un jeune âge et arrivant à l'âge adulte ?

Annexe 27. Diététique, métabolisme phosphocalcique, vitamines et oligoéléments chez le patient drépanocytaire adulte ambulatoire

De nombreuses carences alimentaires ont été mises en évidence chez les patients drépanocytaires. Elles sont probablement liées à un problème socioéconomique et des habitudes alimentaires culturellement différentes dans cette population, mais aussi à une sur-utilisation des nutriments liée à l'hypercatabolisme et à l'hémolyse chronique. Il est donc opportun de proposer régulièrement une consultation avec une diététicienne.

Ces recommandations sont une synthèse de la littérature chez l'adulte et l'enfant drépanocytaire et de données récentes concernant les apports alimentaires conseillés dans la population générale française.

27.1. Les boissons

La déshydratation est un facteur favorisant et aggravant les crises vaso-occlusives (CVO).

Il faut donc inciter les patients à boire au moins 2l de boisson par jour. La quantité est à augmenter selon l'activité physique, la chaleur ambiante, l'importance de la sudation.

L'eau du robinet est à préconiser comme boisson de base. Sinon, des eaux minérales riches en calcium (Hépar[®], Contrex[®], Vittel[®]...) ou toute autre eau avec teneur en calcium supérieure à 120 mg/l est à préférer, du fait des faibles apports calciques chez ces patients, sauf pour ceux atteints de lithiases rénales calciques (l'eau de Volvic[®], très peu riche en calcium, sera alors préconisée).

La consommation de soda est à déconseiller même si aucune étude n'a été réalisée chez le patient drépanocytaire. Les sodas sont souvent acides et l'acidose est un facteur favorisant de CVO. La consommation de soda augmente les taux d'acide urique chez des adultes tout venant américains. Or, le patient drépanocytaire est souvent hyperuricémique.

La consommation de jus de fruits ne semble pas poser de problème.

La consommation de boissons alcoolisées est à déconseiller, certains patients pouvant développer une dépendance à l'alcool utilisé pour ses vertus antalgiques et anxiolytiques. L'alcool est aussi source de déshydratation.

Au cours d'une crise, à domicile ou en hospitalisation, l'utilisation d'eau alcaline et très salée est conseillée car l'acidose est un facteur de falciformation (Vichy[®] 0,5 à 1 l/j). En revanche, ce n'est pas une eau à conseiller au quotidien car trop salée et pas assez calcique, excepté pour les patients ayant une acidose métabolique chronique (par tubulopathie).

27.2. Apports caloriques et macronutriments

Les patients drépanocytaires ont souvent un index de masse corporelle bas et une masse grasse faible du fait de l'hypercatabolisme de base, lié à la maladie, qui augmente les besoins caloriques et protidiques.

Les concentrations de cholestérol total, LDL et triglycérides sont généralement bas chez ces patients.

Leur consommation calorique est généralement satisfaisante voire augmentée sauf en cas de CVO où les patients ont tendance à moins s'alimenter. La perte de poids lors des CVO peut d'ailleurs atteindre 10 % de la masse corporelle, la récupération étant effective en un mois environ.

Des suppléments hypercaloriques et hyperprotidiques pourraient être, dans les situations aiguës, intéressants, bien que jamais évalués. Il n'existe pas de donnée pour les utiliser au long cours, mais cela peut se justifier au cas par cas, chez des patients maigres ou ayant une alimentation protidique insuffisante.

L'hydroxyurée et les transfusions utilisées en traitement de fond de la drépanocytose permettent souvent un gain de poids.

27.3. Métabolisme phosphocalcique

27.3.1. Vitamine D

Une carence en 25(OH)-vitamine D (25[OH]D) est fréquente dans la population noire, dont la peau bloque les UVB, nécessaires à la production de 90 % de la 25(OH)D de l'organisme.

Une carence profonde est 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)D** est recommandé chez le patient drépanocytaire dans le bilan initial.

Une supplémentation en 25(OH)D est recommandée pour toute valeur inférieure à **30 ng/ml (ou inférieure à 75 nmol/l)**, associée à une calcémie normale ou basse.

Proposition: Uvédose[®], une ampoule tous les 15 jours pendant deux mois, puis tous les deux mois, à interrompre lors d'un séjour en pays ensoleillé.

Un dosage de contrôle peut être utile pour adapter ensuite les doses.

Chez la femme enceinte, il convient de supplémenter par vitamine D, comme ce qui est recommandé pour toute grossesse en France. Ex. : Uvédose[®] 100 000 UI une ampoule au début de la grossesse ou au moins au sixième mois. Un dosage de la 25(OH)D peut être utile pour adapter les doses dans cette population à risque de carence (une deuxième ou troisième ampoule peuvent être nécessaires pour compenser le déficit).

27.3.2. 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.

L'apport en calcium est très en dessous des apports quotidiens préconisés dans la population générale adulte (800–1000 mg/j), du fait d'habitudes et de goûts alimentaires différents chez le patient drépanocytaire.

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

En cas d'impossibilité d'augmenter ces apports, une cure de quelques mois de supplémentation calcique per os est à envisager (500 mg/j).

27.4. Vitamines et oligoéléments

27.4.1. Zinc

Un déficit en zinc est observé chez les patients drépanocytaires du fait d'une perte urinaire en zinc liée à l'hémolyse et d'une hyperutilisation. Une supplémentation (25 mg × 3/j) per os semble diminuer le risque infectieux et les hospitalisations pour crise (Rubozinc[®]). Elle peut donc être proposée aux malades.

27.4.2. Vitamine A, C, E

Des déficits en **vitamine A, C, E** par rapport à une population contrôle de la 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 dans la drépanocytose une augmentation du stress oxydatif (hémolyse...).

Il n'existe pas assez d'arguments pour conseiller une supplémentation systématique médicamenteuse avec ces vitamines à propriété antioxydantes. Certains auteurs feraient cependant de ces antioxydants naturels des traitements permettant de bloquer l'oxydation prématurée des membranes des globules rouges, ce qui pourraient améliorer ainsi leur résistance à la lyse et la maladie (diminution des CVO, du nombre d'hospitalisations, augmentation de l'hémoglobine...).

Il paraît souhaitable d'augmenter « naturellement » les apports :

- en fruits (orange, citron++), pour la vitamine C ;
- en produits laitiers pour la vitamine A ;
- œuf, avocat, fruit sec (noisettes, amandes), huiles végétales pour la vitamine E ;
- œuf, foie, pain complet, huîtres pour leur fortes teneurs en zinc.

27.4.3. Vitamine B1 et B6

• Il ne semble pas y avoir de particulière déplétion en vitamine B1 (thiamine) chez les patients drépanocytaires. Une supplémentation peut se justifier en cas de prise excessive d'alcool.

• Des déficits en vitamine B6 ont été mis en évidence chez l'enfant drépanocytaire. La vitamine B6 aurait une propriété antifalciformation in vitro et la supplémentation pourrait abaisser les concentrations d'homocystéine chez ces patients. Il n'y a cependant pas assez d'arguments pour supplémenter les adultes avec cette vitamine.

27.4.4. Les folates (vitamine B9)

Une **carence en folates** est possible du fait de la surconsommation secondaire à l'hémolyse chronique et d'un déficit alimentaire.

Une supplémentation en acide folique (Spéciafoldine® 5 mg) est indispensable chez le patient drépanocytaire :

- 5 mg/j au long cours ;
- 10 mg/j au cours des CVO et de la grossesse.

- fruits secs (sauf chez l'insuffisant rénal sévère car apportent aussi beaucoup de potassium et chez l'obèse car caloriques).

Boisson de base: eau du robinet (en France) ou une eau minérale riche en calcium (Hépar®, Contrex®, Vittel®...). Éviter les sodas et l'alcool, préférer les jus de fruits, sans en abuser.

27.4.5. La vitamine B12

Cette carence 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. Il faudra cependant se méfier d'une carence en B12 démasquée et aggravée par le début d'un traitement par folates. Il peut être alors utile chez un patient perdu de vue et ne prenant pas de folate de doser la vitamine B9 (folate) et B12 avant de débiter le traitement par folate.

27.4.6. Le 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, elle peut être la conséquence d'une alphathalassémie associée.

En cas d'aggravation de l'anémie et/ou de règles abondantes, on peut facilement évaluer les stocks 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 inférieure à 20 µg/l et au cours de la grossesse si la ferritinémie est inférieure à 50 µg/l.

En revanche, il ne faut pas substituer les patients qui bénéficient d'un programme de saignées thérapeutiques dont le but est de provoquer la carence pour diminuer l'hématocrite et la viscosité sanguine (souvent dans les formes SC).

27.4.7. Autres oligoéléments, acides aminés ou acides gras

Des déficits en sélénium, arginine, glutamine, qui ont des activités antioxydantes et en acides gras essentiels ont été rapportés. L'effet d'une supplémentation systématique n'a pas encore été correctement évalué.

Conseils diététiques chez le patient drépanocytaire adulte (fiche patient)

Faire **quatre repas**: petit déjeuner, déjeuner, dîner et un goûter.

Penser à manger :

- fruits et légumes variés (salade, avocat, orange...): à chaque repas ;
- œufs: au moins deux fois par semaine ;
- lait, yaourt, fromages : un à chaque repas si possible ;

Annexe 28. Recommandations pour les voyages des patients drépanocytaires

Nous discutons ici des précautions particulières à prendre par les patients drépanocytaires qui désirent voyager dans un pays éloigné: les précautions nécessaires par rapport au voyage en avion, les vaccinations, la prophylaxie du paludisme sont les points essentiels.

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

Principales contre-indications aux voyages aériens prolongés:

- accélération récente de la fréquence des crises vaso-occlusives ;
- syndrome thoracique aigu dans les deux mois précédents ;
- antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ;
- priapisme non contrôlé ;
- association de plusieurs complications chroniques: ostéonécrose récente, insuffisance rénale, rétinopathie, ulcère cutané actif ;
- hypertension artérielle pulmonaire non traitée ;
- majoration récente d'une anémie avec signes de mauvaise tolérance ;
- grossesse.

Toute déstabilisation récente de la maladie constitue une contre-indication à un voyage prolongé, d'autant plus si celui-ci comporte des transports en avion. Il faut être également prudent en cas de séjour en altitude (au-delà de 1500 m).

Dans tous les cas, on conseille systématiquement aux patients de prendre un contrat d'assurance annulation-rapatriement sanitaire.

28.2. Le voyage en avion

Il n'y a pas lieu d'équiper le patient d'oxygène pour le voyage en dehors des indications d'oxygénothérapie continue.

28.2.1. Indication de l'oxygénothérapie

Les avions de tourisme actuels gardent un niveau de pressurisation stable, contrairement aux avions locaux non pressurisés qui sont contre-indiqués chez les patients drépanocytaires.

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

Il n'y a actuellement aucune règle systématique et **l'indication doit être discutée au cas par cas**. Celle-ci dépend de l'histoire de la maladie et notamment du nombre de crises douloureuses dans les mois précédents le voyage, surtout s'il y a eu une complication comme un syndrome thoracique aigu, des complications chroniques et également de l'éloignement avec un centre médical adapté.

La transfusion simple ou l'échange transfusionnel est effectuée dans la semaine précédant le voyage. Pour les indications et modalités de l'échange transfusionnel ou transfusion simple : voir fiche de recommandation spécifique.

28.2.2. Hydratation

Elle devra être abondante pendant tout le voyage, d'autant plus dans l'avion où l'air est sec.

28.2.3. Prévention thromboembolique

Il n'y a pas d'indication spécifique liée à la drépanocytose. On conseille le déplacement en cabine pendant le vol. Une contention veineuse et une injection d'héparine de bas poids moléculaire administrée entre deux et quatre heures avant l'entrée en cabine seront prescrites en cas d'antécédent thromboembolique ou de facteurs de risque.

28.2.4. Cas des patients SC

Ces patients ayant une viscosité sanguine accrue, l'indication d'une saignée doit être discutée en fonction de la symptomatologie et de la concentration en hémoglobine.

28.3. Les vaccinations

Les règles de vaccination du voyageur drépanocytaire ne diffèrent pas de celles du voyageur sain. La préparation du voyage est une bonne occasion de vérifier le statut vaccinal. En revanche, la réalisation des vaccins du voyageur est souvent freinée par leur coût puisque seuls les vaccins « habituels » (DTPolio, Pneumo 23[®]) sont remboursés par la Sécurité sociale :

- **vérifier que les vaccins habituels** (DTPolio, Pneumo 23[®]) sont à jour. Pour l'hépatite B, la protection vaccinale doit être

contrôlée par le dosage des anticorps spécifiques et un rappel sera effectué si Ac anti-HbS inférieur à 10 UI/MI ;

- **vaccins systématiquement proposés**, y compris pour les courts séjours :
 - o *vaccins contre l'hépatite A* : une injection 15 jours avant le départ, rappel six à 12 mois plus tard, validité dix ans,
 - o *vaccins contre la typhoïde* : une injection 15 jours avant le départ, validité trois ans. Indication : voyage prolongé ou dans un pays à hygiène précaire, en sachant que l'efficacité de ce vaccin est variable,
 - o il existe une présentation combinant vaccin de l'hépatite A et la typhoïde dans la même seringue (Tyavax[®]) ;
- *les vaccins contre le méningocoque* (AC ou ACYW135) seront proposés pour les séjours en Afrique, tout particulièrement ceux de « la ceinture de la méningite » (zone d'Afrique subsaharienne s'étendant du Sénégal à l'Éthiopie). Le vaccin doit protéger au minimum contre le méningocoque A, mais il est de plus en plus indiqué de couvrir également le méningocoque W135 qui a été responsable d'importantes épidémies au début des années 2000 et continue à s'étendre en Afrique. Le Y, particulièrement fréquent aux États-Unis, est souvent en cause chez les immunodéprimés. Le vaccin Méningo ACYW135 est obligatoire pour les pèlerinages à la Mecque ;
- *le vaccin contre la fièvre jaune* est obligatoire ou fortement recommandé dans la plupart des pays d'Afrique tropicale (et en Amérique Latine). Il est resté contre-indiqué chez la femme enceinte (bien que les données récentes soient rassurantes) et chez le sujet immunodéprimé (VIH avec CD4 < 200/mm³, corticothérapie > 20 mg/j, autres immunosuppresseurs) ou le patient prenant des médicaments cytotoxiques. Le traitement par hydroxyurée aux doses habituellement utilisées dans la drépanocytose n'est pas une contre-indication à ce vaccin ; on vérifiera de principe l'absence de lymphopénie avant l'injection du vaccin ;
- *la vaccination contre la rage* a peu d'indication chez l'adulte en dehors d'activités à risque au contact de chiens, animaux sauvages ou chauve-souris dans des pays de forte endémie (Afrique, Asie, Amérique du sud). Des données très récentes montrant la fréquence des morsures de chiens chez les voyageurs (y compris court séjour) pourront conduire, si elles se confirment, à utiliser plus fréquemment ce vaccin.

28.4. Le paludisme

La drépanocytose ne protège pas de l'infestation palustre. La prophylaxie anti-palustre doit donc être rigoureuse chez les patients drépanocytaires, car une infection par *Plasmodium falciparum* peut avoir des complications graves liées à l'hémoglobinopathie et à l'hyposplénie ou au contraire l'hypersplénie

dans les formes à rate persistante (crise douloureuse, aggravation aiguë de l'anémie, état de choc, surinfection à pneumocoque ou salmonelles...).

La prévention repose sur :

- le port de vêtements longs et couvrant, en particulier sur les chevilles ;
- les répulsifs cutanés, en particulier à base de DEET (ou d'IR3535 qui reste recommandé chez la femme enceinte bien que de plusieurs études aient montré l'innocuité du DEET), tels que Insect Ecran® ;
- les répulsifs pour les vêtements et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insectifuge, ayant également un effet insecticide ;
- la chimioprophylaxie antipaludique : les médicaments utilisables sont les mêmes que chez l'adulte sain (cf. tableau) :
 - en pratique, la doxycycline, peu coûteuse et bien tolérée pourrait être le traitement de choix à condition qu'elle soit prise de façon très rigoureuse (demi-vie courte ; poursuivre un mois après le retour). Ce n'est donc pas le traitement idéal pour les séjours courts (préférer la Malarone®) ou si on craint une mauvaise observance (préférer Lariam® ou Malarone®). La Malarone® pourrait être un bon compromis dans toutes les zones de résistance à la chloroquine de niveau moyen ou élevé, mais sa prescription est limitée par son coût élevé ;
- la prescription d'un traitement de réserve antipaludéen ;
 - elle doit prendre en compte plusieurs facteurs :
 - l'isolement géographique du voyageur par rapport à des structures sanitaires de qualité,
 - la compréhension de la prescription et de la nécessité de consulter sans délai même après avoir débuté le traitement,
 - l'aptitude, ou non, à suivre une chimioprophylaxie ;
 - le type de voyage : durée, etc. ;
 - le médicament prescrit pour le traitement de réserve devra être différent de celui utilisé pour la chimioprophylaxie :
 - en pratique : Malarone® (4 cp en une prise par jour, trois jours de suite),
 - si Malarone® prise en chimioprophylaxie ou très faible compliance et en l'absence de contre-indications : Lariam® à dose curative en trois prises espacées de huit heures : 3 cp, puis deux, puis un (traitement de 24 heures).

L'Halfan® (halofantrine) est contre-indiqué en préventif et formellement déconseillé en curatif compte tenu des risques encourus notamment cardiaques (troubles du rythme ventriculaire). En principe, on ne devrait plus l'utiliser aujourd'hui chez l'adulte

La prescription d'un traitement de réserve antipaludéen **doit rester l'exception**, en particulier chez le drépanocytaire, sauf en cas d'isolement géographique.

28.5. La diarrhée

La déshydratation associée à la diarrhée peut avoir des conséquences graves chez l'adulte drépanocytaire :

- la prévention repose sur l'hygiène des mains, la consommation d'eau bouillie ou d'eau ou de liquides en bouteille capsulée, d'aliments cuits ou de fruits épluchés ;
- **le traitement** repose en premier lieu sur **la réhydratation** :
 - solutés de réhydratation orale type GES 45,
 - liquides sucrés associés à des aliments salés type biscuit apéritifs, crackers, ou autres,
 - liquide préparé par le patient lui-même : 1 l d'eau plus huit morceaux de sucre plus une cuillère à café de sel ;
- **les anti-diarrhéiques** :
 - on privilégiera le Tiorfan® (racécadotril) à l'Immodium® (loperamide) qui a de nombreux inconvénients :
 - contre-indiqué chez la femme enceinte et allaitant,
 - posologie : une gélule d'emblée, puis trois réparties au cours de la journée ;
- **l'antibiothérapie de réserve** (cf. § 7).

28.6. Les infections cutanées

Les infections bactériennes cutanées sont fréquentes chez le voyageur, pouvant compliquer la moindre plaie voire même une simple piqûre d'insecte. Cette fréquence serait notamment due à des modifications de la microcirculation des membres inférieurs au cours du voyage expliquant l'évolution possible en ulcères cutanés. L'adulte drépanocytaire doit être particulièrement informé de ce risque et vigilant, notamment en se protégeant les pieds et les chevilles et en désinfectant la moindre excoriation à l'aide de compresses stériles et d'un désinfectant cutané (Biseptine®). On pourra discuter la prescription d'un antibiotique de réserve (voir ci-dessous), en rappelant la nécessité de consulter un médecin rapidement (en raison des résistances possibles aux antibiotiques utilisés).

28.7. La prescription d'une antibiothérapie de réserve

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 et **à condition que le patient soit informé de la nécessité absolue de consulter dès que possible.**

Compte tenu des spécificités de l'adulte drépanocytaire, l'antibiothérapie de réserve doit idéalement traiter une infection digestive, une infection urinaire haute ou basse, une infection cutanée ou une infection pulmonaire.

Plusieurs choix sont possibles :

28.8. Le retour

- **association de deux antibiotiques :**
 - amoxicilline ou Augmentin® (amoxicilline + acide clavulanique) en cas de signes respiratoires ou ORL,
 - ou Pyostacine® (synergistine) en cas d'infections cutanées ou pulmonaires ;
- **pour les infections urinaires basses ou une diarrhée profuse :**
 - Ciflox® 500 mg : un matin et soir pendant trois jours ;
- **si un antibiotique est prescrit uniquement contre une diarrhée sévère :**
 - Ciflox® 500 mg : un matin et soir pendant trois jours,
 - ou Zithromax® (azithromycine) : 500 mg en une prise par jour pendant trois jours.

- **Il est important d'éduquer les patients à signaler tout problème médical ayant eu lieu pendant le voyage à son médecin référent dès le retour**
- **Toute fièvre survenant au retour d'un voyage outre-mer doit motiver une consultation médicale en urgence**

Tableau Prophylaxie médicamenteuse antipalustre (Recommandations avril 2008).

	Dose	Schéma du traitement	Tolérance	Contre-indications	Recommandation suivant zone de résistance à la chloroquine	Coût
Doxycycline (prescrite sous forme <i>générique</i>)	100 mg/j	À débiter le jour du départ et jusqu'à 4 semaines après le retour	Bonne	Grossesse et allaitement	Recommandée en zone 3 Peut être utilisée en zone 2	Le moins coûteux (environ 8€ la boîte de 28)
Lariam® (méfloquine)	1 cp/semaine	À débiter 2 semaines avant le départ et jusqu'à 3 semaines après le retour	Mauvaise	ATCD de convulsions Troubles psychiatrique (notamment dépression) Insuffisance hépatique sévère Traitement par la dépakine Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique (à vérifier attentivement)	Recommandée en zone 3 Peut être utilisée en zone 2	Coûteux (45€ la boîte de 8)
Malarone® (atovaquone + proguanil)	1 cp/j	À débiter le jour du départ et jusqu'à 7 jours après le retour	Très bonne		Recommandée pour les zones 2 et 3	Coûteux (48€ la boîte de 12)
Savarine® (proguanil + chloroquine)	1 cp/j	À débiter la veille du départ et jusqu'à un mois après le retour	Parfois mauvaise	Cas d'hémolyse décrits chez des personnes présentant un déficit en G6PD	Recommandée en zone 2 (! Attention, épidémiologie changeante de la résistance à l'intérieur de quelques pays africains de la zone 2 = risque d'inefficacité)	Moyennement coûteuse (20€ la boîte de 28)

Références

- [1] Bardakjian-Michau J. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *Arch Pediatr* 2008;15:738–40.
- [2] 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;330:1639–44.
- [3] 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. *Haematol J* 2002;3:56–60.
- [4] Morrissey LK, O'Brien Shea J, Kalish LA, Weiner DL, Branowicki P, Heeney MM. Clinical practice guideline improves the treatment of sickle cell disease vasoocclusive pain. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:369–72.
- [5] Recommandations pratiques pour la prise en charge de l'adulte drépanocytaire : http://www.internistes.org/spip.php?article126&var_recherche=dr%E9panocytose.
- [6] Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007;117:850–8.
- [7] Koduri PR, Agbemadzo B, Nathan S. Hemoglobin S-C disease revisited: clinical study of 106 adults. *Am J Hematol* 2001;68:298–300.
- [8] Gonzalez-Redondo JM, Stoming TA, Lanclos KD, Gu YC, Kutlar A, Kutlar F, et al. Clinical and genetic heterogeneity in black patients with homozygous beta-thalassemia from the southeastern United States. *Blood* 1988;72:1007–14.
- [9] Anie KA. Psychological complications in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005;129:723–9.
- [10] Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK. 2008: <http://www.sicklecellsociety.org/CareBook.pdf>.
- [11] 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;342:1855–65.
- [12] 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;333:699–703.
- [13] Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, Rogers ZR, Buchanan GR. Out-patient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. *Blood* 2000;95:78–82.
- [14] 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* 2006;85:43–8.
- [15] Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288–94.
- [16] Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2228–35.
- [17] Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. *N Engl J Med* 2007;356:6.
- [18] Foucan L, Bourhis V, Bangou J, Méréault L, Etienne-Julan M, Salmi RL. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. *Am J Med* 1998;104:339–42.
- [19] Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. *Ophthalmology* 2005;112:1869–75.
- [20] Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886–95.
- [21] Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 1991;325:1476–81.
- [22] 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;158:339–44.
- [23] Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2004;103:1278–85.
- [24] Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:48–53.
- [25] Noizat-Pirenne F. Particularités immunohématologiques dans les populations africaines et antillaises. Implications transfusionnelles. *Transfus Clin Biol* 2003;10:185–91.
- [26] Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38:5–13.
- [27] 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;332:1317–22.
- [28] 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;289:1645–51.
- [29] Halsey C, Roberts IA. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120:177–86.