



HAL
open science

Drépanocytose chez l'enfant

M.-H. Odièvre, B. Quinet

► **To cite this version:**

M.-H. Odièvre, B. Quinet. Drépanocytose chez l'enfant. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2022, 35 (2), pp.73-92. 10.1016/j.jpp.2022.01.004 . hal-03672299

HAL Id: hal-03672299

<https://u-paris.hal.science/hal-03672299>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Drépanocytose chez l'enfant*

M.-H. Odièvre^{ab**}, B. Quinet^c,

a Sorbonne Université, Service de pédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

b UMR_S1134, BIGR, Inserm, Biologie intégrée du globule rouge, Université de Paris, Paris, France

c Service de pédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

*** Auteur correspondant.*

marie-helene.odievre@aphp.fr

*Grâce au partenariat mis en place en 2010 entre le Journal de Pédiatrie et de Puériculture et l'EMC, les articles de cette rubrique sont issus des traités EMC. Celui-ci porte la mention suivante : M. François. Mastoïdites du nourrisson et de l'enfant- EMC-Pédiatrie-2016 [Article 4-061-G-10]. Nous remercions l'auteur qui a accepté que son texte, publié initialement dans les traités EMC, puisse être repris ici.

Résumé

La drépanocytose, maladie génétique la plus fréquente en France, est non seulement une maladie de l'hémoglobine, mais aussi une maladie vasculaire associée à des phénomènes inflammatoires. La douleur est au premier plan. Elle est devenue une maladie chronique émaillée de complications aiguës. Le dépistage néonatal a permis d'améliorer de manière très significative la mortalité et la morbidité grâce aux mesures préventives (antibioprophylaxie, vaccinations, dépistage de la vasculopathie cérébrale), à l'éducation thérapeutique et à la prise en charge psychologique débutées dès l'âge de 2 mois. Dès l'annonce, la prise en charge doit être multidisciplinaire et en réseau de soins. Dans les formes sévères, l'intensification thérapeutique par hydroxycarbamide, des transfusions régulières et/ou une greffe de moelle en ont transformé le pronostic. Les principales complications aiguës (crise vaso-occlusive, syndrome thoracique aigu, anémie brutale, infection sévère, accident vasculaire cérébral) peuvent survenir de manière imprévisible chez l'enfant et mettre en jeu le pronostic vital. Elles nécessitent un diagnostic et une prise en charge thérapeutique urgents. À l'avenir, un des challenges sera de repérer très précocement les patients à risque de développer une maladie sévère afin qu'ils puissent bénéficier d'une intensification thérapeutique précoce, et de pouvoir prévenir l'apparition des complications organiques chroniques chez l'adulte.

Mots-clés Drépanocytose; Enfant; Crise vaso-occlusive; Douleur; Anémie; Infection; Transfusion; Hydroxycarbamide;

Introduction

Maladie « rare »

La drépanocytose est classée comme une maladie rare, c'est-à-dire qu'elle touche moins d'une personne sur 2000 ; il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente en France. Elle est devenue une maladie chronique avec des accidents aigus. Les phénomènes douloureux restent au premier plan.

Données épidémiologiques

Il n'y a pas de données mondiales précises, mais on estime que 20 à 25 millions de personnes sont atteintes de drépanocytose, dont 12 à 15 millions en Afrique subsaharienne et 5 à 10 millions en Inde. Le Nigeria, l'Inde et la République démocratique du Congo abritent à eux seuls plus de 60 % des patients. Chaque année, environ 312 000 nouveau-nés naissent drépanocytaires, dont 80 % en Afrique. En France, le nombre de patients atteints de drépanocytose est estimé entre 20 000 et 25 000. Du fait de l'origine géographique de la mutation préférentiellement répartie dans les régions endémiques pour le paludisme, associée aux migrations, on la retrouve également au Moyen-Orient, en Amérique dont le Brésil (aux États-Unis, 8 % des Afro-Américains sont porteurs sains [AS]), dans les Caraïbes et en Europe, principalement au Royaume-Uni et en France ^[1].

Espérance de vie

La première cause de décès des enfants n'est plus infectieuse, avec une réduction majeure de la mortalité ces deux dernières décennies, mais les séquestrations spléniques aiguës (SSA) chez le petit et le syndrome thoracique aigu (STA) chez le grand restent à craindre ^[2].

L'étude de la cohorte de 1033 enfants nés en région parisienne entre 1995 et 2009 a colligé, jusqu'en 2016, 13 décès reliés à la maladie, uniquement chez des patients de génotype SS, et survenant en moyenne à 23 mois ^[3]. Ils étaient dus, dans cinq cas, à des anémies aiguës et trois fois à des infections toutes à pneumocoques. La mortalité est de 0,32/100 patients-année comparable à des séries récentes (0,25–0,52). À l'aube du XXI^e siècle aux États-Unis, la mortalité

a diminué de 61 % chez les 0–1 an, de 67 % chez les 1–4 ans, de 35 % chez les 5–19 ans par rapport à 1983–1986 ; une cause infectieuse n'est codée que dans 14,4 % des décès ^[4].

Physiopathologie

La drépanocytose est de transmission autosomique récessive. Elle est caractérisée par la présence d'hémoglobine S (HbS) et l'absence (ou très forte diminution) de l'hémoglobine A (HbA) normale dans le globule rouge (GR). Cette anomalie est liée à une mutation ponctuelle du gène codant la β -globine situé sur le chromosome 11, entraînant la substitution de la glutamine par une valine en position 6. Les molécules d'HbS ont la propriété de polymériser en milieu désoxygéné, entraînant des phénomènes vaso-occlusifs et une hémolyse.

La présence d'un fort pourcentage d'hémoglobine fœtale (HbF) (nourrisson, traitement par hydroxycarbamide [HC]) permet d'atténuer les phénomènes vaso-occlusifs et donc la sévérité en s'intercalant dans les polymères d'HbS.

D'autres phénomènes interviennent dans la physiopathologie (Fig. 1) : augmentation de l'adhérence des cellules sanguines à l'endothélium activé, activation des leucocytes et des plaquettes, phénomènes inflammatoires, vasoconstriction liée à une biodisponibilité diminuée du monoxyde d'azote induit par l'hémolyse, libération accrue d'hème libre entraînant une dysfonction endothéliale, barotraumatismes chroniques liées aux vitesses élevées et aux turbulences du flux sanguin en rapport avec l'anémie ^[5].

La drépanocytose est non seulement considérée comme une maladie du GR, mais aussi comme une maladie vasculaire et inflammatoire avec la participation de tous les éléments figurés du sang et l'endothélium.

C'est une maladie plurielle aussi bien sur le génotype que le phénotype. On doit maintenant parler de syndrome drépanocytaire majeur (SDM) qui comporte :

- les formes homozygotes SS et hétérozygote composite $S\beta^0\text{Thal}$, les plus fréquentes (environ 70 à 75 % des SDM) et les plus sévères ;
- les formes hétérozygotes composites SC et $S\beta^+\text{Thal}$ (environ 20 à 25 % des SDM), moins sévères et avec une anémie moindre ;
- les formes SE, S^{Lepore} SD^{Punjab} , SO^{Arab} , $S^{\text{AntillesC}}$, AS^{Antilles} , $S\delta\beta\text{Thal}$, etc., plus rares mais pouvant être sévères.

D'autres hétérozygoties composites associant l'HbS à un autre variant (SPHHF, SHope) ne sont pas des SDM et ne justifient pas de prise en charge spécifique. Il en est de même des autres variants de l'hémoglobine (CC, $C\beta^0\text{Thal}$, $C\beta^+\text{Thal}$, EE, $E\beta^0\text{Thal}$) qui peuvent entraîner une

anémie hémolytique de sévérité variable selon les formes et justifier une surveillance, mais qui n'entraînent jamais de phénomènes vaso-occlusifs.

Les porteurs sains du trait AS ou AC ne sont pas malades et ne souffrent pas de symptômes vaso-occlusifs dans les conditions physiologiques. Les porteurs sains AS sont actuellement dépistés en France en période néonatale mais les circonstances de dépistage chez les plus âgés sont nombreuses : enquête familiale, projet parental d'adultes ne connaissant pas leur statut. Les sujets AS ne nécessitent pas de suivi mais des explications quant au risque de transmission et des rares circonstances pouvant avoir une conséquence sur leur santé : effort physique ou sportif intense ou en très haute altitude, risque d'infarctus splénique, de rhabdomyolyse, d'hématurie.

Diagnostic

Dépistage néonatal

Il s'étend à l'ensemble du territoire français depuis 2000, ciblé sur l'origine géographique des parents en métropole et généralisé dans les départements et territoires d'outre-mer. Il est assuré par les centres régionaux de dépistage néonatal, pilotés par l'Agence régionale de santé (ARS). Les derniers résultats portent sur l'année 2017 : sur 775 961 naissances, 421 SDM ont été dépistés en métropole, soit un sur 658 nouveau-nés en population ciblée et 75 en outre-mer, soit un total de 348 SS/S β Thal et 110 SC. Ce dépistage a également repéré 10 528 enfants AS ^[6].

La quasi-totalité des nouveau-nés drépanocytaires nés en France depuis 2000 ont pu être pris en charge précocement, permettant d'améliorer de manière très significative la mortalité et la morbidité grâce aux mesures préventives et à l'éducation thérapeutique débutés dès l'âge de 2 mois.

Le prélèvement sanguin est réalisé après information et accord des parents à 72 heures de vie, sur buvard (test de Guthrie). L'isoélectrofocalisation sur gel d'agarose sépare les différentes hémoglobines et les quantifie. Tout résultat pathologique doit être confirmé sur le même échantillon par une autre technique, chromatographie liquide haute performance ou électrophorèse capillaire. La spectrométrie de masse en tandem permet de traiter en même temps un grand nombre d'échantillons et se focalise surtout sur la détection de l'HbS. Le résultat du dépistage d'un nouveau-né possiblement atteint d'un SDM est adressé au pédiatre référent (centre de référence ou de compétence de proximité), qui a la charge d'organiser une première consultation d'annonce et de confirmer le diagnostic par un nouveau prélèvement. Une transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) avant la réalisation du test de Guthrie (sans

mention au laboratoire d'analyse) compromet le dépistage ; il en est de même en cas de difficultés à retrouver la famille.

Depuis l'origine du dépistage (variable selon les régions), ce sont 8126 enfants porteurs d'un SDM qui ont pu être identifiés très tôt avant les premières complications. D'autres pays européens ont mis en place un dépistage ciblé ou non ^[7]. En Afrique subsaharienne, le coût du dépistage était estimé en 2014 à 9,90 dollars US par test et aurait dans plus de dix pays un coût/efficacité positif, mais ne peut pas être généralisé pour des raisons de prix et de logistique ^[8].

Étude de l'hémoglobine (étude phénotypique)

Une étude de l'hémoglobine doit être réalisée (à distance de toute transfusion de CGR) pour confirmer le SDM dans diverses situations : contrôle du dépistage néonatal, enquête familiale, dépistage chez un patient primoarrivant d'un pays « à risque », anémie hémolytique et/ou microcytose sur la numération formule sanguine (NFS), complication aiguë ou chronique chez un patient ayant échappé au dépistage. Il est nécessaire, pour distinguer la forme SS de la forme S β^0 Thal, de réaliser une enquête familiale ou une étude du génotype.

Le choix de la technique de l'étude de l'Hb doit être rigoureux et réservé au laboratoire spécialisé ^[9]. Il s'agit le plus souvent d'une électrophorèse de l'Hb (EpHb) à pH alcalin qui sépare les principales Hb (HbA, HbS et HbC). L'isoélectrofocalisation est utilisée chez le nourrisson car l'HbF est mal séparée de l'HbA et de l'HbS avec l'EpHb. De nombreux laboratoires utilisent aussi la chromatographie liquide de haute performance permettant un dosage précis des différentes fractions de l'Hb. Habituellement, dès qu'une anomalie qualitative est mise en évidence, plusieurs tests sont systématiquement mis en œuvre pour affirmer le diagnostic.

Hémogramme

La NFS permet d'orienter le diagnostic, même si le diagnostic de certitude repose sur l'étude de l'Hb. L'examen du frottis sanguin montre la présence de drépanocytes, d'érythroblastes, parfois des corps de Howell-Jolly. L'analyse de la NFS doit tenir compte de l'âge du patient, de l'état clinique (état stable « de base » ou complication de la maladie, transfusion préalable, traitement par HC), de la forme de drépanocytose (génotype), d'éventuelles pathologies associées (carence martiale, alphathalassémie, déficit en G6PD [glucose-6-phosphate déshydrogénase], etc.).

Le phénotype habituel des principaux SDM (enfant âgé de plus de 18 mois) est rapporté dans le Tableau 1 ^[9].

Nouveaux outils diagnostiques

Le Sickle Scan™ est un test de diagnostic rapide reposant sur la détection des différentes Hb par des anticorps monoclonaux ^[10]. Il ne nécessite que quelques gouttes de sang, pas d'électricité, pas de formation spécifique, la réponse ne prend que quelques minutes, son coût est limité (mais limite encore son utilisation à grande échelle dans les pays de haute endémie), et il est sensible et spécifique dès le plus jeune âge. La technique est intéressante comme test de dépistage de l'HbS et HbC mais tout test positif doit être suivi d'une étude de l'Hb.

Place de la biologie moléculaire (étude génotypique)

La caractérisation moléculaire est utile pour le conseil génétique de couples à risque, pour distinguer les formes SS des formes S β^0 Thal, pour rechercher d'autres anomalies quantitatives de l'Hb (alphathalassémie), dans les cas difficiles d'interprétation de l'EpHb (transfusion préalable), et en préallogreffe de moelle osseuse.

Diagnostic anténatal

Si les deux parents se savent porteurs de l'anomalie S ou C et/ou du trait β Thal, ou s'ils ont un enfant déjà atteint de drépanocytose, il est possible de réaliser un diagnostic anténatal à partir d'un prélèvement de liquide amniotique (16^e semaine d'aménorrhée [SA]) ou des villosités placentaires par biopsie de trophoblaste (10–12^e SA) : il s'agit d'une étude génétique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) fœtal. Si le fœtus est atteint d'un SDM, les parents peuvent demander une interruption médicale de la grossesse s'ils le souhaitent.

Un diagnostic préimplantatoire est autorisé en France mais très encadré par la loi, réalisé sur des embryons obtenus par fécondation in vitro après une consultation de conseil génétique.

Prise en charge au quotidien

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

La prise en charge s'appuie sur le PNDS ^[11], en cours d'actualisation, permettant d'harmoniser les pratiques.

Une prise en charge multidisciplinaire et en réseau de soins

Elle implique différents professionnels, tant dans les centres spécialisés que dans les hôpitaux de proximité et en libéral. La drépanocytose est une maladie chronique compliquée d'événements aigus ; à ce titre, tous les professionnels de l'urgence peuvent être impliqués.

En France, un réseau nommé « Maladies constitutionnelles génétiques du globule rouge et de l'érythroïèse (MCGRE) » existe depuis 2008 et a été labellisé en 2015 par le ministère de la Santé en tant que filière de santé MCGRE ^[12]. Ce réseau national est constitué des deux centres de référence maladies rares (CRMR) « Syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythroïèse de l'enfant et de l'adulte », de 46 centres de compétences experts, des partenaires (centre d'information et de dépistage de la drépanocytose [CIDD]), associations pour l'éducation thérapeutique pour les adultes (EVAD) et pour les enfants (RoFSED), des laboratoires d'expertise et de recherche et d'associations de patients.

Les CRMR ont pour missions d'optimiser la prise en charge et le parcours de soins des patients et de leur famille, d'harmoniser les pratiques médicales, de former et d'informer les patients et les familles via l'éducation thérapeutique, d'organiser la surveillance épidémiologique, et de développer des programmes de recherche.

De l'annonce au suivi

L'annonce marque l'enfant et sa famille à vie dès que le mot « drépanocytose » est prononcé et est déterminante pour le suivi ultérieur. Il est primordial de prendre en compte les représentations de la famille et les enjeux psychiques. Cette consultation est habituellement conduite par un médecin, accompagné ou non d'un autre professionnel (infirmière, psychologue, etc.). Son contenu est variable selon les centres et les équipes : nom de la maladie drépanocytose, nécessité d'un contrôle sanguin pour confirmation diagnostique, explication de la transmission génétique, explication de la physiopathologie de la maladie, mesures préventives, principales complications, projets d'avenir, présentation du centre, modalités de suivi ultérieur, etc. Un bilan initial est réalisé et comprend NFS, groupe sanguin ABO Rh phénotype étendu (à confirmer après l'âge de 6 mois), bilan martial complet, dosage de G6PD, confirmation diagnostique par étude de l'Hb et ± étude moléculaire.

Dès le diagnostic de SDM, le patient intègre un circuit de soins dédié : consultations de suivi pluriannuelles dont le rythme dépend de l'âge de l'enfant et de la sévérité de la maladie (tous les 2 à 6 mois), éducation thérapeutique, bilan annuel dont le rythme et le contenu dépendent de la forme de SDM, et une attention particulière à l'adolescence et au moment de la transition pour le suivi dans un centre adulte (la transition doit être préparée à l'avance ; âge et modalités variables d'un centre à l'autre).

Prévention des complications

Antibioprophylaxie par pénicilline V orale

Les données épidémiologiques anciennes ont montré qu'en l'absence de mesures prophylactiques le risque relatif de méningites bactériennes était multiplié par 300 chez l'enfant drépanocytaire. Le dépistage des nouveau-nés permet précocement trois actions majeures qui ont réduit considérablement la morbidité d'origine infectieuse : l'antibioprophylaxie, les vaccinations adaptées et l'éducation des familles et des médecins en cas de fièvre.

La mise en place de l'antibioprophylaxie précocement dès l'âge de 2 mois pour tout SDM est essentielle ^[11] : pénicilline V orale (Oracilline®) en deux à trois prises quotidiennes à la posologie de 100 000 UI/kg/j jusqu'à 10 kg, puis à 50 000 UI/kg/j sans dépasser 2 millions d'UI/j. La durée de cette antibioprophylaxie est controversée : en France, elle est souvent prolongée jusqu'à l'adolescence, aux États-Unis elle est arrêtée à l'âge de 5 ans, parfois plus tard en cas de splénectomie ou d'antécédent de sepsis à pneumocoque.

La susceptibilité aux infections invasives à pneumocoque est réduite après l'âge 5 ans mais ne disparaît pas totalement au-delà, avec actuellement une augmentation de souches non couvertes par les vaccins antipneumococciques disponibles ^[13].

Il ne faut pas méconnaître les problèmes de compliance des traitements prolongés, les ruptures de stock, la susceptibilité à la chaleur des formes sirops et l'indisponibilité de cette pénicilline dans de nombreux pays ^[14].

Adaptation du calendrier vaccinal

Le risque infectieux est particulièrement important vis-à-vis des germes encapsulés, en premier lieu pneumocoque et *Haemophilus*, mais aussi méningocoques et salmonelles, responsables de tableaux invasifs sévères et potentiellement fulminants, de localisations variées (sepsis, méningite, pneumonie, ostéomyélite) et pouvant survenir dès les premiers mois de vie. Le dépistage néonatal permet d'adapter le programme vaccinal dès l'âge de 2 mois ^[15]. Le nourrisson atteint de drépanocytose doit recevoir quatre doses de vaccin antipneumococcique conjugué à deux, trois, quatre et 11 mois, suivies d'une injection de vaccin polysaccharidique 23 valences à 2 ans puis d'un seul rappel cinq ans après. Les enfants drépanocytaires doivent être protégés contre les méningocoques B, A, C, Y, W ; le vaccin conjugué quadrivalent ACYW peut être débuté dès l'âge de 6 semaines. Il ne faut pas oublier le rattrapage du calendrier chez les enfants plus grands et les enfants voyageurs, ni la vaccination antigrippale annuelle par un vaccin

tétravalent à partir de l'âge de 6 mois avec un vaccin ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les vaccins sont efficaces et bien tolérés chez l'enfant atteint de drépanocytose ; néanmoins, ce nouveau calendrier est complexe et nécessite des consultations répétées^[16]. Un schéma de vaccination renforcé (Tableau 2) est proposé, prenant en compte la nécessité d'une couverture vaccinale complète et précoce couplée à une bonne faisabilité en pratique courante. Les vaccins antiméningococcique et contre la grippe sont pris en charge à 100 % dans le cadre de la drépanocytose.

Supplémentation en acide folique

L'acide folique ou vitamine B₉ participe à la synthèse et à la réparation de l'acide ribonucléique et de l'ADN. L'hémolyse chronique entraîne une érythropoïèse accrue donc une déplétion des réserves en folates. Une supplémentation pourrait réduire les symptômes de l'anémie^[17]. Les recommandations d'usage varient selon les pays mais restent d'actualité en France^[11].

Hydratation

Afin de réduire le risque de survenue de phénomènes vaso-occlusifs, une hydratation (eau) en quantité suffisante, quotidienne et régulièrement répartie tout au long de la journée est indispensable. Elle varie selon l'âge de l'enfant et/ou son poids : classiquement 1,5 l/m² par jour en l'absence de complications et en conditions physiologiques (environ 0,5 l jusqu'à 6 kg ; 0,5–1 l de 7 à 13 kg ; 1–1,5 l de 13 à 25 kg ; 1,5–2 l de 25 à 40 kg ; > 2 l si plus de 40 kg). La quantité doit être augmentée en cas de survenue de complications (fièvre, douleur), de risque de déshydratation (effort physique, forte chaleur, diarrhée ou vomissements) ou de voyage en avion.

Contre-indication relative aux corticoïdes par voie générale

Les corticoïdes chez les patients drépanocytaires^[18] peuvent avoir des effets délétères (crises hyperalgiques) surtout s'ils sont utilisés à long terme et avec d'autres immunosuppresseurs dans des pathologies auto-immunes. Un effet rebond peut être observé après utilisation de la dexaméthasone dans des crises vaso-occlusives (CVO) ou lors d'un STA. Ils augmentent le nombre des leucocytes et les polynucléaires neutrophiles, facteurs de risque des CVO et des accidents vasculaires cérébraux (AVC). La corticothérapie systémique dans l'asthme fait débat et doit être utilisée de façon parcimonieuse sur une durée inférieure à trois jours avec moins de 2 mg/kg par jour, suivie d'une décroissance progressive pour éviter l'effet rebond. Le risque de

l'utilisation de cette corticothérapie est à mettre en balance avec celui d'un traitement inadéquat d'une crise d'asthme sévère. Les corticoïdes par voie inhalée ne sont pas contre-indiqués.

Prévention en cas de chirurgie/anesthésie

Les anesthésies générales nécessitent une préparation transfusionnelle lorsqu'elles sont prolongées (> 1 h) ou à risque d'hypoxémie/hémorragie ou en cas de drépanocytose sévère (antécédent de STA, etc.). Dans tous les cas, y compris en cas de chirurgie ambulatoire, une hospitalisation est recommandée pour hydratation le plus souvent par voie intraveineuse.

Supplémentation en vitamine D

On sait depuis longtemps que les enfants drépanocytaires mais aussi les adultes ont des dosages sériques de vitamine D significativement plus bas que la population générale ainsi qu'une prévalence augmentée d'un déficit de minéralisation osseuse. Ce phénomène est complexe : habitudes alimentaires, déficit de production au niveau cutané, consommation plus importante du fait de l'inflammation chronique. La vitamine D a des effets systémiques en dehors de l'os. Il semble logique de doser la vitamine D des patients surtout au moment de la puberté et de pallier les carences ^[19].

Éducation thérapeutique du patient (ETP)

L'ETP s'agissant des enfants, de leurs parents et de leur entourage (famille, nourrice, personnels des crèches et écoles, médecins, etc.) permet d'améliorer la qualité de vie et de renforcer l'adhésion aux traitements, au programme de soins et de suivi. Le programme d'ETP doit être adapté selon les besoins identifiés et/ou ressentis par les familles (diagnostic éducatif) et comporte : importance des mesures préventives, identification des facteurs favorisant les complications (stress, hypoxie, déshydratation, etc.), reconnaissance et conduite à tenir devant la survenue de complications (fièvre, douleur, anémie), savoir quand et comment venir consulter aux urgences, importance du respect des rendez-vous et observance thérapeutique, questions concernant la vie quotidienne, etc.

Cette éducation est encadrée et nécessite une accréditation par l'ARS.

Vie quotidienne

La drépanocytose n'est pas une contre-indication à la vie en collectivité, sous réserve de la mise en place d'un protocole d'accueil individualisé spécifique pour la drépanocytose et/ou pour

d'autres pathologies associées (asthme, déficit en G6PD, etc.). L'activité physique est bénéfique, à adapter avec possibilité de repos et boissons abondantes. La compétition et le sport intensif à haut niveau restent le plus souvent contre-indiqués.

Voyage et drépanocytose

Il s'agit le plus souvent de visite à la famille en Afrique subsaharienne ou en outre-mer, parfois de tourisme, de loisirs ou de séjours scolaires. Les séjours en altitude au-delà de 1500 mètres sont contre-indiqués, de même que les activités en eau froide et la plongée sous-marine.

Les voyages doivent être anticipés et préparés, et ne se conçoivent qu'en période de stabilité de la maladie à distance d'une complication grave. Il faut privilégier les séjours ne dépassant pas un mois et en tenant compte des transfusions régulières pour les dates du séjour. Une transfusion de « confort » avant départ n'est pas recommandée (risque d'hyperhémolyse retardée). Les principales complications lors d'un voyage sont infectieuses^[20]. Les risques dépendent de la destination et des conditions locales de ressources médicales. Un enfant drépanocytaire ne voyage pas seul mais accompagné par un adulte connaissant sa maladie, le dernier compte rendu d'hospitalisation, sa carte de groupe sanguin et une assurance rapatriement. Il est recommandé de lui donner les coordonnées des centres médicaux sur place. Il faut savoir dans certains cas contre-indiquer le voyage (enfant trop jeune pour être vacciné, état instable).

Les voyages aériens en avions pressurisés des compagnies régulières sont autorisés (sans supplémentation en O₂) mais nécessitent quelques précautions de bon sens : hydratation, lutte contre la stase veineuse et le froid, traitement de fond de la drépanocytose et prophylaxie antipaludéenne dans le bagage cabine.

Les voyages en zone tropicale nécessitent des vaccins spécifiques et le recours à des consultations dans un centre de vaccination internationale (vaccins, prophylaxie antipalustre et consultation non prises en charge par la Sécurité sociale, et qui peuvent engendrer des frais pour la famille). Les vaccins recommandés sont le vaccin contre la fièvre typhoïde (à partir de l'âge de 2 ans, qui ne protège pas contre les salmonelles non typhiques les plus souvent en cause), le vaccin contre l'hépatite A (à partir de l'âge de 1 an), les vaccins contre tous les sérotypes de méningocoque (penser au rattrapage et aux rappels), le vaccin contre la rage (dans certaines circonstances de séjour). Le vaccin contre la fièvre jaune (Stamaril®) est obligatoire dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne et en Guyane. Une vaccination faite avant l'âge de 2 ans nécessite une nouvelle injection à 6 ans en cas de nouveau séjour en zone d'endémie, sinon la durée de protection est à vie. La prise d'HC ne contre-indique plus cette vaccination à virus

vivant. Il ne faut pas oublier la mise à jour du calendrier vaccinal habituel, notamment le vaccin contre la rougeole.

À titre individuel les patients drépanocytaires et les porteurs AS ne sont pas protégés contre le paludisme et nécessitent comme tous une prophylaxie médicamenteuse adaptée à la région et à la durée du séjour ^[21]. Elle doit être associée à des mesures de protection antivectorielle, mesures indispensables pour protéger contre d'autres pathologies à transmission vectorielle : dengue, Zika, chikungunya.

Prise en charge psychologique

Le stress et la détresse liés aux répercussions psychologiques et interculturelles de la drépanocytose peuvent aggraver la symptomatologie chez l'enfant. La prise en charge psychologique doit toujours être proposée précocement, idéalement dès l'annonce du diagnostic, malgré les réticences fréquentes des familles. Certaines équipes proposent une prise en charge systématique en binôme pédiatre-psychologue qui semble bénéfique ^[22].

Aspects sociaux

La drépanocytose fait partie des maladies prises en charge à 100 % par la Sécurité sociale. Une rencontre précoce avec l'assistante sociale du centre référent est nécessaire. Des conseils pour l'orientation professionnelle sont parfois nécessaires.

Principales complications aiguës et leur traitement

Les trois types de complications aiguës sont la douleur, l'anémie et l'infection, chacune pouvant favoriser l'une ou les autres (Fig. 2).

Les complications peuvent survenir de manière imprévisible, dès l'âge de 3 mois, chez un enfant jusque-là asymptomatique, et mettre en jeu le pronostic vital : 20 % des complications mortelles sont inaugurales, avec un pic de fréquence entre 6 et 18 mois. Les principales causes de mortalité ^[3] sont le sepsis majoritairement dus au pneumocoque, l'anémie et hypovolémie brutales par SSA, et le STA. On estime qu'à l'âge de 5 ans 60 à 70 % des enfants auront été hospitalisés pour une CVO et 50 % auront reçu une transfusion sanguine.

La sévérité de la maladie dépend du type de SDM ; elle est variable et imprévisible d'un patient à un autre, y compris au sein d'une fratrie, et chez un même patient en fonction de son âge :

- 3 mois–3 ans environ : infections aiguës à pneumocoques, anémie brutale par SSA et syndrome pied-main (CVO localisée aux mains et/ou pieds) ;
- 4 ans–15 ans environ : CVO (osseuses, abdominales, STA, priapisme), thromboses graves (AVC), ostéomyélites et complications liées à des lithiases biliaires.

Crise vaso-occlusive (CVO)

Les facteurs favorisant la survenue d'une CVO peuvent être un traumatisme local, l'hypoxie (altitude > 1500 m, sport intensif, obstruction des voies aériennes supérieures par hypertrophie des végétations adénoïdes et/ou des amygdales), le froid ou le passage brutal chaud/froid (climatisation, baignade), la déshydratation (fièvre, diarrhée et/ou vomissements, chaleur, sport intensif), le stress (scolaire, etc.), les corticoïdes par voie générale, une anesthésie générale > 1 h sans préparation transfusionnelle préalable.

La CVO est de siège variable, osseuse et/ou abdominale, et souvent multifocale. La douleur est constante, accompagnée parfois d'un œdème local.

L'examen clinique recherche les diagnostics différentiels ou associés de la CVO :

- CVO osseuse : ostéomyélite et/ou ostéoarthrite ;
- CVO thoracique : STA, surdosage en morphine, pneumopathie infectieuse, embolie pulmonaire, ischémie myocardique, péricardite ;
- CVO abdominale : lithiase biliaire compliquée, appendicite, pancréatite, pyélonéphrite, penser à rechercher un priapisme ;
- céphalées intenses : CVO de la voûte crânienne (penser à l'AVC).

La douleur doit être prise en charge précocement, déjà à domicile ou à l'école : éducation des parents à la reconnaissance d'une CVO grave nécessitant une consultation en urgence (Tableau 3), ordonnance individualisée d'antalgiques. Elle est décrite comme l'une des douleurs médicales les plus intenses. Sa prise en charge est complexe avec des moyens médicamenteux et non médicamenteux. L'anxiété, les éléments psychosociaux, associés et aggravants, doivent être évalués et pris en compte. À l'hôpital, la prise en charge dépend de son intensité et du nombre de localisations douloureuses, et doit être quantifiée à l'aide d'échelles adaptées à l'âge de l'enfant ^[23,24] : hétéroévaluation (EVENDOL [échelle d'évaluation enfant douleur]) avant 5 ans, autoévaluation souvent possible après 5 ans (échelle des visages, plus pertinente semble-t-il). Une douleur très intense peut provoquer chez l'enfant un tableau d'atonie psychomotrice.

Démarche thérapeutique

La démarche thérapeutique est résumée à la Figure 3. À l'arrivée aux urgences, l'enfant doit être évalué et traité en priorité. Pour certains patients, un protocole individualisé doit être disponible. Lorsque cela est possible, il faut privilégier l'hydratation et l'administration d'antalgiques par voie orale afin d'épargner le capital veineux. Par ailleurs, l'administration de morphine par voie orale à domicile n'est pas recommandée.

La surveillance doit être rapprochée et poursuivie jusqu'à disparition des symptômes pour adapter le traitement antalgique à la réponse de l'enfant. Elle doit porter sur l'analgésie, la sédation, la SaO₂ (saturation artérielle en oxygène) et la fréquence respiratoire, les effets indésirables des morphiniques, la survenue de complications secondaires de la CVO, en particulier le STA.

Syndrome thoracique aigu (STA)

Le STA survient souvent lors d'une hospitalisation (entre j1 et j3) pour une CVO sévère, abdominale ou rachidienne ^[25]. Il est de début brutal. Il s'agit d'une urgence thérapeutique car il peut s'aggraver rapidement jusqu'à un syndrome de détresse respiratoire aiguë et menacer le pronostic vital. Le STA est la première cause de décès après l'âge de 2 ans.

Définition

Le STA est l'apparition sur la radiographie thoracique d'un nouvel infiltrat alvéolaire uni- ou bilatéral, prédominant aux lobes inférieurs, sans atélectasie, accompagné de signes respiratoires (dyspnée, signes de lutte, désaturation sous air, douleur thoracique), et souvent de fièvre.

Diagnostic

Le diagnostic reste clinique et radiologique (radiographie de thorax standard, à répéter). La place du scanner thoracique n'est pas établie dans le diagnostic de STA à la phase aiguë, hormis pour le diagnostic différentiel d'embolie pulmonaire (rare chez l'enfant) grâce à l'angioscanner. Des études sont actuellement en cours afin d'évaluer l'intérêt de l'échographie pulmonaire au lit du patient pour un diagnostic précoce, ce qui permettrait d'éviter les nombreuses radiographies pulmonaires avec irradiation réalisées chez ces enfants.

Les diagnostics différentiels à évoquer devant un STA sont : la pneumopathie infectieuse, la CVO thoracique ou le surdosage en morphine ; plus rarement, chez l'enfant, il faut évoquer une embolie pulmonaire, une ischémie myocardique ou une péricardite. Un argument supplémentaire en faveur d'un STA est sa survenue brutale.

On retient quatre étiologies majeures :

- étiologie infectieuse : pneumopathie à germes atypiques (mycoplasme notamment, *Chlamydia*) ou virale (grippe+++, érythrovirus, virus respiratoire syncytial), mais aussi pneumocoque ;
- étiologie mécanique par hypoventilation : CVO thoracique, costale, rachidienne ou abdominale avec météorisme, fortes doses de morphine (prévention par spirométrie incitative) ;
- embolie graisseuse pulmonaire liée à un infarctus osseux : CVO osseuse ;
- thrombose pulmonaire, très rarement.

L'asthme non contrôlé semble être un facteur favorisant.

Le traitement est d'abord préventif : vaccination antigrippale annuelle, préparation à l'anesthésie générale, traitement de fond en cas d'asthme ou d'hyperréactivité bronchique, spirométrie incitative en cas de traitement par la morphine ou de CVO thoracique.

Une fois le diagnostic de STA établi, le traitement doit être rapidement mis en œuvre, le plus souvent en unité de soins continus ou en réanimation :

- oxygénothérapie, assistance ventilatoire non invasive en pression positive, voire intubation-ventilation mécanique si hypoxémie avec acidose respiratoire et, dans les cas extrêmes, oxygénation par membrane extracorporelle ;
- transfusion sanguine non systématique, parfois difficile si le CGR est indisponible en urgence (groupe sanguin rare, allo-immunisation antérieure). Si STA sévère et Hb supérieure à 9 g/dl, échange transfusionnel ;
- antibiothérapie associant une bêtalactamine et un macrolide pour une activité sur les germes atypiques et le pneumocoque ;
- hydratation prudente : plutôt 1,5 l/m² par jour, au maximum 2 l/m² par jour ;
- antalgiques : si PCA (*patient controlled analgesia*) de morphine, éviter d'augmenter le débit continu ;
- aérosols de bronchodilatateurs si *wheezing* ;
- corticoïdes discutés (risque de rebond).

Au décours, il existe des risques de récurrence, surtout dans les six premiers mois, et d'AVC silencieux. On discute la mise en place ou l'intensification d'un traitement par HC ainsi que l'initiation d'un programme d'échange transfusionnel mensuel.

À plus long terme, la possibilité de séquelles pulmonaires (hyperréactivité bronchique, anomalies aux épreuves fonctionnelles respiratoires, hypertension artérielle pulmonaire [HTAP], maladie pulmonaire chronique) impose un avis pneumologique spécialisé pédiatrique.

Priapisme

Le priapisme survient chez 6 à 40 % des garçons et peut débuter dès l'enfance. On doit rechercher un priapisme aigu devant toute douleur abdominale ou multifocale et des priapismes intermittents à l'interrogatoire lors de chaque consultation. Les facteurs déclenchants sont : le manque de sommeil, l'infection, la déshydratation, l'hypoxie nocturne et à l'adolescence l'alcool, le tabac, les drogues, les psychotropes.

Il s'agit d'une érection permanente, prolongée (> 1 h) et douloureuse qui touche les corps caverneux et respecte le gland par anomalie du retour veineux. Il se distingue du priapisme intermittent, spontanément résolutif en moins d'une heure, souvent de déclenchement nocturne.

Il s'agit d'une urgence thérapeutique, il s'agit d'une urgence car sa prolongation (> 4 h) peut conduire à une impuissance irréversible. Des petits moyens peuvent être efficaces en cas de priapisme bref inférieur à une heure (antalgie, hydratation, O₂, miction, genuflexions, bains chauds). L'application de glace localement est formellement contre-indiquée ainsi que l'étiléfrine par voie intraveineuse. En cas d'échec après quatre heures, il faut rapidement envisager une ponction des corps caverneux suivie d'une injection intracaverneuse d'étiléfrine. Les services d'urgence doivent avoir un protocole de ponction et d'administration d'étiléfrine. En l'absence d'efficacité, il faut discuter un échange transfusionnel en urgence ou une anastomose cavernospongieuse chirurgicale.

L'étiléfrine (hors AMM) (0,25 à 0,5 mg/kg/j [max : 30 mg/j] en 2 prises per os) peut être administrée en prévention des récurrences ou lors de priapismes intermittents.

L'éducation des parents et de l'enfant pour consulter en urgence ainsi que la recherche de facteurs favorisants (hypoxie nocturne) sont essentiels.

Anémie aiguë

La drépanocytose est responsable d'une anémie hémolytique chronique. Le taux d'Hb peut chuter brutalement par SSA, érythroblastopénie liée à une primo-infection à l'érythrovirus, et peut s'abaisser jusqu'à 2 ou 3 g/dl, mettant en jeu le pronostic vital de l'enfant en l'absence de transfusion immédiate. Une CVO sévère et/ou prolongée, un STA et une infection peuvent également majorer l'anémie et nécessiter une transfusion sanguine « en semi-urgence ».

Il faut évaluer en urgence, après un geste clinique (palpation de la rate) et deux examens biologiques (Hb-réticulocytes, groupe sanguin-RAI [recherche d'agglutinines irrégulières]) :

- la tolérance de l'anémie (signes de choc, asthénie brutale, pâleur, tachycardie, tachypnée, ballonnement abdominal) : examen clinique, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, tension artérielle, saturation en oxygène, taux d'Hb ;

- l'étiologie (SSA, érythroblastopénie à érythrovirus, majoration de l'hémolyse) : splénomégalie (à mesurer en centimètre sous le rebord costal) et taux de réticulocytes ;
- la possibilité transfusionnelle : disponibilité du groupe sanguin phénotype étendu et RAI. Parfois, la transfusion doit s'effectuer en urgence vitale immédiate sans groupe sanguin ni RAI préalable.

SSA

Elle est fréquente chez l'enfant de moins de 3 ans et touche environ 17 % des enfants SS ou S β ⁰[26]. Elle représente la deuxième cause de mortalité à cet âge après le sepsis. Elle se définit comme la chute du taux d'Hb de plus de 2 g/dl par rapport au taux de base, associé à une augmentation de plus de 2 cm du volume de la rate supérieure à 2 cm. Elle est généralement non douloureuse et révélée uniquement par des signes d'anémie aiguë. Elle peut être déclenchée par une infection souvent virale. C'est une urgence thérapeutique absolue par transfusion car elle met en jeu le pronostic vital par hypovolémie et anémie aiguë majeure (il n'est pas rare d'observer un taux d'Hb proche de 1 à 2 g/dl). Après une première SSA, le risque important de récurrence conduit à proposer un programme transfusionnel mensuel suivi éventuellement d'une splénectomie après l'âge de 2-3 ans.

Érythroblastopénie à érythrovirus

La tolérance clinique de l'anémie est meilleure qu'en cas de SSA car elle s'installe plus progressivement. L'anémie est due au « blocage » transitoire de l'érythropoïèse et parfois des autres lignées ; elle devient symptomatique du fait de l'érythropoïèse accélérée (durée de vie d'un GR drépanocytaire de 15 à 20 jours versus 120 jours). L'infection est plus fréquente au printemps. L'érythrovirus est responsable du mégalérythème épidémique mais, chez l'enfant drépanocytaire, les manifestations sont variables : céphalées, asthénie, dyspnée, fièvre, signes d'infection respiratoire ou gastro-intestinale, CVO parfois sévère, éruption cutanée rarissime, SSA, AVC silencieux. Elle peut être asymptomatique. L'érythroblastopénie est mieux tolérée chez les patients SC ou S β ⁺ en raison de leur taux d'Hb plus élevé. Le diagnostic repose sur l'aggravation de l'anémie associée à une réticulopénie inférieure à 50 000/mm³. La positivité de la sérologie (IgM) et/ou de la *polymerase chain reaction* sanguine n'est pas nécessaire au diagnostic en urgence car leur résultat est tardif. Cette infection entraîne une immunisation définitive. L'infection est contagieuse et doit faire dépister et surveiller dans les jours suivants la fratrie drépanocytaire et les femmes enceintes de l'entourage non préalablement immunisées.

Transfusion sanguine en urgence

En cas de bonne tolérance, la transfusion ne doit pas être systématique et dépend du bénéfice/risque pour le patient (risque d'allo-immunisation, d'hyperhémolyse retardée) ainsi que des possibilités transfusionnelles (groupe sanguin rare, poly-immunisation antérieure) ; elle doit se discuter avec le pédiatre référent et l'Établissement français du sang (EFS). Une RAI négative de même qu'une épreuve de compatibilité négative ne signifient pas l'absence d'allo-immunisation et l'absence de risque transfusionnel.

En pratique, la transfusion doit être envisagée en cas d'anémie mal tolérée, d'Hb inférieure à 6 g/dl ou d'une chute de plus de 2 g/dl par rapport au taux de base, d'une réticulopénie inférieure à 50 000/mm³, d'une splénomégalie supérieure à 2 cm par rapport à la taille habituelle, d'une CVO réfractaire ou d'un STA sévère ou défaillance viscérale.

Les modalités pratiques de la transfusion de CGR ^[27,28] concernent :

- le type de CGR : CGR phénotypés, compatibilisés (délai nécessaire de 2 à 3 h) ; en cas d'urgence vitale : CGR O négatif selon disponibilité ; chez les sujets originaires d'Afrique, il existe un écart phénotypique avec les donneurs de sang (en France principalement originaires d'Europe) plus de groupes sanguins rares, et des phénotypes/génotypes variants dans les systèmes Rh et MNS ainsi que des autoanticorps fréquents et puissants avec un risque élevé d'allo-immunisation ; tout patient drépanocytaire doit avoir une carte de groupe sanguin facilement accessible avec un phénotypage étendu avant toute première transfusion ;
- la quantité de CGR à transfuser en millilitre : $\delta\text{Hb} (\text{Hb cible} - \text{Hb du patient}) \times 3,5 \times (\text{poids de l'enfant en kg})$; l'Hb cible = Hb base (max 10,5 g/dl), sauf en cas de SSA où Hb cible = 6–6,5 g/dl en raison du risque potentiel de relargage secondaire des GR séquestrés dans la rate ;
- durée : transfusion lente pendant quatre heures (sauf urgence vitale) ;
- en post-transfusionnel : le taux d'Hb et d'HbA doivent être contrôlés quelques heures après la transfusion (risque d'hyperviscosité sanguine si Hb > 11 g/dl ou Ht > 35 %) nécessitant parfois une saignée (5 ml/kg fait diminuer le taux d'Hb d'environ 1 g/dl).

Hyperhémolyse post-transfusionnelle retardée (DHTR) : un diagnostic à ne pas manquer

Une DHTR peut survenir dans plusieurs situations : réactivation d'un alloanticorps préexistant non détecté lors de la RAI (infrasérologique ou non détectable en raison de l'absence de l'antigène cible sur le panel de dépistage), ou mécanisme n'impliquant pas un anticorps antiérythrocytaire probablement en rapport avec l'état inflammatoire du patient.

L'allo-immunisation n'est pas rare en cas de drépanocytose : le risque est estimé à 30–50 % chez les patients adultes versus 5 % dans une population générale transfusée. Dans les études pédiatriques, l'allo-immunisation est d'environ 20 %^[29]. Elle varie d'un patient à l'autre en fonction des antécédents transfusionnels (nombre de transfusions antérieures, transfusions aiguës ou chroniques, antécédents d'hémolyse post-transfusionnelle retardée) et de l'état inflammatoire du patient au moment de la transfusion. Le risque d'hémolyse serait plus important en cas de transfusion ponctuelle.

Sur le plan clinique, la DHTR se caractérise par la survenue, plus de trois jours après une transfusion (classiquement 8 à 15 j après), de douleurs diffuses mimant une CVO ou d'un STA et de signes cliniques d'hémolyse (pâleur, ictère, urines foncées). Sur le plan biologique, il existe une chute du taux d'Hb (souvent en dessous du taux d'Hb prétransfusionnel lié à la destruction des hématies transfusées et autologues), une forte augmentation des lactates déshydrogénases (LDH), une réticulopénie et une hémoglobinurie^[30]. Toute CVO survenant dans les trois à 15 jours suivant une transfusion doit faire impérativement et systématiquement évoquer une DHTR car il existe un risque de décès. Le dosage de l'HbA est effondré et confirme le diagnostic. Les RAI peuvent mettre en évidence un alloanticorps ou un autoanticorps, mais elles sont inconstamment positives et ne doivent donc pas faire éliminer le diagnostic en cas de négativité.

Il ne faut surtout pas retransfuser le patient (sauf en cas de risque vital) car une nouvelle transfusion exacerbe le processus hémolytique et peut représenter un risque vital pour le patient. L'enfant doit être transféré dans un centre de référence disposant d'un service de réanimation. Les thérapeutiques, outre symptomatiques, associent selon les cas l'administration d'immunoglobulines polyvalentes, de corticoïdes intraveineux, d'érythropoïétine, des échanges plasmatiques et, de façon plus spécifique, du rituximab et plus récemment de l'éculizumab.

Après toute transfusion, une surveillance post-transfusionnelle rigoureuse est indispensable à « tous les niveaux de la chaîne » : éducation des patients à reconnaître les signes de DHTR et des médecins à y penser, réalisation systématique d'un dosage d'Hb et d'HbA en post-transfusionnel immédiat et de RAI trois semaines après, alerte de l'EFS si une nouvelle demande de sang lui parvient après une transfusion récente ou si les RAI se positivent.

Crises hépatiques

La prévalence des crises hépatiques (séquestration hépatique aiguë, CVO hépatique et cholestase intrahépatique aiguë) est estimée à 6 %^[31]. Leur gravité est variable, allant d'une douleur hépatique avec ictère à une défaillance multiviscérale. Biologiquement, elles peuvent entraîner une cytolyse, une augmentation des &ggr;GT, une cholestase, une insuffisance

hépatique (baisse taux de prothrombine), une insuffisance rénale. Elles nécessitent le plus souvent un échange transfusionnel en urgence.

Infection

La drépanocytose reste une maladie « infectieuse ». Les infections font courir un risque vital surtout chez les très jeunes enfants, altèrent le pronostic fonctionnel (os, poumons). Il existe un cercle vicieux entre infection et CVO par l'augmentation des cytokines, des leucocytes circulants, des molécules d'adhésion, de la fièvre et de la déshydratation. La susceptibilité aux infections est en relation avec l'hyposplénisme qui apparaît très tôt dès la première année de vie pour le phénotype SS, mais aussi avec une altération de la fonction des lymphocytes et du complément, du déficit de certains nutriments comme le zinc et beaucoup d'autres facteurs encore mal connus génétiques ou autres ^[32].

Les infections à pneumocoques ont grandement diminué grâce à l'antibioprophylaxie et aux vaccins mais n'ont pas disparu avec l'apparition de sérotypes non vaccinaux. Le risque relatif vis-à-vis de ce germe est multiplié par 49 dans le phénotype SS et par dix en cas de phénotype SC, avec une mortalité qui reste très élevée (27 % versus 4 % pour les enfants non drépanocytaires) ^[33]. Les infections à salmonelle non typhique (sepsis, os) sont une originalité de la drépanocytose même en l'absence de voyage. Elles ne sont pas prévenues par le vaccin antityphique. Il existe peu de données sur l'épidémiologie des infections à méningocoque mais celles-ci doivent être prévenues tôt par le vaccin quadrivalent ACYW et le vaccin antiméningocoque B. La disparition des infections sévères à Hib (*Haemophilus influenzae* de type b) est un très grand succès du vaccin mais de rares cas ont été constatés avec des sérotypes autre que B ou des souches non typables.

La prévention du risque infectieux passe aussi par l'éducation des familles en cas de fièvre (consultation rapide) et celle des médecins (protocole de prise en charge de l'enfant drépanocytaire fébrile). Le PNDS ^[11] liste les conduites à tenir en cas de fièvre isolée élevée selon les antécédents, l'âge, l'aspect clinique et les premiers examens complémentaires. L'hospitalisation s'impose chez le petit de moins de 3 ans très fébrile (> 38,5 °C), et quel que soit l'âge devant un aspect toxique, des signes biologiques (leucocytes > 30 000 ou < 5000/mm³, majoration de l'anémie, thrombopénie), un foyer pulmonaire ou une hypoxie, afin d'instaurer une antibiothérapie par voie intraveineuse à visée antipneumococcique, le plus souvent une céphalosporine de troisième génération (C3G). Dès que possible, il faut revenir à l'amoxicilline du fait du risque important de sélection de germes résistants avec une C3G et la récupération d'une bonne sensibilité des pneumocoques à la pénicilline. Quelques enfants peuvent être traités en ambulatoire sous réserve d'une réévaluation à 24 heures, de parents fiables, d'un accès facile

aux urgences, d'un foyer infectieux identifié et d'une première prise effective d'antibiotique antipneumococcique.

Dans tous les cas, il faut se donner toutes les chances d'identifier le site infecté (imagerie adaptée), le germe et sa sensibilité (prélèvements), et traiter par une antibiothérapie probabiliste rapidement bactéricide, à forte dose du fait des particularités pharmacocinétiques des patients, à adapter rapidement dès le résultat des cultures, et à arrêter dès que possible.

Infection ostéoarticulaire (IOA)

Les zones mal vascularisées par les phénomènes de vaso-occlusion et d'infarctus osseux font le lit des IOA par voie hématogène : l'ostéomyélite est plus fréquente que l'arthrite. Les salmonelles non typhiques prédominent en cas de SDM, sans doute favorisées par une translocation digestive, alors que *Kingella kingae* et *Staphylococcus aureus* sont majoritaires en population pédiatrique générale. Les IOA sont parfois à germes multiples et/ou multirésistants. Quel que soit le germe, elles sont rapidement progressives, agressives multifocales, délabrantes et source de séquelles. Leur diagnostic est difficile car leur symptomatologie mime une CVO. Il n'y a pas de marqueur biologique fiable et spécifique. L'imagerie n'est pas toujours discriminante : la radiographie précoce a peu d'intérêt, l'échographie peut localiser des abcès sous-périostés et aider la ponction, mais il peut exister des hématomes sous-périostés trompeurs dans les CVO. La scintigraphie ou la TEP-scan (tomographie par émission de positons-scan) peuvent avoir une utilité dans les suspicions d'infections multifocales. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est à privilégier pour le diagnostic différentiel et le bilan d'extension.

Il faut se donner rapidement les moyens de faire un diagnostic de certitude et une identification bactérienne : ponction d'abcès sous-périosté ou d'arthrite, hémoculture, coproculture. Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable : pédiatre référent, infectiologue, orthopédiste, radiologue, centre de la douleur et bactériologiste. Le traitement antibiotique est urgent, empirique à large spectre, incluant les salmonelles (cefotaxime ± aminoside ± ciprofloxacine), à posologie élevée, à adapter au(x) germe(s) dès l'identification, à la concentration minimale inhibitrice et aux dosages sériques des antibiotiques indispensables dans cette infection sévère. L'antibiothérapie doit s'accompagner d'une prise en charge orthopédique : évacuation-lavage du foyer. La durée du traitement antibiotique est très prolongée et adaptée à l'évolution. Il doit s'accompagner d'un programme transfusionnel de quelques mois afin de favoriser la cicatrisation et d'éviter de nouvelles CVO.

Accident vasculaire cérébral (AVC)

Il complique une vasculopathie cérébrale (voir infra « Principales complications chroniques : dépistage et traitement ») [34,35].

La survenue de tout signe neurologique aigu doit faire suspecter un AVC : déficit moteur, sensitif, sensoriel (trouble du langage, trouble de la vision, vertiges, surdité brusque), céphalées intenses, convulsions, troubles du comportement, coma.

Une suspicion d'AVC impose une angiographie par résonance magnétique (ARM) en urgence. Un scanner cérébral sans injection n'est indiqué qu'en l'absence de possibilité d'ARM, dans le but d'éliminer une hémorragie.

Si l'AVC est confirmé, le traitement est urgent par un échange transfusionnel en unité de soins intensifs ; en cas d'impossibilité, une transfusion sanguine est réalisée avec pour objectif un taux d'Hb égal à 10 g/dl. La thrombolyse est contre-indiquée car elle entraîne un risque de transformation hémorragique. À moyen terme, il faut mettre en place une rééducation motrice et/ou sensorielle, ainsi qu'une prévention des récurrences par un programme transfusionnel mensuel avec pour objectif une HbS inférieure à 30 %, ou par une greffe de moelle osseuse.

Complications ORL et ophtalmologiques aiguës

La survenue de vertiges aigus, d'une surdité brusque, d'une baisse brutale de l'acuité visuelle doivent faire éliminer en priorité un AVC. Dans la majorité des cas, elles sont une indication à réaliser un échange transfusionnel en urgence.

Nécrose médullaire aiguë : comment la reconnaître ?

La nécrose médullaire peut compliquer une infection à érythrovirus. Il faut évoquer ce diagnostic rare devant une CVO très sévère et la survenue brutale d'une hyperleucocytose avec érythromyélie puis pancytopénie et LDH très élevées. Seul le myélogramme confirme le diagnostic. Un échange transfusionnel est urgent afin d'éviter une défaillance multiviscérale par embolies graisseuses.

Principales complications chroniques : dépistage et traitement

Chez l'adolescent et chez l'adulte peuvent survenir les complications dégénératives liées aux microthromboses rénales, cardiaques, rétiniennes et osseuses. Les recommandations de la Haute Autorité de santé [11] recommandent « un bilan annuel pour dépister et traiter précocement

certaines complications spécifiques de la maladie. Il peut être effectué en hôpital de jour (HDJ). Le bilan annuel peut comprendre : un bilan biologique sanguin et urinaire ; une mesure de la saturation en oxygène par oxymètre de pouls ; à partir de 12–18 mois pour les formes SS et SBO : un Doppler transcrânien (DTC), à partir de 3 ans : une échographie abdominale, une radiographie de thorax ; à partir de 6 ans : une radiographie de bassin initiale à répéter en fonction de la clinique, une échographie cardiaque avec mesure des pressions artérielles pulmonaires ; à partir de 6 ans chez les enfants SC et à partir de 10 ans chez les enfants SS : un bilan ophtalmologique avec un ophtalmologiste expert en pathologie rétinienne qui pose l'indication d'une éventuelle angiographie rétinienne ; à partir de 6 ans : épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) à répéter en fonction de la clinique ».

Vasculopathie cérébrale

La physiopathologie de la vasculopathie cérébrale est complexe^[34]. Classiquement, elle est liée à une sténose progressive des grosses artères, surtout au niveau du système carotidien. Elle peut entraîner une occlusion des artères et/ou le développement d'un réseau de collatérales fragiles (Moya-Moya). Plus rarement, aucune lésion vasculaire n'est retrouvée et une ischémie peut survenir après une augmentation brutale de la viscosité sanguine ou en cas d'hypertension artérielle systolique, lors d'une baisse de la pression de perfusion (épisode anémique aigu, STA). La vasculopathie est favorisée par les turbulences du flux sanguin en rapport avec l'anémie et/ou une obstruction chronique des voies aériennes, qui accélèrent les vitesses au DTC.

Elle touche essentiellement les enfants SS et $S\beta^0$, avec un pic de fréquence entre 5 et 10 ans. En l'absence de prévention, l'AVC en est la complication majeure dont le risque est estimé entre 11 et 17 % avant l'âge de 20 ans. Elle peut se révéler par un déficit neurologique aigu focal, des infarctus silencieux ou infracliniques, plus rarement chez l'enfant par une hémorragie cérébrale brutale, et être responsable de séquelles motrices et/ou cognitives, voire entraîner le décès.

La vasculopathie doit être dépistée précocement par la réalisation d'un DTC annuellement à partir de l'âge de 12–18 mois chez l'enfant SS ou $S\beta^0$ (10 à 30 % auront un DTC pathologique avant l'âge de 10 ans selon les séries). Le DTC mesure, grâce à une sonde de 2 MHz, la moyenne des vitesses maximales au cours d'un cycle cardiaque, en fenêtre temporelle (polygone de Willis et artères cérébrales postérieures), occipitale (artères vertébrales et tronc basilaire) et maintenant cervical (carotide interne extracrânienne). Le DTC est normal lorsque toutes les vitesses moyennes sont inférieures à 1,7 m/s, limite lorsqu'au moins une vitesse est comprise entre 1,7 et 1,99 m/s, et pathologique si les vitesses moyennes sont supérieures à 2 m/s. L'accélération des

vitesse au DTC peut être le reflet d'une sténose artérielle ou d'une augmentation du débit sanguin sans sténose liée à une anémie chronique importante.

En cas d'accélération des vitesses ou de DTC incomplet ou non informatif, de suspicion d'AVC clinique, voire systématiquement à partir de 5 à 10 ans dans certains centres, la vasculopathie est explorée par la réalisation d'une ARM cérébrale qui objective une ou plusieurs sténoses artérielles, des anomalies parenchymateuses ischémiques de la substance blanche sous-corticale des territoires jonctionnels ou, plus rarement, des anomalies hémorragiques ou l'existence d'un Moya-Moya.

En présence d'une vasculopathie cérébrale, la prise en charge transfusionnelle a permis de réduire le risque cumulatif d'AVC à 1,9 % à 18 ans ^[35].

Dans tous les cas de DTC pathologique, est recommandée la mise en route rapide d'un programme transfusionnel. S'il existe une sténose artérielle à l'ARM, le programme transfusionnel est poursuivi ou une greffe géno-identique est réalisée. Si l'ARM est normale et si le DTC se normalise après quatre à six mois, il est possible d'effectuer un *switch* par HC à forte dose (25–30 mg/kg/j) sous réserve d'une bonne observance et de la surveillance impérative du DTC tous les trois mois (avec reprise du programme transfusionnel si récurrence de DTC pathologique). En cas de DTC limite avec ARM normale : mise en route d'un traitement par HC sous couvert d'un programme transfusionnel dans l'attente de son efficacité, et surveillance du DTC tous les trois mois. En cas de Moya-Moya, une revascularisation neurochirurgicale peut être discutée au cas par cas. La conduite thérapeutique n'est actuellement pas définie de manière collégiale en cas de découverte d'AVC silencieux à l'ARM (programme transfusionnel ? HC ?).

Ces progrès dans le dépistage de la vasculopathie cérébrale entraînent donc de manière indiscutable une augmentation de la fréquence des transfusions qui en ont grandement transformé le pronostic.

Néphropathie

L'atteinte rénale est fréquente et précoce, avec des conséquences très délétères chez l'adulte. L'atteinte tubulaire avec un défaut de concentration maximale des urines (hyposthénurie) est constatée dès les premières années ; elle favorise la déshydratation et l'énurésie souvent prolongée et handicapante pour l'enfant. La restriction hydrique est contre-indiquée dans la prise en charge de l'énurésie. L'atteinte glomérulaire est plus tardive, en partie en rapport avec l'hyperfiltration. Une microalbuminurie est recherchée systématiquement lors des bilans annuels (rapport microalbuminurie/créatininurie > 3 mg/mmol). La macroalbuminurie est à l'origine chez l'adulte d'une diminution de la filtration glomérulaire et de l'insuffisance rénale (terminale dans

12 % des cas). On manque de preuves d'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de l'HC sur l'évolution de l'albuminurie. La susceptibilité aux infections urinaires est mal expliquée chez ces patients. Une hématurie macroscopique douloureuse doit évoquer une nécrose tubulaire aiguë.

Rétinopathie ^[36]

La falciformation entraîne des occlusions vasculaires au niveau des artéioles précapillaires et des capillaires de la circulation périphérique de la rétine, avec pour conséquences des ischémies (aspect de « blanc sans pression » au fond d'œil [FO]). Secondairement, se développe une néovascularisation en bordure des territoires ischémiques. Une hypertrophie de l'épithélium peut faire suite à des hémorragies intrarétiniennes profondes (aspect de *black sunburst* au FO). La rétinopathie drépanocytaire proliférante a été classifiée en cinq stades selon l'échelle de Golberg allant des occlusions périphériques (stade 1) au décollement de la rétine (stade 5). La prévalence de la rétinopathie proliférante est six fois plus élevée et débute plus tôt chez les patients SC que chez les patients SS.

Le dépistage précoce de ces anomalies par examen du FO systématique et régulier est essentiel, complété au besoin par une angiographie à la fluorescéine. Le dépistage annuel des lésions doit débiter dès l'âge de 6 ans chez les enfants SC et doit être confié à un ophtalmologue connaissant bien la rétinopathie drépanocytaire.

La photocoagulation au laser est le traitement des zones ischémiques et des complexes néovasculaires.

Les enfants et les familles doivent être avertis des signes d'alerte pour consulter en urgence : apparition de point lumineux, de « mouches volantes », de vision floue unilatérale, de perte brutale de la vision d'un œil révélatrice d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine, où un échange transfusionnel en urgence peut améliorer le pronostic visuel. Des troubles visuels brutaux peuvent également être révélateur d'un AVC à éliminer.

Ostéonécrose

Il s'agit d'une manifestation osseuse chronique touchant préférentiellement la tête fémorale, qui a une vascularisation de type terminale, parfois bilatérale. La drépanocytose est la cause la plus fréquente d'ostéonécrose chez l'enfant, le plus souvent après 12 ans, pouvant être responsable de handicap. Un diagnostic et une prise en charge précoces limitent les séquelles. Elle se manifeste par une boiterie d'installation progressive, des douleurs de la hanche parfois trompeuses localisées au genou, décrites par les patients comme différentes de celles des CVO,

mais souvent il n'y pas ou peu de manifestations cliniques. À l'examen, il existe une douleur aux manœuvres de rotation externe et une limitation de la mobilité en abduction et rotation interne. L'ostéonécrose humérale entraîne une gêne fonctionnelle plus modérée avec une limitation de l'abduction.

Le dépistage se fait par une radio de bassin de face et de profil est recommandé à partir de l'âge de 6 ans ^[11], et l'IRM permet d'évaluer l'étendue de la nécrose et les risques de déformation de la tête.

Le traitement ^[37] est à discuter en milieu orthopédique spécialisé : limitation de l'appui et arrêt du sport, mise en décharge du membre inférieur, mise en traction. Une ostéotomie du bassin et une reconstruction peuvent être indiquées avant la fin de la croissance afin d'obtenir un gain de mobilité, une diminution de la douleur et de la gêne fonctionnelle. La chirurgie permet de remettre en charge les zones saines et de diminuer les contraintes sur les zones atteintes ; elle nécessite une hanche souple (période de traction préopératoire de plusieurs semaines). La mise en place d'une prothèse totale de hanche a peu d'indications chez l'enfant chez qui on privilégie un traitement conservateur.

Complications hépatobiliaires

L'hyperproduction de bilirubine non conjuguée par hyperhémolyse est responsable de lithiases pigmentaires, le plus souvent asymptomatiques. Peu calcifiées, elles sont invisibles à la radio, et l'échographie en permet le dépistage. Rares avant l'âge de 5 ans, 25 % des enfants drépanocytaires ont un risque de lithiase et 37 % de complication hépatobiliaire ^[31].

L'échographie abdominale réalisée systématiquement lors du bilan annuel ou en cas de douleur abdominale fébrile et/ou ictère permet le diagnostic de lithiase (ou de *sludge*) et de ses complications : colique hépatique, cholécystite aiguë, angiocholite avec sepsis possible, pancréatite biliaire. L'antibiothérapie doit être active sur les bacilles à Gram négatif et sur les anaérobies (céphalosporines de troisième génération + métronidazole, pipéracilline/tazobactam).

En cas de lithiase même asymptomatique, une cholécystectomie est proposée sans urgence après une préparation à l'anesthésie (hydratation et/ou transfusion), le plus souvent par voie coelioscopique.

Complications auto-immunes

Certains symptômes doivent faire rechercher une maladie auto-immune dont la fréquence semble plus élevée dans la maladie drépanocytaire : hépatites auto-immunes, cholangites ^[31].

Complications pulmonaires

Les complications pulmonaires aiguës (CVO thoracique, STA, pneumopathies infectieuses) et chroniques sont très fréquentes dans la maladie drépanocytaire et responsable d'une morbidité. L'asthme a une incidence comparable à la population générale, mais avec une morbidité importante du fait de l'augmentation du risque de survenue de CVO et de STA [38]. On constate plus d'hyperréactivité bronchique sans signe clinique d'asthme. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des bêta-2 mimétiques quel que soit leur durée d'action ni aux corticoïdes inhalés. La corticothérapie systémique reste controversée.

Un syndrome d'apnées obstructives du sommeil doit systématiquement être recherché car il est plus fréquent et plus sévère, à l'origine d'une hypoxie nocturne responsable de CVO nocturnes, de priapisme, d'altération du DTC et d'une asthénie diurne. Sa prise en charge est identique à celle des autres enfants.

L'HTAP, commune avec d'autres hémolyses chroniques, reste longtemps asymptomatique mais peut débuter dans l'enfance. Elle est diagnostiquée sur une accélération du flux de régurgitation tricuspide à l'échographie cardiaque.

Le bilan pulmonaire et sa périodicité dépendent de la symptomatologie clinique. Les EFR retrouvent souvent un trouble ventilatoire obstructif ; actuellement, elles sont réalisées à partir de 6 ans [11], ou en cas de symptomatologie respiratoire ou après un STA. Les radiographies de thorax doivent être limitées au diagnostic en urgence d'un STA ou d'une pneumopathie, et n'ont pas d'intérêt en bilan systématique.

Complications cardiaques

Les complications cardiaques varient en fonction du génotype, du degré d'anémie, de l'hémolyse et de la surcharge en fer. Contrairement à l'adulte, le cœur n'est pas considéré comme un organe cible de premier plan, en dehors de la cardiopathie dilatée hyperkinétique à fonction ventriculaire gauche normale (augmentation du débit cardiaque lié à l'anémie). Les complications ischémiques sont exceptionnelles ou sous-estimées. La surveillance de l'échographie cardiaque à partir de 6 ans [11] recherche principalement des signes d'HTAP ou déjà une altération de la fonction ventricule gauche, rarement une hypokinésie localisée.

Retard pubertaire chez le garçon

Un retard pubertaire de deux à trois ans est fréquemment observé chez le garçon et ne nécessite pas d'exploration particulière sauf s'il se prolonge. Il peut être source d'anxiété chez l'adolescent qu'il faut rassurer.

Difficultés de voies d'abord

Des difficultés de voies d'abord veineuses sont fréquemment observées, en particulier à partir de l'adolescence, chez des enfants ayant eu de nombreux prélèvements sanguins et/ou perfusions intraveineuses. Elles sont majorées par le froid et/ou une insuffisance d'hydratation. Elles peuvent retarder un traitement urgent et/ou compromettre un programme transfusionnel mensuel. Dans les cas sévères, la pose d'un cathéter central peut s'avérer nécessaire. Il est impératif de préserver le capital veineux en privilégiant autant que possible la voie orale.

Intensification thérapeutique et prévention des complications

Facteurs pronostiques de sévérité

Du fait de l'expression phénotypique hautement variable de la drépanocytose, de nombreux auteurs se sont attachés à rechercher un/des marqueurs cliniques, biologiques, radiologiques et/ou génétiques pronostiques de sévérité afin d'identifier précocement les enfants à haut risque de complications^[39]. Les marqueurs corrélés à un surrisque de complications sont : une première dactylite en dessous de l'âge de 1 an, un taux de leucocytes supérieur à 15 000/mm³, un taux bas d'HbF, des réticulocytes élevés, la coexistence d'un trait alphathalassémique, des vitesses accélérées au DTC.

Une intensification thérapeutique peut alors s'imposer par HC, transfusions/échanges transfusionnels chroniques, allogreffe de moelle osseuse, saignées (dans les formes SC) selon des modalités résumées dans le Tableau 4 .

Hydroxycarbamide

L'hydroxycarbamide (Siklos®, AMM européenne en 2007 ; ou Hydréa® utilisé antérieurement) est prescrite depuis 1995 chez l'adulte et l'enfant^[40] avec efficacité sous réserve d'une bonne observance. On estime qu'environ 50 % des enfants ont une drépanocytose sévère et

pourraient bénéficier de ce traitement. L'étude française EVADREP^[26] montre que 13,7 % des enfants sont traités par HC à 5 ans.

Malgré une variabilité interindividuelle, l'HC augmente l'expression de l'HbF, ce qui permet de diminuer la polymérisation de l'HbS. D'autres mécanismes ont été attribués à l'HC, la diminution de l'adhésion des GR avec l'endothélium, la réduction de l'activation des leucocytes et l'augmentation de monoxyde d'azote vasodilatateur. L'HC permet de réduire de manière significative la fréquence des CVO et des STA, le nombre et la durée des hospitalisations ainsi que les besoins transfusionnels. Sur le plan biologique, l'HC augmente le taux d'Hb d'environ 0,5 à 1 g/dl, le volume globulaire moyen et diminue le nombre des neutrophiles, ce qui peut être un indicateur d'observance.

Indications

Selon l'AMM européenne, l'HC est « indiqué dans la prévention des CVO douloureuses récurrentes y compris celle du STA chez l'enfant âgé de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique ». En pratique, le traitement est instauré si l'enfant a présenté plus de trois CVO avec hospitalisation dans l'année précédente, ou plus de deux STA, ou après une seule CVO ou un seul STA très sévères. L'HC est aussi prescrit si l'Hb de base est inférieure à 7 g/dl, ou afin d'améliorer la circulation cérébrale en cas de DTC limite sans anomalie à l'ARM cérébrale. Aux États-Unis, l'HC est proposé à tous les nourrissons de plus de 9 mois indépendamment de la gravité de la maladie pour éviter la dégradation des organes.

Modalités

L'HC est débuté, après information des parents, dans un centre de référence ou de compétence, après correction d'une éventuelle carence martiale, à la posologie de 15 mg/kg/j, puis augmentée par paliers de 2,5 à 5 mg/kg par jour après vérification de la NFS jusqu'à la dose d'entretien de 20 à 25 mg/kg par jour, rarement jusqu'à 30, sous surveillance hématologique. En cas de toxicité hématologique (neutrophiles $< 2000/\text{mm}^3$; plaquettes $< 80\ 000/\text{mm}^3$; Hb $< 4,5$ g/dl; réticulocytes $< 80\ 000/\text{mm}^3$ si Hb < 9 g/dl), le traitement doit être temporairement arrêté jusqu'à normalisation, puis repris à dose réduite. Il est recommandé de vérifier les fonctions hématologique, rénale et hépatique deux semaines après toute augmentation de dose puis tous les deux à trois mois. La durée de traitement dépend de l'état clinique et hématologique de l'enfant; il est en général poursuivi pendant plusieurs années.

Les effets secondaires chez l'enfant sont, par ordre de fréquence, une neutropénie, une thrombopénie, une anémie, toutes réversibles. Ont également été rapportées des céphalées, des

réactions cutanées (pigmentation unguéale, sécheresse cutanée) et une prise de poids. La fertilité des hommes peut être affectée pendant le traitement (oligospermie et azoospermie réversibles, réversibilité non étudiée chez l'enfant) ; ces anomalies peuvent également être liées à la sévérité de la drépanocytose. Ainsi, une cryopréservation de sperme est proposée avant l'instauration du traitement chez le garçon pubère. La tolérance à long terme est bonne ; il n'a pas été observé d'effet néfaste sur la croissance ni de survenue de cancers secondaires.

L'HC est très efficace et constitue une des avancées majeures du traitement. Une bonne observance est primordiale mais parfois difficile. Elle peut être améliorée grâce à l'éducation thérapeutique (notamment par l'utilisation de la mallette Drepacure conçue par le groupe de travail éducation thérapeutique de la filière MCGRE ^[12]), par l'utilisation d'un pilulier et par la réalisation d'un travail de fond sur les représentations et les répercussions psychiques de la maladie.

Programme transfusionnel

À l'heure actuelle, environ 40 à 50 % des enfants (65 à 70 % pour les formes SS/Sβ⁰) ont été transfusés au moins une fois ^[26,29]. Il faut distinguer les enfants transfusés ponctuellement pour une complication aiguë (CVO ou STA sévère, AVC, priapisme résistant, anémie aiguë) des enfants transfusés régulièrement car le risque d'allo-immunisation semble différent. Dans la cohorte EVADREP ^[26], 13,2 % des enfants sont sous un programme transfusionnel à 5 ans.

L'objectif est soit de maintenir un taux d'Hb de base au-dessus de 8 g/dl en apportant des érythrocytes par des transfusions régulières de CGR (SSA récidivantes), soit d'abaisser le taux d'HbS en dessous de 40 % voire de 30 % en apportant de l'HbA par des échanges transfusionnels ou saignée-transfusion (préanesthésie générale > 1 h ou avec risque d'hypoxie, CVO et/ou STA récidivants malgré un traitement par HC bien conduit, ou vasculopathie cérébrale en prévention du risque d'AVC).

Les échanges transfusionnels manuels programmés sont réalisés en HDJ et comprennent : après une hydratation par voie orale ou intraveineuse, une saignée initiale de 5 à 10 ml/kg compensée en isovolume par du sérum physiologique en 30–45 minutes, suivie d'un échange (saignée compensée par un CGR) de 40 à 50 ml/kg pendant trois à quatre heures. L'échange peut être réalisé par érythraphérèse sur machine chez l'enfant plus grand.

Les transfusions chroniques entraînent un risque d'hémochromatose, donc les conséquences sont essentiellement hépatiques chez les patients drépanocytaires, à surveiller par le dosage de la ferritine sérique mais surtout par l'IRM en T2*. Le recours à des érythraphérèses plutôt qu'à des échanges manuels diminue ce risque.

Greffe de moelle osseuse

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (allogreffe géno-identique à partir d'un prélèvement de moelle osseuse ou de sang de cordon familial) permet la guérison clinique de la drépanocytose mais pas de toutes les séquelles. Elle ne concerne qu'une minorité de patients, en pratique des enfants ayant un donneur AA ou AS et HLA-identique dans la fratrie (même père, même mère). Il persiste des risques infectieux en période d'induction ou de réaction du greffon contre l'hôte pouvant aller jusqu'au décès. La greffe est actuellement réservée aux enfants atteints d'une forme sévère de drépanocytose (vasculopathie cérébrale, échec d'un traitement par HC).

La décision d'un tel traitement se prend après discussion multidisciplinaire impliquant médecins référents, transplantateurs, psychologues ; elle nécessite une évaluation des parents et des enfants (donneur et receveur) par un « comité d'experts donneur vivant » et l'enregistrement du consentement des parents par le magistrat du tribunal de grande instance.

Programme de saignées en cas de drépanocytose SC

Les saignées itératives permettent de diminuer le taux d'Hb (et donc l'hyperviscosité) via l'instauration d'une carence martiale. Les indications des saignées sont plus restreintes chez l'enfant que chez l'adulte : drépanocytose SC avec complications neurosensorielles (vertiges, surdité brusque, céphalées chroniques), rétinopathie ou des CVO/STA récidivants, associés à un taux d'Hb de base élevé, supérieur à 12 g/dl. Un taux d'Hb de base élevé sans symptomatologie clinique n'est pas une indication.

Chez l'enfant, il est conseillé de réaliser la saignée dans une unité d'HDJ permettant une surveillance adéquate en raison du risque de malaise.

Particularités des formes SC versus SS ^[41]

Chez les patients SC, l'hyperviscosité et la déshydratation cellulaire jouent un rôle important dans la survenue des complications. Parmi les SDM, l'anomalie SC ne doit pas être classée comme moins grave mais différente.

Les complications sont moins fréquentes que chez les patients SS/Sβ⁰. Ainsi, avant l'ère du dépistage néonatal, le diagnostic de la drépanocytose SC pouvait être retardé. L'anémie est peu importante, autour de 10–11 g/dl, le pourcentage d'HbF est augmenté jusqu'à 8 %, les signes d'hémolyse sont modérés avec des LDH subnormales. La durée de vie des globules rouges est le

double de celle des patients SS. Les hospitalisations et les transfusions sont plus rares. Le risque de SSA avec possibilité de récurrence existe mais est cinq fois moins élevé. Les AVC sont extrêmement rares, les DTC lorsqu'ils sont faits montrent des vitesses normales sous réserve de leur interprétation avec les normes des enfants SS/Sβ⁰.

Les nécroses osseuses avasculaires sont plus fréquentes, ainsi que les rétinopathies prolifératives qui sont aussi plus précoces.

Futur

Études de recherche clinique

Des études sont actuellement en cours sur l'intérêt de l'échographie pulmonaire pour le diagnostic précoce du STA, afin d'éviter la multiplication des radiographies thoraciques.

Des thérapeutiques innovantes sont actuellement au stade de la recherche. Il s'agit de la thérapie génique (en France, une étude de phase III va débuter prochainement), de l'allogreffe de moelle osseuse à partir d'un donneur haplo-identique chez l'adolescent et l'adulte (programme hospitalier de recherche clinique [PHRC] en cours), de l'amélioration des méthodes de conditionnement de greffe (PHRC avec un conditionnement réduit en cours), de l'utilisation de médicaments innovants ayant de nouvelles cibles thérapeutiques (affinité de l'Hb pour l'oxygène, leucocytes, hémostase, antioxydants, monoxyde d'azote, etc.).

Avenir

Un des challenges futurs est de repérer très précocement les enfants à haut risque de maladie sévère afin qu'ils puissent bénéficier d'une intensification thérapeutique adaptée, et ceux à risque de complications transfusionnelles (allo-immunisation, DHTR). Cela nécessite d'approfondir les connaissances sur la physiopathologie de la maladie et les mécanismes de développement des principales complications.

Une autre voie de recherche est la prévention des complications organiques chroniques pour améliorer l'avenir des adultes.

Il faut continuer d'améliorer la prise en charge de la douleur par une utilisation personnalisée des différents antalgiques majeurs de type morphinique. Il est nécessaire de dépister précocement d'éventuelles difficultés cognitives et de généraliser le soutien psychologique de l'enfant et de sa famille dès l'annonce de cette maladie dont on connaît l'importance des intrications psychiques et culturelles dans l'apparition ou la pérennisation de certaines complications, en particulier douloureuses.

- La drépanocytose (ou syndrome drépanocytaire majeur) est une maladie génétique qui affecte tous les organes et nécessite une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire, tant sur le plan médical, chirurgical que psychosocial.
- Le dépistage néonatal a permis une diminution de la morbidité chez l'enfant, par la mise en place dès les premiers mois de vie d'une antibioprofylaxie par pénicilline V orale, l'adaptation du calendrier vaccinal en particulier pneumococcique, le dépistage de la vasculopathie cérébrale grâce au Doppler transcrânien, et l'éducation thérapeutique des familles et des soignants.
- Le risque infectieux est particulièrement important vis-à-vis du pneumocoque et des salmonelles, et est responsable de tableaux invasifs sévères potentiellement fulminants de localisations variées (sepsis, méningite, pneumonie, ostéomyélite).
- Les crises vaso-occlusives peuvent être responsables de douleurs intenses qui nécessitent l'administration rapide et personnalisée d'antalgiques majeurs de type morphinique.
- La transfusion sanguine doit se discuter en fonction du rapport bénéfice/risque pour le patient en raison du risque d'allo-immunisation, d'hyperhémolyse retardée, ainsi que des possibilités transfusionnelles.
- L'hydroxycarbamide constitue une avancée majeure dans le traitement des formes sévères, en particulier sur le plan vaso-occlusif.
- Grâce à la recherche, les futurs challenges sont la prévention des complications organiques chroniques afin d'améliorer l'avenir des adultes, d'étendre les indications de greffe de moelle, et de généraliser le soutien psychologique de l'enfant et de sa famille dès l'annonce de cette maladie dont on connaît l'importance des intrications psychiques et culturelles.

Déclaration de liens d'intérêts

les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Saraf SL., Molokie R.E., Nourai M., Sable C.A., Luchtman-Jones L., Ensing G.J. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. *Paediatr Respir Rev* 2014; **15**: 4–12.
- [2] Gomes E, Castelbon K., Goulet V. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979-2010). *Bull Epidemiol Hebd* 2012; n° **27-28**.
- [3] Couque N, Girard D., Ducrocq R., Boizeau P., Haouari Z., Missud F. Improvement of medical care in a cohort of newborns with sickle-cell disease in North Paris: impact of national guidelines. *Br J Haematol* 2016; **173**: 927–937.

- [4] Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatr Blood Cancer* 2013; **60**: 1482–1486.
- [5] Labie D, Elion J. Génétique et physiopathologie de la drépanocytose In: Girot R.Bégué P.Galactéros F. La drépanocytose 2003;Paris:John Libbey Eurotext; 1–11.
- [6] AFDPHE Dépistage néonatal de la drépanocytose. Rapport 2017. www.afdphe.org.
- [7] Lobitz S, Telfer P. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol* 2018; **183**: 648–660.
- [8] Kuznik A, Habib A.G., Munube D., Lamorde M. Newborn screening and prophylactic interventions for sickle cell disease in 47 countries in sub-Saharan Africa: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res* 2016; **16**: 304.
- [9] Maier-Redelsperger M, Bardakdjian-Michau J., Neonato M.G., Girot R. Diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires In: Girot R.Bégué P.Galactéros F. La drépanocytose 2003;Paris:John Libbey Eurotext; 13–29.
- [10] Nguyen-Khoa T, Mine L. Sickle SCAN™ (BioMedomics) fulfills analytical conditions for neonatal screening of sickle cell disease. *Ann Biol Clin* 2018; **76**: 416–420.
- [11] Haute Autorité de santé Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare (PNDS). Janvier 2010..
- [12] MCGRE Filière de santé maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse. <https://filiere-mcgre.fr>.
- [13] Martin OO., Moquist K.L., Hennessy J.M., Nelson S.C. Invasive pneumococcal disease in children with sickle cell disease in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Blood Cancer* 2018; **65**: 1:e26713 .
- [14] Obaro SK., Iroh Tam P.Y. Preventing infections in sickle cell disease: the unfinished business. *Review. Pediatr Blood Cancer* 2016; **63**: 781–785.
- [15] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020 <http://solidarites-sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal>..
- [16] Quinet B. Actualités vaccinales chez l'enfant porteur d'une drépanocytose. *MT Pediatr* 2017; **20**: 269–275.
- [17] Dixit R, Nettem S., Madan S.S., Kyaw Soe H.H., Abas A., Vance L.D. Folate supplementation in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**3**:CD011130 .
- [18] Strouse JJ., Takemoto C.M., Keefer J.R., Kato G.J., Casella J.F. Corticosteroids and increased risk of readmission after acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2008; **50**: 1006–1012.
- [19] Soe HH., Abas A.B., Than N.N., Ni H., Singh J., Said A.R. Vitamin D supplementation for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**1**:CD010858 .
- [20] Runel-Beliard C, Lesprit E., Quinet B., Grimprel E. Sickle cell children travelling abroad: primary risk is infection. *J Trav Med* 2009; **16**: 253–257.

- [21] Oniyangi O, Omari A.A. Malaria chemoprophylaxis in SCD. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**4**:CD003489 .
- [22] Lerner A, Odièvre M.H. Quel accompagnement psychologique dans le suivi des enfants atteints de drépanocytose ?. *MT Pédiatr* 2017; **20**: 285–294.
- [23] Fournier-Charrière E, Tourniaire B et le groupe PEDIADOL Douleur de l'enfant – L'essentiel. www.pediadol.org..
- [24] Pondarré C, Guitton C., Hau I., Ngo J., Thuret I. Prise en charge pratique des complications aiguës de la drépanocytose chez l'enfant. *Perfect Pédiatr* 2018; **1**: 237–248.
- [25] Jain S, Bakshi N., Krishnamurti L. Acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2017; **30**: 191–201.
- [26] Brousse V, Arnaud C., Lesprit E., Quinet B., Odièvre M.H., Etienne-Julan M. Evaluation of outcomes and quality of care in children with sickle cell disease diagnosed by newborn screening: a real-world nation-wide study in France. *J Clin Med* 2019; **8**: 1594.
- [27] Odièvre MH., Peyrard T. Les particularités de la transfusion sanguine chez l'enfant atteint de drépanocytose. *MT Pédiatr* 2017; **20**: 254–264.
- [28] Haute Autorité de santé Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. Recommandations de bonne pratique. Novembre 2014..
- [29] Allali S, Peyrard T., Amiranoff D., Cohen J.F., Chalumeau M., Brousse V. Prevalence and risk factors for red blood cell alloimmunization in 175 children with sickle cell disease in a French university hospital reference centre. *Br J Haematol* 2017; **177**: 641–647.
- [30] de Montalembert M, Dumont M.D., Heilbronner C., Brousse V., Charrara O., Pellegrino B. Delayed hemolytic transfusion reaction in children with sickle cell disease. *Haematologica* 2011; **96**: 801–807.
- [31] Allali S, de Montalembert M., Brousse V., Heilbronner C., Taylor M., Brice J. Hepatobiliary complications in children with sickle cell disease: a retrospective review of medical records from 616 patients. *J Clin Med* 2019; **8**: 1481.
- [32] Brousse V, Buffet P., Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. *Br J Haematol* 2014; **166**: 165–176.
- [33] Oligbu G, Fallaha M., Pay L., Ladhani S. Risk of invasive pneumococcal disease in children with sickle cell disease in the era of conjugate vaccines: a systematic review of the literature. *Br J Haematol* 2019; **185**: 743–751.
- [34] Corvest V, Blais S., Dahmani B., De Tersant M., Etienney A.C., Maroni A. Vasculopathie cérébrale chez l'enfant drépanocytaire : points clés et nouveautés. *Arch Pédiatr* 2018; **25**: 63–71.
- [35] Bernaudin F, Verlhac S., Arnaud C., Kandem A., Chevret S., Hau I. Impact of early transcranial doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 2011; **117**: 1130–1140.
- [36] Pahl DA., Green N.S., Bhatia M., Chen R.W. New ways to detect pediatric sickle cell retinopathy: a comprehensive review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; **39**: 618–625.

- [37] Gatin L, Rogier de Mare A., Mary P., Vialle R., Damsin J.P. Osteonecrosis of the femoral head: a proposed new treatment in homozygous sickle cell disease. *Hemoglobin* 2016; **40**: 1–9.
- [38] Pincez T, Calamy L., Germont Z., Lemoine A., Lopes A.A., Massiot A. Pulmonary complications of sickle cell disease in children. *Arch Pediatr* 2016; **23**: 1094–1106.
- [39] Brousse V, El Hoss S., Bouazza N., Arnaud C., Bernaudin F., Pellegrino B. Prognostic factors of disease severity in infants with sickle cell anemia: a comprehensive longitudinal cohort study. *Am J Hematol* 2018; **93**: 1411–1419.
- [40] Cannas G, Poutrel S., Thomas X. Hydroxycarbamide: from an old drug used in malignant hemopathies to current standard in sickle cell disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; **9**:e2017015 .
- [41] Rezende PV., Santos M.V., Campos G.F., Vieira L.L., Souza M.B., Belisario A.R. Clinical and hematological profile in a newborn cohort with hemoglobin SC. *J Pediatr* 2018; **94**: 666–672.

Tableau 1 Phénotype des principaux syndromes drépanocytai res majeurs (enfant âgé de plus de 18 mois).						
	Normal	Porteur sain	Syndrome drépanocyt aire majeur			
<i>Génotype</i>	AA	AS	SS	SC	<i>Sβ⁰Thal</i>	<i>Sβ⁺Thal</i>
Numération formule sanguine						
Hb (g/dl)	12–16	12–16	6–10	10–12	7–11	9–12
Rétics (x10 ⁹ /l)	50–100	50–100	200–600	100–200	200–400	100–250
VGM (fl)	80–100	80–100	80–100	70–90	60–80	65–95
EpHb		HbA toujours s > HbS	HbA absente	HbA absente	HbA absente	
HbS (%)	0	35–40	80–95	50	80–90	55–90
HbC (%)	0	0	0	45	0	0
HbA (%)	> 95	60–65	0	0	0	1–25
HbF (%)	< 1	< 1	5–20	1–7	5–15	5–15

Tableau 2 Schéma de vaccination renforcé chez l'enfant drépanocytaire (hors rattrapage).

Proposition de calendrier vaccinal chez le drépanocytaire (hors rattrapage) – MH Odièvre - Novembre 2019

	> M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M11	M12	M15	M18	M24	A6	A7	A11	A12	A16	A25	A45
BCG	x																		
DTCaPHibHB		x		x				x											
DTCaP [a]													x						
dTcaP															x			x	
dTP																			x
Pneumocoque conjugué		x	x	x				x											
Pneumocoque 23 valences												x		x					
Méningocoque B			x		x					x									
Méningocoque C conjugué					x														
Méningocoque ACYW									x		x		x		x		x	/5 ans	
Rougeole Oreillons Rubéole									x		x								
Grippe tétravalent																			
Hépatite A										x									

> M6 : 2 doses à 1 mois d'intervalle en primovaccination, puis 1 dose/an

Tableau 3 Signes cliniques imposant une consultation hospitalière en urgence.
Fièvre
- Fièvre > 38,5 °C chez un enfant d'âge < 3 ans- Fièvre > 39,5 °C chez un enfant d'âge > 3 ans- Fièvre avec signes de gravité (frissons, teint gris, asthénie, pâleur, purpura, geignements, troubles de conscience, troubles digestifs)- Fièvre chez un enfant splénectomisé
CVO grave
- Caractère multifocal (≥ 3 localisations)- CVO à risque d'hypoventilation (thoracique ou vertébrale ou abdominale avec météorisme)- Signes respiratoires (toux, polypnée, dyspnée, anomalie auscultatoire, désaturation)- Fièvre élevée > 38,5 °C ou signes inflammatoires locaux- Signes évocateurs d'anémie aiguë, pâleur, atonie, ictère, splénomégalie inhabituelle- Signes neurologiques- Durée de la CVO depuis > 48 h- Échec des antalgiques (bien pris) au domicile
Toute CVO survenant dans les 2 à 3 semaines après une transfusion (traduit un syndrome d'hémolyse post-transfusionnelle retardée)
Signes d'anémie aiguë ou augmentation du volume de la rate
Toute manifestation neurologique
Priapisme

CVO : crise vaso-occlusive.

Tableau 4 Différentes modalités d'intensification thérapeutique chez l'enfant atteint de drépanocytose : indications et effets secondaires potentiels.

	Modalités	Indications	Effets secondaires potentiels
Hydroxycarbamide	Quotidien Préventif Enfant > 2 ans	CVO \geq 3/an STA \geq 2Hors AMM :DTC limiteHb base < 7 g/dl	Efficacité selon observance Pancytopénie réversible Prise de poids, céphalées Réactions cutanées Chez l'homme : fertilité ? Chez la femme : grossesse contre-indiquée
Transfusion ou échange transfusionnel ponctuels	En urgence ou semi-urgence	CVO sévère STAAVC Anémie aiguë	Difficulté obtention CGR (groupe rare poly-immunisations) Allo-immunisation Hyperhémolyse retardée
	Programmé	Préopératoire si AG > 1 h	
Transfusions	Mensuelles Préventif	SSA récidivantes DTC anormal CVO et/ou STA malgré HC	Difficulté obtention CGR (groupe sanguin rare, poly-immunisation, antécédent hyperhémolyse retardée) Difficultés de voie abord veineuse Surcharge en fer
Échanges transfusionnels	Mensuels Préventif	Vasculopathie cérébrale CVO et/ou STA malgré HC	
Greffe de moelle osseuse	Si donneur HLA-compatible dans la fratrie	Vasculopathie cérébrale Échec HC	Échec Décès Fertilité
Saignées	Mensuelles Préventif Forme SC	Hb base > 12 g/dl avec :- complications neurosensorielles ou-rétinopathie ou- CVO et/ou STA	Malaise lors de la saignée Difficultés de voie abord veineuse

HLA : *human leucocyte antigen* ; CVO : crises vaso-occlusives ; STA : syndrome thoracique aigu ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; DTC : Doppler transcrânien ; Hb : hémoglobine ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AG : anesthésie générale ; SSA : séquestration splénique aiguë ; HC : hydroxycarbamide.

Figure 1 Principaux phénomènes d'adhérence des globules rouges (GR) à l'endothélium.

Figure 2 Les trois types de complications aiguës.

Figure 3 Arbre décisionnel. Démarche diagnostique et thérapeutique devant une crise vaso-occlusive (CVO). AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; EVA : échelle visuelle analogique ; EpHb : électrophorèse de l'hémoglobine ; EVENDOL : échelle d'évaluation enfant douleur ; FR : fréquence respiratoire ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; i.v. : intraveineuse ; IVL : intraveineuse lente ; IVSE : intraveineuse à la seringue électrique ; MEOPA : mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote ; NFS : numération formule sanguine ; PCA : *patient controlled analgesia* ; p.o. : per os ; RAI : recherche d'agglutinines irrégulières ; SP : sérum physiologique.