

Les enfants avec une drépanocytose – un mémento pour le pédiatre

Cécile Jérôme Choudja****

Résumé

La drépanocytose est une maladie génétique fréquente à transmission autosomique récessive qui touche la chaîne Beta de l'hémoglobine. Elle est caractérisée par une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S qui polymérise et cristallise avec pour conséquence la rigidification du globule rouge et sa moindre déformabilité. Il existe plusieurs formes de drépanocytoses (SS, SC, S Bêta, etc.). Les drépanocytoses sont des maladies hémolytiques chroniques qui se manifestent par 3 types d'accidents aigus surajoutés: anémies graves, infections bactériennes graves et accidents ischémiques vaso-occlusifs (AVO) secondaires aux conflits entre les petits vaisseaux et les globules rouges trop peu déformables. Des complications organiques diverses peuvent survenir. Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine que de nombreux laboratoires peuvent réaliser. Le traitement est principalement préventif et symptomatique (antibioprophylaxie, vaccinations, éducation sur la douleur, transfusion, antalgie, hydroxy urée, supplémentation en acide folique) et curatif dans des situations plus rares (greffe de moëlle osseuse ou de sang de cordon intrafamiliale), principalement en cas de vasculopathie cérébrale. Le pronostic dépend de la forme clinique imprévisible et variable et reste grave malgré une espérance de vie aux alentours de 50 ans dans les pays occidentaux.

Introduction

Maladie grave, encore méconnue, alors qu'elle a été reconnue priorité de santé publique par l'Union Africaine, l'UNESCO, l'OMS et l'ONU entre 2005 et 2008, la drépanocytose, du grec drepanon (faucille), encore appelée anémie falciforme ou sickle cell disease (SCD) ou **SS**, est la plus **fré-**

quente des **maladies génétiques** au Monde. 100 à 150 millions de personnes sont transmetteurs sains et 300 000 à 400 000 enfants naissent par an dans le monde avec la drépanocytose. Cette maladie fragilise le patient par la **douleur**, les **infections** et la **fatigue** qu'elle entraîne.

A l'origine la drépanocytose s'est développée dans les pays du sud et s'est répandue au long des siècles par les migrations forcées ou volontaires et le brassage des populations. Jusqu'aux années 1980 elle était rare en Suisse. Les **migrations, l'adoption** confrontent actuellement les soignants à cette maladie, qui met en jeu **divers aspects complexes** (multiorganique, préventif, thérapeutique et éducatif, scolaire et professionnel, psychologique et culturel). En 2012 à Lausanne, une quarantaine d'enfants sont suivis au CHUV en hématologie pédiatrique, autant à Genève. Les données sont probablement similaires pour la Suisse alémanique. Les soins sont ensuite assurés en hématologie adulte avec souvent plus de patients perdus de vue.

Génétique et physiopathologie

La drépanocytose est une maladie génétique de **transmission autosomique** récessive due à une mutation unique (monogénique) du gène de la bêtaglobine situé sur le chromosome 11. L'hémoglobine normale A est remplacée par l'hémoglobine S (HbS).

Les molécules d'HbS ont la propriété de se polymériser lorsqu'elles sont désoxygénées (froid, déshydratation), formant ainsi des fibres qui déforment le globule rouge (GR) en forme de faucille rigide avec une capacité moindre à transporter l'oxygène. Ces GRs sont détruits plus facilement et prématurément, ce qui est à l'origine d'une **anémie hémolytique**. Cette destruction a lieu principalement dans la rate et provoque une **asplénie fonctionnelle**, avec parfois une splénomégalie en rapport avec une séquestration splénique. La viscosité du sang est

augmentée par ces GRs, ce qui provoque des lésions sur l'endothélium vasculaire à l'origine de perturbation ou blocage du flot sanguin (vaso-occlusion). Il existe également une composante inflammatoire.

Epidémiologie dans le monde et en Suisse

La prévalence du **trait drépanocytaire (AS)** en Europe est estimée à environ 1/150, en Afrique centrale et de l'ouest (15–25%), dans les DOM d'Amérique (10–12%) et selon les régions méditerranéennes (1–15%), une forte prévalence est observée dans les zones étant ou ayant été impaludées, cette anomalie offrant une protection contre le neuropaludisme. En France, 200 à 230 enfants naissent avec la drépanocytose par an.

Pour connaître quelques chiffres disponibles en Suisse (selon 4^{ème} plateforme Suisse sur les hémoglobinopathies) mais non publiés, s'adresser directement à l'auteur.

Symptomatologie et complications

En anglais, la différence est faite entre «SCA» (sickle cell anemia) et «SCD», sickle cell disease. La «SCA» est la forme la plus fréquente de drépanocytose avec les homozygotes (couramment appelés «SS») qui sont malades et présentent un syndrome drépanocytaire à expression variable et les hétérozygotes (couramment appelés «AS»), porteurs sains du trait drépanocytaire. La «SCD» est composée de tous les autres génotypes causant le syndrome clinique (HbSC, HbSβthal⁰, HbSβthal^{*}).

Les manifestations cliniques peuvent être séparées en atteintes aiguës, chroniques et séquellaires. Le message de cet article n'est pas de faire une liste exhaustive de toutes les complications possibles de la maladie mais plutôt d'en avoir une vision globale.

Aussi nous vous proposons de retenir que *tous les organes* peuvent être touchés, vu qu'il s'agit d'une maladie du sang avec un retentissement vasculaire. Le *tableau 1* permettra de retenir les **symptômes clés et fréquents** que sont:

- la **douleur** des crises vaso occlusives (CVO) principalement osseuses (rachis, thorax, membres), du type dactylite clas-

* Unité d'hématologie oncologie pédiatrique, Bugnon 46, CHUV 1011 Lausanne

** Unité d'éthique, Bugnon 21, CHUV 1011 Lausanne

***Département de pédiatrie, Hôpital du Valais, Réseau Santé Valais, Sion

- sique chez le nourrisson, mais aussi abdominales et plus rarement priapisme, infarctus rénal et thoracique aigu.
- **l'anémie**, en particulier l'anémie aiguë sévère arégénérative des crises aplastiques, liées aux parvovirus B19. Elle peut aussi être la conséquence d'une séquestration splénique, surtout chez le petit enfant, à évoquer devant des douleurs abdominales ou une splénomégalie inhabituelle.
 - **la fièvre**, à rechercher devant les symptômes précédemment décrits (et réciproquement) et pouvant être le signe d'appel d'une infection grave; à redouter en particulier les septicémies à pneumocoques et l'ostéomyélite à salmonelles.
- Le risque bactérien est majoré (pneumocoque, haemophilus, salmonelle, mycoplasme).
- La *croissance staturo pondérale* est à surveiller étroitement.
- L'hémolyse chronique est à l'origine de *lithiases vésiculaires* classiques.
- Les *atteintes vasculaires évolutives* sont représentées par les rétinopathies, artériopathies cérébrales classiques chez l'enfant (penser à l'accident vasculaire cérébral même si sa prévention est actuellement rendue possible par la réalisation précoce
- du doppler transcrânien et la mise en route d'un programme transfusionnel en cas de risque élevé), et moins fréquemment les ischémies rénales, et hépatiques, les myocardiopathies (l'anémie chronique ayant déjà un retentissement échocardiographique chez l'enfant) et les ulcères de jambes (plûtôt chez l'adulte).
- Les séquelles*, en principe chez l'adulte, sont importantes à connaître, car elles font mesurer la gravité de la maladie et l'importance d'agir dans la période pédiatrique pour les limiter au maximum. Il s'agit principalement de séquelles de nécroses antérieures (atteintes osseuses aseptiques des

A	Antibiotique. La pénicilline est donnée à partir de 2 mois jusqu'à 5 ans au moins à visée prophylaxique.
B	B 19. L'infection à parvovirus B19 est à rechercher devant une anémie sévère arégénérative et se traite de manière symptomatique avec la plupart du temps un besoin transfusionnel.
C	Conseil génétique. Il est à proposer dès que possible dans le suivi.
D	Douleur. Si les parents ne connaissent pas forcément le nom de la maladie, ils savent que c'est une maladie qui fait mal.
E	Ecole. La vie quotidienne peut être améliorée par de nombreux petits moyens (bonne aération des pièces, hydratations, hygiène ect.) notamment par une information des enseignants.
F	Fatigue, fièvre. Des symptômes fréquents et à ne pas banaliser. Le premier a un retentissement au quotidien, le second peut être annonciateur d'une infection grave.
G	Greffe de moëlle osseuse intrafamiliale ou de sang du cordon placentaire. Le seul moyen de guérir de la maladie mais avec un certains nombres d'effets secondaires. Elle est rare mais doit être proposée dans les situations complexes, en présence de donneur intrafamilial compatible.
H	Hydroxyurée (HU ou Litalir®). En 1995, l'HU devient le premier médicament permettant de prévenir les complications de la drépanocytose en particulier les crises douloureuses sévères et syndrome thoracique aigu.
I	Infection, ictère.
J	Jamaïcain. Le premier cas de drépanocytose a été décrit en 1910 par Herrick sur un étudiant jamaïcain qui avait des globules rouges déformés en forme de faucille.
K	VK 500, une molécule qui fait beaucoup parler d'elle en particulier en Afrique pour guérir de la maladie mais qui n'a jamais fait l'objet d'étude clinique sérieuse et n'est donc pas recommandée.
L	Lac, piscine, mer. Attention ils sont interdits si la température est inférieure à 25°C car la baignade risque d'être suivie d'une crise vaso occlusive (CVO) dont le patient risque de se rappeler ...
M	Morphine ou MEOPA, les médicaments de première intention à instaurer rapidement pour soulager le patient (après échec de palier I et II).
N	Neuroradiologie = réaliser un doppler transcrânien dès le plus jeune âge pour rechercher précocément un risque d'accident vasculaire cérébral à prévenir par des transfusions mensuelles; compléter le bilan par angio-IRM cérébrale.
O	Oxygénothérapie en cas de CVO même si la saturation en Oxygène est normale.
P	Porteur sain. Les hétérozygotes AS sont asymptomatiques sauf conditions extrêmes (très haute altitude, sport de haut niveau).
Q	Qualité de vie. Elle est interprétée de différentes manières selon les valeurs de chacun et importante à prendre en compte pour les patients.
R	ROFSED. Réseau ouest francilien de soins pour les enfants drépanocytaires. Une association à connaître.
S	S. De l'anglais Sickle (faucille). C'est le nom donné à l'hémoglobine anormale contenue dans les globules rouges des patients malades.
T	Transfusion erythrocytaire. A réaliser en aigu selon complication ou chronique en prévention principalement des AVC.
U	Urgences. Douleur, fièvre, anémie sévère sont des signes à traiter en urgence.
V	Vaccinations. Au vu de l'asplénie fonctionnelle, la protection contre le pneumocoque et méningocoque doit être assurée. Le vaccin contre la grippe est aussi recommandé.
W	Wells. En 1949, Wells et co. Effectuent la première électrophorèse de l'hémoglobine d'un patient avec drépanocytose.
X	XX ou XY la drépanocytose touche tout le monde (transmission autosomique récessive).
Y	En 1980, Yuet Wai Kan met au point un test génétique prénatal de la drépanocytose.
Z	Zizi. Le pénis peut également être le lieu de complications à type de priapisme (le sang reste «coincé» dans le pénis et provoque l'érection: il y afflue sans pouvoir refluer à cause des globules rouges falciformes qui bouchent les vaisseaux). 40 à 50% des adultes en sont touchés, ce n'est pas rare chez les enfants (6%). C'est une urgence médicochirurgicale.

Tableau 1: La drépanocytose de A à Z

fémurs et humérus), de syndromes restrictifs pulmonaires, d'impuissance, de surdité, de déficits moteurs.

Diagnostic

Le diagnostic, suspecté par l'anamnèse familiale et la clinique est confirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine qui permet également de différencier les formes homozygotes des formes hétérozygotes, et détecter la présence éventuelle d'une autre anomalie de l'hémoglobine associée (autre mutation ou thalassémie).

Le diagnostic de drépanocytose est confirmé par la présence majoritaire d'hémoglobine S. Chez le sujet hétérozygote le taux de S est inférieur à 30%.

Soins et traitement

Le seul moyen de guérir la maladie est la greffe de moëlle osseuse (ou de sang de cordon placentaire), qui reste réservée aux formes sévères et se limite principalement aux enfants qui ont un donneur intrafamilial compatible.

Le traitement vise donc principalement la prévention et le traitement des complications.

Pour la *prévention*:

- évoquer le diagnostic le plus précocement possible (membre de la famille connue pour un syndrome drépanocytaire majeur, deux parents originaires d'une région à risque (cf. *tableau 2*), un parent originaire d'une région à risque et pas d'information pour l'autre parent

Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte
Tous les pays d'Afrique subsaharienne et le Cap-Vert
Amérique du Sud (Brésil), Noirs d'Amérique du Nord
Inde, Océan Indien, Madagascar, Île Maurice, Comores
Afrique du Nord: Algérie, Tunisie, Maroc
Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie
Moyen-Orient: Liban, Syrie, Arabie Saoudite, Yémen, Oman

Tableau 2: Origine géographique des populations concernées par la drépanocytose (régions à risque).

- débiter au plus vite (dès 2 mois) une anti-bioprophyllaxie (pénicilline) et assurer une couverture vaccinale optimale (haemophilus, pneumocoque, méningocoque).
- vaccination antigrippale annuelle à partir de 6 mois.
- antibioprophyllaxie (idem à celle des endocardites infectieuses) en cas de soins dentaires à risque, interventions chirurgicales, soins prothétiques à risque de saignement.
- éducation sur la douleur à prévenir par une hydratation quotidienne («l'enfant doit avoir des urines aussi claires que possibles»), renforcée en cas d'activité physique pratiquée «au rythme de l'enfant», bonne hygiène (alimentaire, buccale, corporelle, sommeil), aération suffisante des pièces, ne pas porter de vêtements serrés, se protéger du froid, interdire les séjours en altitude (rester à moins de 1500 mètres) et baignades en eau froide en dessous de 25°C.
- prévention du tabagisme à l'adolescence et consommation d'autres excitants, drogues, alcool favorisant les crises douloureuses (par déshydratation et mauvaise oxygénation).
- apprendre aux parents, enfants, adolescents à reconnaître des signes qui doivent faire consulter en urgence: douleur rebelle, fièvre supérieure à 38°5, vomissement, signes d'anémie aiguë (pâleur, fatigue, altération de l'état général), une augmentation brutale du volume de la rate (pour les parents qui souhaitent être entraînés à palper la rate de leur enfant) ou du volume de l'abdomen; un priapisme qui ne cède pas au traitement initial (boire, paracétamol, uriner).

Pour la *traitement*, nous parlerons uniquement du traitement de la crise douloureuse en retenant les points clés:

- d'abord et avant tout augmenter l'hydratation per os, si besoin IV
- antalgiques à palier progressif: en première intention paracétamol, puis AINS (souvent les parents commencent par les AINS mais il faut penser à préserver la fonction rénale), ensuite palier 2 (codéine + paracétamol, tramadol) et enfin morphine (PCA idéalement dès 5-6 ans en hospitalisation, pour les plus âgés et selon le contexte per os). Penser au MEOPA.
- oxygénothérapie
- transfusion non systématique et selon tolérance clinique de l'anémie et si complications

- prévention du syndrome thoracique aigu: physiothérapie respiratoire systématique (spirométrie incitative pluriquotidienne)
- toujours rechercher un facteur favorisant notamment une infection, introduire sans retarder une antibiothérapie.

Conseil génétique, diagnostic prénatal (DPN) et diagnostic préimplantaire

En tant que maladie génétique, la mise en évidence d'un cas de drépanocytose doit faire recourir à un conseil génétique pour expliquer les risques de récurrence de la maladie et permettre une information familiale élargie.

Si les parents sont porteurs sains ou eux mêmes malades, un diagnostic prénatal est possible à partir de prélèvement de villosités chorales à partir de 12-13 semaines d'aménorrhée et ensuite par amniocentèse. Le risque de provoquer une fausse couche n'est toutefois pas négligeable (0.5 à 1%).

Le diagnostic préimplantaire est possible mais non autorisé en Suisse à ce jour.

Drépanocytose et éthique du soin

La drépanocytose permet de réfléchir autour des concepts de maladie, normalité, handicap. La place de l'information (notamment lors de discussion autour du DPN et également avant chaque dépistage) est centrale. Les enjeux au quotidien comme celui de l'impact sur la vie de couple et le mariage par exemple – au vu des risques de transmission de la maladie à la descendance – sont souvent ignorés du soignant. La douleur et la souffrance, de même que les différentes valeurs (parents, famille, soignants) mises en jeu dans les discussions font partie des réflexions éthiques à avoir en clinique. Les questions de bienfaisance (soulager les patients malades) sans leur nuire (effets secondaires des médicaments comme les AINS, chélateurs en fer, et en particulier des transfusions sanguines) font partie du quotidien. De manière plus générale et dans un souci de collaboration avec les pays du Sud, la problématique de l'accessibilité aux soins (coût des médicaments chélateurs du fer ou politique transfusionnelle par exemple) relève du principe d'équité et de justice à débattre.

Drépanocytose et recherche

Des thérapies géniques ont montré une certaine efficacité sur des modèles animaux (essais sur la souris en 2001). D'autres sujets sur la physiopathologie de la maladie, les mécanismes de la douleur (polymorphisme génétique et réponses aux antalgiques), l'association avec le paludisme et autres hémoglobinopathies ou maladies des globules rouges etc. font l'objet de recherches régulières.

Conclusion

La drépanocytose est l'affaire de tous! Les pédiatres hématologues ne peuvent prendre soin des enfants qui leur sont confiés sans un travail partagé avec leurs collègues pédiatres, et également avec toutes les sous-spécialistes médicales et chirurgicales de pédiatrie. La transition et le lien avec la médecine adulte, comme pour toute maladie chronique, doivent être anticipés et «pensés» pour assurer la continuité des soins des patients. Les liens avec la radiologie, notamment neuro-imagerie, mais aussi la génétique, la gynécologie-obstétrique sont indispensables. Les soins infirmiers généraux et spécialisés sont aussi gages de réussite dans le suivi des patients. Le soutien des travailleurs sociaux est indispensable, de même que l'accompagnement par les psychologues, neuropsychologues, éducateurs et enseignants. Les questions éthiques et juridiques imposent la réflexion interdisciplinaire. Les familles touchées par la maladie sont prêtes à s'engager davantage, pour autant qu'elles se sentent soutenues et guidées. Alors rendez-vous chaque 19 juin pour la journée mondiale de lutte contre la drépanocytose!

Matinée, après-midi ou soirée d'informations et d'échanges sur la drépanocytose pour les familles

Pour **accompagner** et **soutenir** les familles touchées par cette maladie, des matinées et soirée d'informations et d'échanges ont lieu depuis 2010 au CHUV et aux HUG. Cette année, les familles suivies sur Lausanne et Genève se rencontreront le samedi 24 novembre 2012 pour discuter de la **greffe** avec comme invitée le **Dr. Françoise Bernaudin**, spécialiste au Centre Intercommunal de Créteil en France. Une

animation pour les enfants est prévue. Une rencontre pour les parents d'enfants malades et adultes a réuni quelques familles de toute la Suisse à Berne en 2011. Dans un avenir proche, les familles devraient pouvoir se rencontrer tous les ans au niveau national afin de mieux connaître la maladie qui les touche et la faire connaître, et ce en lien avec une **plateforme suisse sur les hémoglobinopathies** qui s'est mise en place depuis 2010-2011.

Références

- Galacteros F. Drépanocytose. Encyclopédie orphane. Février 2000. www.orpha.net/data/patho/FR/fr-drepanocy.pdf.
- La Drépanocytose. Encyclopédie Orphanet Grand Public (Mars 2011) www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf.
- Schmugge M, Speer O, Ozsahin H, Martin G.: La drépanocytose en Suisse 1^{ère} partie: Physiopathologie, clinique. Forum Med Suisse 2008; 8 (33): 582-586.
- Schmugge M, Speer O, Ozsahin H, Martin G.: 2^{ème} partie: Mesures thérapeutiques et prophylactiques Forum Med Suisse 2008; 8 (34): 606-608.
- Recommandations des Hautes Autorités de Santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Septembre 2005.

Sites internet recommandés (et autres sur demande à l'auteur)

- Organisation Internationale de Lutte contre la Drépanocytose: <http://www.drepanetworld.org/modules/news/>
- Réseau Ouest Francilien de Soins pour les Enfants Drépanocytaires: <http://www.rofsed.fr/>
- Les lances de sickle cell, film sur la maladie: <http://cutkiwi.com/spip.php?article67>
- Global Sickle Cell Disease Network: <http://www.globalscreenings.com>

Correspondance

Dr Cécile Jérôme Choudja
Hématologie oncologie pédiatrique, CHUV
Bugnon 46
1011 Lausanne
cecile.jerome@chuv.ch

L'auteure certifie qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.