

DRÉPANOCYTOSE

Dossier élaboré selon
les conseils du
Pr Jean-Benoît Arlet

Service de médecine
interne, Hôpital
européen Georges-
Pompidou, AP-HP, Centre
national de référence
drépanocytose,
thalassémie, autres
maladies rares des
globules rouges et de
l'érythropoïèse, Paris,
France, et université
Paris-Cité, France

[jean-benoit.arlet
@aphp.fr](mailto:jean-benoit.arlet@aphp.fr)

J.-B. Arlet déclare
des interventions
ponctuelles pour
Novartis, des avis
d'experts ponctuels
pour GBT et Vertex, et
avoir été pris en charge
à l'occasion de congrès
scientifiques par
Novartis France et GBT.



© ADOBESTOCK

Une maladie rare de plus en plus fréquente

La drépanocytose est passée, en quelques années, d'une maladie très rare à une pathologie fréquente dans les grandes métropoles françaises, nécessitant un recours fréquent aux services des urgences. Première maladie génétique au monde, elle est encore étrangement peu enseignée à la faculté. Elle touche pourtant dramatiquement l'Afrique, avec plusieurs pays d'Afrique subsaharienne dépassant l'incidence de 1% de formes majeures et 20% de porteurs du gène à la naissance. C'est une maladie systémique: l'occlusion microvasculaire et l'inflammation chronique lèsent, avec le temps, tous les organes, ce qui nécessite l'expertise de nombreux spécialistes. Ce dossier dresse un panorama non exhaustif d'éléments essentiels de la prise en charge, des nouveautés thérapeutiques et de la dimension universelle de cette maladie encore trop méconnue.

Épidémiologie de la drépanocytose en France et dans le monde

Une maladie qui ne devrait plus être classée comme rare !

Jean-Benoît Arlet

Service de médecine interne, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Centre national de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythroïde, Paris, France et université Paris-Cité, France

jean-benoit.arlet@aphp.fr

J.-B. Arlet déclare des interventions ponctuelles pour Novartis, des avis d'experts ponctuels pour GBT et Vertex, et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès scientifiques par Novartis France et GBT.

La drépanocytose est la maladie génétique grave la plus fréquente en France et dans le monde. Une mutation unique sur le chromosome 11, changement d'un acide glutamique par la valine, entraîne le remplacement des chaînes bêta de globine (aussi appelées A) par des chaînes S ayant des capacités de polymérisation. Dans diverses situations comme l'hypoxie, l'acidose, la déshydratation, l'inflammation, etc., cette polymérisation entraîne la déformation des globules rouges (falciformation), provoquant vaso-occlusion veineuse et anémie hémolytique. C'est une maladie autosomique récessive. Ainsi, les patients homozygotes S/S (environ 70 % des patients en France)^{1,2} développent la forme la plus grave de la maladie. Les premières crises osseuses surviennent chez eux dès l'âge de 6 à 9 mois. D'autres mutations, transformant la deuxième chaîne bêta de globine, sont aussi responsables de syndromes drépanocytaires majeurs (SDM). On parle alors de doubles hétérozygotes : essentiellement les formes S/C (environ 20 % en France) et S/bêta-thalassémie (environ 10 %) [l'anomalie est ici quantitative par défaut de production de l'autre chaîne bêta]. Ces différentes formes n'ont pas la même gravité clinique, ni la même concentration basale d'hémoglobine (Hb), ni la même espérance de vie (tableau).

Ces différents génotypes sont répartis très diversement autour du globe. Par exemple, près de 50 % des patients avec SDM sont de génotype SC dans certains pays d'Afrique de l'Ouest comme le Burkina Faso, le Ghana ou le Togo.³ Il existe aussi une sur-représentation des génotypes SC aux Antilles (37 % des nouveau-nés avec SDM en Guyane, par exemple).²

Une épidémiologie liée aux mouvements migratoires mondiaux à travers les siècles

Si la maladie a été décrite pour la première fois en 1910 par l'Américain James Herrick, la mutation génétique remonte à plus de 7 200 ans. La pression de sélection a, dans ces temps anciens, fait émerger le trait drépanocyttaire S (un seul des deux allèles des chaînes bêta de globine muté) comme facteur protecteur de formes graves de paludisme dans les pays à forte endémicité du parasite.⁴ Parmi les nombreuses mutations conférant

une protection relative contre le paludisme (déficit en G6PD, thalassémie, trait AC...), le trait AS est le plus fortement associé à une baisse de la mortalité comparée à celle des sujets avec hémoglobine normale (AA). Les patients avec SDM, infectés par le *Plasmodium*, ont en revanche une mortalité accrue par rapport à des sujets sains, du fait notamment de l'aggravation de l'anémie et du déclenchement de crises graves secondaires à l'infection palustre.⁵ Une crise de paludisme est donc une situation très dangereuse chez les patients avec SDM.

La recrudescence de cette maladie en France depuis une vingtaine d'années ne peut se comprendre que par les mouvements migratoires mondiaux à travers les siècles. La traite des esclaves entre l'Afrique et le Nouveau Monde du XV^e au XVIII^e siècle a disséminé le trait AS en Amérique du Nord, au Brésil et aux Antilles (fig. 1). Cela explique que les sujets originaires des Antilles sont touchés par la maladie depuis plusieurs siècles.

L'augmentation du nombre de malades en France métropolitaine est plus récente. Elle est la conjonction d'une migration intranationale et de population en provenance d'Afrique subsaharienne. Entre 1963 et 1982, le Bureau pour le développement des migrations dans les départements d'outre-mer (Bumidom) a organisé, à la demande du général de Gaulle, du fait d'un taux de chômage important dans ces territoires ultramarins, le transfert de jeunes actifs de ces territoires vers l'Hexagone, essentiellement en région parisienne.

Depuis les années 1960, avec une accélération en 1990, l'immigration nouvelle de populations en provenance d'Afrique subsaharienne en Europe s'est concentrée autour des grandes capitales ayant d'anciennes colonies, particulièrement Paris, Londres et Bruxelles.⁶ Parmi ces populations, des sujets porteurs du trait drépanocyttaire (entre 10 et 25 % selon les pays d'origine, le plus souvent sans le savoir) ont ensuite donné naissance à des enfants drépanocytaires, dès les années 1970-1980, et avec une accélération dans les années 1990.

Augmentation du nombre de patients atteints de drépanocytose en France

Dépistage néonatal universel depuis janvier 2023

En France, le dépistage néonatal sur test buvard existe depuis 1984 dans les départements d'outre-mer. Depuis

DRÉPANOCYTOSE

PRINCIPALES FORMES GÉNÉTIQUES DE SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS ET LEURS CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES

	Répartition (en France)	Hb (g/dL)	VGM (fL)	Crises	Principales complications chez l'enfant	Principales complications chez l'adulte	Âge au décès* (années)	Traitement de fond disponible en 2023
S/S	70 %	7-9	80-97	+++	CVO, STA AVC Séquestration splénique	CVO, STA Augmentation de prévalence des lésions chroniques d'organes (rein, cœur, HTP)	38-45	Hydroxyurée Échanges transfusionnels Crizanlizumab, voxelotor Greffe de moelle
S/C	20 %	10-13	< 80	+	Rétinopathie	Rétinopathie Ostéonécrose Embolie pulmonaire	60-70	Saignées Crizanlizumab, Hydroxyurée rarement
S/β ₊ thal	5 %	9-12	< 80	+	CVO peu fréquentes	CVO peu fréquentes Lésions chroniques variables	60-70	Saignées Crizanlizumab, Hydroxyurée rarement
S/β ⁰ thal	5 %	7-9	< 80	+++	CVO, STA AVC Séquestration splénique	CVO, STA Augmentation de prévalence des lésions chroniques d'organes (rein, cœur, HTP)	38-45	Hydroxyurée Échanges transfusionnels Crizanlizumab, voxelotor Greffe de moelle

Tableau. AVC : accident vasculaire cérébral ; CVO : crise vaso-occlusive osseuse ; Hb : hémoglobine ; HTP : hypertension artérielle pulmonaire ; STA : syndrome thoracique aigu ; VGM : volume globulaire moyen. * Âge médian au décès dans les pays industrialisés, ce qui ne préjuge pas de l'espérance de vie actuelle pour des nouveau-nés bien suivis et qui sont observants aux traitements.

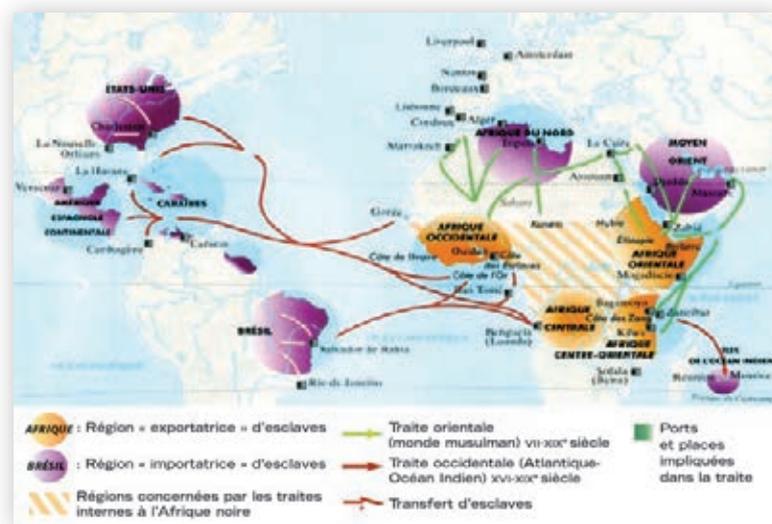
β₊ signifie production résiduelle d'HbA, β⁰ absence de production d'HbA.

NB : les hétérozygotes A/S ne sont pas malades, ils sont dits sujets sains ou porteurs du trait drépanocytaire.

1995, s'y ajoutait un ciblage des populations antillaises, africaines et méditerranéennes, dans les maternités métropolitaines. En 2023, la drépanocytose a enfin intégré le dépistage universel, ajoutée aux cinq maladies génétiques antérieurement dépistées systématiquement à la naissance (au total, 13 maladies sont dépistées depuis janvier 2023).

En 2020, 557 nouveau-nés avec SDM ont été dépistés, soit une incidence de 1/1 323 naissances (1/610 sur la population dépistée). Ce chiffre est passé d'une moyenne de 393 naissances par an (période 2009-2012) à 538 (période 2017-2020), soit une hausse de 44 % (fig. 2).² C'est la seule maladie dépistée à la naissance dont l'incidence augmente constamment. La drépanocytose est également, et de loin, la maladie génétique la plus fréquente dépistée si on la compare, en 2020, aux 122 nouveau-nés atteints de mucoviscidose (soit plus de quatre fois moins) ou aux 292 nouveau-nés ayant une hypothyroïdie congénitale.²

À ces nouveau-nés drépanocytaires, il faut ajouter chaque année les nouveaux patients migrants ; leur nombre annuel est à peu près le même que celui des naissances, mais les données sont peu précises. En effet, 45 % des adultes drépanocytaires suivis dans le Centre national de référence de l'Hôpital européen Georges-Pompidou sont nés en Afrique (majoritairement subsaharienne), avec un âge médian d'arrivée en France de 18 ans (écart interquartile [IQR] = 13-23).¹



Plus de la moitié des patients vivent en Île-de-France

Du fait des mouvements migratoires détaillés en introduction, en France, plus de la moitié des patients vivent en Île-de-France (51 % des naissances avec SDM en 2019).²

L'autre important lieu de vie des patients se situe aux Antilles (13 % des naissances en 2019) et dans les autres grandes métropoles françaises. C'est un exemple unique en France de maladie aussi concentrée sur un territoire.

Figure 1. Les traites négrières, VII^e-XIX^e siècle.

Tchernia G. L'Histoire 2003;280:50. La longue histoire de la drépanocytose. Rev Prat 2004;54(14):1618-21.

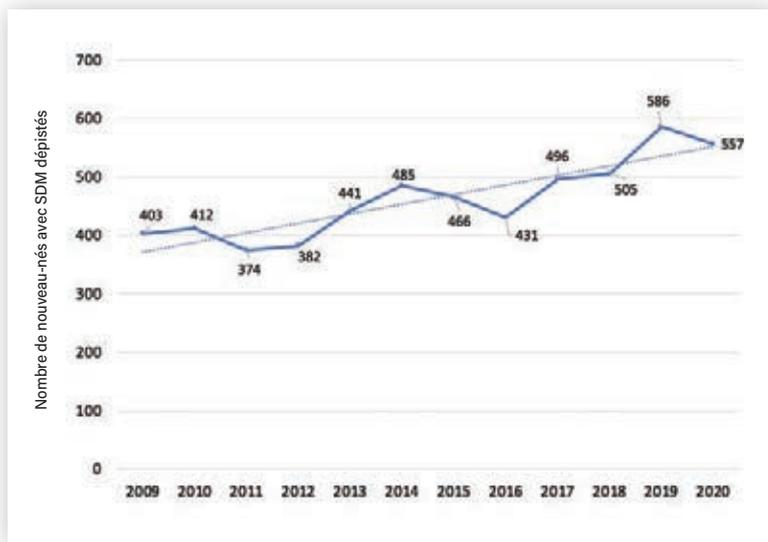


Figure 2. Évolution du nombre de naissances avec syndrome drépanocytaire majeur (SDM) entre 2009 et 2020 en France (en pointillé l'évolution tendancielle du dépistage néonatal) [d'après la réf. 2].

Maladie rare la plus fréquente en France

Dans une étude récente réalisée à partir de bases de données de l'Assurance maladie sur la période 2011-2016,⁷ on estimait, en 2016, le nombre de patients drépanocytaires entre 19 800 et 32 400. Depuis, et jusqu'au début de l'année 2023, environ 3 300 naissances supplémentaires avec SDM ont été enregistrées, mais aucune donnée ne précise le nombre de nouveaux migrants drépanocytaires arrivés durant cette période, ni le nombre de décès. On estime toutefois à environ 25 000 à 30 000 le nombre de ces patients en France en 2023. La Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) apporte un élément supplémentaire, faisant de la drépanocytose, dans son rapport de novembre 2022 (www.bndmr.fr), la première maladie rare en France parmi plus de 4 600 maladies rares (9 828 patients avec SDM [75 % de SS] renseignés dans la base qui est non exhaustive car essentiellement implémentée par les centres de référence).

Par ailleurs, le dépistage néonatal permet de dépister chaque année un nombre très important de nouveau-nés AS (11 600 en 2019), soit une incidence de 1/30 naissances en population ciblée.² Cela permet, en considérant qu'au minimum un des parents est porteur et vit sur le territoire français, d'estimer le nombre de porteurs du gène à plus de 400 000 sujets en France (données personnelles), sans compter les sujets avec traits AC ou bêta-thalassémiques.

Un besoin croissant d'hospitalisations

Dans un rapport de 2011 de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) sur l'état de santé de la population en France (p. 316), les auteurs notaient que le nombre de patients drépa-

nocytaires hospitalisés au moins une fois dans l'année augmentait annuellement de 7,2 % entre 2004 et 2009.⁸ Depuis cette époque, les chiffres du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) dont nous disposons (non publiés) sont éloquentes : le nombre de séjours de patients hospitalisés avec code « drépanocytose » en diagnostic principal ou relié (DP ou DR) a plus que doublé, passant de 9 200 en 2010 à 21 600 en 2017, avec une augmentation presque linéaire. Cette évolution des hospitalisations est un reflet de l'augmentation du nombre de patients, à la fois due à une augmentation du nombre de naissances et à l'arrivée de nouveaux patients en France, et d'une meilleure prise en charge de la maladie, avec recul de l'âge au décès. Cela a une répercussion sur le parcours de soins des patients car un grand nombre de ces hospitalisations se font via un passage aux urgences pour gérer la crise douloureuse, avec la nécessité de trouver des lits d'aval de pédiatrie ou de médecine adulte. De plus, ces hospitalisations sont réalisées massivement en Île-de-France ou aux Antilles, ce qui n'est pas sans poser des problèmes de prise en charge dans ces territoires mal préparés à ces changements démographiques brutaux et ayant des hôpitaux en forte tension de lits et de personnels soignants. En outre, la drépanocytose n'est toujours pas au programme de l'examen classant national. Ainsi, les personnels médicaux et paramédicaux formés manquent. Un grand plan, au minimum régional mais au mieux national, semble nécessaire pour faire face à l'afflux de malades, qui ne va cesser de croître.

L'âge médian au décès augmente

L'espérance de vie en France de ces patients est très difficile à évaluer aujourd'hui ; il n'existe pas d'étude spécifique sur ce sujet. De plus, un grand nombre de progrès thérapeutiques arrivent et pourront changer les données (voir « Perspectives thérapeutiques dans la drépanocytose » p. 535).

Comme dans la plupart des pays développés, la prise en charge précoce et standardisée qui suit le dépistage néonatal a permis de réduire la mortalité dans la période infantile (inférieure à 5 % pour les moins de 18 ans). Cela s'accompagne, avec l'âge, d'un accroissement des lésions chroniques d'organes grevant, pour de nombreux malades, la qualité et l'espérance de vie. Une analyse de cohortes adultes de plusieurs centaines de patients suivis en centres experts, d'âge médian autour de 30 ans, en Amérique et en Europe, retrouve une mortalité chez les patients homozygotes de 8 à 15 % à 5 ans, ce qui est proche de celle d'un lymphome hodgkinien découvert au même âge (données personnelles, communication orale). La maladie reste donc grave chez l'adulte en 2023. L'âge médian au décès a cependant nettement augmenté sur deux périodes, passant de 18 ans en 1981-1985 à 35 ans (IQR = 22-52) en 2001-2005 en France métropolitaine.⁹

Aux États-Unis, on observe les mêmes évolutions, avec un âge médian au décès passé de 28 ans en 1979 à 43 ans en 2017,¹⁰ rendant compte de la baisse importante de la mortalité infantile.

Dans une étude plus récente, la mortalité annuelle des patients drépanocytaires de plus de 16 ans en France était de 1 % par an.¹¹ Un des facteurs bien identifiés d'augmentation de risque de décès à un âge jeune est le nombre annuel d'hospitalisations pour crises. Cela doit inciter à intensifier les traitements chez ces patients régulièrement hospitalisés, et à ne pas banaliser ces hospitalisations.

Les causes principales de mort chez l'adulte drépanocytaire sont le syndrome thoracique aigu, les infections et l'évolution de lésions chroniques (rein et cœur notamment). Chez l'enfant, le risque essentiel pour les sujets homozygotes en France est l'accident vasculaire cérébral, source de morbidité importante. La drépanocytose est, en 2023, la première cause d'accident vasculaire cérébral de l'enfant et de l'adulte jeune en France.

Moins de cas dans les autres pays à revenus élevés

Les États-Unis comptent environ 100 000 patients drépanocytaires, avec près de 2 000 naissances par an. L'espérance de vie à la naissance y a été estimée récemment à 54 ans pour des enfants nés en 2015, quel que soit le sexe, soit 22 ans de moins qu'une population contrôlée.¹²

L'Europe compte entre 55 000 et 65 000 patients. La France regroupe environ la moitié des patients européens, suivie par le Royaume-Uni (lieu de vie prédominant dans la région londonienne) avec environ 14 000 patients¹³ et 1 naissance sur 2 742, soit 262 naissances annuelles en 2019-2020 avec, contrairement à la France, une très grande stabilité des naissances.¹⁴ La Grèce, l'Italie, l'Allemagne et la Belgique se situent loin derrière (moins de 5 000 patients pour chaque pays). Les prises en charge sont assez proches dans tous ces pays.

L'autre pays de niveau intermédiaire de revenus touché de façon importante par la maladie est le Brésil, qui compterait plus de 100 000 patients et 3 500 naissances annuelles.

Inde et Afrique, épices de la maladie

Les travaux du chercheur géographe anglais Frédéric Piel ont apporté au cours des vingt dernières années des données épidémiologiques importantes sur l'estimation des naissances dans les pays à faibles revenus et leur évolution prévisible pour les trente prochaines années. Il a ainsi estimé que le nombre de naissances dans le monde pourrait augmenter de plus de 300 000 naissances homozygotes par an en 2013 (5,5 millions de AS) et à 400 000 par an en 2050. Les deux tiers de ces naissances surviennent en Afrique subsaharienne, dont la

moitié est francophone.¹⁵ Deux pays d'Afrique centrale, le Nigeria et la République démocratique du Congo, ont la plus forte prévalence du fait de leur importante population. Environ 1 % des naissances de ces deux pays concernent des patients avec SDM. L'Inde est l'autre pays avec le plus grand nombre de naissances de patients drépanocytaires.¹⁵

Le nombre actuel de malades vivant avec un SDM en Afrique est beaucoup plus complexe à établir tant la mortalité est très variable suivant les régions ; il n'existe aucun registre ni dépistage systématique, et un grand nombre de patients non diagnostiqués meurent de paludisme à un âge jeune. On peut cependant estimer avec prudence le nombre de patients vivant avec un SDM en Afrique entre 5 et 15 millions en 2023. Les porteurs sains A/S se comptent, eux, en centaines de millions.

L'accès aux soins de ces patients est payant dans les pays d'Afrique subsaharienne ; l'hydroxyurée est ainsi très peu prescrite car non remboursée et peu disponible dans les pharmacies. Tout cela concourt à une mortalité très élevée. Dans une étude prospective kényane, des chercheurs ont dépisté systématiquement les nouveau-nés pour cette maladie et ont comparé la mortalité de ceux qui avaient la drépanocytose (n = 128) à ceux sans cette maladie et nés dans la même région. La drépanocytose touchait 0,8 % des naissances. Après cinq ans de suivi, alors même que ces patients étaient privilégiés par un dépistage néonatal et un accès précoce aux vaccinations et à l'antibiothérapie préventive (mais pas à l'hydroxyurée), 29 % des enfants drépanocytaires étaient morts, soit plus de vingt fois plus que dans la population contrôlée.¹⁶ Une étude récente réalisée dans cinq pays d'Afrique francophone met en évidence une mortalité des patients drépanocytaires moins élevée que celle issue d'estimations antérieures. Cependant, la mortalité reste très importante, surtout si on considère que l'étude a été réalisée à partir de centres universitaires de référence optimisant la prise en charge : mortalité des enfants drépanocytaires de 36,4 % à 5 ans et de 43,3 % à 10 ans (risque relatif de 6 par rapport aux contrôles).¹⁷

L'expansion de la drépanocytose nécessite des ressources médicales

La drépanocytose est une maladie en forte expansion démographique en France et dans le monde. On ne devrait plus la considérer comme rare en France. Le recours hospitalier pour la gestion des crises ne cesse de croître et pose des problèmes dans un système hospitalier mal préparé à accueillir ces patients, notamment par manque de formation. En parallèle, l'Afrique manque cruellement de ressources pour offrir aux patients les soins minimaux qu'ils méritent et l'accès au traitement de base de la maladie, l'hydroxyurée, pourtant peu onéreux et bénéficiant d'un excellent profil de tolérance. ●

DRÉPANOCYTOSE

RÉSUMÉ ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA DRÉPANOCYTOSE EN FRANCE ET DANS LE MONDE

En quelques dizaines d'années, la drépanocytose est devenue la première des maladies rares en France, avec près de 30 000 patients. C'est le pays d'Europe où vivent le plus de patients. Pour des raisons historiques d'immigration, la moitié de ces patients français vivent en Île-de-France. Le nombre de naissances d'enfants atteints augmente chaque année, ce qui explique des hospitalisations récurrentes et croissantes pour crises vaso-occlusives, impactant le système de soin mal préparé. Les pays d'Afrique subsaharienne sont, avec l'Inde, les pays les plus touchés par la maladie, avec une incidence allant jusqu'à 1 % des naissances. Alors que la mortalité infantile est devenue rare dans les pays industrialisés, elle est majeure en Afrique, où plus de la moitié des enfants n'atteindront pas l'âge de 10 ans.

SUMMARY EPIDEMIOLOGY OF SICKLE CELL DISEASE IN FRANCE AND IN THE WORLD

In a few decades, sickle cell disease has become the leading rare disease in France, with nearly 30,000 patients. It is the country in Europe where the most patients live. For historical reasons of immigration, half of these French patients live in the Paris area. The number of births of affected children increases every year, which explains the recurrent and increasing hospitalizations for vaso-occlusive crises, impacting the care system. Sub-Saharan African countries, along with India, are the countries most affected by the disease with an incidence of up to 1% of births. While infant mortality has become rare in industrialized countries, it is major in Africa where more than half of the children will not reach the age of 10.

RÉFÉRENCES

1. Honsel V, Khimoud D, Ranque B, Offredo L, Joseph L, Pouchot J, et al. Comparison between adult patients with sickle cell disease of sub-saharan african origin born in metropolitan France and in sub-saharan Africa. *J Clin Med* 2019;8:2173.
2. Programme national du dépistage néonatal. Rapport d'activité 2020. <https://vu.fr/esVO>
3. Devoucoux R, Hurpin C, Baudon D, Molez JF, Roux JF, Guilloud-Bataille M, et al. Population genetics of abnormal haemoglobins in Burkina Faso, west Africa. *Ann Hum Biol* 1991;18:295-302.
4. Shriner D, Rotimi CN. Whole-genome-sequence-based haplotypes reveal single origin of the sickle allele during the holocene wet phase. *Am J Hum Genet* 2018;102:547-56.
5. Allison AC. Genetic control of resistance to human malaria. *Curr Opin Immunol* 2009;21:499-505.
6. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ, et al. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: A quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health* 2014;2:e80-9.
7. Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y, et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. *PLoS One* 2021;16:e0253986.
8. L'état de santé de la population en France. Rapport 2011. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. <https://vu.fr/UDvP>
9. Suzan F, Paty AC. Études descriptives de la mortalité et des hospitalisations liées à la drépanocytose en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2012;(27-28):317-20.
10. Payne AB, Mehal JM, Chapman C, Haberling DL, Richardson LC, Bean CJ, et al. Trends in sickle cell disease-related mortality in the United States, 1979 to 2017. *Ann Emerg Med* 2020;76:S28-S36.
11. Arlet JB, Lennon H, Bailey M, Herquelot E, Lamarsalle L, Raguideau F, et al. Association between hospitalised vaso-occlusive crises and acute/chronic complications in sickle cell disease patients aged 16 years and older using the French National Health Insurance Database (SNDS). *Blood* 2021;138:3107.
12. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, Danese M, Pappu K, Howard R, et al. Estimated life expectancy and income of patients with sickle cell disease compared with those without sickle cell disease. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1915374.
13. Dormandy E, James J, Inusa B, Rees D. How many people have sickle cell disease in the UK? *J Public Health (Oxf)* 2018;4:e291-e295.
14. Sickle cell and thalassaemia screening: Data report 2019 to 2020. Published 13 April 2022. [www.gov.uk. https://vu.fr/LTrS](https://vu.fr/LTrS)
15. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: A contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet* 2013;381:142-51.
16. Uyoga S, Macharia AW, Mochamah G, Ndila CM, Nyutu G, Makale J, et al. The epidemiology of sickle cell disease in children recruited in infancy in Kilifi, Kenya: A prospective cohort study. *Lancet Glob Health* 2019;7(10):e1458-e1466.
17. Ranque B, Kitenge R, Ndiaye DD, BA MD, Adjoumani L, Traore H, et al. Estimating the risk of child mortality attributable to sickle cell anaemia in sub-Saharan Africa: A retrospective, multicentre, case-control study. *Lancet Haematol* 2022;9(3):e208-e216.

Améliorer la formation des médecins et autres soignants sur la drépanocytose

La formation des médecins et personnels paramédicaux sur la drépanocytose a pris un retard considérable, en France comme en Afrique, alors que de nombreuses autres maladies moins fréquentes, anciennement appelées « vedettes », sont enseignées à tous les niveaux des études médicales. Tout n'est cependant pas négatif, et un certain nombre d'initiatives fonctionnent bien, de même que la collaboration nécessaire, bilatérale, entre enseignants-chercheurs francophones. Le partage d'une langue commune, élément de communication si essentiel lorsqu'on parle de formation, et de systèmes universitaires proches entre la France et l'Afrique explique l'approche globale francophone qui doit exister pour la formation des soignants sur la drépanocytose.

Pourquoi former les médecins et autres acteurs de santé sur la drépanocytose ?

La drépanocytose est la maladie génétique de l'hémoglobine la plus répandue au monde, touchant plus de 15 millions de personnes (30 000 en France). Elle affecte particulièrement l'Afrique subsaharienne et l'Inde, où l'on enregistre chaque année plus des deux tiers des naissances drépanocytaires mondiales.¹ Les expériences médicales rapportées dans les pays qui se sont inscrits dans une politique d'organisation des soins spécifiques drépanocytaires depuis les années 1970 montrent clairement que l'espérance de vie du drépanocyttaire dépend largement du niveau de développement des structures de santé sur lesquelles il peut s'appuyer.² De 2005 à 2008, plusieurs instances de décision en santé, dont l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ont considéré la drépanocytose comme une priorité de santé publique dans le monde. Dans les déclarations de ces instances, il a été recommandé la création de centres de référence (CDR) de la drépanocytose dans les pays où le gène drépanocyttaire est particulièrement prévalent, pour permettre, entre autres, l'accès des drépanocytaires à des soins spécifiques. En réalité, l'accès universel à ces soins ne sera idéalement possible, en Afrique, que dans un système de réseau englobant les structures périphériques de premier niveau de contact des patients (centres de santé communautaires) et les CDR. Dans ce contexte, il apparaît urgent de former du personnel qualifié à la prise en charge des patients drépanocytaires, particulièrement en Afrique subsaharienne.

nocytose dans les pays où le gène drépanocyttaire est particulièrement prévalent, pour permettre, entre autres, l'accès des drépanocytaires à des soins spécifiques. En réalité, l'accès universel à ces soins ne sera idéalement possible, en Afrique, que dans un système de réseau englobant les structures périphériques de premier niveau de contact des patients (centres de santé communautaires) et les CDR. Dans ce contexte, il apparaît urgent de former du personnel qualifié à la prise en charge des patients drépanocytaires, particulièrement en Afrique subsaharienne.

Difficultés de la formation

L'enseignement de la drépanocytose occupe une place très limitée dans les programmes des écoles de santé en général, ce qui explique que le personnel médical au sortir des études est peu ou pas outillé pour prendre en charge ces malades.

Désintérêt des spécialistes français

En France, le désintérêt progressif des hématologues pour les maladies du globe rouge en général et la prise de conscience tardive des internistes pour considérer que la prise en charge de ces pathologies devrait faire partie de leurs préoccupations font de la drépanocytose un parent pauvre de l'enseignement en faculté. C'est pourtant une maladie pédiatrique et systémique qui concerne tous les spécialistes. Ainsi, la faible représentation universitaire de cette pathologie est éloquent : à notre connaissance, en 2023, seuls quatre professeurs des universités-praticiens hospitaliers (PU-PH) en activité (une seule en pédiatrie !) portent cette thématique d'enseignement et de recherche en France, contre plusieurs dizaines « nommés » sur des thématiques plus « porteuses » et pourtant moins fréquentes comme le lupus, les vascularites, le purpura thrombopénique immunologique, la mucoviscidose...

La drépanocytose ne fait pas partie du programme de l'internat sauf à travers l'item très vaste « Anémie », alors que des maladies beaucoup moins fréquentes comme le syndrome des antiphospholipides, les dermatoses bulleuses, la myasthénie... le sont. La focalisation des étudiants en médecine et de leurs formateurs sur le programme, en France, de l'examen classant national compromet ainsi une connaissance de base des jeunes médecins sur la drépanocytose. Cela n'est pas mieux dans les études en soins infirmiers qui n'intègrent pas l'enseignement de la drépanocytose. La répartition hétérogène de la maladie sur le territoire français peut expliquer que certains médecins et enseignants ne se sentent pas « concernés » par la maladie, mais l'évolution épidémiologique a beaucoup changé en quinze ans, et des patients sont maintenant régulièrement hospitalisés dans tous les territoires.¹

Accès limité à des diplômes d'université en Afrique

En Afrique, le constat est le même en ce qui concerne l'enseignement de la drépanocytose dans les facultés de médecine et instituts d'enseignement supérieur. Aucun pays ne dispose actuellement de ressources humaines qualifiées et suffisantes pour répondre efficacement à la demande de prise en charge de la drépanocytose. Les quelques praticiens spécialisés dans cette prise en charge l'ont été dans le cadre de leur formation en hématologie ou de diplôme d'université (DU) en Europe (ou plus récemment en Afrique) dont l'accès reste limité à cause de difficultés à la fois organisationnelles et financières. L'isolement des professionnels et la nécessité de déplacements sur de longues distances à des coûts élevés limitent leur accès à des formations continues. Dans ce contexte, l'avènement de moyens de communication à distance est une opportunité.

Dapa A. Diallo¹,
Anoosha Habibi^{2,3},
Jean-Benoît Arlet^{4,5}

1. Professeur émérite d'hématologie, université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB), ancien directeur général du Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD) de Bamako, Mali

2. Centre national de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, MCGRE, unité des maladies génétiques du globule rouge, médecine interne, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Créteil, France

3. Inserm-U955, institut Mondor de recherche biomédicale, université Paris-Est Créteil (UPEC), Team 2 Transfusion et maladies du globule rouge, laboratoire d'excellence GR-Ex, Créteil, France

4. Université Paris-Cité, France

5. AP-HP, Hôpital européen Georges-Pompidou, service de médecine interne, Centre national de référence drépanocytose, thalassémie, et autres maladies rares des globules rouges et de l'érythropoïèse, Paris, France

dadiallo@icermali.org

D. A. Diallo déclare être membre des comités scientifiques de la Fondation Pierre Fabre et de l'Organisation non gouvernementale Drep.Afrique, coordinateur et enseignant du diplôme interuniversitaire francophone sur la drépanocytose.

A. Habibi déclare des interventions pour Novartis, GBT, Addmedica, être consultant pour bluebird bio, GBT, Vertex et Novartis et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès scientifiques par GBT et Addmedica. Il est responsable du diplôme et du certificat universitaires syndromes drépanocytaires majeurs à l'UPEC.

J.-B. Arlet déclare des interventions ponctuelles pour Novartis, des avis d'experts ponctuels pour GBT et Vertex, et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès scientifiques par Novartis France et GBT. Il est membre fondateur bénévole de l'ONG Drep.Afrique, coordinateur de son conseil scientifique et coresponsable du DIU international francophone.

Formations en Afrique francophone sous des formats variés

Diplôme universitaire du Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose de Bamako (Mali)

Le Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD) de Bamako a été créé en 2009, soit quatre ans seulement après la publication des directives de l'Organisation mondiale de la santé qui mettaient l'accent sur la création des centres de référence de la drépanocytose en Afrique. Une des missions essentielles assignées à ces centres est la formation. Dans le cadre de cette mission, 341 médecins ont été formés, dont 40 médecins de campagne et du personnel paramédical, grâce à des ateliers et des enseignements postuniversitaires (EPU).

En 2014, la première formation diplômante sous forme de diplôme universitaire (DU) sur la drépanocytose a été créée sous l'égide de l'université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako.³ Trois objectifs spécifiques lui ont été assignés :
– dispenser un enseignement nécessaire à la compréhension de la maladie dans son mode de transmission, sa physiopathologie, son histoire naturelle et ses aspects socio-anthropologiques ;
– former les praticiens à l'interprétation des techniques de diagnostic de la drépanocytose, ainsi qu'à la reconnaissance et la prise en charge des complications de la drépanocytose ;
– donner des compétences pour communiquer efficacement sur la drépanocytose.

Première formation diplômante sur la drépanocytose en Afrique francophone, ce DU a été conçu initialement pour recevoir 20 apprenants par an. Grâce à l'appui financier du gouvernement de la principauté de Monaco, il a formé, entre 2014 et 2021, 154 médecins et internes en médecine du Mali, de neuf autres pays d'Afrique francophone (Burkina Faso, Cameroun, Madagascar, Mauritanie, Niger, République du Congo, République démocratique du Congo, Sénégal, Tchad) et d'Haïti. Cela représente environ 26 praticiens formés par an. Les cours sont dispensés le plus souvent en présentiel par des ensei-

gnants-chercheurs de facultés d'Afrique francophone et de France. Onze modules sont répartis en soixante heures sous forme de cours magistraux, d'études de cas ou de tables rondes sur deux semaines consécutives. Quarante heures de travail personnel sont attendues. L'importance grandissante des demandes d'inscription traduit un intérêt de plus en plus marqué des praticiens pour améliorer la prise en charge de la drépanocytose en Afrique francophone. Elle justifie la pertinence de cette formation et invite à se poser la question suivante : comment assurer sa pérennisation ? En effet, les frais d'inscription et pédagogiques de 686 euros par apprenant ne permettent malheureusement pas son autofinancement par les frais d'inscriptions des étudiants, d'où le besoin d'une subvention de la formation sur le long terme.

Les formations diplômantes en présentiel sur la drépanocytose en Afrique se heurtent donc à un défi : celui de concilier la formation massive du personnel de santé à faible coût et la nécessité d'un autofinancement de ces formations.

Diplôme interuniversitaire Kinshasa-Créteil

La République démocratique du Congo (RDC) est un territoire vaste d'Afrique centrale avec des distances importantes entre la capitale et les différentes villes. Environ 50 000 naissances d'enfants drépanocytaires y sont enregistrées chaque année, avec une mortalité très importante puisque la moitié de ces enfants n'atteignent pas l'âge de 5 ans. Un plan national stratégique de lutte contre la drépanocytose a été initié par le gouvernement de la RDC. La formation des médecins et des soignants est un pan important de cette prise en charge.

Le Pr Tite Mikobi a mis en place une collaboration étroite entre l'université de Kinshasa, l'Université libre de Bruxelles et l'université Paris-Est Créteil (UPEC)-centre de référence (CDR) de la drépanocytose de l'hôpital Henri-Mondor, afin de former environ 80 à 100 médecins par an depuis 2020. Les candidats sont regroupés à l'université de Kinshasa, où ils suivent un enseignement assuré en distanciel via une plate-

forme. La formation se déroule sur trois semaines, une semaine assurée par chaque équipe, avec assistance du Pr Mikobi, présent tout au long de la session. Un médecin du CDR de l'hôpital Henri-Mondor vient sur place.

Des séances de cas cliniques donnent lieu à de nombreux échanges instructifs sur les prises en charge et la nécessité de tenir compte des disponibilités des médicaments ou des examens sur place afin de hiérarchiser les soins.

Formation en ligne : e-drépanocytose

Une plateforme de formation dédiée à la drépanocytose appelée « e-drépanocytose » a été créée à l'initiative de la Fondation Pierre Fabre et de l'Institut européen de coopération et de développement, dans le cadre d'un programme commun de renforcement des compétences (<https://www.fondation-pierrefabre.org>). Cette plateforme numérique, lancée en juin 2019 et mise en ligne en 2021, met à disposition gratuitement des cours préenregistrés sur différents aspects de la prise en charge de la drépanocytose pour tous les professionnels de santé d'Afrique francophone. La Direction de la coopération internationale de la principauté de Monaco, l'Université numérique francophone mondiale, le Réseau en Afrique francophone pour la télémédecine (RAFT) et l'Agence française de développement sont les partenaires de ce programme.

La plateforme est animée par un groupe d'experts des pays du Nord et du Sud sous la coordination des Prs Jacques Elion, de la faculté de médecine de l'université Paris-Diderot en France, et Ibrahima Diagne, de l'université Gaston-Berger de Saint-Louis au Sénégal.

Cette formation n'est pas diplômante.

Diplôme interuniversitaire international francophone sur la drépanocytose de Drep.Afrique et le FIFDA

L'organisation non gouvernementale Drep.Afrique (www.drep-afrique.org), dont l'un des deux objectifs est la formation des soignants africains à tous les niveaux des pyramides sanitaires sur la drépanocytose, organise, avec

son conseil scientifique depuis 2021, un diplôme interuniversitaire (DIU) international francophone sous l'égide de l'université Paris-Cité et du campus franco-sénégalais. Ce DIU s'adresse aux médecins, pharmaciens mais aussi aux autres acteurs de santé ; il dure quinze jours à temps plein, en présentiel, à Dakar. Deux sessions sont proposées chaque année.

En avril 2023, l'ONG avait déjà formé plus de 150 médecins et autres professionnels du secteur médicosocial (infirmiers, sages-femmes, techniciens de laboratoire, psychologues, assistants sociaux, pharmaciens) ; l'objectif est d'atteindre une centaine de personnels de santé formés par an.

Les leçons apprises de l'organisation des formations déjà existantes ont amené l'ONG à opter pour deux approches innovantes :

- faire de cette formation une formation diplômante ;
- prendre en charge l'organisation des sessions de formation ainsi que le financement d'une grande partie des frais d'inscription (seuls 210 euros restent à la charge de l'étudiant contre plus de 600 euros pour la majorité des DIU et DU en Afrique et bien plus en France).

Les apprenants, venant de 17 pays d'Afrique francophone, sont réunis à Dakar et assistent à des cours donnés pour la plupart en visioconférence par des binômes d'enseignants à parité européen et africain (74 enseignants mobilisés). La coordination est assurée sur place par un binôme d'enseignants. Une formation pratique est également proposée sous forme de discussions de cas cliniques, d'ateliers et d'une immersion dans un service de prise en charge de la drépanocytose (unité de la drépanocytose de l'hôpital d'enfants Albert-Royer de Dakar).

Le succès est éloquent, avec une demande d'inscriptions croissante, déjà difficile à satisfaire, et une qualité exemplaire des cours et des mises en situation pratiques proposées. Outre son caractère diplômant, cette formation offre de nombreux avantages : la vie sur place pendant deux semaines d'un groupe très motivé, réuni autour d'une même thématique, permet de tisser des liens très utiles pour limiter

l'isolement de ces soignants et faire émerger une dynamique de recherche et de collaboration pour la prise en charge des patients entre pays africains. De plus, chaque soignant formé réplique ensuite des formations localement sur son lieu d'exercice auprès de collaborateurs médecins et/ou infirmiers, ce qui multiplie l'effort de formation.

Si la prise en charge de l'organisation des sessions et d'une grande partie des frais d'inscription par Drep.Afrique représente un atout, le financement des frais de déplacement et de séjour pour participer à ce DIU reste un facteur limitant pour certains professionnels de santé. Des alternatives doivent être envisagées (bourses d'État, par exemple) pour lever cette limitation et permettre à un maximum d'acteurs de santé de bénéficier de cette approche innovante.

Pour répondre au besoin de formation de façon plus large et moins coûteuse, le conseil scientifique de Drep. Afrique a créé, en juin 2021, le Forum international francophone sur la drépanocytose en pays africains (FIFDA). Le public ciblé est le personnel médical et paramédical mais aussi la société civile d'Afrique et d'Europe. Dès la création de ce forum annuel en ligne sur une demi-journée, plus de 500 personnes de plus de 15 pays ont assisté aux présentations, gratuites et en direct, par visioconférence. Ces exposés de mise au point d'une durée de quinze à vingt minutes sont ensuite mis à disposition gratuitement sur la chaîne YouTube de l'ONG.

Symposium et congrès médicaux sur la drépanocytose

Tous les deux ans, un symposium francophone organisé en présentiel par le Réseau d'étude de la drépanocytose en Afrique centrale (REDAC) rassemble quelques centaines de médecins dans un pays différent.

Au niveau international, il existe un seul congrès dédié exclusivement à la maladie, le *Global Sickle Cell Disease Network*, qui a lieu tous les trois ou quatre ans, en langue anglaise, même si des efforts sont faits pour permettre des traductions simultanées. Le prochain aura lieu en Afrique en 2025.

Ces deux dernières manifestations ont pour cible uniquement des médecins, déjà pour la plupart experts de la maladie. Elles sont très importantes pour permettre les échanges et les rencontres et stimuler les vocations des plus jeunes qui peuvent notamment y présenter les résultats de leurs travaux de recherche.

Formations en France depuis 2010

En France, plusieurs formations diplômantes, DU ou certificat universitaire, existent depuis 2010. D'autres formations non diplômantes sont régulièrement assurées par les centres de référence (CDR) et de compétences. La formation des soignants et des internes dans les hôpitaux est un travail de fond qui fait partie des missions des CDR et de la filière de santé Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse (MCGRE), mais devrait aussi avoir lieu, plus généralement, dans tous les hôpitaux recevant ces patients. En effet, on peut s'interroger sur l'adéquation de l'offre de formation par rapport à la fréquence de cette pathologie en 2023 sur l'ensemble du territoire et sur la pertinence de la rendre obligatoire au sein des facultés de médecine au même titre que celles d'autres pathologies d'incidence similaire. Le même constat prévaut pour les écoles en soins infirmiers et la formation d'infirmiers en pratique avancée (IPA), qui pourraient être très utiles dans la prise en charge de cette pathologie en appui des médecins (par exemple par la mise à jour du calendrier vaccinal spécifique, le suivi de certains traitements, la prise en charge de la douleur...).

Deux formations spécifiques à l'université Paris-Est Créteil Diplôme universitaire syndromes drépanocytaires majeurs

Cette formation est destinée aux médecins et se déroule durant deux semaines à plein temps, en présentiel, à l'université Paris-Est Créteil (UPEC). Elle vise à transmettre :

- les bases épidémiologiques, moléculaires, génétiques et physiopathologiques des pathologies génétiques du globule rouge ;

– les approches diagnostiques étiologiques et des manifestations biologiques et cliniques de ces pathologies ;
– les bases de la thérapeutique dans ce domaine.

La capacité de formation est de 30 à 40 médecins par an.

Les participants à la formation travaillent souvent dans des hôpitaux ayant une fréquentation importante de patients drépanocytaires, ou sont de nouveaux médecins de centres de référence ou de compétences. Ils exercent dans toute la métropole mais aussi dans les régions d'outre-mer et parfois dans des pays d'Afrique francophone.

La proximité et les échanges directs lors des cours permettent de favoriser les circuits et les parcours de soins. Le coût de cette formation reste important, comme celui de tous les DU pour les médecins venant d'autres pays et devant, de plus, assurer leur hébergement. Les échanges avec les spécialistes dans chaque domaine sont très riches, comme en témoignent la satisfaction et le retour des candidats.

Certificat diplômant court et pratique

En parallèle du DU, un certificat diplômant a été créé pour le personnel paramédical en 2010. Cette formation est plus courte (3 jours), ce qui permet aux participants de s'absenter des services. Destinée aux infirmiers et aides-soignants, conseillers en génétique, kinésithérapeutes, psychologues..., elle se veut très pratique. Elle est habituellement prise en charge dans le cadre de la formation continue par les employeurs. Chaque année, une quarantaine de soignants venant de plusieurs régions françaises y participe, et le nombre d'inscrits est en augmentation constante.

Trois autres diplômes universitaires en France

Trois autres diplômes universitaires sont dispensés en France : le DU « on line » sur la drépanocytose de l'université Paris-Cité, le DU drépanocytose aux Antilles et le DU pathologies érythrocytaires de Montpellier.

Le DU on line, dirigé par le Pr Mariane de Montalembert, est destiné aux médecins, infirmiers, kinésithérapeutes et psychologues. L'enseignement est consacré à la physiopathologie et au traitement des syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adulte, avec un accent particulier sur l'éducation thérapeutique. Les cours ont lieu deux jours par mois, de décembre à juin, avec la possibilité de cours en présentiel (enseignant sur place à Paris) et en distanciel, en *replay* grâce à l'enregistrement des cours. Une trentaine de personnels médical ou paramédical est formé chaque année.

Le DU antillais est organisé par les Drs Maryse Étienne-Julan, Gylna Loko et le Pr Narcisse Elenga en alternance, aux Antilles, ce qui évite des déplacements coûteux des soignants vers la métropole. Il propose une formation générale sur la drépanocytose, avec des objectifs pour acquérir les bases théoriques et pratiques nécessaires à la prise en charge globale de la personne drépanocytaire.

Enfin, **le DU pathologie érythrocytaire** de l'université de Montpellier, créé par le Pr Patricia Aguilar-Martinez, permet d'approfondir les principaux diagnostics étiologiques et différentiels des pathologies érythrocytaires, même s'il n'est pas spécifiquement centré sur la drépanocytose.

Perspectives d'amélioration et de diffusion du savoir

Différentes voies d'amélioration de la formation et de l'information des professionnels existent, parmi lesquelles la diffusion d'informations *via* les réseaux de la filière des maladies rares, l'organisation de journées scientifiques (journée annuelle de l'hôpital Tenon par exemple) et de journées thématiques nationales ou régionales. La réalisation des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) et les publications des recom-

mandations sont des référentiels qui aident les professionnels dans la prise en charge des patients. L'organisation d'une veille bibliographique par la filière permet aussi de rester informé des avancées des traitements et de la recherche sur les pathologies rares du globule rouge.

Cependant, il reste une lacune importante dans la formation socle des médecins et des soignants en France. La prise en charge de la douleur paraît primordiale ; la titration, la prescription d'une pompe à morphine, la combinaison des antalgiques sont des moyens qui peuvent servir dans toute pathologie, notamment à la prise en charge des patients drépanocytaires aux urgences.

En Afrique, outre l'offre encore réduite, le problème essentiel est le financement de ces formations, à la charge des soignants. De plus, le raisonnement médical et la conduite à tenir en l'absence de prise en charge financière ne peuvent suivre la même logique qu'en Europe, ce qui demande une réflexion des médecins pour trouver la meilleure solution pour les patients en tenant compte des freins financiers, logistiques ou organisationnels locaux. Des formations pratiques avec des déplacements de chirurgiens et spécialistes, et des interventions programmées sur place en vue d'un transfert/échange de savoir-faire paraissent des perspectives possibles.

Déployer encore la formation

Une meilleure prise en charge des patients atteints de drépanocytose passe obligatoirement par la formation des soignants. L'offre de formation spécialisée s'est étoffée ces dernières années en France et en Afrique en présentiel, en distanciel, sur une période en temps complet ou de façon séquentielle.

Cependant, à la vue de la fréquence de cette pathologie, il est nécessaire d'introduire les grands principes de sa prise en charge dans le socle des études de tous les étudiants des facultés de santé. Des collaborations plus larges avec transfert de savoir-faire dans les domaines plus techniques, chirurgicaux ou d'imagerie médicale pourraient être envisagées en organisant des échanges avec les pays à forte prévalence pour la drépanocytose. ●

RÉFÉRENCES

1. Arlet JB. Épidémiologie de la drépanocytose en France et dans le monde. *Rev Prat* 2023; 73(5):500-4.
2. Serjeant GR, Serjeant BE. Management of sickle cell disease: Lessons from the Jamaican Cohort Study. *Blood Rev* 1993;7:137-45.
3. Diallo DA. Le Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD) de Bamako : un exemple de partenariat public-privé Nord-Sud. *Bull Acad Natl Med* 2013;197:1221-3.

Gouvernance sanitaire et géopolitique de la drépanocytose

La drépanocytose est le modèle de maladie responsable de souffrances atroces et d'une désorganisation de la structure familiale et sociale. Plus de cent ans après sa première description clinique,¹ les constats actuels attestent que sa prise en charge reste insuffisante à bien des égards, notamment dans les pays où elle est la plus prévalente. À la suite de la description de l'ampleur de la maladie dans le monde et en Afrique dans l'article «*Épidémiologie de la drépanocytose en France et dans le monde*» (page 500), les éléments clés de l'histoire de sa prise en charge sont illustrés ici par l'expérience d'un centre de référence de la drépanocytose d'Afrique subsaharienne. Un changement substantiel des politiques actuelles de cette prise en charge est nécessaire.

Historique de la prise en charge dans le monde

La première description clinique de la drépanocytose, en 1910 aux États-Unis, a été suivie de multiples travaux qui ont permis de préciser relativement rapidement les aspects fondamentaux de la maladie.² Mais c'est plus de soixante ans après qu'a émergé un début d'organisation des soins drépanocytaires dans ce pays, à la suite des mouvements politiques noirs et chrétiens pacifiques, sous la direction respectivement de Malcom X et du pasteur Martin Luther King; cette mobilisation a conduit à la célèbre déclaration du président Nixon en 1972, devant le Sénat américain, et dans laquelle on a retenu : «*Notre indifférence quant à la recherche sur cette maladie est une histoire triste et honteuse que nous ne pouvons pas réécrire. Mais nous pouvons modifier notre politique: c'est pour cette raison que notre administration va augmenter le budget alloué pour la recherche et la prise en charge de la drépanocytose.*»³ Ainsi, à partir de 1972, a débuté aux États-Unis un ensemble d'activités comprenant la recherche sur la drépanocytose, l'organisation des soins spécifiques drépanocytaires et le dépistage ▶

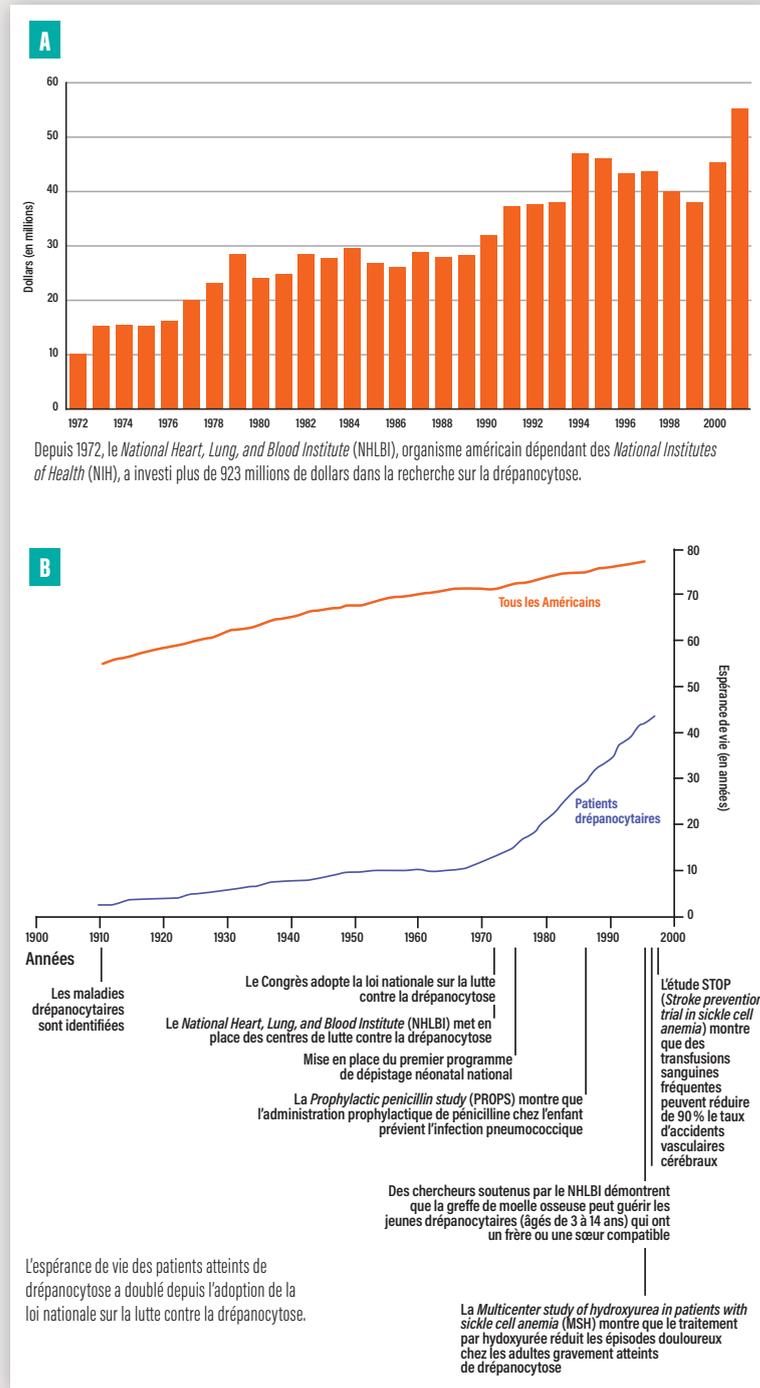


Figure 1. Financement de la lutte contre la drépanocytose (A) et espérance de vie du patient drépanocytair (B) de 1910 à 2000 aux États-Unis.⁴

Dapa A. Diallo¹,
Robert Hue²

1. Professeur émérite d'hématologie, Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB), ancien directeur général du Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD) de Bamako, Mali

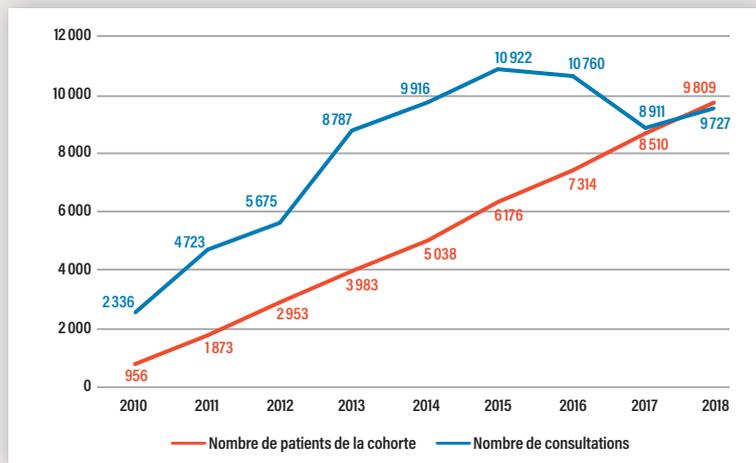
2. Président-fondateur de l'organisation non gouvernementale Drep.Afrique, membre honoraire du Parlement français, ancien vice-président de la commission des Affaires étrangères du Sénat

dadiallo@icermali.org

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

DRÉPANOCYTOSE

Figure 2. Évolution de la cohorte des patients et des consultations au CRLD de 2010 à 2018. Source : Diallo D. Bilan du centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose de 2010 à 2019. Conseil d'administration de la Fondation Pierre-Fabre, session du 4 décembre 2019.



► néonatal systématique de la drépanocytose.⁴ Les résultats de cet engagement politique ne se sont pas fait attendre. La **figure 1** montre le niveau de financement de la lutte contre la drépanocytose (A) et la courbe d'évolution de l'espérance de vie du patient drépanocytaire (B) de 1910 à 2000 ; elle illustre le lien entre un soutien financier important et l'amélioration constante de l'espérance de vie des patients drépanocytaires, passant de moins de 10 ans en 1910, à plus de 40 ans en 2000, aux États-Unis.

En Afrique, la maladie est connue sous diverses appellations et représentations bien avant sa description clinique aux États-Unis ; toutes renvoient à la notion de douleurs intenses qui donnent le sentiment que les os éclatent ou sont broyés : *chwechwechwe* en ga (au Ghana), *kulu-kulu* en fon et yoruba (au Bénin et au Nigeria), *koloci* en pays mandé...⁵ À partir de 2005 seulement, l'Afrique a connu un début d'organisation des soins spécifiques drépanocytaires à la suite de mouvements de scientifiques, d'associations et de Premières dames d'Afrique qui ont conduit aux déclarations des instances internationales de décision en santé

(l'Union africaine [UA] et puis l'Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture [Unesco] en 2005, l'Organisation mondiale de la santé [OMS] en 2006 et l'Organisation des Nations unies [ONU] en 2008) considérant la drépanocytose comme une priorité de santé majeure dans le monde. En 2006, l'OMS a donné des directives de lutte contre la drépanocytose en Afrique, parmi lesquelles la construction des centres de référence de la drépanocytose dans tous les pays où le gène drépanocytaire est prévalent.⁶ Plus de quinze ans après la publication de ces directives, la drépanocytose reste une maladie qui n'a pourtant pas encore la place qui lui revient dans les politiques de santé en Afrique. En effet, il n'existe pas de programmes de lutte contre la drépanocytose et, dans les plans stratégiques existant en Afrique subsaharienne, la maladie est intégrée dans le groupe des maladies non transmissibles, dont elle occupe le quatrième rang des priorités. Son poids en santé parmi les autres pathologies n'est, de nos jours, pas mesuré avec précision.

Pour comprendre cette problématique, un retour sur l'histoire de la prise

en charge des maladies génétiques en général est éclairant. En effet, les économistes de la santé qui orientent les politiques de santé des pays ont autrefois considéré que les maladies génétiques n'étaient pas curables, que leur diagnostic coûtait cher et qu'elles étaient inexorablement responsables de décès précoces.⁷ Par ailleurs, les représentations populaires de la drépanocytose (maladie du diable, du mauvais sort, incompatible avec la procréation et la vie...), les difficultés d'accès aux services de santé et les coûts élevés des soins au regard des revenus des familles (la prise en charge d'une crise vaso-occlusive [CVO] en hospitalisation coûte entre 30 et 60 % du revenu mensuel moyen selon les pays) sont autant de facteurs limitant encore l'accès à des soins spécifiques drépanocytaires organisés.

Expérience d'un centre de référence de la drépanocytose d'Afrique subsaharienne

Le Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD) de Bamako (Mali) a été créé en 2009, presque au lendemain de la déclaration de l'OMS et des directives données en matière de lutte contre la drépanocytose pour l'Afrique. Le plaidoyer médical conduit par deux enseignants-chercheurs du Nord et du Sud, les Professeurs Gil Tchernia de l'université Paris XI et Dapa Diallo, a reçu, en 2006, l'attention de la Fondation Pierre-Fabre, qui a constitué, autour d'elle, un consortium de partenaires techniques et financiers du Nord et du Sud, lequel a signé un accord de partenariat avec l'État malien. Les missions assignées à ce centre au moment de sa création étaient des missions de recherche, de formation, de soins drépanocytaires dans l'équité, de sensibilisation et de promotion de la coopération sur la drépano-

MORTALITÉ DRÉPANOCYTAIRE AU CENTRE DE RECHERCHE ET DE LUTTE CONTRE LA DRÉPANOCYTOSE EN 2020

Groupe d'âge	Nombre de patients	Nombre de décès	Mortalité pour 100 personnes/année
≤ 5 ans	1233	17	0,06 (0,34-0,90)
6-15 ans	3972	36	0,18 (0,13-0,25)
≥ 16 ans	7523	171	0,36 (0,31-0,42)
Total	12728	224	0,32 (0,28-0,36)

Tableau. D'après réf. 8.

cytose. La politique d'accès aux soins mise en place grâce au partenariat était fondée sur un principe d'équité impliquant la suppression du paiement des frais avant les soins, le paiement des frais des soins selon un agenda à la convenance du patient ou de sa famille (sur la base de la signature d'un engagement), le paiement partiel des frais à hauteur de 40 % par le patient ou sa famille, les 60 % restants étant pris en charge par le centre.

Le bilan d'activité des dix premières années de fonctionnement de ce centre permet de constater deux faits majeurs :⁹ l'ampleur de la drépanocytose au Mali et l'impact favorable du suivi drépanocytaire sur la survie dans un contexte de soins spécifiques drépanocytaires organisés sans moyens de prise en charge sophistiqués (fig. 2 et tableau). Grâce à des projets de recherche collaboratifs, le centre a publié plusieurs travaux scientifiques de portée internationale et formé plus de 400 médecins et internes d'Afrique et d'Haïti à la prise en charge de la drépanocytose (voir l'article « *Drépanocytose : améliorer la formation des médecins et autres soignants* » page 505).

Les politiques de prise en charge de la drépanocytose en Afrique évoluent

L'historique de la prise en charge de la drépanocytose laisse apparaître la nécessité d'une réelle volonté d'agir des institutions internationales et des États. Face au plaidoyer, qui reste insuffisant, il convient d'inscrire la maladie à la hau-

teur d'un combat universel de santé mondiale. La lutte pour faire reculer la drépanocytose se situe en effet à la croisée de la géopolitique, du social et même d'un « inconscient racial ».⁹

Plusieurs raisons argumentent cette affirmation : on recense actuellement plus d'un décès évitable d'enfant drépanocytaire de moins de 5 ans non soumis à des soins spécifiques drépanocytaires toutes les cinq minutes en Afrique ; il est prévu plus de 400 000 naissances drépanocytaires par an à partir de 2050 ;¹⁰ on sait que les moyens de diagnostic de la drépanocytose peuvent être accessibles à des coûts bas (très proches de celui d'une recherche d'infection palustre par la goutte épaisse) grâce au développement récent des tests de diagnostic rapide (TDR) de la drépanocytose ;¹¹ on sait depuis plus de deux décennies que le patient drépanocytaire qui accède à des soins spécifiques dès la naissance a une espérance de vie d'au moins 50 ans ;¹² et enfin, dans une approche de transversalité, les financements actuels de certains programmes dont ceux de la lutte contre le VIH-sida, le paludisme et la tuberculose peuvent prendre en charge la lutte contre la drépanocytose en Afrique.

Le continent africain concentre à lui seul 80 % des patients drépanocytaires. Les ressources des populations concernées sont souvent faibles, et les soins – lorsqu'ils sont possibles – sont inabordable. C'est donc à une autre échelle que doit être prise en charge la drépanocytose, par un engagement réel de santé

mondiale conjuguant les actions des institutions internationales, la politique des gouvernements et les sociétés civiles. De nombreuses associations, organisations non gouvernementales (ONG) internationales et fondations se mobilisent et unissent déjà leurs efforts. C'est par exemple le sens d'un engagement comme celui de l'ONG Drep. Afrique (www.drep-afrique.org) dont les actions ciblent exclusivement la lutte contre la drépanocytose, plus spécialement la formation des soignants à la prise en charge de la drépanocytose en pays africains et l'accès au traitement par l'hydroxyurée à bas coût. Cette approche est en phase avec celle de scientifiques comme le Pr Russel Ware (États-Unis), qui préconise « *d'inclure l'hydroxyurée sur la liste des médicaments essentiels des États, de s'assurer de sa disponibilité et de rendre son prix abordable* ».¹⁴

Renforcer les moyens pour lutter contre la drépanocytose en Afrique

Force est donc de constater aujourd'hui que la prise en charge de la drépanocytose en Afrique continue de mettre à mal les principes de l'éthique en médecine.

Les politiques actuelles et les niveaux de financement de la lutte contre la drépanocytose doivent être rehaussés à la hauteur des principaux défis de santé mondiale. Les leviers nécessaires à ce changement majeur doivent réorienter la gouvernance sanitaire des États et la géopolitique. ●

RÉFÉRENCES

- Herrick J.B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Inter Med* 1910;6:517-21.
- Bernaudin F. Physiopathologie de la drépanocytose homozygote. *EMC-Hématologie* 2020;1984(20):83452-9.
- Richard Nixon. Special message to the Congress proposing a health strategy (18 février 1971). *Congressional Quarterly*.
- Tchernia G. La longue histoire de la drépanocytose. *Rev Prat* 2004;54:1618-21.
- Laine A, Tchernia G. « L'émergence » d'une maladie multimillénaire : circulations de savoirs et production d'inégalités face à la drépanocytose. *Virginie Chasles. Santé et Mondialisation, université Jean-Moulin-Lyon-3*. 2010:238-61.
- OMS 2020. Drépanocytose : une stratégie pour la région africaine de l'OMS. Organisation mondiale de la santé. Bureau régional de l'Afrique, 2010;AFR/RC/60/8.
- Diallo D. La drépanocytose au Mali en 2002. *Mali Médical* 2002;17(2):37-43.
- Guindo A, Sarro YS, Touré BA, Keita I, Ag Baraika M, Coulibaly M et al. Le centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose de Bamako : histoire, bilan, défis et perspectives. *Presse Med Form* 2021;2:405-12.
- Hue R. *Manifeste pour une maladie oubliée*. Mars 2021. Éditions Fayard, Paris.
- Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anemia in children under five, 2010-2050: Modelling based on demographics, excess mortality and interventions. *PLoS Me* 2013;10(7):e1001484.
- Christopher H, Bruns A, Josephat E, Makani J, Scuh A, Nkya S. Using DNA testing for the precise, definite, and low-cost diagnosis of sickle cell disease and other Haemoglobinopathies: Findings from Tanzania. *BMC Genomics* 2021;22:902.
- Jiao B, Johnson KM, Ramsey SD, Bender MA, Devine B, Basu A. Long-term survival with sickle cell disease: A nationwide cohort study of medicare and medicaid beneficiaries. *Blood Adv* 2023;bloodadvances.2022009202.
- Fonds mondial. Mise en œuvre des subventions en Afrique occidentale et centrale (AOC). Surmonter les obstacles et améliorer les résultats dans une région difficile. Rapport consultatif. GF-OIG-19-013 mai 2019 Genève, Suisse.
- Ware Russel. Hydroxyurea trials in Africa. 4^e Congrès mondial du Global Sickle Cell Disease Network, Paris, 16 juin 2022.

Drépanocytose : d'une maladie pédiatrique à une maladie de l'adulte

Le concept de maladie chronique est parfaitement illustré avec la drépanocytose : affection congénitale, elle impacte directement l'enfant et ses parents, puis l'adolescent, et enfin l'adulte, avec des problématiques évolutives au cours du temps. Malgré l'amélioration de sa prise en charge, qui a permis une augmentation importante de l'espérance de vie des patients, la drépanocytose reste une maladie d'aggravation progressive. Compte tenu de cette dynamique évolutive, une coordination entre les pédiatres et les médecins de l'adulte s'impose.

Passage d'une prise en charge familiale à un accompagnement individuel

La période de transition doit aborder les aspects médicaux mais aussi psychosociaux et éducatifs afin de préparer le patient à passer d'une prise en charge « familiale » à une prise en charge « individuelle » (figure).

Afin d'initier ce processus, les parcours de transition passent souvent par un besoin de « réannonce » de la maladie, permettant à l'adolescent de devenir l'interlocuteur principal du médecin et de verbaliser des questions qu'il avait

jusque-là parfois gardées pour lui. Elle permet souvent aussi de révéler des représentations morbides de la maladie, héritées d'angoisses parentales (« Ça ne sert à rien de faire des projets, je sais que je vais mourir à 20 ans »).

Les différences entre les secteurs pédiatrique et adulte doivent être expliquées : le vouvoiement, l'autonomie, ainsi que des détails importants de l'hospitalisation (horaires de visites, la télévision qui devient payante...). Il est essentiel que le pédiatre ne noircisse pas pour autant la vision du secteur adulte et valorise, au contraire, la future relation privilégiée avec son médecin, sans le filtre parental et autour de préoccupations nouvelles comme la sexualité ou l'insertion professionnelle. Les futurs interlocuteurs doivent être clairement identifiés, avec idéalement l'organisation d'une consultation commune pédiatre-médecin adulte avant le transfert. Enfin, une mise au point avec les jeunes patients sur leurs droits sociaux (régime de Sécurité sociale, affection de longue durée [ALD], mutuelle, reconnaissance de la maison départementale pour les personnes handicapées [MDPH]...) avant leur passage en secteur adulte s'avère souvent indispensable.

Éléments charnières

Du contrôle de la douleur au risque d'addiction

L'antalgie est une thérapeutique clé chez les patients drépanocytaires (tableau 1). Si le paracétamol et l'ibuprofène sont utilisés en automédication dès la première année de vie, ce dernier est évité au maximum à l'âge adulte afin de prévenir les risques de toxicité rénale.

En hospitalisation, le mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA), prescrit systématiquement pour les soins douloureux chez l'enfant (perfusion, bilan sanguin), est progressivement proscrit en raison du risque d'addiction et de sclérose combinée de la moelle par carence en vitamine B₁₂ en cas d'utilisation répétée.

L'utilisation fréquente d'opiacés chez certains patients adultes (systématique en hospitalisation) est susceptible d'induire une pharmacodépendance, voire, plus rarement, une authentique addiction nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire par le médecin généraliste, le médecin spécialiste de la drépanocytose, le médecin de la douleur et le psychiatre addictologue.

Bérengère Koehl^{1,2,3},
Geoffrey Cheminet^{3,4}

1. Centre de référence de la drépanocytose, service d'hématologie clinique, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France

2. Inserm UMR_S1134, Biologie intégrée du globule rouge, Paris, France

3. Université Paris-Cité, UFR de médecine, Paris, France

4. Service de médecine interne, Centre national de référence pour les syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte, AP-HP, Hôpital européen Georges-Pompidou, DMU Endromed, Paris, France

berengere.koehl@aphp.fr

B. Koehl déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour Global Blood Therapeutics et Vertex et avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par AddMedica.

G. Cheminet déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

DIVERGENCES DANS LA PRISE EN CHARGE ANTALGIQUE SELON L'ÂGE

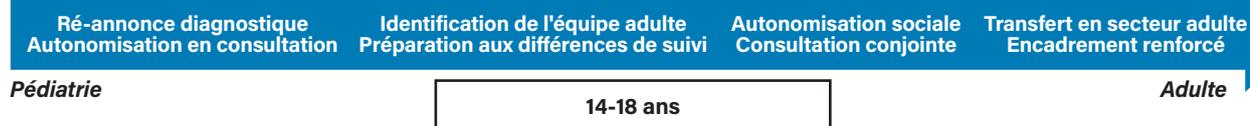
	Pédiatrie	Adulte
À domicile (automédication)	Paracétamol, ibuprofène Tramadol (> 3 ans) Codéine (> 12 ans)	Paracétamol Tramadol, codéine Néfopam
Contre-indication à la corticothérapie par voie générale		
En hospitalisation (crises vaso-occlusives douloureuses)	Morphine IV + MEOPA pour les gestes douloureux +/- nalbuphine +/- morphine IV +/- néfopam	Morphine IV + paracétamol, néfopam systématiques

Tableau 1. IV : intraveineuse ; MEOPA : mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote.

DRÉPANOCYTOSE

- Tutoiement
- Informations / décisions confiées aux parents
- Problématiques de croissance / puberté / scolarité
 - Risque infectieux important
- Usage large du MEOPA et des AINS

- Vouvoiement
- Informations / décisions confiées au patient
- Problématiques de sexualité / fertilité / études et professionnalisation
- Stratégie antalgique / infectieuse différente
- Surveillance des complications chroniques



Rôle continu du médecin traitant

- Accompagner la transition
- Autonomisation du jeune patient / repositionnement du rôle des parents
- Relayer les informations médicales auprès des médecins hospitaliers (absentéisme, consommation d'antalgiques)
 - Mise à jour du calendrier vaccinal
 - Dépistage des pathologies chroniques

Problématiques médicales spécifiques de l'enfant

- Contrôle du risque infectieux : antibioprophylaxie, consultation systémique en cas de fièvre
- Risque de séquestration splénique : connaissance des signes de pâleur, palpation de la rate
- Dépistage de la vasculopathie cérébrale

Problématiques médicales spécifiques de l'adulte

- Pharmacodépendance induite / addiction aux opiacés
- Difficultés d'abord veineux
- Facteurs de risque cardio-vasculaires : risque d'AVC, d'HTAP
- Comorbidités psychiatriques (dépression et anxiété notamment)

Figure. Passage d'une prise en charge en pédiatrie à une prise en charge en médecine de l'adulte. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; MEOPA : mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote.

Diminution de certains risques, émergence d'autres

Si certains risques (séquestration splénique, infections) diminuent, d'autres émergent à l'âge adulte (risque cardiovasculaire, articulaire, cutané).

Les épisodes d'anémie aiguë par séquestration splénique aiguë (SSA) et les infections bactériennes sévères dues au pneumocoque et aux salmonelles sont parmi les premières causes de mortalité chez l'enfant drépanocytaire² justifiant une stratégie préventive (phénoxy méthylpénicilline [Ora-cilline] de l'âge de 2 mois à environ 10 ans) et d'une éducation thérapeutique des parents (antibiothérapie en

cas de fièvre, reconnaissance des signes de SSA).

Au moment de la transition, bien que le risque infectieux diminue, une attention particulière est portée à la mise à jour vaccinale, notamment contre le méningocoque, le pneumocoque et l'*Hæmophilus influenzae* de type b.

Plus tard, les facteurs de risque cardiovasculaire usuels (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, âge), l'atteinte articulaire (ostéonécrose aseptique avec arthrose secondaire), le priapisme et le risque d'ulcères cutanés, très douloureux, doivent faire l'objet d'une attention nouvelle.³

Suivi et dépistage des complications chroniques

Un dépistage annuel des complications est le plus souvent proposé, avec quelques différences selon l'âge (tableau 2).

Rôle clé du médecin traitant

Seul acteur permanent au cours de la transition, le rôle du médecin traitant est important.¹ Le suivi hospitalier étant limité à environ trois consultations par an, le médecin traitant a souvent la charge du renouvellement des ordonnances d'antalgiques ou des traitements de courte durée, de la prise en charge d'événements intercurrents

Prise en charge des complications aiguës de la drépanocytose Multiples et à considérer toujours en urgence

Corinne Guitton¹,
Pierre Cougoul²

1. Pédiatrie générale,
Centre de référence
des maladies
constitutionnelles
du globule rouge,
filière MCGRE,
CHU Bicêtre,
Le Kremlin-Bicêtre,
France

2. Service de médecine
interne Oncopole,
Centre de référence
des maladies
constitutionnelles
du globule rouge,
filière MCGRE,
CHU de Toulouse,
Toulouse, France

corinne.guitton@
aphp.fr

cougoul.pierre@
iuct-oncopole.fr

C. Guitton déclare
avoir participé
à des interventions
ponctuelles pour
Novartis et avoir
été prise en charge,
à l'occasion de
déplacement pour
congrès, par Addmedica.

P. Cougoul déclare
avoir participé
à des activités
de conseil ou des
colloques pour
Addmedica, GBT,
Novartis.

Les complications aiguës représentent la cause la plus fréquente de recours au système de soins et de morbi-mortalité des patients porteurs de drépanocytose.¹ Elles sont dominées par les crises vaso-occlusives (CVO) osseuses, qui représentent plus de 90 % des motifs de passage au service d'accueil des urgences.² Cependant, ce même motif d'hospitalisation soulève de multiples problématiques à considérer pour une bonne prise en charge. Ainsi, l'évaluation doit comprendre la recherche d'un facteur déclenchant, d'un diagnostic différentiel, d'une complication spécifique associée à la CVO. Les difficultés d'abord veineux, d'antalgie et le parcours de soins de certains patients peuvent rendre la prise en charge particulièrement complexe.

Si l'expression de la maladie est variable d'une personne à l'autre, une complication peut survenir de façon brutale chez tout patient. Les principes généraux de prise en charge sont listés dans l'encadré^{1,3,4}.

Crises vaso-occlusives : prendre en charge la douleur sans délai

La crise vaso-occlusive est une crise hyperalgique intéressant majoritairement les os longs. Plus rarement, elle peut toucher les articulations ou l'extrémité céphalique. Chez l'enfant, elle peut avoir des localisations spécifiques, comme les doigts et orteils (syndrome pied-main) ou l'abdomen (beaucoup plus rare chez l'adulte).

Les facteurs déclenchants de CVO sont les variations de température, les situations de déshydratation, d'hypoxémie, d'acidose, les efforts, la fièvre, le stress et les émotions. Elle peut également être d'origine iatrogène (chirurgie, prise de corticostéroïdes).⁵ Parfois, aucun facteur déclenchant n'est retrouvé.

Le fait de présenter plus de trois CVO par an requérant une hospitalisation est un facteur de morbi-mortalité et constitue une indication à un traitement de fond.

Différentes phases se succèdent

Une phase prodromale durant un à deux jours précède une phase initiale au cours de laquelle la douleur augmente de façon brutale.

Celle-ci est suivie d'une phase d'état pendant quatre à cinq jours au cours de laquelle on peut observer des signes inflammatoires locaux mais également biolo-

giques (syndrome inflammatoire, hyperleucocytose, thrombocytose, élévation du taux de lactate déshydrogénase [LDH]).

La dernière phase est celle du rétablissement.

La durée moyenne d'hospitalisation pour une CVO non compliquée est de trois à sept jours, plus longue chez l'adulte.

Hydratation, réchauffement, antalgie, repos

En cas de crise débutante, il convient de renforcer les mesures physiques que sont l'hydratation, le repos, l'application de chaleur. Le patient doit disposer d'un traitement antalgique de première intention à débiter rapidement à domicile. L'usage des morphiniques au domicile est déconseillé, leur utilisation pouvant être responsable d'un retard de détection, et donc de prise en charge, d'un syndrome thoracique aigu. Les signes devant faire consulter aux urgences sont listés dans l'encadré².

En milieu hospitalier, la prise en charge repose sur les mesures physiques, avec une hydratation par voie

1. COMPLICATIONS AIGUËS : PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRISE EN CHARGE

- ◆ Rechercher un facteur déclenchant
- ◆ Hydratation abondante orale et intraveineuse, alcalinisation (eau de Vichy)
- ◆ Réchauffement (application de bouillottes lors des transferts)
- ◆ Oxygénothérapie en cas de manifestation pulmonaire ou désaturation
- ◆ Antalgie rapide et efficace
- ◆ Apport systématique en acide folique
- ◆ Traitement d'une éventuelle infection
- ◆ Prévention de la thrombose
- ◆ Prévention du syndrome thoracique aigu : kinésithérapie respiratoire, spirométrie incitative
- ◆ Prise en charge psychologique

orale et intraveineuse, le réchauffement du patient (notamment lors des transferts), la mise en place de mesures de prévention de la thrombose veineuse profonde chez les patients pubères (héparine de bas poids moléculaire) et du syndrome thoracique aigu.

L'antalgie doit être débutée sans délai. Elle associe des antalgiques de paliers 1, 2 et 3 jusqu'à sédation de la douleur. Il est recommandé d'administrer les antalgiques de palier 3 par titration afin de limiter le risque de dépression respiratoire. L'antalgie peut être entretenue par un dispositif d'auto-administration de morphine (PCA).

La composante anxieuse de la crise doit également être prise en charge, en évitant les médicaments responsables d'une hypoventilation alvéolaire.^{3,6} Les antihistaminiques H1 type hydroxyzine sont utilisés préférentiellement.

Syndrome thoracique aigu, hospitalisation systématique

Le syndrome thoracique aigu (STA) se définit par l'existence d'un infiltrat radiologique associé à une douleur thoracique ou une dyspnée, ou une anomalie auscultatoire, ou une fièvre.

Le STA constitue la deuxième cause d'hospitalisation pour événement aigu et la première cause de mortalité dans la drépanocytose (1 à 5 % selon les séries).

Il peut également être responsable de séquelles (insuffisance respiratoire restrictive).

Le STA compliquant une CVO chez un patient hospitalisé dans 20 % des cas, il doit être dépisté par un examen clinique pluriquotidien comprenant mesure de la fréquence respiratoire, saturation en oxygène, auscultation pulmonaire.

Le STA pouvant être responsable d'une décompensation respiratoire brutale, il impose une hospitalisation systématique.

Prévention fondamentale d'un phénomène auto-entretenu

La physiopathologie du syndrome thoracique est complexe et plurifactorielle : elle associe une hypoventilation secondaire aux douleurs costales et aux traitements dépresseurs respiratoires, une atteinte vasculaire par vasoconstriction, une vaso-occlusion par embolies graisseuses et/ou thrombi fibrinocroqueriques ; elle peut également être sous-tendue par un épisode infectieux. Il s'agit d'un phénomène auto-entretenu, c'est pourquoi la prévention est fondamentale. Celle-ci repose sur une antalgie optimisée en veillant à l'hypoventilation alvéolaire liée aux morphiniques ainsi que sur un renforcement des mesures physiques (spirométrie incitative, kinésithérapie respiratoire). Il convient également de prévenir les situations à risque de syndrome thoracique : chirurgie avec anesthésie générale, situation d'hyperpression abdominale, prise de corticostéroïdes, traitements avec effet dépresseur respiratoire.

2. SIGNES DEVANT FAIRE CONSULTER AUX URGENCES

- Crise de localisation ou d'intensité inhabituelle ou ne cédant pas aux antalgiques de palier 2
- Fièvre mal tolérée et/ou supérieure à 38,5 °C chez l'enfant ou signes fonctionnels infectieux
- Fièvre persistante et/ou mal tolérée et/ou supérieure à 39 °C chez l'adulte ou signes fonctionnels infectieux
- Dyspnée
- Douleur thoracique
- Signe neurologique aigu
- Impossibilité de s'hydrater et/ou de s'alimenter
- Isolement social

Le score PRESEV permet d'évaluer le risque de survenue d'un STA par des paramètres simples (réticulocytose, douleurs du rachis ou du pelvis, hémoglobémie, leucocytémie).⁷

Traitement élargi

Les mesures préventives et antalgiques doivent être renforcées. En cas de fièvre, une antibiothérapie couvrant le pneumocoque doit être instaurée (amoxicilline, pristinamycine ou lévofloxacine en cas d'allergie). En présence de critères de gravité, l'antibiothérapie peut être élargie (céphalosporine de troisième génération par voie intraveineuse associée à un macrolide).

En cas de sévérité ou de STA traînant, un échange transfusionnel ou une transfusion sanguine doivent être discutés.

Aggravation aiguë de l'anémie

La drépanocytose est responsable d'une anémie hémolytique chronique. La durée de vie des hématies est raccourcie (moins de 20 jours pour un patient drépanocytaire homozygote versus 120 jours physiologiquement), ce qui explique que l'anémie puisse se dégrader brutalement.

Rechercher la cause

Comme pour l'ensemble des complications aiguës, l'anémie peut survenir au décours d'une CVO et en constituer un facteur de sévérité. Certaines causes sont spécifiques à la drépanocytose et doivent être systématiquement recherchées. Parmi celles-ci, certaines peuvent être prévenues : supplémentation quotidienne en acide folique (5 mg une fois par jour), surveillance des traitements hématotoxiques (hydroxyurée), limitation des traitements inducteurs de carence en vitamine B12 (consommation excessive de protoxyde d'azote).

Le [tableau 1](#) résume les causes d'aggravation de l'anémie.

DRÉPANOCYTOSE

Séquestrations splénique et hépatique

Elles se définissent par l'augmentation douloureuse de plus de 2 cm de la flèche splénique et/ou hépatique, éventuellement associée à une baisse de l'hémoglobine supérieure à 2 g/dL, voire à une pancytopénie. C'est une complication plus fréquemment rencontrée chez les enfants, volontiers déclenchée par une infection souvent virale. Il s'agit d'une urgence transfusionnelle, le pronostic vital pouvant être engagé par l'hypovolémie et l'anémie aiguë sévère.

Nécrose médullaire étendue

Il s'agit d'un tableau de pancytopénie, souvent fébrile, survenant au décours d'une CVO étendue. La biologie montre une élévation majeure du taux de LDH, de la ferritinémie et des phosphatases alcalines osseuses. En cas de doute, le diagnostic est confirmé par le myélogramme ou la biopsie ostéomédulelle.

Érythroblastopénie par primo-infection à érythrovirus (Parvovirus) B19

Elle se traduit par une anémie profonde et brutale pouvant survenir hors contexte de CVO. Le diagnostic est évoqué devant une réticulocytose effondrée (taux inférieur à 20 G/L) et confirmé par PCR virale sanguine.

Le paludisme n'est pas à exclure

Contrairement à une idée répandue, la drépanocytose ne protège pas contre l'infection par *Plasmodium* ; ainsi, en cas de fièvre ou d'aggravation d'anémie au retour d'une zone d'endémie, il est important de rechercher un paludisme.

Accident post-transfusionnel

L'accident post-transfusionnel est une cause spécifique traitée dans l'encadré 3.

Prendre en charge un patient et non une valeur d'hémoglobine

La valeur absolue de l'hémoglobinémie est à interpréter en fonction de la tolérance clinique, du taux d'hémoglo-

bine de base, de l'histoire transfusionnelle du patient mais également du caractère adapté ou non de la réticulocytose.

En premier lieu, il convient de renforcer la supplémentation en acide folique.

L'anémie survenant dans certaines complications sévères (séquestrations splénique et hépatique, nécrose médullaire) constitue une indication à la transfusion sanguine en urgence. Cependant, au vu des risques et particularités immuno-hématologiques propres à la drépanocytose, la transfusion sanguine doit répondre à des indications strictes (encadré 3).

En cas de régénération insuffisante, un traitement par érythropoïétine peut être proposé (200 à 400 UI/kg/semaine ; hors autorisation de mise sur le marché [AMM]).

Fièvre : traquer l'infection

Les sujets drépanocytaires ont un risque accru d'infections bactériennes invasives graves à germes encapsulés, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type b, mais aussi à méningocoques et salmonelles, responsables de tableaux sévères de localisations variées (sepsis, méningite, pneumonie, ostéomyélite, cholangite). Les infections sont plus fréquentes à l'âge pédiatrique, mais le sur-risque reste présent à l'âge adulte.

Cette susceptibilité est liée, entre autres, à une dysfonction splénique avec une asplénie/hyposplénie fonctionnelle qui débute précocement, dès les premiers mois de vie.

La morbi-mortalité d'origine infectieuse a été considérablement réduite grâce à l'antibioprophylaxie et à un calendrier vaccinal renforcé, sans oublier l'éducation du patient, de son entourage et des médecins à la prise en charge en cas de fièvre. En effet, tout épisode fébrile avec une température corporelle supérieure à 38,5 °C, y compris d'allure virale, nécessite un examen clinique complet à la recherche d'une porte d'entrée infectieuse, voire des examens complémentaires (dont microbiologiques) ▶

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE FACE À UNE ANÉMIE CHEZ UN PATIENT DRÉPANOCYTAIRE

Centrale Réticulocytes < 150 G/L	Périphérique Réticulocytes > 150 G/L
Carence : fer, vitamine B9, vitamine B12	Crise vaso-occlusive
Toxique (hydroxyurée)	Accident transfusionnel
Érythrovirus (Parvovirus) B19	Accès palustre
Syndrome inflammatoire	Anémie hémolytique auto-immune
Insuffisance rénale	Déficits enzymatiques
Nécrose médullaire	Hémorragie
	Séquestration splénique ou hépatique

Tableau 1.

3. PARTICULARITÉS LIÉES À LA TRANSFUSION ET HÉMOLYSE RETARDÉE POST-TRANSFUSIONNELLE

La transfusion sanguine de globules rouges (ou les échanges transfusionnels) constitue(ent) la base de la prise en charge des complications graves de la drépanocytose.

Ainsi, elle est indiquée en urgence en cas d'accident vasculaire cérébral (AVC), de séquestration splénique ou hépatique, lors d'un syndrome thoracique aigu (STA) grave. Un échange transfusionnel doit être discuté systématiquement avec le médecin référent avant toute chirurgie ou acte invasif à risque de déclencher une crise ou un STA.

Le **tableau 2** propose un volume de saignée adapté au taux d'hémoglobine initial pour un patient adulte.

Modalités de transfusion spécifiques

En cas d'anémie profonde (hémoglobine inférieure à 7,5 g/dL), une transfusion simple peut être proposée. Dans les autres cas, majoritaires, les échanges transfusionnels sont indiqués afin de ne pas majorer la viscosité sanguine (l'hémoglobine post-transfusionnelle ne doit pas dépasser 11 g/dL). Ils peuvent être réalisés manuellement (une ou deux saignées de 7 mL/kg suivie[s] d'une transfusion) ou de façon automatisée (érythraphérese). Il est recommandé de contrôler systématiquement l'hémogramme et l'électrophorèse de l'hémoglobine après chaque transfusion.

La transfusion sanguine impose cependant des précautions très spécifiques à la pathologie. En effet, il existe un risque majoré d'allo-immunisation post-transfusionnelle du fait de différences

phénotypiques de globule rouge entre patients et donneurs, majoritairement caucasiens. C'est pourquoi la transfusion doit respecter le phénotype érythrocytaire étendu du patient et utiliser des concentrés globulaires compatibles. Ceci n'est néanmoins pas toujours possible du fait de la fréquence des allo-immunisations et/ou de l'absence de traçabilité de transfusions antérieures.

Outre les complications immuno-hématologiques, il ne faut pas méconnaître les conséquences plus classiques que sont les surcharges volémique et en fer.

Entité à connaître : l'hémolyse retardée post-transfusionnelle

Cette complication peut survenir cinq à vingt jours après une transfusion sanguine. L'expression est variable, allant d'une non-rentabilité transfusionnelle simple à une crise vaso-occlusive sévère avec un état de défaillance multiviscérale. Lorsque survient une complication aiguë dans les suites d'une transfusion, le diagnostic doit être systématiquement évoqué et toute nouvelle transfusion évitée. Il est confirmé par l'analyse de l'hémogramme, des signes biochimiques d'hémolyse, la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) et des dosages itératifs du taux d'hémoglobine A qui baisse rapidement (destruction des culots globulaires transfusés).

Il s'agit d'une complication aggravée par la transfusion, pouvant engager le pronostic vital. L'attitude thérapeutique doit être discutée avec un centre expert et l'Établissement français du sang.^{3,9}

MODALITÉS TRANSFUSIONNELLES POUR LES PATIENTS DRÉPANOCYTAIRES ADULTES SELON LA CONCENTRATION INITIALE D'HÉMOGLOBINE

Concentration initiale d'hémoglobine (g/dL)	Volume de la première saignée (mL)	Volume de la deuxième saignée (mL)	Nombre de CGR
< 6,5	0	0	2
7 - 7,5	0	250	2
8	0	300	2
8,5	0	350	2
9	200	250	2
9,5	250	250	2
10	350	350	2
10,5	350	400	2
11	350	450 +/- saignée le lendemain	2
11,5	450	450 +/- saignée le lendemain	2
12	450	450 +/- saignée le lendemain	2

Tableau 2. D'après réf. 3.

CGR : concentré de globules rouges.

► à visée diagnostique : hémoculture, bandelette urinaire éventuellement avec examen cytot bactériologique des urines, et prélèvements en d'autres sites en fonction de la clinique. Une antibiothérapie systématique active au minimum sur le pneumocoque, comme l'amoxicilline en trois prises, est prescrite. En cas de signes de gravité (fièvre élevée supérieure à 39,5 °C et/ou mal tolérée et/ou altération de l'état général et/ou signes méningés et/ou biliaires et/ou intolérance digestive), il est recommandé de commencer rapidement un traitement antibiotique parentéral probabiliste par céphalosporine de troisième génération en milieu hospitalier, si possible après prélèvements bactériologiques.

Il faut systématiquement rechercher un accès palustre si le patient revient d'un séjour en zone d'endémie.

Enfin, il faut évoquer les causes non infectieuses de fièvre comme les thromboses ou une maladie systémique.

Accident vasculaire cérébral : plutôt ischémique dans l'enfance, hémorragique ensuite

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une des complications les plus sévères de la drépanocytose. En l'absence de détection et de prévention, la vasculopathie cérébrale drépanocytaire confère un risque d'AVC de 11 % avant l'âge de 18 ans pour les génotypes SS. Il s'agit d'une artériopathie sténosante progressive des artères cérébrales du système carotidien avec parfois, secondairement, la naissance d'un réseau de suppléance de type Moya Moya. Les anévrismes intracrâniens ne sont pas rares. Ainsi, au cours de la petite enfance, l'AVC est ischémique dans deux tiers des cas (avec un risque maximum entre 1 et 9 ans). Un second pic d'incidence est décrit chez l'adulte jeune, avec des AVC plus souvent hémorragiques.

La survenue de signes neurologiques aigus (hémiparésie, aphasie, dysphasie, convulsions, trouble de la vision, vertiges, surdité brusque, céphalées intenses, troubles du comportement, coma) doit faire suspecter un AVC et impose la réalisation d'une imagerie cérébrale : l'angiographie par résonance magnétique (ARM) est l'examen de référence. Un scanner cérébral sans injection n'est indiqué qu'en l'absence de disponibilité de l'ARM, dans le but d'éliminer une hémorragie.

Si l'AVC est confirmé ou fortement suspecté, qu'il soit hémorragique ou ischémique, un échange transfusionnel doit être débuté avec un objectif d'hémoglobine S inférieur à 30 %. La thrombolyse doit être discutée au cas par cas du fait d'un sur-risque de transformation hémorragique (Moya Moya). En cas d'hémorragie méningée ou cérébrale liée à une rupture d'anévrisme, le traitement de l'anévrisme est réalisé rapidement du fait du risque de récurrence précoce, par voie endovasculaire ou chirurgicale selon sa localisation et ses caractéristiques, après préparation hématologique (échange transfusionnel).

Douleurs abdominales : envisager les nombreuses causes possibles

La douleur abdominale peut traduire une crise vaso-occlusive, préférentiellement chez les enfants. Dans tous les cas, elle impose de rechercher un diagnostic différentiel, notamment chirurgical, responsable d'une CVO mais passant au second plan de celle-ci.

L'hémolyse chronique est responsable de l'apparition précoce de lithiases vésiculaires pigmentaires pouvant être responsables de coliques hépatiques, angiocholites ou cholécystites, qui peuvent constituer un facteur déclenchant de CVO. Ces lithiases doivent être dépistées par échographie lors du bilan annuel ; une cholécystectomie est indiquée même en cas de calculs biliaires non encore symptomatiques.

La CVO peut également toucher le foie. L'atteinte peut être discrète, avec une élévation isolée des transaminases ou de la gamma-glutamyltransférase, ou être responsable de tableaux de défaillance hépatique, ce d'autant qu'il existe une hépatopathie sous-jacente (hémossidérose, hépatite virale post-transfusionnelle, par exemple).

Les tableaux de séquestrations splénique et hépatique sont décrits dans le paragraphe « Anémie ».

Enfin, il ne faut pas méconnaître les causes iatrogènes d'atteinte abdominale (hépatotoxicité médicamenteuse, constipation, rétention d'urine).

Thrombose favorisée par la déshydratation et l'alitement

Du fait d'un état hyperhémolytique et inflammatoire, la drépanocytose est une pathologie prothrombogène. À ce titre, le dosage des D-dimères est peu discriminant d'embolie pulmonaire. Ces facteurs de risque peuvent être majorés par l'inflammation liée à une crise, par la déshydratation et l'alitement. Une attention particulière doit être portée à la prévention notamment lors d'une infection par le SARS-CoV-2 (encadré 4).⁸

Priapisme, une urgence thérapeutique

Le priapisme se définit comme une érection permanente douloureuse. Dans la drépanocytose, le mécanisme est majoritairement de type veineux occlusif (en opposition au priapisme artériel). Il est dit « intermittent » lorsqu'il dure moins d'une heure et « aigu » lorsqu'il dure plus d'une heure. Il s'agit d'une urgence thérapeutique, le priapisme pouvant engager un pronostic fonctionnel (impuissance) par sclérose des corps caverneux. Le patient et son entourage doivent donc être informés de la possibilité de cette complication.

La prise en charge associe mesures physiques et traitement médicamenteux.

Les mesures physiques à mettre en œuvre consistent en des exercices musculaires (flexion-extension des

cuisses, montée et descente des escaliers peuvent résoudre le problème par un phénomène de vol vasculaire).

Le traitement médicamenteux est à débiter au domicile : étiléfrine 5 mg, 2 à 4 comprimés, à renouveler après vingt minutes en l'absence de résolution. En cas de crise de plus de trente minutes, le patient doit consulter aux urgences.

Le traitement du priapisme aigu repose sur les mesures habituelles de prise en charge de la crise (hydratation, antalgie, oxygénothérapie) en collaboration avec une équipe d'urologie. Si la crise dure depuis une à trois heures, elle est traitée par injection intracaverneuse d'étiléfrine 10 mg, renouvelable vingt minutes plus tard en cas de persistance. Si la crise dure depuis plus de trois heures, il est procédé à un drainage chirurgical des corps caverneux et à un échange transfusionnel.

Si l'hémoglobine est supérieure à 10 g/dL chez les patients SS, ou à 11 g/dL chez un patient SC, une saignée de 300 à 400 mL doit être discutée dès l'arrivée aux urgences.

Les complications aiguës imposent une prise en charge en urgence

La drépanocytose est une maladie marquée par de fréquentes complications aiguës, spécifiques et pouvant engager le pronostic vital. La prise en charge requiert des mesures urgentes, posant la question de thérapeutiques spécifiques (échange transfusionnel) dans les cas les plus sévères. Une importance particulière doit être portée à la recherche d'un facteur déclenchant et d'un diagnostic différentiel. Une meilleure connaissance de la maladie permet d'éviter l'aggravation de celle-ci par iatrogénie (application de froid, utilisation de corticostéroïdes, médicaments sédatifs respiratoires) sous-tendant l'importance des actions éducatives auprès des soignants comme des patients et de leurs proches. ●

4. DRÉPANOCYTOSE ET COVID-19

Chez le patient drépanocytaire, l'infection par le SARS-CoV-2 peut se manifester uniquement par la survenue d'une crise vaso-occlusive sans signe fonctionnel infectieux ou respiratoire associé. Elle peut également être responsable de manifestations sévères, c'est pourquoi la vaccination est recommandée. Les facteurs de risque reconnus sont un âge supérieur à 45 ans, la forme SC, le surpoids. Dans ces deux derniers cas, une anticoagulation préventive à dose intermédiaire est recommandée.

En cas d'infection non grave et précoce (dans les cinq jours), un traitement par l'association nirmatrelvir-ritonavir peut être proposé.

Si un traitement par dexaméthasone est indiqué en cas d'atteinte pulmonaire sévère, il doit être précédé par un échange transfusionnel. En cas de situation d'impasse transfusionnelle, en lien avec un centre expert,⁹ un traitement par tocilizumab peut se discuter.

RÉSUMÉ PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS AIGÜES DE LA DRÉPANOCYTOSE

Les complications aiguës représentent la cause la plus fréquente de recours au système de soins et de morbi-mortalité des patients porteurs de drépanocytose. Quoique dominées par les crises vaso-occlusives osseuses qui constituent plus de 90 % des hospitalisations, les complications aiguës peuvent toucher de nombreux organes ou fonctions et menacer le pronostic vital du patient. Ainsi, un même motif d'hospitalisation peut être l'occasion d'une décompensation d'une anémie, d'une atteinte vasculaire (AVC, thrombose, priapisme), d'un syndrome thoracique aigu, d'une séquestration splénique ou hépatique. L'évaluation d'une complication aiguë doit prendre en compte l'histoire médicale du patient, les particularités liées à l'âge, la recherche d'un facteur déclenchant et d'un diagnostic différentiel. Les difficultés d'abord veineux, d'antalgie, les particularités transfusionnelles liées à la maladie et le parcours de soins de certains patients peuvent rendre la prise en charge particulièrement complexe.

SUMMARY MANAGEMENT OF ACUTE COMPLICATIONS OF SICKLE CELL DISEASE

Acute complications are the most frequent causes of hospitalization and morbidity in patients with sickle cell disease. Vaso-occlusive crisis are responsible of more than 90% of hospitalization, but numerous acute complications can affect multiples organ or function, that may be life-threatening. Thus, a single reason for hospitalization may include many complications such as worsening of an anemia, vascular disease (stroke, thrombosis, priapism), acute chest syndrome, liver or spleen sequestration. Evaluation of acute complications includes the understanding of chronic complications, particularities related to patient's age, the search for a triggering factor and a differential diagnosis. Analgesia and venous access difficulties, post transfusion immunization, medical history of the patient can make the management of acute complication particularly complex.

RÉFÉRENCES

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376(16):1561-73.
2. Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: Frequency, etiology, and prognostic significance. *Am J Hematol* 2005;79(1):17-25.
3. Habibi A, Arlet JB, Stankovic K, Gellen-Dautremet J, Ribeil JA, Bartolucci P, et al. French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update. *Rev Med Interne* 2015;36(5 Suppl 1):S33-84.
4. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Haute Autorité de santé. 2005. <https://vu.fr/Wwrb>
5. Ferreira de Matos C, Comont T, Castex MP, Lafaurie M, Walter O, Moulis G, et al. Risk of vaso-occlusive episodes in patients with sickle cell disease exposed to systemic corticosteroids: A comprehensive review. *Expert Rev Hematol* 2022;15(12):1045-54.
6. Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Management of acute and chronic pain. *Blood Advances* 2020;4(12):2656-701.
7. Bartolucci P, Habibi A, Khellaf M, Roudot-Thoraval F, Melica G, Lascaux AS, et al. Score predicting acute chest syndrome during vaso-occlusive crises in adult sickle-cell disease patients. *EBioMedicine* 2016;10:305-11.
8. Arlet JB, Lionnet F, Khimoud D, Joseph L, de Montalembert M, Morisset S, et al. Risk factors for severe Covid-19 in hospitalized sickle cell disease patients: A study of 319 patients in France. *Am J Hematol* 2022;97(3):E86-91.
9. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Transfusion support. *Blood Adv* 2020;4(2):327-55.

Traitement de fond et suivi de la drépanocytose

Hydroxycarbamide et programmes transfusionnels atténuent la maladie

Corinne Pondarré¹,
François Lionnet²

1. Service de pédiatrie, centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil ; Inserm U955, université Paris-XII, Créteil, France

2. Centre de la drépanocytose, hôpital Tenon, AP-HP, Paris, France

corinne.pondarre
@chicreteil.fr

francois.lionnet
@aphp.fr

C. Pondarré déclare des interventions ponctuelles pour Addmedica, Global Blood Therapeutics et avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Addmedica, Global Blood Therapeutics et Novartis.

F. Lionnet déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de la drépanocytose durant les dernières décennies, les formes génétiques homozygotes SS et Sβ^o restent associées à des complications sévères et récurrentes, et à une mortalité précoce chez l'adulte.¹ Chez l'enfant, la probabilité d'hospitalisation pour crise vaso-occlusive (CVO) douloureuse est estimée à 71 %, pour syndrome thoracique aigu (STA) à 40 % et pour première transfusion à 65 % à 5 ans. La probabilité de développer des vitesses cérébrales pathologiques (supérieures ou égales à 2 m/sec), conférant un risque de survenue d'infarctus artériel cérébral (IAC) est de 10 % à 5 ans.²

Chez l'adulte comme chez l'enfant, le traitement de fond peut être médicamenteux par l'hydroxycarbamide (HC) ou peut consister en un programme transfusionnel (PT) régulier ; il est recommandé après la survenue des complications. Dans une étude pédiatrique nationale française, à 5 ans, le recours au PT et à l'HC était estimé, respectivement à 18 % et 14 % des enfants SS et Sβ^o, avec une variabilité selon les centres. Dans la cohorte néonatale de Créteil, où le recours à l'intensification thérapeutique était plus élevé (à 5 ans, probabilité de recours au PT de 41 % et à l'HC de 27 %), le poids de la maladie au cours de l'enfance restait élevé : sur 3 400 patients-années (PA) d'observation, l'incidence des CVO est de 64/100 PA, celle des STA de 7/100 PA, et l'incidence des épisodes transfusionnels de 299/100 PA (résultats non publiés). Des essais thérapeutiques ayant montré l'efficacité et la bonne tolérance de l'HC en prévention des complications chez le nourrisson,³ dans un contexte de morbidité persistante considérable pendant l'enfance et chez l'adulte, l'introduction plus précoce de l'HC dès la survenue des premières complications est actuellement recommandée, et peut être proposée en préventif.

Traitement par hydroxycarbamide efficace mais non curatif

L'HC, dénommée aussi hydroxyurée (Hydrea, Siklos), a été pendant vingt-cinq ans le seul traitement médicamenteux de fond de la drépanocytose. Il reste le traitement non curatif le plus efficace, le plus prescrit, avec de nombreux bénéfices, y compris l'amélioration de l'espérance de vie.

L'HC est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase auparavant prescrit comme cytoréducteur dans les syndromes myéloprolifératifs. Son principal mode d'action repose sur l'augmentation de la synthèse de l'hémoglobine foetale (HbF). Ces molécules d'HbF réduisent la polymérisation des molécules d'HbS et, ainsi, réduisent la cascade d'événements physiopathologiques délétères qui en résultent : falciformation, rigidité des globules rouges, hémolyse.

L'HC a d'autres effets bénéfiques : diminution de la leucocytose, de l'adhésivité des globules rouges, augmentation de la disponibilité du monoxyde d'azote.⁴

Données d'efficacité et de tolérance favorables

Les essais ont inclus exclusivement des patients atteints des formes génétiques sévères de drépanocytose (homozygotes SS et Sβ^o).

L'efficacité et la bonne tolérance de l'HC ont été évaluées par des études contrôlées contre placebo, chez l'adulte, dans les années 1990 :⁵ elle réduit de façon significative les CVO, les STA et les besoins transfusionnels. Elle améliore l'anémie et ne s'accompagne d'aucune toxicité sévère. L'HC a été par la suite utilisée chez l'adulte après la récurrence des CVO/STA et chez l'enfant dans ces mêmes indications, avec une efficacité et une tolérance comparables, dose-dépendantes.

Dans les années 2010, l'efficacité de l'HC est démontrée par des études multicentriques de phase III chez le nourrisson de 9 à 18 mois, en prévention des dactylites/CVO/STA/besoins transfusionnels et hospitalisations.³ En 2021, la supériorité d'une dose dite maximale tolérée atteignant 35 mg/kg/j (DMT), visant une myélosuppression contrôlée (neutrophiles autour de 2 G/L), par rapport à une dose fixe de 20 mg/kg/j, est démontrée chez l'enfant, avec des bénéfices cliniques en matière de réduction des CVO/épisodes transfusionnels, et biologiques en matière de réduction de l'hémolyse.⁶

L'HC permet également le maintien des vitesses cérébrales en relais du programme transfusionnel chez des enfants aux antécédents de vitesses cérébrales pathologiques. Cette efficacité a été démontrée avec des doses élevées (supérieures à 25 mg/kg/j) d'HC.⁷ Plusieurs études montrent un bénéfice de l'HC sur la mortalité, chez l'enfant.^{1,8}

Indications discordantes entre l'AMM et les études

Il y a une discordance entre les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), qui sont restrictives, et les résultats des études qui vont dans le sens d'une prescription large, si ce n'est universelle.

Chez l'enfant

L'HC est indiquée à partir de 2 ans pour la prévention des récurrences de CVO/STA selon l'AMM, et en cas d'anémie sévère définie par une concentration d'hémoglobine (Hb) inférieure à 7 g/dL.

L'HC peut également être proposée, dès l'âge de 9 mois, en prévention des complications⁹ et doit être discutée chez les enfants avec groupe sanguin rare pour prévenir les besoins transfusionnels.

L'introduction systématique et précoce de l'HC est recommandée en Amérique du Nord et dans d'autres pays européens chez les enfants SS et Sβ°.

Les antécédents de séquestration splénique aiguë (SSA) ne sont pas une contre-indication au traitement par HC, mais l'efficacité de l'HC pour la prévention des récurrences de SSA n'a pas été démontrée.^{3,6}

Le début précoce de l'HC et une escalade rapide de dose semblent favoriser la préservation de la fonction splénique.¹⁰

L'HC est indiquée également chez l'enfant aux antécédents de vitesses cérébrales pathologiques, en relais d'un PT d'au moins un an et en l'absence de sténose vasculaire sévère. Ces recommandations ne s'appliquent pas aux enfants ayant une sténose supérieure à 75 % ou ayant deux (ou plus) sténoses de plus de 50 %, pour lesquels la prolongation du PT reste recommandée.¹¹

Il semble prudent d'attendre autant que possible la normalisation des vitesses cérébrales sous PT avant de remplacer le PT par l'HC.

Chez l'adulte

L'HC est utilisée chez une majorité des patients SS et Sβ°. Les indications principales sont les CVO hospitalisées répétées et le STA.

Des études suggèrent un effet bénéfique de l'HC sur les atteintes organiques chroniques, en particulier sur la glomérulopathie, sans que la preuve en soit formellement établie.¹²

Il n'y a pas d'effet démontré sur les crises de priapisme.

Effets indésirables rares et bien documentés

L'HC est, dans la pratique courante, très bien tolérée. Les effets indésirables cutanés sont les plus fréquents, habituellement peu gênants, sous forme d'une sécheresse cutanée. Plus rarement, une hyperpigmentation cutanée, des stries unguéales noires, des taches sur la langue sont possibles, entraînant un préjudice esthétique.

L'HC est classiquement non indiquée lors de la grossesse, mais aucune fœtototoxicité n'a été rapportée.¹³

En pratique, il est demandé aux patientes d'arrêter le traitement quand une grossesse est débutée. Le traitement est contre-indiqué pendant l'allaitement.

La toxicité hématologique est rare, liée aux posologies élevées, à une carence en fer ou à un défaut d'adaptation des doses, nécessaire lors d'une insuffisance rénale. Elle doit être interprétée en fonction du contexte clinique et de l'âge, faire ajouter une supplémentation martiale si besoin et conduire à ajuster la posologie (réduction, voire interruption transitoire, du traitement). La toxicité hématologique est réversible assez rapidement à l'arrêt du traitement.

Chez l'homme adulte pubère, l'altération fréquente et rapide de l'ensemble des paramètres spermatiques est bien documentée ;¹⁴ elle serait indépendante de la posologie.¹⁵ Dans la majorité des cas, on constate une récupération de la spermatogenèse dans les mois suivant un arrêt de traitement. Les hommes sous HC procréent probablement au moins autant que ceux qui ne sont pas protégés par l'HC (les CVO et les atteintes organiques chroniques diminuent la fertilité).

Chez le jeune garçon, l'exposition à l'HC en période pré- et perpubertaire ne semble pas affecter le pool des spermatogonies¹⁶ ni le pool de spermatozoïdes après interruption de l'HC.¹⁷ En France, une cryopréservation de sperme est proposée avant l'initiation de l'HC, mais elle est non obligatoire et laissée au choix du patient. Chez la femme, la maladie drépanocytaire semble associée à une réserve ovarienne basse, l'existence d'un lien entre hypofertilité et HC n'est pas avérée.^{18,19}

Le lien entre hémopathie maligne myéloïde et HC n'a pas été démontré dans la population drépanocytaire mais reste à surveiller et à évaluer ;¹²⁰ il serait faible et tardif et n'empêcherait pas l'effet global favorable de l'HC sur l'espérance de vie.

Posologies différentes chez l'enfant et l'adulte

Chez l'enfant

La posologie initiale est de 20 mg/kg/j, quel que soit l'âge, en une prise orale quotidienne. L'augmentation, après un mois de traitement et après vérification de l'hémogramme, peut se faire d'emblée à des posologies visant la dose maximale tolérée (DMT) allant de 25 à 35 mg/kg/j. Le maintien d'une posologie visant la DMT accroît l'efficacité clinique et biologique de l'HC.⁶ La posologie doit être augmentée au prorata de la prise pondérale.

Chez l'adulte

On cherche plutôt la dose minimale efficace (en commençant par 15 mg/kg, puis en augmentant si nécessaire), le critère principal étant l'amélioration clinique. L'idée est d'optimiser la balance bénéfice-risque chez des patients exposés à la molécule pendant des décennies.

Suivis clinique, biologique et de l'observance

Une évaluation clinique et biologique, comportant hémogramme, réticulocytes, taux de LDH, bilan hépatique avec bilirubinémie, créatininémie, taux d'HbF, bilan martial avec coefficient de saturation de la transferrine, est nécessaire avant l'initiation du traitement, à un mois du début, puis tous les trois à six mois, selon l'âge.

En pratique, les modifications sous traitement par HC sont la réduction des neutrophiles et l'augmentation du volume globulaire moyen (VGM) [gain de 20 fL habituel à 30 mg/kg/j]. L'augmentation du taux d'hémoglobine (avec réduction des réticulocytes, de la LDH et de la bilirubinémie) et de l'HbF sont aussi des signes d'efficacité biologique, dose-dépendante. La valeur cible doit approcher la normalisation de ces paramètres mais dépend du taux de base.

L'effet bénéfique de l'HC étant majeur, il advient que le suivi d'observance devient un enjeu central de la consultation, qui doit être reconnu comme tel, et donc conduire à une prise en charge spécifique et continue. L'adhésion doit être systématiquement évaluée et favorisée (explications claires et audibles à renouveler, éducation thérapeutique du patient [ETP], accompagnement psychologique, médiation transculturelle en santé...).

Traitement par transfusion sanguine ou échanges transfusionnels salvateur : élément clé malgré ses risques

Si la transfusion reste un traitement salvateur dans certaines situations, l'indication doit cependant être mise en balance avec les risques d'allo-immunisation et d'hyperhémolyse qui sont élevés dans la population atteinte de drépanocytose.²¹

Il existe deux manières différentes de transfuser : transfusion ponctuelle ou PT régulier. Le but de l'acte transfusionnel est généralement de réduire la proportion de globules rouges drépanocytaires circulants ou de corriger une anémie profonde.

La transfusion ponctuelle est le plus souvent indiquée chez un patient avec une complication aiguë grave, par exemple un STA sévère, une nécrose de moelle, un sepsis grave ou une anémie aiguë...

Le PT régulier est utilisé en priorité pour les complications cérébrales de la drépanocytose.

Efficace pour réduire les complications aiguës

Le bénéfice du PT a été démontré par des études de phase III, *versus* observation, chez des enfants ayant des vitesses cérébrales pathologiques : il réduit de 90 % le risque de survenue d'infarctus artériel cérébral (IAC).²² Son efficacité est plus modérée en prévention des récurrences d'infarctus silencieux.²³ Le PT réduit également significativement les récurrences de STA/CVO/priapisme et ostéonécrose aseptique de hanche.^{23,24}

Des indications spécifiques

Chez l'enfant

Le PT régulier reste indiqué en première intention, dès la détection de vitesses cérébrales pathologiques et après survenue d'un premier infarctus artériel cérébral, notamment s'il est lié à une vasculopathie cérébrale.

Il est indiqué en seconde ligne après l'HC, pour prévenir la récurrence des complications vaso-occlusives (CVO/STA), des épisodes de priapisme et d'ostéonécrose de hanche.

Le PT est également indiqué pour réduire le risque d'anémie sévère lié à la récurrence de séquestration splénique aiguë. Enfin, un PT est également recommandé quelques mois avant une greffe de cellules souches ou d'organe pour réduire les complications aiguës drépanocytaires en prégreffe, et lors du conditionnement.²⁵

Chez l'adulte

La vasculopathie cérébrale est l'indication principale.

L'effet bénéfique du PT sur des atteintes organiques autres n'est pas prouvé. Ce traitement est néanmoins proposé dans les complications chroniques les plus graves, comme les atteintes rénales ou cardiaques.

Les échecs de traitement par HC (survenue de CVO ou STA) sont rares et sont le plus souvent liés à une observance non optimale. Avant d'indiquer un PT, il faut avoir effectué un travail d'analyse et de soutien à l'observance.

Lors de la grossesse, la mise en place d'un PT n'est indiquée que dans des circonstances précises : chez les femmes aux antécédents de complications sévères de la drépanocytose, présentant des comorbidités, en cas de survenue de CVO non liées à un facteur curable lors de la grossesse en cours, ou pour des indications obstétricales (antécédent de retard de croissance, par exemple).

Suivi du traitement et des effets indésirables

Le PT expose à une surcharge en fer. Plus précoce en cas de transfusion simple, elle est dépistée devant une ferritinémie supérieure à 1 000 ng/mL et doit être précisément évaluée par imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique, voire cardiaque en cas de surcharge hépatique majeure. Une surcharge élevée doit faire discuter le recours à des chélateurs de fer à prise quotidienne (voie orale ou sous-cutanée).^{21,26}

Les complications majeures de la transfusion dans la population drépanocytaire sont l'allo-immunisation (allo-anticorps dirigés contre des antigènes de groupe sanguin) et les accidents hémolytiques post-transfusionnels retardés (HPTR) qui correspondent à une destruction préférentielle des globules rouges transfusés. Ceux-ci surviennent majoritairement après une transfusion en situation de complication aiguë mais sont possibles en cours de PT. Quelques règles simples sont

RÉSUMÉ TRAITEMENT DE FOND ET SUIVI DE LA DRÉPANOCYTOSE

Le traitement de fond de la drépanocytose regroupe le traitement médicamenteux par hydroxycarbamide (HC), et les transfusions régulières de globules rouges, dits programmes transfusionnels, traitements atténuateurs de la maladie pour lesquels on dispose de données d'efficacité et de tolérance solides dans les formes génétiques sévères homozygotes SS et Sβ⁰. Le traitement par HC, longtemps prescrit après la récurrence des complications, notamment

vaso-occlusives (crises vaso-occlusives ou syndromes thoraciques aigus), est actuellement proposé plus précocement après la survenue des premières complications, voire en prévention des complications dès la petite enfance. L'efficacité du traitement par HC est étroitement liée à la dose (posologies habituelles utilisées entre 15 et 35 mg/kg/j) et à l'observance (une prise orale quotidienne). La posologie doit être adaptée à la tolérance hématologique (myélosuppression dose-dépendante). Le programme transfusionnel régulier reste indiqué, en première intention pour prévenir les complications cérébrales de la

maladie, et en seconde ligne après l'HC pour prévenir la récurrence des complications vaso-occlusives. La balance bénéfices-risques de chaque traitement doit être évaluée en regard de la morbidité de la maladie drépanocytaire.

SUMMARY DISEASE MODIFYING TREATMENTS FOR SICKLE CELL DISEASE

The two most widely available disease-modifying therapies, hydroxycarbamide and long-term red-blood cells transfusions, are mostly introduced

after the occurrence of complications. Hydroxycarbamide is mainly prescribed for the prevention of recurrent vaso-occlusive events (vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome). Hydroxycarbamide efficacy and myelosuppressive effects are dependent on dose (usually 15 to 35 mg/kg/d) and patient compliance. Long-term transfusions are used for cerebral and end-organ damage protection or in second line after hydroxycarbamide for the prevention of recurrent vaso-occlusive events. The risks of each treatment should be weighed against the long-term risks and morbidity of the disease.

RÉFÉRENCES

- Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289(13):1645-51.
- Brousse V, Arnaud C, Lesprit E, Quinet B, Odièvre MH, Etienne-Julan M, et al. 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(10):1594.
- Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpatthi R, Iyer R, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood* 2012;120(22):4304-10; quiz 4448.
- Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood* 2010;115(26):5300-11.
- Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995;332(20):1317-22.
- John CC, Opoka RO, Latham TS, Hume HA, Nabaggala C, Kasirye P, et al. Hydroxyurea dose escalation for sickle cell anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2020;382(26):2524-33.
- Ware RE, Helms RW, SWITCH Investigators. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWITCH). *Blood* 2012;119(17):3925-32.
- Lê PQ, Gulbis B, Dedeken L, Dupont S, Vanderfaellie A, Heijmans C, et al. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: Benefit from hydroxyurea treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(11):1956-61.
- Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: Summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014;312(10):1033-48.
- Nottage KA, Ware RE, Winter B, Smeltzer M, Wang WC, Hankins JS, et al. Predictors of splenic function preservation in children with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. *Eur J Haematol* 2014;93(5):377-83.
- Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2016;387(10019):661-70.
- Ataga KI, Saraf SL, Derebail VK. The nephropathy of sickle cell trait and sickle cell disease. *Nat Rev Nephrol* 2022;18(6):361-77.
- Ballas SK, McCarthy WF, Guo N, DeCastro L, Bellevue R, Barton BA, et al. Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc* 2009;101(10):1046-51.
- Berthaut I, Bachir D, Kotti S, Chalas C, Stankovic K, Eustache F, et al. Adverse effect of hydroxyurea on spermatogenesis in patients with sickle cell anemia after 6 months of treatment. *Blood* 2017;130(21):2354-6.
- Sahoo LK, Kullu BK, Patel S, Patel NK, Rout P, Purohit P, et al. Study of seminal fluid parameters and fertility of male sickle cell disease patients and potential impact of hydroxyurea treatment. *J Assoc Physicians India* 2017;65(6):22-5.
- Gille AS, Pondarré C, Dalle JH, Bernaudin F, Chalas C, Fahd M, et al. Hydroxyurea does not affect the spermatogonial pool in prepubertal patients with sickle cell disease. *Blood* 2021;137(6):856-9.
- Joseph L, Jean C, Manceau S, Chalas C, Arnaud C, Kamdem A, et al. Effect of hydroxyurea exposure before puberty on sperm parameters in males with sickle cell disease. *Blood* 2021;137(6):826-9.
- Kopeika J, Oyewo A, Punnialingam S, Reddy N, Khalaf Y, Howard J, et al. Ovarian reserve in women with sickle cell disease. *PLoS One* 2019;14(2):e0213024.
- Pecker LH, Hussain S, Mahesh J, Varadhan R, Christianson MS, Lanzkron S. Diminished ovarian reserve in young women with sickle cell anemia. *Blood* 2022;139(7):1111-5.
- Brunson A, Keegan THM, Bang H, Mahajan A, Paulukonis S, Wun T. Increased risk of leukemia among sickle cell disease patients in California. *Blood* 2017;130(13):1597-9.
- Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Transfusion support. *Blood Adv* 2020;4(2):327-55.
- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339(1):5-11.
- DeBaun MR, Gordon M, McKinsty RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2014;371(8):699-710.
- Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle cell anemia. *J Pediatr* 2001;139(6):785-9.
- Dhédin N, Paillard C, Dalle JH, Ouachée M, Buchbinder N, Brissot E, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children and adults with sickle cell disease: Indications and modalities. *Bull Cancer (Paris)* 2020;107(9):925-33.
- Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Haute Autorité de santé. Janvier 2010.

Éducation thérapeutique des patients atteints de drépanocytose

La drépanocytose est une maladie chronique souvent invalidante au cours de laquelle les patients peuvent avoir le sentiment d'être menacés de façon imprévisible par des complications possiblement sévères, appréhension qui peut les empêcher de faire des projets.¹ Un cercle vicieux, « douleur-peur de la douleur », s'installe. L'incapacité à aider très efficacement leur enfant douloureux a été identifiée comme un facteur de stress post-traumatique dans une population de parents d'enfants drépanocytaires.² La drépanocytose est donc une pathologie pour laquelle il est capital de favoriser la compréhension et l'appropriation de la maladie, ainsi que des compétences d'adaptation et d'auto-soins par les patients et leur famille.

L'éducation thérapeutique se fonde sur les besoins spécifiques et priorités du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) n'est pas une vulgarisation des savoirs et des soins. Il ne s'agit pas de dispenser de simples informations et conseils aux patients mais de les aider à acquérir des compétences souvent complexes, ce qui nécessite une pédagogie spécifique.³

Selon les termes de la Haute Autorité de santé (HAS), l'ETP a pour but « d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin

pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». La qualité de vie est un élément clé. Elle suppose que les programmes soient fondés sur des besoins individuels, selon des priorités définies par le patient, et basés sur son expérience propre. Les différents aspects de sa vie sont pris en compte, ainsi que ses croyances et représentations, ses potentialités, et son projet de vie. Les priorités du patient (qualité de vie ; vies familiale, sociale, affective, sexuelle, professionnelle notamment) peuvent différer de celles envisagées par les médecins (le plus souvent : comprendre la maladie, bien prendre les traitements prescrits) et sont identifiées lors d'un entretien dédié, appelé « bilan éducatif partagé ».

Séances individuelles ou collectives sur des thèmes précis

Des séances individuelles ou collectives, ciblées sur des thèmes précis, sont ainsi proposées au patient. Des exemples de thèmes de séance autour de la drépanocytose sont présentés dans les [tableaux 1 et 2](#).

Les séances collectives sont souvent fondées sur l'entraide, le partage d'expériences qui dépassent la simple connaissance médicale de la maladie. Chaque participant développe ses propres savoir-faire et savoir-être pour résoudre des difficultés dans sa vie quotidienne, et les mettre en commun avec les autres.

Ces rencontres aboutissent à une construction d'apprentissages entre pairs et peuvent aussi aider à rompre le sentiment d'isolement, fréquemment vécu par les sujets drépanocytaires et leur famille. L'éducation thérapeutique sort du cadre habituel des hospitalisations ou des consultations classiques : la parole en est généralement libérée et le lien soignant-soigné peut être renforcé.

La pandémie de Covid-19 a amené à développer des outils et ateliers en ligne qui ont l'avantage de supprimer le besoin de déplacement. Toutefois, l'expérience en région parisienne a révélé que certaines familles avaient un accès limité aux outils informatiques et ne pouvaient pas bénéficier de l'ETP en ligne.⁸

Formation indispensable des équipes pluridisciplinaires

Un minimum de formation de quarante heures est indispensable pour pouvoir animer une session d'ETP. La pluridisciplinarité des équipes d'animateurs est importante ; ils peuvent être médecins, infirmiers, psychologues, patients ou aidants ressources (formés en ETP), assistants sociaux, diététiciens, etc.

Les recommandations de la HAS de 2007 indiquent que les patients ressources ou les associations de patients doivent être « sollicités dans les phases de conception, de mise en œuvre et d'évaluation d'un programme d'ETP spécifique à une ou des pathologies chroniques ».⁴ Leurs interventions permettent d'adapter plus finement le programme aux besoins des patients. Grâce à l'expérience qu'ils ont de leur maladie, ils peuvent avoir des idées innovantes d'ateliers et ou d'outils pouvant aider leurs pairs.

Il peut être particulièrement intéressant d'organiser des formations conjointes en ETP soignants-patients ressources, qu'elles soient initiales ou complémentaires.⁶ Dans le cadre de l'ETP pour les personnes atteintes de cancer, il existe de plus en plus de

Anne Corbasson^{1,2},
Philippe Blasco³,
Mariane de Montalembert^{3,4}

1. Service de médecine interne, centre de référence pour la drépanocytose, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, université de Paris, Paris-Cité, Paris, France

2. Association « Et vivre adulte avec la drépanocytose »

3. Réseau francilien de soin des enfants drépanocytaires, hôpital Necker-Enfants malades, et Agence régionale de santé Île-de-France, Paris, France

4. Département de pédiatrie générale et maladies infectieuses, centre de référence pour la drépanocytose et Sickle Cell Center, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Université Paris-Cité, Paris, France

mariane.demontal@aphp.fr

A. Corbasson déclare avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par VitalAire.

P. Blasco déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

M. de Montalembert déclare avoir participé à des *boards* pour Addmedica, Vertex, Novartis et avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Addmedica.

ATELIERS PROPOSÉS PAR LE RÉSEAU FRANCILIEN DE SOIN DES ENFANTS DRÉPANOCYTAIRES (RoFSED) POUR LES ENFANTS DRÉPANOCYTAIRES ET LEUR ENTOURAGE

- La prise en charge de la douleur
- Les activités physiques
- Le voyage en Afrique
- Le passage en service pour adultes
- Le quotidien (gestes de prévention, hygiène de vie...)
- Les traitements
- La transmission génétique
- La drépanocytose et les réseaux sociaux

Tableau 1.

DRÉPANOCYTOSE

EXEMPLES DE THÈMES D'ATELIERS COLLECTIFS PROPOSÉS POUR LES PATIENTS DRÉPANOCYTAIRES ADULTES À L'HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES-POMPIDOU, PARIS (PROGRAMME DE L'ASSOCIATION « ET VIVRE AVEC LA DRÉPANOCYTOSE »)

Compétences de savoir	Compétences d'auto-soins	Compétences psychosociales
<ul style="list-style-type: none"> • La transmission génétique • Comprendre les traitements, la recherche, l'allogreffe de moelle • Les droits sociaux 	<ul style="list-style-type: none"> • L'alimentation • L'activité physique • Les voyages • La gestion de la crise vaso-occlusive à domicile • Les soins des cheveux afro sous hydroxyurée • Les couleurs qui vont à mon teint • La grossesse, l'accouchement, l'allaitement • La gestion du stress 	<ul style="list-style-type: none"> • Parler de ma maladie à mon entourage • Drépanocytose et sexualité • Devenir adulte avec la drépanocytose • Étudier/travailler avec la drépanocytose • Faire la fête avec la drépanocytose • Fatigue et drépanocytose

Tableau 2.

patients ressources rémunérés pour leurs interventions, voire employés par des structures de soins. Ceci reste malheureusement rare dans le cas de la drépanocytose, faute de moyens alloués.

Séances dès l'âge de 6 ans, incluant l'entourage

Les séances d'ETP peuvent commencer à partir de l'âge de 6 ans. Elles doivent être adaptées à l'âge du patient, et si possible intégrer son entourage : famille, aidants, professionnels de crèche, de l'école, etc. Les besoins d'un adolescent sont considérés avec une prise de responsabilité croissante dans la gestion de la maladie et de son traitement. La préparation au passage vers

le service pour adultes débute généralement entre 12 et 16 ans, selon la maturité de l'enfant. L'efficacité de l'ETP dans cette période est en cours d'évaluation dans la drépanocytose, grâce à une étude avec un bras contrôlé.⁷

Tous les patients et les familles ne sont pas prêts à participer à des programmes d'ETP, il est important de respecter la temporalité et les souhaits de chacun en fonction de ses attentes.⁴

Deux structures de référence en France

En France, deux structures se sont particulièrement investies dans l'ETP des patients drépanocytaires, l'une dédiée aux enfants, le Réseau francilien de ▶

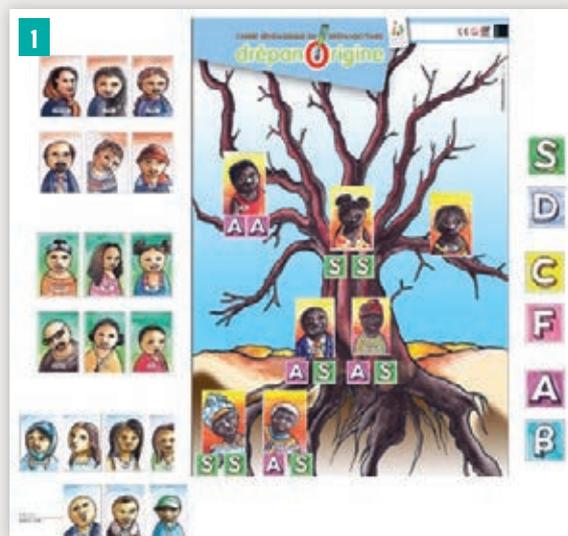


Figure. Outils d'ETP spécifiques à la drépanocytose proposés par le Réseau francilien de soin des enfants drépanocytaires (RoFSED).

1. DrépanOrigine : outil pédagogique sur la transmission génétique de la drépanocytose. Pour les patients de tout âge et leur famille.

2. Drépanorisk : outil pédagogique pour explorer les connaissances des enfants sur la drépanocytose et les mesures de prévention au quotidien. Pour les patients de 5 à 9 ans.

3. Professeur Drépano : outil pédagogique concernant les connaissances sur la drépanocytose (compréhension de la maladie, traitements, gestion des complications, prévention au quotidien et hygiène de vie, voyages et loisirs). Pour les patients de 11 à 20 ans.

soin des enfants drépanocytaires (www.rofsed.fr) et l'autre aux adultes, « Et vivre adulte avec la drépanocytose » (<https://evadrep.org/>).

De nombreux outils utilisant des méthodes pédagogiques adaptées aux enfants (jeu, expérimentation...) et prenant en compte les capacités d'apprentissage en fonction de l'âge ont été spécifiquement créés pour ces patients atteints de drépanocytose (figure). Ces deux structures sont intégrées dans la filière de santé Maladies constitution-

nelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse (MCGRE) (<https://filiere-mcgre.fr/>), qui anime des réunions pluriannuelles de confrontation d'expériences et d'échange d'outils en ETP.

L'ETP fait partie intégrante des soins

Il existe encore en France des besoins non couverts de mise en place de programmes d'ETP, notamment faute de temps dédié pour les équipes. La for-

mation des équipes soignantes en ETP doit être facilitée, et du temps doit être dégagé pour permettre aux éducateurs d'organiser les sessions. L'ETP doit maintenant être considérée comme faisant partie intégrante des soins. Elle peut également apporter aux soignants une meilleure compréhension du vécu des patients, ou leur permettre de sortir de représentations parfois erronées. Cela contribue grandement à l'amélioration de leurs pratiques quotidiennes. ●

RÉFÉRENCES

1. Adam SS, Flahiff CM, Kamble S, Telen MJ, Reed SD, De Castro LM. Depression, quality of life, and medical resource utilization in sickle cell disease. *Blood Adv* 2017;1:1983-92.
2. Hofmann M, de Montalembert M, Beauquier-Maccotta B, de Villartay P, Golse B. Posttraumatic stress disorder in children affected by sickle-cell disease and their parents. *Am J Hematol* 2007;82:171-2.
3. D'Ivernois JF, Gagnayre R. Apprendre à éduquer le patient : approche pédagogique, 4^e éd. Paris: Maloine; 2011.
4. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques, HAS-INPES, juin 2007 disponible sur le site de la Haute Autorité de santé. <https://vu.fr/Rvkk>
5. Lelong AS, Bourdon O, Brion F, Gagnayre R. Éducation thérapeutique de l'enfant drépanocytaire et de sa famille : proposition d'un référentiel de compétences pour les enfants de 5-6 ans et leurs parents. *Educ Ther Patient* 2009;1(1):21-31.
6. Pellecchia A, Certain A, Mohammed R, Damien C, Kada N, Tirard Fleury V, et al. Formation et conditions facilitant l'intégration de patients dans la coanimation de séances collectives d'éducation thérapeutique. *Santé Publique* 2020;31(5):683-92.
7. Hoegy D, Bleyzac N, Gauthier-Vasserot A, Cannas G, Denis A, Hot A, et al. DREPADO study group. (2020). Impact of a paediatric-adult care transition programme on the health status of patients with sickle cell disease: Study protocol for a randomized controlled trial (the DREPADO trial). *Trials* 2020;21(1):152.
8. Sterlin A, de Montalembert M, Taylor M, Mensah S, Vandaele M, Lanzeray A, et al. Impact of Covid-19 pandemic on access to online therapeutic education programs for children with sickle cell disease. *J Pediatr Nurs* 2022;66:179-83.

FOCUS

Prise en charge psychologique des patients drépanocytaires

Outre le fait qu'elle est médicalement compliquée, la prise en charge des patients souffrant de drépanocytose impose aux cliniciens de tenir compte de la dynamique psychique.

Vivre sous la menace

Parce qu'elle est là depuis toujours, la drépanocytose s'avère, en effet, un élément puissamment participatif de la construction psychique du malade. Elle infiltre l'ensemble de son existence, bouleverse son rapport au temps, médiatise ses liens aux autres et à son propre corps. La drépanocytose amène celui qui en souffre à devoir composer, tout au long de sa vie, avec la permanence d'une menace qui se démultiplie au fil des crises de douleur.

À bas bruit, elle fait courir au malade un danger non moins sérieux et l'oblige à se conformer à des règles strictes et à de multiples explorations du corps censées lui assurer une paix et une sécurité qui se révéleront, bien souvent, éphémères et relatives. Cette dépendance envers le monde médical est le prix à payer pour espérer échapper aux menaces émergeant du corps, et la plupart s'y conformeront.

L'annonce de la maladie est toujours un événement traumatique

Ce chemin démarre à l'annonce diagnostique de la maladie, qui a lieu en France majoritairement au moment du dépistage néonatal de la drépanocytose. L'an-

nonce d'une maladie grave, incurable, chez un nourrisson est un événement toujours traumatique.¹ L'enjeu pour l'équipe médicale à ce moment précis est d'avoir parfaitement conscience des effets de cette annonce et de son rôle d'accompagnement des parents dans l'investissement de l'enfant.

Douleur et sentences de mort sont emblématiques

La douleur est l'élément emblématique de la drépanocytose, et son impact traumatique est majeur en raison de sa puissance hors du commun et de sa survenue possiblement très précoce dans la vie infantile. La vision extrêmement péjorative qui entoure la drépanocytose en de nombreuses régions du

Marie-Pierre Lehougre¹,
Bérengère Koehl²

1. Psychologue clinicienne, docteur en psychologie clinique, Centre de référence national pour la prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte, unité des maladies génétiques du globule rouge (UMGGR), CHU Henri-Mondor, AP-HP, Créteil, France

2. Centre de référence de la drépanocytose, service d'hématologie clinique, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France ; Inserm UMR_S1134, Biologie intégrée du globule rouge, université Paris-Cité, Paris, France

marie-pierre.lehougre@aphp.fr

M.-P. Lehougre déclare des interventions ponctuelles pour Addmedica, Global Blood Therapeutics, Novartis et avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Global Blood Therapeutics.

B. Koehl déclare des interventions ponctuelles pour Global Blood Therapeutics et Vertex et avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Addmedica.

monde ajoute encore à sa dimension catastrophique. Nombreux sont les malades qui relatent, en effet, les discours stigmatisants et les sentences de mort dont ils ont fait l'objet et qui les amènent à se percevoir en sursis d'une fin inévitablement précoce et programmée. Privés d'avenir, ils se maintiennent souvent dans une vie *a minima*, au jour le jour, et sont fortement à risque de développer de profonds syndromes anxiodépressifs, susceptibles de majorer en retour la symptomatologie drépanocytaire. Il existe en effet, dans la drépanocytose, une grande affinité entre les événements du corps et ceux de la psyché ; même si la crise semble, en apparence, fonctionner sur un mode aléatoire, l'état émotionnel du sujet, et en particulier l'anticipation anxieuse de la douleur, s'avère un élément fondamental dans le déclenchement des crises vaso-occlusives (CVO).

Les risques d'accoutumance induits par la consommation d'antalgiques au long cours sont majeurs et de mieux en mieux repérés. Cette consommation s'avère particulièrement problématique lorsqu'elle n'est plus seulement utilisée en traitement de la douleur dans l'instant de la crise, mais pour contrer le risque de voir celle-ci apparaître. Une prise en charge addictologique s'avère alors nécessaire.

Prévalence élevée des troubles anxiodépressifs

Globalement, les patients drépanocytaires et leur famille constituent donc une population à haut risque de troubles anxiodépressifs, qu'il convient de surveiller, dépister et prendre en charge au plus tôt. Certaines études rapportent que 70 % des mères d'enfants drépano-

cytaires ont un syndrome dépressif, et 82 % des troubles anxieux.² L'état psychique des pères et de la fratrie est moins bien décrit dans la littérature mais ne doit pas être négligé. Quant au patient lui-même, 35 à 46 % des enfants et adolescents drépanocytaires présentent un trouble anxiodépressif,^{3,4} 90 % sont des troubles de l'humeur souvent associés à des troubles du sommeil et une énurésie, et 10 % souffrent de syndrome dépressif majeur, avec un âge médian de 14 ans. Toutes les études de qualité de vie retrouvent, dès le plus jeune âge, une aggravation de la sensation de vulnérabilité liée au caractère imprévisible de la maladie, une diminution de l'estime de soi,^{5,6} des aptitudes sociales et relationnelles et la prédominance d'une attitude de retrait social, voire d'agressivité, notamment à l'adolescence.⁷

Les interventions en pratique

La prise en charge des patients drépanocytaires n'est ni systématique ni imposée. Pour exemple, au Centre de référence national pour la prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte du centre hospitalo-universitaire (CHU) Henri-Mondor, lorsque le patient est hospitalisé en raison d'une CVO, le médecin propose une prise en charge par un psychologue lorsqu'il repère des signes d'anxiété, de dépression, etc., fréquemment impliqués dans la majoration ou le maintien de la douleur. Elle est proposée aussi lorsque la récurrence des crises laisse supposer que le patient traverse des difficultés particulières (affectives, professionnelles, etc.) ou à tout moment à la demande du médecin ou du patient. L'intrication entre la dimension psycho-

logique et la dimension somatique n'étant plus à démontrer dans la drépanocytose, le psychologue peut être convoqué à toutes les étapes de la prise en charge et notamment lorsqu'il y a des difficultés dans l'observance des traitements ou quand le patient se trouve confronté à des décisions d'intensifications thérapeutiques qui l'inquiètent. Ces indications de la fonction du psychologue sont non exhaustives car elles s'adaptent aux progrès scientifiques, avec un engagement particulier dans l'accompagnement des patients à qui sont proposées les thérapies innovantes comme la thérapie génique et les greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Suivi psychologique face à l'impact traumatologique de la drépanocytose

Chez les patients drépanocytaires s'ajoutent donc à la complexité du corps celle de la psyché, et aux missions du soin somatique celles du soin psychique. L'impact traumatologique de la maladie et des représentations qu'elle véhicule rend souvent nécessaire l'intervention du psychologue. Si une bonne compréhension des enjeux somatiques de la maladie est un atout pour le psychologue, c'est avant tout à partir du discours du sujet sur lui-même que pourra s'envisager pour le patient une autre façon de se penser et de penser son avenir. Cela n'exclut pas de prendre en charge, par des techniques, médiations et/ou médiations adaptées les multiples déclinaisons symptomatiques : troubles anxieux et dépressifs, troubles phobiques, insomnies... dont le malade, à tout âge, pourrait souffrir. ●

RÉFÉRENCES

1. Lehougre MP, Romero M. Annonce du diagnostic et retentissements psychologiques sur la famille. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2008;11(1):17-24.
2. Nika ER, Mabila Babela JR, Moya E, Kambourou J, Lombet L, Mouanga Mpolo P, et al. Psychosocial issues of mothers whose children have sickle cell disease. *Arch Pediatr* 2016;23(11):1135-40.
3. Unal S, Toros F, Kütük MÖ, Uyaniker MG. Evaluation of the psychological problems in children with sickle cell anemia and their families. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(4):321-8.
4. Jerrell JM, Tripathi A, McIntyre RS. Prevalence and treatment of depression in children and adolescents with sickle cell disease: A retrospective cohort study. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13(2):PCC.10m01063.
5. Valrie C, Floyd A, Sisler I, Redding-Lallinger R, Fuh B. Depression and anxiety as moderators of the pain-social functioning relationship in youth with sickle cell disease. *J Pain Res* 2020;13:729-736.
6. Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP, Inusa BPD, El Rassi F, Francis-Gibson B, et al. Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). *Am J Hematol* 2021;96(4):404-17.
7. Bakri MH, Ismail EA, Elsedfy GO, Amr MA, Ibrahim A. Behavioral impact of sickle cell disease in young children with repeated hospitalization. *Saudi J Anaesth* 2014;8(4):504-9.

Place du dépistage et du conseil génétique dans la drépanocytose

En 2022, le programme de dépistage néonatal (DNN) a fêté ses 50 ans d'existence.¹

Initialement porté par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFPDPHE), il est coordonné depuis 2018 par le Centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCDN) et ses antennes régionales (CRDN). Le DNN a permis la mise en place de programmes de santé publique visant à prévenir la survenue de complications graves dues aux treize maladies dépistées (prélèvement sanguin de Guthrie et test auditif).

Dépistage néonatal de la drépanocytose ciblée en France depuis 2000

Le DNN de la drépanocytose est généralisé dans toutes les maternités depuis 2000, avec la particularité d'être ciblé selon l'origine des parents, sauf dans les départements d'outre-mer (DOM).² La Haute Autorité de santé a préconisé, le 15 novembre 2022, la généralisation du DNN à l'ensemble des nouveau-nés.

La drépanocytose est la première maladie génétique dépistée en période néonatale, avec plus de 500 nouveau-nés dépistés chaque année. Près de deux tiers des couples concernés ignorent être à risque de drépanocytose pour leur descendance.³ Ces nouveau-nés ont ainsi pu être rapidement orientés vers les structures spécialisées de la filière nationale Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse (MCGRE) dont la principale mission est d'organiser et d'harmoniser la prise en charge des patients.^{4,5}

Diminution de la mortalité et de la morbidité grâce au dépistage néonatal

La drépanocytose est une maladie chronique sévère qui entraîne un risque de décès en l'absence de mesures prophylactiques.

Le DNN de la drépanocytose (SS, SB^oThal, SC, SB+Thal, SE, SD^{Punjab}, SO^{Arab}, S^oSBThal...) permet l'instauration de traitements préventifs des complications (tableau 1) : antibioprofylaxie par pénicilline V dès l'âge de 2 mois, vaccination élargie, dépistage d'une vasculopathie cérébrale grâce au Doppler transcrânien, et éducation thérapeutique. Toutes ces mesures ont permis d'améliorer significativement la mortalité, en particulier chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.⁶ Actuellement en France, la mortalité est de 0,52/100 patients-années chez les enfants de moins de 5 ans;⁷ 33 % des décès auraient pu être évités par une meilleure observance aux soins. L'étude EVADREP⁸ a étudié les événements dans les cinq premières années de 1620 patients en France entre 2006 et 2010. La survie à cinq ans était de 98,9 %, 18 décès ont été observés ; parmi eux, 12 ont été rapportés à la drépanocytose SS/SB^o dont 7 à un sepsis (4 à pneumocoque) et 2 à une séquestration splénique aiguë.

Le DNN permet, par ailleurs, de diminuer la morbidité de la drépanocytose, d'améliorer la qualité de vie grâce à l'éducation thérapeutique, la mise en place d'un réseau de soins ville-hôpital et la prise en charge psychologique précoce de l'enfant et de sa famille, dès l'annonce. Les intrications psychiques et culturelles dans l'apparition ou la pérennisation de certaines complications, en particulier douloureuses, sont bien connues.

Consultation d'annonce de la drépanocytose cruciale pour la suite

Lorsque le DNN révèle une « forte suspicion d'un syndrome drépanocytaire majeur », le CRDN transmet les coordonnées de l'enfant par mail au médecin référent du centre de référence et de compétence maladies rares, qui a la charge d'organiser une première consultation d'annonce de la drépanocytose à

l'enfant et à ses parents. La prise en charge doit être précoce, rigoureuse (relances itératives si besoin) et dans un centre expert pour éviter les complications parfois mortelles pouvant survenir à tout moment. L'unité de lieu entre la consultation d'annonce et les consultations ultérieures de suivi permet la mise en place d'un parcours de soins proche du domicile et sans rupture.

La consultation d'annonce de la drépanocytose est singulière par ses intrications psychoculturelles, son rôle majeur pour l'adhésion aux mesures prophylactiques et la réduction de la morbi-mortalité. Liée à la transmission génétique, au sang, la drépanocytose véhicule des sentiments de culpabilité, de honte et une forte angoisse de mort chez les parents. L'annonce de la drépanocytose est toujours traumatique, vécue comme une annonce de mort précoce dès que ce mot est prononcé. Par ailleurs, elle peut être rendue compliquée par les difficultés socioculturelles fréquentes chez certains patients (barrière de la langue, parfois illettrisme, barrière culturelle, logement précaire, migration récente...). Une étude menée par notre équipe sur la prise en charge systématique en binôme pédiatre-psychologue suggère que cette consultation, responsable d'un psychotraumatisme majeur, est cruciale pour le suivi ultérieur.⁹

Les modalités actuelles de cette consultation varient selon les centres et ne sont pas formalisées, en l'absence de recommandations officielles (recommandations de la Haute Autorité de santé succinctes).¹⁰ L'homogénéisation des pratiques correspond à un réel besoin des équipes.

La proposition d'un véritable « parcours d'annonce » plutôt qu'une consultation unique permet l'instauration d'un climat de confiance entre l'équipe de référence, l'enfant et sa famille. Un parcours d'annonce « optimal » tant sur le plan de la forme que du contenu des

Assa Niakaté¹²,
Marie-Hélène Odièvre¹³

1. Service de pédiatrie générale et aval des urgences, Centre de la drépanocytose, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris, France

2. Centre d'information et de dépistage de la drépanocytose (CIDD), Paris, France

3. UMR_S1134, Inserm, Institut national de la transfusion sanguine, Paris, France

marie-helene.odièvre@aphp.fr

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

DRÉPANOCYTOSE

MESURES PROPHYLACTIQUES INSTAURÉES APRÈS DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA DRÉPANOCYTOSE CHEZ L'ENFANT

	Modalités		Âge de début
Antibioprophylaxie	Pénicilline V orale	50 000 à 100 000 UI/kg/j en 2 prises <i>per os</i>	Dès 2 mois
Supplémentation en acide folique	Acide folique	2,5 à 5 mg/j en 1 prise <i>per os</i>	Dès 2 mois
Hydratation	Eau	Avant chaque biberon/repas	Dès 2 mois
Calendrier vaccinal élargi	Pneumocoque	Pneumocoque conjugué	2-3-4-11 mois
		Pneumocoque 23 valences	2-7 ans
	Méningocoque	Méningocoque B	3-5-12/15 mois puis tous les 5 ans
		Méningocoque C conjugué	5 mois
		Méningocoque ACYW	12-18 mois puis tous les 5 ans
Grippe	Grippe tétravalent	Dès 6 mois puis tous les ans	
Dépistage de la vasculopathie cérébrale	Doppler transcrânien (chez les patients de génotype SS/Sβ ⁰)		Dès 12-18 mois puis tous les ans
Éducation thérapeutique	Éducation de l'enfant, de ses parents et/ou de son entourage	Apprendre les mesures de prévention au quotidien Reconnaître les principales complications Savoir agir en cas d'urgence	Dès la consultation d'annonce
Prise en charge psychologique précoce	Consultations avec un psychologue clinicien Groupes de parole		Dès la consultation d'annonce
Coordination pluridisciplinaire ville-hôpital	Réseau de soins	Circuit de prise en charge (médecin traitant, PMI...) Circuit d'urgence	Dès la consultation d'annonce
	Scolarité	Mise en place du PAI Aides à la scolarité	Dès l'entrée en crèche/école
	Prévention en cas d'anesthésie	Hyperhydratation Transfusion éventuelle	

Tableau 1. PAI : projet d'accueil individualisé ; PMI : protection maternelle et infantile.

consultations, généralisable dans tous les centres et réalisable sans moyens supplémentaires, est proposé dans le [tableau 2](#).

Consultation de conseil génétique pluridisciplinaire

En France, la consultation de conseil génétique est encadrée sur le plan juridique pour ses indications et l'orientation vers le diagnostic prénatal (article L162-16 du code de la santé publique issu de la loi du 29 juillet 1994) : « *Il s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique.* »

Ainsi, les fœtus avec un diagnostic de syndrome drépanocytaire majeur sont « éligibles » à une interruption médicale, juridiquement possible jusqu'à la fin de la grossesse.

Les couples à risque mais aussi les individus porteurs sains (AS) ou malades peuvent recourir aux consultations de conseil génétique pour recevoir des informations sur leur risque potentiel de transmettre la drépanocytose à leur descendance.

Les principales situations rencontrées sont au nombre de trois :

- la démarche individuelle en période préconceptionnelle, qui permet, en dehors d'une grossesse en cours, de recevoir une information personnalisée pour des projets parentaux futurs mais aussi d'informer la parentèle et la fratrie sur un potentiel risque de transmission ;

- le dépistage en cours de grossesse, pour lequel le couple est adressé en conseil génétique si une anomalie de l'hémoglobine est détectée chez les deux futurs parents. Le conseil génétique a alors le plus souvent lieu tardivement, après 5 à 6 mois de grossesse ;
- une nouvelle grossesse pour un couple à risque déjà connu, pour laquelle l'orientation vers le conseil génétique est plus rapide, dès les premières semaines de grossesse.

La recommandation de la filière MCGRE de mai 2009 préconise une consultation de conseil génétique pluridisciplinaire, généralement en binôme médecin spécialiste de la drépanocytose et/ou généticien (ou conseiller en génétique sous la responsabilité d'un généticien) et psychologue. Il s'agit

DRÉPANOCYTOSE

d'une consultation d'information génétique associée à un accompagnement de la femme/du couple vers la décision de diagnostic prénatal. Cette consultation consiste en un énoncé clair des modalités de transmission et de récurrence de la maladie, la présentation des symptômes et de son évolution probable, l'analyse des résultats biologiques apportés par les patients (étude de l'ADN si risque d'hétérozygotie composite SB⁹), ainsi que la clarification des

modalités d'accès aux diagnostics anténatal, préimplantatoire et/ou prénatal. Pour rappel, le dépistage du trait S ne nécessite pas de technique de biologie moléculaire puisqu'une seule étude de l'hémoglobine en biochimie suffit. Il échappe ainsi au consentement éclairé et préalable du sujet.

Le professionnel de santé doit répondre objectivement aux questions posées et orienter, sans être directif, vers le diagnostic prénatal si telle est la de-

mande;¹¹ cette réflexion est indissociable de celle sur l'interruption médicale de grossesse (biopsie de trophoblaste ou amniocentèse, selon le terme). Il doit informer sur le risque de fausse couche lié au geste (environ 1%) et anticiper un éventuel risque psychologique si le diagnostic prénatal est demandé sans réelle anticipation d'un possible résultat défavorable.

Dans le cadre des consultations pré-conceptionnelles, il est possible de se

PARCOURS D'ANNONCE « OPTIMAL » APRÈS DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA DRÉPANOCYTOSE				
	Âge de l'enfant	Professionnels impliqués	Lieu/Durée	Informations minimales à transmettre
Modalités de communication du rendez-vous de la première consultation d'annonce	1,5 mois	Secrétaire	Courrier et/ou téléphone	Lieu de la consultation d'annonce Nom du médecin Venir avec l'enfant et ses parents Bilan sanguin à contrôler Ne pas mentionner le mot « drépanocytose » Pas d'annonce par téléphone
	Des relances sont effectuées si le patient ne vient pas à la consultation, et ce jusqu'à avoir un contact avec les parents			
1 ^{re} consultation d'annonce	2 mois	Binôme : médecin référent qui assurera le suivi ultérieur et professionnel permanent du centre expert (IDE coordinatrice, psychologue, assistante sociale) [si possible]	Dédié (1 à 2 heures au maximum)	Annoncer le résultat du dépistage néonatal en prononçant le mot « drépanocytose » Prélever un bilan sanguin de contrôle Évaluer les représentations de la drépanocytose Situer l'enfant dans sa famille (fratrie, arbre généalogique, situation sociale...)
2 ^e consultation d'annonce	2,5 mois			Confirmer le diagnostic de drépanocytose Examiner l'enfant (pâleur, splénomégalie)* Débuter les mesures préventives (eau, pénicilline V, acide folique, vaccins)* Commencer l'éducation thérapeutique* Donner aux parents les informations suivantes* : - maladie génétique transmise par les deux parents - possibilité de conseil génétique - à vie, non contagieuse - maladie du sang, globules rouges fragiles - gravité variable selon les enfants - état de santé amélioré par un suivi régulier et les mesures préventives - scolarité normale, sport adapté encouragé - possibilité d'avoir des enfants ainsi que des projets d'avenir - principales complications - possibilité de transfusion de globules rouges - possibilité d'intensification thérapeutique Présenter le centre et les modalités de suivi* Mettre en place le circuit de prise en charge et d'urgence, remplir le carnet de santé* Répondre aux questions*
3 ^e consultation d'annonce	3,5 mois			Vérifier la compréhension des mesures de surveillance (pâleur, fièvre, douleur), du circuit d'urgence, et la bonne observance des mesures préventives Répéter les informations de la 2 ^e consultation d'annonce Répondre aux questions

Tableau 2. * Ces informations peuvent être communiquées, si la famille le demande, dès la première consultation d'annonce.

IDE : infirmière diplômée d'État.

DRÉPANOCYTOSE

renseigner auprès de tout médecin ayant une expertise dans la drépanocytose, en amont d'une consultation de conseil génétique.

Homogénéisation attendue du parcours d'annonce

Le dépistage néonatal de la drépanocytose permet de réduire significativement la morbi-mortalité de la drépanocytose.

Outre l'annonce du diagnostic et la mise en place des mesures préventives, le parcours d'annonce permet l'organisation du parcours de soins et l'instauration d'une relation de confiance avec les familles, gage d'une bonne adhésion thérapeutique ultérieure. Les enjeux à venir sont l'homogénéisation de ce parcours entre les centres, ainsi que la formation des professionnels et étudiants en médecine, en particulier grâce à des ateliers de simulation pour l'annonce.

La consultation de conseil génétique permet d'informer et d'accompagner l'individu ou le couple ainsi que leur parentèle vers une décision libre et éclairée de diagnostic prénatal pouvant conduire à une interruption médicale de grossesse. ●

RÉFÉRENCES

1. Programme national de dépistage néonatal. Centre national de coordination. <https://depistage-neonatal.fr/quest-ce-que-le-depistage-neonatal/>
2. Bardakdjian-Michau J. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Bull Epidemiol Hebd 2012;28:313-6.
3. Bachir D, Sakka M, Allaf B, Bardakdjian J. Données actuelles du dépistage néonatal de la drépanocytose en France ; autres anomalies de l'hémoglobine dépistées et éléments de prise en charge. Mt pédiatrie 2017;20:233-42.
4. MCGRE. Filière de santé maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythrocytose. <https://vu.fr/QXCb>
5. MCGRE. Présentation. <https://filiere-mcgre.fr/la-filiere/presentation/>
6. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: Lessons from a cohort study. BMJ 1995;311:1600-2.
7. Desselas E, Thuret I, Kaguélidou F, Benkerrou M, Montalembert M, Odièvre MH, et al. Mortality in children with sickle cell disease in mainland France from 2000 to 2015. Haematologica 2020;105:e440-e443.
8. Brousse V, Arnaud C, Lesprit E, Quinet B, Odièvre MH, Etienne-Julan M, et al. 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.
9. Lerner A, Picard H, May A, Gajdos V, Malou-Dhaussy L, Maroja-Cox F, et al. Implications of a paediatrician-psychologist tandem for sickle cell disease care and impact on cognitive functioning. Eur J Pediatr 2018;177:193-203.
10. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Haute Autorité de santé. Janvier 2010. <https://vu.fr/xvfk>
11. Lainé A, Bardakdjian J, Prunelle F, Maroja FE, Quélet S, Girot R, et al. The impact of screening sickle-cell carriers in the general population. A retrospective study in the Paris screening center. Rev Epidemiol Sante Publique 2015;63:77-84.

BON DE COMMANDE

à renvoyer sous enveloppe non affranchie à :
Global Média Santé, service abonnements,
Libre réponse n°43360 - 92089 La Defense Cedex

Oui, je m'abonne à la formule 100 % numérique de Concours pluripro au prix de 133 € pour un an (au lieu de ~~230~~ €)

M. Mme

Spécialité _____

Nom _____ Prénom _____

N° _____ Rue _____

Code postal _____ Ville _____

Tél. _____ E-mail _____

Vous réglez par chèque à l'ordre de Global Média Santé

Vous réglez par carte bancaire (Sauf American Express)

N° _____

Expire fin _____

Date et signature obligatoires

CONCOURS
pluripro

LE MAGAZINE
DE L'EXERCICE
COORDONNÉ

133 €
au lieu de
230 €

Abonnez-vous
à la formule 100% numérique



Conformément à la loi Informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification pour les informations vous concernant, que vous pouvez exercer librement auprès de Global Média Santé - Tour Voltaire - 1 Place des Degrés - CS 80235 - 92059 Paris La Défense Cedex • abo@gmsante.fr • Offre valable jusqu'au 31-12-2023

Perspectives thérapeutiques dans la drépanocytose

Des techniques en plein essor, à l'utilisation encore marginale

Si la mortalité infantile de la drépanocytose a grandement diminué dans les pays à haut revenu, la maladie s'accompagne, avec l'âge, d'un accroissement des lésions chroniques d'organes dues aux lésions microvasculaires grevant, pour de nombreux malades, la qualité et l'espérance de vie. L'espérance de vie à la naissance a été estimée récemment aux États-Unis à 54 ans pour des enfants nés en 2015, soit vingt-deux ans de moins qu'une population contrôlée.¹ De plus, le nombre de patients de plus de 40 ans nécessitant des traitements de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension artérielle pulmonaire, une dialyse ou une greffe d'organe (foie, rein) sont de plus en plus nombreux. L'enjeu est d'agir en amont de ces complications. Il faut, pour cela, mieux former les professionnels de santé, améliorer l'observance, la prescription et augmenter, lorsque nécessaire, le dosage d'hydroxyurée (HU), traitement essentiel de la maladie. Mais il faut aussi, au-delà de l'HU ou des transfusions, intensifier le traitement des patients ayant les profils les plus à risque d'évolution péjorative. C'est, par exemple, le cas des enfants avec vasculopathie cérébrale ou ayant subi des accidents vasculaires cérébraux (AVC), et des patients faisant beaucoup de crises nécessitant une hospitalisation. Ainsi, la greffe de moelle, seule thérapeutique curative de la maladie, s'est beaucoup développée chez l'enfant, puis, plus récemment, chez l'adulte, avec l'utilisation de conditionnements atténués. La thérapie génique par autogreffe de moelle est l'autre thérapeutique d'avenir. D'autres traitements de fond, des thérapies le plus souvent ciblées sur des éléments de physiopathologie, sont prometteurs.

Allogreffe de moelle chez l'enfant, un bénéfice bien établi

Les premières greffes de moelle allogéniques réalisées chez les enfants drépanocytaires l'ont été à la suite de la survenue d'une leucémie aiguë myéloblastique.² Puis les équipes belges ont publié les premières séries d'enfants greffés en raison de leur maladie drépanocytaire,³ suivies des équipes françaises puis américaines.^{4,5}

Le protocole de conditionnement de greffe adopté chez l'enfant est dit « myéloablatif », associant du busulfan (BU) et de la cyclophosphamide (CY) dans le but de détruire toutes les cellules souches hématopoïétiques du receveur drépanocytaire et de les remplacer par les cellules du donneur normal AA ou hétérozygote AS (porteur sain). La greffe pour drépanocytose se distingue de celle pour leucémie par l'existence d'une moelle drépanocytaire très active (hyperplasique), augmentant le risque de rejet. Par ailleurs, en cas de leucémie, la réaction du greffon contre l'hôte (*graft versus host* [GVH]) peut favoriser un effet antileucémique mais ne présente aucun intérêt dans la drépanocytose et doit être évitée à tout prix. Ainsi, le nombre de rejets a été initialement important, mais l'ajout d'antithymoglobuline (ATG) au conditionnement a permis d'en réduire significativement le risque et d'obtenir, dès les années 2000, une espérance de guérison (survie sans drépanocytose) à cinq ans de 95 %.⁶ Mille patients drépanocytaires greffés ont été recensés en 2017 dans le monde.⁷ En France, l'amélioration des résultats au cours du temps s'est confirmée, avec l'adoption d'un conditionnement homogène associant BU-CY-ATG dans tous les centres français et montrant, à cinq ans, une espérance de vie sans drépanocytose de 98 % chez les patients de moins de 30 ans dont l'état clinique prégreffe (sans défaillance hépatique, cardiaque ou rénale) permettait de supporter ce conditionnement « lourd ».⁸ Les 2 % d'échecs de la greffe se répartissent ainsi : un risque de 1 % de décès le plus souvent lié à une GVH sévère et de 1 % de rejet avec retour à la maladie drépanocytaire. Le risque de GVH est significativement plus élevé chez les patients greffés après l'âge de 15 ans, ce qui a conduit à réduire l'intensité du conditionnement prégreffe chez les adultes. En dehors du risque de GVH, le risque de la greffe à long terme est celui de l'infertilité. Dans le but de préserver la fertilité, la congélation systématique prégreffe du sperme des adolescents pubères a toujours été réalisée, puis, en France, celle d'un ovaire chez les filles depuis 1998 et celle d'un fragment testiculaire chez les garçons prépubères depuis 2010.⁸

Laure Joseph¹,
Jean-Benoît Arlet²,
Françoise Bernaudin^{3,4},
Nathalie Dhédin⁵

1. Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France

2. Université Paris-Cité, France AP-HP, Hôpital européen Georges-Pompidou, DMU Endromed, service de médecine interne, Centre national de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, Paris, France

3. Centre de recherche clinique, Hôpital intercommunal de Créteil, Créteil, France

4. Présidente de l'association Drepagrefre

5. Unité d'hématologie adolescents et jeunes adultes, hôpital Saint-Louis, Paris, France

laure.joseph@aphp.fr

L. Joseph déclare des interventions ponctuelles pour Novartis, des avis d'experts ponctuels pour GBT et Vertex et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès scientifiques par Novartis France et GBT.

J.-B. Arlet déclare des interventions ponctuelles pour Novartis, des avis d'experts ponctuels pour GBT et Vertex, et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès scientifiques par Novartis France et GBT.

F. Bernaudin déclare avoir touché des honoraires de la part d'Addmedica, une participation financière pour participer au congrès de l'ASH en 2021, et être consultante pour bluebird bio, Vertex et GBT.

N. Dhedin déclare avoir touché des honoraires de Vertex dans le cadre d'un board scientifique.

Du fait des excellents résultats de la greffe chez l'enfant, les indications ont été élargies avec le temps. D'abord réservée aux enfants avec antécédent d'AVC,⁹ la greffe a prévenu les récurrences mais a laissé les séquelles motrices et cognitives. Le but a été par la suite de proposer la greffe plus précocement en la comparant aux traitements standard. Le protocole prospectif national Drepagrefe a concerné les enfants détectés à risque d'AVC par présence de vitesses artérielles cérébrales anormalement élevées au Doppler transcrânien.^{10,11} Ceux ayant un frère ou une sœur HLA-identique ont été greffés tandis que ceux sans donneur ont été maintenus sous traitement standard (programme transfusionnel d'au moins un an suivi d'HU). Les résultats à un et trois ans de l'inclusion ont clairement démontré la supériorité de la greffe sur le traitement standard pour réduire les vitesses cérébrales et les sténoses artérielles, offrir une qualité de vie supérieure et prévenir l'apparition de nouvelles lésions ischémiques cérébrales.^{12,13}

Une autre indication majeure est la survenue de crises fréquentes et/ou syndromes thoraciques insuffisamment prévenus par un traitement par HU à dose maximale.¹⁴ Enfin, une anémie chronique basale inférieure à 7 g/dL, facteur de risque indiscutable de très nombreuses complications, incluant la vasculopathie cérébrale chez l'enfant avec atteinte cognitive mais aussi l'insuffisance rénale¹⁵ et l'hypertension artérielle pulmonaire chez l'adulte,¹⁶ devrait inciter à proposer la greffe dans l'enfance.

Les parents doivent être informés, dès le dépistage néonatal, des différentes thérapeutiques envisageables incluant la greffe. Le typage HLA systématique familial doit être encouragé. Il n'est pas question de greffer systématiquement tous les enfants ayant un donneur HLA-identique mais d'en discuter progressivement avec les parents et l'enfant concerné, en fonction de la sévérité de la maladie drépanocytaire et des résultats des autres thérapeutiques disponibles. Néanmoins, il convient de garder à l'esprit les meilleurs résultats de la greffe effectuée dans l'enfance, avec la suppression des douleurs, évitant l'apparition de conduites addictives, et la préservation cognitive favorisant une meilleure insertion socioprofessionnelle.

Allogreffe HLA-identique chez l'adulte : l'intérêt des greffes à conditionnement d'intensité réduite

Chez l'adulte, les greffes myéloablatives familiales HLA-identiques sont associées à une incidence plus élevée de GVH et, dans certaines séries, à plus de décès toxiques.^{8,17} Ainsi, en France ou à l'international, la greffe est en majorité réalisée chez des enfants : moins de 20 % des patients greffés ont plus de 15 ans.^{8,17} Les greffes à conditionnement réduit (*reduced intensity conditioning* [RIC]) ont été développées pour diminuer

la toxicité liée au conditionnement et permettre de réaliser des greffes chez des patients adultes ou des patients avec comorbidités. Ce type de greffe a pour objectif de diminuer la mortalité et la morbidité liées au conditionnement, mais s'accompagne en théorie d'un risque plus élevé de rejet. Elle a aussi pour but d'éviter la GVH, plus fréquente chez les adultes.

À cet égard, une approche développée aux États-Unis a montré des résultats positifs : le conditionnement ne comporte pas de chimiothérapie anticancéreuse ; il associe de l'alemtuzumab (anticorps dirigé contre les lymphocytes T et B) à une irradiation corporelle totale de faible intensité. L'utilisation de l'alemtuzumab a pour objectif d'assurer la prise de greffe en éliminant les lymphocytes du receveur, mais permet également une prévention très efficace de la GVH en supprimant aussi les lymphocytes du donneur.¹⁸ Dans une publication colligeant 122 greffes HLA-identiques, réalisées selon ces modalités chez des adultes, le taux de survie à cinq ans est de 93 %, le taux de survie sans drépanocytose de 85 %, l'incidence de rejet de 13 %. De plus, aucun patient n'a présenté de GVH sévère. Cinq des sept décès rapportés concernaient des patients ayant rejeté la greffe. L'allègement du conditionnement permet de préserver la fertilité chez certains patients : 21 grossesses naturelles ont été rapportées dans cette série.¹⁹

Ces résultats sont encourageants : ils montrent que la guérison de la drépanocytose est possible, même chez les adultes présentant des atteintes d'organes et des comorbidités. Des données de suivi à long terme sont cependant nécessaires pour s'assurer de la stabilité de prise de greffe, de l'absence de manifestation en rapport avec la drépanocytose, et pour évaluer la fertilité post-greffe. La greffe à conditionnement réduit est ainsi l'approche recommandée chez les patients adultes atteints de drépanocytose.²⁰ Il est également recommandé de réaliser un typage HLA, à la recherche d'un donneur familial HLA-identique, tôt dans l'évolution de la maladie, avant que les patients ne présentent des atteintes d'organes définitives. Un protocole prospectif est en cours en France pour comparer ce type de greffe à une prise en charge sans greffe chez des adultes atteints de drépanocytose sévère (Drepa-Ric).

Allogreffes haplo-identiques chez les patients sans donneurs HLA-identiques

La majorité des patients atteints de drépanocytose n'ont pas de donneur HLA-identique. Pour ces patients ont été développées des greffes HLA-haplo-identiques (ou semi-identiques). Les donneurs peuvent être des frères et sœurs HLA semi-identiques, les parents, les enfants, etc. Si l'on considère ce type de greffe, plus de 90 % des patients ont des donneurs potentiels. Cependant, compte tenu de la disparité HLA, les risques de rejet et de GVH sont plus importants et nécessitent

une prévention plus intensive. Des résultats prometteurs, malgré plus de toxicité, ont été rapportés chez l'enfant, principalement après des conditionnements myéloablatifs, et chez l'adulte après des conditionnements réduits.²¹

Thérapie génique, guérison ou rémission partielle ?

Le manque de disponibilité de donneurs pour la greffe géno-identique et la morbi-mortalité toujours significative de la greffe haplo-identique ont entraîné le développement de la thérapie génique. Elle consiste en une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) génétiquement modifiées après la réalisation d'un conditionnement myéloablatif (principalement par chimiothérapie de type BU). Les toxicités de ce conditionnement sont les mêmes que dans le cadre des greffes de moelle osseuse avec nécessité, comme pour l'allogreffe, d'une hospitalisation de quatre à six semaines en secteur protégé en hématologie et une stérilité chimio-induite (organisation d'une préservation de fertilité en amont). Le patient doit avoir au préalable une collecte de ses CSH par apherèse après une mobilisation par le plérixafor, un anticorps anti-CXCR4 (et non le facteur de croissance granulocytaire G-CSF, pourvoyeur de crises). Les CSH sont ensuite modifiées *in vitro* selon différentes techniques : les deux technologies les plus avancées sont l'addition de gène et l'édition de gène par CRISPR-Cas9 (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats associated protein 9*).²² Dans les deux cas, le gène muté responsable de la production de l'hémoglobine S (HbS) n'est pas modifié et son expression persiste.

Addition de gène

Il s'agit de la technique la plus ancienne. Un lentivirus est utilisé pour insérer un gène dans les CSH, permettant la production de chaîne de globine bêta dans les globules rouges. Les résultats publiés du protocole de phase I-II utilisant le bétibéglogène autotemcel (Zynteglo) sont positifs et montrent une absence de récurrence des crises drépanocytaires sans transfusion ou traitement spécifique de la maladie, avec un taux d'hémoglobine thérapeutique entre 40 et 50 % et une persistance d'HbS supérieure à 50 % mais avec une présence quasi pancellulaire d'hémoglobine thérapeutique (85 % des globules rouges).²³ La persistance de ce taux d'HbS élevé et de paramètres d'hémolyse parfois non complètement normalisés chez les patients ne permet pas d'affirmer la guérison avec certitude, et le suivi clinico-biologique au long cours de ces patients est nécessaire.

Édition de gène

La deuxième technologie utilise l'outil CRISPR-Cas9, qui permet de réactiver la production d'hémoglobine fœtale

(HbF) en empêchant la synthèse de BCL11A qui, physiologiquement, inhibe sa synthèse après la naissance. Les résultats de l'essai clinique CLIMB SCD (exagamglogène autotemcel [exa-cel]) sont très prometteurs sur le plan des complications aiguës, avec une absence de récurrence des événements vaso-occlusifs, un ratio HbF/HbS équivalant à l'addition de gène mais une expression quasi pancellulaire de l'hémoglobine fœtale dans les globules rouges.²⁴

Indications limitées aux formes sévères sans possibilité d'allogreffe pour une thérapie très coûteuse

Les indications de la thérapie génique ciblent les patients drépanocytaires sévères faisant beaucoup d'événements vaso-occlusifs malgré le traitement par HU et n'ayant pas de donneur géno-identique.

Le vecteur produit par bluebird bio (Zynteglo) a été validé par les instances de santé européennes et américaines, mais son coût élevé, estimé entre 1,5 et 2 millions d'euros, est un frein à son expansion (*versus* 80 000 euros pour une greffe géno-identique). Des discussions au sujet du prix sont en cours aux États-Unis, mais malheureusement l'entreprise s'est récemment retirée du marché européen. Le dossier de mise sur le marché de l'exa-cel, commercialisé par Vertex, a été déposé en 2022 aux États-Unis et en Europe.

Autres thérapeutiques d'avenir en développement

L'augmentation de la prévalence de la maladie dans les pays industrialisés, les progrès de la recherche fondamentale et l'intérêt relativement récent de l'industrie pharmaceutique pour les maladies rares expliquent le nombre inédit de molécules en développement. Il a fallu vingt-trois années entre la publication en 1995 concernant l'effet protecteur de l'hydroxyurée sur les crises drépanocytaires et la publication concernant un autre traitement ayant un intérêt démontré contre placebo en phase III, la L-glutamine *per os*, acide aminé semi-essentiel.^{25,26} Depuis lors, deux médicaments ont démontré un intérêt contre placebo et ont obtenu récemment une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France : le voxelotor et le crizanlizumab.

Le voxelotor est une petite molécule, prise quotidiennement par voie orale, qui pénètre dans le globule rouge et stabilise les chaînes S de globine, diminuant ainsi la falciformation et l'hémolyse.²⁷ Il augmente significativement et très rapidement – en quelques jours – l'hémoglobine. Malheureusement, il n'a pas d'action bien démontrée sur les crises.

Le crizanlizumab est un anticorps monoclonal qui bloque la sélectine P, empêchant l'interaction entre le polynucléaire neutrophile et l'endothélium vasculaire, diminuant ainsi l'adhérence anormale et la vaso-occlusion. Administré par voie intraveineuse mensuelle, il

DRÉPANOCYTOSE

semble réduire les crises drépanocytaires, dans une étude de phase II, même si l'effet est limité chez les patients sous HU (diminution d'un tiers des crises nécessitant un recours à des opiacés).^{28,29} C'est à ce jour le seul médicament, en dehors de l'HU et des transfusions, qui a démontré un effet sur la prévention des crises. Les résultats d'une étude de phase III confirmatoire devraient être bientôt connus.

D'autres molécules développées dans d'autres indications sont testées en repositionnement dans la drépanocytose. Parmi elles, le mitapivat (agoniste de la pyruvate kinase [PK], qui a reçu l'AMM dans le déficit en PK) vise, comme le voxelotor, dans une étude de phase III en 2023, à diminuer l'hémolyse et les crises. C'est aussi le cas de molécules utilisées pour bloquer différentes voies de l'inflammation comme des anticorps (plusieurs molécules sont en cours de développement pour le traitement de crise ou de fond) et le canakinumab, anti-interleukine 1 (IL-1), en injection sous-cutanée mensuelle, dont l'efficacité préventive sur les hospitalisations semble intéressante.³⁰ Globalement, beaucoup d'efforts sont portés sur les traitements chroniques de fond mais peu sur le traitement de la crise nécessitant une hospitalisation.

Outre l'effet bénéfique et la tolérance à long terme qui restent à prouver, ces molécules ont pour inconvénient leur coût très élevé (plusieurs dizaines de milliers d'euros annuels par patient), qu'il faut cependant

mettre en regard avec la réduction des coûts de journées d'hospitalisation, de l'absentéisme scolaire et professionnel que cela entraîne.

Développement des greffes malgré leur toxicité

En dépit de l'augmentation du nombre de greffes réalisées dans la drépanocytose, ce traitement curateur de la maladie reste encore trop marginal. Le développement des greffes à conditionnement réduit et des greffes haplo-identiques permet d'envisager ce traitement chez des patients adultes et des patients n'ayant pas de donneur HLA-identique. Malgré la toxicité de la procédure, la greffe permet de guérir la majorité des patients, et les risques associés doivent être mis en balance avec les risques de la maladie. Les patients symptomatiques doivent être informés de ces possibilités et participer au choix thérapeutique.

La thérapie génique est un autre espoir chez des patients n'ayant pas de donneur, mais elle n'est pas disponible en 2023 en France.

Enfin, de nouveaux traitements de fond viennent agrandir l'arsenal thérapeutique et de nombreux essais sont en cours. L'enjeu majeur futur sera de déterminer un algorithme décisionnel plus précis dès l'enfance afin d'orienter plus tôt les patients vers une prise en charge curative. ●

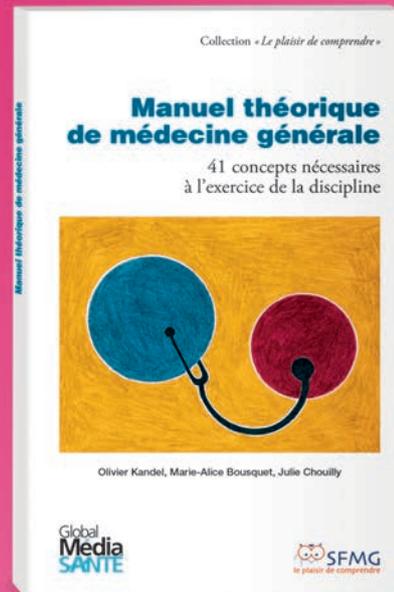
Manuel théorique de médecine générale

20€

Frais de port compris

41 concepts nécessaires à l'exercice de la discipline dont :

- La soumission à l'autorité
- Patient, client, partenaire :
3 modes de relation médecin-malade
- L'offre du malade
- Le symptôme : mythes et réalités
- Décision médicale partagée
- L'inertie thérapeutique
- Remède médecin, effet médecin



Pour commander cet ouvrage, rendez-vous sur
larevuedupraticien.fr/boutique

RÉSUMÉ PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES DANS LA DRÉPANOCYTOSE

La drépanocytose, maladie génétique la plus fréquente en France, reste grevée d'une morbidité et d'une mortalité précoce avant l'âge de 50 ans. Dans le cas où le traitement de première ligne, l'hydroxyurée, est insuffisant ou en cas d'atteinte(s) organique(s) (en particulier la vasculopathie cérébrale), une intensification thérapeutique doit être envisagée. De nouvelles molécules sont aujourd'hui disponibles comme le voxelotor et le crizanlizumab, mais seule la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) permet une guérison de la maladie. L'allogreffe de CSH pendant l'enfance avec un donneur compatible intrafamilial (géno-identique) est la référence, mais il est désormais possible de réaliser cette procédure chez les adultes avec un conditionnement prégreffe d'intensité réduite. La thérapie génique

qui consiste en une autogreffe de CSH génétiquement modifiées a obtenu des résultats prometteurs mais n'a pas démontré à ce jour une guérison complète de la maladie (protocoles en cours). La toxicité des conditionnements dits myéloablatifs (utilisés en âge pédiatrique ou pour la thérapie génique), notamment la stérilité induite, le risque de réaction du greffon contre l'hôte (pour la greffe allogénique), sont des facteurs limitants de ces traitements.

SUMMARY THERAPEUTIC APPROACHES IN SICKLE CELL DISEASE

Sickle cell disease, the most common genetic disease in France, is still burdened with morbidity and early mortality before the age of 50. When the first-line treatment, hydroxyurea, is insufficient or in the case of organic damage(s) (in particular cerebral vasculopathy),

a therapeutic intensification must be considered. New molecules are now available, such as voxelotor and crizanlizumab, but only hematopoietic stem cell (HSC) transplantation can cure the disease. Allogeneic HSC transplantation during childhood with a sibling donor is the reference but it is now possible to perform this procedure in adults with a reduced pre-transplant conditioning. Gene therapy, which consists of an autograft of genetically modified HSCs, has obtained promising results but has not yet demonstrated a complete cure of the disease (protocols underway). The toxicity of myeloablative conditioning (used in pediatrics or for gene therapy), particularly the sterility induced, and the risk of graft-versus-host disease (for allogeneic transplantation) are limiting factors of these treatments.

RÉFÉRENCES

- Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, Danese M, Pappu K, Howard R, et al. Estimated life expectancy and income of patients with sickle cell disease compared with those without sickle cell disease. *JAMA Netw Open* 2019;2(11):e1915374.
- Johnson FL, Look AT, Gockerman J, Ruggiero MR, Dalla-Pozza L, Billings 3rd FTI. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia. *N Engl J Med* 1984;311(12):780-3.
- Vermeylen C, Fernandez Robles E, Ninane J, Cornu G. Bone marrow transplantation in five children with sickle cell anaemia. *Lancet Lond Engl* 1988;1(8600):1427-8.
- Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP, Plouvier E, Lemerle S, Michel G, et al. Bone marrow transplantation (BMT) in 14 children with severe sickle cell disease (SCD): The French experience. *GEGMO. Bone Marrow Transplant* 1993;12 Suppl 1:118-21.
- Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996;335(6):369-76.
- Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007;110(7):2749-56.
- Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, et al. Sickle cell disease: An international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2017;129(11):1548-56.
- Bernaudin F, Dalle J-H, Borjes D, Peffault de Latour R, Robin M, Bertrand Y, et al. Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. *Haematologica* 2020;105(1):91-101.
- Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors. *Blood* 1998;91(1):288-94.
- Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992;326(9):605-10.
- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339(1):5-11.
- Bernaudin F, Verlhac S, Peffault de Latour R, Dalle JH, Brousse V, Petras E, et al. Association of matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation with transcranial doppler velocities in children with sickle cell anemia. *JAMA* 2019;321(3):266-76.
- Verlhac S, Gabor F, Paillard C, Chateil JF, Jubert C, Petras M, et al. Improved stenosis outcome in stroke-free sickle cell anemia children after transplantation compared to chronic transfusion. *Br J Haematol* 2021;193(1):188-93.
- Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood* 2010;115(26):5300-11.
- Aban I, Baddam S, Hilliard LM, Howard TH, Feig DJ, Lebensburger JD. Severe anemia early in life as a risk factor for sickle-cell kidney disease. *Blood* 2017;129(3):385-7.
- Nouria M, Lee JS, Zhang Y, Kanas T, Zhao X, Xio, Z, et al. The relationship between the severity of hemolysis, clinical manifestations and risk of death in 415 patients with sickle cell anemia in the US and Europe. *Haematologica* 2013;98(3):464-72.
- Cappelli B, Volt F, Tozatto-Maio K, Scigliuolo GM, Ferster A, Dupont S, et al. Risk factors and outcomes according to age at transplantation with an HLA-identical sibling for sickle cell disease. *Haematologica* 2019;104(12):e543-e546.
- Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009;361(24):2309-17.
- Alzahrani M, Damraj M, Jeffries N, Alahmari B, Singh A, Rondelli D, et al. Non-myeloablative human leukocyte antigen-matched related donor transplantation in sickle cell disease: Outcomes from three independent centres. *Br J Haematol* 2021;192(4):761-8.
- Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolanos-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: Stem cell transplantation. *Blood Adv* 2021;5(18):3668-89.
- Pawlowska AB, Sun V, Rosenthal J. Haploidentical stem cell transplantation for patients with sickle cell disease: Current status. *Transfus Apher Sci* 2022;61(5):103534.
- Drysdale CM, Nassehi T, Gamer J, Yapundich, Tisdale JF, Uchida N. Hematopoietic-stem-cell-targeted gene-addition and gene-editing strategies for β -hemoglobinopathies. *Cell Stem Cell* 2021;28(2):191-208.
- Kanter J, Walters MC, Krishnamurti L, Mapara MY, Kwiatkowski JL, Rifkin-Zenenberg S, et al. Biologic and clinical efficacy of lentiglobin for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2022;386(7):617-28.
- Frangoul H, Altschuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med* 2021;384(3):252-60.
- Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2018;379(3):226-35.
- Niihara Y, Smith WR, Stark CW. A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2018;379(19):1880.
- Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2019;381(6):509-19.
- Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376(5):429-39.
- Ataga KI, Kutlar A, Kanter J. Crizanlizumab in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1796.
- Rees DC, Kilinc Y, Unal S, Dampier C, Pace BS, Kaya B, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of canakinumab in children and young adults with sickle cell anemia. *Blood* 2022;139(17):2642-52.

À RETENIR

Drépanocytose : les 10 messages clés

Jean-Benoît Arlet

Service de médecine interne, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Centre national de référence drépanocytose, thalassémie, autres maladies rares des globules rouges et de l'érythropoïèse, Paris, France et université Paris-Cité, France

jean-benoit.arlet@aphp.fr

J.-B. Arlet déclare des interventions ponctuelles pour Novartis, des avis d'experts ponctuels pour GBT et Vertex, et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès scientifiques par Novartis France et GBT.

1 L'augmentation régulière de l'incidence annuelle de la drépanocytose en France atteint plus de 5 %. Les patients drépanocytaires sont fréquemment hospitalisés via les services d'urgences.

2 La prise en charge thérapeutique doit être précoce en pédiatrie, avec une vaccination large, un traitement antibiotique préventif par pénicilline quotidien (dès 2 mois jusqu'à 12-15 ans) et un traitement précoce par hydroxyurée pour une majorité de patients homozygotes.

3 Les principaux critères de consultation hospitalière urgente sont : toute fièvre chez l'enfant, une fièvre persistante et/ou supérieure à 39 °C chez l'adulte, des douleurs intenses ne cédant pas sous antalgiques de palier 2, tout signe fonctionnel respiratoire (mesure de la fréquence respiratoire indispensable).

4 Le syndrome thoracique aigu (STA) correspond à l'atteinte parenchymateuse de la maladie et se présente comme une pneumopathie d'une ou des bases. En cas de critères de gravité (ceux d'une pneumopathie), l'échange transfusionnel est salvateur ; il est à répéter si l'évolution clinique est défavorable.

5 Les échanges transfusionnels constituent le traitement de sauvetage de toute complication aiguë grave (STA grave, accident vasculaire cérébral [AVC]...), mais ne sont pas indiqués dans la crise vaso-occlusive non compliquée du fait du risque non négligeable d'accident transfusionnel.

6 Les complications chroniques de la drépanocytose doivent être dépistées annuellement, particulièrement la rétinopathie proliférante, qui peut nécessiter un traitement préventif par laser.

7 Le dépistage annuel de la vasculopathie cérébrale entre 2 et 15 ans par un Doppler transcrânien est essentiel pour prévenir les AVC ischémiques. Un programme transfusionnel (mensuel le plus souvent) est débuté chez les sujets ayant un Doppler anormal (vitesses accélérées) ou en cas d'AVC.

8 Toute chirurgie ou acte invasif est à risque de déclencher une crise ou un syndrome thoracique. Un échange transfusionnel préventif doit être discuté systématiquement avec le médecin référent.

9 Une réévaluation du traitement de fond doit être discutée en fin d'hospitalisation chez un patient présentant des crises récurrentes (deux ou trois hospitalisations par an) ou un STA.

10 Une intensification par allogreffe de moelle doit s'envisager tôt chez les patients homozygotes ayant un donneur HLA compatible et subissant de nombreuses crises ou débutant des complications chroniques (vasculopathie cérébrale ou AVC notamment). Elle est maintenant possible chez l'adulte. ●