



La drépanocytose

Diagnostic et Prise en charge

Rappels physiopathologiques

- **Maladie génétique de l'hémoglobine**
- **Mutation $\beta 6$ GLU \rightarrow VAL : HbA \rightarrow HbS**
- **Polymérisation des molécules HbS déoxygénées**
- **Déformation et perte d'élasticité du GR**
- **\uparrow de la viscosité sanguine**

Génétique

Gène Bs porté par chromosome 11

- Transmise selon le modèle récessif autosomique
- 5 haplotypes : Bénin, Bantou, Sénégal, Arabie, Inde
- +associée à d'autres anomalies récessives : α ou β thalassémies, Hb C
 - SS, β thal-S, SC, SO^{Arab} SD^{Pundjab} =
Syndromes Drépanocytaires Majeurs (SDM)

Génétique

- **Fréquence du gène**
 - **Afrique = 25-35% adultes**
 - **Martinique/Guadeloupe = 8 à 12 % adultes**
 - **En France, région parisienne : 1/1000 n.nés vivants**

Clinique

- **Manifestations principales :**
 - **Anémie hémolytique chronique**
 - **Crises vasoocclusives douloureuses**
 - **microcirculation et troncs artériels cérébraux**
 - **Asplénie fonctionnelle, infections**
 - **Lésions osseuses et viscérales chroniques**

Clinique

- **Complications majeures aiguës**
 - **Aggravation aiguë de l'anémie**
 - Infection à Parvovirus
 - Séquestration splénique
 - Autres infections et CVO sévères
 - **Crises douloureuses osseuses et viscérales graves**
 - Syndrome Thoracique Aigu
 - AVC, priapisme
 - **Sepsis graves**
 - Pneumocoques, Salmonelles
 - Haemophilus, Méningocoque, Staphylocoques
 - Mycoplasma pneumoniae

Clinique

- **Complications tardives**
 - **Troubles de la croissance et retards pubertaires**
 - **Tubulopathies (énurésie), insuffisance rénale**
 - **Nécroses osseuses, ostéomyélites chroniques**
 - **Rétinopathie proliférative**
 - **Insuffisance respiratoire, HTP**
 - **Lithiase biliaire**
 - **Ucères de jambe**

Biologie

- **NFS**
 - Taux d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dl
 - VGM normal (SS et SC), abaissé (S β° , S β^{+})
Réticulocytes élevés >200 000/mm³
 - Hyperleucocytose à PN > 15 000/mm³
 - Thrombocytose
- **Electrophorèse de l'Hb**
 - S, F, A2 (\pm C)
 - Pas d'Hb A

Facteurs influençant la polymérisation

- **Polymérisation dépendante +++**
 - **Concentration des molécules HbS**
 - **Temps de transit des GR et degré de désoxygénation**
 - **-déshydratation et co-transport ionique :**
 - **K⁺ et Cl⁻ ↑ la polymérisation, Mg ↓**
 - **Activation de la coagulation**
 - **Rôle du facteur V muté et de la protéine C**
 - **Adhésivité des cellules à l'endothélium**

Autres facteurs influençant la polymérisation

- Polymérisation diminuée si :
- ↑ HbF
- α thalassémie
- Haplotypes sénégalais et indien
(vs haplotypes Bénin, Bantou, Cameroun)

Rôle de l' α thalassémie

- **Dépistée par la microcytose**
- **Confirmée par l'étude génétique de l'hémoglobine (Biologie moléculaire)**
- **↑ nécrose précoce de hanche**
- **↓AVC**
- **↑ l'espérance de vie (en Afrique)**

Rôle de l'HbF

- **Rôle protecteur chez les nouveau-nés**
- **Taux > 10 % protège contre les AVC**
- **>20 % protège contre les CVO et les STA**
- **Rôle favorable de l'hydroxyurée(HU)**

Facteurs déclenchant

- **Stase sanguine**
- **Hypoxie, hypoventilation**
- **Deshydratation**
- **Inflammation, fièvre**
- **Anesthésie**
- **Facteurs climatiques :**
 - **froid ou chaleur excessive**

Dépistage néonatal

- **National et ciblé en France**
 - depuis 1995 dans le cadre de l'AFDPHE
 - Technique isofocalisation électrique
- **Justifié par :**
 - Mortalité <5 ans = 15-30 % Pic = 6-18 mois
 - Complications mortelles = 20 % inaugurales
 - Mesures prophylactiques précoces ↓ mortalité
 - ABT péniV ↓ 84% les pneumococcies et 100% la mortalité
 - Vaccinations spécifiques et éducation des parents
 - Chiffres actuels de mortalité en France = 1-5%

Principes de la prise en charge

- **Début le plus tôt possible**
- **Mesures prophylactiques**
 - **Peni V 50 000 UI/kg/j en 2 ou 3 prises**
 - **Vaccinations:**
 - **Prévenar® hémophilus, hépatite B dès 3 mois**
 - **+ HAV, typhoïde, méningo, amarile si voyage**
 - **Grippe chaque automne**
- **Bilans réguliers**

Bilans chez les drépanocytaires

- **Initial**

- NFS, rétic, Groupe Sanguin, fer sérique, ferritine, électrophorèse Hb, G6PD, PK.
- Sérologies virales, HIV, hépatites, HTLV1, parvovirus, CMV

- **Bilan familial**

- Electrophorèse de l'hémoglobine
- NFS réticulocytes
- Groupe sanguin
- ± Groupes HLA

Bilans chez les drépanocytaires

- **A intervalles réguliers**
 - Tous les 2 ans en l'absence d'incident
 - Tous les ans si évènement avec hospitalisation
- **Sang**
 - RAI, NFS, Fer, ferritine, TP, TCA, ASAT, ALAT, Bili, BI, sérologies virales
- **Urines de 24 h**
 - Bandelette, Urée, créat, Na, K, Cl? Glucose, prot
 - Test au DDAVP(si énurésie)

Bilans chez les drépanocytaires

- **Ophthalmologique**
- **Radiologique**
 - **Thorax, bassin, hanches**
 - **Echographie abdominale**
- **Cardiovasculaire et pulmonaire**
 - **ECG, échocoeur et Cs cardio**
 - **EFR avec épreuve d 'effort**
 - **Scintigraphie pulmonaire**
 - **Doppler transcranien**

Education des parents

- **Contenu**

- **Dépistage des premiers signes**

- **Palper de la rate et anémie (séquestration splénique)**
 - **Douleurs, tuméfactions**
 - **Fièvre > 38°5**

- **Facteurs déclenchant**

- **Contrat de suivi et de soins**

- **Moyens**

- **Livret d 'information**
 - **Entretiens individuels en consultation ou HDJ**
 - **Séances collectives**

Traitements

- **Conventionnel**

- **Douleur: selon EVA +++ : paracétamol, nalbuphine morphine**
- **Hydratation : boissons abondantes, perfusions : 3l/m2**
- **O2 >3 l/mn + hyperventilation contrôlée**

- **Selon les cas**

- **Antibiothérapie (pneumo, salmonelles, staphylo, ± mycoplasme)**
- **Transfusion si Hb < 6 g (protection du taux de base à 7-8 g/dl)**

Echange transfusionnel

- **Indications urgentes**
 - Immédiate : AVC
 - STA avec détresse respiratoire et désaturation
 - CVO sévère résistant au traitement après 48 h
 - Préanesthésie pour intervention longue ou à risque
- **Indications de programme mensuel**
 - **Drépanocytose sévère:**
 - Tout AVC
 - Au moins 2 CVO ayant mis en jeu le pronostic vital et résistant à l'hydroxyurée

Technique manuelle

- **Echanges massifs**

- **Grosse voie d 'abord, tête en bas, sous O2**
- **Culot Glob + Albumine à 4 % ou Sang total**
- **Quantités :**
 - **30à 35ml si on veut obtenir HbS <40% (pré Ag)**
 - **40 à50ml/kg si on veut obtenir HbS < 25% (STA, AVC)**
- **Saignée de 10à 15 ml/kg puis transfusions alternées avec des signées de volume équivalent**
- **5ml de gluconate de Ca tous les 500 ml**

- **Echanges itératifs**

- **10/15 ml/kg (maintient HbS < 50%)**

L 'Hydroxyurée

- **Mécanisme**

- **↑ la concentration d 'Hb F dans les GR et le nombre de cellules F (F cells)**
 - **Effets sur l 'endothélium, l 'adhésion et la production de cytokine IL-3 ?**
- Diminution du nombre et de la gravité des CVO**

- **Indications**

- **Maladie invalidante : > 6 CVO/an**
- **Maladie sévère hors AVC : > 2 épisodes**

L 'Hydroxyurée

- **Posologie**
 - **40mg/kg/j, 4 à 7 jours /semaine**
- **Surveillance**
 - **NFS, réticulocytes**
 - **Taux d 'HbS et F**
 - **Fonction hépatique, pancréatique**
 - **Peau : mélanodermie, ulcères, carcimomes ?**

Autres thérapeutiques

- **Pidolate de magnésium**
 - (**Mag 2 ® sachets**)
 - **Agit sur le transport ionique en inhibant la fuite du CL- et K- liés à l 'H2O**
 - **→ Empêche la déshydratation du GR**
 - **Effet clinique intéressant par ↓ douleurs**

La greffe de moëlle

- **Indications**
 - **SDM sévères, sous programme d'échange ou résistants à HU**
 - **Enfant devant repartir en Afrique**
- **Donneurs apparentés**
- **Résultats**
 - **36/42 patients (86 % succès)**
 - **5 rejets, 3 décès par GVH aigue, 6 GVH chroniques**

Diagnostic prénatal

- **Conseil génétique**
 - **Information claire et complète**
 - **Biopsie de trophoblaste (7 SA)**
 - **Diagnostic par biologie moléculaire**
 - **Ponction échoguidée, foetoscopie (18 SA)**
 - **ITG si SDM**
- **Respect +++ du choix des familles**

Conclusion

- **Création de Centres de la drépanocytose**
 - **Dépistage et prise en charge précoce**
 - Organisation du suivi, liaisons, bilans etc...
 - **Médecin référent**
 - Épidémiologie, suivi des SDM sévères
 - Information, enseignement, EPU
 - **Plateau technique**
 - Transfusions et échanges transfusionnels
 - Anesthésies et interventions
 - Traitement des complications sévères