

La drépanocytose : de l'enfant à l'adolescent. Prise en charge en 2001.

P. Bégué & B. Castello-Herbreteau

Hôpital Trousseau, Consultations et urgences, 8 à 28 av. Dr. Arnold Netter, 75012, Paris, France.

Manuscrit n°2314/drépano 8. Journée "Drépanocytose et -thalassémie", Société de pathologie exotique, mercredi 13 décembre 2000, Paris

Summary: Sickle cell anemia: from childhood to adolescence. Management in 2001.

Sickle cell anaemia is a chronic disease which evolves on the background of a basal state punctuated by critical periods, often with complications requiring overall treatment. The management of both periods must be well integrated into the treatment programme. In order to treat occlusive crisis, medical staff must be well trained and equipped for the complicated clinical diagnoses involved in drepanocytosis : bone infarction or osteomyelitis, pneumonia or acute chest syndrome, multifocal crisis or severe infectious disease. Neonatal diagnosis is the best way for early treatment by preventing severe pneumococcal diseases, ensuring sufficient hydration and appropriate surveillance, as well as providing family education. Much progress has been made over the last decade in the early treatment of retinitis, biliary lithiasis, and aseptic hip necrosis. It is also important to ensure accurate prescriptions for hydroxyurea. Specialised centres for drepanocytosis treatment are now a growing necessity and should be encouraged in order to provide treatment for dispersed patients against a relatively little known disease.

sickle cell disease
child
treatment

Résumé :

La maladie drépanocytaire (drépanocytose homozygote SS, double hétérozygote SC et -thalasso-drépanocytose) évolue sur un mode chronique: état basal, entrecoupé de complications aiguës, état critique, pour lesquels la prise en charge doit être globale. Savoir traiter les crises suppose un centre équipé et habitué à des diagnostics cliniques souvent complexes: infarctus osseux ou ostéomyélite, pneumopathie ou syndrome thoracique aigu, crise multifocale ou syndrome infectieux sévère. Le dépistage néonatal permet une prise en charge précoce et l'instauration de mesures préventives efficaces: traitement antipneumococcique et hydratation, éducation des familles, surveillance spécialisée. Des progrès ont été faits pour le dépistage précoce de la rétinite, de la lithiase biliaire, de la nécrose de la hanche et pour les indications de traitement par l'hydroxyurée. La création de centres de drépanocytose est à encourager pour mieux traiter ces malades encore trop dispersés et atteints d'une affection encore peu connue.

drépanocytose
enfant
traitement

Introduction

La connaissance de la maladie drépanocytaire a entraîné d'incontestables progrès depuis trente ans, tant au plan fondamental que clinique. En France, 5000 personnes environ sont à ce jour atteintes de cette maladie, dont au moins 3000 enfants. Actuellement, les centres de dépistage néonatal de l'Île de France enregistrent 150 nouveaux cas annuels. Ce dépistage, en améliorant la prise en charge précoce, devrait influencer favorablement l'évolution, sous le double aspect de la mortalité et de la morbidité. Rappelons que ces dernières années ont vu s'abaisser la mortalité chez l'enfant drépanocytaire à moins de 1 pour cent d'après les données du réseau de la drépanocytose de l'Île de France.

La maladie est complexe, son évolution encore peu prévisible, malgré la meilleure connaissance des risques et une prévention de mieux en mieux organisée. Du polymorphisme génétique on peut rapprocher le polymorphisme clinique de cette maladie qui fait appel à de multiples compétences cliniques et biologiques, justifiant la prise en charge de ces malades dans des centres spécialisés.

La prise en charge du malade drépanocytaire est globale, mais différente en période aiguë, ou crise, et en période chronique, ou état intercritique dit basal.

Les crises vaso-occlusives (6)

Le terme de crise vaso-occlusive est tiré de la conception physiopathologique de la crise douloureuse drépanocytaire. La douleur, qui est le malheureux sort du malade drépanocytaire, est d'origine ischémique. La falciformation brutale, déclenchée par la diminution de la pression artérielle en oxygène, entraîne dans un territoire donné un arrêt microcirculatoire qui n'est pas à proprement parler une thrombose. Grâce à la meilleure connaissance des molécules d'adhésion, il est maintenant admis que la circulation des territoires distaux, en particulier des os et du péritoine, peut être brusquement ralentie ou arrêtée du fait de l'adhésion anormale des hématies falciformées à l'endothélium vasculaire.

Les crises affectent essentiellement les os et l'abdomen. Les crises osseuses concernant les petits os des mains, du carpe, des pieds, du tarse, constituent le syndrome pieds-mains et ne s'observent que chez le nourrisson.

Chez l'enfant et chez l'adulte, les crises concernent tous les os longs, les vertèbres et le thorax (côtes, sternum); leur durée est de 4 à 5 jours. Les crises abdominales s'accompagnent toujours d'un ileus réflexe, cause d'un arrêt transitoire du transit et elles durent de 2 à 3 jours.

Il faut bien distinguer des formes de gravité différentes. Les crises osseuses limitées et facilement résolutive sont souvent gérées au domicile. Les formes communes mais non résolutive rapidement sont hospitalisées. Les formes menaçantes de complications sont les formes thoraciques et les formes multifocales.

Les formes multifocales

Ce sont des crises osseuses intéressant plusieurs os simultanément, et qui peuvent s'accompagner de fièvre et de signes biologiques d'inflammation prononcés : élévation de la vitesse de sédimentation (VS), de la protéine C réactive (CRP), de la ferritinémie. Elles simulent des états infectieux sévères où aucune cause précise n'est documentée (bactérienne, virale, parasitaire), dans notre expérience ainsi que dans celle de WIERENGA *et al.* (2). Les complications surviennent plus souvent dans ce contexte, en particulier les infarctus osseux dont la nécrose fémorale et le syndrome thoracique aigu.

Le syndrome thoracique aigu

Sa définition est difficile à établir, mais il est dominé par la douleur thoracique, la dyspnée, la fièvre. Les pneumopathies infectieuses sont plus rarement à l'origine du syndrome que l'on a cru : elles sont dues au pneumocoque, à *Mycoplasma pneumoniae* ou au virus grippal, dans environ 30 % des cas (7). L'évolution redoutée est la thrombose pulmonaire qui se traduit par des opacités pulmonaires allant du foyer unique au "poumon blanc", trompant avec l'infection en raison d'une fièvre élevée, d'une hyperleucocytose. La diminution de la paO_2 en dessous de 70 mm est le témoin d'une menace vitale justifiant une transfusion d'échange en milieu de réanimation.

La prise en charge des crises douloureuses drépanocytaires se fait en règle aux urgences hospitalières et comporte l'association d'une bonne hydratation et d'une lutte efficace contre la douleur. La présence d'une unité spécialisée contre la douleur est d'un appoint important au sein d'un centre spécialisé.

Les complications aiguës

Complications osseuses

Au décours d'une crise vaso-occlusive, deux complications sont redoutées : l'infarctus et l'ostéomyélite.

L'infarctus osseux

Il est secondaire à l'oblitération d'une artère de moyen calibre et il se produit toujours dans la suite de la crise. Une crise osseuse dure de 3 à 5 jours. La persistance d'une douleur osseuse, surtout si elle s'accompagne de signes inflammatoires locaux, est très évocatrice de l'infarctus. La localisation la plus redoutable est la tête fémorale qui se nécrose facilement du fait de son irrigation médiocre. Mais les autres infarctus peuvent laisser des séquelles, en particulier au niveau des vertèbres (cyphose).

L'ostéomyélite aiguë

Elle est surtout due aux salmonelles, contre lesquelles le drépanocytaire se défend mal (8). Elle survient toujours au décours d'une crise vaso-occlusive et se développe au sein d'un infarctus osseux. Elle est souvent multiple, au décours de crises multifocales avec plusieurs infarctus.

Le diagnostic entre infarctus osseux et ostéomyélite est difficile. En effet, dans les deux cas, la fièvre, les signes d'in-

flammation locaux, la présence des signes biologiques d'inflammation sont observés. Les traitements étant très différents, il est important de pouvoir recourir à la scintigraphie osseuse. Cet examen montre l'aspect non vascularisé hypofixant de l'infarctus, au contraire des images hyperfixantes et hypervascularisées de l'ostéomyélite. Cette constatation n'est possible que si l'examen est fait précocement. S'il est trop tardif, l'infarctus s'entoure d'une zone de résorption hypervasculaire qui rend les images peu interprétables. Il est donc utile qu'un centre de drépanocytose puisse avoir facilement recours à cet examen.

L'ostéomyélite aiguë à salmonelles, redoutable et si fréquente dans les pays en développement, est devenue rare dans les pays industrialisés où l'infarctus osseux est la complication osseuse la plus fréquente (5).

Les anémies aiguës

En général, le taux d'hémoglobine basal du malade drépanocytaire est stable, entre 6,5 et 9 g/dL. Cette anémie chronique est bien tolérée. L'anémie "aiguë" s'observe dans deux circonstances essentielles :

- la séquestration splénique aiguë est brutale et encore responsable de décès rapides ; elle est souvent provoquée par une fièvre aiguë, surtout chez le nourrisson, d'où la règle d'hospitaliser tout enfant drépanocytaire fébrile ;
- l'aplasie médullaire par érythroblastopénie est surtout due au *Parvovirus B19*, agent du mégalythème épidémique. Le diagnostic est facile sur le dosage des réticulocytes, qui devrait être systématique devant une anémie aiguë drépanocytaire.

À côté de ces situations aiguës, qui justifient une transfusion sanguine, des états intermédiaires existent, où le degré d'anémie s'accroît sans être menaçant ; on peut retenir à leur origine l'accentuation de l'hémolyse ou des séquestrations spléniques limitées.

Autres complications aiguës graves

Plus rares, mais dramatiques, les accidents vasculaires cérébraux nécessitent la mise en place d'un programme d'échanges transfusionnels au long cours. Le priapisme, les thromboses rétiniennes, les thromboses spléniques, sont autant de situations aiguës nécessitant des mesures spécifiques dans le cadre d'un centre exercé à traiter ces manifestations.

La surveillance des malades drépanocytaires

L'état basal

Prendre en charge un enfant drépanocytaire implique la mise en œuvre d'une surveillance médicale, mais aussi un souci constant de mener à bien son insertion sociale future et son soutien psychologique, au sein de sa famille. Il n'est pas de centre de drépanocytose efficace sans un bon service social et une unité psychologique compétente et exercée.

La surveillance de l'enfant doit être régulière, sans trop de contraintes ; elle consiste à surveiller l'état basal, dépister les complications et assurer une bonne prévention.

La surveillance de l'état basal

La numération formule sanguine et les réticulocytes

Le taux d'hémoglobine est d'une remarquable constance d'un drépanocytaire à l'autre et l'on peut, à nos yeux, limiter ce contrôle à un ou deux par an, sauf chez le nourrisson où la

carence nutritionnelle ou martiale peut majorer l'anémie et nécessiter une correction rapide. Rappelons que, dans le cas de la drépanocytose homozygote classique, le volume globulaire moyen est élevé, ce qui crée un repère intéressant pour la surveillance de l'hypochromie.

L'ionogramme sanguin

Il est souvent oublié et négligé. Or, la drépanocytose crée dès le plus jeune âge des lésions tubulaires responsables d'une tubulopathie chronique portant surtout sur la réabsorption de l'eau. Le malade drépanocytaire a donc tendance à la déshydratation, qui favorise les crises drépanocytaires. La constatation d'un ionogramme perturbé, en particulier d'une hyperprotidémie, doit donc faire prescrire une ration hydrique quotidienne suffisante.

Autres examens biologiques

Les dosages suivants sont périodiquement utiles : ferritinémie, transaminases sériques, bilirubinémie.

La croissance et la puberté

La surveillance régulière de la courbe de croissance et des signes pubertaires fait constater très souvent un retard pubertaire dans les deux sexes, qui se traduit aussi par un ralentissement de la courbe de croissance. La puberté, différée, entraîne en général une accélération tardive de la croissance en taille. Ces particularités doivent être régulièrement expliquées et commentées tant aux parents qu'aux enfants drépanocytaires.

Dépister les complications

Plusieurs examens contribuent à dépister des complications que nous qualifierons de "chroniques" :

- la recherche de la lithiase biliaire par l'échographie abdominale doit être systématique en cas de douleurs abdominales inhabituelles ou récidivantes et, également, en dehors de toute crise, à partir de l'âge de 7 ans. La découverte d'une lithiase biliaire permet de préparer une cholécystectomie programmée et à froid, préférable à une intervention faite "à chaud" devant une complication telle qu'angiocholite ou cholécystite aiguë.
- L'examen ophtalmologique sera fait chaque année en milieu spécialisé (fond d'œil, examen à 3 miroirs), pour reconnaître les signes débutants de la rétinopathie drépanocytaire, prescrire une angiographie rétinienne si nécessaire et poser l'indication d'un traitement par laser pour limiter l'extension des lésions. Cet examen peut être proposé dès l'âge de 10 ans en cas de drépanocytose homozygote et dès 7 ans en cas de drépanocytose hétérozygote SC, forme où ces lésions sont toujours précoces, plus extensives et graves.
- L'échographie cardiaque annuelle est faite systématiquement à partir de 10 ans et plus tôt en cas de souffle cardiaque. Elle apprécie l'intensité du retentissement de l'anémie sur les cavités cardiaques et l'hypertension artérielle pulmonaire éventuelle.
- Les explorations fonctionnelles respiratoires sont demandées en cas d'antécédents de syndrome thoracique aigu, ou de dyspnée, ou de crise d'asthme.

La prévention des infections

C'est le progrès le plus important réalisé chez les drépanocytaires. L'administration quotidienne de pénicilline orale et la vaccination anti-pneumococcique ont fait quasiment disparaître la mortalité par infections pneumococciques invasives, bactériémies et méningites comme l'a remarquablement démontré l'étude de GASTON *et al.* (3).

L'hygiène, digestive et cutanée, a raréfié les infections à salmonelles et à staphylocoques. L'hygiène dentaire doit éviter les cellulites à point de départ dentaire.

Les vaccinations doivent être régulièrement pratiquées et renouvelées. En cas de voyage, en particulier en zone tropicale, il faut assurer la prévention du paludisme et d'autres risques infectieux. Le paludisme doit être prévenu car, si les formes graves sont moins fréquentes au cours de la drépanocytose, les accès communs dus à *Plasmodium falciparum* sont tout à fait courants, entraînant une aggravation de l'anémie et nécessitant une transfusion.

Autre domaine redoutable pour l'enfant drépanocytaire, l'infection respiratoire. La prévention repose sur l'antibiothérapie à spectre étendu et sur certains vaccins : vaccin grippal recommandé annuellement par le calendrier vaccinal français, vaccin pneumococcique (6).

Prévention des crises vaso-occlusives

Toute augmentation des besoins en oxygène est susceptible de créer une condition favorable au développement d'une crise vaso-occlusive.

Il est donc important d'assurer la prévention correcte des infections, mais aussi des efforts inhabituels et mal contrôlés. Le sport, en particulier, peut être pratiqué à deux conditions : éviter la compétition qui sollicite un effort cardiaque trop rapide et excessif et assurer une hydratation correcte en buvant avant et après l'effort. La natation est loin d'être contre-indiquée. En revanche, le séchage doit être immédiatement assuré après la sortie de l'eau, car l'expérience démontre que l'humidité superficielle déclenche souvent une crise drépanocytaire.

L'hygiène de vie est aussi exigeante : le surmenage scolaire, l'insuffisance de sommeil, le travail nocturne sont autant de conditions qu'il faut régler, expliquer aux patients et contrôler.

L'altitude, au-delà de 1 200 m, est une cause favorisante du fait de l'hypoxie, surtout en cas d'effort et de mauvaise hydratation.

Les voyages en avion ne sont pas une contre-indication mais, si le voyage est long, il faut prévenir la stase circulatoire par des levers et marches régulières et une bonne hydratation durant le trajet.

Enfin, pendant les saisons chaudes, les boissons quotidiennes doivent être augmentées.

Les modes de prise en charge

La surveillance et le traitement de l'enfant drépanocytaire s'exercent à trois niveaux : le médecin traitant, l'hôpital et le centre de drépanocytose.

En France, actuellement, beaucoup d'hôpitaux jouent ce triple rôle, justifié par la complexité de certaines situations, l'imprévisibilité de l'évolution, mais aussi la condition économique et sociale de certaines familles récemment immigrées et défavorisées.

La surveillance dépend des formes de drépanocytose, de leur évolution. Elle est rapprochée : mensuelle chez le nourrisson, trimestrielle pour l'enfant et l'adolescent. En moyenne, on pratique hémogramme et ionogramme sanguin régulièrement, bilan ophtalmologique, échographies (abdomen, cœur) annuellement (tableau I).

Chaque consultation est l'occasion d'expliquer certains aspects de la maladie, de renouveler les médicaments et les vaccins, de suivre l'évolution scolaire, psychologique et sociale de l'enfant.

Tableau I.

Surveillance de l'enfant drépanocytaire. <i>Surveillance of the child with sickle cell anaemia.</i>		
âge	examens	fréquence
nourrissons	NFS, réticulocytes ferritinémie, fer sérique, ionogramme sanguin	tous les 2-3 mois
enfants, adolescents	NFS, réticulocytes, ionogramme sanguin, échographie cardiaque, échographie abdominale, examen ophtalmologique, EFR	trimestrielle (SS) semestrielle (SC) annuelle (7ans) annuelle (7 ans) annuelle (SC 7 ans, SS 10 ans) selon antécédents

La prise en charge thérapeutique

L'objet de cette mise au point n'est pas d'aborder la thérapeutique complète de la drépanocytose. Cependant, certains éléments sont fondamentaux pour améliorer l'évolution.

Le traitement de la crise vaso-occlusive

On peut traiter à domicile une crise osseuse débutante par antalgiques et hydratation. L'échec à 24 heures doit conduire à l'hospitalisation. Ceci n'est pas valable pour le nourrisson qui doit être immédiatement hospitalisé.

À l'hôpital, deux actions thérapeutiques sont conjointement menées : l'hydratation et la lutte contre la douleur.

L'hydratation est prudente, basée sur l'ionogramme, par voie intra-veineuse d'abord, puis rapidement par la voie orale pour ménager le capital veineux.

La lutte contre la douleur procède par étapes : des antalgiques de grade I aux morphiniques, en se basant sur une évaluation très rapprochée à l'aide d'échelles de la douleur adaptées à l'âge (échelle OPS, EVA par règle, etc.). La collaboration d'une unité spécialisée dans la prise en charge de la douleur est hautement souhaitable.

L'oxygénation est indiquée pour le syndrome thoracique.

La transfusion sanguine n'est pas utile, sauf en cas de menace de thrombose pulmonaire. En augmentant le taux d'hémoglobine, elle risque de majorer la crise.

L'antibiothérapie est discutée au cas par cas, ciblée sur le pneumocoque ou élargie, mais elle n'est pas systématique si le malade n'est pas fébrile.

Les anti-inflammatoires, prescrits systématiquement, n'ont pas été scientifiquement évalués, même si les signes biologiques d'inflammation paraissent justifier leur utilisation. Rappelons que les corticoïdes par voie générale sont contre-indiqués car ils augmentent le risque de thromboses.

Le traitement préventif

L'hydratation

La consommation de boissons doit être régulière, de l'ordre de 100 à 150 ml/kg chez le nourrisson, de 2 à 3 litres par 24 heures chez l'enfant et l'adolescent. Elles sont augmentées en cas d'effort intense ou pendant la saison chaude. On doit régulièrement expliquer aux familles et aux enfants que la boisson est un véritable médicament puisque toute déshydratation est susceptible de provoquer une crise vaso-occlusive.

La prévention du risque pneumococcique

La pénicilline est prescrite systématiquement dès l'âge de 3 mois. Elle comporte une administration quotidienne de pénicilline orale en 3 prises chez le nourrisson et 2 prises chez

l'enfant scolarisé, pour des posologies allant de 50 à 75 000 unités/kg/24 heures. Après l'âge de 5 ans, la poursuite de la pénicilline dépend des antécédents : antécédents de bactériémie, de syndrome thoracique aigu, de splénectomie.

La vaccination antipneumococcique : les nouveaux vaccins antipneumococciques conjugués permettent de vacciner le nourrisson et le jeune enfant ; ultérieurement, on utilisera le vaccin non conjugué 23-valent. Cette vaccination ne dispense en aucun cas de la pénicilline, puisque d'autres sérotypes de pneumocoques non contenus dans ces vaccins peuvent être rencontrés.

Les vaccins

Les vaccins du calendrier vaccinal :

Les vaccins doivent être tous exécutés et régulièrement renouvelés. La réponse immunitaire post-vaccinale est normale chez le malade drépanocytaire.

Les vaccins spécifiques :

La vaccination contre l'hépatite B doit être faite. La vaccination pneumococcique est maintenant possible chez le nourrisson à 2, 3 et 4 mois, avec un rappel 12 mois plus tard avec le nouveau vaccin conjugué à 7 valences (Prévenar®). Ce vaccin conjugué est en effet thymodépendant, contrairement au vaccin polysaccharidique 23 valent (Pneumo 23®). En revanche, ce vaccin sera utilisé pour vacciner l'enfant ultérieurement et on conseille de pratiquer les rappels tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 15 ans, puis tous les 5 ans.

En cas de voyage en zone tropicale :

Les vaccins suivants sont indispensables en plus du vaccin anti-amaril obligatoire : vaccin méningococcique A+C, anti-typhoïdique, hépatite A.

La prévention du paludisme est très importante en raison du double danger de crise vaso-occlusive provoquée par la fièvre de l'accès paludéen et de l'anémie demandant le recours à la transfusion.

Hydroxyurée

Cet antinéoplasique inhibe la synthèse de l'ADN et augmente la concentration de l'hémoglobine F dans les hématies. On l'utilise depuis quelques années dans la drépanocytose pour diminuer le nombre de crises drépanocytaires (2). Ses indications actuelles sont les crises fréquentes et graves et le syndrome thoracique aigu. Il s'agit d'un traitement toxique et grevé de risques potentiels. Il faut donc le prescrire si l'on est assuré d'une observance suffisante et d'une surveillance mensuelle de la NFS et des réticulocytes. Un consentement écrit après explications est nécessaire pour les parents et les malades.

Acide folique

La prescription d'acide folique doit être continue et à vie pour compenser les besoins secondaires à l'activité régénératrice intense de la moelle osseuse.

Conclusion

La prise en charge de la drépanocytose commence dès le diagnostic par le dépistage néonatal. Elle est complexe, devant assurer la surveillance régulière et la maîtrise des situations aiguës. Le recours à de multiples disciplines médicales, elles-mêmes compétentes dans la gestion de cette maladie, justifie pleinement la mise en œuvre de centres spécialisés pour la prise en charge de la drépanocytose. Ces centres doivent permettre de faire progresser le dépistage précoce des complications et de rationaliser les conduites thérapeutiques tant pour la crise que pour les complications.

Références bibliographiques

1. BÉGUÉ P - Infection et drépanocytose. *Path Biol*, 1999, **47**, 19-25.
2. DOPPELT E, DE LA ROQUE F, MORRIER Y & REINERT PH - L'ostéomyélite chez le drépanocytaire. *Arch Fr Pédiatr*, 1990, **47**, 715-720.
3. GASTON MH, VERTER JI, WOODS G *et al.*- Prophylaxis with oral penicillin in children with Sickle cell anemia. *N Engl J Med*, 1986, **314**, 1593-1599.
4. de MONTALEMBERT M - L'hydroxyurée et les autres agents stimulant la synthèse de l'hémoglobine foetale. *Path Biol*, 1999, **47**, 55-58.
5. NEONATO MG, GUILLOUD-BATAILLE M, BEAUVAIS P, BÉGUÉ P, BELLOY M *et al.*- Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. *Eur J Haematol*, 2000, **65**, 155-164.
6. QUINET B & BÉGUÉ P - Prise en charge de l'enfant drépanocytaire. *Rev Prat*, 1990, **40**, 2600-2603.
7. VICHINSKY EP, NEUMAYR LD, EARLES AN *et al.*- Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1855-1865.
8. WIERENGA KJJ, HAMBLETON IR, WILSON RM, SERJEANT BE & SERJEANT GR - Significance of fever in Jamaican patients with homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*, 2001, **84**, 156-159.