

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 03 juin 2019**

Par Mme RASOLOFONIRINA Tsanta Nelin-tsaotra

---

Données actuelles sur la drépanocytose et comparaison de la prise en charge  
à Madagascar et en France

---

**Membres du jury :**

**Président et conseiller de thèse :** Professeur Annabelle Dupont, Professeur des universités – Praticien hospitalier, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s)/Membre(s) extérieur(s) :**

LIAGRE Stéphane, docteur d'état en pharmacie, pharmacie Liagre, Tourcoing  
MANTEL Bernard, docteur d'état en pharmacie, pharmacie Mantel, Roubaix



## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique

Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

---

Je remercie mes parents, mon frère et mes sœurs pour leur patience, leur soutien et tout l'amour qu'ils m'ont donné au cours de toutes ces années d'étude. Sans eux et leur prière, je ne serais jamais arrivée là où je suis.

Je remercie toute ma famille, qui m'encourage de loin par leur message, leur prière et leur pensée durant toutes ces années éloignés physiquement.

Je remercie Madame Dupont pour avoir accepté de présider ma thèse et de m'avoir suivi tout au long de celle-ci.

Je remercie Monsieur Mantel, mon maître de stage, qui a su me guider tout au long de mes stages et me permettre d'arriver à ce stade dans mon parcours professionnel.

Je remercie Monsieur Liagre, mon conseiller de stage, qui m'a épaulé durant mes stages et m'a permis de grandir dans ma profession.

Je remercie toutes les personnes qui ont pris un petit bout de chemin dans ma vie car elles m'ont éduqué pour que je puisse être la personne que je suis : l'équipe officinale à la Pharmacie Mantel : Monsieur Mantel, sa femme, son adjointe, sa fille, ses petits-fils, ses préparatrices ; l'équipe officinal à la Pharmacie Liagre ; Monsieur Dewailly, mon maître de stage et son adjointe ; ainsi que toutes les pharmacies où j'ai réalisé mes stages : pharmacie des Flandres à Marquette Lez-Lille, pharmacie Duffourg à Somain, mes amis et connaissances à la faculté de pharmacie de Lille ; à mes professeurs à la faculté de pharmacie.

Je tiens à remercier Dieu pour l'écriture de ma vie, mon destin, car malgré les hauts et les bas, il m'a toujours guidé dans mes décisions ;

Le choix de ce sujet provient de ma jeunesse, lorsque j'ai fréquenté mon ex-compagnon qui est drépanocytaire, le quotidien que j'ai vécu était difficile et m'a inspiré à étudier cette maladie pour comprendre, je dédicace cette thèse en mémoire de cette vie que j'ai vécue et à la personne que j'aimais beaucoup.



D'après une citation : « La vie c'est comme un voyage en train, certains commencent le voyage avec toi, d'autres montent à la moitié du chemin, beaucoup descendent avant que n'arrive la fin, peu restent près de toi jusqu'à la destination finale. Mais chacune de ces personnes laisse quelque chose dans ton cœur dont tu te souviendras au cours de ce grand voyage de la vie. Alors baisse les fenêtres et profite du voyage, tu ne sais pas quand arrivera ton arrêt. Merci à vous d'être montés dans le train de ma vie »

**Matthieu 5:16** : « Que votre lumière luise ainsi devant les hommes, afin qu'ils voient vos bonnes œuvres, et qu'ils glorifient votre Père qui est dans les cieux »

## Listes des figures et tableaux

---

	Page
Figure 1 : Photographie a) d'une hématie falciformée et de 3 hématies de forme normale (2) ; b) d'un frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa avec des hématies falciformes (3) .	19
Figure 2: Substitution en position 6 de la chaîne $\beta$ de la globine de l'acide glutamique par une valine.....	21
Figure 3 : Répartition géographique du paludisme (A) et de la drépanocytose(B) sur le continent africain (6).....	22
Figure 4 :Répartition mondiale de la drépanocytose (7) .....	23
Figure 5 : La drépanocytose est associée à 5 haplotypes différents (10) .....	25
Figure 6 :Eléments figurés du sang humain (microscopie électronique) (12).....	26
Figure 7 : Schéma de l'érythropoïèse (13) .....	27
Figure 8 : Structure générale d'une molécule d'hémoglobine .....	28
Figure 9: Estimation des périodes d'apparition des différents gènes codant pour les globines (Ma=Millions d'années). (14) .....	29
Figure 10 : Modélisation a) d'une chaîne de globine $\beta$ humaine (14) et b) d'une molécule tétramérique d'hémoglobine humaine(15).....	31
Figure 11 : Cartes de la famille des gènes codant les chaînes de type alpha et de type beta pour l'hémoglobine humaine. Les gènes embryonnaires sont représentés en bleu, les gènes fœtaux en vert, les gènes adultes en jaune et les pseudogènes en rouge (14).....	32
Figure 12: Expression chez l'homme des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte (14).....	34
Figure 13:Schéma de l'hème (protoporphyrine IX)(14) .....	35
Figure 14: Mode de transmission génétique de la drépanocytose (16).....	38
Figure 15: plaquette d'information concernant les principales manifestations cliniques de la drépanocytose (20) (21) .....	41
Figure 16 : Schéma d'une obstruction des vaisseaux sanguins par des hématies falciformées .....	42
Figure 17 : Etapes de formation des polymères d'hémoglobine S .....	43
Figure 18 : Modèle d'occlusion vasculaire (4).....	45
Figure 19 : Angiographie à la fluorescéine de la rétine mettant en évidence des lésions caractéristiques de la périphérie rétinienne chez un sujet présentant une drépanocytose SC. ....	53
Figure 20: Analyse d'échantillon sanguin par HPLC et isoélectrofocalisation (24) .....	59

Figure 21 : Extraits de la brochure « comment vivre avec la drépanocytose » éditée par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant et l'Assurance maladie (25).....	65
Figure 22 : Description des différentes formes galéniques de Siklos®(28).....	73
Figure 23 : Récapitulation du besoin en vitamine D (22) .....	91
Figure 24 : Carte de l'île de Madagascar (31).....	97
Figure 25: Répartition géographique de la prévalence de la drépanocytose à Madagascar (9) .....	99
Figure 26 : Timbre à l'effigie du Pr. Rakoto Ratsimamanga (32).....	109
Figure 27 : Photographie de <i>Noronhia divaricata</i> (34).....	111
Tableau 1 : Profil électrophorétique d'un sujet normal et d'un sujet drépanocytaire homozygote (SS) (9).....	57
Tableau 2 : Adaptation posologique de Siklos® selon certains contextes particuliers (28) ...	75
Tableau 3: Principaux effets indésirables du Siklos® (28).....	79
Tableau 4 : Prévalence des antigènes des systèmes RH, MNS, FY et JK selon l'origine ethnique. (29) .....	81

## Listes des sigles et abréviations

---

AIT : accidents ischémiques transitoires

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

APIPD : Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose

ATG : Anti -Thymoglobuline

AVC : accidents vasculaires cérébraux

CLHP-EC : chromatographie liquide haute performance par échange de cations

CO : monoxyde de carbone

CO<sub>2</sub> : dioxyde de carbone

CRP : Protéine C réactive

CSA : ciclosporine A

CVO : crise vaso-occlusive

DCI : Développement et Coopération Internationale

DOM-TOM : Département Outre-Mer -Territoire Outre-Mer

DPPV : Direction de la Protection des Personnes Vulnérables

EDTA : Éthylènediaminetétraacétique

GCSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

GvH: Greffon versus Hôte

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HJRA: Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona

HLA : Human Leukocyte Antigen

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

HU : hydroxyurée

ICT : irradiation corporelle totale

IECC : Informer, Eduquer, Communiquer, Changement de comportement

IECP : Institut Européen de Coopération et de Développement

IEF : isoélectrofocalisation

IMRA : Institut Malgache de Recherche Appliquée

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

JMLC : Journée Mondiale de Lutte Contre la Drépanocytose

LCDM : Lutte Contre la Drépanocytose à Madagascar

MDRM : Mouvement Démocratique de la Rénovation Malgache

NO : monoxyde d'azote  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONG : Organismes Non Gouvernementaux  
ONU : Organisation des Nations Unies  
PaO2 : Pression artérielle en dioxygène  
PNLUD : Programme National de Lutte contre la Drépanocytose  
RAFT : Réseau Africain francophone de Télémédecine  
REDAC : Réseau d'Etude sur la Drépanocytose en Afrique Centrale  
ROFSED : Réseau Ouest Francophone de Soins aux Enfants Drépanocytaires  
SDM : Syndrome Drépanocytaire Majeur  
SOLIMAD : Solidarité Madagascar  
STA : syndrome thoracique aigu  
TCMH : Taux Concentration Moyen Hémoglobine  
UNESCO : United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization  
VGM : Volume Globulaire Moyen  
VHB : Virus Hépatite B  
VHC : Virus Hépatite C  
VIH : Virus Immuno- déficience Humaine

# Sommaire

---

Remerciements .....	8
Listes des figures et tableaux .....	10
Listes des sigles et abréviations .....	12
Sommaire .....	14
Avant-Propos .....	18
Première partie : Généralités, Physiopathologie, symptomatologie et dépistage .....	19
A.    Généralités sur la maladie drépanocytaire .....	19
I.    Historique de la maladie et sa découverte .....	19
II.   Epidémiologie .....	21
B.    Physiopathologie de la maladie .....	26
I.    Sang et respiration .....	26
II.   L'érythrocyte .....	26
III.   L'hémoglobine .....	28
III-1) Origine des hémoglobines humaines.....	28
III-2) Structure de l'hémoglobine .....	30
III-3) Les différentes hémoglobines humaines .....	32
III-4) Structure de l'hème .....	35
III-5) Les hémoglobinopathies .....	36
IV.   Les syndromes drépanocytaires .....	37
V.    Mode de transmission : .....	38
C.    Symptomatologie et crises drépanocytaires .....	38
I.    Manifestations cliniques .....	38
II.   Les crises drépanocytaires .....	39
III.   Les complications aiguës : .....	42
III-1) Crise vaso-occlusive osseuse : .....	42
III-2) Syndrome thoracique aigu : .....	46
III-3) Priapisme.....	48
III-4) Complications infectieuses .....	49
IV.   Aggravation de l'anémie.....	49

IV-1) Séquestration splénique .....	49
IV-2) Crises aplasiques .....	49
IV-3) Accident vasculaire cérébral .....	50
V. Situations particulières .....	50
VI. Les complications chroniques : .....	51
VI-1) Néphropathie drépanocytaire .....	51
VI-2) Rétinopathie .....	53
VI-3) Atteinte pulmonaire .....	53
VI-4) Atteinte cardiaque .....	54
VI-5) Atteinte osseuse .....	54
VI-6) Ulcères cutanés.....	54
VI-7) Lithiases biliaires.....	55
VI-8) Dysfonctionnement du foie .....	55
VI-9) Retard de croissance.....	55
D. Dépistage et diagnostic de la drépanocytose .....	56
I. Test de falciformation ou test d'Emmel : .....	56
II. Test d'Itano ou test de solubilité : .....	56
III. <i>Electrophorèse de l'Hb</i> (Principe, technique) .....	56
IV. Dépistage néonatal.....	58
Deuxième partie : Prise en charge, traitements médicamenteux et non médicamenteux .....	60
A. Principes généraux de prise en charge .....	60
I. Chez l'enfant .....	60
I-1) Consultation de confirmation du diagnostic chez le nouveau-né dépisté .....	61
I-2) Première consultation de suivi après confirmation du diagnostic .....	61
I-3) Conseil génétique.....	62
II. Rythme de surveillance.....	62
II-1) Rythme de surveillance clinique .....	62
II-2) Rythme de surveillance paraclinique .....	63
III. Comment élever un enfant drépanocytaire au quotidien .....	63
IV. Chez l'adulte.....	66

V.	La crise douloureuse aiguë, vécu psychique.....	66
B.	Traitements non médicamenteux.....	68
C.	Traitements médicamenteux.....	68
I.	Traitement des douleurs et des CVO en ambulatoire .....	69
II.	Traitements de fond .....	70
	II-1) L'hydroxyurée (ou hydroxycarbamide).....	70
	II-2) Recommandations pour l'utilisation de l'hydroxycarbamide .....	72
	II-3) Posologie et adaptation des doses : .....	73
	II-4) Informations importantes sur les risques associées à Siklos® .....	76
	II-4-1) Tératogénicité et fertilité masculine :.....	76
	II-4-2) Toxicité hématologique .....	77
	II-4-3) Ulcères de jambe .....	77
	II-4-4) Toxicité à long terme .....	77
	II-5) Suivi des patients traités par Siklos® .....	78
	II-5-1) Suivi hématologique .....	78
	II-5-2) Suivi de la croissance chez l'enfant.....	78
	II-5-3) Prise en charge des effets indésirables d'un traitement par Siklos® .....	78
III.	Transfusion sanguine.....	80
IV.	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, moelle et thérapie génique .....	83
	IV-1) L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	83
	IV-2) La thérapie génique : une relève de la recherche .....	83
	IV-3) Différentes techniques de greffe .....	84
	IV-3-1) Greffe géno-identique myéloablative .....	84
	IV-3-2) Greffe géno-identique non myéloablative .....	85
	IV-3-3) Greffe haplo-identique .....	85
	IV-3-4) Greffe non apparentée.....	86
D.	Autres traitements à l'étude.....	86
E.	Diététique, métabolisme phosphocalcique, vitamines et oligoéléments chez le patient drépanocytaire adulte ambulatoire .....	89
I.	Boissons .....	89
II.	Apports caloriques et macronutriments.....	90



III.	Métabolisme phosphocalcique .....	91
	III-1) Vitamine D.....	91
	III-2) Calcium et phosphore .....	92
IV.	Vitamines et oligoéléments.....	92
	IV-1) Zinc.....	92
	IV-2) Vitamines A, C, E .....	93
	IV-3) Vitamine B6.....	93
	IV-4) Folates (vitamine B9) .....	93
	IV-5) Fer .....	94
F.	Prise en charge dans le monde .....	94
G.	Prise en charge en France .....	94
H.	Prise en charge à Madagascar .....	96
I.	Présentation de l'île de Madagascar.....	96
II.	Historique de la drépanocytose à Madagascar .....	97
III.	Les différents acteurs de la prise en charge de la drépanocytose à Madagascar .....	99
	III-1) Lutte Contre la Drépanocytose à Madagascar (LCDM).....	99
	III-1-1) Historique de l'association.....	99
	III-1-2) Partenariat de l'association .....	100
	III-1-3) Objectifs et différentes actions menées .....	101
	III-2) Institut Européen de Coopération et de Développement .....	106
	III-2-1) Objectif général et spécifiques .....	107
	III-2-2) Bénéficiaires directs.....	107
	III-2-3) Bénéficiaires indirects.....	107
	III-2-4) Résultats attendus .....	108
	III-3) Les partenaires locaux de l'IECD .....	108
	III-4) L'IMRA : Institut Malgache de Recherche Appliquée .....	108
IV.	Phytothérapie et plantes traditionnelles .....	110
	Conclusion .....	112
	Références bibliographiques.....	113

## **Avant-Propos**

---

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine, élément essentiel des hématies. Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente dans le monde ; environ 5 millions de personnes en sont atteintes à travers le monde. Cette maladie est surtout présente en Afrique intertropicale, entre la 15<sup>ème</sup> parallèle de latitude Nord et la 20<sup>ème</sup> parallèle de latitude Sud, appelée « ceinture sicklémique », elle atteint 10 à 40% de la population dans certaines régions. Elle est devenue une priorité de santé publique dans les pays en voie de développement comme Madagascar.

Originaire de Madagascar, j'ignorais l'existence de cette maladie jusqu'au jour où je l'ai étudiée à la faculté de Pharmacie ainsi ma curiosité m'a poussé à faire des recherches sur l'historique de cette maladie et les différentes données la concernant.

Cette thèse aura donc comme objectif principal de présenter les connaissances actuelles sur la drépanocytose et de comparer la prise en charge des patients en France et à Madagascar.

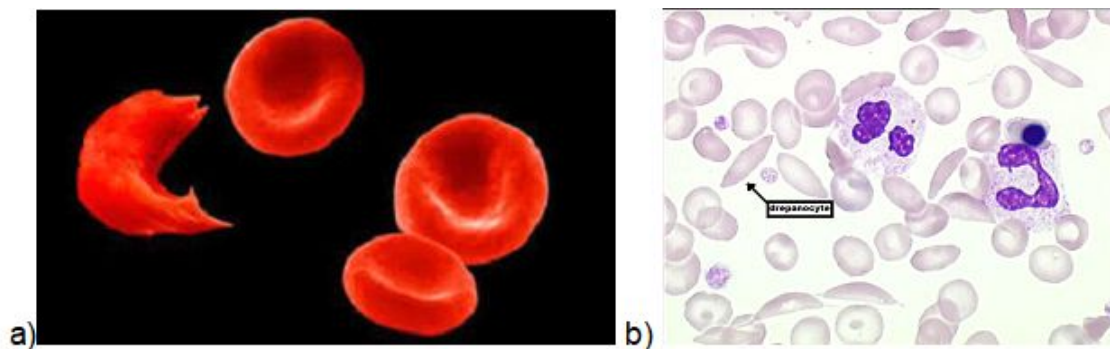
## Première partie : Généralités, Physiopathologie, symptomatologie et dépistage

---

### A. Généralités sur la maladie drépanocytaire

#### I. Historique de la maladie et sa découverte

Le docteur James Herrick et son interne Ernest Irons, à Chicago, ont décrit pour la première fois en 1910 la présence d'hématies en forme de faucille chez un jeune patient anémique des Antilles (1) (figure 1).



**Figure 1 : Photographie a) d'une hématie falciformée et de 3 hématies de forme normale (2) ; b) d'un frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa avec des hématies falciformes (3)**

Les connaissances sur cette pathologie se sont alors développées à partir de cette anomalie morphologique. Étant donné que le contenu d'un globule rouge se compose principalement d'hémoglobine (95 % des protéines), la présence d'une hémoglobine anormale a été rapidement suspectée.

Trois mois après la première observation de Herrick et Irons, un second article rapporte 4 cas de jeunes patients présentant les mêmes anomalies morphologiques des hématies et son auteur (Mason) sera le premier à proposer la terminologie de «Sickle cell anemia» pour anémie falciforme.

Cette appellation restera la référence anglophone pour désigner l'affection touchant les individus majoritairement d'origine africaine, liée à une anomalie des cellules érythrocytaires et à l'origine de nombreuses complications, la plus fréquente et la plus significative étant la crise vaso-occlusive (CVO) douloureuse qui peut toucher n'importe quelle partie du corps.

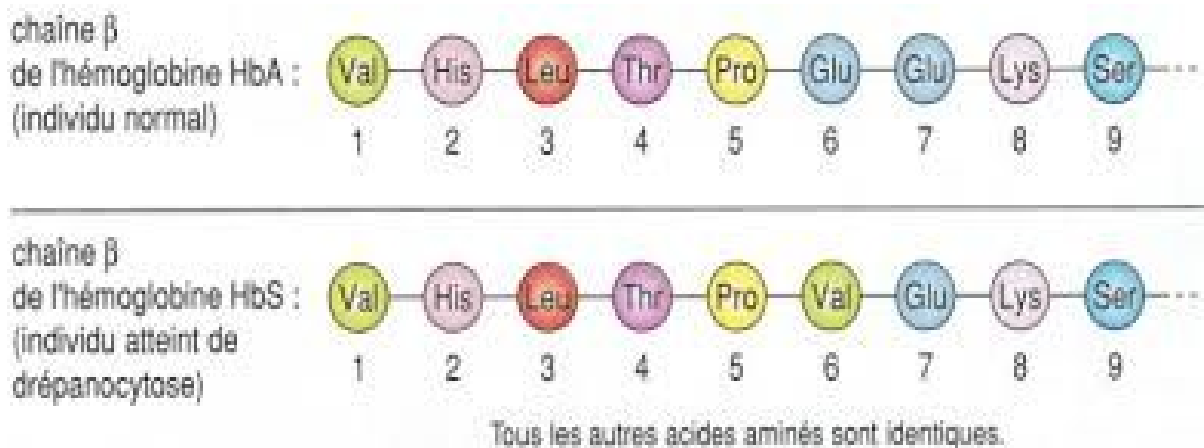
L'origine génétique de la maladie est suggérée pour la première fois par Emmel en 1917 après avoir observé une famille avec 3 enfants décédés d'anémie et dont le père présente également le même phénomène de falciformation des hématies.

De nombreux travaux d'analyse de transmission génétique de ce caractère se sont succédés au cours des 10 ans qui suivront. Ils permettront d'émettre l'hypothèse d'un mode de transmission autosomique récessive. Cependant de nombreux doutes subsisteront jusqu'à ce que les études de Neel confirment ce mode de transmission, en étudiant les traits phénotypiques de nombreux patients et de leurs descendances.

Deux observations majeures ont ensuite orienté les hypothèses vers la molécule d'hémoglobine : d'une part les propriétés biréfringentes des hématies désoxygénées et d'autre part le fait que les hématies des jeunes enfants soient moins sujets à la falciformation en raison du caractère protecteur de l'hémoglobine foétale. Ainsi, en 1948, Janet Watson, pédiatre hématologue à New-York, suggère que la présence de l'hémoglobine foétale chez les nouveau-nés de parents atteints les protège transitoirement de la falciformation.

Enfin, ce n'est qu'en 1949 que les travaux de Pauling, Singer et Itano mettent en évidence la synthèse par les sujets malades d'une hémoglobine anormale (l'hémoglobine S) supposée responsable de l'anémie falciforme. Cette molécule présente des propriétés électrophorétiques différentes de celles de l'hémoglobine normale. La mise au point de méthodes d'analyse plus sensibles permettra bien plus tard, de mettre en évidence par Ingram (Université de Cambridge) en 1956 que la principale différence entre l'hémoglobine normale, l'hémoglobine A (HbA) et l'hémoglobine S (HbS), réside dans le fait que la seconde possède une charge positive plus élevée que celle de l'HbA. Cette différence de charge a ensuite été attribuée à une différence de nature peptidique. En effet, l'analyse de la séquence primaire de peptides des chaînes  $\beta$  de l'HbA et des chaînes  $\beta$  de l'HbS révèle le remplacement d'une acide glutamine par une valine (Figure 2).

Les conclusions de ces travaux orientent cette substitution d'acide aminé vers une altération du code génétique lui-même et donc une modification dans la séquence nucléotidique. La mutation à l'origine de cette hémoglobine anormale est une transversion d'une adénine en une thymine au niveau du sixième codon du gène de la  $\beta$ -globine localisé sur le chromosome 11 (gène  $\beta^s$ ). Ces travaux ont permis de mettre en évidence le caractère moléculaire de la maladie (4).

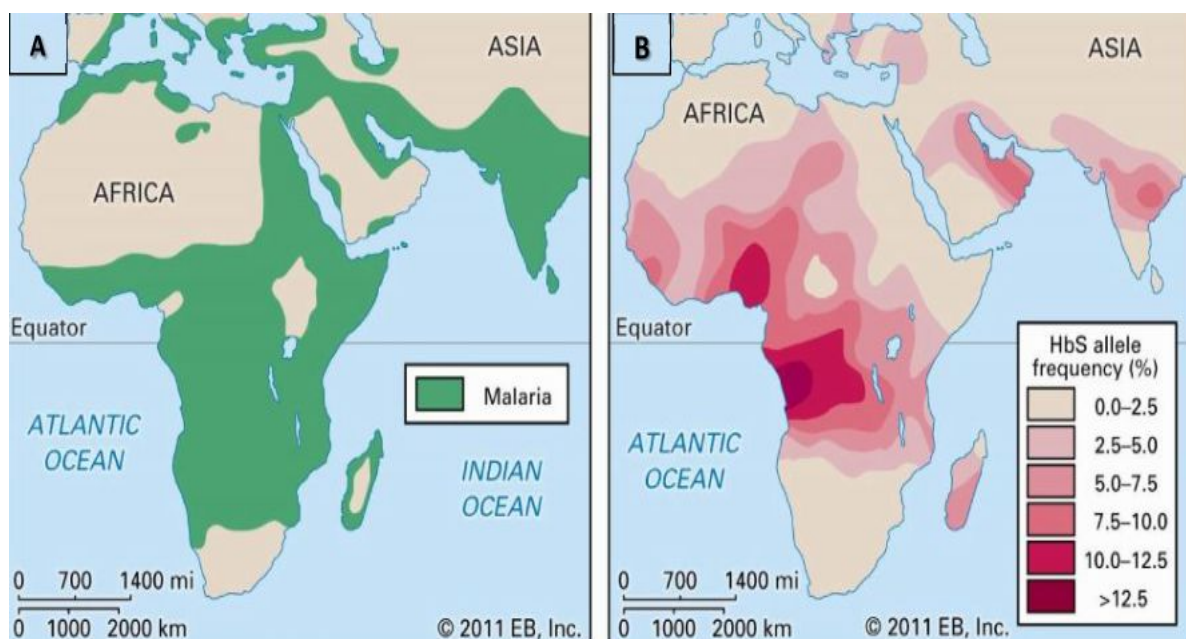


**Figure 2: Substitution en position 6 de la chaîne  $\beta$  de la globine de l'acide glutamique par une valine**

## II. Epidémiologie

Dans le monde, on estime qu'environ 5 millions de sujets sont atteints de drépanocytose et que plusieurs centaines de millions sont porteurs du trait drépanocytaire (sujets hétérozygotes). La drépanocytose, particulièrement fréquente en Afrique subsaharienne, est présente également dans le pourtour méditerranéen (Maghreb, Italie du Sud, Grèce), au Moyen Orient et en Inde. A la fin des années 40, une hypothèse selon laquelle ces foyers de forte concentration de l'HbS coïncideraient avec la distribution du paludisme, a été formulée. Les individus hétérozygotes A/S bénéficieraient d'une protection élevée contre le paludisme comparés aux sujets sains A/A sensibles au parasite *Plasmodium falciparum* dans les régions endémiques pour le paludisme et aux malades S/S protégés du parasite mais mourant prématurément de la drépanocytose (Figure 3).

Ainsi, la fréquence de la drépanocytose serait élevée dans les populations africaines soumises à une forte pression du paludisme en raison de l'avantage sélectif des porteurs du trait drépanocytaire AS, permettant la pérennisation du gène  $\beta^s$  dans les régions impaludées (2). La relative protection face au parasite serait due d'une part, à la diminution du pH des cellules infectées facilitant la destruction des hématies et donc interrompant le cycle de vie du parasite et, d'autre part, à la faible concentration intracellulaire en potassium des hématies portant l'HbS conduisant également à la mort du parasite (5).

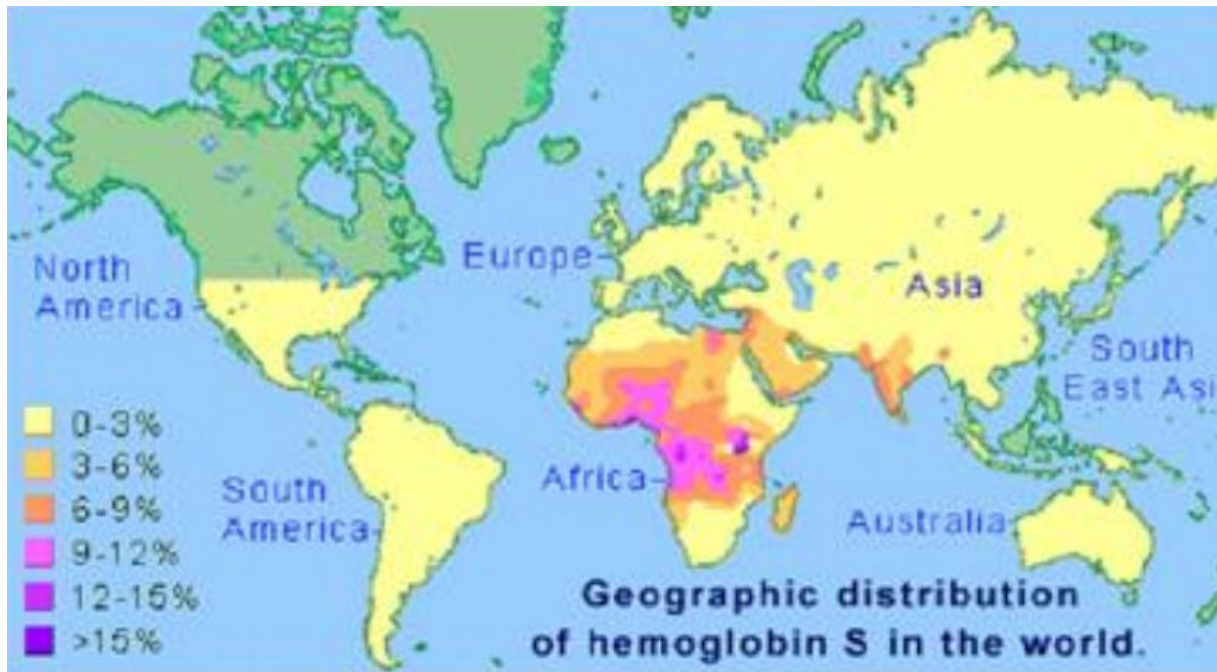


**Figure 3 : Répartition géographique du paludisme (A) et de la drépanocytose(B) sur le continent africain (6)**

A la suite des mouvements de population, la drépanocytose s'est répandue en Europe, en Méditerranée, aux Antilles et en Amérique du Nord et du Sud (Figure 4).

En métropole, la drépanocytose est répartie de façon hétérogène mais elle est, en incidence, la première maladie génétique en France comme dans le monde.

Ainsi, elle a été reconnue comme une priorité de santé publique en 2004 en France, par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2006 et par l'Organisation des Nations Unies (ONU) en 2008. On estime que 312 000 enfants drépanocytaires naissent chaque année dans le monde. En France en 2014, 485 syndromes drépanocytaires majeurs ont été dépistés. L'incidence moyenne de la drépanocytose en métropole était de 1/ 2364 naissances en 2010, les trois-quarts des malades étant concentrés dans la région Ile-de-France.



**Figure 4 :Répartition mondiale de la drépanocytose (7)**

La carte originelle de la répartition de la maladie a connue de réelles modifications au cours des siècles ; cette nouvelle répartition est due aux flux migratoires des populations porteuses du gène de la maladie : d'abord à partir du XVIIe siècle durant les migrations forcées qui ont étendu les foyers à la Caraïbe et aux Amériques, et plus tard, au cours du XIXe siècle, par les migrations volontaires qui ont fait croître la prévalence en Europe (4).

Historiquement, 5 foyers de départ de la mutation drépanocytaire ont été identifiés, 4 en Afrique (Sénégal, Bantu, Bénin et Cameroun) et 1 en Asie (Arabo-Indien). Ainsi, 5 haplotypes majeurs liés au gène  $\beta$ , à forte spécificité géographique dans l'ancien monde, ont été décrits:

- Bénin, dans la région centrale de l'Afrique de l'Ouest
- Sénégal, dans la région atlantique de l'Afrique de l'Ouest
- Bantou, dans l'Afrique Centrale ou Equatoriale
- Cameroun, dans le groupe ethnique Eton du Cameroun
- Arabo-indien, dans le sous-continent indien et dans la péninsule Arabique(2)

Un haplotype est un groupe d'allèles de différents loci situés sur un même chromosome et habituellement transmis ensemble. Dans les régions inter-géniques du locus  $\beta$  globine, des variations de la séquence nucléotidique, sans conséquence pathologique, ont été décrites. Elles sont désignées sous le terme de polymorphisme lorsqu'elles ont une fréquence supérieure à 1%. L'association non aléatoire de plusieurs polymorphismes définit un haplotype. La distribution géographique de ces différents haplotypes indique une apparition de la mutation S en 5 endroits différents dans le monde (Figure 5). De nombreux travaux suggèrent que l'haplotype peut être un marqueur de l'hétérogénéité phénotypique des patients drépanocytaires. Ainsi, certains haplotypes sont associés à des formes plus sévères, c'est le cas de l'haplotype bantou. La forme la plus modérée est associée à l'haplotype arabo-indien (2).

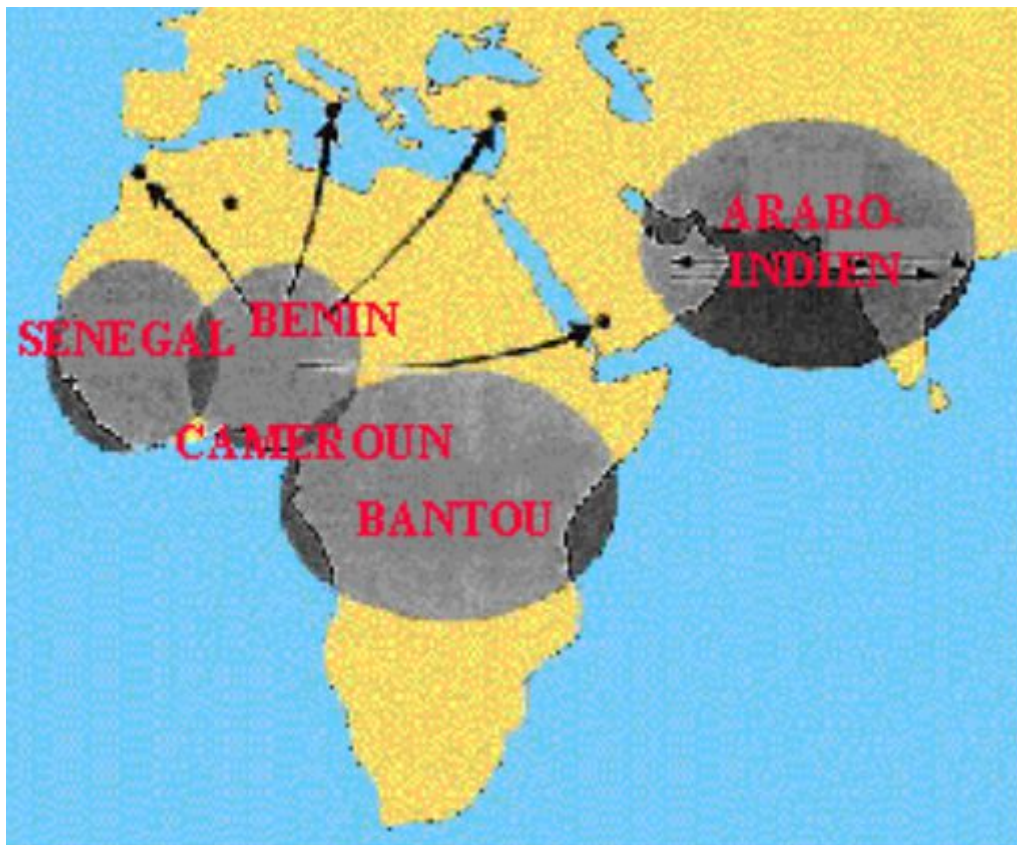
Alors qu'avant les années 70, très peu d'enfants drépanocytaires survivaient au-delà de l'âge de 10 ans dans les pays à haut revenu, une amélioration de la survie a été rendue possible par la mise en œuvre du dépistage néonatal, la prévention et le traitement des complications aiguës notamment des infections. Aux États-Unis, la mortalité infantile a pu être diminuée d'un facteur 10 et plus de 95 % des enfants dans les pays développés atteignent l'âge adulte. En France aussi l'espérance de vie des drépanocytaires s'est considérablement améliorée et l'âge médian au décès a doublé entre la période 1979-1986 et 2003-2010 (8).

A Madagascar, la prévalence globale de la drépanocytose est estimée à 8 %. Ainsi il y a entre 800 000 et 1 000 000 sujets porteurs de l'HbS à Madagascar. La maladie est particulièrement fréquente dans le Sud-Est de l'île (prévalence proche de 30 %). Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique.



A Madagascar, la drépanocytose existe depuis longtemps et le brassage ethnique de la population explique que les sujets drépanocytaires soient retrouvés dans presque toutes les régions. Une étude récente réalisée par l'Institut Pasteur de Madagascar en 2007 a montré que la prévalence globale serait de 9%, ce qui corrobore les résultats des études antérieures, et la prévalence dans la région du Sud-Est de l'île considérée comme à forte endémicité est de 18,5%. Malgré cette fréquence, c'est une maladie ignorée, à l'origine d'errements diagnostiques pourvoyeurs de nombreux décès et de séquelles définitives.

Selon les travaux de l'Institut Pasteur en 2005, à Madagascar, la morbidité liée à la maladie serait d'environ 1 227 632 cas et la mortalité est indéterminée mais serait de l'ordre de 2 décès par jour (9).



**Figure 5 : La drépanocytose est associée à 5 haplotypes différents (10)**

## B. Physiopathologie de la maladie

### I. Sang et respiration

Chez l'homme, l'appareil circulatoire contient environ 5 litres de sang, ce qui représente environ 7% du poids corporel. Le sang est un organe physiologique, constitué du plasma, liquide salin et tamponné, de couleur jaune clair, contenant entre autres des électrolytes et des protéines, dans lequel baignent les éléments figurés du sang : les érythrocytes, les leucocytes (granulocytes, monocytes et lymphocytes) et les thrombocytes (plaquettes) (Figure 6) (11). Parmi les multiples fonctions du sang, on trouve le transport d'électrolytes, de substances nutritives (glucose, acides aminés,...) et des gaz respiratoires ( $O_2$ ,  $CO_2$ ). Ce dernier est assuré en majeure partie par les érythrocytes et notamment l'hémoglobine.

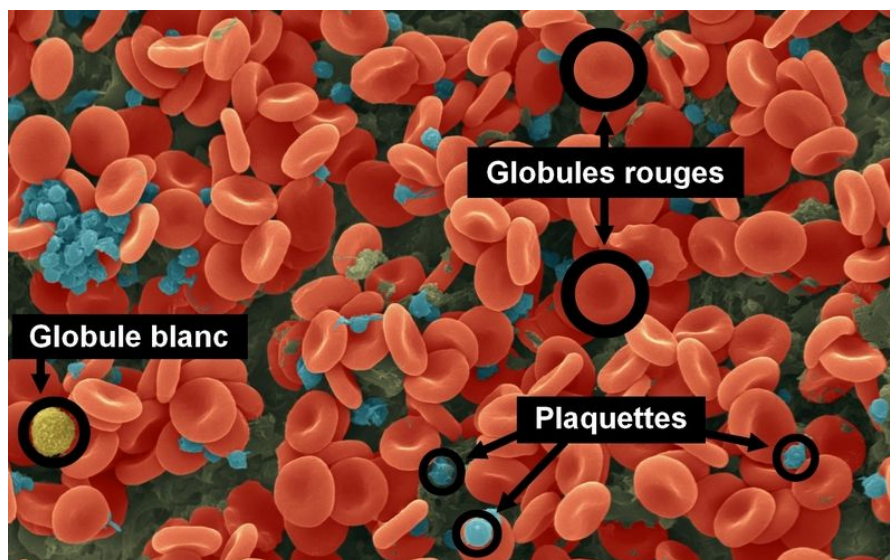
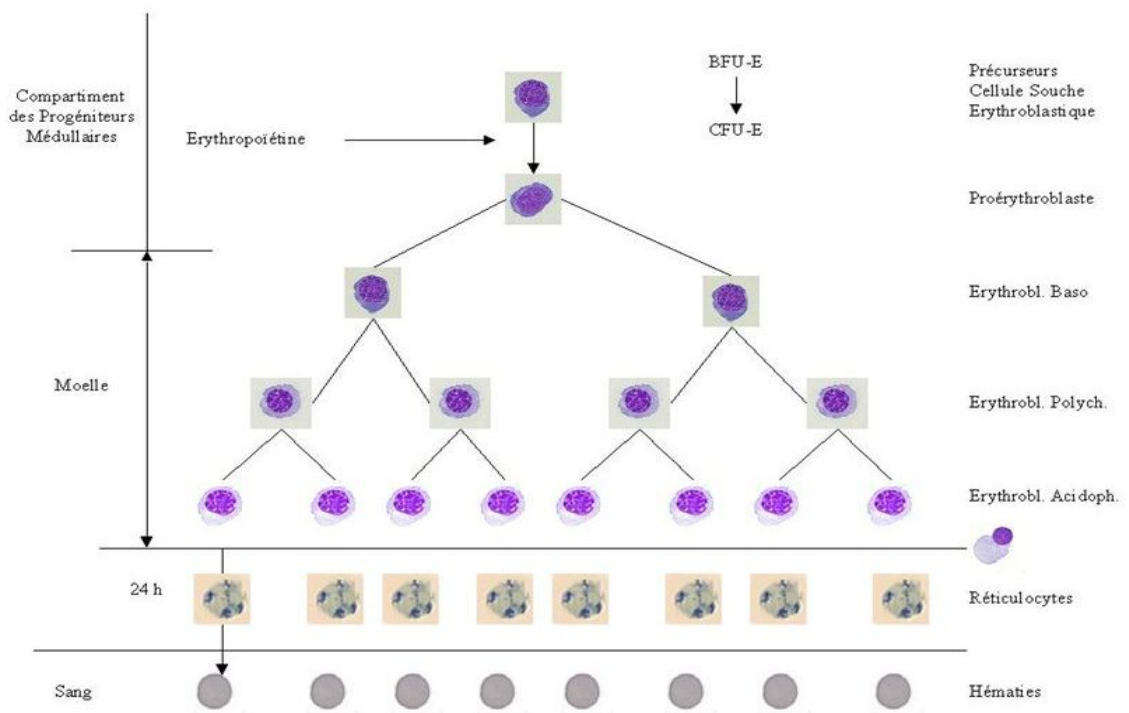


Figure 6 :Eléments figurés du sang humain (microscopie électronique) (12)

### II. L'érythrocyte

L'érythrocyte, appelé aussi hématie ou globule rouge, est une cellule anucléée présente chez l'homme et les mammifères et qui est produite essentiellement dans la moëlle osseuse à partir des érythroblastes (chez le fœtus, les érythrocytes sont également produits par la rate et le foie) selon un processus nommé érythropoïèse (Figure 7).

L'érythrocyte se présente sous la forme d'un disque biconcave, d'un diamètre de 7 à 8  $\mu\text{m}$ . Il est doué d'une grande déformabilité qui lui permet de franchir des capillaires d'un diamètre inférieur au sien. Ceci permet le transport d'oxygène depuis les poumons jusqu'aux cellules de l'organisme, mais cette spécialisation implique une brève survie cellulaire (environ 120 jours) et une orientation spécifique du métabolisme pour protéger le pigment respiratoire. De fait, la couleur rouge de l'érythrocyte provient de ce pigment, dont le constituant principal est l'hémoglobine (11).

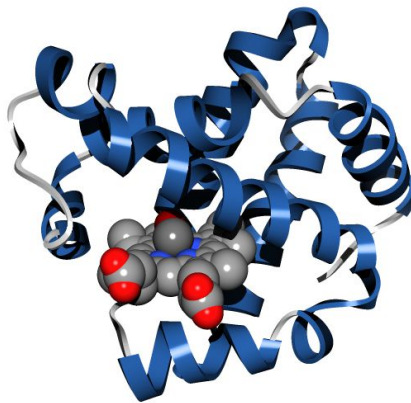


**Figure 7 : Schéma de l'érythropoïèse (13)**

### **III. L'hémoglobine**

#### **III-1) Origine des hémoglobines humaines**

L'origine de l'arbre phylogénique des hémoglobines remonte à près de 2 milliards d'années, précisément à l'époque où l'oxygène commençait à s'accumuler dans l'atmosphère terrestre. Les "hémoglobines" sont présentes chez presque toutes les espèces vivantes (micro-organismes, plantes, animaux). Toutes ces molécules ont en commun une même structure spatiale, caractérisée par le repliement d'une chaîne polypeptidique, constituée de 6 à 8 hélices, autour d'une cavité hydrophobe contenant une molécule d'hème (Figure 8).



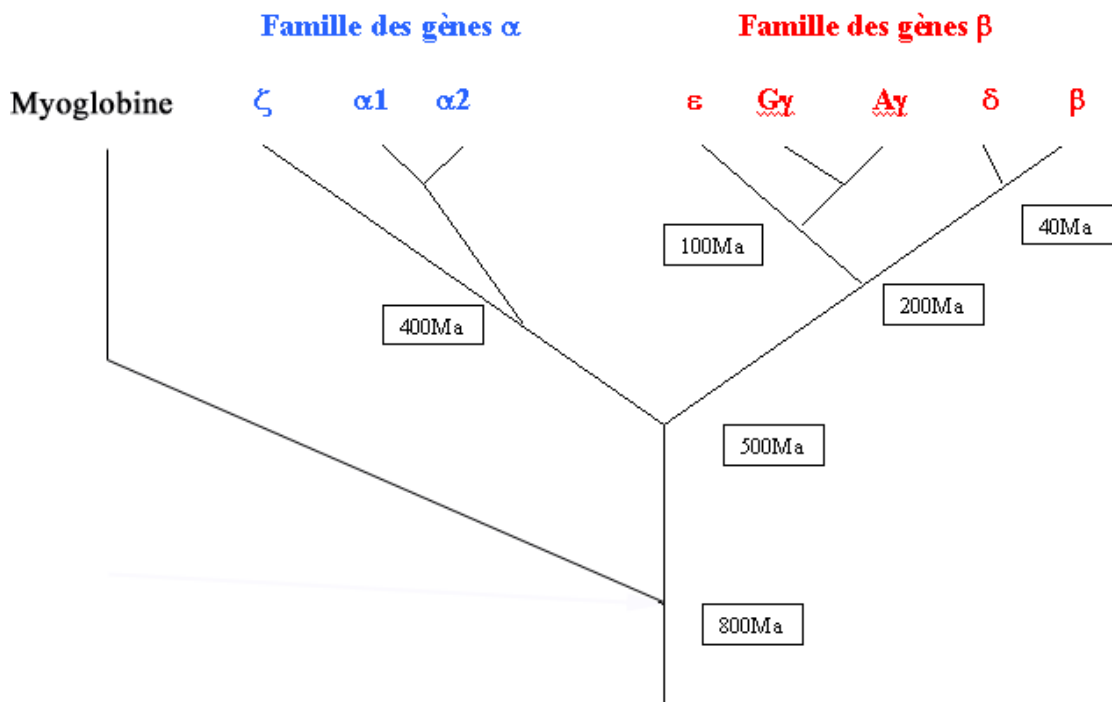
**Figure 8 : Structure générale d'une molécule d'hémoglobine**

Il est probable que chez les organismes unicellulaires, les plantes et les petits invertébrés, chez qui la molécule d'hémoglobine présente une affinité considérable pour l'oxygène, la fonction principale de cette molécule ne soit pas le transport d'oxygène, mais plutôt la protection contre les effets toxiques de l'O<sub>2</sub>, du CO et du NO. Ce n'est que chez les espèces pluricellulaires, plus « évoluées », qu'est apparue la fonction de transport et de stockage d'oxygène que l'on considère comme la fonction physiologique majeure de cette molécule. Cette fonction est apparue il y a quelques 750 millions d'années et a conduit à 3 grandes familles de « globines » :

-les myoglobines, qui servent au stockage de l'oxygène à proximité d'organes comme le muscle qui en font une consommation importante, -les hémoglobines, qui assurent le transport de l'oxygène depuis la périphérie (les organes respiratoires tels que les poumons) jusqu'aux tissus,

-les neuroglobines, apparues très tôt dans l'évolution, présentes dans le système nerveux central et dans la rétine. Elles auraient un rôle de protection contre l'anoxie dans ces zones particulièrement sensibles (11).

La diversification des gènes des globines est sans doute liée à des duplications suivies de mutations (Figure 9).



**Figure 9: Estimation des périodes d'apparition des différents gènes codant pour les globines (Ma=Millions d'années). (14)**

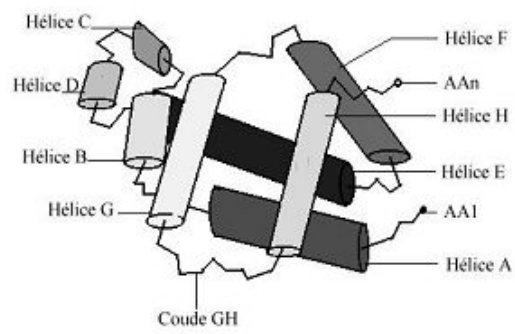
### **III-2) Structure de l'hémoglobine**

La molécule d'hémoglobine est un tétramère formé par l'association de 4 chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : 2 chaînes  $\alpha$  ( $\alpha$ -globines, 141 acides aminés) et 2 chaînes  $\beta$  ( $\beta$ -globines, 146 acides aminés).

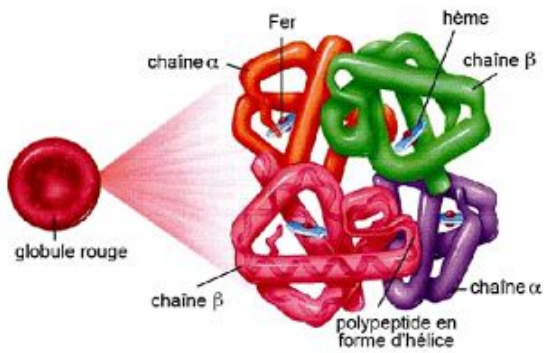
Chaque chaîne adopte une conformation spatiale lui conférant une forme globuleuse et ménageant une « poche superficielle » dans laquelle se trouve logé l'hème. La cohérence du tétramère  $\alpha_2\beta_2$ , i.e. sa structure quaternaire, résulte principalement de liaisons « faibles », établies par les chaînes latérales hydrophobes des acides aminés situés à la périphérie des chaînes protéiques. Une chaîne polypeptidique  $\alpha$  (ou  $\beta$ ) présente 7 (ou 8) segments en forme d'hélice droite reliés par des segments comportant parfois des coudes. Bien que les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  aient des séquences différentes, elles présentent des structures tertiaires très similaires (Figure 10).

La structure tétramérique de l'hémoglobine chez l'adulte résulte de l'association de 2 dimères fonctionnels :  $\alpha_1\beta_1$  et  $\alpha_2\beta_2$ , disposés de façon à ce que la sous-unité  $\alpha_1$  soit au contact de la sous-unité  $\beta_2$  et  $\alpha_2$  de  $\beta_1$ . La disposition des chaînes est telle que des rapports très étroits existent entre les chaînes latérales de résidus appartenant aux sous-unités non homologues. A l'inverse, il n'existe qu'un faible nombre de contacts entre les sous-unités identiques.

a)



b)



**Figure 10 : Modélisation a) d'une chaîne de globine  $\beta$  humaine (14) et b) d'une molécule tétramérique d'hémoglobine humaine(15)**



### III-3) Les différentes hémoglobines humaines

Chez les vertébrés, à l'exception de la lamproie (poisson « primitif », de type agnathe), l'hémoglobine est un hétéro-tétramère constitué de 2 types de sous-unités de structure voisine, l'un appartient à la famille  $\alpha$  et l'autre à la famille  $\beta$  (Figure 11).

#### Chromosome 16 : Groupe de type alpha



#### Chromosome 11 : Groupe de type bêta



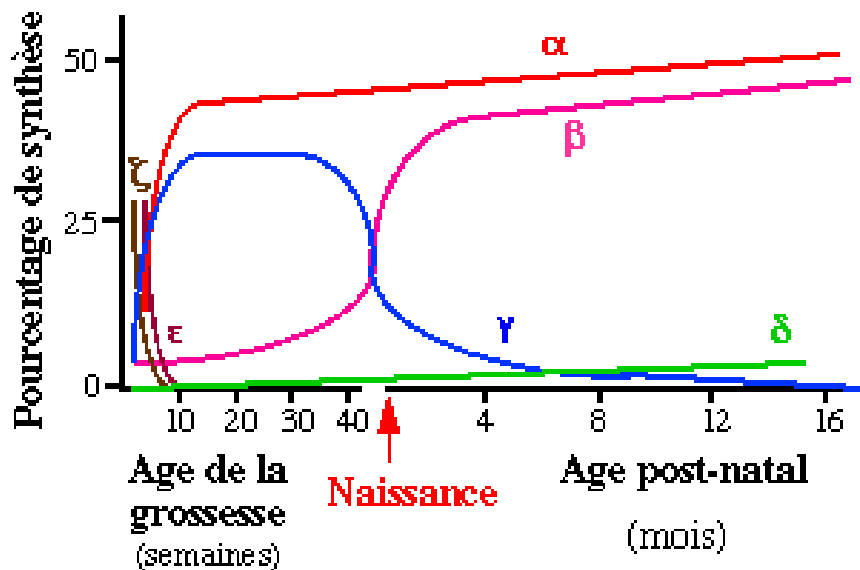
**Figure 11 : Cartes de la famille des gènes codant les chaînes de type alpha et de type beta pour l'hémoglobine humaine. Les gènes embryonnaires sont représentés en bleu, les gènes fœtaux en vert, les gènes adultes en jaune et les pseudogènes en rouge (14)**

Les différentes hémoglobines qui se succèdent ontologiquement se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent. Chez l'homme, il existe 2 commutations (« switch »), l'un pour le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, et le second pour le passage de la vie fœtale à la vie adulte (11).

L'ordre des gènes de 5' vers 3' sur les chromosomes 11 et 16 correspond à l'ordre de leur expression au cours du développement (Figure 11). Ainsi, sur le chromosome 16 (groupe alpha), on trouve, de 5' vers 3', le gène qui code pour la chaîne embryonnaire zêta puis les 2 gènes des chaînes alpha qui sont des composants des hémoglobines fœtales et des hémoglobines adultes. Sur le chromosome 11 (groupe beta), on trouve de 5' vers 3', le gène de la chaîne embryonnaire epsilon suivi par les 2 gènes des chaînes fœtales gamma puis par les 2 gènes des chaînes adultes delta et beta.



Durant la vie embryonnaire, à la place de la sous-unité alpha présente dans l'hémoglobine mature, on trouve la sous-unité zêta. De même, à la place de la sous-unité beta se trouve la chaîne epsilon, spécifique de cette période initiale de la vie ; sont également présentes les chaînes gamma (ou fœtales). La combinaison de ces sous-unités produit les 3 hémoglobines de l'embryon, l'hémoglobine Gower 1 ( $\zeta_2; \epsilon_2$ ), l'hémoglobine Gower 2 ( $\alpha_2, \epsilon_2$ ) et l'hémoglobine Portland ( $\zeta_2, \gamma_2$ ) (11).



**Figure 12: Expression chez l'homme des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte (14)**

L'hémoglobine F (HbF,  $\alpha_2\gamma_2$ ), détectable à partir de la 5<sup>ème</sup> semaine de gestation, est le constituant hémoglobinique principal de la période fœtale. Elle représente à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine de gestation 90 % de l'hémoglobine, cette proportion restant à peu près constante jusqu'à la naissance. Peu avant la naissance, c'est-à-dire entre la 32<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> semaine de gestation, les chaînes gamma sont progressivement remplacées par les chaînes polypeptidiques de globine adulte.(11)

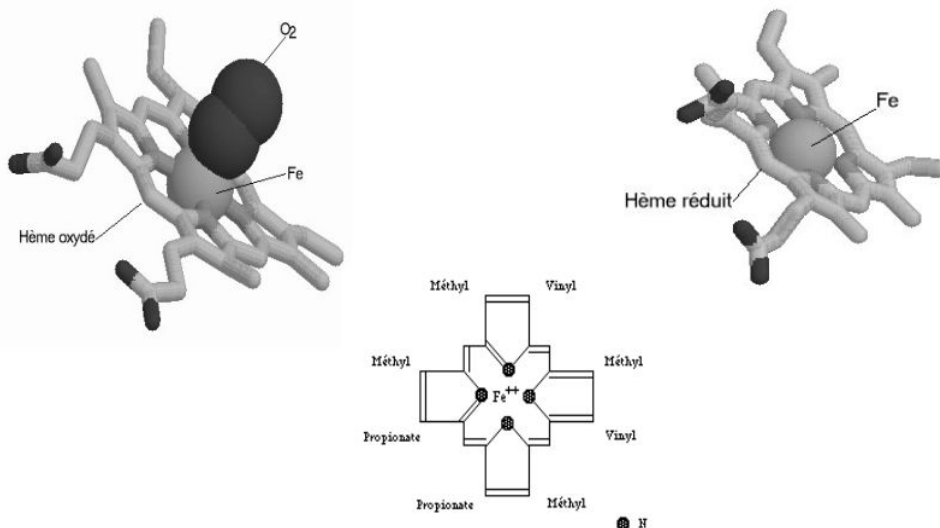
Le profil électrophorétique de l'hémoglobine caractéristique de l'adulte s'observe à partir de l'âge de 6 mois mais peut, de façon non exceptionnelle, être retardé. L'hémoglobine A ( $\alpha_2\beta_2$ ) représente plus de 95 % de la totalité des hémoglobines de l'adulte. Il existe en outre un constituant mineur, l'hémoglobine A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) ; dont la synthèse débute dans la période néonatale et qui est exprimée à un taux d'environ 2,5 %. Chez l'adulte normal, l'hémoglobine F ne subsiste plus qu'à l'état de traces (inférieures à 1 %) et reste limitée à une population cellulaire restreinte, les "cellules F". Ces dernières, dont le nombre semble génétiquement déterminé, représentent 1 à 7 % de l'ensemble des érythrocytes, et correspondraient à des hématies dont la différenciation est distincte de celle des cellules ne synthétisant que de l'hémoglobine A.(11)

### III-4) Structure de l'hème

La structure de l'hème est connue depuis le début du 20<sup>ème</sup> Siècle : elle est constituée par une protoporphyrine ayant en son centre un atome de fer (Figure 13). La protoporphyrine est formée de 4 cycles pyrroliques unis par l'intermédiaire de ponts méthényles et substitués par des groupes méthyle, propionate et vinyle. Que la molécule d'hémoglobine soit oxygénée (oxyhémoglobine) ou désoxygénée (désoxyhémoglobine), le fer reste sous sa forme réduite ( $\text{Fe}^{2+}$ ) (11).

La fixation d'une molécule d'oxygène sur une sous-unité entraîne des modifications au niveau de la poche de l'hème, qui se répercutent sur l'extrémité C-terminale de la chaîne  $\beta$  et ainsi que sur les contacts entre sous-unités. Un mouvement de glissement et de rotation se produit ainsi au niveau de l'interface  $\alpha_1 \beta_2$ .

La conformation T (ou Tense) correspond à la forme désoxygénée et la conformation R (Relaxed) à la forme oxygénée de l'hémoglobine. Lors de la transition de la configuration désoxygénée vers la configuration oxygénée, le 2,3-diphosphoglycérate est expulsé de la cavité centrale (11).



**Figure 13:Schéma de l'hème (protoporphyrine IX)(14)**

### **III-5) Les hémoglobinopathies**

Les hémoglobinopathies, pathologies liées à une anomalie génétique de l'hémoglobine, se subdivisent en 2 groupes. Le premier correspond à la présence d'une hémoglobine de structure anormale et le second à un défaut de synthèse, partiel ou total, de l'une des sous-unités d'hémoglobine (thalassémies). Il existe en réalité un certain chevauchement entre ces 2 catégories puisque certaines hémoglobines de structure anormale se comportent comme des mutants thalassémiques. Le groupe des hémoglobinopathies à « hémoglobines anormales », auquel appartient la drépanocytose, représente plus de 900 variants d'hémoglobine répertoriés et ce nombre augmente régulièrement. Ces hémoglobines variantes peuvent être classifiées comme suit :

Le premier groupe comporte les mutants qui sont à l'origine de problèmes de santé publique majeurs. L'HbS dans les populations d'origine africaine, et l'HbE dans les populations du Sud Est Asiatique en sont des exemples. Dans ces populations, où la prévalence de ces hémoglobinopathies est forte, ces mutants doivent être diagnostiqués pour permettre un conseil génétique et une prise en charge efficace des patients.

Le second groupe comporte des variants plus rares, mais présents dans les populations où l'HbS a une forte prévalence. C'est le cas des Hb's C, O-Arab ou D-Punjab, qui par elles-mêmes n'ont qu'un effet pathologique minime mais qui, associées à HbS, conduisent à des syndromes drépanocytaires majeurs.

Un troisième groupe est constitué par des variants rares à l'origine de désordres hématologiques variés. Il comporte les hémoglobines instables qui sont la cause d'anémies hémolytiques chroniques, les hémoglobines à forte affinité pour l'oxygène responsables de polyglobulies, les hémoglobines à faible affinité pour l'oxygène responsables d'anémies avec cyanose ou encore les hémoglobines M, causes de méthémoglobinémies. Les hémoglobines instables peuvent également interagir avec des traits thalassémiques. Ainsi des mutants instables de la chaîne  $\beta$  peuvent conduire à des tableaux de thalassémie intermédiaire, et ceux de la chaîne  $\alpha$  à des hémoglobinoses H.

#### **IV. Les syndromes drépanocytaires**

Au-delà de la drépanocytose homozygote SS, la plus répandue et ayant la symptomatologie la plus sévère, la maladie s'exprime également sous d'autres formes associant la présence de l'allèle S avec un deuxième allèle muté du gène  $\beta$ -globine. Nous retrouvons ainsi les autres types de syndromes drépanocytaires suivants :

-S/C : hétérozygotie composite la plus fréquente, elle résulte d'une mutation ponctuelle du codon 6 se traduisant par le remplacement d'un acide glutamique par une lysine au niveau du gène  $\beta$ -globine ( $\beta^C$ ).

-S/ $\beta^0$  -thalassémie : le gène  $\beta$ -thalassémique n'est pas exprimé et les symptômes sont similaires à ceux d'un sujet homozygote SS.

-S/ $\beta^+$  -thalassémie : le gène  $\beta$  thalassémique est partiellement exprimé et la sévérité des symptômes dépend en partie du taux d'Hb A résiduel.

Plus rarement, nous retrouvons les hétérozygoties composites ci-dessous :

- SD Punjab : symptomatique, l'hémoglobine D Punjab résulte d'une mutation sur le codon 121. Un acide glutamique est remplacé par une glutamine.

On peut également citer les cas d'hétérozygotes composites SE ou SLe pore qui correspondent respectivement à une hémoglobine anormale associée à un phénotype thalassémique et à une globine résultant d'un crossing - over anormal entre les gènes  $\delta$  et  $\beta$  globine.

Enfin, d'autres variants plus rares associent une deuxième mutation en cis de la mutation  $\beta^S$ :

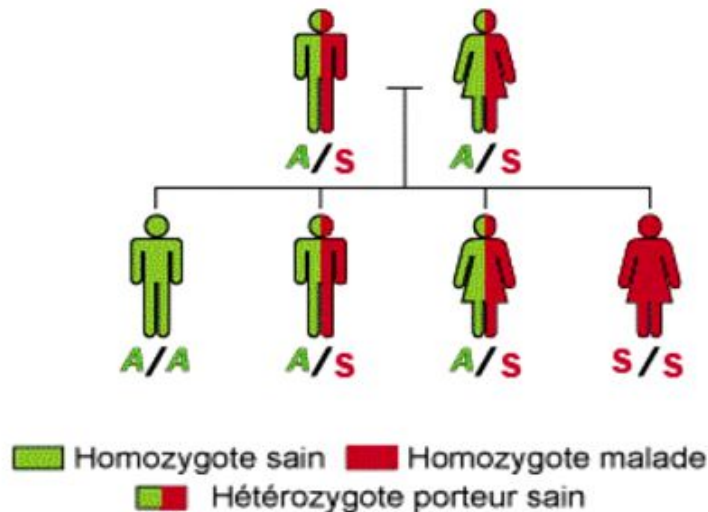
-S Oman : présente une deuxième mutation ponctuelle sur le codon 121 entraînant le remplacement d'un acide glutamique par une lysine.

- S Antilles : résulte d'une deuxième mutation ponctuelle sur le codon 23. Une valine est remplacée par une isoleucine.

Les sujets hétérozygotes dits AS sont porteurs et transmetteurs de la mutation drépanocytaire mais sont asymptomatiques, ils ne présentent pas les complications de la maladie (2).

### V. Mode de transmission :

La drépanocytose est une maladie monogénique à transmission autosomique récessive (Figure 14).



**Figure 14: Mode de transmission génétique de la drépanocytose (16)**

Les enfants qui héritent des gènes de la drépanocytose de leurs 2 parents, développent la maladie (homozygote SS), tandis que ceux qui héritent du gène d'un seul parent ont le trait drépanocytaire (hétérozygote AS) (9).

## C. Symptomatologie et crises drépanocytaires

### I. Manifestations cliniques

Les trois principales manifestations cliniques de la drépanocytose sont l'anémie, les crises douloureuses, qui peuvent toucher différents organes, et une moindre résistance à certaines infections.

### L'anémie :

L'anémie désigne une diminution du taux d'hémoglobine circulante et se traduit par une fatigue excessive et une sensation de faiblesse. Lorsque l'anémie est assez sévère, le malade peut avoir des difficultés à respirer (essoufflement) et une accélération des battements du cœur (tachycardie).

L'hémoglobine S en milieu désoxygéné fragilise les hématies et est responsable de l'anémie chronique chez les patients SS (17). Ainsi, les personnes atteintes sont anémiques en permanence mais s'y adaptent généralement assez bien. Parfois, les seuls signes visibles sont la fatigabilité et une couleur jaune des yeux ou de la peau, appelée jaunisse (ou ictère), et une coloration foncée des urines, liée au caractère hémolytique de l'anémie.

La sévérité de l'anémie varie au cours du temps. Elle peut s'aggraver brutalement en cas de fonctionnement excessif de la rate, on parle de séquestration splénique à l'origine de crises dites aplasiques (18).

## **II. Les crises drépanocytaires**

La drépanocytose est une maladie chronique ; elle se manifeste par des complications bruyantes (aiguës), mais aussi silencieuses (chroniques) (Figure 15). Ainsi, une complication sévère peut survenir sans signes annonciateurs.

Elle a une expression clinique variable selon les patients mais aussi dans le temps. Les facteurs génétiques (concentration d'hémoglobine fœtale protectrice et présence de thalassémie) et les facteurs environnementaux (climat, altitude...) favorisent cette variabilité (19).

On distingue 4 périodes dans l'évolution de la drépanocytose :

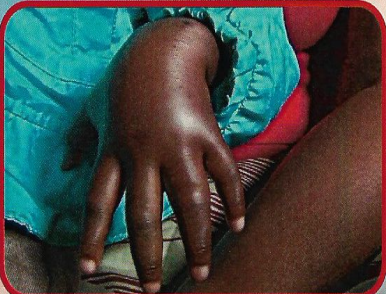
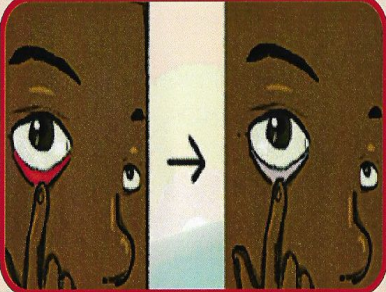
- **Période néonatale (0-3 mois) :** asymptomatique étant donné la présence d'HbF
- **Petite enfance (3- 5 ans) :** période où la morbi-mortalité est importante en raison du risque infectieux (en particulier septicémie à pneumocoques qui justifie dans cette tranche d'âge la prophylaxie par la pénicilline) et du risque d'anémie aiguë (due à des épisodes de séquestration splénique et d'érythroblastopénie).

Les crises douloureuses à cet âge consistent en des dactylites (syndromes pieds-mains correspondant à des tuméfactions inflammatoires et douloureuses des mains et des pieds). (Figure 15)



- **Seconde enfance** : marquée par les CVO, l'apparition des syndromes thoraciques aigus et le risque de survenue d'une vasculopathie cérébrale.

- **Âge adulte** : les complications aiguës et chroniques. Les complications anémiques et infectieuses passent au second plan derrière les CVO et les syndromes thoraciques aigus (première cause de mortalité chez l'adulte jeune) (19).









Adresse :  
 Tél: 36 17 15 56 – 46 54 29 76  
 e-mail : wanemariam@yahoo.fr  
 BP 3069 Nouakchott – Mauritanie

**Lutte Contre la Drépanocytose  
 Madagascar- Solimad**


  
 Vous informe sur

## LA DREPANOCYTOSE

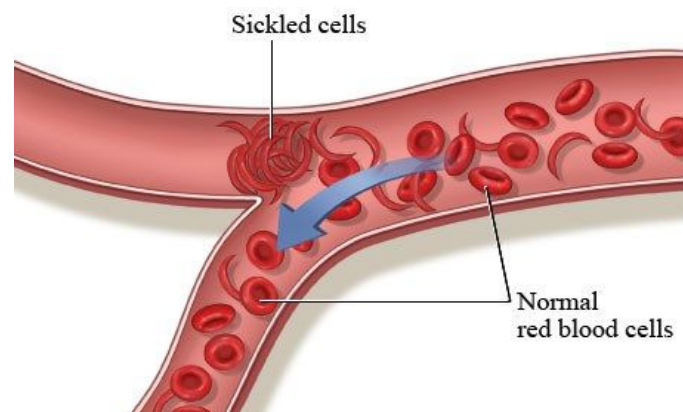
Mail : [info@drepanocytose-madagascar.org](mailto:info@drepanocytose-madagascar.org)  
 Site Web : [www.drepanocytose-madagascar.org](http://www.drepanocytose-madagascar.org)

**Figure 15: plaquette d'information concernant les principales manifestations cliniques de la drépanocytose (20) (21)**

### **III. Les complications aiguës :**

#### **III-1) Crise vaso-occlusive osseuse :**

Il s'agit de l'obstruction de la lumière vasculaire provoquée par l'encombrement stérique des globules rouges falciformés (Figure 16). Cette obstruction provoque une hypoxie qui entraîne parfois une nécrose des tissus situés en aval du site d'occlusion. L'accumulation d'éléments figurés suite à l'obstruction d'une bifurcation vasculaire par des hématies falciformées renforce l'occlusion vasculaire. Par ailleurs, les phénomènes pro-adhésifs, impliquant les hématies, les leucocytes, les plaquettes et l'endothélium vasculaire activé, joueraient un rôle fondamental dans le ralentissement du flux vasculaire et l'initiation des CVO. Ces obstructions vasculaires, quel que soit leur origine, donnent lieu à des épisodes douloureux.



**Figure 16 : Schéma d'une obstruction des vaisseaux sanguins par des hématies falciformées**

Les facteurs déclencheurs de la crise comprennent les variations de températures (telle qu'une exposition au froid ou au chaud), l'exercice physique intense, la déshydratation, le stress ou encore l'altitude et la plongée.

En somme il s'agit de toute situation qui pourrait déséquilibrer la saturation en oxygène, augmenter la concentration en hémoglobine intracellulaire (déshydratation) ou modifier trop abruptement l'état physiologique de base (production accrue d'acide lactique, augmentation brusque des catécholamines circulantes, etc.). Ces modifications ont pour conséquence de favoriser la polymérisation de l'HbS.

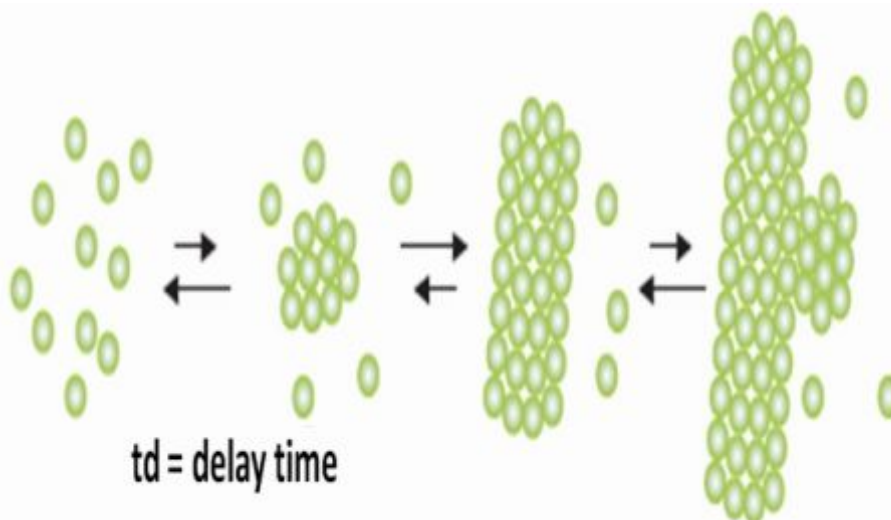
Le processus général de polymérisation de l'HbS se déroule selon 2 mécanismes:

- La germination homogène: si la concentration en Hb S est suffisamment élevée, les molécules s'agrègent petit à petit pour former un germe composé de m molécules : (2)



Ces agrégats ne sont vraiment stables que lorsque le germe s'est enfin formé. Ce germe croît ensuite pour former une fibre de polymère d'HbS. Le temps de latence (td) est le temps nécessaire à la formation de ce germe (Figure 17).

- La germination hétérogène : dès qu'une fibre est formée, elle peut faciliter la germination d'autres molécules d'HbS, jusqu'à la formation d'une autre fibre. Ce processus de polymérisation est donc autocatalytique (2).



**Figure 17 : Etapes de formation des polymères d'hémoglobine S**

Ainsi, les conditions de début de polymérisation constituent un facteur limitant mais, une fois lancé, ce processus est extrêmement rapide.

Comme la polymérisation de l'HbS est un processus coopératif qui demande un certain délai d'initiation, il y a une course de vitesse entre le temps de passage du globule rouge dans les capillaires et le temps de polymérisation qui transforme le globule rouge flexible en une cellule rigide susceptible de rester bloquée dans les vaisseaux. Cet aspect de la cinétique de la réaction peut expliquer pourquoi l'anémie falciforme se caractérise par des crises épisodiques, causées par des troubles de la circulation sanguine dus aux blocages de certains vaisseaux sanguins par les globules rouges falciformés par les amas de fibres d'HbS. Cependant, ces fibres se dissolvent automatiquement par oxygénation. Les artères étant des territoires vasculaires riches en oxygène, les globules rouges non irréversiblement falciformés y sont absents (2).

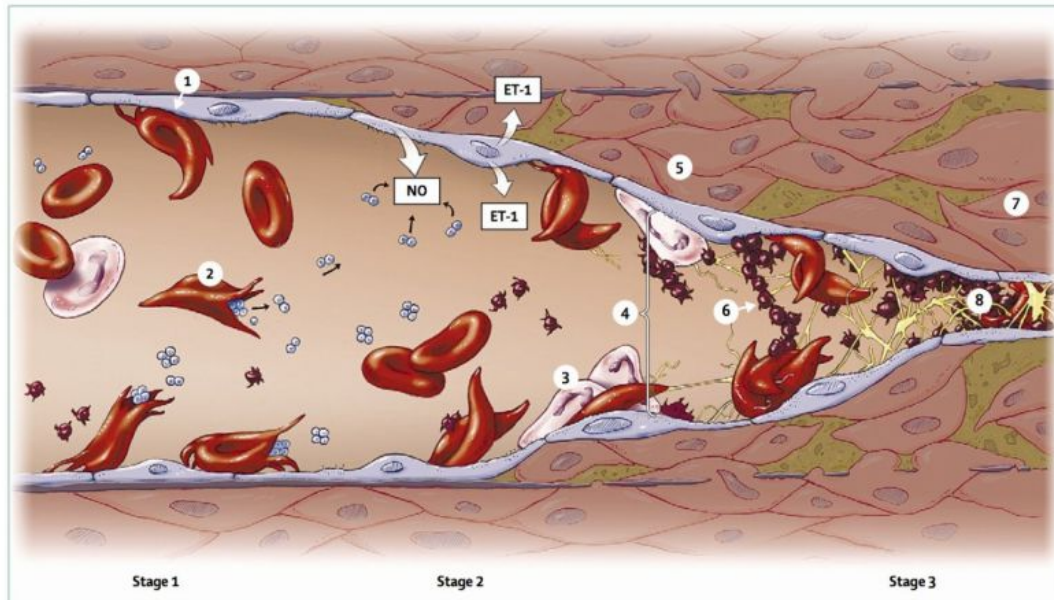
Les épisodes de CVO se manifestent par des douleurs intenses au niveau de la zone de survenue de l'occlusion. Les CVO peuvent durer des heures, voir des jours et plus rarement des semaines. Il existe de nombreux signes annonciateurs d'une crise telle que des douleurs, des sensations de fourmillement et d'engourdissement (paresthésie) décrites chez 58 % des patients la veille de survenue de la crise. Elles sont généralement localisées dans l'abdomen, dans les extrémités des membres ou dans la poitrine, mais une CVO peut survenir dans d'autres lits vasculaires. Les muscles profonds, le périoste et la moelle épinière semblent être les sites les plus affectés.

Il est à noter que les CVO peuvent se manifester très tôt dans l'enfance, mais elles deviennent plus fréquentes à l'adolescence et l'âge adulte, avec des degrés de sévérité plus ou moins importants. En effet, en dessous de l'âge de 6 mois les enfants sont protégés par l'HbF résiduelle qui inhibe la falciformation en s'intercalant entre les molécules d'HbS au cours du phénomène de polymérisation. Les sujets drépanocytaires ont un pic de CVO entre 15 et 30 ans (4).

Si la polymérisation de l'HbS et la falciformation du globule rouge jouent un rôle clef dans l'occlusion des micro-vaisseaux, ce mécanisme physiopathologique ne permet pas d'expliquer la variabilité de l'expression clinique de la maladie.



La CVO a un caractère multifactoriel : l'inflammation, le stress oxydatif, l'hémolyse, les perturbations de la biologie endothéliale et le profil pro-adhésif des cellules circulantes et endothéliales semblent jouer un rôle déterminant dans la survenue des CVO en favorisant un ralentissement du flux sanguin (Figure 18).



**Figure 18 : Modèle d'occlusion vasculaire (4)**

Dans ce modèle plurifactoriel, les hématies sont les premières à adhérer à l'endothélium (1). La lyse des drépanocytes fragilisés par le stress oxydatif (2) participe à l'installation d'un état inflammatoire caractérisé par l'adhérence exacerbée des leucocytes à l'endothélium (3, 4) et à une hyper-agrégation plaquettaire (5, 6). La biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO, un puissant vasodilatateur) est diminuée de par sa neutralisation par l'hémoglobine libre, réduisant considérablement la capacité de l'endothélium à réagir aux variations du flux sanguin. Parallèlement à ces phénomènes, il est observé une élévation de la concentration sanguine d'endothéline 1 (molécule vasoconstrictrice) qui majore le risque de vasoconstriction. Ces altérations biologiques sont susceptibles de participer à la formation de sténoses dans les gros vaisseaux, mais aussi d'augmenter le risque de survenue de phénomènes vaso-occlusifs dans la microcirculation (7, 8).

Les douleurs aiguës représentent le motif le plus fréquent de recours au soin chez les patients drépanocytaires. Ces douleurs essentiellement osseuses, plus rarement articulaires, sont très intenses, comparées à celles d'une fracture osseuse. L'intensité, la répétition et le caractère angoissant et imprévisible des crises douloureuses entraînent un retentissement fonctionnel majeur. Le retentissement psychologique est d'autant plus fort que la douleur peut être sous-estimée par les soignants (22).

### **III-2) Syndrome thoracique aigu :**

La définition du syndrome thoracique aigu (STA) a évolué au cours du temps. En 2000, Vichinsky propose la définition suivante : « *Il s'agit de toute nouvelle infiltration pulmonaire, sur au moins un segment, révélée par une anomalie radiologique thoracique récente avec au moins l'un des signes suivants : douleur thoracique, fièvre supérieure à 38,5 °C, tachypnée, sifflements ou toux* ».

L'image observée à la radiologie pulmonaire présente une localisation alvéolaire, multi-lobaire ou comme c'est le cas dans plus d'un tiers des cas, pleurale. L'aspect bilatéral et prédominant aux deux lobes inférieurs est caractéristique de cette pathologie. Cliniquement, le STA est caractérisé par la survenue d'une douleur thoracique associée à une symptomatologie pulmonaire.

Le risque de STA varie aussi selon le génotype. Cette complication prédomine dans la forme homozygote (SS), mais est aussi présente dans les formes hétérozygotes composites SC et S $\beta^{\text{thal}}$  (par ordre de risque croissant SS et S $\beta^0$  ; SC et S $\beta^+$ ) avec un pourcentage de mortalité identique pour ces formes.

Parmi les facteurs déclencheurs, on distingue les hypoventilations d'origine multiple, les embolies graisseuses, les pneumopathies d'origine bactérienne ou virale et les thromboses *in situ*. Ce dernier facteur est caractérisé par une occlusion vasculaire qui a probablement lieu au niveau de la veine pulmonaire post-capillaire.

Il existe une hyperleucocytose même en l'absence d'infection et les gaz du sang artériel révèlent une hypoxémie, associée à une hypercapnie témoignant d'une hypoventilation alvéolaire, dans presque 50 % des cas.

Les prélèvements bactériologiques sont le plus souvent négatifs, car le STA est rarement d'origine infectieuse chez l'adulte. La physiopathologie est complexe et non univoque.

Néanmoins, le STA est dans 80 % des cas associé à une CVO chez l'adulte qui dans 50 % des cas précède le STA. Ces observations suggèrent l'existence de mécanismes communs à ces deux complications, mais peu d'études finalement portent sur la physiopathologie du STA. Néanmoins, quelques facteurs favorisant la survenue d'un STA ont été identifiés. Parmi ces facteurs de risque on note le jeune âge, une hémoglobine élevée, une faible concentration en HbF et un taux de leucocytes basal élevé.

Au cours du STA, comme dans les CVO, le taux d'hémoglobine varie très peu. En revanche, il existe une hyperleucocytose significative, même en dehors d'infection associée. L'augmentation de la Protéine C réactive (CRP) est quasi constante et non synonyme d'infection bactérienne. Un taux de plaquettes abaissé, probablement consécutif à une adhérence vasculaire des plaquettes accrue, a été retrouvé dans différentes études comme témoignant d'un signe de gravité. Dans la moitié des cas observés, l'hypoxémie est profonde avec une PaO<sub>2</sub> inférieure à 60 mm Hg. Dans les formes très sévères, on peut observer une augmentation des transaminases hépatiques dont l'explication physiopathologique n'est pas connue (vaso-occlusion hépatique ou cardiaque) et une augmentation modérée de la créatinine (4).

L'installation du STA est souvent insidieuse, chez un malade déjà hospitalisé pour une autre complication (CVO osseuse, grossesse, après chirurgie, etc.). Les signes d'appel pulmonaires peuvent être masqués par l'intensité de la douleur de la crise, et l'agitation qui parfois l'accompagne. Il faut donc les rechercher systématiquement et régulièrement par l'examen clinique (fréquence respiratoire, saturation en air ambiant et auscultation pulmonaire) (19).

### **III-3) Priapisme**

Le priapisme est un trouble érectile : c'est le fait d'avoir une érection prolongée

(1-4h), souvent douloureuse et sans stimulation sexuelle.

En 1983, la différence entre le priapisme veino-occlusif et artériel est révélée par radiologie. On retrouve trois catégories de priapisme :

- Le priapisme ischémique : également appelé de faible flux ou veino-occlusif ; il est caractérisé par une érection persistante marquée par la rigidité du corps caverneux avec un afflux sanguin artériel faible ou absent. Cette rigidification s'accompagne de douleur. En fonction du temps de l'érection, l'environnement caverneux peut passer progressivement de l'hypoxie, à l'hypercapnie, à l'acidose. Si cette forme de priapisme n'est pas prise en charge rapidement, il peut en découler une fibrose du tissu caverneux pouvant conduire à un trouble érectile permanent.
- Le priapisme non ischémique : il est également appelé à haut débit ou artériel et correspond à une érection tumescence mais non rigide et qui n'est pas accompagnée de douleur. Cette érection spontanée serait le résultat d'un afflux sanguin de l'artère caverneuse non régulé.
- Le priapisme récurrent : il correspond à des événements priapiques ischémiques limités dans le temps (généralement moins de 2 heures) qui surviennent de façon récurrente.

Ce trouble est rarement rencontré en dehors de la pathologie drépanocytaire, 1.5 personnes sur 100 000 dans la population générale ; par contre, près de 30 à 45 % des hommes drépanocytaires ont eu une expérience priapique (de type ischémique) au moins une fois dans leur vie avec un premier événement survenant souvent à l'âge de la puberté. Dans la drépanocytose, le priapisme est associé à l'expression de marqueurs d'hémolyse, à savoir le taux de LDH, de bilirubine et le nombre de réticulocytes (17).



### **III-4) Complications infectieuses**

Les complications infectieuses sont fréquentes chez l'enfant drépanocytaire, moins chez l'adulte. Le traitement de tout sepsis grave doit comporter, en urgence, une antibiothérapie active notamment sur le pneumocoque et les bacilles à Gram négatif. Les infections rencontrées les plus fréquentes sont les septicémies, souvent liées aux voies d'abord intraveineuses, les pneumopathies, les pyélonéphrites, les cholécystites et les ostéomyélites.

## **IV. Aggravation de l'anémie**

### **IV-1) Séquestration splénique**

Le fonctionnement intensif de la rate est une manifestation qui se retrouve surtout chez l'enfant. La rate est un organe situé en haut à gauche de l'abdomen et dont un des rôles est de filtrer le sang et d'éliminer les substances nuisibles (bactéries, toxines). Les manifestations de la séquestration splénique sont des douleurs abdominales et une augmentation soudaine du volume de la rate (splénomégalie) ; il est d'ailleurs conseillé aux proches de l'enfant d'apprendre à palper la rate. La séquestration splénique est brusque et importante. Elle peut mettre la vie en danger, surtout chez les enfants de moins de 7 ans. Si le malade ou son entourage pense reconnaître les signes d'une séquestration splénique, il est conseillé de conduire le malade en urgence à l'hôpital de référence (18).

### **IV-2) Crises aplasiques**

Les crises aplasiques se caractérisent par des manifestations telles que de la fièvre, des maux de tête (céphalées), des douleurs abdominales, une perte d'appétit ou des vomissements. Ces manifestations sont transitoires et peuvent être liées à une infection par le parvovirus B19 ou à un manque en vitamine B9 (acide folique) qui doit être prise régulièrement par les personnes drépanocytaires.

L'infection par le parvovirus B19 se manifeste par une éruption sur la peau (érythème) et est appelée la « cinquième maladie » ; c'est une affection fréquente et bénigne qui passe souvent inaperçue chez les enfants non drépanocytaires (18).

### **IV-3) Accident vasculaire cérébral**

Les manifestations sont très variables, et peuvent être transitoires (on parle alors d'accidents ischémiques transitoires ou AIT) : pertes de sensibilité ou de force dans un bras, une jambe, la moitié du visage, ou tout le côté du corps, paralysie d'un côté du corps ou d'un membre (hémiplégie), maux de tête (céphalées), difficultés soudaines à parler (aphasie), troubles de l'équilibre, convulsions (mouvements saccadés des membres avec perte de conscience), parfois coma. Des maux de tête violents ou des difficultés d'apprentissage soudaines peuvent être des signes d'alerte.

Ces accidents vasculaires cérébraux (AVC) concernent le plus souvent les enfants (surtout entre 4 et 6 ans), même s'ils touchent aussi les adultes. Souvent, les symptômes apparaissent et disparaissent brutalement mais le risque qu'ils se reproduisent est élevé. L'enfant peut s'en sortir indemne mais, dans de nombreux cas, l'AVC provoque des dommages au cerveau laissant des séquelles motrices et/ou intellectuelles. Une surveillance médicale attentive (échographie-doppler transcrânienne) permet de détecter précocement un AVC et de mettre en place un traitement de longue durée, efficace à condition d'être bien suivi (18).

Les adultes drépanocytaires présentant un tableau neurologique central aigu doivent en urgence bénéficier d'échanges transfusionnels et d'une imagerie cérébrale par tomodensitométrie avec temps artériel ou par résonance magnétique (IRM) avec angio-IRM.

### **V. Situations particulières**

Grossesse : augmente la fréquence des crises ; c'est une période à haut risque pour la mère SS et le fœtus.

Chirurgie : L'anesthésie et l'intervention chirurgicale s'accompagnent d'un risque de complications per- et postopératoire, en particulier de STA. Ce risque est plus ou moins élevé selon les antécédents, les atteintes viscérales et le type de chirurgie.

## **VI. Les complications chroniques :**

Les patients drépanocytaires présentent des analogies en terme de suivi avec les patients diabétiques. Il s'agit en effet de dépister des atteintes organiques souvent silencieuses (microangiopathie, hémochromatose post-transfusionnelle, infections virales) qui, en l'absence de prise en charge, pourraient s'aggraver et entraîner des séquelles fonctionnelles invalidantes. La recherche de ces complications doit être systématique lorsque le patient est vu pour la première fois, et répétée à une fréquence variable selon les cas.

### **VI-1) Néphropathie drépanocytaire**

C'est une complication fréquente et ayant à long terme des conséquences graves. Ainsi, après 60 ans, il est rapporté une dégradation de la fonction rénale chez 80 % des patients drépanocytaires. Il faut dépister précocement cette atteinte. La présence d'une micro-albuminurie précède la protéinurie, qui représente une indication à un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. L'utilisation de médicaments néphrotoxiques (les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et la déshydratation doivent être évités chez ces patients. Il est recommandé de rechercher systématiquement et régulièrement une protéinurie à l'aide de bandelettes urinaires et d'examens biologiques (bilan urinaire). Si ce premier signe de l'atteinte rénale n'est pas détecté et qu'aucun traitement n'est mis en place, le mauvais fonctionnement des reins progresse plus rapidement vers une insuffisance rénale chronique où le rein n'assure plus sa fonction.

Parfois, des examens révèlent la présence de sang dans les urines (hématurie). Le plus souvent, cette hématurie est invisible à l'œil nu (hématurie microscopique), mais parfois la quantité de sang est plus importante et donne une coloration rouge brun aux urines (hématurie macroscopique). Dans ce cas, il faut consulter rapidement son médecin référent.

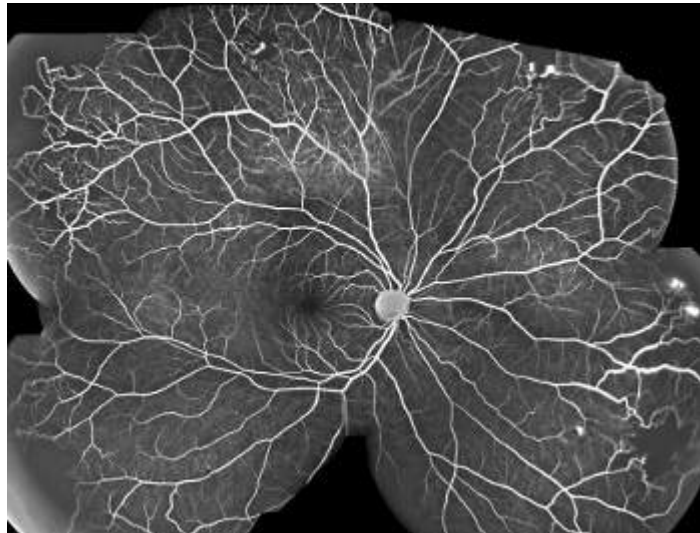
Il peut également exister une incapacité des reins à concentrer l'urine de manière efficace. En effet, les reins produisent l'urine qui permet d'éliminer l'eau et le sel en excès, et de façon générale, beaucoup de substances dont l'organisme n'a pas besoin. Dans des conditions normales, l'élimination des « déchets » se fait tout en

récupérant de l'eau pour l'organisme : les urines sont concentrées. Au cours de la drépanocytose, la concentration des urines est limitée et l'élimination urinaire d'eau augmente ce qui peut rapidement conduire à une déshydratation si les apports en boissons ne sont pas suffisants. L'atteinte rénale peut survenir tôt et, chez certains enfants, cela favorise des pertes d'urine involontaires (énurésie), persistant parfois jusqu'à l'adolescence.

Si les reins s'arrêtent subitement de fonctionner (insuffisance rénale aiguë), le malade urine peu ou pas du tout et des gonflements (au niveau des paupières et des chevilles) apparaissent (œdèmes).

## **VI-2) Rétinopathie**

Une atteinte rétinienne est fréquemment observée, surtout parmi les patients porteurs du génotype SC (Figure 19). Cette complication rétinienne peut aboutir à une baisse importante de l'acuité visuelle.



**Figure 19 : Angiographie à la fluorescéine de la rétine mettant en évidence des lésions caractéristiques de la périphérie rétinienne chez un sujet présentant une drépanocytose SC.**

Le suivi ophtalmologique régulier des patients drépanocytaires, en réalisant un examen du fond d'œil, permet de dépister de telles complications et de les traiter précocement par laser.

## **VI-3) Atteinte pulmonaire**

L'interprétation d'une accentuation de la dyspnée n'est pas facile chez un patient drépanocytaire. Les conséquences d'une atteinte pulmonaire chronique ne sont pas encore bien appréciées. Le dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) reste justifié, même si la prévalence des formes pré-capillaires est faible. L'HTAP est une maladie progressive caractérisée par une élévation anormale de la pression sanguine au niveau des artères pulmonaires. Sa manifestation principale est une dyspnée à l'effort qui aboutit aussi à des lésions au niveau des poumons.

#### **VI-4) Atteinte cardiaque**

L'interprétation des anomalies échocardiographiques des patients drépanocytaires est complexe et doit être assurée par des cardiologues connaissant la maladie. L'anémie s'accroît souvent et conduit à une augmentation compensatrice du volume cardiaque et à un souffle au cœur. Un suivi cardiaque régulier permet de détecter ces atteintes.

#### **VI-5) Atteinte osseuse**

L'atteinte osseuse ne se résume pas à l'ostéonécrose aseptique des têtes fémorales ou humérales. En situation aiguë, il est parfois difficile de distinguer une ostéomyélite d'un infarctus osseux. Des douleurs chroniques peuvent révéler une ostéomyélite chronique, rarement fébrile, dont le diagnostic peut rester longtemps méconnu.

Lorsqu'un infarctus osseux s'est produit, les articulations peuvent, à terme, se déformer et le cartilage, qui recouvre les os au niveau des articulations, risque d'être endommagé (arthrose). Cela se traduit par des douleurs répétées, différentes de celles des crises, lancinantes, aggravées par les mouvements et la marche et se calmant généralement au repos (contrairement aux CVO). C'est la tête du fémur qui est la plus fréquemment touchée, en moyenne vers l'âge de 12 ans. La tête de l'humérus peut aussi être atteinte et, de façon plus rare, les genoux, toutes les extrémités osseuses ou la colonne vertébrale. La fragilisation des os due à leur mauvaise minéralisation (ostéoporose) est plus fréquente.

#### **VI-6) Ulcères cutanés**

Les ulcères cutanés sont souvent invalidants, rebelles au traitement et récidivants. Le traitement associe des mesures générales et des soins locaux.

Certaines personnes peuvent avoir des plaies plus ou moins profondes (ulcères) sur le bas des jambes et le dessus des pieds. Les ulcères surviennent plus souvent chez les hommes que les femmes, entre 10 et 50 ans. Ils peuvent mettre longtemps à se résorber, c'est pourquoi il est important de faire traiter rapidement toute plaie à la jambe pour éviter l'évolution vers l'ulcère, ou son aggravation.

### **VI-7) Lithiases biliaires**

Il faut systématiquement et périodiquement rechercher la présence d'une maladie lithiasique biliaire chez un patient drépanocytaire, qui représente une indication à la cholécystectomie à froid. La vésicule biliaire est un petit organe, situé en dessous du foie, qui participe à la digestion. La lithiase biliaire est courante et survient relativement tôt dans la vie. Plus de la moitié des malades en sont atteints après l'âge de 20 ans. Le plus souvent, les calculs ne sont pas gênants, mais ils peuvent brutalement provoquer de vives douleurs (souvent la nuit ou après un repas) dans le ventre, en haut à droite ou sous l'épaule droite (coliques biliaires) : vomissements, fièvre, sueurs ou frissons peuvent accompagner ces douleurs et témoignent d'une complication (inflammation de la vésicule biliaire ou cholécystite, inflammation du pancréas ou pancréatite). Dans ce cas, il est nécessaire de consulter en urgence.

### **VI-8) Dysfonctionnement du foie**

On peut constater, parfois dès l'enfance, une hépatomégalie chez les sujets drépanocytaires. L'hépatomégalie est en général indolore, mais peut entraîner une gêne abdominale, ressemblant à un « poids » dans le ventre. Le foie peut durcir et, à terme, ceci peut conduire à une insuffisance hépatique. L'atteinte du foie peut être favorisée par des hépatites virales ou toxiques (dus à la prise de certains médicaments par exemple) ou par l'excès de fer.

### **VI-9) Retard de croissance**

Dans les pays où la prise en charge est bonne, les enfants ont seulement un léger retard de croissance et leur puberté peut être retardée. Les adultes sont souvent minces, mais rarement plus petits que la moyenne.

## **D. Dépistage et diagnostic de la drépanocytose**

### **I. Test de falciformation ou test d'Emmel :**

Ce test consiste à rechercher une falciformation des hématies en créant une hypoxie artificielle dans le milieu où elles se trouvent (l'hypoxie, comme l'acidose et la falciformation, favorisent la polymérisation de l'HbS et modifient la forme des hématies). Une goutte de sang prélevé sur EDTA est mélangée à une goutte de métabisulfite de sodium et le mélange est recouvert d'une lamelle et scellé avec de la paraffine. Un examen direct au microscope optique à l'objectif x40 permet de visualiser des hématies en forme de faucilles généralement dans les 24 heures qui suivent l'étalement.

### **II. Test d'Itano ou test de solubilité :**

Ce test dérive de la méthode proposée par Itano en 1953, fondée sur la solubilité très diminuée en tampon phosphate concentré d'une solution d'HbS désoxygénée par le dithionite. L'introduction d'agents hémolysants dans le tampon permet de pratiquer ce test directement sur du sang. Après centrifugation de l'hémolysat, on obtient un culot et un surnageant dont l'examen permet ou non de confirmer la présence d'hémoglobine S et de définir une présentation hétéro ou homozygote :

- surnageant rouge + dépôt blanc de protéines: solubilité normale, sujet indemne.
- surnageant rose + dépôt d'hématies et de protéines: solubilité diminuée, S hétérozygote.
- surnageant pâle + dépôt de toutes les hématies avec des protéines: insolubilité totale, S homozygote

### **III. Electrophorèse de l'Hb (Principe, technique)**

Si le test d'Emmel ou d'Itano est positif, il faut réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine pour confirmer le statut génétique du patient et instituer une prise en charge précoce pour éviter les complications. L'électrophorèse de l'hémoglobine permet de mettre en évidence l'existence de l'hémoglobine anormale S.



Elle se pratique sur support d'acétate de cellulose en pH basique, ce qui permet d'obtenir des résultats en quelques minutes. L'hémoglobine S migre entre les hémoglobines A et A2. Le test électrophorétique employé seul demeure insuffisant, car il ne permet pas toujours de déceler tous les mutants qui présentent une différence de charge électrique identique à l'HbS. C'est le cas, par exemple, des hémoglobines D Punjab et Lepore qui peuvent donner des associations cliniquement comparables à la drépanocytose homozygote S/S. Pour caractériser ces mutants, on pratique le test de focalisation isoélectrique. L'électrophorèse en milieu acide peut aussi aider à différencier ces différents mutants. Dans la drépanocytose homozygote, l'hémoglobine S est majoritaire, l'HbA2 est sensiblement normale et l'HbF est présente à des taux variables (Tableau I). À côté de la forme homozygote, on peut rencontrer :

- une S/ $\beta$ -thalassémie : étude familiale, microcytose, augmentation franche de l'HbA2, l'HbF est présente à un taux variable.
- une S/ $\beta^+$ -thalassémie,
- un trait drépanocytaire A/S où le taux d'HbS est d'environ 40 %,
- l'association à une  $\alpha$ -thalassémie: microcytose familiale, faible expressivité de l'HbS,
- l'association S/C : l'hémoglobine drépanocytaire représente 50 % du total.

**Tableau 1 : Profil électrophorétique d'un sujet normal et d'un sujet drépanocytaire homozygote (SS) (9)**

	<b>Normale</b>	<b>SS</b>
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	12 – 16	7 – 9
<b>Electrophorèse de l'hémoglobine</b>		
<b>Hémoglobine A1 (%)</b>	97 – 98	0
<b>Hémoglobine S (%)</b>	-	60 – 95-
<b>Hémoglobine fœtale (%)</b>	< 2	2 – 20
<b>Hémoglobine A2(%)</b>	2 – 3	2 – 3

#### **IV. Dépistage néonatal**

Un dépistage puis un diagnostic effectué dès la naissance, ciblé sur les populations à risques, permet d'identifier les diverses formes génétiques de syndromes drépanocytaires majeurs et d'instaurer une prise en charge précoce réduisant l'incidence des complications graves.

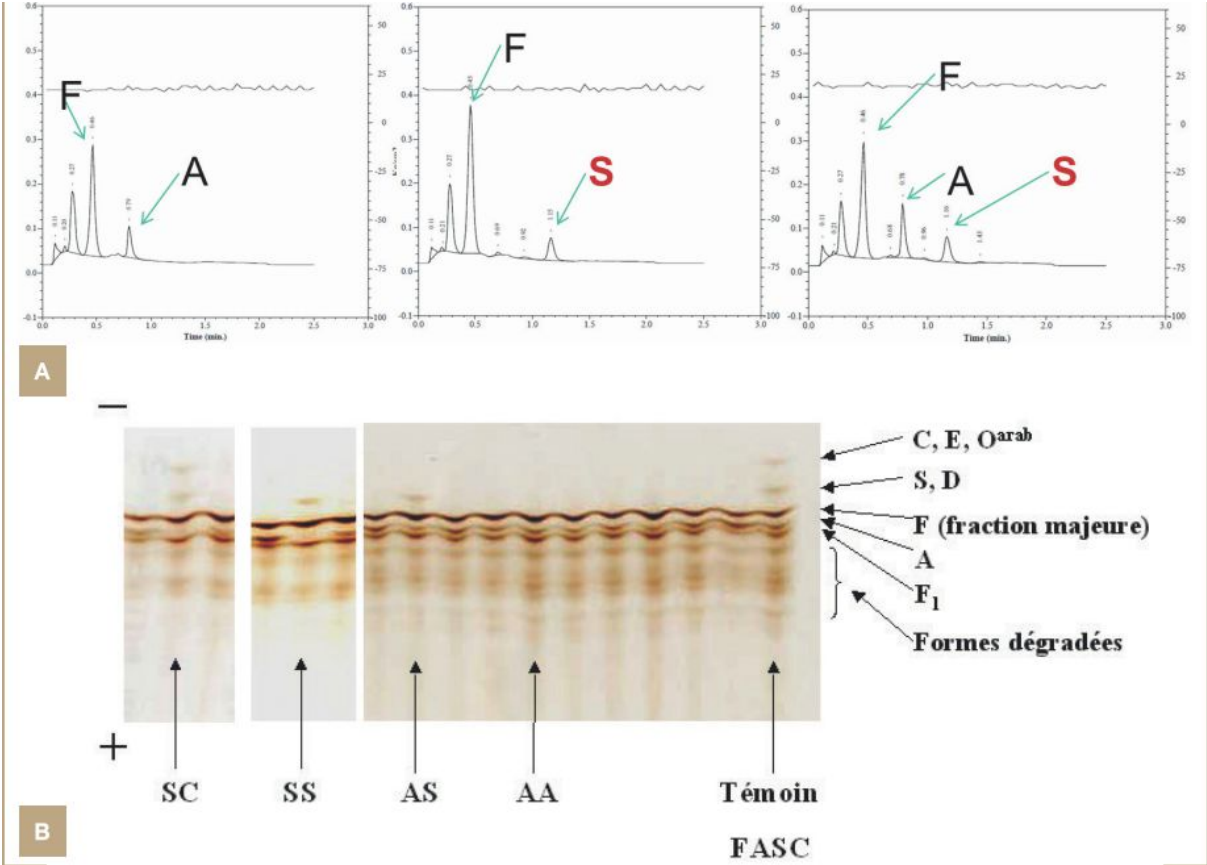
Les prélèvements de sang sont effectués chez les nouveau-nés au 3<sup>e</sup> jour de vie, par les sages-femmes des maternités, par prélèvement capillaire au talon. Les gouttes de sang sont déposées sur un support papier spécial, séchées et acheminées par la poste dans les centres régionaux de dépistage. La technique de première intention est l'isoélectrofocalisation sur un support gel d'agarose. Une deuxième technique est indispensable pour confirmer sur un prélèvement la présence d'une hémoglobine anormale ou un résultat considéré comme suspect. Deux techniques peuvent être utilisées selon les laboratoires : soit l'électrophorèse sur agar à pH acide, soit la chromatographie liquide haute pression par échange de cations.

Après analyse complète, un nouveau-né possiblement atteint est repéré. Lors de la première consultation, le résultat du dépistage doit être confirmé par une analyse de l'hémoglobine sur un prélèvement veineux de l'enfant et des deux parents. Après confirmation et annonce du diagnostic, le médecin référent devra s'assurer que la prise en charge du nouveau-né est optimale, effective et adaptée aux contraintes parentales.(9)

Les techniques utilisées pour dépister et diagnostiquer la drépanocytose doivent permettre de détecter les fractions normales de l'Hb (HbF et HbA) ainsi que les variants d'hémoglobine considérés comme cliniquement significatifs HbS, HbC, HbE, HbD-Punjab, HbO-Arab notamment. L'objectif secondaire est de dépister d'autres hémoglobinopathies sévères telles que les bêta-thalassémies majeures et les hémoglobinoses H, ainsi que le dépistage des sujets hétérozygotes.

Les techniques pouvant être utilisées en première intention pour le dépistage de la drépanocytose sont soit l'isoélectrofocalisation (IEF), soit la chromatographie liquide haute performance par échange de cations (CLHP-EC), soit l'électrophorèse capillaire (Figure 20).

Tout résultat pathologique doit être confirmé par une seconde technique utilisant un principe analytique différent de la technique utilisée en première intention (23)



**Figure 20: Analyse d'échantillon sanguin par HPLC et isoélectrofocalisation (24)**

A. Exemple de tracés obtenus par HPLC sur Variant NBS® (Bio-rad) : profil normal (FA), profil pathologique compatible avec un syndrome drépanocytaire majeur (FS), profil hétérozygote AS (FAS),

B. Exemple de tracé obtenu par isoélectrofocalisation

## Deuxième partie : Prise en charge, traitements médicamenteux et non médicamenteux

---

### A. Principes généraux de prise en charge

#### I. Chez l'enfant

Il est recommandé qu'un réseau de soins soit organisé autour du patient. Ainsi pour l'enfant, ce réseau comprend, par exemple, le médecin de crèche, puis le médecin et les infirmiers scolaires, le pédiatre ou le médecin généraliste traitant, le médecin correspondant du centre hospitalier de proximité de l'enfant, les médecins et les infirmiers spécialisés, c'est-à-dire des services hospitaliers prenant en charge la drépanocytose.

Pour les nouveau-nés et les nourrissons, les puéricultrices de secteur peuvent être les intermédiaires entre les différents membres du réseau et, par leur connaissance des familles dans leur environnement, être les premiers relais de cette collaboration.

Tous les intervenants dans ce réseau doivent assurer la continuité de la prise en charge et faire circuler l'information entre eux, grâce au carnet de santé, avec l'accord des parents et dans le respect du secret médical (23).

Il est recommandé que le carnet de santé mentionne :

- le diagnostic ;
- les données de l'hémogramme et la numération des réticulocytes ;
- le groupe sanguin (au mieux, la carte de groupe est jointe) ;
- les autres données du bilan annuel ;
- la taille de la rate ;
- les traitements quotidiens ;
- les coordonnées du médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose

### **I-1) Consultation de confirmation du diagnostic chez le nouveau-né dépisté**

Cette consultation entre les parents du nouveau-né dépisté et le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose a pour but :

- d'expliquer aux parents que leur enfant a été dépisté comme porteur d'une hémoglobinopathie, mais que cela demande à être confirmé ;
- d'expliquer la physiopathologie de la maladie ;
- de réaliser une étude de l'hémoglobine :
  - chez l'enfant, pour confirmer le diagnostic,
  - chez les deux parents.

Une enquête familiale avec dépistage de la fratrie est recommandée du fait du caractère encore récent de la systématisation du dépistage néonatal.(23)

### **I-2) Première consultation de suivi après confirmation du diagnostic**

Cette consultation entre les parents du nouveau-né dépisté et le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose a pour but :

- d'examiner le nouveau-né, l'examen à 2 mois est le plus souvent normal ;
- d'organiser avec les parents les modalités de la prise en charge médicale et sociale de l'enfant ; l'assistante sociale et le/la psychologue du service peuvent être présentés dès cette 1<sup>ère</sup> consultation même si les parents feront appel à eux qu'ultérieurement ;
- de remettre des documents d'informations sur la drépanocytose et d'informer les parents de l'existence d'associations de parents d'enfants drépanocytaires;
- d'expliquer aux parents les signes cliniques de l'enfant qui doivent les amener à consulter en urgence ;
- de débiter les vaccinations ;
- de débiter l'antibioprophylaxie antipneumococcique ;

- de récupérer les sérologies VIH, VHC et VHB de la mère.

Le bilan recommandé lors de cette première consultation comprend :

- un hémogramme ;
- une numération des réticulocytes ;
- un groupe sanguin avec phénotypage étendu, à répéter entre l'âge de 6 mois et 1 an ou 3 mois après transfusion
- un dosage du fer sérique et de la capacité totale de fixation de la transferrine.

Ce bilan nécessite un prélèvement volumineux (5 ml) dont la nécessité doit être expliquée aux parents. Il est recommandé de prévenir la douleur liée au prélèvement par une application de crème associant lidocaïne-prilocaine sur le site de ponction (23).

### **I-3) Conseil génétique**

La possibilité d'un diagnostic prénatal lors des futures grossesses est à évoquer avec les parents, hors de la présence de l'enfant, en tenant compte des références culturelles et/ou religieuses de la famille. Le diagnostic prénatal fait l'objet d'une consultation de génétique spécifique. Il est recommandé d'expliquer aux parents la distinction entre un enfant porteur du trait S ou porteur sain (hétérozygote AS) et un enfant porteur d'un syndrome drépanocytaire majeur et de ne pas hésiter à répéter ces explications (23).

## **II. Rythme de surveillance**

### **II-1) Rythme de surveillance clinique**

Les visites de surveillance, les vaccinations, la surveillance de la croissance, les conseils en matière de médecine préventive doivent être identiques à ceux de la population pédiatrique générale. Le rythme des visites médicales durant les 2 premières années doit suivre le calendrier vaccinal. Au-delà, selon les possibilités, un rythme trimestriel est recommandé.

## **II-2) Rythme de surveillance paraclinique**

Il est recommandé, une fois par an, un bilan qui peut être fait en hôpital de jour pour dépister et traiter précocement certaines complications spécifiques de la maladie.

Son contenu varie selon l'âge de l'enfant et le contexte clinique.

Le bilan annuel peut comprendre :

- un bilan biologique : hémogramme, numération des réticulocytes, dosage de l'hémoglobine fœtale, fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, calcémie, phosphorémie, ionogramme sanguin, bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée), sérologie érythrovirus (parvovirus) B 19 pour vérifier l'efficacité de la vaccination, micro-albuminurie ;
- une recherche d'agglutinines irrégulières, des sérologies VIH et VHC pour les enfants ayant un antécédent transfusionnel (le bilan annuel permet une réévaluation du dossier transfusionnel) ;
- à partir de 12-18 mois : une échographie-Doppler transcrânienne ;
- à partir de 3 ans : une échographie abdominale, une radiographie de thorax ;
- à partir de 6 ans : une radiographie de bassin, une échographie cardiaque ;
- à partir de 6 ans chez les enfants SC et 10 ans chez les enfants SS : un bilan ophtalmologique avec un ophtalmologiste expert en pathologie rétinienne.(23)

## **III. Comment élever un enfant drépanocytaire au quotidien**

L'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant et l'Assurance maladie ont élaboré une brochure pour guider au quotidien comment vivre avec la drépanocytose (Figure 21).

# La drépanocytose au QUOTIDIEN

## Qui va suivre mon enfant ?

Avec votre médecin de famille, un médecin spécialiste de la drépanocytose. Ils le verront régulièrement, même s'il va bien. Vous devez apprendre à détecter vous-même les premiers signes d'une complication.

## Comment éviter LES INFECTIONS ?

En donnant à votre enfant tous les jours, de façon systématique, un antibiotique, qui se prend facilement par la bouche. Il doit aussi être vacciné très rapidement, contre les mêmes maladies infectieuses que tous les enfants, mais aussi contre la grippe, l'hépatite B, les infections à pneumocoques. Il doit avoir régulièrement les rappels des vaccins.

Vous devez aussi être attentif à un début de fièvre et consulter alors très rapidement un médecin. Il est donc indispensable d'avoir un thermomètre à la maison.

## Mon enfant prendra-t-il DES MÉDICAMENTS ?

Aucun régulièrement en dehors de l'antibiotique qu'il prendra tous les jours et des vitamines.

Lors des crises, il lui sera prescrit des médicaments contre la douleur et si besoin d'autres antibiotiques. Il pourra aussi être transfusé.

## Comment lutter CONTRE LES CRISES ?

D'abord en le faisant boire avec abondance, mais aussi en le traitant par du paracétamol quand il a des crises douloureuses.

Il faut aussi éviter les facteurs qui favorisent les crises. Votre enfant ne doit pas prendre de bains froids. S'il a de la fièvre, il faut la faire baisser rapidement. Son activité physique devra rester modérée. Il faudra veiller à le mettre à l'abri des situations stressantes et ne pas l'amener en altitude élevée, au delà de 1 500 mètres (attention aux voyages en avion).

En pratique, il faut éviter toute situation pouvant entraîner une transpiration excessive et un manque d'oxygène.

Il devra apprendre à se mettre lui-même à l'abri de ces facteurs dangereux pour lui.

## Aura-t-il un régime ?

Non. Aucun aliment n'est interdit. Mais il doit boire beaucoup : de l'eau, des jus de fruits.

Son alimentation doit être variée et suffisante. Il doit manger de tout. Il faut surtout lui apporter des protéines comme la viande, le poisson, les œufs, mais aussi des fruits et des légumes.



### Mon enfant pourra-t-il aller à l'école ?

Oui. Comme les autres enfants. Il pourra suivre les mêmes cours car son intelligence n'est pas affectée par la maladie.

### Fera-t-il du sport ?

La gymnastique à l'école lui est autorisée. Cependant, il doit éviter les efforts physiques trop intensifs. Il ne pourra pas faire de sport de compétition. Pendant un effort, votre enfant devra boire beaucoup. Il doit toujours avoir une bouteille d'eau, une gourde avec lui. Il ne se baignera pas dans de l'eau froide : l'eau de la piscine doit être à 23°C au moins. En sortant de l'eau, il doit éviter tout refroidissement. Il ne pourra faire du sport en altitude, même de façon modérée.

### Comment l'aider plus tard ?

Quand il grandira, votre enfant pourra se lasser des contraintes qui lui seront imposées dans sa vie quotidienne. Il vous posera des questions sur l'utilité de toutes ces précautions. Il pourra se sentir différent de ses frères et sœurs, de ses camarades de classe. Sa famille, son entourage, doivent être là pour l'accompagner. Vous aussi, vous pourrez vous interroger sur sa maladie et sur la manière de répondre à ses questions.

Les médecins qui s'occupent de votre enfant pourront répondre à ses préoccupations et aux vôtres.

### Pouvons-nous avoir un autre enfant malade ?

Oui. La drépanocytose est une maladie génétique. En raison de son mode de transmission, un frère, une sœur pourra être dans la même situation que lui. Il est souhaitable que le couple ayant eu un enfant atteint rencontre un médecin généticien avant de concevoir un autre enfant. Lors de la consultation de conseil génétique, il verra avec ce médecin s'il y a lieu d'étudier, pendant la grossesse, l'hémoglobine de l'enfant attendu.

### Mon enfant aura-t-il un enfant drépanocytaire ?

Uniquement, si son conjoint a lui-même une copie altérée du gène, voire deux.

### Et les autres couples de la famille ?

En dehors des frères et sœurs de l'enfant drépanocytaire, d'autres enfants de la famille peuvent aussi être atteints si leurs deux parents sont porteurs au moins d'une copie altérée du gène. Les couples de la famille qui s'inquiètent peuvent demander un conseil génétique.

Figure 21 : Extraits de la brochure « comment vivre avec la drépanocytose » éditée par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant et l'Assurance maladie (25)

#### **IV. Chez l'adulte**

La prise en charge d'un adulte drépanocytaire repose sur 6 axes :

- le traitement rapide et efficace de la douleur aiguë lors des CVO osseuses ;
- le diagnostic et le traitement rapides des complications aiguës (syndrome thoracique aigu, priapisme, infection, accident vasculaire cérébral, etc.) ;
- la prévention, le dépistage et le traitement des complications chroniques ;
- la discussion d'un traitement de fond ;
- l'accompagnement psychologique et social ;
- l'information et l'éducation des patients avec, en particulier, le conseil génétique et l'éducation thérapeutique(22)

Les recommandations britanniques spécifient même que le délai entre l'arrivée du patient et le début du traitement antalgique ne doit pas dépasser 30 minutes. Des formations régulières de tout le personnel soignant des urgences et des services d'aval ainsi qu'une implication institutionnelle sont nécessaires pour atteindre cet objectif de prise en charge rapide. L'évaluation de la douleur doit être répétée pour adapter le traitement immédiatement en cas de recrudescence douloureuse ou de l'apparition d'effets secondaires (22).

#### **V. La crise douloureuse aiguë, vécue psychique**

La crise douloureuse est une expérience nociceptive mais aussi émotionnelle, cognitive et comportementale, qui bouleverse les repères relationnels pour les patients comme pour les soignants. Les 4 spécificités de la crise drépanocytaire : le début dans l'enfance, l'intensité, la répétition durant toute la vie et l'imprévisibilité ont des conséquences sur le vécu des patients. Les pensées et les émotions du patient douloureux peuvent l'aider à s'adapter, ou au contraire, aggraver sa situation. Une crise qui dure, un patient apathique, replié, hostile voire agressif, qui discute les options thérapeutiques, qui pense ne pas être écouté et être l'objet de préjugés hostiles, sont susceptibles de créer des situations d'impasse, de découragement mutuel, et de rupture (26).

Dans la drépanocytose, l'impossibilité d'agir par soi-même sur une douleur intense peut susciter des réactions d'impuissance et de découragement, d'échec voire de culpabilité. Cette détresse émotionnelle peut prendre la forme d'une idéation suicidaire, même en dehors de tout contexte de dépression clinique.

Pour les patients drépanocytaires dont tout le développement psychique a été accompagné par l'expérience douloureuse, une incapacité de discernement apparaît fréquemment. La douleur tient une place majeure dans les difficultés de prise en charge, et impose aux soignants d'acquérir cette capacité de discernement entre douleur physique et douleur psychique. De plus, la drépanocytose qui peut donner lieu à des situations de détresse vitale avec vécu de mort imminente, peut entraîner un état de stress post-traumatique, qui majore la détresse psychique et la douleur, particulièrement lorsqu'une nouvelle crise vient réactualiser le traumatisme antérieur. Il y a donc un enjeu important à repérer cet état pour proposer le traitement et le soutien psychologique adaptés. La maladie peut favoriser des états de stress chroniques, en raison des hospitalisations répétées, d'un éloignement de la famille, voire d'une émigration pour les soins.

La douleur est subjective mais peut être quantifiée par des échelles analogiques. L'expérience douloureuse est très variable selon les individus. Cependant, l'évaluation de la douleur sur l'échelle analogique est directement proportionnelle à l'activité cérébrale dans les zones corticales qui sont activées par le stimulus douloureux. Un traitement anxiolytique par hydroxyzine (Atarax®) est largement proposé chez les patients en crise. Les benzodiazépines qui potentialisent le caractère dépressif respiratoire des morphiniques doivent être évitées. En cas d'agitation anxieuse ou d'impulsivité, un neuroleptique sédatif à petite dose type cyamémazine (Tercian®) ou chlorpromazine (Largactil®) peut s'avérer utile. En revanche, le recours à un placebo, inutile dans l'évaluation de la douleur et qui altère le lien de confiance entre patient et soignant, est déconseillé. Après évaluation psychiatrique, un traitement antidépresseur peut s'avérer nécessaire en cas de syndrome dépressif d'intensité modérée à sévère ou de trouble anxieux caractérisé (hors phobie simple) majorant la douleur ou entraînant des réadmissions répétées.

## **B. Traitements non médicamenteux**

Les mécanismes de distraction de la douleur (par exemple des jeux) ont une efficacité reconnue. Un abord corporel par kinésithérapie de massage et l'utilisation de la chaleur ont un rôle antalgique complémentaire. Les techniques de relaxation et d'hypnose peuvent agir sur la composante musculaire et émotionnelle. L'apprentissage de techniques d'autohypnose peut être utile au patient à distance des crises. Dans certains cas, une psychothérapie de soutien peut favoriser la meilleure acceptation de la maladie et des soins. Enfin, l'éducation thérapeutique a de multiples avantages : elle affermit la relation avec les soignants, elle participe à l'appropriation des soins par le patient, qu'elle remet au centre en lui montrant que son savoir et sa vision de la maladie sont respectés.

## **C. Traitements médicamenteux**

On ne sait pas encore guérir la drépanocytose, mais il est possible de soulager les douleurs en période de crise, de prévenir au mieux les infections graves, de prendre en charge les complications et surtout de les prévenir avant qu'elles ne surviennent.

Dès l'annonce du diagnostic, les bébés doivent recevoir tous les jours un sirop antibiotique (pénicilline) et ce, en général, jusqu'à l'âge de 15 ans environ, afin d'éviter, dans la mesure du possible, les infections graves et les hospitalisations. De plus, les enfants doivent bénéficier de vaccinations supplémentaires, notamment contre le pneumocoque (responsable de pneumonies, de septicémies et de méningites), le méningocoque (responsable de méningites), le virus de la grippe et l'hépatite B, en plus des vaccins habituels. Il est important de faire les rappels réguliers, aux dates prévues, pour que la protection vaccinale soit efficace. En cas d'infection, des antibiotiques adaptés seront alors donnés à plus forte dose.

La prise quotidienne d'acide folique (vitamine B9), dont l'organisme peut manquer en cas de drépanocytose, permet d'éviter certaines aggravations de l'anémie (18). Une supplémentation quotidienne par 5 mg d'acide folique est systématique. Il n'y a pas d'indication, sauf cas particulier, pour l'Oracilline® au long cours chez l'adulte.

## **I. Traitement des douleurs et des CVO en ambulatoire**

Les antalgiques sont systématiquement prescrits à chaque consultation, permettant au patient d'en avoir en permanence à sa disposition. Des antalgiques de palier I ou II peuvent être utilisés en fonction de la douleur. Il faut bien expliquer l'utilisation de ces médicaments et notamment la nécessité de ne pas dépasser la prise de 4 g de paracétamol par jour (risque de surdosage en cas d'utilisation simultanée de deux spécialités différentes contenant du paracétamol) et donner les explications du bon usage des antalgiques de palier II, à ne prendre qu'en cas de persistance de douleur malgré la prise d'antalgique de palier I; en effet, en cas d'utilisation répétée des dérivés codéinés en prévention des douleurs, ce mésusage entraîne un risque d'accoutumance et d'effets secondaires. Les anti-inflammatoires ont peu d'indication et comportent des effets secondaires (insuffisance rénale). Il est de toute façon nécessaire d'évaluer systématiquement le type et la quantité des médicaments qui sont pris en ambulatoire. Il ne faut pas prescrire d'antalgiques de palier III (morphinique) en ambulatoire.

Parallèlement au traitement médicamenteux, des mesures simples doivent être prises pour apaiser le malade en cas de crise :

- repos au chaud,
- boire beaucoup pour bien s'hydrater,
- calme (autour du malade).

Souvent, la mise en place d'une oxygénothérapie est proposée pendant l'hospitalisation : elle consiste en l'inhalation quotidienne d'un air enrichi en oxygène pour augmenter l'oxygénation des organes et donc soulager les douleurs. Certaines personnes l'utilisent avec succès à domicile (18).

## **II. Traitements de fond**

### **II-1) L'hydroxyurée (ou hydroxycarbamide)**

L'hydroxyurée (HU) fut synthétisé pour la première fois en 1869 en Allemagne à partir d'expériences sur des dérivées de l'urée, puis utilisé dès les années 1960 dans les syndromes myéloprolifératifs. L'idée de l'utiliser dans la drépanocytose s'est imposée à partir du milieu des années 1980 lorsqu'il a été montré qu'il augmentait l'hémoglobine fœtale (HbF) de babouins rendus anémiques par une saignée. Cet effet a été mis en évidence à la même époque chez deux patients drépanocytaires. La réexpression des chaînes gamma de globine (qui, associées à 2 chaînes d'alpha-globine, forment l'HbF) permet, au sein d'une hématie, de diminuer d'autant la concentration de l'HbS pathologique. La production par la moelle osseuse d'érythrocytes ayant une très forte concentration en HbF (cellules F) joue un rôle important dans la prévention de la falciformation, équivalent à celui de GR normaux transfusés. L'augmentation de l'HbF est ainsi un axe thérapeutique majeur dans la drépanocytose. L'augmentation de l'HbF sous HU est très variable d'un individu à l'autre et dépend de la dose d'HU utilisée et du pourcentage d'HbF basal avant tout traitement. Le pourcentage d'HbF passe, chez l'adulte drépanocytaire homozygote, en moyenne de 4 à 15 %.

L'HU est aujourd'hui utilisé largement depuis les résultats incontestables de l'essai randomisé de Charache et al. publié en 1995, chez des patients drépanocytaires adultes, puis ceux obtenus plus récemment chez l'enfant drépanocytaire (27). L'HU est le seul traitement de fond de la drépanocytose par voie orale. Chez les personnes qui répondent bien au traitement, la fréquence des crises douloureuses et des hospitalisations diminuent. Le besoin de transfusion et le risque de survenue d'un STA sont également diminués (18).

L'HU, avec les programmes transfusionnels, sont les seuls traitements de fonds, validés, de la drépanocytose. L'HU a fait la preuve de son efficacité en réduisant le nombre des CVO, des STA, des transfusions et ainsi la mortalité.

Si on ne dispose pas encore de preuves formelles de l'efficacité de l'HU sur les complications chroniques de la drépanocytose, des études de cohortes semblent tout de même suggérer un bénéfice sur les complications rénales, cardiaques... Son mode d'action n'est pas totalement connu, mais ses effets bénéfiques sont multiples : augmentation de l'HbF qui diminue la polymérisation de l'HbS, diminution du nombre des leucocytes circulants et des réticulocytes, diminution des molécules d'adhésion, meilleure déformabilité des globules rouges grâce à une augmentation du volume de ceux-ci, augmentation de la vasodilatation grâce à l'induction du NO. Toutes ces propriétés aboutissent à une diminution de la vaso-occlusion. Les principales indications sont la survenue de plus de 3 hospitalisations pour CVO en l'espace d'un an ou la survenue d'un STA grave ou la récurrence de STA. Les indications tendent à s'étendre : crises ambulatoires répétées, anémie chronique profonde, certaines complications chroniques... Le traitement est bien toléré. Les principaux effets indésirables sont la survenue de cytopénies, d'une hyperpigmentation des phanères, d'une diminution de la spermatogenèse (réversible à l'arrêt du traitement). La conservation du sperme doit être proposée avant de débiter le traitement. Il n'a pour le moment pas été observé d'augmentation de l'incidence des pathologies malignes après 30 ans de recul. Par mesure de précaution, le traitement doit être suspendu pendant la grossesse et l'allaitement ; une contraception efficace doit être envisagée et discutée avec son médecin. Par ailleurs, il faut savoir que sous HU, le VGM et la TCMH augmentent de 30 % (8). Il faut effectuer régulièrement un hémogramme de formule sanguine pour suivre les conséquences et l'efficacité du traitement.

## **II-2) Recommandations pour l'utilisation de l'hydroxycarbamide**

Siklos® est indiqué dans la prévention des CVO douloureuses récurrentes y compris celle du STA, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique (Figure 22). Siklos® contient de l'hydroxycarbamide, plus communément connu sous le nom d'hydroxyurée et est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en hématologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Le renouvellement de la prescription peut être réalisé par le médecin traitant du malade. Un guide destiné aux patients est disponible, et doit leur être remis avant de débiter un traitement par Siklos®.



**Siklos® (hydroxycarbamide) existe sous 2 dosages différents : 100 mg et 1000 mg.**

**Siklos® 100 mg** 

Comprimé pelliculé blanc, **de forme oblongue**, marqué par une entaille sur chaque face. Chaque demi-comprimé est **gravé d'un « H » sur une face**. Chaque comprimé contient 100 mg d'hydroxycarbamide et peut être divisé en **deux parties égales de 50 mg**. Siklos® 100 mg est présenté en **flacon plastique contenant 60 comprimés**.

**Siklos® 1000 mg** 

Comprimé pelliculé blanc, **de forme oblongue**, marqué par trois entailles sur chaque face. Chaque quart de comprimé est **gravé d'un « T » sur une face**. Chaque comprimé contient 1000 mg d'hydroxycarbamide et peut être divisé en **quatre parts égales de 250 mg**. Siklos® 1000 mg est présenté en **flacon plastique contenant 30 comprimés**.

**ATTENTION**

Figure 22 : Description des différentes formes galéniques de Siklos®(28)

### II-3) Posologie et adaptation des doses :

La dose journalière est à adapter en fonction du poids corporel du patient, de la réponse biologique et de la réponse clinique.

- La dose d'initiation est de 15 mg/kg/jour.
- La dose d'entretien habituelle est comprise entre 15 et 30 mg/kg/jour.
- Dans certains cas exceptionnels, une dose maximale de 35 mg/kg/jour peut être justifiée et être administrée sous étroite surveillance hématologique.

La posologie journalière de Siklos® peut être ajustée par palier de 2,5 à 5 mg/kg/j en utilisant :

- soit le comprimé de Siklos® 100 mg :
  - un demi-comprimé pour une dose de 50 mg d'hydroxycarbamide,
  - un comprimé entier pour une dose de 100 mg d'hydroxycarbamide
- soit le comprimé de Siklos® 1000 mg :
  - un quart de comprimé pour une dose de 250 mg d'hydroxycarbamide,
  - un demi-comprimé pour une dose de 500 mg d'hydroxycarbamide,
  - trois-quarts de comprimé pour une dose de 750 mg d'hydroxycarbamide,
  - un comprimé entier pour une dose de 1000 mg d'hydroxycarbamide.

Dans certains contextes particuliers, il peut être nécessaire d'adapter la posologie (Figure 23).

**Tableau 2 : Adaptation posologique de Siklos® selon certains contextes particuliers (28)**

Cas particuliers	Posologie recommandée et adaptation de dose
Adultes	15 à 30 mg/kg par jour
Enfants et adolescents (2 à 18 ans)	15 à 30 mg/kg par jour
En cas d'anomalie de la Numération Formule Sanguine	Arrêt du traitement jusqu'à normalisation (habituellement atteinte en 2 semaines) puis reprise à dose réduite et augmentation si nécessaire sous étroite surveillance. Une dose entraînant une toxicité hématologique ne doit pas être retentée plus de 2 fois.
En cas d'anomalie de la fonction rénale	Si créatinine > 60 ml/min : 15 à 30 mg/kg par jour Si créatinine ≤ 60 ml/min, dose initiale diminuée de 50 % Si créatinine < 30 ml/min : arrêter le traitement (voir RCP contre-indications)
En cas d'ulcères cutanés	Envisager une réduction de la dose voire un arrêt de traitement (voir RCP précautions d'emploi)

Siklos® se prend en une seule prise quotidienne, de préférence le matin avant le petit-déjeuner. Pour les patients n'étant pas en mesure d'avaler les comprimés, il est possible de les désagréger immédiatement avant leur prise, dans une petite cuillère contenant un peu d'eau. On pourra y ajouter du sirop ou mélanger le tout à de la nourriture pour masquer une éventuelle amertume.

Dans tous les cas bien informer le patient des précautions à prendre pour la manipulation des comprimés.

- Lavage des mains avant et après manipulation
- Lorsque le comprimé de Siklos ® est cassé, éviter de toucher la surface de la cassure. Manipuler les comprimés loin de la nourriture, sur un support type feuille d'essuie-tout qui doit être jeté après la manipulation.

#### **II-4) Informations importantes sur les risques associées à Siklos®**

L'hydroxycarbamide est classé parmi les antinéoplasiques et est utilisé depuis de nombreuses années en hématologie. Certains risques associés à Siklos sont ceux observés pour cette classe pharmaco-thérapeutique. Le traitement par Siklos® nécessite un suivi clinique étroit avec une évaluation régulière de l'état hématologique et des fonctions hépatiques et rénales.

##### **II-4-1) Tératogénicité et fertilité masculine :**

L'hydroxycarbamide est tératogène chez l'animal et pour cela, il est contre-indiqué chez la femme enceinte et celle qui allaite. Une contraception adaptée doit systématiquement être proposée aux femmes en âge de procréer lors de l'instauration d'un traitement par Siklos ®. Les patients hommes et femmes traités par hydroxycarbamide souhaitant avoir un enfant doivent, dans la mesure du possible, arrêter le traitement 3 à 6 mois avant la grossesse. Si la patiente est enceinte pendant la prise de Siklos ®, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Il convient d'envisager un suivi minutieux incluant des examens cliniques, biologiques et échographiques appropriés.

La fertilité des hommes peut être affectée pendant le traitement. Des cas très fréquents d'oligospermie et d'azoospermie réversibles ont été observés chez l'homme même si ces anomalies peuvent être également liées à la maladie sous-jacente. Une altération de la fertilité a été observée chez les rats mâles. Après information du patient, une cryopréservation du sperme pourra être proposée avant la mise sous traitement.

#### II-4-2) Toxicité hématologique

La myélosuppression est l'effet indésirable le plus fréquent avec l'hydroxycarbamide. Elle se manifeste le plus souvent par une neutropénie, une réticulopénie et une macrocytose. C'est la raison pour laquelle une surveillance régulière de la numération formule sanguine est requise lors d'un traitement par Siklos®.

Si les numérations globulaires atteignent des valeurs traduisant un effet toxique, le traitement par Siklos® doit être temporairement arrêté jusqu'à la normalisation des numérations sanguines. Une normalisation hématologique apparaît habituellement en deux semaines. Le traitement peut alors être réintroduit à dose réduite. La dose de Siklos® peut ensuite être à nouveau augmentée sous étroite surveillance hématologique. Un traitement à une dose entraînant une toxicité hématologique ne doit pas être tentée plus de deux fois.

#### II-4-3) Ulcères de jambe

Les ulcères de jambe sont une complication fréquente de la drépanocytose, mais ont également été rapportés chez les patients traités par hydroxycarbamide. Chez les patients présentant un antécédent ou un ulcère de jambe actif, Siklos® doit être utilisé avec prudence.

#### II-4-4) Toxicité à long terme

L'hydroxycarbamide est supposée être carcinogène pour différentes espèces. Quelques cas de leucémies aiguës concomitantes ont été rapportés chez des patients recevant de l'hydroxycarbamide au long cours pour des affections myéloprolifératives ou pour le traitement de la drépanocytose. On ignore si cet effet leucémogène est secondaire à l'hydroxycarbamide ou secondaire à la maladie du patient. Un cancer de la peau a également été rapporté chez les patients recevant de l'hydroxycarbamide à long terme.

## **II-5) Suivi des patients traités par Siklos®**

### **II-5-1) Suivi hématologique**

La toxicité hématologique de l'hydroxycarbamide impose une surveillance étroite de l'état hématologique du patient. Des numérations formules sanguines avec taux de réticulocytes doivent être réalisées périodiquement :

- avant l'instauration du traitement
- après instauration du traitement :
  - toutes les deux semaines les 2 premiers mois,
  - tous les 2 mois pour les patients stables aux doses inférieures à 30 mg/kg/j. En cas de dose quotidienne d'hydroxycarbamide atteignant 35 mg/kg/j (dose exceptionnelle), les bilans hématologiques resteront réalisés toutes les deux semaines.

### **II-5-2) Suivi de la croissance chez l'enfant**

La drépanocytose peut modifier la croissance staturo-pondérale de l'enfant drépanocytaire. Un suivi continu de la croissance des enfants traités est recommandé.

### **II-5-3) Prise en charge des effets indésirables d'un traitement par Siklos®**

Le tableau II reprend les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par Siklos®. Une évaluation du rapport bénéfice-risque sera réalisée devant l'apparition de toute manifestation indésirable.

**Tableau 3: Principaux effets indésirables du Siklos® (28)**

Effet indésirable	Fréquence	Conduite à tenir
<b>Céphalées</b>	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rechercher une complication de la drépanocytose telle qu'anémie ou complication ORL</li> </ul>
<b>Erythème, mélanonychie, alopécie</b>	Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discuter l'imputabilité et l'arrêt du traitement</li> </ul>
<b>Fièvre</b>	Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doit faire rechercher une infection</li> </ul>
<b>Macrocytose</b>	Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administration d'acide folique en préventif</li> </ul>
<b>Myélosuppression y compris neutropénie (&lt; 2,0 x 10<sup>9</sup>/l), réticulopénie (&lt; 80 x 10<sup>9</sup>/l),</b>	Très fréquent (10% en dessous de la dose maximale tolérée (DMT), 50% à DMT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêt jusqu'à la normalisation des numérations sanguines, puis reprise à doses réduites</li> <li>Une normalisation hématologique apparaît habituellement dans les deux semaines qui suivent l'arrêt de l'hydroxycarbamide</li> <li>Un traitement à une dose entraînant une toxicité hématologique ne doit pas être tenté plus de deux fois</li> </ul>
<b>Oligospermie, azoospermie</b>	Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>Envisager un spermogramme pour une éventuelle cryopréservation du sperme avant mise sous traitement</li> </ul>
<b>Prise de poids</b>	Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peut être un effet de l'amélioration de l'état général</li> </ul>
<b>Réactions cutanées</b> (par exemple pigmentation buccale, unguéale et cutanée) et mucite buccale	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discuter l'arrêt du traitement</li> </ul>
<b>Sécheresse cutanée</b>	Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> <li>Soins locaux</li> </ul>
<b>Thrombopénie</b> (< 80 x 10 <sup>9</sup> /l), <b>Anémie</b> (hémoglobine < 4,5 g/dl) <sup>3</sup>	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêt jusqu'à la normalisation des numérations sanguines, puis reprise à doses réduites</li> <li>Un traitement à une dose entraînant une toxicité hématologique ne doit pas être tenté plus de deux fois</li> <li>Rechercher une infection par parvovirus ou à une séquestration splénique</li> </ul>
<b>Ulcères de jambe</b>	Rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>Soins locaux</li> <li>Prévention par surveillance locale de l'état cutané et éviter les traumatismes locaux</li> <li>Discuter l'arrêt ou la diminution du traitement</li> </ul>
<b>Vertiges</b>	Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rechercher une complication de la drépanocytose telle qu'anémie ou complication ORL</li> <li>Discuter l'arrêt du traitement</li> </ul>

### **III. Transfusion sanguine**

Des échanges transfusionnels partiels peuvent également être effectués chez le patient drépanocytaire. Ils consistent à soustraire une partie du sang du malade contenant les hématies falciformes par l'un des bras et d'injecter des hématies saines simultanément dans l'autre bras. Les transfusions peuvent être régulièrement répétées si nécessaire (18). La transfusion sanguine est rarement proposée dans le but de remonter le taux d'hémoglobine, l'anémie des patients drépanocytaires étant chronique et le plus souvent bien tolérée. De même, la CVO non compliquée n'est pas une indication à la transfusion. L'intérêt de la transfusion dans la drépanocytose est de diminuer rapidement la proportion d'hématies contenant de l'HbS, et donc d'enrayer la cascade physiopathologique délétère. Différentes modalités de réalisation existent : transfusion simple ou échange transfusionnel, indication ponctuelle ou programme régulier, traitement curatif ou préventif, prévention primaire ou secondaire (19). Les risques d'allo-immunisation anti-érythrocytaire sont majeurs dans la drépanocytose, les patients d'origine afro-antillaise étant majoritairement transfusés à partir de donneurs caucasiens. En effet, les prévalences des haplotypes des systèmes RH, MNS, FY, JK, diffèrent nettement entre sujets d'origine caucasienne et africaine (Tableau III).



**Tableau 4 : Prévalence des antigènes des systèmes RH, MNS, FY et JK selon l'origine ethnique. (29)**

	Origine	
	Caucasienne	Africaine
	Prévalence (%)	Prévalence (%)
Système RH		
Dce	<2	45
MNS		
S	>55	<30
FY		
Fya	>60	<10
JK		
Jkb	>75	<50

Il peut être très difficile de trouver des culots compatibles pour patients drépanocytaires allo-immunisés, la prévalence du phénotype Fya-, Jkb-, S- n'étant que de 4 % chez les caucasiens. De plus, un certain nombre de phénotypes rares ne se rencontrent que dans les populations afro-antillaises comme le phénotype (Fya-b) porté par 70 % de la population africaine. Alors que l'immunisation anti-Fyb est quasi inexistante, l'autre phénotype rare du système MNS (S-, s-, U-) pose d'importants problèmes transfusionnels, du fait de la rareté des donneurs potentiels et ce phénotype rare doit faire discuter l'intérêt d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Il existe par ailleurs, des phénotypes rares en rapport avec la perte d'expression d'un antigène de fréquence élevée : RH-46, RH-18, RH-34 ainsi que l'existence d'antigènes RH1 (D) et RH5 (e) partiels ou affaiblis et celui du phénotype KEL 6,-7 (Jsb-). En outre, certains antigènes de faible fréquence ou dits « privés » chez les Caucasiens sont au contraire très fréquents dans la population afro-antillaise. C'est le cas de l'antigène VS (RH20) retrouvé chez plus de 30 % des Afro-antillais et quasi inexistant chez les Caucasiens et celui de l'antigène KEL6 (Jsa). Enfin, il existe dans la population afro-antillaise un polymorphisme moléculaire du

phénotype RH1 (D négatif) avec l'existence de gènes RHD silencieux produisant un antigène RH2 (C) affaibli pouvant donner des faux positifs lors du génotypage. Toutes ces particularités antigéniques expliquent la fréquence élevée (30 %) des allo-immunisations chez les patients drépanocytaires. Néanmoins, les allo-immunisations sont plus fréquentes au décours des CVO qu'au cours des programmes mensuels pour vasculopathie cérébrale montrant le rôle majeur du contexte inflammatoire dans leur survenue (29).

La transfusion sanguine comporte des risques particuliers chez ces patients :

- aggravation paradoxale de l'état clinique par hyperviscosité quand l'hémoglobine est remontée à une valeur trop élevée (il ne faut jamais dépasser 10 à 11 g/dl) ;
- allo-immunisation fréquente en raison des différences constitutionnelles des antigènes de groupe sanguin entre Africains- Antillais et Caucasiens

L'hyperhémolyse post-transfusionnelle représente une complication sous-diagnostiquée, grave, particulière de la transfusion chez les drépanocytaires. Sa physiopathologie est complexe et incomplètement élucidée. Elle est due le plus souvent à une allo-immunisation anti-érythrocytaire conséquence du polymorphisme entre les groupes sanguins des donneurs d'origine caucasienne et receveurs d'origine afro-antillaise. Elle survient 5 à 28 jours après une transfusion et peut se manifester par l'apparition d'une CVO, d'un mauvais rendement transfusionnel (un culot doit augmenter de 6 à 12 % l'HbA et diminuer dans les mêmes proportions l'HbS) avec aggravation de l'anémie et disparition anormalement rapide de l'HbA apportée par les culots globulaires. Une réticulopénie peut être observée. En cas de suspicion d'accident d'hémolyse post-transfusionnelle retardée, il faudra faire une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) et d'anticorps anti-HLA, un test de Coombs direct, un test d'élution érythrocytaire. La prévention repose sur la limitation des indications de transfusion, la recherche d'antécédent d'hémolyse post-transfusionnelle et d'antécédent de RAI positives chez tout patient drépanocytair. Les patients drépanocytaires doivent être transfusés avec des concentrés érythrocytaires phénotypés Rhésus Kell et comptabilisés.

- surcharge en fer ou hémochromatose post-transfusionnelle :

La surcharge survient à partir de 20 culots. Un traitement chélateur doit alors être envisagé. Un dosage régulier de la ferritine et du coefficient de saturation doit être réalisé à distance des CVO et des transfusions. Cependant la ferritinémie n'étant pas toujours bien corrélée à la surcharge ferrique histologique, une IRM hépatique avec séquence T2\* est à réaliser chez les patients polytransfusés. Les saignées, quand elles sont possibles, permettent de limiter la surcharge en fer (8).

#### **IV. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, moelle et thérapie génique**

Il s'agit des seuls traitements curatifs de cette maladie.

##### **IV-1) L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

La greffe est un des seuls traitements potentiellement curateurs de la drépanocytose et remplace tous les éléments figurés du sang dont les globules rouges et les lymphocytes par ceux du donneur. Les indications consensuelles se limitent actuellement aux enfants et à quelques patients adultes présentant une forme grave (vasculopathie cérébrale, échec d'un traitement par HU bien conduit) et ayant un donneur HLA compatible. En effet, ce traitement a une morbi-mortalité non négligeable (3 à 10 % de mortalité selon les études) mais en diminution. La recherche de modalités moins agressives de greffe progresse. Les indications ne sont pas encore très claires.

##### **IV-2) La thérapie génique : une relève de la recherche**

Des essais ont débuté chez l'homme en France et aux États-Unis. Le gène  $\beta$ -globine thérapeutique est transfecté dans les cellules souches hématopoïétiques du patient grâce à un lentivirus et lui sont réinjectées après correction (autogreffe).

### **IV-3) Différentes techniques de greffe**

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques peut utiliser comme source cellulaire : la moelle osseuse, le sang placentaire ou les cellules souches sanguines périphériques. Le donneur peut être issu de la fratrie du receveur et être géno-identique (HLA-identique) ou haplo-identique comme le sont les parents et 50% de la fratrie. Il peut également être non apparenté et recruté dans le fichier mondial des donneurs. Le receveur doit être préparé par un conditionnement dit « myéloablatif ». Lorsque son intensité ne permettrait pas la sortie d'aplasie sans recours au greffon, le conditionnement est « non myéloablatif » c'est-à-dire moins intense. Ce conditionnement vise à détruire les propres cellules hématopoïétiques du receveur et à faire de la place au greffon. Néanmoins, c'est la réaction du greffon contre l'hôte (GvH) qui achève la destruction des cellules du receveur. Cette GvH peut avoir des conséquences néfastes sur la peau, le tube digestif, le poumon et nécessite d'être prévenue par la ciclosporine A (CSA), le mycophénolate mofétil (Cellcept®) ou le sirolimus pendant au moins les 6 premiers mois post-greffe.

La greffe dans la drépanocytose présente plusieurs aspects particuliers : à la différence des patients leucémiques, les drépanocytaires ne sont pas immunodéprimés et la GvH ne présente ici aucun intérêt. De plus, il s'agit de patients ayant reçu de fréquentes transfusions. Tous ces facteurs contribuent à augmenter le risque de rejet qui doit être prévenu par l'ajout d'anti-thymoglobuline (ATG) dans le conditionnement (29).

#### **IV-3-1) Greffe géno-identique myéloablative**

C'est le type de greffe le plus fréquemment utilisé dans la drépanocytose, réalisé à ce jour chez environ 1000 patients aux États-Unis et en Europe. L'expérience française porte sur 300 patients drépanocytaires de moins de 30 ans greffés à partir de la moelle ou du sang placentaire de la fratrie, conditionnés par l'association Busilvex-cyclophosphamide 200 mg/kg, ATG 10–20 mg/kg et une prophylaxie de GvH par CSA-Méthotrexate.

Les résultats sont excellents avec plus de 95 % de survie sans drépanocytose et sans GvH chronique sévère. Ces patients « guéris » ont acquis ainsi la même électrophorèse d'hémoglobine que leur donneur (possiblement AA, AS ou AThal) et leur phénotype érythrocytaire.

#### IV-3-2) Greffe géno-identique non myéloablative

Ce type de greffe à conditionnement atténué peut être proposé à des patients adultes avec une atteinte organique et augmente les chances de préserver la fertilité. Les premiers essais dans la drépanocytose s'étaient soldés par des rejets au cours de la première année, mais des travaux récents ont permis l'élaboration d'un protocole faisant appel à un conditionnement « non chimiothérapique » associant l'alemtuzumab à une irradiation corporelle totale (ICT) de 3 Gy, un greffon de cellules souches périphériques stimulé par le GCSF et une prophylaxie de GvH par sirolimus inducteur de tolérance. Ce protocole a offert 87 % de chances de survie sans drépanocytose à 43 adultes de 16–65 ans et sans GvH (29)

#### IV-3-3) Greffe haplo-identique

Une nouvelle technique de greffe utilisant du cyclophosphamide post-greffe à j 3,4 permet la destruction des lymphocytes T alloréactifs tout en préservant l'immunité antivirale. Le conditionnement pré-greffe associe cyclophosphamide, fludarabine, ATG, une irradiation (ICT) de 2 Gy et la prophylaxie de GvH est assurée par le cyclophosphamide post-greffe et le sirolimus. Les premiers résultats portant sur 14 patients de 15 à 42 ans ont rapporté un important taux de rejets de presque 50 % avec reconstitution autologue mais aucun décès ni aucune GvH n'ont été observés(29). Plus récemment dans le but de diminuer le risque de rejet, du thiothépa a été ajouté dans le conditionnement. Les derniers résultats ont permis de diminuer le risque de rejet à 7 % mais au prix d'une toxicité à 10 %. La survie sans drépanocytose à 2 ans a été de 82 % pour 29 patients traités.

#### IV-3-4) Greffe non apparentée

Plusieurs essais prospectifs ont été menés aux États-Unis mais les résultats ne sont pas satisfaisants. L'essai à partir de sangs placentaires de la banque a été arrêté prématurément devant le nombre des rejets ( $n = 5/8$ ) et la survenue d'une GvH mortelle. L'essai à partir de moelles non apparentées vient d'être publié et montre respectivement à 1 et 2 ans, 76 et 69 % de survie sans drépanocytose mais surtout un taux de GvH chronique de 62 % dont 38 % de GvH extensive à 1 an tout à fait inacceptable (29). Toutefois, ces résultats pourraient probablement être meilleurs avec un management différent du conditionnement visant cette fois à mieux prévenir la GvH.

### **D. Autres traitements à l'étude**

La progression de la compréhension de la physiopathologie de la drépanocytose permet d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques. De nombreuses molécules sont à l'étude chez l'homme et chez l'animal : des agents diminuant la polymérisation de l'HbS en augmentant l'HbF (décitabine, pomalidomide) ou en augmentant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, diminuant l'adhésion des drépanocytes à l'endothélium via le blocage des P-sélectines, des E-sélectines ou du VLA-4 (natalizumab®), via la diminution de VCAM-1 (montelukast®), de Lu/BCAM (propranolol®) ou diminuant l'inflammation ou le stress oxydant (8).

L'arrivée de traitement de fonds alternatifs ou additionnels et de nouvelles modalités d'administration sont donc attendus. La publication récente de l'efficacité d'un anticorps monoclonal inhibiteur de la P-sélectine (crizanlizumab) pour diminuer le nombre de crises drépanocytaires vient étayer cet espoir. Dans cette étude de phase 2, 198 patients drépanocytaires faisant de nombreuses crises ont été randomisés en trois groupes, placebo versus 2 doses de crizanlizumab par voie intraveineuse (IV) mensuelle pendant un an. Quarante pour cent des patients prenait dans chaque groupe de l'HU de manière concomitante (27).

La forte dose de crizanlizumab réduisait le nombre annuel de CVO nécessitant une hospitalisation de 45 % comparé au placebo. La réduction était de 50 % dans le

sous-groupe de patients sans HU et de 32 % chez les patients sous HU. Le crizanlizumab retardait aussi très significativement la survenue de la première et deuxième crise suivant le début du traitement. Ce traitement semble être bien toléré, avec des effets secondaires limités et peu graves (arthralgies, diarrhées, vomissements, douleur thoracique). Il est intéressant de constater que la réponse à cet anticorps monoclonal chez des patients ne prenant pas d'HU de façon concomitante est exactement la même que l'effet de l'HU seul dans l'étude historique de Charache et al. (50 % de réduction du nombre de CVO hospitalisées sur un an), ce qui laisse penser que l'HU restera encore longtemps un traitement de référence dans cette maladie (27). La modalité simple d'administration (IV mensuelle) et l'effet additif avec l'HU sont deux éléments thérapeutiques potentiellement très intéressants pour certains patients.

Une des voies de recherche physiopathologique explorée depuis 20 ans dans la drépanocytose : le blocage de molécules d'adhérence exprimées de façon anormale par l'endothélium vasculaire et le globule rouge mais aussi par les leucocytes (le crizanlizumab bloque la P-sélectine exprimée sur l'endothélium et qui interagit avec les leucocytes). D'autres modalités de blocage plus ou moins ciblé de molécules d'adhérence ont été développées. La plus avancée est l'étude randomisée de phase 3, très attendue dans le traitement de la CVO, comparant le rivipansel au placebo. C'est une petite molécule inhibant plusieurs sélectines (P et E notamment), administrée en perfusion IV deux fois par jour pendant la crise. L'étude de phase 2 contre placebo chez 76 patients drépanocytaires a démontré une réduction de 83 % de la consommation de morphine et une baisse significative de la durée d'hospitalisation (27).

Dans la logique de développer de nouveaux traitements de fond de la maladie, un autre axe de recherche thérapeutique prometteur semble être celui des molécules anti-polymérisation de l'hémoglobine (antisickling). Une étude de phase 3 internationale randomisée en double insu vient de débiter avec un médicament de ce type, le GBT 440, qui augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (traitement oral en prise journalière).

Toutes ces nouveautés thérapeutiques « palliatives » excitantes ne sont toutefois pas encore disponibles et ne doivent pas nous faire oublier les progrès majeurs réalisés pour guérir la drépanocytose.

En effet, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, développée depuis 30 ans, est le seul traitement curateur de la drépanocytose. L'allogreffe de moelle réalisée, chez l'enfant, après un conditionnement myélo-ablatif, à partir d'un donneur de la fratrie HLA identique permet de guérir actuellement près de 98 % des patients. Environ 12 % des patients présentent une maladie du greffon contre l'hôte (GvH) chronique, le plus souvent limitée. La très grande majorité des patients en vie à 5 ans après l'allogreffe sont guéris.

La thérapie génique vient de faire la preuve de concept chez l'homme dans la drépanocytose. Après un succès chez trois patients thalassémiques, l'équipe de Ribeil et Cavazzana-Calvo à l'hôpital Necker de Paris a réalisé une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques préalablement transduites au laboratoire par un vecteur viral permettant la synthèse d'une hémoglobine thérapeutique chez un jeune garçon de 13 ans présentant une forme sévère de drépanocytose. La réinjection des cellules souches transduites a été réalisée après conditionnement par chimiothérapie myéloablative (busulfan). Les résultats sont très encourageants avec une rémission clinique complète sans transfusion après deux ans de recul, une augmentation de l'hémoglobine (11,8 g/dL à la fin du suivi) et l'obtention, d'un mélange équivalent d'HbA et d'HbS. Cette preuve de concept est un pas important dans la recherche de nouvelles voies thérapeutiques génétiques. Il reste maintenant à déterminer sur un plus grand nombre de patients l'efficacité et la toxicité de cette approche thérapeutique. Du fait de la chimiothérapie utilisée, il existe un risque majeur d'infertilité après le traitement en plus du risque toxique immédiat inhérent au busulfan. L'avantage, en comparaison à une allogreffe, est l'absence de risque de GvH et donc l'absence d'utilisation d'immunosuppresseur après la thérapie génique. D'autres questions se posent : cette rémission partielle va-elle se confirmer sur le long terme ? Peut-il y avoir une perte d'efficacité du vecteur et une rechute est-elle à craindre ?



Y aura-t-il un effet positif sur la prévention des complications chroniques de la maladie sachant qu'il persiste dans le sang du patient des globules rouges pouvant falciformer ? Quel est le risque à long terme de l'insertion virale aléatoire dans le génome ?

Il reste encore beaucoup de question mais ces traitements suscitent surtout beaucoup d'espoir. Oui, nous entrons dans une nouvelle ère thérapeutique dans la drépanocytose. La difficulté sera de bien déterminer la place respective de chaque traitement (27).

## **E. Diététique, métabolisme phosphocalcique, vitamines et oligoéléments chez le patient drépanocytaire adulte ambulatoire**

De nombreuses carences nutritionnelles ont été mises en évidence chez les patients drépanocytaires. Elles sont probablement liées à un problème socioéconomique, des habitudes alimentaires culturellement différentes dans cette population, mais aussi à une surutilisation des nutriments liée à l'hypercatabolisme et à l'hémolyse chronique. Il est donc opportun de proposer une consultation avec une diététicienne.

Ces recommandations sont une synthèse de la littérature chez l'adulte et l'enfant drépanocytaire et de données récentes concernant les apports alimentaires conseillés dans la population générale française (22).

### **I. Boissons**

La déshydratation est un facteur favorisant et aggravant les CVO. Il faut donc inciter les patients à boire au moins 2 litres de boisson par jour. La quantité est à augmenter selon l'activité physique, la chaleur ambiante, l'importance de la sudation. L'eau du robinet est à préconiser comme boisson de base. En outre, des eaux minérales riches en calcium (Hépar®, Contrex®, Vittel®, eaux gazeuses...) ou toute autre eau avec teneur en calcium supérieure à 150 mg/L est à préférer, du fait des faibles apports calciques chez ces patients, sauf pour ceux atteints de lithiases rénales calciques (l'eau de Volvic®, très peu riche en calcium, sera alors préconisée). La consommation de soda est probablement à éviter, même si aucune étude n'a été réalisée chez le patient drépanocytaire. Les sodas sont souvent acides et l'acidose est un facteur favorisant de CVO.

La consommation de boissons alcoolisées est à déconseiller, certains patients pouvant développer une dépendance à l'alcool utilisé pour ses vertus antalgiques et anxiolytiques. L'alcool est aussi source de déshydratation.

Au cours d'une crise, à domicile ou en hospitalisation, l'utilisation d'eau alcaline et très salée est conseillée car l'acidose est un facteur de calcification (Vichy 0,5 à 1L/jour). En revanche, ce n'est pas une eau à conseiller au quotidien car trop salée et pas assez calcique, excepté pour les patients ayant une acidose métabolique chronique (par tubulopathie).

## **II. Apports caloriques et macronutriments**

Les patients drépanocytaires ont très souvent un indice de masse corporelle bas (inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup>, surtout les hommes) et une masse grasse faible du fait de l'hypercatabolisme de base, lié à la maladie, qui augmente les besoins caloriques et protidiques. Leur consommation calorique est généralement satisfaisante voire augmentée sauf en cas de CVO où les patients s'alimentent moins. La perte de poids lors des CVO peut d'ailleurs atteindre 10 % de la masse corporelle, la récupération étant effective en un mois environ. Il n'existe pas de donnée pour utiliser des suppléments nutritionnels au long cours, mais cela peut se justifier au cas par cas, chez des patients maigres ou ayant une alimentation protidique insuffisante. Pour les patients maigres et n'arrivant pas à grossir malgré des apports caloriques satisfaisants, il faut leur permettre de réaliser des collations et grignotages (produits à bases de céréales, graines, fruits secs, chocolat à favoriser pour leur teneur élevée en zinc et calcium). L'HU et les transfusions, utilisés en traitement de fond de la drépanocytose, permettent souvent un gain de poids allant parfois jusqu'à une obésité et devront faire reconsidérer ce régime hypercalorique. Une consultation avec une diététicienne est alors souhaitable pour modifier les habitudes alimentaires passées.

### III. Métabolisme phosphocalcique

#### III-1) Vitamine D

Une carence en 25-hydroxyvitamine D est fréquente dans la population noire, dont la peau bloque les UVB, nécessaires à la production de 90 % de la 25-hydroxyvitamine D de l'organisme. Une carence profonde (25-hydroxyvitamine D inférieure à 10ng/mL) est rapportée chez 60 à 80 % des adultes drépanocytaires. Elle est associée à une hyperparathyroïdie secondaire. Elle pourrait rendre compte ou aggraver une ostéopénie voire une ostéoporose chez l'adulte jeune et sa concentration basse serait associée à des antécédents plus importants de fractures.

Le dosage de la **25-hydroxyvitamine D** est recommandé chez le patient drépanocytaire dans le bilan initial.

Une supplémentation en 25-hydroxyvitamine D est recommandée pour toute valeur **inférieure à 30 ng/mL (inférieure à 75 nmol/L)**. C'est le cas de tous les patients adultes, associée à une calcémie normale ou basse. De fortes doses au très long cours sont nécessaires pour maintenir cet objectif de concentration.

**Proposition** : Uvédose® 100 000 UI, une ampoule tous les 15 jours pendant 2 mois puis tous les mois à 2 mois, à interrompre lors d'un séjour en pays ensoleillé.

Un dosage de contrôle peut être utile pour adapter ensuite les doses.

#### **Figure 23 : Récapitulation du besoin en vitamine D (22)**

Chez la femme enceinte, il convient de supplémenter par vitamine D, comme ce qui est recommandé pour toute grossesse en France. Par exemple, Uvédose® 100 000 UI une ampoule au début de la grossesse ou au moins au sixième mois. Un dosage de 25-hydroxyvitamine D peut être utile pour adapter les doses dans cette population à haut risque de carence.

### **III-2) Calcium et phosphore**

La calcémie totale et ionisée est le plus souvent dans les valeurs normales basses. Une hypocalcémie vraie est plus rare. La phosphorémie est le plus souvent normale. L'apport en calcium est très en dessous des apports quotidiens préconisés dans la population générale adulte (800–1 000 mg/j), du fait d'habitudes et de goûts alimentaires différents chez le patient drépanocytaire. Il convient de conseiller aux patients de consommer davantage de laitages (lait, yaourt) et de fromages. En cas d'impossibilité d'augmenter ces apports, une cure de quelques mois de supplémentation calcique per os est à envisager (500 mg/j).

## **IV. Vitamines et oligoéléments**

### **IV-1) Zinc**

Un déficit en zinc est observé chez les patients drépanocytaires du fait de l'hémolyse, d'une perte urinaire en zinc et d'une hyper-utilisation. Une supplémentation chronique per os ou IV à forte dose (100–650 mg/jour) semble diminuer dans quelques études randomisées le risque infectieux et les hospitalisations pour crise (effet stabilisant de membrane et antifalciformation). Elle peut donc être proposée, particulièrement aux patients avec hypogonadisme, enfants avec troubles de croissance, ou patients avec ulcères de jambes. Le problème en France est la formulation (Rubozinc® 15 mg/gélule) qui ne permet pas d'apporter une supplémentation correspondant aux doses utilisées dans les études. Une préparation magistrale peut parfois être demandée au pharmacien.

#### **IV-2) Vitamines A, C, E**

Des déficits en vitamine A, C, E par rapport à une population témoin de la même origine ethnique ont été mis en évidence chez l'enfant et l'adulte. Les causes supposées sont un défaut d'apport et un excès d'utilisation, car il existe dans la drépanocytose une augmentation du stress oxydatif (hémolyse, etc.). Il n'existe pas assez d'arguments pour conseiller une supplémentation systématique médicamenteuse avec ces vitamines à propriété antioxydantes. Certains auteurs feraient cependant de ces antioxydants naturels des traitements permettant de bloquer l'oxydation prématurée des membranes des globules rouges, ce qui pourraient améliorer ainsi leur résistance à la lyse et la maladie (diminution des CVO, du nombre d'hospitalisations, augmentation du taux d'hémoglobine, etc.). Il faut éviter la vitamine C chez les patients en surcharge martiale et en programme de saignées car cela augmente l'absorption du fer.

#### **IV-3) Vitamine B6**

Des déficits en vitamine B6 ont été mis en évidence chez l'enfant drépanocytaire. La vitamine B6 aurait une propriété antifalciformation in vitro et la supplémentation pourrait baisser la concentration d'homocystéine chez ces patients. Il n'y a cependant pas assez d'arguments pour supplémenter les adultes avec cette vitamine.

#### **IV-4) Folates (vitamine B9)**

Une carence en folates est possible du fait de la surconsommation secondaire à l'hémolyse chronique et d'un déficit alimentaire. Une supplémentation en acide folique (Spéciafoldine® 5 mg) est indispensable chez le patient drépanocytaire : 5 mg/jour au long cours, 10 mg/jour au cours des CVO et de la grossesse.

#### **IV-5) Fer**

Le problème est le plus souvent celui d'une surcharge martiale liée aux transfusions itératives et à l'hémolyse chronique. Une microcytose n'est pas synonyme d'une carence martiale, elle peut être la conséquence d'une alpha ou bêta thalassémie associée, ou du génotype SC. En cas d'aggravation de l'anémie ou de règles abondantes, on peut facilement évaluer les stocks en fer par le dosage de la ferritinémie à distance d'une crise. Il est indiqué de supplémenter en fer les femmes ayant une ferritinémie inférieure à 20 µg/L et au cours de la grossesse si la ferritinémie est inférieure à 50 µg/L. La carence en fer, même si elle est rare chez le drépanocytaire doit être recherchée (ferritinémie) en cas de réponse inadéquate à l'HU. En revanche, il ne faut pas substituer les patients qui bénéficient d'un programme de saignées thérapeutiques dont le but est de provoquer la carence pour diminuer l'hématocrite et la viscosité sanguine (souvent dans les formes SC).

#### **F. Prise en charge dans le monde**

La lutte contre la drépanocytose figure depuis 2009 parmi les priorités de l'OMS pour la zone Afrique et occupe le quatrième rang dans les priorités en matière de santé publique mondiale, après le cancer, le sida et le paludisme.

La drépanocytose a été reconnue comme une priorité de santé publique par l'Union africaine, l'UNESCO et les Nations-Unies au milieu des années 2000. Enfin, organisée par l'APIPD (Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose), la semaine de sensibilisation à la maladie inclut depuis 2009 une date clé à savoir le 19 juin qui correspond à la JMLC (Journée Mondiale de Lutte Contre la Drépanocytose).

#### **G. Prise en charge en France**

Depuis 2004, la drépanocytose est reconnue comme une des priorités de santé publique avec des objectifs de réduction de la mortalité et d'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des patients drépanocytaires. Ainsi une filière de soins des maladies constitutionnelles des globules rouges, présente sur l'ensemble du territoire national métropolitain et DOM-TOM, a été créée.

Elle s'appuie sur 2 centres de référence, 13 sites constitutifs, 46 centres de compétence, des laboratoires de diagnostic approfondi et les associations de patients et a pour objectif principal de développer des actions autour du diagnostic, du suivi et de la prise en charge des patients.

Des protocoles de diagnostic et de prise en charge des patients drépanocytaires ont été édités en France par la Haute Autorité de Santé (HAS). Ils comprennent des recommandations concernant la prise en charge et le suivi, de la naissance jusqu'à l'âge adulte, des enfants chez lesquels un syndrome drépanocytaire majeur a été dépisté à la naissance.

Un dépistage ciblé de la drépanocytose chez les nouveau-nés originaires des pays ou des régions à forte prévalence de la maladie a été généralisé à l'ensemble du territoire national (DOM/TOM et France métropolitaine) depuis 2000. Malgré la mise en place de ce dépistage, le diagnostic peut être fait à l'occasion d'une complication et est à suspecter chez un enfant originaire d'une zone de forte prévalence (23).

Ce dépistage néonatal de la drépanocytose, maladie génétique la plus fréquente en France, permet un diagnostic précoce de toutes les formes de syndromes drépanocytaires majeurs (homozygote S, hétérozygote composite S/bêta-thalassémie ou S/C). Il n'est utile que lorsqu'il s'inscrit dans un système de soin organisé pour la prise en charge efficace des enfants atteints (24).

L'objectif principal du dépistage néonatal de la drépanocytose est de repérer les patients atteints de Syndrome Drépanocytaire Majeur pour instaurer une prise en charge appropriée dès l'âge de 2 mois.

Le résultat du dépistage néonatal doit être confirmé par une analyse de l'hémoglobine sur un prélèvement veineux de l'enfant qui sera réalisé lors de la première consultation d'annonce avec le pédiatre référent de la maladie. Il est également indispensable d'étudier l'hémoglobine des parents, afin de faire le diagnostic différentiel entre un SDM de type S/S ou S/ $\beta$ 0 thalassémie ou, encore d'une association S/PHHF. Les prélèvements de contrôle doivent être adressés à des laboratoires spécialisés disposant des techniques adéquates et connaissant bien les anomalies de l'hémoglobine (24).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié une lettre d'accompagnement pour le dépistage néonatal de la drépanocytose avec les recommandations à suivre pour les échantillons et l'interprétation des résultats (30).

## **H. Prise en charge à Madagascar**

### **I. Présentation de l'île de Madagascar**

L'île de Madagascar s'étend à l'Est de l'Afrique dont elle est séparée par les 400 kilomètres du canal du Mozambique. Quatrième île du monde par sa superficie (590 000 km<sup>2</sup>), elle mesure 1 580 kilomètres du Nord au Sud et 570 kilomètres d'Est en Ouest dans sa partie la plus large. Pays tropical dans son ensemble, l'île présente des reliefs complexes composés des Hautes Terres centrales, d'une côte orientale étroite et, à l'ouest, de grandes plaines déboisées et d'une côte dominée par le sable et les mangroves (Figure 25).





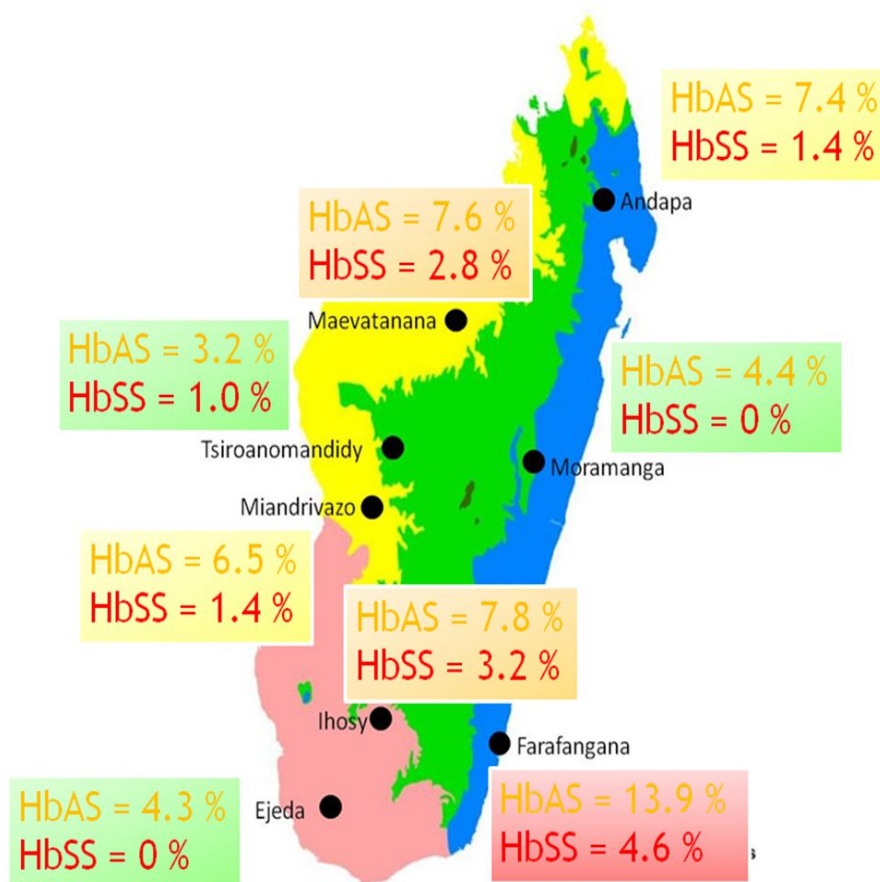
Figure 24 : Carte de l'île de Madagascar (31)

## II. Historique de la drépanocytose à Madagascar

La drépanocytose est nommée en Malgache à partir de la forme du globule rouge, ainsi on l'appelle cellule en virgule : « faingosela » : faingo = virgule donc fait référence à la forme en faucille et sela = cellule pour le globule rouge.

La drépanocytose a été décrite pour la première fois à Madagascar, en 1954 par Sangrain puis en 1956 par Gavarino qui mentionne l'origine de la maladie et en 1959, Grellier et Roger pratiquent sur les hauts plateaux et le côté Sud -Est de l'île des tests de falciformation chez des patients drépanocytaires. En 1977, Rakotoarimanana, enseignant chercheur à la Faculté de Médecine d'Antananarivo, publie une série de travaux sur l'hémoglobine S. En 2007, des travaux de l'Institut Pasteur de Madagascar montre que sur l'île la prévalence globale de la drépanocytose se repartie en trois zones distincts (Figure 22) :

- Zones de forte endémicité : Vatovavy Fitovinany, Atsimo Atsinanana, Amoron'i Mania,
- Zones de moyenne endémicité : Atsinanana, Analanjirofo, Sava,
- Zones de faible endémicité : Diana, Boeny, Sofia, Analamanga.



**Figure 25: Répartition géographique de la prévalence de la drépanocytose à Madagascar (9)**

### **III. Les différents acteurs de la prise en charge de la drépanocytose à Madagascar**

#### **III-1) Lutte Contre la Drépanocytose à Madagascar (LCDM)**

##### III-1-1) Historique de l'association

*«Fille d'un drépanocytaire, d'origine malgache, j'ai vécu avec la drépanocytose toute mon enfance sans avoir mis un nom sur la maladie, mais consciente de la souffrance et de la douleur qu'elle occasionnait. Après que l'on ait diagnostiqué la maladie chez ma fille, à l'âge de 2 ans il y a quelques années, j'ai décidé de me battre pour que des familles, des mères, des malades n'aient plus à vivre l'enfer de l'ignorance»,*  
 Pascale Tuseo Jeannot fondatrice de la LCDM.

Ainsi en 2005, à l'initiative de cette mère et de sa fille drépanocytaire et de 2 femmes médecins les docteurs Zanamiarana Andriambao Damasy et Johanita Ndahimananjara, l'ONG LCDM France a été créée à Madagascar afin de mieux faire connaître la drépanocytose, maladie génétique la plus fréquente dans le monde et présente à Madagascar. C'est également la première ONG Internationale, composée majoritairement de malades et de leur famille.

### III-1-2) Partenariat de l'association

La réalisation des activités de l'ONG LCDMF à Madagascar est possible, grâce au soutien financier de la fondation Sanofi Espoir, la Fondation Pierre Fabre, la ville de Villebon sur Yvette, de dons privés et les apports financiers et logistiques des membres et bienfaiteurs de LCDMF, de l'OMS (bureau Madagascar), de Sanofi Pasteur du groupe vaccination (Madagascar), des Laboratoires Lartics et du RAFT (Réseau Africain francophone de Télémédecine) pour le suivi en télémédecine et un soutien et partenariat institutionnel de la part du Ministère de la Santé Publique de Madagascar. De plus, sans le Centre de Référence des syndromes drépanocytaires majeurs de Marseille (Med Hem), aucun dépistage néonatal n'aurait pu être réalisé à Madagascar.

LCDM France coordonne et organise toutes ses actions en partenariat avec le Ministère de la Santé Publique de Madagascar, la Direction Internationale de la Principauté de Monaco, la Direction de la Protection des Personnes Vulnérables (DPPV), l'OMS Madagascar, la fondation Pierre Fabre, le programme PNLUD (Programme National de Lutte contre la Drépanocytose), et SOLIMAD© et SOLIMAD SOCIETY dont l'action sera détaillée ci-dessous.

Sollicitée en 2011 par l'association LCDMF pour soutenir son engagement contre la maladie, la fondation Pierre Fabre y a répondu favorablement. Deux raisons à cela : tout d'abord, elle combat la drépanocytose en Afrique depuis 2005 ; ensuite, elle s'investit déjà dans la « Grande Ile, » sur le volet de la formation des professionnels du médicament. En effet la fondation Pierre Fabre poursuit son implication au profit de la qualité de la formation. Son objectif est ainsi de contribuer à l'amélioration des indicateurs de la Santé publique malgache.

La fondation accorde ainsi, dès 2012 et pour deux ans, son soutien financier à un programme articulé autour du dépistage et de la prise en charge des patients, de la formation du personnel médical, de la création d'un centre spécialisé dans la région de Manakara, et de la sensibilisation du grand public sur la drépanocytose.

Bien que son partenariat avec LCDMF se soit achevé fin 2013, la Fondation Pierre Fabre poursuit la lutte contre la drépanocytose à Madagascar à travers un programme multipays, aux moyens renforcés. De son côté, LCDMF compte intensifier son action et développer, à plus long terme, un plateau technique permettant de réaliser des greffes de cellules souches hématopoïétiques, et ainsi de traiter la maladie de façon radicale.

### III-1-3) Objectifs et différentes actions menées

Depuis 7 ans, la fondation Sanofi Espoir est partenaire de l'association LCDMF qui lutte contre la drépanocytose à Madagascar, à travers un programme de prévention, d'information, d'éducation sur la prise en charge au quotidien de la drépanocytose à Madagascar, par l'association LCDMF, avec 3 objectifs principaux :

- Faciliter l'accès des populations exposées à un diagnostic et à un traitement sur la drépanocytose efficace,
- Continuer et pérenniser un travail de terrain efficace et élaboré, d'éducation, d'information et de prévention sur la drépanocytose,
- Dépister, et aider à dépister les personnes à risque dans les zones et districts sensibilisés, en collaboration avec les autorités locales et les Institutions.

En 2011, LCDMF a permis la prise en charge de 4 567 malades et leur famille tous les mois et la formation de 1 087 médecins et agents communautaires.

Le programme SOLIMAD® avec Nadège Anelka, co-Fondatrice, est un programme transversal qui regroupe toutes les actions, acteurs, projets en faveur de la prise en charge de la drépanocytose et de l'accès aux soins à Madagascar.

SOLIMAD© permet d'avoir un programme et des actions pérennes à court, moyen et long termes. Intégrant aussi une partie « Lucrative» qui est SOLIMAD SOCIETY© dont l'objectif est de pouvoir créer des activités génératrices de revenus, des projets de commerce équitable et de développement durable afin de rendre le programme autonome et permettre un accès aux soins des régions ciblées. Grâce à la mise en place de ce programme, le premier centre de référence de la prise en charge de la drépanocytose dans l'Océan Indien a ouvert ses portes le 15 janvier 2013 à Manakara.

De plus, tous les programmes en faveur de la politique d'assainissement et de l'accès à l'eau permettent une meilleure prise en charge des patients drépanocytaires, l'eau étant une des premières thérapies dans la prise en charge de la drépanocytose.

L'éducation à l'hygiène au quotidien est également un axe fort. Tous les programmes et acteurs sociaux en charge de ces activités sont prioritairement concernés pour véhiculer et renforcer ces recommandations auprès des enfants scolarisés et des communautés. Notons que tous les enfants Malagasy ne sont malheureusement pas scolarisés à ce jour faute de moyens financiers.

LCDMF a mis en place depuis 2005, un programme d'information, d'éducation de prévention et surtout de communication autour de la drépanocytose à Madagascar, en partenariat avec le Ministère de la Santé Publique et très rapidement rejoint par l'OMS Madagascar depuis 2008. Très rapidement et grâce à la pertinence de ces actions de terrains, aux plaidoyers présentés par LCDMF en faveur de la reconnaissance de la drépanocytose comme priorité de santé publique à Madagascar, la drépanocytose fait désormais partie intégrante du programme du Ministère de la santé Publique à Madagascar et rattaché au Service de Protection aux Personnes Vulnérables. Plusieurs actions ont également élaborées et réalisées :

- Mise en place du premier programme transversale sur la prise en charge de la drépanocytose à Madagascar : SOLIMAD©1; Ce programme apolitique permet ainsi de continuer à réaliser les actions malgré l'instabilité politique et économique que connaît le pays depuis Janvier 2009.

- Organisation et réalisation du premier colloque International de l'Océan Indien en faveur de la prise en charge de la drépanocytose (Madagascar). A l'issue de ce colloque, une table ronde multidisciplinaire des responsables institutionnels présents et invités a été organisée. Son objectif principal était d'apporter les financements nécessaires à l'Etat malgache (programme drépanocytose), afin qu'il puisse prendre en charge la drépanocytose, en partenariat avec l'association LCDM France,
- Accès aux soins aux drépanocytaires dépistés par la mise en place des médecins référents et antennes de l'ONG dans les régions sensibilisés (antibiothérapie, antalgique et acide folique),
- Mise en place du système Open MRS (suivi des patients drépanocytaires en réseau et en ligne sécurisée),
- Formations des médecins et des paramédicaux via des enseignements postuniversitaires,
- Réalisation et création du premier guide de prise en charge de la drépanocytose à Madagascar,
- Campagne d'IECC (Informer, Eduquer, Communiquer, Changement de comportement) - Prévention et Sensibilisation,
- Réalisation des premiers spots et clip de sensibilisation en faveur de la drépanocytose,
- Campagne de dépistage pour tout public,
- Campagne de dépistage néonataux,
- Prise en charge et évacuation sanitaire (au niveau national) vers les infrastructures mieux équipées des drépanocytaires dépistés et nécessitant une prise en charge en chirurgie urgente et ou nécessitant un suivi spécifique (AVC, Nécrose ...),

- Mise en place du premier centre de référence sur la prise en charge de la drépanocytose dans l'Océan Indien, Manakara, Madagascar (Sud Est, zone de prévalence élevée de la drépanocytose),
- Participation aux différents ateliers de travail en faveur du programme national de lutte contre la drépanocytose organisée par le Ministère de la Santé Publique, l'OMS et les institutions partenaires,
- Organisation et participation aux différents congrès internationaux en Afrique et en Europe en lien avec la drépanocytose,
- Organisation, élaboration et réalisation de plusieurs ateliers de travail en partenariat avec le ROFSED (Réseau Ouest Francophone de Soins aux Enfants Drépanocytaires), Necker Enfants Malades, membre du conseil d'administration ;
- Tenue d'une permanence d'écoute, d'information de prévention d'éducation et d'orientation au Centre d'Information et de Dépistage de la Drépanocytose de Paris (13ème arrondissement) en partenariat avec la mairie de Paris.

Grâce au financement de La fondation Pierre Fabre et complété par l'aide d'urgence de l'association Cordons de vie, les traitements mensuels (antibiotiques, antalgiques acide foliques) et autres consommables nécessaires en cas d'hospitalisation sont financés par l'ONG LCDMF et ses partenaires au bénéfice des drépanocytaires.

Mieux sensibiliser au quotidien c'est également sensibiliser au dépistage. Grâce à la fondation Pierre Fabre, 3 appareils de dépistages en électrophorèse de l'hémoglobine ont été financés dans les régions suivantes en deux ans : Maroantsetra (pour Analanjirofo), Toamasina (Atsinanana), Tolagnaro – Fort Dauphin (pour la région de Anosy).

De plus la DCI (Développement et Coopération Internationale) de Monaco a permis le financement d'un appareil de dépistage en 2012 à Sambava (pour la région de SAVA). Toutefois compte tenu des lourdeurs administratives liées à l'attribution des fonds au sein du Ministère de la Santé Publique de Madagascar, cet appareil de dépistage n'a pu être livré à Sambava qu'au mois de Juillet 2013, au cours d'une formation et d'une supervision, financée par LCDMF.



En 2005 seulement 2 instituts à Madagascar avaient les appareils de dépistage d'anomalies de l'hémoglobine par électrophorèse: l'Institut Pasteur de Madagascar et l'hôpital HJRA (Antananarivo). En 2013, 7 régions en sont équipées.

De plus, des protocoles de dépistage ont été mis en place et les appareils de dépistage ont été regroupés afin de rentabiliser au maximum leur utilisation.

Des conventions de partenariat et de prise en charge ont été signées par les partenaires locaux en ce qui concerne les appareils financés et livrés par LCDMF.

Un tarif négocié unique équivalent à 15 milles Ariary ou 5,26€ au lieu de 70 milles Ariary ou 24,56€ permet d'augmenter l'accessibilité du dépistage, sachant que le salaire de base est de 30€ en moyenne à Madagascar.

Mais le nombre croissant des drépanocytaires dépistés entraîne forcément des lacunes au niveau de la prise en charge surtout pour les secteurs hospitaliers, fautes de plateau techniques, matériels mais aussi de personnels de santé formés en nombre suffisant.

La transfusion fait également partie des traitements des drépanocytaires. Or le circuit des transfusions et la sécurité transfusionnelle ne sont pas toujours respectés surtout dans les secteurs publics faute de moyens logistiques et de sensibilisation de la population pour le don du sang.

En juin 2013, grâce au financement de la fondation Pierre Fabre, l'ONG LCDMF a pu financer plus de 500 poches de transfusions sanguines. Malheureusement et malgré la régularité des documents et le paiement des taxes inhérentes à ce genre d'envoi, l'ONG LCDMF a dû « payer plus de 1500 euros » exigés pour que les poches de transfusion puissent être envoyées en urgence auprès des centres de santé, dans toute l'île. L'expédition des poches de transfusion s'est déroulée directement depuis le fournisseur au destinataire à Madagascar, c'est-à-dire LCDMF à Antananarivo.

### **III-2) Institut Européen de Coopération et de Développement**

Madagascar est un pays phare pour l'Institut Européen de Coopération et de Développement (IECP) qui y met en œuvre des projets emblématiques depuis 1989 et y concentre près de 18% de son activité globale : depuis 10 ans, il développe des réponses aux besoins éducatifs des enfants et jeunes ruraux des hauts plateaux de Fianarantsoa avec le programme CERES, qui accompagne les enfants du collège au baccalauréat, et de l'école hôtelière « La Rizière ». Depuis 2014, en partenariat avec l'Institut Malgache de Recherches Appliquées (IMRA), l'association de patients LCDM et l'hôpital universitaire HJRA (le plus grand de Madagascar), l'IECD adapte son programme d'amélioration de la prise en charge des malades atteints de drépanocytose. En 2016, il a été étendu à 4 villes supplémentaires, notamment sur la côte est de l'île, où la maladie est le plus présente.

En 2011, le Programme National de Lutte contre la Drépanocytose a été élaboré à Madagascar afin d'améliorer la prévention et la prise en charge intégrée de la maladie. Si la formation initiale du personnel soignant a été améliorée, ils manquent souvent de matériel et les soins, estimés à 200 dollars par malade et par an et restant à la charge des familles.

La première phase du projet (2014-2017), qui s'inscrit dans un programme multi-pays, a permis de s'appuyer sur l'expérience de l'IECD. Une plateforme Drépanocytose Madagascar a été créée et regroupe et coordonne les acteurs locaux, un circuit de dépistage opérationnel et fiable a été mis en place, la formation du personnel et des protocoles de prise en charge des patients ont été initiés, la population a été sensibilisée afin de réduire l'exclusion sociale des drépanocytaires. Ceci a permis d'initier une dynamique auprès des partenaires de santé et des autorités avec des actions pilotes et a inclus Madagascar dans la dynamique du REDAC (Réseau d'Etude sur la Drépanocytose en Afrique Centrale).

La deuxième phase du projet (2018-2020) vise à consolider les activités, renforcer les partenariats et mesurer les effets de la prise en charge précoce.

Le dialogue avec les autorités portera également sur l'intégration de certains soins essentiels aux drépanocytaires dans le panier de soins couvert par la couverture sanitaire universelle dont la phase pilote menée par le Ministère de la Santé malagasy démarre en 2018.

#### III-2-1) Objectif général et spécifiques

- Contribuer à la réduction de la mortalité liée à la drépanocytose à Madagascar et améliorer les conditions de vie des malades.
- Améliorer durablement l'accès des drépanocytaires à des soins adaptés
- Renforcer l'intégration sociale des drépanocytaires
- Pérenniser l'action en faveur des drépanocytaires par la capitalisation d'expériences, l'échange de bonnes pratiques au niveau régional et le plaidoyer auprès de l'État malgache.

#### III-2-2) Bénéficiaires directs

- 1.700 drépanocytaires suivis et leurs familles, 18.600 mères sensibilisées, 18.600 nouveau-nés et très jeunes enfants dépistés gratuitement
- 500 personnels de santé, 8 médecins référents, 50 agents de relais communautaires formés
- 6.000 écoliers, lycéens, étudiants, enseignants et 18.000 personnes (grand public) sensibilisés
- 2 partenariats avec la société civile locale renforcés (IMRA et LCDM)
- 20 structures de santé (Structures Référentes) et autres établissements de santé appuyés
- 8 antennes de l'association de patients LCDM concernées
- Autorités sanitaires malgaches

#### III-2-3) Bénéficiaires indirects

- Structures de santé et environ 8.000 patients
- Les drépanocytaires d'autres régions bénéficieront aussi indirectement du projet grâce au renforcement des capacités de l'association LCDM qui couvre tout le territoire.

#### III-2-4) Résultats attendus

- Les professionnels de santé sont formés au diagnostic de la maladie, à sa prise en charge et au suivi des patients,
- Les nouveau-nés et les enfants de moins de 5 ans sont dépistés systématiquement selon des critères fixés,
- Les drépanocytaires bénéficient d'une prise en charge médicale de meilleure qualité,
- Les communautés locales et le grand public sont mieux informés sur la maladie et les drépanocytaires sont moins stigmatisés,
- La continuité du programme national de lutte contre la drépanocytose est renforcée par les actions de plaidoyer et le partage des bonnes pratiques,
- Les compétences des partenaires sont renforcées.

#### III-3) Les partenaires locaux de l'IECD

Initialement implanté dans 4 agglomérations, le programme a été étendu dans 4 villes supplémentaires en 2016. Dans chacune des 8 villes, un médecin référent en lien avec l'association locale de patients est responsable de la prise en charge médicale et de la sensibilisation. « Disponibles 24h sur 24, ils sont très proches des familles » dit Monique Razafinimanana, médecin coordinateur de LCDM.

En parallèle, une campagne de sensibilisation dans les écoles, dans les médias et auprès du grand public permet de rappeler régulièrement les messages clés sur la drépanocytose : le mode de transmission, l'importance de connaître son statut et la possibilité de vivre avec la drépanocytose.

#### III-4) L'IMRA : Institut Malgache de Recherche Appliquée

Tout commence dans les années 50 avec le Madécassol®. Le Professeur Albert Rakoto Ratsimamanga est alors chercheur au CNRS à Paris. Conscient de la valeur de la flore endémique de son île natale et de la valeur des thérapies traditionnelles, il constitue le pont entre ces 2 mondes. Il met au point, à partir de la Centella asiatica un cicatrisant efficace qui sera dénommé le Madécassol® et vendu partout dans le monde. C'est avec l'argent des royalties qu'il va fonder en 1957 l'IMRA.

Grâce à la mise au point de ce médicament en 1942, conjointe avec le botaniste français Pierre Boiteau, et à ses retombées financières, l'IMRA put être créé en 1957. Cette fondation, outre le concours des deux hommes, ne doit pas éclipser la présence de la femme du docteur, Suzanne Rakoto-Ratsimamanga.

Légende vivante autant grâce à son implication en politique (fondateur du Mouvement Démocratique de la Rénovation Malgache, MDRM) que pour ses recherches scientifiques, le Professeur Albert Rakoto Ratsimamanga a mis en évidence au niveau scientifique les vertus de nombreuses plantes, pour guérir ou lutter contre des maladies très graves (Figure 23). On notera ainsi un anti-paludéen, une plante contre l'hypertension et certaines formes de cancer et un antidiabétique (le premier d'original végétal). Il s'est éteint en 2001, à 93 ans.



**Figure 26 : Timbre à l'effigie du Pr. Rakoto Ratsimamanga (32)**

L'IMRA a survécu à son fondateur, et comporte aujourd'hui de nombreux laboratoires dédiés à la recherche et fabrication de médicaments. Le site d'Itaosy regroupe en outre un jardin botanique, une pharmacie, un musée et une bibliothèque. Les activités du laboratoire sont double : la recherche et l'enseignement académique, via l'encadrement des étudiants universitaires pour leurs travaux de recherche (au niveau national comme international).

Sur le plan de la recherche, le laboratoire pharmaco-clinique de l'IMRA s'attache à identifier et utiliser les plantes médicinales malgaches susceptibles de guérir ou d'améliorer la vie des patients atteints de maux graves. On citera ainsi le paludisme, les maladies bucco-dentaires, la drépanocytose, les pathologies cutanées et les zoonoses et parasitoses animales. Actuellement, l'IMRA a un sujet de recherche sur la drépanocytose et a découvert une plante médicinale pour traiter le symptôme de la drépanocytose mais le sujet en question est en cours de demande de brevet. Les informations sur cette découverte sont donc à ce jour confidentielles.

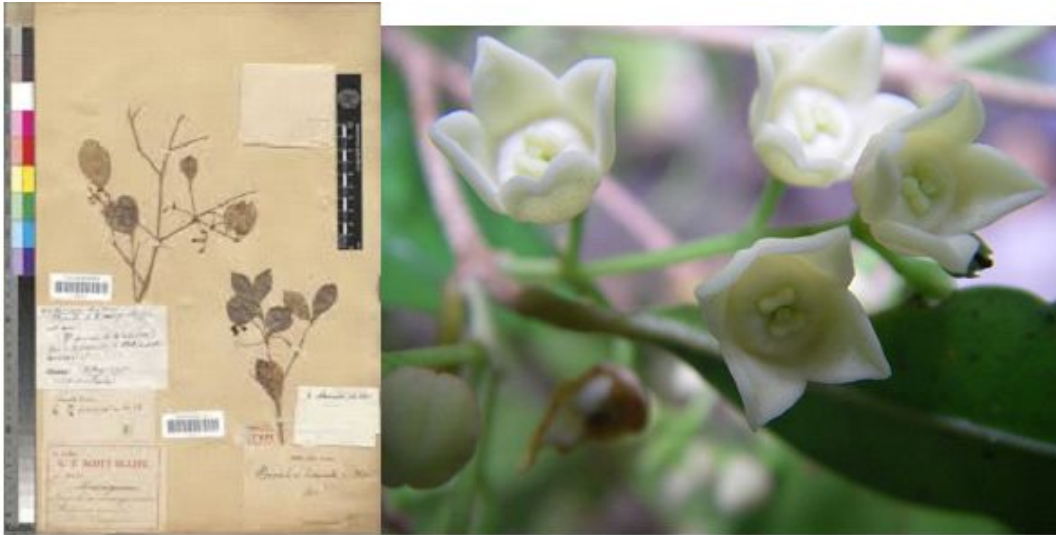
#### **IV. Phytothérapie et plantes traditionnelles**

Madagascar dont 62% du territoire sont couverts par la forêt constituent une zone de choix pour la recherche de nouvelles molécules. En effet, les forêts tropicales de Madagascar sont de vastes réservoirs d'espèces végétales susceptibles de fournir des molécules bioactives ou des molécules qui serviraient de matrice pour la synthèse des dérivés plus actifs. L'étude des plantes de ce pays est d'autant plus avantageuse qu'elle pourrait de par la localisation géographique, la composition des sols et les conditions climatiques, présenter une originalité pharmacognosique (33).

Partir des plantes connues traditionnellement pour leurs propriétés pharmacologiques pour identifier des nouvelles espèces bioactives par chimio-taxonomie, est une orientation très intéressante pour les pays en développement notamment pour ceux des régions tropicales qui possèdent une grande biodiversité. Cette stratégie constituerait une solution adaptée pour la promotion de la recherche scientifique sur la médecine traditionnelle africaine (33).

Une étude sur différentes plantes de Madagascar a permis d'identifier l'acide lunularique comme un piègeur efficace des radicaux libres et par conséquent des puissants inhibiteurs de la peroxydation lipidique. Un phytomédicament à base de ce composé pourrait assurer chez le drépanocytaire, la protection de la membrane en complétant les systèmes enzymatiques de défense de l'érythrocyte qui sont défailants. Il pourrait aussi stabiliser l'hémoglobine S, en augmentant son affinité pour l'oxygène et favoriser un meilleur apport d'eau au niveau érythrocytaire (33).

Une recherche phytochimique bio-guidée a permis de mettre en évidence pour la première fois les effets anti-drépanocytaires de l'acide lunularique isolé de *Noronhia divaricata* (plante endémique de Madagascar) (Figure 28) En complément à cette étude, un nouveau test pour le criblage de sangs drépanocytaires destinés aux essais pharmacodynamiques a été développé et validé (33).



**Figure 27 : Photographie de *Noronhia divaricata* (34)**

Les avantages d'un remède traditionnel amélioré sont nombreux par rapport à l'administration des molécules pures notamment, les possibilités d'acheter à moindre coût les extraits standardisés réalisés localement. De plus, les extraits standardisés, contrairement aux médicaments issus des industries biopharmaceutiques, contiennent de très nombreux composés chimiques pouvant agir en synergie ou sur des multiples cibles à la fois (33).

## Conclusion

---

La drépanocytose est une maladie héréditaire liée à une anomalie qualitative de l'hémoglobine. L'hémoglobine est la partie du globule rouge qui transporte l'oxygène à travers le corps. La drépanocytose survient lorsque les gènes responsables de la production d'hémoglobine hérités des deux parents sont défectueux. La drépanocytose est liée à toute une variété de complications et à une espérance de vie réduite.

Le rôle du pharmacien repose sur l'accompagnement des patients drépanocytaires à travers leur demande à la pharmacie et leur orientation vers les différents organismes adéquats pour une bonne prise en charge. Une demande pour un antalgique pour un enfant drépanocytaire doit alerter le pharmacien, en connaissant le risque encouru par ce patient pour les infections ; lors d'un déplacement ou voyage, il se doit de rappeler l'actualisation des vaccins, de conseiller une trousse de premier secours avec les antalgiques, anti-diarrhéique, anti-moustiquaire, pansements, antiseptique, etc, Il doit également inviter le patient à revenir pour évoquer d'autres questions qu'il se pose et lui permettre de se dire qu'il n'est pas seul dans son quotidien avec cette maladie. Il doit prendre le temps d'expliquer les traitements au patient et l'intérêt de l'observance pour diminuer la venue des crises, de rappeler les différents règles hygiéno-diététiques : bien s'hydrater, éviter le froid et l'altitude, manger équilibrer, pratiquer des exercices physiques adéquats.

En France, la drépanocytose est dépistée systématiquement à la naissance et la majorité des patients bénéficient d'une prise en charge adaptée. Bien que les soins et les médicaments restent les mêmes partout, à Madagascar, les patients sont soutenus surtout par des aides fournies par des associations en partenariat avec des organismes étrangers. Sachant qu'il n'y a pas de sécurité sociale à Madagascar, les patients reçoivent leurs médicaments et leurs soins grâce à la mobilisation de fonds au travers des plaidoyers. L'amélioration de la prise en charge des patients à Madagascar nécessite la généralisation d'un système de dépistage néonatal, des centres spécialisés de prise en charge, la délivrance à moindre coût des médicaments nécessaires et la gratuité des examens complémentaires de suivi même si d'importants progrès ont été réalisés ces dernières années.



## Références bibliographiques

---

1. Renaudier P. Physiopathologie de la drépanocytose. *Transfusion Clinique et Biologique*. nov 2014;21(4;5):178;181.
2. Hierso R. Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la drépanocytose : crises vaso-occlusives , taux d'anticorps anti-bande 3 et oxydation du globule rouge [Docteur de l'université des Antilles et de la Guyane Spécialité : Sciences de la vie]. Université des Antilles et de la Guyane Faculté de Sciences exactes et naturelles; 2015.
3. m. hela. La drépanocytose. 2007.
4. Lamarre Y. Implication de l'hémorhéologie dans la physiopathologie de la drépanocytose [Docteur de l'université des Antilles et de la Guyane Discipline : Sciences de la vie]. [l'Université des Antilles et de la Guyane]: Université des Antilles et de la Guyane Faculté de sciences exactes et naturelles; 2013.
5. Charrin E. Etude des mécanismes impliqués dans l'inflammation, le stress oxydant et le métabolisme de l'oxyde nitrique chez des souris transgéniques drépanocytaires : approches sportive et pharmacologique [Doctorat]. l'Université Claude Bernard Lyon 1 Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé ED 205; 2016.
6. Encyclopaedia Britannica, Inc. sickle cell anemia. In. Disponible sur: <https://www.britannica.com/media/full/topic/542875/160694>
7. Drepanocytose. La répartition mondiale de la drépanocytose. In 2011. Disponible sur: [https://www.drepanocytose.org/drepanocytose\\_definition.htm](https://www.drepanocytose.org/drepanocytose_definition.htm)
8. Mattioni S, Stojanovic KS, Girot R, Lionnet F. La drépanocytose en France. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2016;2016(481):61–66.
9. Guide définitif PEC drépanocytose. 2012.
10. Rectorat Guadeloupe. La drépanocytose,dossier complet sur la maladie, intervention au lycée de Pointe Noire. Disponible sur: [https://pedagogie.ac-guadeloupe.fr/sciences\\_vie\\_et\\_terre/drepanocytose\\_dossier\\_complet\\_sur\\_maladie](https://pedagogie.ac-guadeloupe.fr/sciences_vie_et_terre/drepanocytose_dossier_complet_sur_maladie)
11. Medkour T. Modélisation Mathématique et Simulation Numérique de la Polymérisation de l'Hémoglobine Drépanocytaire. Université Paris XII; 2008.
12. Ecole Payen Bacquet P. La circulation sanguine. 2017.
13. slideplayer. L'érythropoïèse [Internet]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/1748486/>

14. Barrère J. La famille multigénique des globines. In Lycée Paul Louis Courier, Tours): Institut national de recherche pédagogique; 2005. Disponible sur: <http://accs.ens-lyon.fr/biotic/evolut/mecanismes/globines/html/synthese.htm>
15. m.20-bal.com. L'hémoglobine, dans le globule rouge ou dans le plasma, a la particularité de s'auto-oxyder ou de s'oxyder sous l'action de différents agents chimiques [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://m.20-bal.com/doc/4398/index.html>
16. Dupont A. Drépanocytose. 2018.
17. Baltyde K-C. Implication de la voie adénosine/adénosine récepteur A2B dans les mécanismes physiopathologiques de deux manifestations drépanocytaires : l'hémolyse et le priapisme [Docteur université des Antilles]. Université des Antilles / Faculté des Sciences Exactes et Naturelles; 2016.
18. Encyclopédie Orphanet Grand Public. In 2011. Disponible sur: [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf)
19. A H. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. Publié par Elsevier Masson SAS. 2015;
20. Association de soutien aux drépanocytaires en Mauritanie. 2002.
21. Lutte Contre la Drépanocytose Madagascar-Solimad [Internet]. Disponible sur: [www.drepanocytose-madagascar.org](http://www.drepanocytose-madagascar.org)
22. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte: actualisation 2015. *La Revue de Médecine Interne*. 2015;36(5):5S3–5S84.
23. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Haute Autorité Santé. 2005;32.
24. Elsevier Masson S. Dépistage néonatal de la drépanocytose. *Revue Francophone des laboratoires*. avr 2016;(481):7.
25. Comment élever un enfant ayant la drépanocytose. Assurance Maladie ; Association Française Pour le Dépistage et la Prévention de l'Handicap des Enfants;
26. Enjeux et difficultés de la relation entre soignants et patients drépanocytaires au cours de la crise douloureuse aiguë. Elsevier Masson SAS. 2016;(La Revue de médecine interne 37 (2016) 111–116):6.
27. J.-B. Arlet. Une nouvelle ère thérapeutique dans la drépanocytose. :3.
28. addmedica. Siklos: Guide d'information destiné au corps médical. ANSM; 2017.
29. F. Bernaudin MK. Dans la drépanocytose, la greffe est-elle une alternative à l'impasse transfusionnelle ? Elsevier Masson SAS. 2017;5.
30. ANSM. Lettre accompagnement dépistage natal. 2018.

31. Bodiou H. Étude Ethnopharmacologique des plantes traitant les maladies respiratoires aiguës à Tampolo (Madagascar), dans le cadre de l'association AVERTEM. Université de Lille 2; 2013.
32. IMRA, Institut Malgache de Recherches Appliquées [Internet]. Disponible sur:  
<https://annuaire.mg/imra/>
33. Ngbolua Koto -Te-Nyiwa JP. Evaluation de l'activité anti-drépanocytaire et antipaludique de quelques taxons végétaux de la R.D. Congo et de Madagascar. 2011.
34. Rakotova G, Rabevohitra AR, Collas de Chatelperron P, Guibal D, J G. Atlas des bois de Madagascar. Quae Ciad; 2012. 413 p.



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : RASSOLOUBI, IMA TSANTA INE : DGP25K02UA2

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 03 / 06 / 2019 à 18.h.15 Amphithéâtre ou salle : PAULING

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

*afw*

Avis du directeur de thèse

Nom : DUPONT

Prénom : Annabelle

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 23/04/2019

Signature: *AD*

Avis du président du jury

Nom : DUPONT

Prénom : Annabelle

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 23/04/2019

Signature: *AD*

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen  
*B. Décaudin*  
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2018/2019

**Nom : RASOLOFONIRINA**  
**Prénom : Tsanta Nelin-tsaotra**

**Titre de la thèse :** Données actuelles sur la drépanocytose et comparaison de la prise en charge à Madagascar et en France

**Mots-clés :** Drépanocytose, prise en charge en France, Madagascar, accès aux soins, maladie génétique, prévention, conseils, éducation, innovations thérapeutiques

---

**Résumé :**

La drépanocytose, aussi appelée anémie falciforme, est une maladie héréditaire caractérisée par une anomalie qualitative de l'hémoglobine contenue dans les hématies. Très répandue dans le monde, son diagnostic et sa prise en charge doivent se faire le plus tôt possible pour éviter de graves complications (anémies, infections bactériennes, accidents vasculaires occlusifs, ...). En France, elle est dépistée systématiquement à la naissance et la majorité des patients bénéficient d'une prise en charge adaptée et reçoivent les soins médicaux et thérapeutiques par des équipes multidisciplinaires pour vivre quotidiennement avec la drépanocytose.

Bien que les soins et les médicaments restent les mêmes partout, à Madagascar, les patients sont soutenus surtout par des aides fournies par des associations en partenariat avec des organismes étrangers. Sachant qu'il n'y a pas de sécurité sociale à Madagascar, les patients reçoivent leurs médicaments et leurs soins grâce à la mobilisation de fonds au travers des plaidoyers. L'amélioration de la prise en charge des patients à Madagascar nécessite qu'un système de dépistage néonatal, des centres spécialisés de prise en charge, la délivrance à moindre coût des médicaments nécessaires et la gratuité des examens complémentaires de suivi soient généralisés, même si d'importants progrès ont été réalisés ces dernières années.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Annabelle Dupont, Professeur des universités – Praticien hospitalier, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s), Membre(s) extérieur(s) :**  
Liagre Stéphane, docteur d'état en pharmacie, pharmacie Liagre, Tourcoing  
Mantel Bernard, docteur d'état en pharmacie, pharmacie Mantel, Roubaix