

# TABLE DES MATIERES

<b>Remerciements .....</b>	<b>7</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>10</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>11</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>12</b>
<b>Table des illustrations .....</b>	<b>14</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>15</b>

---

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>16</b>
------------------------------	-----------

---

<b>II. GENERALITES SUR LA DREPANOCYTOSE .....</b>	<b>19</b>
---	-----------

---

<b>A. Le dépistage néonatal (DNN).....</b>	<b>19</b>
1. Historique et technique du DNN .....	19
2. Centre de référence en Guadeloupe: l'Unité transversale de la drépanocytose du CHU de Pointe à Pitre/Abymes .....	20
3. Missions des centres de référence de la drépanocytose .....	22
<b>B. Epidémiologie .....</b>	<b>23</b>
1. La drépanocytose dans le monde et en France .....	23
2. La drépanocytose en Guadeloupe .....	24
<b>C. Génétique .....</b>	<b>25</b>
1. Généralités sur l'hémoglobine .....	25
2. L'hémoglobine S .....	26
<b>D. Physiopathologie .....</b>	<b>27</b>
<b>E. Manifestations cliniques .....</b>	<b>30</b>
1. Drépanocytose homozygote SS .....	30
a) Histoire naturelle de la maladie .....	30
b) Complications aiguës .....	31
c) Complications chroniques .....	33
2. Particularités des syndromes hétérozygotes composites .....	34
a) Les thalasso-drépanocytaires $S\beta^0$ thalassémiques .....	34
b) Les hétérozygotes composites SC et $S\beta^+$ thalassémiques .....	34
c) Le trait drépanocytaire .....	34
<b>F. Manifestations biologiques .....</b>	<b>35</b>
1. Phase stable ou état de base .....	35
2. Phase de complication aiguë .....	35
<b>G. Rôle du médecin généraliste et prise en charge en ville .....</b>	<b>36</b>
1. Rôle du médecin généraliste .....	36
2. Conduite à tenir en cas de CVO en ville .....	37
3. Limiter les facteurs de risques de complications aiguës .....	38
4. Le risque lié à l'utilisation des corticoïdes .....	40

---

<b>III. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>41</b>
--	-----------

---

<b>IV. RESULTATS .....</b>	<b>46</b>
A. Généralités .....	46
B. Les caractéristiques générales des patients .....	46
C. Antécédents drépanocytaires des patients de l'étude .....	47
1. <i>Génotype</i> .....	47
2. <i>Données biologiques de base</i> .....	48
3. <i>Antécédents drépanocytaires</i> .....	48
4. <i>Autres antécédents médicaux et chirurgicaux</i> .....	51
D. Episode de complication vaso-occlusive post corticothérapie .....	51
1. <i>Prescription de la corticothérapie</i> .....	51
2. <i>Indications de la corticothérapie</i> .....	52
3. <i>Caractéristiques de la prescription de la corticothérapie</i> .....	53
4. <i>Caractéristiques de la complication vaso-occlusive</i> .....	54
5. <i>Données biologiques à l'admission</i> .....	56
6. <i>Un cas de patient décédé</i> .....	57
7. <i>Scores de Hebbel et caractéristiques de la corticothérapie en fonction du sexe</i> ..	58
8. <i>Scores de Hebbel et caractéristiques de la corticothérapie en fonction du génotype</i> ..	59
9. <i>Survenue d'un STA post corticothérapie</i> .....	60
10. <i>Transfert en réanimation post corticothérapie</i> .....	61
<b>V. DISCUSSION .....</b>	<b>62</b>
A. Les limites de l'étude .....	62
B. Les principaux résultats de l'étude .....	63
1. <i>Caractéristiques de la population</i> .....	63
2. <i>Les complications vaso-occlusives de nos patients</i> .....	63
3. <i>Importance de la sévérité de la maladie drépanocytaire sur la survenue de la complication et d'un STA</i> .....	64
4. <i>Importance du génotypage</i> .....	65
C. Les complications vaso-occlusives liées à l'utilisations des corticoïdes .....	66
1. <i>Utilisation des corticoïdes en pathologie aiguë</i> .....	66
2. <i>Utilisation des corticoïdes au long cours</i> .....	67
D. Physiopathologie .....	68
1. <i>Principe de cause à effet</i> .....	68
2. <i>Rôle de l'embolie graisseuse</i> .....	69
3. <i>Rôle de la leucocytose</i> .....	70
E. Expérimentation des corticoïdes dans le traitement des CVO ou des STA .....	72
F. Quelle démarche adopter avec les corticoïdes par voie générale ? .....	74
G. Qu'en est-il des corticoïdes locaux ou inhalés? .....	75
H. Perspectives envisagées .....	76
<b>VI. CONCLUSION .....</b>	<b>78</b>
Références bibliographiques .....	80
Annexes .....	84
Serment d'hippocrate .....	94
Demande d'imprimatur .....	95

# **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

## **❖ FIGURES/GRAPIQUES :**

- Figure 1 : structure de l'hémoglobine adulte : HbA .....	25
- Graphique 1 : évolution de l'hémoglobine en pré et post natal .....	26
- Figure 2 : mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose .....	26
- Figures 3 et 4 : globules rouges normaux et drépanocytaires en situation d'hypoxie .....	30
- Figure 5 : type d'hémoglobine des patients de l'étude .....	48
- Figure 6 : les prescripteurs de la corticothérapie .....	52
- Figure 7 : les indications de la corticothérapie .....	52

## **❖ TABLEAUX**

- Tableau 1 : critères de ciblage des nouveau-nés à risque de SDM en France métropolitaine .....	20
- Tableau 2 : composition du centre de référence maladie rare de la drépanocytose aux Antilles-Guyane .....	21
- Tableau 3 : incidence des différentes hémoglobinopathies en Guadeloupe .....	24
- Tableau 4 : dépistage de la drépanocytose en Guadeloupe .....	24
- Tableau 5 : caractéristiques biologiques des SDM .....	35
- Tableau 6 : indication d'hospitalisation pour un patient drépanocytaire adulte .....	38
- Tableau 7 : critères de gravité chez un patient drépanocytaire adulte .....	38
- Tableau 8 : médicaments à utiliser avec prudence chez les patients drépanocytaires .....	39
- Tableau 9 : données civiles des patients .....	47
- Tableau 10 : informations relatives à la maladie drépanocytaire .....	50
- Tableau 11 : sévérité de la drépanocytose en fonction du sexe et du génotype .....	51
- Tableau 12 : caractéristiques de la prescription de corticoïdes .....	53
- Tableau 13: caractéristiques de la complication vaso-occlusive .....	55
- Tableau 14 : comparaison de la biologie à l'état de base et à l'admission .....	56
- Tableau 15 : scores de Hebbel, administration et conséquences de la corticothérapie en fonction du sexe .....	58
- Tableau 16 : scores de Hebbel, administration et conséquences de la corticothérapie en fonction du génotype .....	59
- Tableau 17 : survenue d'un STA post-corticothérapie en fonction du sexe, du génotype, de la sévérité de la drépanocytose et de la dose de corticoïdes .....	60
- Tableau 18 : survenue d'un transfert en réanimation post-corticothérapie en fonction du sexe, du génotype, de la sévérité de la drépanocytose et de la dose de corticoïdes .....	61

## **❖ ANNEXES**

- Annexe 1 : dépistage de la drépanocytose en 2014 .....	85
- Annexe 2 : dépistage de la drépanocytose en 2014 .....	86
- Annexe 3 : fiche « pense-bête » de prise en charge des drépanocytaires adultes pour les médecins généralistes .....	87
- Annexe 4 : fiche de saisie pour le recueil de données .....	89
- Annexe 5 : score de sévérité décrit par Hebbel et al., modifié par Lee et al. ....	90
- Annexe 6 : compte rendu type d'un bilan annuel d'un patient drépanocytaire de l'UTD de Pointe à Pitre .....	93

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

- ADP : adénosine diphosphate
- AFDPHE : association français de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant
- AINS : antiinflammatoire non stéroïdien
- ATCD : antécédent
- ATP : adénosine triphosphate
- AVC : accident vasculaire cérébral
- CH : centre hospitalier
- CHU : centre hospitalier universitaire
- CRP : protéine C réactive
- CVO : crise vaso-occlusive
- DCI : dénomination commune internationale
- DNN : dépistage néonatal
- DOM-TOM : Départements et Territoires d'Outre-Mer
- EIQ : espace interquartile
- EPO : érythropoïétine
- EVA : échelle visuelle analogique
- GB : globule blanc
- GR : globule rouge
- Hb : hémoglobine
- HbA : hémoglobine A
- HbF : hémoglobine Foetale
- HbS : hémoglobine S
- HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
- HU : hydroxyurée
- IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- LDH : lacticodéshydrogénase
- NO : monoxyde d'azote
- ORL : Oto Rhino Laryngologie
- SDM : syndrome drépanocytaire majeur
- STA : syndrome thoracique aiguë
- URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé
- UTD : Unité Transversale de la Drépanocytose
- VGM : volume globulaire moyen

# I. INTRODUCTION

La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue en France et dans le monde. Dans les DOM-TOM et tout particulièrement en Guadeloupe, cette maladie représente un véritable enjeu de santé publique et est depuis 1984 dépistée de façon systématique chez les nouveaux nés, avec une incidence globale de 1/304 naissances. (1) (2)

La drépanocytose est une maladie autosomique récessive résultant d'une mutation ponctuelle du 6<sup>ème</sup> codon du gène β globine de l'hémoglobine situé sur le chromosome 11. La conséquence en est la formation d'une hémoglobine anormale; l'hémoglobine S (HbS) qui a pour propriété de polymériser en situation désoxygénée et d'entrainer la falcification des hématies (3). Ce mécanisme est à l'origine de manifestations vaso-occlusives et de l'hémolyse chronique avec anémie pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel. En France, l'âge moyen observé au décès est estimé à 40 ans pour une période d'étude de 2005 à 2008 d'après les données de l'HAS. (9)

Les patients drépanocytaires sont ainsi exposés à des crises vaso-occlusives aiguës, en particulier des crises douloureuses, à des complications viscérales chroniques d'origine ischémique pouvant toucher pratiquement tous les organes et ont une susceptibilité aux infections bactériennes liée à une asplénie fonctionnelle.

Concernant les manifestations vaso-occlusives aiguës, de nombreux facteurs de risque sont connus et doivent être limités : déshydratation, hypoxie, acidose, stress .... Ainsi les patients doivent respecter des règles hygiéno-diététiques et utiliser avec précautions certains médicaments; c'est le cas par exemple des corticoïdes qui peuvent provoquer des CVO voire un STA. (4) (5) (6)

Les patients drépanocytaires sont suivis dans des centres spécialisés pour leur maladie comme c'est le cas en Guadeloupe à l'unité transversale de la drépanocytose. Mais, le nombre de patients

drépanocytaires étant en augmentation, tout médecin même non spécialiste doit avoir une bonne connaissance de la maladie car il peut être confronté à la prise en charge de ces patients. De plus chaque patient drépanocytaire doit avoir un médecin traitant comme tout citoyen qu'il devra consulter en cas de pathologie non en rapport avec la drépanocytose ou pour la prise en charge de complications drépanocytaires simples (crises douloureuses peu intenses par exemple). Ces médecins doivent alors savoir que certaines situations cliniques sont à risque chez le patient drépanocytaire (par exemple les infections même bénignes en raison de l'asplénie fonctionnelle ou le risque d'aggravation de l'hémolyse). Ils doivent également savoir que certains médicaments sont à utiliser avec prudence notamment les corticoïdes qui sont couramment utilisés à visée de confort lors de pathologies ORL bénignes (angines, sinusites ...) ou pulmonaires aiguës notamment.

La HAS a publié des recommandations et des protocoles nationaux de diagnostics et de soins en 2010 avec mise à jour en 2014 puis en 2015 dans la revue de médecine interne ; elles placent le médecin généraliste au centre du suivi de la drépanocytose par son rôle d'accompagnement et de coordination des soins. Il y est bien notifié certaines particularités de prise en charge, notamment que les corticoïdes par voie générale sont contre-indiqués chez les patients drépanocytaires; ils ne doivent ainsi pas être utilisés sans précaution car ils peuvent déclencher des crises vaso-occlusives sévères voir des Syndromes thoraciques aigus. En cas d'indication formelle, il convient d'effectuer au préalable un échange transfusionnel qui sera réalisé en milieu hospitalier. (5) (6)

Or, il apparaît que de nombreux patients drépanocytaires ont des manifestations vaso-occlusives dans les suites d'une prescription sans précaution de corticoïdes en ville. *Dabari et al.* avaient déjà rapporté 4 cas de patients ayant développé des CVO graves peu après l'instauration d'un traitement par corticoïdes per os. (7) Ces complications sont le plus souvent prises en charge en milieu hospitalier en raison de leur gravité.

Certains médecins ne sont donc pas au fait de ces recommandations. Il est vrai que cette maladie est très peu abordée durant les études médicales et durant les séances de formation continue des médecins généralistes particulièrement.

Ce travail propose de répertorier en décrivant de façon rétrospective, pluricentrique en Guadeloupe (CHU de Pointe à Pitre/Abymes et CH de la Basse Terre) les cas de patients drépanocytaires ayant eu des complications vaso-occlusives ayant nécessité une hospitalisation, à la suite de prescriptions de corticoïdes par voie générale par des médecins en ville, pour des pathologies aiguës. Nous verrons également que peu d'études ont été faites sur ce sujet.

Les objectifs ultimes de cette étude sont d'alerter les médecins non spécialistes de la drépanocytose sur les risques potentiellement graves liés à l'utilisation des corticoïdes chez ces patients drépanocytaires, sur la nécessité de limiter leur utilisation et enfin sur la procédure à mettre en place si la corticothérapie est indispensable. Il en va de la qualité de vie et du pronostic vital des patients.

## II. GENERALITES SUR LA DREPANOCYTOSE

### A. Le dépistage néonatal (DNN)

#### 1. Historique et technique du DNN:

L’organisation du dépistage néonatal de la drépanocytose se fait sous l’égide de l’Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l’enfant (AFDPHE). Il est financé par la caisse nationale d’assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Il s’est rajouté à ceux de la phénylcétonurie, de l’hypothyroïdie congénitale, de l’hyperplasie congénitale des surrénales et de la mucoviscidose réalisés par le test de Guthrie au 3<sup>ème</sup> jour de vie des nouveau-nés. (8)

#### Technique de dépistage

Le dépistage consiste à détecter les fractions normales de l’Hb, les variantes communes considérées cliniquement significatives à l’état homozygote ou hétérozygote composite et de repérer l’absence d’HbA. Deux techniques de référence existent pour le dépistage de la drépanocytose : la technique d’électrophorèse (depuis 1984) et la chromatographie liquide à haute performance (depuis 1990). Ces deux techniques sont préconisées pour le dépistage néonatal de la drépanocytose au niveau international. (9)

La validation de ces résultats nécessite que l’examen soit réalisé à plus de 3 mois d’une transfusion. (5)

Dès 1984 il est instauré en Guadeloupe. En 1995, ce programme national de dépistage a été mis en place et il s'est généralisé secondairement sur l'ensemble du territoire métropolitain en 2000. Il est systématique dans les départements d'Outre-Mer. En métropole il a pour particularité de n'être effectué que chez les nouveau-nés dont les parents appartiennent à un groupe à risque pour cette maladie. Les critères de ciblage sont présentés dans ce tableau. (1)

<b>Tableau 1 Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de syndrome drépanocytaire majeur en France métropolitaine, 2012 / Table 1 Criteria for targeting newborns at risk for major sickle cell disease syndrome in Metropolitan France, 2012</b>
Origine géographique des populations concernées par la drépanocytose (régions à risque) :
Départements français d'outre-mer : Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte
Tous les pays d'Afrique subsaharienne et le Cap-Vert
Amérique du Sud (Brésil), Noirs d'Amérique du Nord
Inde, Océan Indien, Madagascar, Île Maurice, Comores
Afrique du Nord : Algérie, Tunisie, Maroc
Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie
Moyen-Orient : Liban, Syrie, Arabie Saoudite, Yémen, Oman
Actuellement, pour que le nouveau-né soit testé :
1- Les deux parents doivent être originaires d'une région à risque.
2- Un seul des deux si le deuxième n'est pas connu.
3- S'il existe des antécédents de syndrome drépanocytaire majeur dans la famille.
4- S'il existe un doute pour les critères 1, 2, 3.

***Tableau 1 : critère de ciblage des nouveau-nés à risque de SDM en France métropolitaine, 2012 (1)***

En permettant un diagnostic précoce et une prise en charge médicale et sociale systématique dans les centres intégrés, le DNN a modifié de manière significative l'espérance et la qualité de vie des patients drépanocytaires.

## **2. Centre de référence en Guadeloupe : l'unité transversale de la drépanocytose du CHU de Pointe à Pitre/Abymes**

Aux Antilles, des études épidémiologiques ont été réalisées et en 1983, une équipe de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) a montré que la drépanocytose était la maladie génétique la plus fréquente avec 12% des nouveau-nés de la Guadeloupe et de la Martinique porteurs d'une anomalie de l'hémoglobine, 9% porteurs du trait drépanocytaire (individus AS) et 1 nouveau-né sur 260 atteint de la maladie.

En Guadeloupe, cette évaluation a justifié la mise en place en 1984 d'un dépistage néonatal systématique (1989 pour la Martinique) et l'organisation d'un programme de prise en charge des patients avec sensibilisation progressive des professionnels de santé.(10)

Depuis la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, la drépanocytose est l'une des 100 priorités nationales de santé publique. Elle est désormais incluse comme priorité dans les plans régionaux de santé publique et les schémas régionaux d'organisation sanitaire des DOM. Ainsi, dans le cadre du Plan national « maladies rares » 2004-2009, un centre de référence maladies rares de la drépanocytose aux Antilles-Guyane a été labellisé en juillet 2006 dont le site coordonnateur est le CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes avec le « Centre Caribéen de la Drépanocytose Guy Mérault » ou CDD. A l'origine, il est associé à d'autres structures : le CH de la Basse-Terre, le CH du Lamentin (Martinique) avec des services dédiés à la prise en charge des patients drépanocytaires enfants et adultes. En Martinique, c'est désormais le CHU de la Martinique qui constitue un des sites du centre de référence. (1)

Voici les sites en Guadeloupe et en Martinique qui travaillent en collaboration :

Siège social : Centre hospitalier universitaire (CHU) de Pointe-à-Pitre Abymes Coordonnateur : Dr Maryse Etienne-Julian		
Guadeloupe	CHU de Pointe-à-Pitre Abymes	Unité transversale de la drépanocytose, services de médecine interne rhumatologie, de pédiatrie, de chirurgie infantile, des urgences, de gynécologie-obstétrique, de chirurgie orthopédique, du Samu/Smur, de génétique médicale.
	CH de la Basse-Terre	Service de pédiatrie et néonatalogie, service de médecine interne, infectiologie, pneumologie.
Martinique	CH du Lamentin	Centre intégré de la drépanocytose, services de médecine
	CHU de Fort-de-France	Service de pédiatrie.

CH : Centre hospitalier ; CHU : Centre hospitalier universitaire

Tableau 2 : composition du centre de référence maladie rare de la drépanocytose aux Antilles-Guyane (1)

En octobre 2007 les autorités sanitaires de la Guadeloupe ont décidé de l'intégration au CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes du CDD sous la dénomination de l'« unité transversale de la drépanocytose ». Il regroupe cinq médecins dont deux sont dédiés à la prise en charge des enfants drépanocytaires, deux à la prise en charge des adultes. Le cinquième médecin, chef de service, se

consacre à la prise en charge des adultes drépanocytaires, au conseil génétique et à la coordination du centre de référence.

En 2008, l'ensemble des sites du centre de référence prenait en charge régulièrement 561 enfants et 1102 adultes atteints de drépanocytoses à travers 5 015 consultations, 1 238 hospitalisations conventionnelles et 1 641 hospitalisations de jour. (11)

### ***3. Missions des centres de référence de la drépanocytose***

En tant que centre de référence, conformément au plan national maladies rares, les missions de l'UTD sont de :

- Proposer une prise en charge globale (suivi médical, psychologique, social et prise en charge des complications spécifiques) pour les enfants et les adultes drépanocytaires ;
- Contribuer au dépistage néonatal en partenariat avec le laboratoire de génétique moléculaire et des pathologies héréditaires du globule rouge;
- Proposer le dépistage et l'information des transmetteurs de la maladie et des couples à risque de procréer des enfants drépanocytaires et l'accès au Conseil Génétique et au Diagnostic Prénatal ;
- Réaliser l'éducation des familles et des patients ;
- Mener des actions d'information de la population générale ;
- Sensibiliser et proposer des formations pour les professionnels de la santé ;
- Animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux. ;
- Mener une action de surveillance épidémiologique de la drépanocytose et une activité de recherche clinique. (1) (12)

En pratique, les enfants dépistés pour un des génotypes associés à un SDM sont adressés à un centre de référence afin d'instaurer, dès 2 à 3 mois de vie, des mesures préventives pour l'enfant et éducatives auprès des parents. Le rythme des visites médicales durant les 2 premières années doit

suivre le calendrier vaccinal. Au-delà, un rythme trimestriel est recommandé ainsi qu'un bilan annuel pour dépister et traiter précocelement certaines complications spécifiques de la maladie. (9)

## B. Epidémiologie

### 1. La drépanocytose dans le monde et en France

La drépanocytose, particulièrement fréquente en Afrique subsaharienne, est présente également dans le pourtour méditerranéen (Maghreb, Italie du Sud, Grèce), au Moyen Orient, en Inde. Sa distribution initiale était superposée aux zones d'impaludation. A la suite des mouvements de population la drépanocytose s'est répandue en Europe, en Méditerranée, aux Antilles, en Amérique du Nord et du Sud. On estime que 312 000 enfants drépanocytaires naissent chaque année dans le monde.

Elle a été reconnue comme une priorité de santé publique en 2004 en France, par l'OMS en 2006 et par l'ONU en 2008. (13) Cette dernière a instauré depuis, une journée mondiale de la drépanocytose fixée au 19 juin.

La drépanocytose est répartie de façon hétérogène en métropole (les trois quarts des patients étant situés en Ile-de-France) mais elle est en incidence la première maladie génétique en France comme dans le monde (devant la mucoviscidose).

En France en 2014, le programme de dépistage de la drépanocytose de l'AFDPHE a concerné 328475 nouveau-nés (soit 37.2% des naissances) et a dépisté 485 nouveau-nés atteints d'un Syndrome drépanocytaire majeur (dont 349 SS, 87 SC, 42 S β thalassémiques et 7 autres SDM). 82% des malades (397 cas) se situent en métropole avec 62% en région Ile-de-France (245cas), et 18% (88 cas) en Outre-mer.

L'incidence des SDM observés à la naissance est de 0.15% (1/677 naissances) sur la population testée (population à risque) et de 0.06% (1/1708 naissances) pour tous les nouveau-nés. Bien que sa prévalence exacte reste difficile à connaître, le nombre de personnes en France ayant un syndrome drépanocytaire majeur est actuellement estimé à plus de 7000. (8)

**Cf ANNEXES 1 et 2**

## 2. La drépanocytose en Guadeloupe

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 1984 et le 31 décembre 2010, une étude a montré que 178428 nouveau-nés avaient été dépistés pour la drépanocytose en Guadeloupe (en incluant Saint Martin et Saint Barthélémy). 585 SDM ont été diagnostiqués correspondant à une incidence globale de 1 pour 304 naissances soit 0.33% des nouveau-nés. La drépanocytose SS était la plus fréquente avec 1cas/575 puis la drépanocytose SC avec 1cas/771 et la drépanocytose S β thalassémique avec 1/4243. (2)

Voici les différentes incidences obtenues durant l'étude :

	Number	Incidence
<b>Homozygotes</b>		
SS	310	1 in 575
CC	38	1 in 4,689
<b>Compound heterozygotes</b>		
SC	231	1 in 771
Sβ-thalassemia*	42	1 in 4,243
S-HPFH	23	1 in 7,747
SD	6	1 in 29,698
Cβ-thalassemia	6	1 in 29,698
CD	1	1 in 178,189
C-HPFH	1	1 in 178,189
<b>Heterozygotes</b>		
AS	14,126	1 in 13
AC	4,375	1 in 41
AD	69	1 in 2,582
Rarer variants	30	1 in 5,940
Total variants confirmed	19,257	
Total number tested	178,428	
Number with definitive result	178,189	

The incidences are expressed as 1 in X, where X is the number of definitive results divided by the number of the individual variant detected.

\*including HbE and Hb Lepore.

HPFH: hereditary persistence of fetal haemoglobin.

**Tableau 3 : Incidence des différentes hémoglobinopathies en Guadeloupe(2)**

Pour l'année 2014, l'AFDPHE a sorti de nouveaux chiffres résumés dans ce tableau :

Drépanocytose										
Exercice	Nombre de NN testés	Nombre de Malades - Syndromes Drépanocytaires majeurs repérés					Nombre Hétérozygotes*			Faux Négatifs
		SS ou (SS ou Sβ)	SC	Sβ	Autres	Total	AS	AC		
1985 à 2013	188 041	515	108	20	0	643	5 235	1 713	0	
2014	5 517	14	8	3	1	26	408	129	0	
<b>Total Fin 2014</b>	<b>193 558</b>	<b>529</b>	<b>116</b>	<b>23</b>	<b>1</b>	<b>669</b>	<b>5 643</b>	<b>1 842</b>	<b>0</b>	

**Tableau 4 : dépistage de la drépanocytose en Guadeloupe en 2014 (8)**

De par sa haute prévalence, sa mortalité et sa morbidité élevées, la drépanocytose représente un véritable problème de santé publique dans les départements français d'outre-mer (DOM) et tout particulièrement en Guadeloupe. Sa prévalence est liée à la composition des populations de ces départements. Aux Antilles françaises, la population est composée en majorité d'afro caribéens (plus de 70%). Les autres groupes ethniques sont des indo caribéens, des habitants d'origine européenne, du Moyen-Orient ou d'autres origines.

## C. Génétique (4) (9)

### 1. Généralités sur l'hémoglobine

L'hémoglobine est une protéine constituée de 4 sous-unités de globine (chaînes polypeptidiques) semblables 2 à 2, chacune étant associée à une molécule d'hème capable de fixer l'oxygène. L'hémoglobine adulte normale (HbA) comprend 2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\beta$ . Les gènes synthétisant les chaînes  $\alpha$  sont situés sur le chromosome 16, ceux des chaînes  $\beta$  sur le chromosome 11.

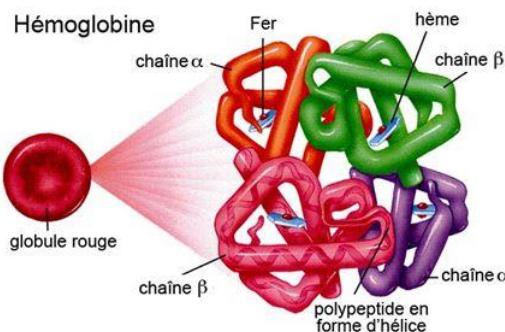
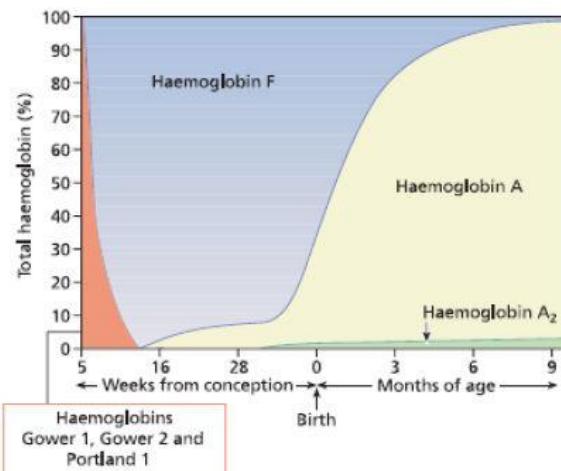


Figure 1 : structure de l'hémoglobine adulte : HbA

La composition de l'hémoglobine varie au cours des périodes embryonnaire, fœtale et néonatale.

- A 9 semaines de vie fœtale, l'HbF (hémoglobine fœtale) ( $\alpha_2\gamma_2$ ) est majoritaire
- L'HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) apparaît à environ 1 mois de vie fœtale mais ne devient majoritaire qu'après la naissance, vers 3 à 4 mois de vie lorsque le niveau d'HbF diminue.
- L'HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) apparaît peu avant la naissance et reste à un niveau faible.

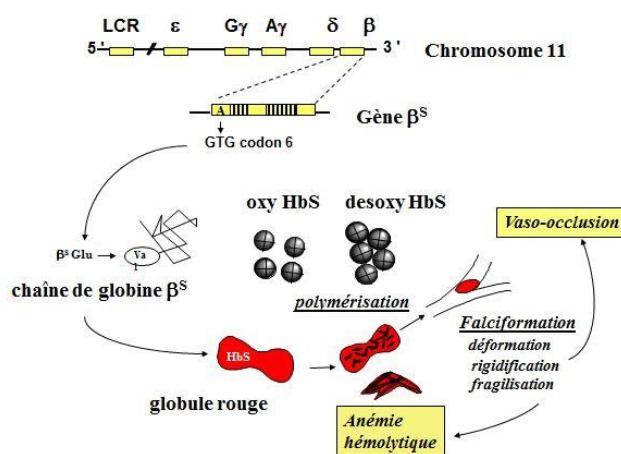
La composition de l'hémoglobine n'est pas stabilisée avant l'âge de 6 mois, parfois plus tardivement. À ce stade, le dosage des fractions de l'hémoglobine retrouve un taux d'HbA  $\geq$  95 %, d'HbA<sub>2</sub>  $\leq$  3,5 % et d'HbF < 2,5 %.



**Graphique 1 : évolution de l'hémoglobine en pré et post natal (9)**

## 2. L'hémoglobine S

La présence de l'hémoglobine anormale S (HbS) est la conséquence d'une mutation ponctuelle sur le 6<sup>ème</sup> codon du gène  $\beta$  globine. Il s'agit d'une substitution d'une adénine par une thymine (GAG  $\rightarrow$  GTG) aboutissant au remplacement, au niveau de la chaîne  $\beta$  globine, de l'acide glutamique hydrophile en position 6 par une valine hydrophobe et à la synthèse de l'hémoglobine anormale S.



**Figure 2 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose (14)**

Les **syndromes drépanocytaires** désignent les maladies génétiques de l'hémoglobine caractérisées par la présence de cette HbS plus ou moins associée à une autre anomalie de l'Hb. Certaines formes sont asymptomatiques, d'autres caractérisées par des signes cliniques et hématologiques proches de la drépanocytose et sont désignées par le terme clinique de **syndromes drépanocytaires majeurs (SDM)**

Les SDM regroupent ainsi :

- La forme homozygote SS : la plus fréquente (> 70 % des SDM) et la plus grave
- Les formes hétérozygotes composites :
  - S  $\beta^0$  thalassémie : HbS associée à une mutation  $\beta$ -thalassémique entraînant une absence de synthèse d'HbA normale.
  - S  $\beta^+$  thalassémie : HbS associée à une mutation  $\beta$ -thalassémique permettant la synthèse d'HbA en quantité diminuée.
  - SC : mutation S sur un des gènes  $\beta$  globine et mutation C sur l'autre (formation HbC), il s'agit du deuxième SDM par ordre de fréquence.
  - Autres formes plus rares : SE, SD Punjab, S Antilles, SO Arab, SC Harlem....

A noter en plus de ces SDM, des porteurs sains ayant un trait drépanocytaire comme par exemple le trait AS, patients qui ont HbA > 50% et HbS < 45%.

## D. Physiopathologie

Cette mutation est responsable d'un changement de conformation de l'hémoglobine mutée (HbS) qui polymérise dans le globule rouge en situation de désoxygénéation sous certaines conditions telles que l'hypoxie, l'acidose ou la déshydratation.

La cinétique de polymérisation de l'HbS dépend du degré de désoxygénéation cellulaire, du contenu intracellulaire et de la présence ou non d'hémoglobine fœtale (HbF) puisque celle-ci inhibe la polymérisation et augmente la durée de vie des hématies. La polymérisation se produit au-dessus d'une concentration seuil de désoxy-HbS et s'avère réversible à l'oxygénéation lors de ses premiers

cycles (d'où l'importance de l'hydratation pour diminuer la concentration de l'HbS lors de CVO). Il faudra plusieurs cycles de désoxygénéation pour que le processus soit irréversible. (4) (5)

La formation de ces grandes fibres de polymères entraîne une cascade d'autres anomalies cellulaires qui participent au mécanisme physiopathologique :

- dérégulation de l'homéostasie des cations,
- libération de Fe<sup>3+</sup> responsable d'un microenvironnement oxydant, altération du cytosquelette
- exposition anormale des phosphatidylsérines à la surface des hématies favorisant l'activation de la coagulation,
- phénomènes d'adhérence et la reconnaissance des hématies par les macrophages (4)

Cette polymérisation entraîne une déformation en fauille des globules rouges. On parle alors de falcification, d'où l'autre nom de la drépanocytose : l'anémie falciforme. Il s'en suit une perte de déformabilité des GR avec agglutination et obstruction de la circulation sanguine se produisant de façon privilégiée dans la microcirculation post-capillaire. Il s'agit là du facteur principal des accidents vaso-occlusifs ; source d'ischémie et de douleur.

On retrouve également une fragilité des hématies responsable d'une anémie hémolytique chronique avec déshydratation intracellulaire. (4) (5)

D'autres phénomènes sont également impliqués dans le processus vaso-occlusif provoquant un ralentissement du flux circulatoire et expliquant le déclenchement de la CVO (avant la polymérisation); Ainsi, le délai de cette polymérisation de la désoxy-HbS est supérieur au temps de passage dans la microcirculation ; il faut donc un ralentissement du flux sanguin pour favoriser la polymérisation et la falcification secondaire. (4) (5) (15)

Voici les autres mécanismes en cause :

- Tout d'abord l'augmentation de l'adhésion des réticulocytes drépanocytaires à l'endothélium vasculaire. Ceux-ci expriment 2 protéines pro adhérentes normalement non retrouvées chez les globules rouges circulants. Ces protéines sont : la protéine VLA-4 (famille des intégrines)

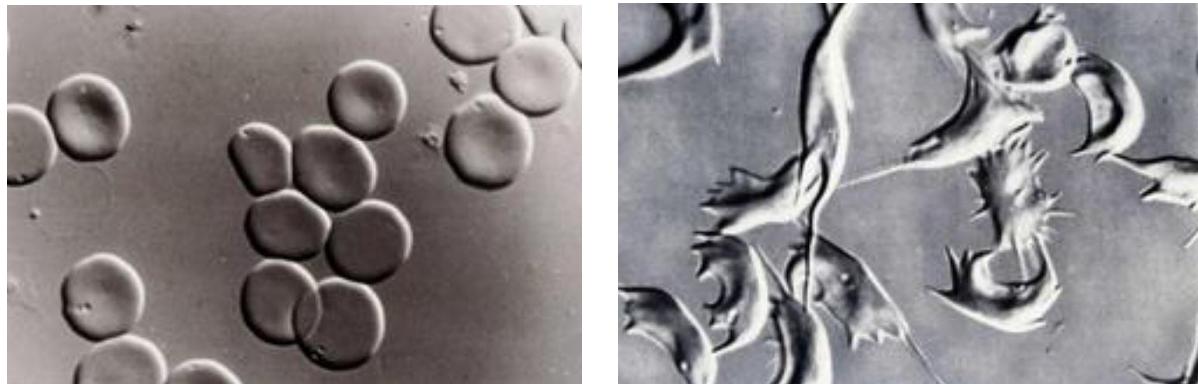
et la glycoprotéine CD36 et elles interagissent avec les protéines de la surface endothéliale CD36 et VCAM-1.

Ainsi, les cellules jeunes, réticulocytes immatures, anormalement adhérents, seraient responsables du déclenchement du processus vaso-occlusif; les globules rouges, peu déformables en assureraient dans une seconde étape la propagation, le tout aboutissant à l'obstruction complète du micro-vaisseau.

- Il y a également une augmentation de l'adhérence cellulaire de la surface des globules rouges à l'endothélium vasculaire provoquée par l'auto oxydation des globules rouges due au relargage du fer après hémolyse.
- Présence de multimères de très haut poids moléculaire du facteur Von Willebrand au niveau des gros vaisseaux, le partenariat B-CAM/LU du globule rouge drépanocytaire et la lamine sous endothéliale qui stimulent l'adhésion des GR drépanocytaires.
- Intervention également d'une hyperviscosité sanguine due à une hypercytose et une déshydratation :
  - . Présence de nombreux réticulocytes qui sont plus gros que les hématies,
  - . Augmentation du taux de fibrinogène et de sa viscosité,
  - . Agrégation plus importante des plaquettes due à une augmentation de l'ATP et à la baisse de l'ADP.
  - . Présence de cellules endothéliales circulantes secondaires à des lésions vasculaires par anoxie
  - . Majoration de mécanisme pro inflammatoire : augmentation de l'adhésion à l'endothélium des leucocytes et PNN activés (leucocytose déjà présente à l'état de base).
- Enfin, une augmentation du tonus vasculaire a été mise en évidence ; l'hypoxie favorise localement la libération d'endotheline puissant vasoconstricteur et diminue la production locale de monoxyde d'azote (NO) favorisant ainsi la vasoconstriction. De plus, l'hémoglobine libérée du fait de l'hémolyse diminue la biodisponibilité du NO. Ce déficit en NO est également responsable de l'activation des plaquettes et majore le dysfonctionnement endothérial en majorant la vaso-occlusion.

A noter une libération d'acides gras (emboles graisseux) pouvant être à l'origine d'un STA dans les CVO hyperalgiques avec nécrose médullaire.

La conjonction de ces différents mécanismes est responsable de la vaso-occlusion et de l'hémolyse chronique. Le caractère systémique de la drépanocytose s'explique par le fait que ces phénomènes peuvent potentiellement intéresser tous les organes et tissus vascularisés (os, rate, foie, cerveau, poumons, reins et articulations) (5)



Figures 3 et 4 : Globules rouges normaux (à gauche) et drépanocytaires (à droite) en situation d'hypoxie (16)

## **E. Manifestations cliniques**

### ***1. Drépanocytose homozygote (SS)***

#### ***a) Histoire naturelle de la maladie***

Il existe une grande variabilité d'expression phénotypique de la maladie d'un patient à l'autre et durant la vie du patient. Ceci tient à des facteurs génétiques (concentration d'HbF et existence d'une thalassémie associée) et à des facteurs environnementaux. (4) (15)

On peut subdiviser l'histoire naturelle de la maladie en quatre périodes :

- **Période néonatale (0-3 mois)** asymptomatique étant donné la présence majoritaire d'HbF.
- **Petite enfance (3mois- 5 ans)** : période où la morbi-mortalité est importante en raison du risque infectieux (en particulier septicémie à pneumocoque qui justifie dans cette tranche

d'âge la prophylaxie par la pénicilline) et du risque d'anémie aiguë (en raison d'épisodes de séquestration splénique ou 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 pieds).

- **Seconde enfance (6-15 ans)** marquée par les CVO, l'apparition des syndromes thoraciques aigus et le risque de survenue d'une vasculopathie cérébrale.
- **Age adulte** dont nous allons décrire ci-dessous les complications aiguës et chroniques.

La fréquence et la gravité des manifestations cliniques sont très variables au cours de la vie d'un même patient, et entre différents patients présentant un même génotype. Le décès peut être précipité par une atteinte vaso-occlusive massive pouvant entraîner une défaillance multioorganique. En France, l'âge moyen observé au décès est estimé à 40 ans pour une période d'étude de 2005 à 2008 d'après les données de la HAS. (9)

#### **b) Complications aiguës**

Les complications aiguës vaso-occlusives osseuses et pulmonaires représentent le principal motif d'admission et la principale cause de décès chez l'adulte. (17)

- **Les Crises vaso-occlusives (CVO):**

La CVO osseuse, est l'évènement aigu le plus fréquent chez le patient drépanocytaire et la 1<sup>ère</sup> cause d'hospitalisation. Elle se manifeste par des douleurs osseuses d'intensité et de localisation variables touchant la métaphyse et la diaphyse des os longs. (18) L'atteinte peut être mono segmentaire dans un tiers des cas, mais la majorité des malades ont deux ou plusieurs localisations osseuses douloureuses. Les membres inférieurs et le rachis sont touchés dans plus de 50 % des cas. (4) (6) (15)

Chez le petit enfant, il peut exister des CVO abdominales, chez l'adulte par contre cette manifestation est exceptionnelle et doit faire rechercher une autre cause à la douleur. (19)

Des signes inflammatoires locaux et généraux (fièvre ne dépassant généralement pas 38,5 °C) peuvent exister mais doivent faire rechercher une infection La durée de la crise est variable allant de quelques heures à plusieurs jours. (19)

- **Syndrome thoracique aigu (STA) :**

Il s'agit de la 2<sup>ème</sup> complication aiguë chez l'adulte drépanocytaire en terme de fréquence mais la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez l'adulte jeune. (18) Il est défini par l'association d'un nouvel infiltrat radiologique à un ou plusieurs symptômes suivants : toux, douleur thoracique, dyspnée, expectoration (en particulier les crachats jaunes d'or), fièvre, anomalie auscultatoire. En pratique clinique tout signe physique respiratoire est un syndrome thoracique jusqu'à preuve du contraire. Les STA peuvent être provoqués par une infection virale ou bactérienne et/ou par une hypoventilation (infarctus osseux, chirurgie abdominale, grossesse, médicaments) et/ou par des embolies graisseuses et/ou par des phénomènes thromboemboliques. (4) (15)

- **Les complications infectieuses :**

Classiquement, les infections à germes encapsulés (pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, méningocoque) et salmonelles mineures favorisées par l'asplénie fonctionnelle doivent être évoquées. Il faut aussi redouter les infections liées aux soins (staphylocoques et entérobactéries) mais également les ostéomyélites, ostéo-arthrites, infection à parvovirus B9... (4)

- **Les autres complications :**

Les complications ischémiques secondaires à la vaso-occlusion peuvent toucher la plupart des organes: priapisme, accidents vasculaires cérébraux, crises vaso-occlusives hépatiques, spléniques (infarctus ou séquestration), rénales (hématurie micro- ou macroscopique liées à un infarctus rénal ou une nécrose papillaire), vertige aigu ou surdité brusque.

On retrouve également des lithiases vésiculaires liées à la libération de bilirubine libre du fait de l'hémolyse. (4)

c) **Complications chroniques**

Elles sont nombreuses (ORL, rénales, cardio-pulmonaires, hépatopathies, lithiases vésiculaires, ulcères cutanés, ostéonécroses...) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital et fonctionnel. (4) (6) Nous ne nous attarderons que sur les plus graves.

**La vasculopathie cérébrale** concerne principalement les patients SS et S  $\beta^0$  thalassémiques. Il s'agit d'une atteinte sténosante des artères de gros et moyens calibres cervicales et/ou de la base du crâne (Polygone de Willis), à l'origine d'accidents ischémiques pouvant apparaître dès l'âge de 18 mois. Dans un second temps, se constitue un réseau de suppléance anastomotique fragile, appelé Moya-Moya, pouvant être à l'origine d'accidents hémorragiques.

**La rétinopathie** : est une complication fréquente qui concerne 64 % des homozygotes et 79 % des hétérozygotes composites SC. Elle débute par des phénomènes vaso-occlusifs en périphérie puis une néo vascularisation se développe. Un fond d'œil annuel est préconisé afin de permettre un traitement préventif par laser (photo-coagulation des zones ischémiques) prévenant les séquelles fonctionnelles potentiellement lourdes.

**La néphropathie** (que ce soit glomérulopathie le plus souvent ou tubulopathie) est une complication fréquente ; elle touche 80% des patients après 60ans, et peut avoir des conséquences graves. Elle peut ainsi évoluer vers une insuffisance rénale chronique dans 5 à 18% des cas. Le dépistage d'une protéinurie et de la micro albuminurie doit donc être réalisé au moins une fois par an et en dehors de toute manifestation aiguë. Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion est préconisé en cas de présence de micro albuminurie positive.

**L'atteinte cardio-pulmonaire** : en cas d'antécédent de syndromes thoraciques répétés, des plages de fibrose pulmonaire peuvent se développer, principalement dans les lobes inférieurs. Elles sont associées à un syndrome restrictif ou mixte. On retrouve aussi des hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) ainsi que des dysfonctions ventriculaires gauches (dilatation puis hypertrophie excentrique) en raison de l'hyper-débit (en rapport avec l'anémie chronique). (4) (6)

## **2. Particularités des syndromes hétérozygotes composites**

### **a) Les thalasso-drépanocytaires S $\beta^0$ thalassémiques**

Ils ont globalement la même présentation biologique et clinique que les homozygotes. (4)

### **b) Les hétérozygotes composites SC et S $\beta^+$ thalassémiques**

Ils sont moins symptomatiques et présentent moins de STA mais la létalité est possible, en lien avec l'hyperviscosité.

La drépanocytose SC concerne un tiers des patients atteints d'un SDM en France. Les complications ophtalmologiques, ORL et les ostéonécroses sont plus fréquentes que chez les SS. Au vu de la physiopathologie différente (hyperviscosité en 1<sup>er</sup> lieu), la pierre angulaire du traitement en cas de complication aiguë ou chronique chez ces patients consiste en la réalisation de saignées. (4)

Ils ont une hémolyse moins marquée donc une anémie et une réticulocytose moindres.  
(cf Tableau 5)

### **c) Le trait drépanocytaire**

Les patients porteurs du trait drépanocytaire (hétérozygotes porteurs sains AS) ne nécessitent pas de suivi médical mais doivent bénéficier d'un conseil génétique lié au fait d'être porteur d'un gène  $\beta$  S. (4) (6)

L'hétérozygotie AS n'entraîne pas d'anomalie de la numération formule sanguine, du frottis sanguin et du bilan martial. Le diagnostic est fait sur l'étude de l'hémoglobine. (20)

En règle générale, les hétérozygotes AS sont asymptomatiques mais il peut néanmoins survenir des infarctus spléniques en cas de séjour en altitude, des nécroses papillaires, des adénocarcinomes rénaux et de façon exceptionnelle des rhabdomyolyses ou morts subites en cas d'exercices physiques extrêmes. (4) (6)

## **F. Manifestations biologiques**

### **1. Phase stable ou état de base :**

En phase stable, le défaut génétique de l'Hb entraîne une diminution de la durée de vie des globules rouges par destruction périphérique accélérée (demi-vie moyenne inférieure à dix jours contre 120 pour un GR normal). L'hémolyse chronique entraîne une accélération de l'érythropoïèse qui se caractérise par une hyper-réticulocytose circulante. L'érythropoïèse hyper stimulée est cependant partiellement inefficace du fait d'un avortement intramédullaire. Il en résulte une anémie chronique qui est bien tolérée cliniquement. (21) Les patients drépanocytaires homozygotes (SS) ont des taux d'Hb généralement inférieurs aux patients hétérozygotes composites SC et S  $\beta^+$  thalassémiques. (4)

Le volume globulaire moyen est normal, sauf chez des patients prenant l'Hydroxyurée (macrocytose) ou lorsqu'il existe une  $\beta$  thalassémie associée (microcytose et hémoglobinémie plus élevée). On observe également des signes d'hémolyse et une leucocytose. (6)

	Normale (N)	SS	SC	S $\beta^0$ thal	S $\beta^+$ thal
Hb g/dL	12-16	7-9	10-12	7-9	9-12
VGM fl	80-100	N	N	70-90	70-90
Réticulocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$	50-100	200-600	100-200	200-400	100-300
Electrophorèse de l'Hb %					
A	97-98	0	0	0	1-25
S	0	77-96	50 (C=50)	80-90	55-90
F	<2	2-20	<5	5-15	5-15
A2	2-3	2-3	-	4-6	4-6
Hémoglobine: Hb, VGM: volume globulaire moyen					

**Tableau 5 : Caractéristiques biologiques des syndromes drépanocytaires majeurs (4)**

### **2. Phase de complication aiguë :**

Au cours d'une CVO, il existe généralement une aggravation aiguë de l'anémie (hémoglobine diminuée de à 1-2 g/dl), qui représente une urgence diagnostique et thérapeutique si elle est mal tolérée. Il y a également une majoration des marqueurs d'hémolyse : augmentation de la

LDH (si elle est supérieure à 4N ou > 1 000 UI/L, c'est un marqueur de gravité), de la bilirubine libre, de l'ASAT et des réticulocytes. (20)

Il existe une hyperleucocytose à polynucléaires, une augmentation de la CRP, de la PCT (même en l'absence de toute infection) ainsi qu'une augmentation d'autres marqueurs inflammatoires.

La CPK peut être modérément augmentée. (20)

Dans les crises prolongées, on peut observer une majoration transitoire de la thrombocytose (qui peut être supérieure à 1.106/mm<sup>3</sup>). (18) De nombreuses modifications de l'hémostase sont présentes (diminution des protéines S et C inhibitrices de la coagulation, augmentation du facteur Von Willebrand) qui aboutissent à un état d'hypercoagulabilité biologique. Les D dimères sont constamment élevés et par conséquent n'ont pas de valeur prédictive d'une thrombose chez les malades drépanocytaires. La thrombocytose est liée à la régénération médullaire et à l'asplénie. (4) (20) (6)

## **G. Rôle du médecin généraliste et prise en charge en ville**

### ***1. Rôle du médecin généraliste***

La fréquence de la maladie ne cessant d'augmenter, l'ensemble des médecins non spécialistes et notamment les médecins généralistes en ville doivent être préparés à être un jour sollicités.

Il est indispensable que le patient drépanocytaire ait un médecin généraliste traitant : ce dernier joue un rôle central dans la prise en charge de cette maladie chronique pouvant toucher tous les organes. (6)

Les recommandations officielles actuellement en vigueur émanent de l'HAS (2010,2014) et de la revue de médecine interne (2015). Elles rappellent la complexité de la maladie et la nécessité d'un grand nombre d'intervenants dans la prise en charge des malades. Elles établissent les rôles de chacun. Le médecin généraliste se voit confier deux types de tâches.

- La première est commune à un grand nombre de spécialistes et concerne la prise en charge régulière des patients

- La seconde lui est spécifique. Elle comporte la conduite du calendrier vaccinal, la surveillance des complications et le soutien psychologique. De plus, en tant que médecin traitant, il « doit être régulièrement tenu informé de l'évolution de la maladie, des résultats des examens et de la stratégie thérapeutique mise en place ». (6)

Reprendre l'ensemble des recommandations sur les principes généraux de prise en charge transformeraient cette thèse en un catalogue bien long fait de copiés-collés interminables. Nous nous limiterons donc à ce qui nous est apparu comme pertinent c'est-à-dire adapté au médecin de ville. (5) Vous retrouverez en **ANNEXE 3** les points cruciaux de prise en charge à connaître par le généraliste ou tout autre médecin d'ailleurs.

## **2. Conduite à tenir en cas de CVO en ville**

Le médecin généraliste, praticien de premier recours, peut être amené à prendre en charge des patients drépanocytaires douloureux. Il lui incombe donc de savoir diagnostiquer la crise vaso-occlusive et s'assurer de l'absence de signe de gravité devant motiver un recours hospitalier en urgence. La CVO posant la question de sa cause, toute infection intercurrente doit être recherchée et une attention particulière doit être portée aux douleurs abdominales, peu typiques des CVO de l'adulte. En pratique, il convient de chercher une constipation, toutes les causes classiques de douleurs abdominales, en particulier la cholécystite aiguë ou l'angiocholite secondaires aux lithiases vésiculaires fréquentes chez ces patients, la nécrose papillaire, la pyélonéphrite, sans oublier la séquestration hépatique ou splénique, avant de conclure avec certitude à une CVO abdominale simple. (6)

### En cas de CVO à domicile, le traitement comporte :

- l'hydratation orale : 3 litres d'eau et un demi-litre de Vichy par jour (alcalinisation des urines), éviter les sodas ;
- le repos dans un lieu calme et chaud ;

- le soulagement de la douleur par des antalgiques de palier I et II, les AINS ne sont pas recommandés à cause des effets secondaires (insuffisance rénale) et des interactions avec certains médicaments (IEC, ARA2 ...)
- pas de prescription de pallier III (morphinique) à domicile ;
- l'arrêt de l'activité et réévaluation à 24 heures de la douleur et des signes de gravité ;
- l'oxygénotherapie à domicile si le patient est équipé. (4) (5)

Le patient doit être dirigé vers l'hôpital si la douleur ne peut pas être calmée, ou s'il existe un des items indiqués dans le tableau suivant : (6) (5)

#### Indication d'hospitalisation pour un patient drépanocytaire adulte.

- 
- Tout facteur de gravité (
  - Échec des antalgiques de niveau II à posologie optimale
  - Tout signe inhabituel dans une crise vaso-occlusive simple
  - Tout signe fonctionnel pulmonaire
  - Douleur abdominale ou thoracique
  - Malade isolé, sans aide ni surveillance extérieure
  - Impossibilité d'assurer une hydratation correcte
  - Tout événement survenant dans les 3 semaines après une transfusion
- 

**Tableau 6 : indication d'hospitalisation pour un patient drépanocytaire adulte** (6)

#### Critères de gravité chez un patient drépanocytaire adulte.

- 
- Tout signe de gravité respiratoire (... . . . .)
  - Tout signe neurologique ou altération de la conscience
  - Fièvre élevée > 39 °C
  - Signes d'intolérance d'une anémie aiguë
  - Signes de défaillance hémodynamique
  - Défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, HTAP, etc.)
  - Grossesse
- 

**Tableau 7 : critères de gravité chez un patient drépanocytaire adulte** (6)

### **3. Limiter les facteurs de risques de complications aiguës**

Le respect de règles hygiéno-diététiques au quotidien est primordial pour tout patient drépanocytaire afin de limiter la survenue de complications aiguës. Ils doivent ainsi éviter tout facteur de risque :

- Limiter les causes d'hypoxie
  - éviter les séjours en altitude, les voyages en avion non pressurisé (au-dessus de 1 500–2 000 m), la plongée en apnée
  - éviter les infections : avoir un suivi dentaire systématique (au moins une fois par an)
  - avoir un rythme de vie régulier, avec un sommeil suffisant
  - ne pas faire d'effort violent mais adapter l'activité sportive à chaque personne.
  - ne pas consommer de tabac
  - anticiper une éventuelle grossesse ou chirurgie
- Limiter les causes de déshydratation
  - boire abondamment ; plus encore en cas d'effort, de forte chaleur, de fièvre, de diarrhée ou de vomissements
- Limiter les causes d'acidose
  - éviter les efforts prolongés et les infections
- Limiter les facteurs de stase ou de vasoconstriction
  - éviter la position assise prolongée jambes croisées, éviter le port de vêtements serrés
  - ne pas s'exposer au froid
- Maitriser les facteurs psychologiques : stress, anxiété, fatigue, dépression
- Eviter certains médicaments (6)

Médicaments à utiliser avec prudence chez les patients drépanocytaires.

<b>Corticoïdes</b>	Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés sans précaution car ils peuvent déclencher des crises vaso-occlusives sévères. Si leur indication est formelle, il faut réaliser au préalable un échange transfusionnel
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Respecter les contre-indications habituelles. Ils sont notamment contre-indiqués en cas de suspicion d'infection, d'atteinte rénale ou de grossesse
Aspirine à forte dose Benzodiazépines	Elles risquent de provoquer une dépression respiratoire et une désaturation nocturne
Diurétiques	Ils augmentent la viscosité et provoquent une déshydratation aggravant la crise
Morphiniques Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse	À domicile contre-indiqués (sauf avis du centre de référence) RU 486

**Tableau 8 : médicaments à utiliser avec prudence chez les patients drépanocytaires (6)**

#### **4. Le risque lié à l'utilisation des corticoïdes**

Les nouvelles recommandations de 2010 pour l'HAS et 2015 pour la revue de médecine interne mettre l'accent sur ce risque lié à l'utilisation des corticoïdes chez les patients drépanocytaires. Ce facteur de risque est maîtrisé par les spécialistes de la drépanocytose et doit être connu de tout médecin généraliste.

L'administration de corticoïdes par voie générale ne doit pas se faire sans précaution chez les patients drépanocytaires, car elle peut déclencher une crise, éventuellement sévère, voire un syndrome thoracique aigu. En cas d'indication formelle, la nécessité ou non d'un échange transfusionnel préalable doit être discutée au cas par cas. (6)

Dans le contexte d'une grossesse avec menace d'accouchement prématuré, l'utilisation prudente de corticoïdes pour la maturation fœtale en cas de risque de prématurité est justifiée. Il faudra prévoir au préalable un échange transfusionnel. La balance bénéfice/risque devra toujours être en faveur de la mère, l'enfant pouvant recevoir du surfactant en postpartum si besoin. (6)

Lors de complications ORL telles que surdité et syndrome vestibulaire pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou lors d'atteintes auto-immunes, l'utilisation des corticoïdes doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état du patient et du rapport bénéfice/risque. (5)

Par contre, l'utilisation de corticoïdes à titre symptomatique et de confort dans des situations telles que notamment les angines et les sinusites est contre-indiquée chez les patients drépanocytaires adultes en raison du risque important de déclenchement d'une CVO et de STA. (5)

**L'objectif principal de cette étude est de décrire les complications vaso-occlusives ayant nécessité une hospitalisation chez des patients drépanocytaires, suite à la prise par voie générale de corticoïdes pour des évènements aigus avec pour finalité d'éclairer les médecins traitants sur le danger de ce traitement chez ces patients.**

### **III. MATERIEL ET METHODES**

- **Type d'étude :**

Notre étude nommée CORTIDREP menée en avril 2016 était une étude descriptive rétrospective pluricentrique. Elle a été menée sur des patients drépanocytaires suivis par le centre de référence de la drépanocytose en Guadeloupe ; l'unité transversale de la drépanocytose du CHU de Pointe à Pitre/Abymes et l'Unité de la drépanocytose du CH de la Basse Terre.

- **Critères d'inclusion :**

Tous les patients drépanocytaires qu'ils soient SS, SC, S  $\beta^0$  thalassémiques ou S  $\beta^+$  thalassémiques hospitalisés du fait de la survenue d'une complication vaso-occlusive suite à l'administration de corticoïdes en ville par voie générale dans le cadre d'une pathologie aiguë ont été inclus dans notre étude.

La période d'inclusion choisie correspond aux périodes où les épisodes de complications ont eu lieu c'est à dire entre le 13/08/2000 et le 01/04/2015 (date de survenue non disponible pour un épisode).

Il n'y avait pas de limites d'âge ni de critères d'exclusions.

- **Recueil des données et fiche de saisie :**

La liste des patients a été établie par les médecins de l'Unité Transversale de la Drépanocytose du CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes et par l'Unité de la drépanocytose du CH de la Basse-Terre. Une fiche de saisie des données a été élaborée (**ANNEXE 4**). Chaque fiche correspondant à un épisode de complication.

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux du centre de référence de la Drépanocytose (UTD), des urgences, de la réanimation et des services de médecine du CHU de Pointe à Pitre/Abymes et du CH de la Basse Terre.

Nous pouvons distinguer 4 types de données dans cette fiche de saisie:

- **les données civiles des patients :**

Nous avons notifié la date de naissance, le sexe, le lieu de naissance et lieu de domiciliation et le mode de suivi de chaque patient.

- **les données concernant la maladie drépanocytaire :**

Nous avons recueilli les caractéristiques de base des patients ; cela comprenait le type d'hémoglobinopathie et les données biologiques à l'état stable (*i.e.* obtenues au cours d'une visite de routine, à distance d'au moins 1 mois d'un événement aigu et 3 mois d'une transfusion, exceptés pour les patients bénéficiant d'un programme d'échange transfusionnel).

Les atteintes spécifiques d'organes (*i.e.* les complications aiguës et chroniques de la drépanocytose) étaient recherchées, pour évaluer la sévérité de la maladie drépanocytaire, chiffrée par l'utilisation du score de Hebbel. La drépanocytose se caractérise par la variabilité de son expression clinique.

Certains patients sont peu symptomatiques (peu de complications aiguës, peu d'hospitalisations), d'autres sont au contraire fréquemment hospitalisés en raison de la survenue de complications aiguës.

Une fréquence élevée des CVO est un facteur de risque de décès prématuré. Le score de Hebbel classe la maladie drépanocytaire en « virtuellement asymptomatique » pour un score de 0 à « maladie sévère » pour un score de 11. (**cf ANNEXE 5**) Notons que ce score de sévérité clinique est aussi corrélé à l'adhérence des globules rouges à l'endothélium vasculaire. (22) (23)

Dans un souci de précision, nous avons fait le choix de classer les patients en non sévères / sévères en fonction du score de Hebbel.

- non sévère : score de Hebbel compris entre 1 et 5
- sévère : score de Hebbel compris entre 6 et 11

Les données relatives à la maladie étaient renseignées comme suit : nombre de CVO et de STA hospitalisés au cours des 5 dernières années avec durée totale d'hospitalisation, présence de complications aiguës ou chroniques telles que AVC, séquestration splénique, vasculopathie cérébrale latente ou autres (néphropathie, HTAP, cardiopathie, rétinopathie, ulcère de jambes, priapisme, ostéonécrose aseptique, antécédents de cholécystectomie, splénectomie ou amygdalectomie). Nous avons également renseigné le nombre de transfusions ou d'échanges transfusionnels (avec le nombre de culots globulaires) et le nombre de séjours en réanimation au cours des 5 dernières années. Le traitement du patient tel que la prise au long cours d'acide folique, d'Hydroxyurée, d'Erythropoïétine, d'IEC, d'Oracilline et la nécessité d'un programme transfusionnel étaient également renseignés avec tous les autres médicaments pris pour une autre pathologie. Enfin, les autres antécédents médicaux et chirurgicaux étaient précisés.

- **les données relatives à la prise de la corticothérapie :**

Pour chaque épisode de prise de corticoïdes, nous avons recueilli le prescripteur, l'indication de la prescription, la DCI, la forme d'administration, la dose, la durée de prescription et la date de survenue de la complication et enfin les traitements associés.

- **Les données sur la complication :**

Nous avons ensuite recueilli les caractéristiques de la CVO avec son intensité sur l'échelle EVA, le nombre de sites touchés avec les localisations et la survenue ou non d'un STA. Concernant la clinique à l'admission des patients, nous avons distingué les patients stables, les patients stables initialement puis instables et les patients instables dès leur admission. L'état d'instabilité était définie par la survenue de défaillances d'organes comme une insuffisance respiratoire aiguë ( $\text{SpO}_2 < 90\%$  en air ambiant, une fréquence respiratoire  $> 30$  par minute, ou la nécessité de ventilation mécanique), un état de choc (hypotension artérielle persistante malgré un remplissage vasculaire adapté soit une diminution d'au moins 40mmHg de la pression artérielle systolique par rapport à l'état de base ou une pression artérielle systolique  $< 90\text{mmHg}$ ), ou une défaillance multiviscérale (existence d'au moins trois défaillances d'organe). (24)

Nous avons aussi notifié l'ensemble de la prise en charge thérapeutique, la durée d'hospitalisation, le transfert ou non en réanimation avec la durée de séjour et enfin la survenue ou non d'un décès. Le bilan biologique en début de complication a été recueilli.

Nous avons donc obtenu des données qualitatives et quantitatives.

- **Confidentialité des données :**

Chaque fiche de saisie correspondant à l'épisode de complication d'un patient a été anonyme et numérotée par ordre chronologique afin de respecter la confidentialité.

- **Analyse des données et statistiques :**

L'ensemble des données a été retranscrit sur le logiciel « *epi info* » puis regroupé à l'aide du logiciel « *Microsoft Excel* » afin de pouvoir être analysé.

Les variables qualitatives et certaines variables quantitatives ont été analysées avec le logiciel « *Microsoft Excel* » et ont fait l'objet d'analyse descriptive exprimée sous forme de proportion en pourcentage.

Les variables quantitatives telles que :

- l'âge des patients
- la durée de prescription de la corticothérapie
- le délai de survenue d'une complication après prescription de corticoïdes
- l'intensité de la douleur et le nombre de sites des CVO post corticothérapie
- la durée d'hospitalisation et de séjour en réanimation
- les paramètres biologiques à l'état de base et à l'admission
- certains antécédents

sont présentées sous forme de médianes et d'espaces interquartiles (EIQ), valeurs minimales et valeurs maximales.

Concernant l'analyse statistique,

Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour tester la différence entre les médianes dans deux sous-groupes (Hommes *versus* Femmes et SS et S  $\beta^0$  thalassémiques *versus* SC) et pour comparer la survenue ou non d'un STA ainsi que le transfert ou non en réanimation en fonction de la dose de corticoïdes.

Le test de Wilcoxon pour données appariées a été employé pour tester la différence entre les médianes des paramètres biologiques à l'état de base et à l'admission à l'hôpital.

Le Test Exact de Fisher a été utilisé pour comparer la survenue ou non de STA post-corticothérapie ainsi que le transfert ou non des patients en réanimation en fonction du sexe et du génotype des patients et de la sévérité de la maladie drépanocytaire.

Le calcul des médianes et espaces interquartiles et les tests statistiques (Test exact de Fisher, Test U de Mann-Whitney et Test de Wilcoxon pour données appariées) ont été effectués au moyen du logiciel « *GraphPad Prism 5* ».

Une probabilité p d'erreur de type 1 inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

## **IV. RESULTATS**

### **A. Généralités**

Nous avons pu recueillir 23 épisodes de complications (dont 22 entre le 13/08/2000 et le 01/04/2015 ; date de survenue non disponible pour un épisode) survenus après administration de corticoïdes chez 21 patients drépanocytaires différents puisque 3 épisodes correspondent à la même patiente.

### **B. Les caractéristiques générales des patients**

Les caractéristiques civiles de la population étudiée sont détaillées dans le *tableau 9*.

Parmi les 23 cas que nous avons recueillis, nous avons noté une grande majorité de femmes, (74%) et l'âge médian des patients était de 28 ans.

La majorité des patients étaient originaires de la Guadeloupe (52%) ou de la métropole (30%) et la plus grande partie habitait la Guadeloupe (87%) équitablement répartis entre la Grande Terre et la Basse Terre.

La plupart des patients étaient suivis à l'UTD (Unité transversale de la drépanocytose) : 78.3%.

<b>Données civiles des patients (N total=23)</b>	
<b>Sexe</b>	
Femme N (%)	17 (74%)
Homme N (%)	6 (26%)
<b>Age au moment de la complication</b>	
Age médian en années [EIQ]	28 [19.25-40.0]
Age minimum – âge maximum (années)	2 - 58
<b>Lieux de naissance</b>	
Guadeloupe : N (%)	12 (52.2%)
Métropole : N (%)	7 (30.4%)
Paris	5
Saint Denis	1
Vénissieux	1
Iles associées : N (%)	3 (13%)
Marie Galante	2
Saint Martin	1
Haïti : N (%)	1 (4.4%)
<b>Lieux de résidence</b>	
Guadeloupe : N (%)	20 (87%)
Grande Terre	10
Basse Terre	10
Métropole (Toulouse) : N (%)	1 (4.4%)
Iles associées : N (%)	2 (8.8%)
Marie Galante	1
Saint Martin	1
<b>Lieu de suivi : N (%)</b>	
UTD (unité transversale de la drépanocytose)	18 (78.3%)
CHBT (centre hospitalier de Basse Terre)	2 (8.7%)
CHU de Toulouse	1 (4.3%)
Aucun suivi	2 (8.7%)

*Tableau 9 : Données civiles des patients*

## C. Antécédents drépanocytaires des patients

### 1. Génotype

Concernant le génotype, 74% des épisodes sont survenus chez des patients drépanocytaires SS. Nous avons noté l'absence de patients S β<sup>+</sup> thalassémiques.

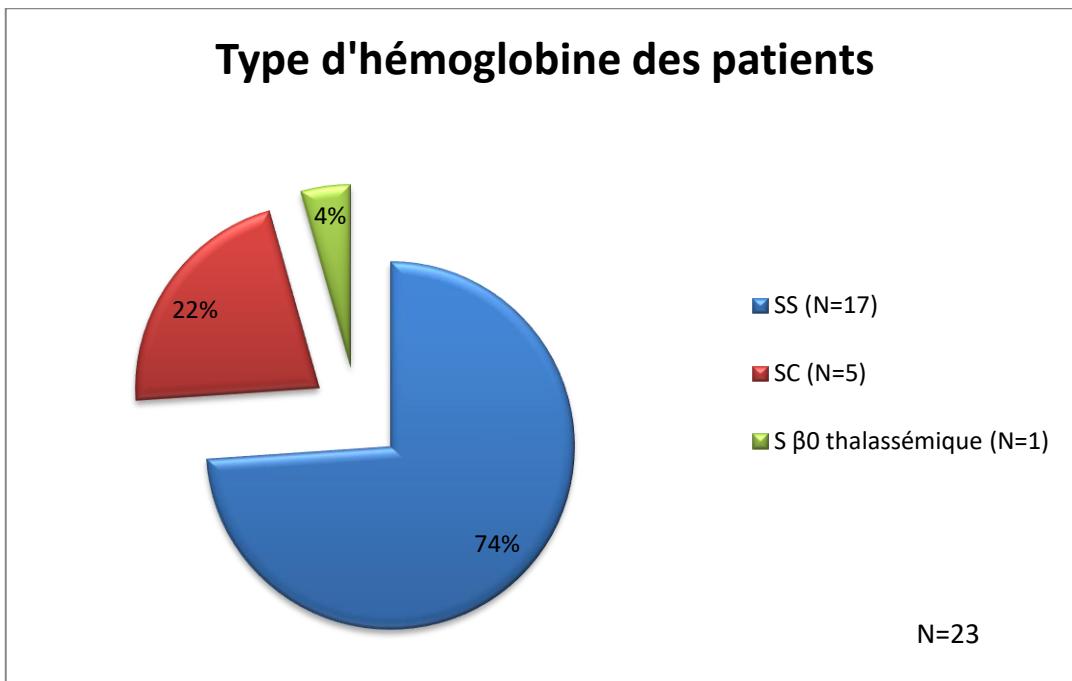


Figure n°5 : Type d'hémoglobine des patients de l'étude

## 2. Données biologiques de base

Le taux d'hémoglobine F des patients avait une médiane de 5.6% avec un espace interquartile de [2.9– 10.6]. Le taux minimale était de 0.5 et le maximal de 36.2%. L'ensemble des autres valeurs biologiques de base est regroupé dans le *tableau 14* avec la biologie à l'admission de la complication post-corticothérapie.

Nous avons remarqué 4 paramètres modifiés par rapport à la normale des individus non drépanocytaires : l'hémoglobine avec une médiane à 8.9g/dl, des réticulocytes avec une médiane à 240/mm<sup>3</sup>, des LDH avec une médiane à 369ui/l et la bilirubine libre avec une médiane à 40μmol/l.

## 3. Antécédents drépanocytaires

Les données relatives à la pathologie drépanocytaire sont synthétisées dans le *tableau 10*. Au cours des 5 dernières années précédant la complication post corticothérapie, parmi les 23 épisodes étudiés, 43.6% n'avaient pas fait de CVO ayant nécessité une hospitalisation et 47.8% en avaient fait

entre 1 et 4. Une grande majorité ; 69.6% n'avait pas fait de STA, plus de la moitié des patients (69.6%) n'avait pas eu de transfusion hors programme transfusionnel et 82.6% n'avait pas fait de passage en réanimation.

Concernant les atteintes d'organes spécifiques, qu'elle soit aiguës ou chroniques, les principales retrouvées étant la cholécystectomie avec plus de la moitié des patients (65.3%) puis la néphropathie, la rétinopathie et l'amygdalectomie.

La sévérité globale de la maladie drépanocytaire chez nos patients évaluée par le score de Hebbel retrouvait un score médian de 2.0 avec un espace interquartile de : [0.0 – 4.0].

Enfin, une très grande majorité des patients était sous Spécialfoldine (95.6%). La catégorie « autre » regroupe plusieurs catégories de médicaments très divers non en rapport avec la drépanocytose.

Caractéristiques des patients (N total: 23)	N (%)
<b>Nombre de CVO hospitalisées au cours des 5 dernières années</b>	
0	10 (43.6%)
1 à 4	11 (47.8%)
5 à 9	1 (4.3%)
>ou=10	1 (4.3%)
<b>Nombre de STA hospitalisés au cours des 5 dernières années</b>	
0	16 (69.6%)
1	5 (21.8%)
2	0
3	1 (4.3%)
4	1 (4.3%)
Nombre STA médian [EIQ]	0 [0 – 1]
Nombre STA minimum : 0 – nombre STA maximum]	0 – 4
<b>Durée totale d'hospitalisation CVO + STA (jours)</b>	
0	10 (43.6%)
1 à 10	5 (21.7%)
11 à 50	6 (26.1%)
51 à 100	1 (4.3%)
>100	1 (4.3%)
Durée médiane d'hospitalisation (jours) [EIQ]	4 [0 – 16]
Durée minimum (jours) – durée maximum	0 (moins d'1jour) - 390
<b>Antécédents de transfusions ou d'échanges (hors protocole) au cours des 5 dernières années</b>	
0	16 (69.6%)
1	6 (26.1%)
2	1 (4.3%)
Nombre médian de transfusion [EIQ]	0 [0 – 1]
Nombre minimum - nombre maximum de transfusion	0 - 2

<b>Nombre de culots globulaires transfusés</b>	
1 à 3	1 (4.3%)
4 à 6	3 (13%)
7 à 9	3 (13%)
Nombre de culots médian [EIQ]	0 [0 – 1]
Nombre minimum – nombre maximum de culots	0 - 2
<b>Antécédents de passage en réanimation au cours des 5 dernières années</b>	
Oui	4 (17.4%)
1 fois	2
2 fois	2
Non	19 (82.6%)
<b>Complications drépanocytaires</b>	
Séquestration splénique aiguë	2 (8.7%)
Priapisme	2 (8.7%)
Vasculopathie cérébrale latente	2 (8.7%)
Cardiopathie	1 (4.3%)
HTAP ou syndrome restrictif/obstructif	3 (13%)
Néphropathie	6 (26.1%)
Rétinopathie	7 (30.4%)
Ulcère membres inférieurs	3 (13%)
Ostéonécrose aseptique	3 (13%)
Amygdalectomie	6 (26.1%)
Cholécystectomie	15 (65.3%)
AVC	0
Splénectomie	0
Aucune complication	4 (17.4%)
<b>Indice de sévérité de la maladie drépanocytaire</b>	
Score de Hebbel : médiane [EIQ]	2.0 [0.0 – 4.0]
Score minimum – score maximum	0.0 – 9.0
<b>Traitements en cours</b>	
<b>N (%)</b>	
Hydroxyurée	2 (8.7%)
Protocole transfusionnel	2 (8.7%)
IEC	3 (13%)
EPO	0
Spécialfoldine	22 (95.6%)
Oracilline	5 (21.7%)
Oxygénothérapie	3 (13%)
Autres	15 (65.2%)

*Tableau 10 : informations relatives à la maladie drépanocytaire*

Pour plus d'exhaustivité sur l'étude de la sévérité de la maladie drépanocytaire chez les patients, nous avons comparé la sévérité en fonction du sexe et du génotype des patients. Le sexe et le génotype des patients n'avaient pas de répercussions sur la sévérité de la maladie. Les résultats n'étaient pas significatifs

	<b>Sévérité de la drépanocytose</b>		
	Non sévères <sup>\$</sup> (%)	Sévères <sup>¤</sup> (%)	<i>p</i> <sup>#</sup>
<b>Sexe</b>			
Hommes ( <i>N</i> =6)	4 (67%)	2 (33%)	0.58
Femmes ( <i>N</i> =17)	14 (82%)	3 (18%)	
<b>Génotype</b>			
SS et SBéta0-Thal ( <i>N</i> =18)	14 (78%)	4 (22%)	1.00
SC ( <i>N</i> =5)	4 (80%)	1 (20%)	

# : Test exact de Fisher

\$ : Non sévères : Score de Hebbel compris entre 0 et 5

¤ : Sévères : Score de Hebbel compris entre 6 et 11

**Tableau 11: Sévérité de la drépanocytose en fonction du sexe et du génotype**

#### **4. Autres antécédents médicaux et chirurgicaux**

Parmi les autres antécédents présents, 30.4% des patients étaient asthmatiques et 21.7% porteurs d'une HTA. Nous avons aussi retrouvé à faible fréquence: la pathologie thyroïdienne, l'ulcère gastroduodénal, l'embolie pulmonaire ou phlébite, le syndrome dépressif majeur, la pyélonéphrite, l'allergie, l'hépatite B, l'embolisation d'anévrismes cérébraux, la cataracte/glaucome, l'appendicectomie et la hernie inguinale.

#### **D. Episode de complication vaso-occlusive post corticothérapie**

##### **1. Prescription de la corticothérapie**

La répartition des prescripteurs de la corticothérapie en ville est résumée dans la *figure 6* qui suit. 62% (*N*=14) de nos patients ont reçu une prescription venant de leur médecin généraliste.

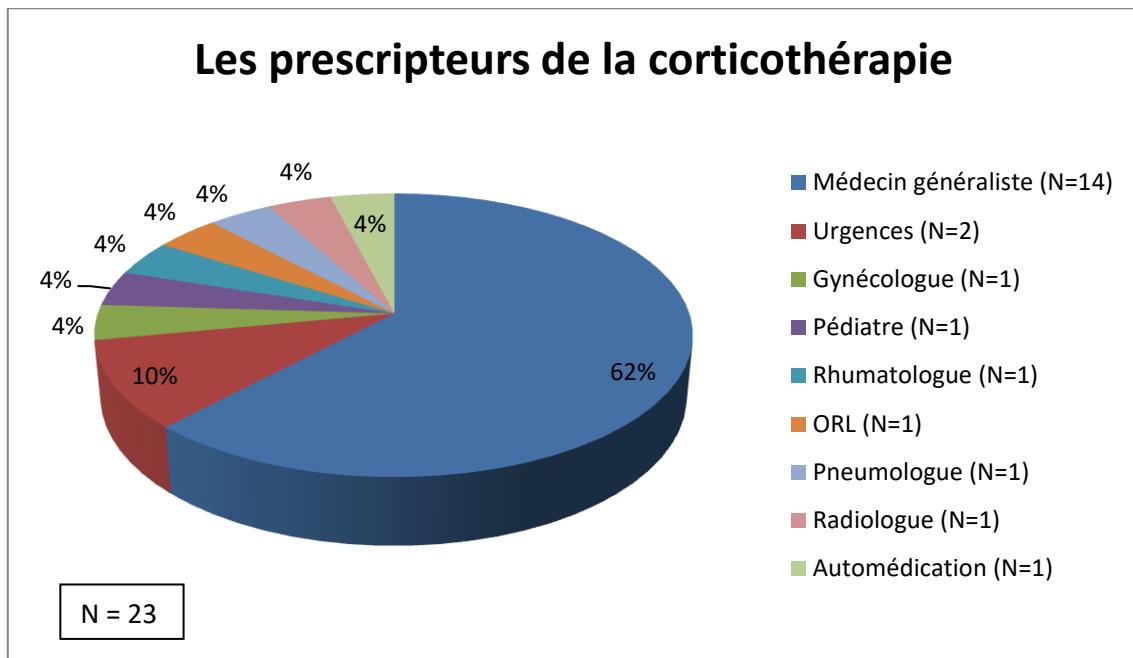


Figure 6 : les prescripteurs de la corticothérapie

## 2. Indications de la corticothérapie

Les différentes indications de la corticothérapie sont regroupées dans la figure 7. Nous pouvons voir que la grande majorité a été prescrite pour des infections ORL (44%, N=10) avec précisément : 5 rhinopharyngites, 1 laryngite, 1 trachéite, 2 angines, 1 otite.

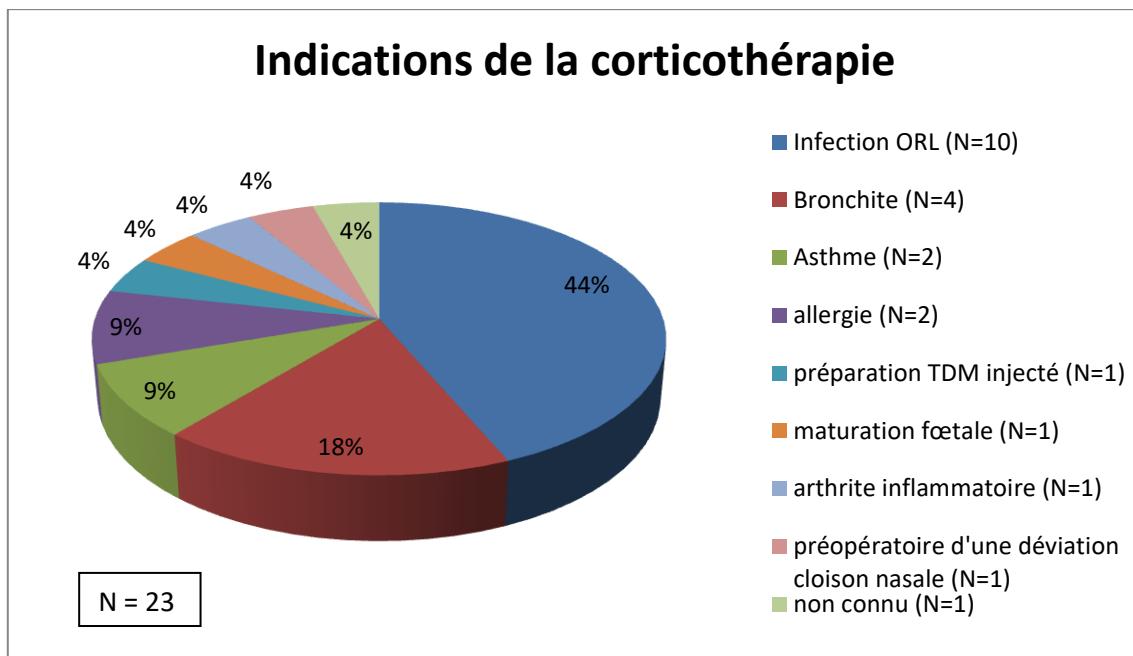


Figure 7: les indications de la corticothérapie

### ***3. Caractéristiques de la prescription de la corticothérapie***

La corticothérapie a été réalisée principalement avec la *Prednisolone* (56.5%), administrée dans la majorité des cas en per os (87%) et avec une posologie médiane de 0.94 mg/kg/jour et un espace interquartile de [0.71-1.03].

La survenue de la complication s'est faite dans un délai médian de 2 jours après le début de la prise du médicament. Enfin les principaux traitements associés, pour 52.2% des patients, ont été le *Paracétamol* et des traitements locaux.

<b>Caractéristiques de prescription</b>	<b>N total = 23</b>
<b>DCI prescrite : N (%)</b>	
Prednisolone	13 (56.5%)
Betamethasone	7 (30.4%)
Methylprednisolone	2 (8.7%)
cortivazol	1 (4.3%)
<b>Forme d'administration : N (%)</b>	
Per os	20 (87%)
Intraveineuse	2 (8.7%)
Intra articulaire (infiltration épaule)	1 (4.3%)
<b>Dose prescrite (équivalent prednisolone) mg/kg/j : N (%)</b>	
0.4-0.6	2 (8.7%)
0.6-0.8	2 (8.7%)
0.8-1	7 (30.4%)
1-1.2	1 (4.3%)
1.2-1.4	2 (8.7%)
> 2	1 (4.3%)
Non connu	8 (34.8%)
Dose médiane [EIQ]	0.94 [0.71-1.03]
Dose minimale – dose maximale	0.48 – 6.67
<b>Durée de prescription de la corticothérapie</b>	
Durée Médiane en jour [EIQ]	3 [3.0 – 4.0]
Durée minimum – durée maximum (jour)	1 - 6
<b>Délai de survenue de la complication après la corticothérapie</b>	
Délai médian en jour [EIQ]	2 [1.0 – 3.0]
Délai minimum – délai maximum (jour)	<1 - 5
<b>Traitements associés : N (%)</b>	
Paracétamol	12 (52.2%)
Antibiotiques	3 (13%)
Antihistaminique	2 (8.7%)
Bronchodilatateur courte durée d'action	2 (8.7%)
Traitement symptomatique (spray nasal, sirop, collutoire, pastilles)	12 (52.2%)
Chirurgie	1 (4.3%)
Réanimation cardiopulmonaire + prise en charge de l'asthme grave	1 (4.3%)
Aucun	1 (4.3%)

***Tableau 12 : caractéristiques de la prescription de corticoïdes***

#### **4. Caractéristiques de la complication vaso-occlusive**

Puisqu'il s'agit de notre critère d'inclusion, tous nos patients ont eu une complication vaso-occlusive après administration de corticothérapie pour pathologie aiguë et ont été hospitalisés.

L'ensemble des caractéristiques de la complication est précisé dans le *tableau 13*.

L'intensité médiane des CVO était de 8 avec un nombre de sites médians de 3 et des localisations préférentiellement situées au niveau des membres inférieurs et membres supérieurs (65.2%).

Nous avons 43.5% des patients qui ont présenté un STA.

Les patients stables à leur admission étaient les plus nombreux (69.6%) mais on peut dénombrer tout de même 26.1% de patients qui ont nécessité un séjour en réanimation d'une durée médiane de 4.5 jours. Les états d'instabilité ont été marqués de 5 détresses respiratoires aiguës et de 2 défaillances multi viscérales.

La prise en charge thérapeutique a été principalement faite d'antalgiques pour 100% des patients avec un niveau 3 pour 69.6%, d'hyperhydratation (100%), d'oxygénothérapie (82.6%), d'AINS (60.9%) et de kinésithérapie (60.9%).

1 patient est décédé.

<b>Caractéristiques de la complication</b>	<b>N total = 23</b>
<b>CVO post corticothérapie</b>	
Intensité EVA médiane [EIQ]	8 [5 – 10]
Intensité minimum – intensité maximum EVA	3 - 10
<b>Nombre de sites de la CVO</b>	
Nombre de sites médian [EIQ]	3 [2 – 5]
Nombre sites minimum – nombre sites maximum	1 – supérieur à 10 (diffuse)
<b>Localisations de la CVO : N (%)</b>	
Côtes/thorax	8 (34.9%)
Abdomen	7 (30.4%)
Rachis / bassin	8 (34.9%)
Membres inférieurs / membres supérieurs	15 (65.2%)
Diffuse	3 (13%)
<b>Survenue d'un STA : N (%)</b>	
Oui	10 (43.5%)
Non	13 (56.5%)
<b>Clinique à l'admission : N (%)</b>	
Stable	16 (69.6%)
Stable puis dégradation clinique rapide (<1jour)	6 (26.1%)
Instable	1 (4.3%)
<b>Prise en charge thérapeutique : N (%)</b>	
Antalgiques	23 (100%)
. Niveau 1 maximum	. 1 (4.3%)
. Niveau 2 maximum	. 6 (26.1%)
. Niveau 3 maximum	. 16 (69.6%)
Hyperhydratation	23 (100%)
Transfusion ou échange transfusionnel	9 (39.1%)
Oxygénothérapie	19 (82.6%)
AINS	14 (60.9%)
Kinésithérapie	14 (60.9%)
Antibiotiques	12 (52.2%)
Antispasmodiques/laxatifs	4 (17.4%)
Bronchodilatateurs / glucocorticoïdes inhalés	3 (13%)
Anesthésiques / intubation	2 (8.7%)
Prise en charge d'un arrêt cardiaque	1 (4.3%)
Extraction foetale	1 (4.3%)
<b>Durée d'hospitalisation</b>	
Durée médiane en jours [EIQ]	3.5 [0.0 – 8.0]
Durée minimum – durée maximum en jours	<1 - 21
<b>Transfert en réanimation : N (%)</b>	
Non	17 (73.9%)
Oui	6 (26.1%)
<b>Durée du séjour en réanimation</b>	
Durée médiane en jours [EIQ]	4.5 [2.75 – 7.0]
Durée minimum – durée maximum en jours	2 - 7
<b>Décès : N (%)</b>	
Oui	1 (4.3%)
Non	22 (95.7%)

Tableau 13: caractéristiques de la complication vaso-occlusive

## 5. Données biologiques à l'admission

Enfin, nous avons précisé la biologie à l'admission du patient, que vous pouvez retrouver dans le *tableau 14* avec les données biologiques de base.

Nous avons pu remarquer de façon significative : une élévation des leucocytes passant de 8 à 11.2 G/l, des neutrophiles passant de 3.75 à 7.90 G/l, de la CRP passant de 4.0 à 9.6 mg/l et des LDH passant de 368.5 à 552.5 UI/L (p<0.05).

	Paramètres biologiques		
	A l'état de base N = 23	A l'admission N = 23	p*
	Médiane [EIQ] [Min - Max]	Médiane [EIQ] [Min - Max]	
<b>Hb (g/dl)</b>	8.9 [7.8 – 10.1] [Min : 7.2 – Max: 12.1]	8.8 [8.1 – 10.0] [Min : 5.6 – Max : 10.9]	0.31
<b>Réticulocytes (G/l)</b>	240.0 [155.0 – 334.0] [Min : 91.0 – Max : 537.0]	283.0 [235.0 – 357.0] [Min : 121.0 – Max : 625.0]	0.052
<b>Leucocytes (G/l)</b>	8.0 [6.1 – 9.6] [Min : 4.3 – Max : 13.4]	11.2 [9.1 – 21.3] [Min : 7.6 – Max : 32.0]	<0.0001
<b>Neutrophiles (G/l)</b>	3.75 [2.80 – 5.10] [Min : 1.90 – Max : 8.30]	7.90 [6.10 – 16.16] [Min : 4.40 – Max : 26.00]	<0.0001
<b>CRP (mg/l)</b>	4.0 [2.0 – 9.0] [Min : 0.4 – Max : 29.40]	9.6 [3.3 – 26.0] [Min : 0.60 – Max : 200.00]	0.009
<b>LDH (UI/L)</b>	368.5 [286.0 – 496.5] [Min : 37.0 – Max : 972.0]	552.5 [315.0 – 716.0] [Min : 190.0 – Max : 3526.0]	0.004
<b>Bilirubine totale (μ mol/l)</b>	35.0 [19.5 – 63.0] [Min : 10.0 – Max : 89.0]	44.0 [28.5 – 78.0] [Min : 17.0 – Max : 95.0]	0.085
<b>Bilirubine libre (μ mol/l)</b>	40.0 [16.0 – 62.5] [Min : 7.0 – Max : 91.0]	37.0 [19.0 – 64.0] [Min : 5.0 – Max : 81.0]	0.49

EIQ : Espace interquartiles, \* : Test de Wilcoxon pour données appariées

Tableau 14 : comparaison de la biologie à l'état de base et à l'admission

## **6. Un cas de patient décédé**

Il y a eu un décès parmi nos patients. Il s'agissait d'une patiente enceinte (28SA+2jours) de 31 ans au moment des faits, drépanocytose SC, originaire d'Haïti et vivant en Guadeloupe. Elle présentait une maladie drépanocytaire non sévère comme l'indiquait un score de Hebbel à 0 (aucune complication). Elle était sous protocole transfusionnel pour la grossesse et prenait quotidiennement de la Specialfoldine. Au niveau de ses antécédents, on retrouvait une HTA et 6 grossesses dont 3 morts fœtales in utero, 1 fausse couche spontanée, 1 enfant décédé. La patiente était sous Loxen 20, Aspegic et Lovenox à dose préventive. Son bilan biologique de base était en rapport avec sa drépanocytose : Hb : 11.4g/l, réticulocytes : 158/mm<sup>3</sup>, LDH : 356ui/l, bilirubine libre : 9µmol/l. et une HbF : 3.3%.

Concernant la corticothérapie, elle a été prescrite pour maturation fœtale devant une menace d'accouchement prématuré par son gynécologue. Il s'agissait de la Betamethasone administrée de façon intraveineuse en une fois avec une posologie non connue. La patiente a refusé de rester en milieu hospitalier ; elle est revenue le lendemain avec une CVO diffuse hyperalgique (EVA:10). A son admission, son bilan biologique retrouvait : Hb : 10g/dl, réticulocytes : 263/mm<sup>3</sup>, GB:28.1/mm<sup>3</sup>, PNN : 21/mm<sup>3</sup>, CRP : 99 MG/L, plaquettes : 203/mm<sup>3</sup>, LDH : 3526, bilirubine libre : 18µmol/l.

Son état clinique s'est dégradé rapidement et la patiente a été transférée en réanimation le lendemain. Elle a présenté un STA avec septicémie dans un contexte de mort fœtale avec expulsion incomplète. La patiente a subi une extraction fœtale au bloc opératoire puis elle a fait un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec une CIVD puis une défaillance multiviscérale avec arrêt cardiaque et est décédée en réanimation 6 jours après son admission.

Sur le plan thérapeutique, elle a bénéficié, d'antalgiques de niveau 3, d'AINS, d'une hyperhydratation, une transfusion, une oxygénothérapie, des antibiotiques (Amoxicilline initialement puis C3G avec macrolides), une kinésithérapie respiratoire, puis une prise en charge de son arrêt cardiaque.

## **7. Scores de Hebbel et caractéristiques de la complication en fonction du sexe**

Les résultats sont présentés dans le *tableau 15*.

Concernant nos analyses statistiques, nous avons pu remarquer que les hommes de notre échantillon étaient significativement plus jeunes que les femmes au moment de l'épisode de complication post-corticothérapie; médiane de 33ans pour les femmes et 21 ans pour les hommes. (p=0.04).

	<b>Femmes</b> <i>N</i> = 17	<b>Hommes</b> <i>N</i> = 6	<i>p</i> <sup>#</sup>
	Médiane [EIQ] [Min - Max]	Médiane [EIQ] [Min - Max]	
Score de Hebbel	1.0 [0.0 – 4.0] [0.0 – 9.0]	4.0 [1.5 – 7.5] [0.0 – 9.0]	0.20
Age à la survenue de la complication <sup>¤</sup>	33.0 [23.0 – 43.5] [2.0 – 58.0]	21.0 [8.5 – 24.0] [5.0 – 27.0]	<b>0.04</b>
Durée de prescription corticothérapie <sup>\$</sup>	3.0 [2.0 – 4.5] [1.0 – 6.0]	3.0 [3.0 – 4.0] [3.0 – 4.0]	0.58
Délai de survenue de la complication <sup>\$</sup>	2.0 [1.0 – 3.0] [0.0 – 5.0]	2.0 [2.0 – 2.5] [2.0 – 3.0]	0.48
Intensité de la CVO	8.0 [4.5 – 9.0] [3.0 – 10.0]	8.5 [6.5 – 10.0] [5.0 – 10.0]	0.31
Nombre de sites de CVO	3.0 [2.0 – 6.0] [1.0 – 10.0]	2.0 [1.0 – 3.0] [1.0 – 3.0]	0.12
Durée d'hospitalisation <sup>\$</sup>	3.0 [0.0 – 7.5] [0.0 – 20.0]	5.5 [0.0 – 14.25] [0.0 – 21.0]	0.50

EIQ : Espace interquartiles, # Test U de Mann-Whitney, ¤ Unité : années, \$ Unité : jours

**Tableau 15 : Scores de Hebbel, administration et conséquences de la corticothérapie en fonction du sexe**

## **8. Scores de Hebbel et caractéristiques de la complication en fonction du génotype**

Les résultats sont résumés dans le *tableau 16*.

En ce qui concerne le génotype, nous avons pu voir que comparativement aux SS et S β0 thalassémiques, les patients SC avaient :

- une durée de prescription des corticoïdes plus courte ( $p=0.003$ ),
- un délai de survenue de la complication post-corticothérapie plus court ( $p=0.027$ ),
- Une dose de corticoïdes plus faible ( $p=0.045$ ).

	SS et SBeta0-Thal <i>N</i> = 18	SC <i>N</i> = 5	$p^{\#}$
	Médiane [EIQ] [Min - Max]	Médiane [EIQ] [Min - Max]	
Score de Hebbel	2.5 [0.75 – 4.5] [0.0 – 9.0]	1.0 [0.0 – 6.5] [0.0 – 9.0]	0.70
Age à la survenue de la complication $\ddagger$	26.0 [16.5 – 34.5] [2.0 – 44.0]	39.0 [23.0 – 53.0] [14.0 – 58.0]	0.12
Dose de corticoïdes prescrite $\ddagger$	0.95 [0.67 – 1.02] [0.48 – 1.29]	0.89 [0.85 – 6.67] [0.85 – 6.67]	0.045
Durée de prescription corticothérapie $\$$	3.0 [3.0 – 4.25] [2.0 – 6.0]	2.0 [1.0 – 2.5] [1.0 – 3.0]	0.003
Délai de survenue de la complication $\$$	2.0 [2.0 – 3.0] [0.0 – 5.0]	1.0 [1.0 – 1.5] [1.0 – 2.0]	0.027
Intensité de la CVO	7.0 [4.75 – 9.25] [3.0 – 10.0]	9.0 [7.0 – 10.0] [6.0 – 10.0]	0.23
Nombre de sites de CVO	2.0 [1.0 – 3.75] [1.0 – 10.0]	3.0 [3.0 – 7.5] [3.0 – 10.0]	0.10
Durée d'hospitalisation $\$$	3.5 [0.0 – 7.25] [0.0 – 21.0]	4.5 [2.25 – 16.5] [2.0 – 20.0]	0.44

EIQ : Espace interquartiles, # Test U de Mann-Whitney,  $\ddagger$  Unité : années,  $\ddagger$  Unité : mg/kg,  $\$$  Unité : jours

**Tableau 16: Scores de Hebbel, administration et conséquences de la corticothérapie en fonction du génotype**

## 9. Survenue d'un STA post corticothérapie

Les analyses univariées concernant la survenue d'un STA après la corticothérapie en fonction du sexe, du génotype, de la sévérité de la maladie drépanocytaire (score de Hebbel) et de la dose de corticoïdes, sont résumées dans le *tableau 17*.

Les patients SC ont présenté plus de STA post-corticothérapie que les SS et S  $\beta^0$  thalassémique ( $p=0.13$ ).

Le sexe, la sévérité globale de la maladie drépanocytaire et la dose de corticoïdes n'avaient pas d'influence concernant la survenue d'un STA post-corticothérapie.

	STA		
	Présence (%)	Absence (%)	$p^{\#}$
<b>Sexe</b>			
Hommes ( $N=6$ )	2 (33%)	4 (67%)	0.66
Femmes ( $N=17$ )	8 (47%)	9 (53%)	
<b>Génotype</b>			
SS et SBéta0- Thal ( $N=18$ )	6 (33%)	12 (67%)	0.13
SC ( $N=5$ )	4 (80%)	1 (20%)	
<b>Score médian de Hebbel en jours [EIQ]</b>	1.0 [0.0 – 5.25]	3.0 [1.0 – 5.0]	0.43
<b>Sévérité de la drépanocytose</b>			
Non sévères <sup>\$</sup> ( $N=18$ )	8 (44%)	10 (55%)	1.00
Sévères <sup>¤</sup> ( $N=5$ )	2 (40%)	3 (60%)	
<b>Dose prednisolone mg/kg/jour</b>	0.92 [0.71 – 1.27]	0.94 [0.86 – 0.97]	$p^{\$}$ 0.906

# : Test exact de Fisher

£ : Test de Mann-Whitney

\$ : Non sévères : Score de Hebbel compris entre 0 et 5

¤ : Sévères : Score de Hebbel compris entre 6 et 11

**Tableau 17: Survenue d'un STA post-corticothérapie en fonction du sexe, du génotype, de la sévérité de la drépanocytose et de la dose de corticoïdes**

## ***10. Transfert en réanimation post corticothérapie***

Concernant le séjour en réanimation, l'ensemble des résultats sont dans le *tableau 18* : aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne le sexe, le génotype, la sévérité globale de la maladie drépanocytaire et la dose de corticoïdes.

	<b>Transfert en Réanimation</b>		
	Présence (%)	Absence (%)	$p^{\#}$
<b>Sexe</b>			
Hommes ( $N=6$ )	2 (33%)	4 (67%)	0.63
Femmes ( $N=17$ )	4 (24%)	13 (76%)	
<b>Génotype</b>			
SS et SBéta0-Thal ( $N=18$ )	4 (22%)	14 (78%)	0.58
SC ( $N=5$ )	2 (40%)	3 (60%)	
<b>Score médian de Hebbel en jours [EIQ]</b>	2.0 [0.0 – 5.25]	2.0 [1.0 – 5.0]	0.70
<b>Sévérité de la drépanocytose</b>			
Non sévères <sup>\$</sup> ( $N=18$ )	5 (28%)	13 (72%)	1.00
Sévères <sup>¤</sup> ( $N=5$ )	1 (20%)	4 (80%)	
<b>Dose prednisolone mg/kg/jour</b>	0.99 [0.71 – 1.27]	0.92 [0.76 – 1.00]	$p^{\$}$ 0.564

# : Test exact de Fisher

\\$ : Test de Mann-Whitney

\$ : Non sévères : Score de Hebbel compris entre 0 et 5

¤ : Sévères : Score de Hebbel compris entre 6 et 11

***Tableau 18 : Survenue d'un transfert en réanimation post-corticothérapie en fonction du sexe, du génotype, de la sévérité de la drépanocytose et de la dose de corticoïdes***

## V. DISCUSSION

### A. Les limites de l'étude

Notre étude a plusieurs limites.

Du fait de son caractère pluricentrique, notre étude est intéressante mais elle reste localisée sur deux sites du département de la Guadeloupe uniquement ; nos résultats ne peuvent pas être extrapolés à d'autres régions où l'on peut retrouver la drépanocytose.

Le recrutement des patients de notre étude s'étant fait de mémoire par les médecins de l'UTD et de Basse Terre, nous n'avons pas pu probablement intégrer l'ensemble des patients concernés.

Nous avons donc un biais de mémoire qui est, je pense, minime cela dit.

Le caractère rétrospectif de cette étude n'a pas permis le recueil exhaustif des données. Il y a ainsi un biais d'information lié aux dossiers qui n'étaient pas forcément complets. Nous avons donc des données manquantes, notamment celles concernant les doses de corticothérapie pour 8 patients (34.8%). Nous n'avons, de ce fait, pas pu comparer les doses en fonction du sexe car cette dose n'a été mesurée que pour 2 hommes, ce qui est insuffisant pour le test statistique.

Nous avons également un biais de recrutement puisque nous avons inclus de par notre méthode uniquement des patients avec des complications ayant nécessité une hospitalisation. Il paraît possible que certains patients ne soient pas venus à l'hôpital après une prise de corticoïdes.

Enfin, la principale faiblesse est le petit nombre d'épisodes analysés (23 épisodes) à l'origine d'un manque de puissance statistique. Par conséquent, notre étude est une étude préliminaire, il faudra donc confirmer les résultats obtenus sur un plus grand échantillon de patients.

## **B. Les principaux résultats de l'étude**

### **1. Caractéristiques de la population**

Sans pouvoir parler de représentativité, les patients de l'étude semblaient cohérents avec la population drépanocytaire habituelle sur plusieurs critères. A l'instar de la population générale des malades, le génotype majoritairement représenté dans l'étude était la forme SS (74% des patients). De même l'âge médian des patients était de 28ans, ce qui correspond à celui des cohortes de patients drépanocytaires. (4) (9) Enfin, la grande majorité était suivi dans un centre de référence (91.3%) et seulement 8.7% soit 2 patients n'avaient pas de suivi. Ces derniers étaient tous les 2 des patientes drépanocytaires SC qui consultaient uniquement durant leurs grossesses.

### **2. Les complications vaso-occlusives de nos patients**

Malgré les limites précédemment citées, notre étude reste très intéressante.

Rappelons que notre objectif était de décrire les différentes complications vaso-occlusives survenues à la suite d'une corticothérapie pour une pathologie aiguë.

Nous avons pu voir que dans la majorité des cas, elle avait été prescrite par des médecins généralistes (62%) pour des pathologies ORL aiguës (44%, N=10), avec précisément : 5 rhinopharyngites, 1 laryngite, 1 trachéite, 2 angines et 1 otite. Hors, l'indication dans ces pathologies reste incertaine puisque la corticothérapie est prescrite à but antalgique uniquement ; il n'y a ainsi pas d'indication formelle. Par contre les autres indications étaient justifiées mais pas sans précaution chez un patient drépanocytaire.

Nous n'avons pas retrouvé d'effet dose corticoïdes pour la survenue d'un STA et le passage en réanimation.

Notre étude a bien montré que l'utilisation de corticoïdes en aiguë qu'elle soit per os pour 87% de patients, intraveineuse pour 8.7% et même interarticulaire pour 4.3% présentait des risques vaso-occlusifs pour les patients puisque 100% de nos patients ont fait une CVO pour laquelle ils ont été

hospitalisés. Nous avons décidé à postériori de conserver ce cas de corticothérapie intra articulaire car il nous a semblé intéressant de montrer le risque également présent par cette voie d'administration.

La survenue de la complication se faisait rapidement avec un délai médian de 2 jours et une intensité importante de la douleur (EVA médian à 8) ayant nécessité pour 69.6% des antalgiques classe 3. La CVO était multifocale avec une localisation périphérique reprenant les données de la littérature. (4) (15)

Notre étude souligne bien la dangerosité de cette corticothérapie puisque en plus des CVO présentes chez tous nos patients, on retrouve pour 43.5% des patients un STA, 26.1% des patients instables ont nécessité un séjour en réanimation et on déplore un décès.

La comparaison de la biologie de base et d'admission donne de nombreux résultats significatifs, comme l'on pouvait s'y attendre. Ainsi on retrouve une élévation de leucocytes, des PNN, de la CRP et une aggravation de l'hémolyse. Autant de paramètres connus dans la littérature. (4) (6) (20) L'anémie est également aggravée mais de manière non significative.

Les hommes étaient plus jeunes que les femmes (21 vs 33 ans, p=0.04) mais le sexe n'avait pas d'influence sur la survenue d'un STA ou d'un séjour en réanimation.

### **3. Importance de la sévérité de la maladie drépanocytaire sur la survenue de la complication et d'un STA**

Un fait important : les antécédents drépanocytaires ne semblent pas avoir d'influence sur la survenue de ces complications comme en témoigne la sévérité globale de leur maladie avec un score de Hebbel médian de 2.0.

De même, la survenue des STA n'est pas en rapport avec la sévérité de la maladie drépanocytaire comme nous le montre le score de Hebbel (p=0.13). L'unique patiente décédée présentait une maladie drépanocytaire non sévère (score de Hebbel à 0). Cependant dans le cas de cette patiente, il est probable que le contexte obstétrical défavorable soit aussi impliqué dans la gravité de l'épisode.

Nos résultats sont en accord avec la littérature qui fait état d'un tiers de décès de l'adulte chez des patients auparavant pauci symptomatiques (*i.e.* sans atteinte manifeste d'organe liée à la drépanocytose). Le caractère soudain, inattendu et rapide de ces décès explique les difficultés à

identifier les épisodes vaso-occlusifs évoluant en quelques heures vers un syndrome de défaillance multiviscérale. (17) (25)

Dans notre étude les patients stables initialement ont évolué rapidement en moins d'un jour vers un état instable.

#### ***4. Importance du génotypage***

Dans notre étude nous avons pu également constater que la survenue de STA était plus fréquente chez les patients drépanocytaires SC que chez les patients SS ou S  $\beta^0$  thalassémique ( $p=0.13$ ).

Notre patiente décédée était drépanocytaire SC mais également plus à risque car enceinte avec des complications de sa grossesse et des antécédents obstétricaux.

Précisons également que les patients drépanocytaires SC avaient une durée de prescription des corticoïdes significativement plus courte ( $p=0.003$ ), un délai de survenue de complication post-corticothérapie significativement plus court ( $p=0.027$ ) et une dose de corticoïdes plus faible ( $p=0.045$ ). Cela laisse suggérer que ces patients sont très « sensibles » aux corticoïdes.

Les études épidémiologiques ne vont pas dans ce sens puisqu'elles rapportent une moindre morbidité ainsi qu'une augmentation de l'espérance de vie des patients avec une drépanocytose SC. (26) De même dans la bibliographie, ces patients présentent moins de STA. (4)

Nos patients drépanocytaires SC étaient plus âgés que les autres ( $p=0.12$ ).

Ainsi, nos résultats suggèrent, qu'à l'échelle individuelle, et quel que soit le génotype (homozygote ou hétérozygote composite) ou le phénotype (avec ou sans atteinte chronique d'organe), les patients drépanocytaires présentent un risque de complications vaso-occlusives et de STA après une corticothérapie par voie générale.

Concernant le séjour en réanimation, le génotype et la sévérité de la maladie n'avaient pas contre pas d'influence.

## **C. Les complications vaso-occlusives liées à l'utilisation des corticoïdes**

### **1. Utilisation des corticoïdes en pathologie aiguë**

Notre avons retrouvé d'autres études décrivant des complications liées à la corticothérapie chez les patients drépanocytaires mais notre étude est celle qui répertorie le plus de cas. Il nous a donc été difficile de comparer les différentes données avec les autres auteurs d'autant que ce ne sont pas les mêmes méthodologies d'étude. Remarquons tout de même que comme notre étude, tous les génotypes peuvent être touchés, y compris les S β+ thalassémiques.

Ainsi, on retrouve aussi dans la littérature des événements indésirables graves pouvant aller de la CVO, à des AVC hémorragiques et à la mort. Des événements post injection intra articulaire de corticoïdes ont également été décrits. Ainsi les potentiels risques sont nombreux et cela limite l'utilisation des corticoïdes.

*Dabari et al.* ont reporté 4 cas de patients (SS et S β+ thalassémiques) ayant développé des CVO graves peu après l'instauration d'un traitement de corticoïdes per os. (7)

*Strouse et al.* ont décrit la survenue d'AVC hémorragiques suite à une récente corticothérapie chez des patients drépanocytaires SS et S β<sup>0</sup> thalassémiques.(27) Cela pourrait être expliqué par le fait que les corticoïdes augmentent souvent la pression artérielle et cette augmentation est moins bien tolérée chez les patients drépanocytaires. (28)

*Shapiro et al.* ont décrit un cas de patiente drépanocytaire SC avec pour antécédent un lupus et un syndrome de Sjogren ayant eu à la suite de majoration d'un traitement par corticoïdes une CVO avec confusion mentale, une détresse respiratoire suivie d'un arrêt cardiaque. A l'autopsie, une nécrose de la moelle osseuse avec embolie graisseuse a été retrouvée. (29)

*Gladman et al.* ont décrit 2 cas de patients drépanocytaires ayant développé une CVO à la suite d'injections intra articulaire de corticoïdes pour une arthrite. De plus, la fréquence des CVO semblait diminuer lorsque les injections de corticoïdes n'étaient plus faites. (30)

*Huang et al.* ont décrit 2 cas de patients drépanocytaires SC qui ont développé une CVO dans les 3-4 jours après la corticothérapie, avec embolie graisseuse puis hypoxie cérébrale et coma. La

corticothérapie avait été prescrite en intraveineuse pour une inflammation de la chambre antérieure après une opération d'un glaucome chez un patient et per os pour des douleurs dorsales après un accident de moto pour l'autre patient. (31)

*Johnson et al.* ont décrit le cas d'un patient drépanocytaire S  $\beta^+$  thalassémique ayant reçu une corticothérapie IV puis per os pour une crise d'asthme. Il a présenté dans les 3 jours une CVO avec une détresse respiratoire puis le patient est mort. A l'autopsie, une nécrose de la moelle osseuse avec embolie graisseuse pulmonaire a été retrouvée. (32)

Il faut cependant signaler d'une part que d'autres patients drépanocytaires suivis à l'Unité transversale de la drépanocytose ont eu l'occasion de recevoir par voie générale des corticoïdes sans développer de complications. D'autre part, certains des patients inclus dans notre étude ont eu l'occasion à d'autres moments, de recevoir des corticoïdes par voie générale et ont développé des complications minimes gérées à domicile. A ce stade, nous ne disposons pas d'éléments permettant d'expliquer cette tolérance.

## **2. Utilisation des corticoïdes au long cours**

Remarquons qu'il existe également des risques liés à l'utilisation au long cours des corticoïdes.

*Couillard et al.* ont décrit que l'administration au long terme de corticoïdes chez des enfants drépanocytaires ayant une maladie auto-immune provoquaient de graves effets secondaires en particulier des phénomènes vaso-occlusifs sévères d'autant plus si cette corticothérapie étaient associée à des médicaments immunosuppresseurs. (33)

De même, *Michel et al.* ont montré que l'utilisation des corticoïdes au long cours chez les patients porteurs de maladies auto-immune majoraient la survenue de manifestations vaso-occlusives, d'infections sévères et de la mortalité. (34)

L'indication de la corticothérapie dans ces pathologies auto-immunes doit donc être également posée avec soins afin de limiter ce risque. . L'instauration de ces traitements se fait sous

protocole d'échanges transfusionnels et la dose minimale efficace est maintenue au long cours. C'est le cas chez plusieurs patients suivis à l'Unité transversale de la drépanocytose qui présentent un lupus ou une polyarthrite rhumatoïde.

## D. **Physiopathologie**

### 1. **Principe de cause à effet**

Au vue de notre travail et des autres publications, il apparait que les corticoïdes peuvent jouer un rôle dans le développement de ces phénomènes vaso-occlusifs. Analysons ainsi la relation de cause à effet qui peut expliquer ce phénomène.

Tout d'abord, ces évènements indésirables sont apparus après l'initiation de la corticothérapie. Dans notre étude, un délai de survenue médian de 2 jours est remarqué.

Deuxièmement, ces épisodes vaso-occlusifs étaient inhabituellement sévères par rapport à l'histoire de chaque patient. Ainsi nos patients avaient une sévérité de la maladie peu importante au vue du score de Hebbel médian de 2. Nous retrouvons également cette corrélation dans la littérature. (31) (32)

Troisièmement, pour certains patients, la survenue de phénomènes vaso-occlusifs graves sont survenus alors que la corticothérapie avait été prescrite pour une pathologie ne provoquant pas habituellement de vaso-occlusions. Argument également retrouvé dans la littérature. (31) Dans notre étude, par exemple, l'allergie n'est pas reconnue comme provoquant des CVO. De même, le patient ayant reçu une corticothérapie pour une préparation d'un TDM injecté n'avait aucune raison de déclencher une CVO.

En revanche, cela peut être plus discutable pour les infections ORL, bronchite, asthme ou grossesse qui peuvent être à l'origine de phénomènes vaso-occlusifs. Ainsi les infections virales ou bactériennes peuvent majorer l'acidose, l'hypoxie et les phénomènes d'adhérence vasculaire des hématies falciformées et donc favoriser les vaso-occlusions. (35)

Les grossesses sont quant à elles des facteurs de risque connus de complications aiguës. (5)

Il est donc difficile dans ces cas de montrer qu'en l'absence de corticoïdes, les patients n'auraient pas eu de complications vaso-occlusives.

Enfin, une autre preuve pouvant expliquer cette relation de cause à effet entre corticothérapie et CVO est que certains scientifiques ont observé la récurrence d'évènements vaso-occlusifs indésirables après une réinitialisation de la corticothérapie. (7) (30)

En ce sens, notons que 3 épisodes de complications sont survenus chez la même patiente, drépanocytaire SS avec un score de Hebbel à 1 et asthmatique. Les 3 épisodes ont eu lieu à 3 et 7 ans d'intervalle, après 3 indications différentes (allergie, crise d'asthme et trachéite) avec une corticothérapie per os. Elle a fait à chaque fois des CVO simples plurifocales sans STA ni passage en réanimation. Ce cas montre bien la reproductibilité de ce phénomène.

Cependant le possible mécanisme expliquant l'apparition de phénomènes vaso-occlusifs après une corticothérapie n'est pas clair.

## 2. Rôle de l'embolie graisseuse

Tout d'abord, nous présumons que l'ischémie de la moelle osseuse et l'embolie graisseuse associée (provoquant notamment l'ostéonécrose, les AVC ou STA) sont responsables de ces évènements indésirables, (cela a été prouvé dans certaines études où des autopsies ont été réalisées). Hors les corticoïdes favoriseraient le mécanisme d'emboles. (7) (32) (36)

Ce phénomène agit comme un cercle vicieux : l'obstruction des canaux vasculaires dans l'os par des conglomérats d'hématies falciformes conduit à un infarctus de la moelle osseuse et une nécrose des éléments hématopoïétiques. L'augmentation intramédullaire de la pression perturbe l'endothélium qui provoque un mouvement rétrograde de la nécrose de la moelle osseuse et de la graisse dans des canaux médullaires adjacents. Ces derniers étant en communication directe avec les artères et les veines ; cela provoque des embolies graisseuses et par conséquent d'autres épisodes de vaso-occlusion.

Remarquons que les adultes ont plus de tissu adipeux que les enfants qui peuvent s'hypertrophier avec les stéroïdes provoquant ces épisodes d'embolies graisseuses plus importants. (37) Dans notre étude, l'âge médian était de 28 ans et nous avions uniquement 5 enfants.

### 3. Rôle de la leucocytose

De plus, nous spéculons que la leucocytose induite par les corticoïdes pourrait être un autre facteur potentiel mais peu d'articles existent à ce sujet dans la littérature. Les corticoïdes provoqueraient une démarginalisation des PNN avec la cascade inflammatoire (sortie du secteur lymphatique pour le compartiment sanguin) d'où une polynucléose. Ainsi bien que les glucocorticoïdes soit immunosuppresseurs, l'hyperleucocytose avec agrégation des leucocytes est un phénomène décrit. (5) (38)

Dans notre étude, les patients avaient à l'état de base un nombre médian de leucocytes de 8/mm<sup>3</sup> avec un espace interquartile de [6.1 – 9.6] et un nombre maximum de 13.4/mm<sup>3</sup>. Ils sont passés après la corticothérapie à un nombre médian de leucocytes de 11.2/mm<sup>3</sup> avec un espace interquartile de [9.1 – 21.3] et un nombre maximum de 32/mm<sup>3</sup> ( $p<0.0001$ ). Précisons que les PNN ont également augmenté ( $p<0.001$ ).

Ainsi, nous savons qu'une numération leucocytaire avec augmentation des PNN à l'état de base chez des patients drépanocytaires est liée à une évolution clinique défavorable de la maladie avec augmentation des CVO et à une mortalité plus importante. (25) (39) Nous pourrions considérer la leucocytose comme un facteur prédictif négatif.

C'est d'ailleurs un des mécanismes d'action de l'Hydroxyurée (en plus de la stimulation du taux d'HbF) qui en diminuant les leucocytes diminue les vaso-occlusions. (40) (41) De même, une importante leucocytose est présente chez les patients faisant un STA (42) et est associée à une augmentation du risque d'AVC et une mort précoce chez les enfants drépanocytaires. (43) (44)

La physiopathologie peut être expliquée par l'adhérence des leucocytes qui joue un rôle direct dans l'occlusion des vaisseaux. Les leucocytes sont gros, peu déformables et ont tendance à adhérer à l'endothélium. Une fois activés, ils stimulent la production de molécules d'adhésion endothéliale avec les cytokines et majorent l'adhésion des plaquettes et hématies falciformées ; ce qui contribue à l'effet vaso-occlusif. (45) (46)

De même, les granulocytes peuvent jouer un rôle actif dans la vaso-occlusion. (47)

Mais il existe peu d'articles prouvant cette relation entre leucocytose aiguë et crise drépanocytaire. Ainsi, nous avons trouvé une étude qui montre que l'utilisation d'agents (facteurs de croissance) qui mobilisent les granulocytes ou stimulent leur production (induction d'une polynucléose) était associé au déclenchement de crises et à des défaillances d'organes. Ainsi, un patient drépanocytaire SC sans antécédents de complications drépanocytaires ayant reçu une stimulation de granulocytes (facteur de croissance) associée à une prise quotidienne de corticoïdes a réalisé une crise vaso-occlusive qui lui a été fatale.(48)

Dans ce cas, en l'absence de déshydratation, d'infection ou d'autres facteurs de risque, un nombre important de leucocytes adhérents aurait précipité la complication vaso-occlusive fatale.

De la même façon, une réduction du taux de PNN peut être bénéfique pour la maladie drépanocytaire. C'est ce qu'a montré une étude qui rapporte le cas d'un patient drépanocytaire et porteur d'une neutropénie congénitale sévère qui avait moins de manifestations cliniques vaso-occlusives que ses frères et sœurs. Il a reçu un facteur de croissance pour traiter sa neutropénie, ce qui a aggravé considérablement sa maladie drépanocytose. (49)

L'importance du nombre de leucocytes et leurs caractéristiques fonctionnelles restent encore peu connues chez les patients drépanocytaires et une meilleure connaissance de leur rôle pourrait faire avancer la recherche sur de nouvelles thérapeutiques dans cette maladie. Nous pourrions éventuellement effectuer une surveillance du nombre de globules blancs dans de prochains essais prospectifs.

## **E. Expérimentation des corticoïdes dans le traitement des CVO ou des STA**

La corticothérapie présente donc des risques chez les patients drépanocytaires. Cependant nous retrouvons dans la littérature de nombreux articles testant les corticoïdes à visée thérapeutique.

Ainsi, nous savons que l'inflammation joue un rôle important dans le développement des CVO ; elle favorise entre autre l'adhérence endothéliale aux érythrocytes falciformés. (50) Des chercheurs ont donc émis l'hypothèse que les corticoïdes, de par leurs actions antiinflammatoires pourraient être une alternative thérapeutique intéressante.

Ainsi, ces stéroïdes stabilisent les membranes cellulaires (inhibent VCAM-1) et diminuent le clivage des phospholipides membranaires par l'enzyme phospholipase A2. Cette enzyme en temps normal clive les phospholipides, libère des acides gras et génère l'acide arachidonique qui produit à son tour des leucotriènes inflammatoires et des prostaglandines. Ces acides gras blessent l'endothélium (notamment pulmonaire) et augmentent l'expression de VCAM-1 ce qui majore l'adhésion des érythrocytes. (51) Ces lésions de l'endothélium pulmonaire provoquent au final une insuffisance respiratoire avec un STA. C'est pourquoi nous retrouvons une augmentation de la phospholipase A2 dans les STA (52)

Les corticoïdes pourraient donc diminuer cette inflammation qui accompagne l'ischémie tissulaire en diminuant la libération des cytokines, des interleukines, des facteurs de nécrose , des prostaglandines... (52) (53)

L'utilisation expérimentale à visée thérapeutique des corticoïdes chez des patients hospitalisés pour CVO ou STA a montré 2 effets paradoxaux. Des études ont ainsi été réalisées et ont démontré un effet bénéfique de la corticothérapie à court terme chez des patients hospitalisés pour CVO ou STA en réduisant la durée d'hospitalisation et le traitement analgésique. Mais il existe un effet rebond avec récidive d'accident vaso-occlusif et réadmission des patients qui nous incite à ne pas utiliser ce traitement.

*Bernini et al.* ont décrit que la dexamethasone IV (0.3mg/kg \*2/j) diminuait de 40% la durée d'hospitalisation et la prise d'analgésique d'enfants présentant un STA. Mais une augmentation de réhospitalisation pour rebond de la douleur a également été remarquée (5 fois plus importante avec la corticothérapie). (54)

*Griffin et al.* ont étudié l'utilisation des corticoïdes pour traiter des CVO. Ils ont montré que des doses élevées de methylprednisolone (15mg/kg) provoquait une réduction de la durée d'hospitalisation et du traitement analgésique chez des enfants drépanocytaires hospitalisés pour CVO. Mais ils ont observé également une majoration de 15% de réadmission pour rebond de la douleur. (55)

*Quinn et al.* ont montré dans une étude multicentrique prospective sur 12 patients que la dexamethasone avait raccourci la durée d'hospitalisation mais majoré les effets rebonds. Etude réalisée sur peu de patients (recrutement trop lent) donc ne pouvant être généralisée. (56)

L'étiologie du phénomène de « rebond » de la douleur après la corticothérapie n'est pas claire. Il est possible qu'un bref traitement par corticoïdes puisse supprimer temporairement mais ne pas traiter complètement l'inflammation sous-jacente. Après l'arrêt des corticoïdes ; il y aurait donc un effet rebond avec surexpression de la VCAM-1 et afflux de médiateurs inflammatoires. Ce mécanisme reproduirait un phénomène vaso-occlusif provoquant une récidive de douleur. (57)

Ce phénomène pourrait également être lié à un effet secondaire des corticoïdes par une leucocytose retardée ou une embolie graisseuse rétrograde.

Nous connaissons l'intérêt de la transfusion chez ces patients en crise, qui permet une augmentation du transport d'oxygène et une diminution du pourcentage d'hématies falciformées réduisant ainsi la falcification et l'ischémie tissulaire. (58) De par son action « de dilution sanguine » on peut également penser qu'elle diminue la polynucléose (produite par les corticoïdes) et la quantité de médiateurs circulaires inflammatoires et donc fournit une action anti-inflammatoire.

La combinaison corticothérapie/transfusion pourrait par conséquent être une alternative intéressante dans ces situations puisqu'elle réduirait les effets néfastes des corticoïdes.

Une étude rétrospective a dans ce sens été réalisée par *Isakoeff et al.*, afin d'évaluer l'impact de la corticothérapie associée à une transfusion sur 31 patients hospitalisés pour STA. Les auteurs ont remarqué qu'ils n'y avaient pas de réadmissions pour CVO et aucune toxicité médicamenteuse n'a été révélée. (59)

De même *Strouse et al.* ont réalisé une étude rétrospective chez 36 patients hospitalisés pour STA. Les patients ayant reçu des corticoïdes associés à une transfusion avaient moins de rebond douloureux et les réadmissions étaient moins fréquentes que chez les patients ayant reçu une corticothérapie simple. (60)

D'après ces études, nous pensons que la corticothérapie devrait être étudiée à plus grande échelle et de façon plus approfondie. On pourrait y trouver des avantages thérapeutiques dans le traitement des STA en l'associant avec la transfusion. Ainsi les rebonds douloureux précédemment décrits seraient à priori diminués par l'utilisation combinée de la transfusion et de la corticothérapie.

De la même façon, l'utilisation de corticoïdes sans précaution particulière est risquée comme nous l'avons vu dans notre étude. L'indication doit bien être réfléchie et l'utilisation combinée avec une transfusion en cas d'indication formelle pourrait être la solution.

Ce sont en tout cas les recommandations actuelles de la HAS. (5)

## **F. Quelle démarche adopter avec les corticoïdes par voie générale?**

Cette étude nous a permis de tirer des enseignements sur l'utilisation des corticoïdes en ville chez les patients drépanocytaires.

Afin de limiter le risque de survenue de ces complications, il convient tout d'abord de bien peser l'indication de notre prescription puis d'évaluer au cas par cas la balance/bénéfice risque de cette prescription.

En ce sens le protocole national de diagnostic et de soins (HAS) rappelle qu'il faut être prudent et suggère en cas d'indication formelle de réaliser un échange transfusionnel préalable. (5) (6)

Durant une formation du diplôme universitaire de syndrome drépanocytaire sur Paris, les enseignements nous suggéraient :

- de prescrire des doses minimales efficaces de corticoïdes
- de réaliser un échange transfusionnel en cas de posologie de corticoïdes > ou = 10mg/jour

Dans tous les cas, pour les médecins généralistes de ville, il convient à mon sens de ne pas prescrire de corticoïdes par voie générale chez le patient drépanocytaire et si une indication pourrait les justifier ; il conviendra alors de transférer le patient dans un centre de référence de la drépanocytose afin d'appliquer les mesures adaptées.

Ici la devise « *Primum non nocere* » prend toute sa valeur et nous ne devons pas l'oublier dans notre exercice de la médecine.

## **G. Qu'en est-il des corticoïdes locaux ou inhalés ?**

Nous avons vu que la corticothérapie par voie générale, qu'elle soit per os ou intraveineuse comportait des risques de complications vaso-occlusives. Nous nous sommes demandé si les autres voies d'administration étaient également dangereuses.

Nous n'avons malheureusement pas trouvé d'articles concernant le risque de l'utilisation des dermocorticoïdes, des corticoïdes inhalés ou en spray chez les patients drépanocytaires. Mais cela pourrait être un excellent sujet pour une prochaine étude.

Dans notre pratique quotidienne, les corticoïdes sont régulièrement utilisés en traitement local (inhalation et spray essentiellement) sans préjudice pour les patients.

## **H. Perspectives envisagées**

Notre étude avait pour but d'illustrer une information déjà connue par les spécialistes de la drépanocytose à savoir que les corticoïdes ne doivent pas être utilisés sans précautions chez les patients drépanocytaires. La finalité étant de réaliser de la prévention primaire en informant les médecins de ville, principalement les médecins généralistes des dangers de ce traitement. Nous espérons ainsi réduire la survenue de ces complications graves à l'avenir.

Nous proposons plusieurs outils pouvant participer à cette prévention primaire.

La première étape serait déjà avant toute chose d'éduquer les principaux intéressés sur ces risques, à savoir les patients. Ainsi, ces derniers reçoivent actuellement durant leur suivi aux centres de référence une éducation concernant la maladie. Il serait intéressant d'insister sur ce point en leur remettant pourquoi pas une liste de médicaments à éviter qu'ils devraient garder avec eux. Ils pourraient ainsi l'utiliser et la présenter au prochain médecin qu'ils consulteraient.

Ensuite, il conviendrait d'avertir les médecins installés et ceux encore en formation.

La maladie drépanocytaire est très peu enseignée durant les études médicales, on la survole brièvement sans aborder les points clefs thérapeutiques.

Mais on s'aperçoit que finalement les internes de médecine générale aux Antilles connaissent la drépanocytose puisqu'ils ont une formation spécifique dans le cadre de leur formation continue et ils sont amenés à voir régulièrement ces patients aux urgences.

Pour les médecins installés, il conviendrait de réaliser des formations qui soient adaptées à l'exercice particulier de la médecine générale en leur apportant des outils simples et reproductibles ; c'est d'ailleurs ce que l'on retrouve dans les nouvelles recommandations comme nous avons pu le voir. (5) (6) Mais les médecins ne peuvent pas prendre connaissance en pratique de toutes les nouvelles recommandations.

Il existe un DU « Syndrome drépanocytaire majeur » plutôt destiné aux internes en Guadeloupe mais il serait profitable pour les médecins installés et surtout les médecins généralistes

qui seront amenés à gérer seuls ces patients. Ainsi en Guadeloupe la prévalence de la drépanocytose est importante et tout médecin doit être à même de prendre en charge un patient drépanocytaire.

En plus de la formation des médecins, il est possible d'avertir les médecins sur ces dangers.

En ce sens, dans le cadre du suivi de chaque patient drépanocytaire et de la prise en charge multidisciplinaire, un document est déjà réalisé à l'intention des médecins du patient.

Nous retrouvons ainsi dans tous les comptes rendus de consultation de bilan annuel des patients drépanocytaires de l'Unité Transversale de la Drépanocytose de Pointe à Pitre un encadré rouge en fin de document avertissant sur les risques liés à l'utilisation des corticoïdes. (**cf ANNEXE 6**).

Nous pourrions ensuite faire diffuser cette étude à l'ensemble des médecins généralistes de la Guadeloupe dans un premier temps puis par la suite au reste des Antilles et à la métropole. En pratique il serait possible d'utiliser les emails de ces derniers via l'URPS.

Enfin, il conviendrait de palier à un manque majeur dans le cadre de l'avertissement des professionnels de santé. Ainsi, même si le risque de phénomènes vaso-occlusifs est connu et décrit dans le guide HAS (5), on ne retrouve aucune indication quant aux contre-indications, effets secondaires ou précautions d'emploi dans les résumés des caractéristiques du produit de la fiche VIDAL des DCI des corticoïdes. Hors il paraît important que cela soit fait afin d'informer les éventuels prescripteurs qui ne seraient pas au courant des recommandations. Toute nouvelle complication liée à l'utilisation des corticoïdes doit être considérée comme de la iatrogénie et doit être signalée à la base nationale de pharmacovigilance afin qu'ils en informent l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

## VI. CONCLUSION

La drépanocytose qui est la première maladie génétique en Guadeloupe et dans le monde représente dans sa prise en charge et dans son suivi un véritable problème de santé publique. Grâce aux progrès médicaux, la qualité et l'espérance de vie des patients drépanocytaires augmentent et nous assistons à une incidence croissante de la maladie dans la population. Tout médecin même non spécialiste sera donc amener un jour à prendre en charge un patient drépanocytaire et c'est le cas particulièrement du médecin généraliste.

La HAS a mis en place de nouvelles recommandations et prône le rôle spécifique du médecin traitant. Elle met également l'accent sur les différentes spécificités de prise en charge et sur le risque lié à l'utilisation des corticoïdes chez les patients drépanocytaires. (5) (6)

En ce sens, l'objectif de notre étude était de décrire les différentes complications vaso-occlusives survenues sur des patients ayant été hospitalisés en Guadeloupe à la suite d'une corticothérapie prise en ville pour une pathologie aiguë.

Elle permet d'illustrer ces recommandations qui doivent absolument être appliquées. Ainsi, nous avons pu décrire 23 complications vaso-occlusives principalement des CVO simples ou multifocales mais également des STA graves pouvant entraîner la mort. Il est important de noter que tous les génotypes sont concernés, qu'ils soient SS, SC ou S  $\beta^0$  thalassémique et que la sévérité initiale de la maladie n'a aucune incidence sur la survenue de ces complications. De plus les drépanocytaires SC, connus pour ayant une moindre morbidité, sont plus à risque de STA et semblent plus sensibles aux corticoïdes.

La prescription a été réalisée principalement par un médecin généraliste pour des pathologies ORL pour laquelle la corticothérapie ne semblait pas indispensable.

L'adage « *Primum non nocere* » prend ici tout son sens. La finalité de cette thèse étant vraiment d'informer les médecins non spécialistes de la drépanocytose, nous espérons que notre travail fera

prendre conscience à ces praticiens de la dangerosité de ces prescriptions. Ils ne doivent pas prescrire de corticoïdes chez les patients drépanocytaires et en cas d'indication formelle, il conviendra d'adresser ces patients aux centres de référence afin de réaliser une transfusion ou un échange transfusionnel en amont ou en association. (33) (60)

Notre étude est une étude préliminaire, la physiopathologie n'est pas tout à fait maîtrisée (emboles graisseuses, leucocytose), mais elle montre déjà bien que la prudence est de mise avec les corticoïdes chez les patients drépanocytaires. Il faudra encore confirmer nos résultats sur un plus grand échantillon de patients afin de les rendre plus significatifs. Nous pourrions étendre ce travail à d'autres îles de la Caraïbe (Martinique par exemple) et à l'Ile de France, qui est la région où la prévalence de la drépanocytose est la plus forte en métropole.

Il serait également important pour comprendre les effets délétères de la corticothérapie par voie générale de s'intéresser aux épisodes au cours desquels une corticothérapie par voie générale a été utilisée sans conséquence grave pour les patients. Ainsi, si nous n'avons pas retrouvé d'effets doses concernant la survenue d'un STA ou la nécessité d'un séjour en réanimation, il est peut être présent pour la survenue d'une CVO simple.

De même notre étude ne répond pas à toutes les questions ; nous avons ainsi bien montré les risques d'une administration per os, intraveineuse mais également intra articulaire des corticoïdes. Il semble intéressant de réaliser une étude sur l'utilisation des corticoïdes locaux ou inhalés chez les patients drépanocytaires.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. BEH n°27-28/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 29 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-27-28-2012>
2. Saint-Martin C, Romana M, Bibrac A, Brudey K, Tarer V, Divialle-Doumdo L, et al. Universal newborn screening for haemoglobinopathies in Guadeloupe (French West Indies): a 27-year experience. *J Med Screen.* déc 2013;20(4):177-82.
3. Bunn HF. Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 11 sept 1997;337(11):762-9.
4. Lionnet F, Stankovic K, Girot R. Drépanocytose de l'adulte. *EMC - Hématologie.* janv 2009;4(2):1-19.
5. Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte [Internet]. [cité 2 août 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_938884/fr/ald-n-10-syndromes-drepanocytaires-majeurs-de-l-adulte](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_938884/fr/ald-n-10-syndromes-drepanocytaires-majeurs-de-l-adulte)
6. 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. *Rev Médecine Interne.* 11 mai 2015;36(5, Supplement 1):5S3-5S84.
7. Darbari DS, Fasano R s., Minniti CP, Castro O o., Gordeuk VR, Taylor JG, et al. Severe Vaso-Occlusive Episodes Associated with Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Sickle Cell Disease. *J Natl Med Assoc.* 1 août 2008;100(8):948-51.
8. BILAN AFDPHE 2014 | afdphe.org [Internet]. [cité 29 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.afdphe.org/bilan-afdphe-2014>
9. Haute Autorité de santé - rapport\_dorientation\_depistage\_neonatal\_de\_la\_drepanocytose\_en\_france.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/rapport\\_dorientation\\_depistage\\_neonatal\\_de\\_la\\_drepanocytose\\_en\\_france.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/rapport_dorientation_depistage_neonatal_de_la_drepanocytose_en_france.pdf)
10. La Drépanocytose Aux Antilles Françaises [Internet]. [cité 31 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com.bu-services.martinique.univ-ag.fr:5000/science/article/pii/S1773035X05800309>
11. Site du ministère de la santé, Fiche n° 3-13 : Personnes atteintes de drépanocytose homozygote, consultable sur <http://www.sante.gouv.fr/fiche-no-3-13-personnes-atteintes-de-drepanocytose-homozygote.html>.
12. Présentation du centre [Internet]. [cité 10 août 2016]. Disponible sur: <https://www.chu-guadeloupe.fr/la-filiere-de-prise-en-charge/presentation-du-centre-de-reference,837,843.html?>
13. Chakravorty S, Williams TN. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. *Arch Dis Child.* janv 2015;100(1):48-53.
14. Labie D, Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. *EMC - Hématologie.* déc 2005;2(4):220-39.
15. Bachir D. La drépanocytose. *Rev Fr Lab.* 1 juin 2000;2000(324):29-35.
16. Drépanocytose : les globules tourmentés [Internet]. [cité 31 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.universcience.tv/player-preview-3d6854f7834f4cf540a45632b178a8cf.html?source=facebook>

17. Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D, Roudot-Thoraval F, Delord J-M, Thuret I, et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc EHA*. 2002;3(1):56-60.
18. Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood*. 1 nov 2012;120(18):3647-56.
19. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: Summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 10 sept 2014;312(10):1033-48.
20. Bachir D. La drépanocytose. /data/revues/03389898/20000324/00803078/ [Internet]. 26 nov 2008 [cité 30 juill 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/191494>
21. Arlet J-B, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil J-A, Stankovic K, Lionnet F. L'anémie chez le patient drépanocytaire adulte. *Rev Médecine Interne*. déc 2009;30:S319-22.
22. Hebbel RP, Boogaerts MAB, Eaton JW, Steinberg MH. Erythrocyte Adherence to Endothelium in Sickle-Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1 mai 1980;302(18):992-5.
23. Lee K, Gane P, Roudot-Thoraval F, Godeau B, Bachir D, Bernaudin F, et al. The nonexpression of CD36 on reticulocytes and mature red blood cells does not modify the clinical course of patients with sickle cell anemia. *Blood*. 15 août 2001;98(4):966-71.
24. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. juin 1992;101(6):1644-55.
25. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality In Sickle Cell Disease – Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *N Engl J Med*. 9 juin 1994;330(23):1639-44.
26. Powars DR, Hiti A, Ramicon E, Johnson C, Chan L. Outcome in hemoglobin SC disease: A four-decade observational study of clinical, hematologic, and genetic factors. *Am J Hematol*. 1 juill 2002;70(3):206-15.
27. Strouse JJ, Hulbert ML, DeBaun MR, Jordan LC, Casella JF. Primary hemorrhagic stroke in children with sickle cell disease is associated with recent transfusion and use of corticosteroids. *Pediatrics*. nov 2006;118(5):1916-24.
28. Whitworth JA, Brown MA, Kelly JJ, Williamson PM. Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans. *Steroids*. janv 1995;60(1):76-80.
29. Shapiro MP, Hayes JA. Fat embolism in sickle cell disease. Report of a case with brief review of the literature. *Arch Intern Med*. janv 1984;144(1):181-2.
30. Gladman DD, Bombardier C. Sickle cell crisis following intraarticular steroid therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. sept 1987;30(9):1065-8.
31. Huang JC, Gay R, Khella SL. Sickling crisis, fat embolism, and coma after steroids. *Lancet Lond Engl*. 1 oct 1994;344(8927):951-2.
32. Johnson K, Stastny JF, Rucknagel DL. Fat embolism syndrome associated with asthma and sickle cell- $\beta$ -thalassemia. *Am J Hematol*. 1 août 1994;46(4):354-7.
33. Couillard S, Benkerrou M, Girot R, Brousse V, Ferster A, Bader-Meunier B. Steroid treatment in children with sickle-cell disease. *Haematologica*. mars 2007;92(3):425-6.

34. Michel M, Habibi A, Godeau B, Bachir D, Lahary A, Galacteros F, et al. Characteristics and outcome of connective tissue diseases in patients with sickle-cell disease: report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2008;38(3):228-40.
35. Hebbel RP, Visser MR, Goodman JL, Jacob HS, Vercellotti GM. Potentiated adherence of sickle erythrocytes to endothelium infected by virus. *J Clin Invest.* nov 1987;80(5):1503-6.
36. Horton DP, Ferriero DM, Mentzer WC. Nontraumatic fat embolism syndrome in sickle cell anemia. *Pediatr Neurol.* janv 1995;12(1):77-80.
37. Simkin PA, Downey DJ. Hypothesis: retrograde embolization of marrow fat may cause osteonecrosis. *J Rheumatol.* oct 1987;14(5):870-2.
38. Mishler JM, Emerson PM. Development of Neutrophilia by serially increasing doses of dexamethasone. *Br J Haematol.* juin 1977;36(2):249-57.
39. Anyaegbu CC, Okpala IE, Akren’Ova YA, Salimonu LS. Peripheral blood neutrophil count and candidacidal activity correlate with the clinical severity of sickle cell anaemia (SCA). *Eur J Haematol.* avr 1998;60(4):267-8.
40. Charache S, Barton FB, Moore RD, Terrin ML, Steinberg MH, Dover GJ, et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive « switching » agent. The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Medicine (Baltimore).* nov 1996;75(6):300-26.
41. Saleh AW, Hillen HF, Duits AJ. Levels of endothelial, neutrophil and platelet-specific factors in sickle cell anemia patients during hydroxyurea therapy. *Acta Haematol.* 1999;102(1):31-7.
42. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 22 juin 2000;342(25):1855-65.
43. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1 janv 1998;91(1):288-94.
44. Arnold RW, Dyer JA, Gould AB, Hohberger GG, Low PA. Sensitivity to vasovagal maneuvers in normal children and adults. *Mayo Clin Proc.* août 1991;66(8):797-804.
45. Turhan A, Weiss LA, Mohandas N, Coller BS, Frenette PS. Primary role for adherent leukocytes in sickle cell vascular occlusion: a new paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 mars 2002;99(5):3047-51.
46. Blum A, Yeganeh S, Peleg A, Vigder F, Kryuger K, Khatib A, et al. Endothelial function in patients with sickle cell anemia during and after sickle cell crises. *J Thromb Thrombolysis.* avr 2005;19(2):83-6.
47. Fadlon E, Vordermeier S, Pearson TC, Mire-Sluis AR, Dumonde DC, Phillips J, et al. Blood polymorphonuclear leukocytes from the majority of sickle cell patients in the crisis phase of the disease show enhanced adhesion to vascular endothelium and increased expression of CD64. *Blood.* 1 janv 1998;91(1):266-74.
48. Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, Vaughan WP, Reddy VVB, Prchal JT. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration. *Blood.* 15 mai 2001;97(10):3313-4.
49. Wali Y, Beshlawi I, Fawaz N, Alkhayat A, Zalabany M, Elshinawy M, et al. Coexistence of sickle cell disease and severe congenital neutropenia: first impressions can be deceiving. *Eur J Haematol.* sept 2012;89(3):245-9.
50. Wun T. The Role of Inflammation and Leukocytes in the Pathogenesis of Sickle Cell Disease; Haemoglobinopathy. *Hematol Amst Neth.* 2001;5(5):403-12.

51. Ballas SK, Files B, Luchtman-Jones L, Benjamin L, Swerdlow P, Hilliard L, et al. Secretory phospholipase A2 levels in patients with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Hemoglobin*. 2006;30(2):165-70.
52. Styles LA, Schalkwijk CG, Aarsman AJ, Vichinsky EP, Lubin BH, Kuypers FA. Phospholipase A2 levels in acute chest syndrome of sickle cell disease. *Blood*. 15 mars 1996;87(6):2573-8.
53. Schleimer RP. Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma. *Am Rev Respir Dis*. févr 1990;141(2 Pt 2):S59-69.
54. Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, Reisch JS, Quinn CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood*. 1 nov 1998;92(9):3082-9.
55. Griffin TC, McIntire D, Buchanan GR. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 17 mars 1994;330(11):733-7.
56. Quinn CT, Stuart MJ, Kesler K, Ataga KI, Wang WC, Styles L, et al. Tapered oral dexamethasone for the acute chest syndrome of sickle cell disease. *Br J Haematol*. oct 2011;155(2):263-7.
57. Belcher JD, Mahaseth H, Welch TE, Vilback AE, Sonbol KM, Kalambur VS, et al. Critical role of endothelial cell activation in hypoxia-induced vasoocclusion in transgenic sickle mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. juin 2005;288(6):H2715-2725.
58. Liem RI, O'Gorman MR, Brown DL. Effect of red cell exchange transfusion on plasma levels of inflammatory mediators in sickle cell patients with acute chest syndrome. *Am J Hematol*. mai 2004;76(1):19-25.
59. Isakoff MS, Lillo JA, Hagstrom JN. A Single-Institution Experience With Treatment of Severe Acute Chest Syndrome: Lack of Rebound Pain With Dexamethasone Plus Transfusion Therapy: *J Pediatr Hematol Oncol*. avr 2008;30(4):322-5.
60. Strouse JJ, Takemoto CM, Keefer JR, Kato GJ, Casella JF. Corticosteroids and increased risk of readmission after acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2008;50(5):1006-12.
61. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood*. 1 nov 2006;108(9):2923-7.
62. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with increased mortality in individuals with sickle cell anemia. *Haematologica*. août 2007;92(8):1115-8.
63. Boyd JH, Moinuddin A, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma and acute chest in sickle-cell disease. *Pediatr Pulmonol*. sept 2004;38(3):229-32.
64. Glassberg JA, Strunk R, DeBaun MR. Wheezing in children with sickle cell disease. *Curr Opin Pediatr*. févr 2014;26(1):9-18.
65. Asthme aigu [Internet]. [cité 24 août 2016]. Disponible sur: <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/Campus-reamedcale/cycle2/reanimation/03fra.asp>

## **ANNEXES**

	Nombre de NN testés toutes maladies	Nombre de NN testés Drépanocytose	% de la population Ciblée	Malades <sup>(2)</sup>		Fréquence	
				SDM	sur tous NN testés	sur NN testés Drépano	
<b>Alsace</b>	26 091	9 154	35,08%	9	1/2 899	1/1 017	
dont Est Mosellan-Lorraine	3 587	1 300	36,24%	0	1/-	1/-	
<b>Aquitaine</b>	34 857	6 289	18,04%	6	1/5 810	1/1 048	
<b>Auvergne</b>	13 128	2 431	18,52%	3	1/-	1/810	
<b>Bourgogne</b>	16 752	3 529	21,07%	10	1/1 675	1/353	
<b>Bretagne</b>	35 542	2 881	8,11%	8	1/4 443	1/360	
<b>Centre</b>	28 220	6 637	23,52%	18	1/1 568	1/369	
<b>Champagne-Ardenne</b>	15 261	2 917	19,11%	5	1/3 052	1/583	
<b>Franche-Comté</b>	13 281	3 018	22,72%	0	1/-	1/-	
<b>Ile de France</b>	185 073	127 820	69,06%	245	1/755	1/522	
<b>Languedoc-Roussillon</b>	29 802	12 614	42,33%	1	1/29 802	1/12 614	
<b>Limousin</b>	7 327	1 888	25,77%	1	1/7 327	1/1 888	
<b>Lorraine</b> (sauf Est Mosellan)	21 674	4 801	22,15%	3	1/7 225	1/1 600	
<b>Midi-Pyrénées</b>	32 251	10 755	33,35%	9	1/3 583	1/1 195	
<b>Nord-Pas de Calais</b>	55 878	11 152	19,96%	5	1/11 176	1/2 230	
<b>Normandie</b>	37 238	6 260	16,81%	12	1/3 103	1/522	
<b>PACA + Corse</b>	64 711	31 830	49,19%	9	1/7 190	1/3 537	
dont Corse	2 932	1 043	35,57%	0	1/-	1/-	
<b>Pays de Loire</b>							
Angers	28 315	4 190	14,80%	5	1/ 5 663	1/838	
Nantes	31 829	4 596	14,44%	3	1/ 10 610	1/1 532	
dont Poitou Charentes	16 812	2 653	15,78%	2	1/8 406	1/1 327	
<b>Picardie</b>	21 489	5 431	25,27%	9	1/2 388	1/603	
<b>Rhône-Alpes</b>	83 161	32 700	39,32%	36	1/2 310	1/908	
<b>Sous Total</b>	<b>781 880</b>	<b>290 893</b>	<b>37,20%</b>	<b>397</b>	<b>1/1 969</b>	<b>1/733</b>	
<b>Guadeloupe (1)</b>	5 865	5 517	94%	26	1/226	1/212	
<b>Guyane</b>	6 654	6 654	100%	29	1/229	1/229	
<b>Martinique (1)</b>	4 374	4 349	99%	19	1/230	1/229	
<b>Mayotte</b>	6 867	6 867	100%	9	1/763	1/763	
<b>Réunion</b>	14 158	14 158	100%	5	1/2 832	1/2 832	
<b>St Pierre et Miquelon</b>	57	11	19%	0	1/-	1/-	
<b>Polynésie, Nouvelle Calédonie, Wallis et Futuna</b>	8 763	26	0,30%	0	1/-	1/-	
<b>Sous Total</b>	<b>46 738</b>	<b>37 582</b>	<b>80,41%</b>	<b>88</b>	<b>1/531</b>	<b>1/427</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>828 618</b>	<b>328 475</b>	<b>39,64%</b>	<b>485</b>	<b>1/1 708</b>	<b>1/677</b>	

(1) En Martinique et en Guadeloupe, le dépistage de la drépanocytose est réalisé sur place et les autres dépistages sont réalisés par la région Ile de France.  
(2) Les malades comptabilisés ne tiennent compte que des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) : SS ; Sβthal ; SC ; SDPunjab ; SDarab ; ASAntilles ; ASOmen ; SE ; Slepore ; Epsilonthal

#### Annexe 1 : dépistage de la drépanocytose en 2014 (8)

Nombre de NN testés Drépanocytose	Malades		Syndrome Drépanocytaire				8°thalassémie majeure	Hétérozygotes HbS		
	SDM	SS (1, 2)	SC (2)	Sßthal	Autres SDM	AS		Fréquence AS sur les NN ciblés	AC	Autre anomalie
<b>Alsace</b>	9 154	9	5	2	1	1	1	1/51	40	39
dont Est Mosellan-Lorraine	1 300	0	0	0	0	0	1	1/130	10	0
<b>Aquitaine</b>	6 289	6	3	2	1	0	0	1/36	43	67
<b>Auvergne</b>	2 431	3	3	0	0	0	0	1/47	19	5
<b>Bourgogne</b>	3 529	10	9	1	0	0	0	1/43	20	0
<b>Bretagne</b>	2 881	8	6	1	1	0	0	1/21	17	0
<b>Centre</b>	6 637	18	17	1	0	0	0	1/24	59	2
<b>Champagne-Ardenne</b>	2 917	5	4	0	1	0	0	1/25	21	18
<b>Franche-Comté</b>	3 018	0	0	0	0	0	0	1/66	13	-
<b>Ile de France</b>	127 820	245	182	43	17	3	3	4 407	1/29	1 137
<b>Languedoc-Roussillon</b>	12 614	1	1	0	0	0	0	141	1/89	71
<b>Limousin</b>	1 888	1	0	0	1	0	0	66	1/29	13
<b>Lorraine</b> (sauf Est Mosellan)	4 801	3	2	1	0	0	1	89	1/54	31
<b>Midi-Pyrénées</b>	10 755	9	8	1	0	0	0	173	1/62	55
<b>Nord-Pas de Calais</b>	11 152	5	4	1	0	0	0	212	1/53	64
<b>Normandie</b>	6 260	12	10	2	0	0	0	233	1/27	57
<b>PACA + Corse</b>	31 830	9	4	0	5	0	1	320	1/99	93
dont Corse	1 043	0	0	0	0	0	0	5	1/209	3
<b>Pays de Loire</b>										
Angers	4 190	5	4	1	0	0	1	188	1/22	29
Nantes	4 596	3	2	1	0	0	0	168	1/27	37
dont Poitou Charentes	2 653	2	2	0	0	0	1	88	1/30	15
<b>Picardie</b>	5 431	9	7	0	2	0	1	188	1/29	38
<b>Rhône-Alpes</b>	32 700	36	26	6	4	0	0	614	1/53	154
<b>Sous Total</b>	<b>290 893</b>	<b>397</b>	<b>297</b>	<b>63</b>	<b>33</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>7 859</b>	<b>1/37</b>	<b>2 011</b>
<b>Guadeloupe (1)</b>	5 517	26	14	8	3	1	0	408	1/14	129
<b>Guyane</b>	6 654	29	18	11	0	0	0	551	1/12	181
<b>Martinique (1)</b>	4 349	19	11	4	3	1	0	309	1/14	130
<b>Mayotte</b>	6 867	9	7	0	2	0	2	270	1/25	0
<b>Réunion</b>	14 158	5	2	1	1	1	1	296	1/48	4
<b>St Pierre et Miquelon</b>	11	0	-	-	-	-	-	1/-	-	-
<b>Polynésie, Nouvelle Calédonie, Wallis et Futuna</b>	26	0	0	0	0	0	0	2	1/-	0
<b>Sous Total</b>	<b>37 582</b>	<b>88</b>	<b>52</b>	<b>24</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1 836</b>	<b>1/20</b>	<b>444</b>
<b>TOTAL</b>	<b>328 475</b>	<b>485</b>	<b>349</b>	<b>87</b>	<b>42</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>9 695</b>	<b>1/34</b>	<b>2 455</b>
										<b>689</b>

(1) Ce groupe est la forme majoritaire de SDM  
 (2) Sont comptabilisés les profils SS et SC confirmés et non confirmés.

## Annexe 2 : dépistage de la drépanocytose en 2014 (8)

### **Conseils**

- 1. Utiliser largement l'amoxicilline en cas d'infection ORL et respiratoire (couvrir le pneumocoque) et de soins dentaires invasifs.**
- 2. Tenir à jour le calendrier vaccinal (anti-pneumocoque – Prévenar 13® 3 ans après le dernier Pneumo 23®, suivi plus de 2 mois après du Pneumo 23® : antigrippe ++ ; méningocoque ; haemophilus ; coqueluche.**
- 3. Vérifier le traitement de base du patient :** acide folique tous les jours, à vie, antalgiques classe 1 ou 2 si besoin (anti-inflammatoires non stéroïdiens à éviter surtout en cas d'atteinte rénale).
- 4. Contacter le médecin référent pour la drépanocytose si :**
  - grossesse
  - acte chirurgical ou anesthésie générale à réaliser  
→ Situations à risque de complications graves. Nécessité parfois de transfusions.
- 5. Hospitaliser en urgence le patient (en particulier/ liste non exhaustive) devant :**
  - tout signe pulmonaire aigu (dyspnée, auscultation anormale)
  - tout signe neurologique et céphalées intenses inhabituelles
  - toute baisse d'acuité visuelle ou auditive, ou vertiges
  - un priapisme (durée de plus de 30 min, ou qui se répète de façon rapprochée)
- 6. Prescrire une prophylaxie antipalustre en cas de voyage en zone endémique**
- 7. S'assurer que le patient ait vu, au moins une fois par an, son médecin spécialiste référent pour la drépanocytose**
- 8. Mettre à jour l'ALD 30**

### **Attention**

- 9. Ne pas introduire de corticoïdes (favorisent les crises graves)**
- 10. Ne pas prescrire ou reconduire un traitement par morphine sans le feu vert du centre de référence**
- 11. Ne pas corriger une carence martiale ou prescrire un traitement par fer (notamment chez les femmes enceintes) sans l'avis du référent pour la drépanocytose**

# **CORTICOSTEROIDES ET DREPANOCYTOSE**

## **Fiche de saisie**

### **I- IDENTIFICATION DU PATIENT**

Numéro de patient					
-------------------	--	--	--	--	--

Date de naissance	____ / ____ / ____				
Sexe	1- masculin <input type="checkbox"/> 2- féminin <input type="checkbox"/>				
Type d'hémoglobine	<input type="checkbox"/> SS	<input type="checkbox"/> SC	<input type="checkbox"/> S $\beta^+$ T	<input type="checkbox"/> S $\beta^0$ T	Autre :
Lieu de naissance :					
Lieu de domiciliation :					

### **II- ANTECEDENTS DREPANOCYTAIRES: sévérité de la maladie au cours des 5 dernières années**

Nombre d'hospitalisations : 0  1 à 5  5 à 10  supérieur à 10

Nombre de CVO hospitalisées: 0  1 à 5  5 à 10  supérieur à 10  Durée totale d'hospitalisation : \_\_\_\_\_

Nombre de syndromes thoraciques aigus hospitalisés : \_\_\_\_\_

Séquestration splénique aigu :

Accident vasculaire cérébral :  Nombre : \_\_\_\_\_

Vasculopathie cérébrale latente :

Autres complications (ulcère...) : \_\_\_\_\_

Nombres de transfusions ou d'échanges (hors protocole) : 0  1 à 5  5 à 10  supérieur à 10

Nombre culots globulaires : \_\_\_\_\_

Passage en réanimation :  Nombre : \_\_\_\_\_

Mode de suivi : CDD  Autre : \_\_\_\_\_

ATCD chirurgicaux : Cholécystectomie  Splénectomie  Amygdalectomie  Autres  \_\_\_\_\_

Autres ATCD médicaux : \_\_\_\_\_

### **III- DONNEES DE BASE :** Date de mesure : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Hb (g/dl) : \_\_\_\_\_

Réticulocytes (/mm3) : \_\_\_\_\_

GB (/mm3) : \_\_\_\_\_

PN (/mm3) : \_\_\_\_\_ CRP : \_\_\_\_\_

LDH : \_\_\_\_\_

Bilirubine tot ( $\mu$ mol/L) : \_\_\_\_\_ Bil libre : \_\_\_\_\_

Taux HbF : \_\_\_\_\_

Gènes alpha globine : aa/aa  a/aa  a-/a-  aaa/aa

### **IV- TRAITEMENTS EN COURS :**

Hydroxyurée (Hydroxycarbamide)  Protocole transfusionnel  IEC  Epo  S.foldine

Oracilline

Autre ttt 1 : \_\_\_\_\_ Autre ttt 3 : \_\_\_\_\_

Autre ttt 2 : \_\_\_\_\_ Autre ttt 4 : \_\_\_\_\_

## **V- CORTICOTHERAPIE :**

### **1) Prescription :**

Date de prescription : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ date de fin de traitement : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Prescripteur : MG  Urgences  Spécialiste  Autre : \_\_\_\_\_  
Indication : \_\_\_\_\_  
Forme d'administration : per os  IV  : \_\_\_\_\_  
DCI prescrite : \_\_\_\_\_ Dose-poids : \_\_\_\_\_/kg (poids : \_\_\_\_ kg )  
Traitements associés: \_\_\_\_\_

Survenue de complications : Oui  Non

Date de survenue : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### **2) Type de complications :**

CVO : Oui  Non  si oui : Intensité en EN \_\_\_\_ Nombre de sites : \_\_\_\_ Localisations : \_\_\_\_\_  
STA : Oui  Non   
Autre 1: \_\_\_\_\_  
Autre 2 : \_\_\_\_\_

### **3) Evolution de la complication :**

Hospitalisation : Oui  Non  Date entrée : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Date sortie : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Décès : Oui  Non   
Date décès : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Lieu du décès : domicile  service  réa   
Clinique à l'admission : \_\_\_\_\_

### **4) Biologie en début de complication :**

Hb (g/dl) : \_\_\_\_\_ Réticulocytes (/mm3) : \_\_\_\_\_ Plaquettes : \_\_\_\_\_  
GB (/mm3) : \_\_\_\_\_ PN (/mm3) : \_\_\_\_\_ CRP : \_\_\_\_\_  
LDH : \_\_\_\_\_ Bilirubine tot (μmol/l) : \_\_\_\_\_ Bil libre : \_\_\_\_\_

### **5) Prise en charge de la complication :**

Antalgiques : Oui  Non  Niveau 1  Niveau 2  Niveau 3

Hyperhydratation: Oui  Non

Transfusion ou Echange transfusionnel : Oui  Non

Transfert en service de réanimation : Oui  Non

Date entrée : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ date de sortie : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Autres : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

2/2

### **Annexe 4 : fiche de saisie pour le recueil de données**

Clinical manifestations	Scoring
Severe painful crisis defined as acute painful event requiring hospital admission and morphine administration	Less than 1 per year: 0 point 1 to 2 per year: 1 point 3 to 5 per year: 2 points More than 5 per year: 3 points
Central nervous system damage documented by MRI or MRA (and conventional arteriography)	No lesion: 0 point Diagnosis of overt stroke, silent stroke, or cerebral vasculopathy: 2 points
Proliferative retinopathy	No lesion: 0 point Current or previous lesion: 1 point
Leg ulceration	No lesion: 0 point Current or previous history of leg ulceration: 2 points
Aseptic necrosis of bones documented by X-Ray and/or MRI	No bone lesion: 0 point Aseptic necrosis: 2 points per lesion
Renal hemorrhage secondary to papillary necrosis	No episode: 0 point History of renal hemorrhage: 1 point
ACS diagnosed on the basis of the association of thoracic pain, dyspnea, and pulmonary infiltrates on Chest-X-Ray	No episode: 0 point History of documented ACS: 2 points per episode
Priapism	No history of priapism: 0 point History of stuttering or acute priapism: 1 point

**Annexe 5 : Score de sévérité décrit par Hebbel et al. (22), modifié par Lee et al.(23)**



Centre Hospitalier Universitaire Pointe à Pitre/Abymes  
Pôle Parent-Enfant (Pr E. Janky)  
**Unité Transversale de la Drépanocytose**  
**Centre de Référence de la Drépanocytose aux Antilles-Guyane**  
Hôpital Ricou - BP 465 - 97159 POINTE-A-PITRE CEDEX

Dr ...  
Médecin à l'Unité  
Réf : HDJ/SD/12/08/2016

**Destinataires :**

- Madame/Monsieur .....
- Madame/Monsieur le Dr .....

**COMPTE RENDU DE BILAN ANNUEL**

Du .../.../... (N° d'Hosp. : ....)

**Nom :**.....

**Prénom :**

.....

**Date de naissance :** .....

**Sexe :** .....

Type d'Hémoglobine	Haplotype	Gène α	G6PD

**Données biologiques de base**

Hb (g/dl) :	Leucocytes (G1) :	Bili T (μmol/l) :
VGM (μ3) :	LDH (UI/l) :	Groupe sanguin :
RAI :	Test de Coombs :	

**Antécédents**

- Chirurgies :
- Transfusions :
- Antécédents Médicaux :
- Antécédents Familiaux :

**ALLERGIES :**

**Sur le plan personnel :**

- Travail :
- Statut familial :
- Alcool : Tabac :

Evènements Intercurrents :

Vaccinations :

## Consultation le .../.../...

### Examen clinique

Poids :

Taille:

Pouls :

Sat :

TA :

EVA :

Pâleur :

Ictère :

Asthénie :

Examen cardiaque :

Examen Pulmonaire :

Examen Abdomino-rénal .

Aires ganglionnaires :

Thyroïde :

Examen ostéo-articulaire :

Examen ORL :

Examen dentaire :

Examen cutané :

### Examens Complémentaires :

- **Sérologies**

- *Hépatite B Antigène HBs* : - *Hépatite B Ac anti-HBs*
- *Hépatite B Ac anti-HBc* : - *Hépatite C* :
- *HIV 1 et 2* : - *HTLV 1 et 2* :

- **Radiologie**
- **Echographie abdominale** :
- **OPH**
- **ORL** :
- **Bilan biologique** : voir en annexe

### Traitement :

### CONCLUSION :

En vous remerciant de votre confiance, recevez Cher Confrère, l'expression de mes salutations confraternelles  
**Docteur .....**

### Abréviations :

**CVO** : crise vaso-occlusive

**STA** : Syndrome thoracique aigu

**ONTF** : Ostéonécrose de la tête fémorale

**ONTH** : Ostéonécrose de la tête humérale

**En cas de plaie ou d'ulcère cutané, éviter les antiseptiques, en particulier iodés, sous peine de récidive**  
**⚠️ Corticoïdes à éviter (risque élevé de CVO et de STA)**

2/3

## RESULTATS BIOLOGIQUES

..... né(e) le : .....

## Prélèvement du .../.../2016

Type d'hémoglobine: .....

Hématologie		Valeurs fréquentes du CHU	Biochimie	Valeurs fréquentes du CHU
Leucocytes	G/l	4,0 - 10,0	Glycémie	mmol/l 4,11 - 6,05
Hématies	T/l	4,50 - 6,50	Urée	mmol/l <8,3
Hb	g/dl	13 - 17	Créatinine	µmol/l 62 - 106
Hte	%	40,0 - 54,0	Chlore	mmol/l 98 - 107
VGM	µ³	80,0 - 100,0	Réserve Alcaline	mmol/l 22 - 29
TCMH	pg	27,0 - 32,0	Sodium	mmol/l 135 - 145
CCMH	%	32,0 - 36,0	Potassium	mmol/l 3,6 - 5,5
IDC	%		Calcium	mmol/l 2,09 - 2,54
Plaquettes	G/l	150 - 500	Phosphore	mmol/l 0,87-1,40
Neutrophiles	/mm³	1,80 - 7,50	Magnésium sérique	mmol/l 0,70 - 1,05
Eosinophiles	/mm³	0,04 - 0,80	Acide urique	µmol/l 202 - 416
Basophiles	/mm³	0,00 - 0,20	Bilirubine totale	µmol/l 3 - 17
Lymphocytes	/mm³	1,00 - 4,00	Bilirubine conjuguée	µmol/l <25
Monocytes	/mm³	0,20 - 1,00	Phosphatases Alcalines	UI/l 40 - 129
Réticulocytes	G/l	50 - 150	γGT	UI/l 10 - 71
VS à la 1 <sup>re</sup> heure	mm	<15	ASAT (SGOT)	UI/l <40
HbA	%		ALAT (SGPT)	UI/l <41
HbS	%		LDH	UI/l 135 - 250
HbC	%		Cystatine C	mg/l 0,59 - 1,04
HbF	%		NT PRO BNP	
HbA2	%		Cholestérol Total	mmol/l 4,00 - 6,20
CRP	mg/l	<5,0	Cholestérol HDL	>0,68
Fer sérique	µmol/l	8,8 - 27	Cholestérol LDL	<4,1
Ferritinémie	ng/l	20 - 200	Triglycérides	mmol/l <2,26
Capacité totale de fixation	µmol/l	45 - 70	Apo-lipoprotéine A1	g/l 1,04 - 2,02
Coefficient de Saturation	%	0,2 - 0,4	Apo-Lipoprotéine B	g/l 0,60 - 1,33
ASLO	UI/ml	< 200	IgE	g/l <100
ASDOR	UI/ml	< 200	IgA	g/l 0,70 - 4,00
Fibrinogène		1,70 - 4,00	IgG	g/l 7,00- 16,00
TP	%	70 - 120	IgM	g/l 0,50 - 3,70
INR		0,90 - 1,40	Latex	UI/ml < 20
TCA m/t	m/t	<1.20	Waaler Rose	UI/ml
Anti-Thrombine III	%	70 - 120	Ac anti-nucléaires	
Protéine S	%	65 - 140	Ac antiCardiolipine	
Protéine C	%	70 - 130	Ac antiDNA natifs	
Fraction C3	g/l	0,75 - 1,4	Ac Anti-Phospholipides	U/ml
			Anti-Bêta 2 Glycoprotéine I	
Fraction C4	g/l		PSA Total	ng/ml < 2,000
Protéines totales	g/l	60 - 87	ECBU	
Albumine	%	55,8 - 66,1	Diurèse	l/24h
Alpha 1 globuline	%	2,9 - 4,9	Créatinine urinaire	mmol/24h 7,0 - 14,0
Alpha 2 globuline	%	7,1 - 11,8	Clairance à la créatinine	ml/min 90,00 - 130,00
Béta 1 globuline	%	4,7 - 7,2	Micro-albuminurie	mg/24h 0 - 20
Béta 2 globuline	%	3,2 - 6,5	Protéinurie	g/24h < 0,1
Gamma Globuline	%	11,1 - 18,8	Urée urinaire	
Vitamine D Totale	nmol/l		Sodium	mmol/24h 30 - 300
Vit D2/D3	µg/l	> 30	Potassium	mm/24h 15 - 130
1-25 Dihydroxy Vit D	ng/l	25-66	DFG/MDRDs	> 60
T.S.H.	mUI/l	0,27 - 4,00	DFG/CKD-EPI	> 60
T3 Libre	pg/ml	3,1 - 6,8	AC AANS SSAS2	
T4 Libre	ng/ml	12 - 22	Vit B12	pg/ml 189 - 883
			Folates sériques	ng/ml 2,3 - 17,6

3/3

# UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

## SERMENT D'HIPPOCRATE



« Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrais pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

**NOM ET PRENOM :** LAME née CHASSERY Camille

**SUJET DE LA THESE :** Risques liés à l'utilisation des corticoïdes par voie générale pour évènement aigu en ville chez les patients drépanocytaires. Revue de cas en Guadeloupe.

**THESE :** Médecine – Université des Antilles et de la Guyane

**QUALIFICATION :** Médecine générale

**ANNEE :** 2016

**NUMERO D'IDENTIFICATION :** 2016ANTI0070

**MOTS CLEFS :** drépanocytose, corticothérapie, voie générale, CVO, STA, médecin généraliste, Guadeloupe

### **RESUME DE LA THESE**

**Introduction :** La drépanocytose, maladie génétique la plus fréquente en Guadeloupe se caractérise par la présence d'une hémoglobine S anormale, à l'origine de manifestations vaso-occlusives aigües possiblement favorisées par de nombreux facteurs. L'objectif principal de notre étude est de décrire les complications vaso-occlusives ayant nécessité une hospitalisation chez des patients drépanocytaires, suite à la prise par voie générale de corticoïdes pour des évènements aigus.

**Matériel et méthodes :** Etude CORTIDREP descriptive, rétrospective, pluricentrique menée en avril 2016 sur des patients drépanocytaires suivis par l'Unité transversale de la drépanocytose du CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes et le CH de la Basse-Terre. Tous les patients drépanocytaires SS, SC, S  $\beta^0$  thalassémiques ou S  $\beta^+$  thalassémiques ayant été hospitalisés du fait de la survenue d'une complication vaso-occlusive suite à l'administration de corticoïdes par voie générale dans le cadre d'une pathologie aigüe ont été inclus dans notre étude.

**Résultats :** 23 épisodes de complications vaso-occlusives postcorticothérapie générale ont été recensés entre le 13/08/2000 et le 01/04/2015. 74% des épisodes sont survenus chez des patients SS, 22% chez des SC et 4% chez des S  $\beta^0$  thalassémiques. Chez ces patients, la maladie drépanocytaire était globalement peu sévère (score médian de Hebbel à 2.0). La prescription de corticoïdes s'est faite dans 62% des cas par des médecins généralistes et la principale indication était l'infection ORL aigüe (44%). L'administration était pour 87% en per os, 8.7% en intraveineux et 4.3% en intra articulaire. La Prednisolone était la molécule administrée dans 56,5% des cas avec une posologie médiane de 0.97mg/kg/jour. La complication est survenue dans un délai médian de 2 jours après le début du traitement et l'intensité médiane de la douleur était à 8. Un STA est apparu chez 43.5% des patients, 26.1% des patients ont nécessité un séjour en réanimation et un patient est décédé. Les patients drépanocytaires SC ont présenté plus de STA ( $p=0.13$ ), avec une durée de prescription de corticoïdes ( $p=0.003$ ) et un délai de survenue de complication plus courts ( $p=0.027$ ) et une dose de corticoïdes plus faible ( $p=0.045$ ). Le sexe, la sévérité globale de la maladie drépanocytaire et la dose de corticoïdes n'avaient pas d'influence sur la survenue d'un STA ou sur la sévérité de l'épisode.

**Conclusion :** Les corticoïdes prescrits en aigüe par voie générale peuvent provoquer des CVO et des STA potentiellement graves chez les patients drépanocytaires; ils doivent être utilisés avec prudence. Pour chaque cas, le rapport bénéfice risque doit être évalué. Notre étude illustre bien les recommandations de l'HAS préconisant un échange transfusionnel destiné à diminuer le taux d'HbS en cas d'indication formelle de corticoïdes. Les mécanismes de ces complications vaso-occlusives restent incompris.

**JURY :** Professeur JANKY Eustase

Professeur ROUDIE Jean

Professeur FARID Karim

Docteur ETIENNE JULAN Maryse

Président du jury

Membre du jury

Membre du jury

Directeur de thèse