



HAL
open science

Manifestations buccales et prise en charge de la drépanocytose

Ishaï-Yaacov Sitbon

► **To cite this version:**

Ishaï-Yaacov Sitbon. Manifestations buccales et prise en charge de la drépanocytose. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02339315

HAL Id: dumas-02339315

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02339315>

Submitted on 30 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

MEMBRE DE

U-S-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2019

N° 044

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 20 juin 2019

Par

Ishaï-Yaacov SITBON

Manifestations buccales et prise en charge de la drépanocytose

Dirigée par M. le Professeur Bruno Gogly

JURY

M. le Professeur Bruno Gogly

Président

M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Assesseur

M. le Docteur Frederick Gaultier

Assesseur

M. le Docteur Fadi Bdeoui

Assesseur

M. le Docteur Francis Pascal

Invité



Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BÉAL Mme DURSUN Mme VITAL	M. COURSON Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN Mme LE NORCY
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme FOLLIGUET M. PIRNAY	Mme GERMA M. TAVERNIER
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD	M. ARRETO Mme BARDET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES		M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMAN
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. SALMON	M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION M. LASFARGUES M. LAUTROU M. LEVY	M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW

Mise à jour le 23 avril 2019

Remerciements

À M. le Professeur Bruno Gogly

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en Médecine Bucco-Dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Habilité à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour avoir dirigé cette thèse d'exercice et avoir accepté la présidence de ce jury.

Pour votre enseignement et m'avoir offert cette chance au sein de l'équipe du CCMR, votre soutien permanent et votre aide pour toujours progresser.

Pour votre humour, et votre bienveillance qui font de ce service une quasi-famille, ainsi que le soutien que j'ai pu trouver auprès de vous lorsque j'en avais besoin...

Merci du fond du cœur.

Dans l'espoir de continuer de travailler avec vous pour les prochaines étapes de mon parcours universitaire !

À M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Docteur en Sciences odontologiques

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Chevalier de l'ordre national du mérite

Officier de l'ordre des palmes académiques

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury,

Pour votre humanité et votre écoute à l'égard de l'ensemble des étudiants, ainsi que votre soutien perpétuel à nos causes et mouvements.

Pour avoir été présent et m'avoir soutenu lorsque j'en ai eu doublement le besoin, depuis ce moment jusqu'à siéger aujourd'hui dans ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À M. le Docteur Frédérick Gaultier

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Vice-Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Pour votre regard pragmatique sur l'actualité de notre profession et votre soutien à notre engagement pour celle-ci. Pour toujours chercher à nous tirer vers le haut dans votre enseignement qu'il s'agisse de la chirurgie orale ou de l'omnipratique. Pour votre humour et votre bienveillance à l'égard des étudiants, Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements.

À M. le Docteur Fadi Bdéoui

Docteur en Chirurgie dentaire

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour l'honneur que vous me faites d'accepter de siéger dans ce jury
Pour votre bienveillance permanente et votre présence tout au long
de mes études à Créteil,
Pour votre écoute de tout instant et votre volonté de prendre la
défense des étudiants envers et contre tous,
Pour vos anecdotes nombreuses qui donnent vie aux « murs » de nos
différents services,
Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect.

À M. le Docteur Francis Pascal

Docteur en médecine

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour l'honneur que vous me faites d'accepter de siéger dans ce jury
Pour avoir accepté ma présence à votre consultation depuis bientôt 2
ans.

Pour vos efforts permanents afin de partager votre savoir, et vos
conseils avisés sur mon avenir professionnel

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Remerciements :

Au Docteur Céline Gaucher, pour le soutien personnel ou professionnel que vous m'avez apporté lorsque j'en ai eu le plus besoin, l'écoute attentive dont vous savez toujours faire preuve pour les étudiants et votre bienveillance à notre égard.

Au Docteur Marie-Marguerite Landru, pour votre bienveillance envers les étudiants, les électrochocs que vous avez toujours su prodiguer lorsqu'ils étaient nécessaires, et pour m'avoir placé sur ces rails que je suis aujourd'hui et compte suivre jusqu'au bout de mon parcours universitaire, je n'en serais probablement pas là sans vous.

Au Professeur Elisabeth Dursun, pour avoir toujours œuvré dans l'optique du bien-être étudiant, et avoir toujours su faire la part des choses entre l'individu et les idées, merci pour votre humanité et votre ouverture d'esprit.

A mes parents, ma grand-mère et l'ensemble de ma famille, qui ont toujours été là pour moi, pour leur soutien et leur aide tout au long de ces études.

Pour votre enseignement en Chirurgie Orale et m'avoir donné le goût de cette discipline: au **Docteur Milliez**, pour votre patience et votre soutien malgré mon côté "chat noir" parfois improbable, au **Docteur Hadida**, pour m'avoir suivi coaché et formé à mes premiers pas, au **Docteur Gaël Millot** pour m'avoir pris sous ton aile lorsque tu étais encore interne et m'avoir toujours soutenu, au **Docteur Mylène Elmalouf** pour m'avoir appris à maîtriser les multiples usages de la curette de Lucas!

A mes amis de toujours, même si tout a sûrement déjà été dit entre nous:

Jessica, après tant d'années, pour ton caractère assumé, ton soutien, et ton humour ! Pour me supporter depuis si longtemps et pour avoir réussi à garder un contact existant et **régulier** malgré nos emplois du temps surchargés depuis la PACES et la prépa, merci !

Avital, du lycée à maintenant, malgré une voie d'orientation si différente, merci d'être encore et toujours présente, et de continuer à entretenir cette belle amitié.

Yoshay, à mon presque homonyme et frère d'adoption, mon ami depuis 20ans, de la fin de la maternelle, au bac puis jusqu'à ce jour ! Tout a déjà été dit, mais méritera encore d'être répété, merci de toujours être là après tant d'années !

Shani, à ma « petite sœur » plus vieille que moi, merci pour cette amitié, même à distance, qui dure depuis bientôt 18ans !

A mes amis rencontrés en dentaire, et partenaires en toutes circonstances:

Clark/CH/Charlie/Charlot, du tout premier jour de dentaire à maintenant, à travers toutes ces épreuves communes ou individuelles, celui sur qui j'ai pu compter et inversement. En espérant bientôt assister à ta thèse, et ne plus jamais jouer à notre "jeu" fétiche !
Merci pour toutes ces années !

Elissa/Nana, de cette rencontre rocambolesque et improbable à aujourd'hui, de nos escapades culinaires et survoltées, aux moments où l'on dut se serrer les coudes face aux épreuves rencontrées.
A toi qui es l'une des seules personnes capables de comprendre ce détecteur à sucre et mignonnerie, et qui tolères ma bizarrerie en toute circonstance,
Merci d'avoir toujours été là.

Célia, depuis nos débuts en équipe bleue à ce jour et notre engagement dans la même branche professionnelle, ton soutien et tes conseils aussi avisés que fréquents et nécessaires en tant qu'élue mais aussi en tant qu'amie et soutien.
De ton rôle cruciale de porte-parole des étudiants sur France 5 à ton attention toujours portée vers le bien-être de tes amis même lorsque ceux-ci le font passer au second plan, et ta capacité à donner les claques qu'il nous faut !
Merci de m'avoir toujours épaulé !

Cyril, depuis cette rencontre en équipe bleue, au véritable développement de notre superbe amitié tardive à Créteil dans cet environnement hostile ! A toi qui aura marqué la vie de ce service et de ses occupants, mon camarade d'infortune et cher militaire, merci pour ton soutien permanent, ton coaching personnalisé, ainsi que pour tes questionnements métaphysiques sur notre exercice qui nous permettent de toujours aller plus loin !

Paul, de nos jeux de mots pourris aux discussions les plus sérieuses, de notre humour que nous sommes probablement parfois les seuls à partager à ces moments où le simple soutien de l'autre compte autant que tout le poids du monde, merci.

Lauren, depuis l'équipe bleue jusqu'à aujourd'hui, de Philadelphie à ton internat, ce rayon de soleil de bonne humeur dans le paysage et la série A ! Merci pour tout, et d'être présente.

Au « FC Stomato » :

Aux internes passés et présents ainsi que ceux à venir : **Chloé** pour ce binomat, **Anthony** cher volatile plus ou moins discret, **Jean** et ces après-midi de soutien, **Manon** pour toutes ces vacances PASS partagées et ton humour, **Yohann** pour ton sens de l'organisation et de la REorganisation, **Justine** qui partage si bien cette détresse liée au matériel.

Adrien, pour ce binomat si particulier.

Agathe, toi qui t'assumes de plus en plus, pour le plaisir de te voir de plus en plus confiante et épanouie ! Je suis heureux que tu nous aies rejoins, et espère que tu ne le regrettes pas.

Sébastien/Tatache, même si ton passage parmi nous fut si court il aura marqué ta transition ! Merci pour ces années, de bizut à président, d'externe à interne, de Youri à membre intermittent du FC, merci d'avoir trouvé ce nom ! Tu nous manques de Toulouse.

Antoine/Toinou pour toutes ces années où tu m'as pris sous ton aile. Du « bébé toi » je deviens maintenant un « petit moi », grâce aux présentations que tu auras faites tes conseils et tout le reste... Merci pour ton humour ton soutien, ta présence à Chenevier, à l'UNECD et à tout ce dont on se rappelle aisément ou non.

Merci également d'avoir été là le 13 novembre, cette journée aurait été encore plus difficile sans toi. De tout mon cœur, merci.

Charles-Max, de ce premier Week-end avec ses hauts ses bas et ses chutes, toutes ces aventures improbables que l'on aura partagé, ces squats de répétitions, toutes ces histoires, et toutes celles à venir... Une pensée à toi, mon cher collègue « vieux » et acolyte dans le syndrome de Peter Pan !

A mes amis de PACES : **Pauline** et **Raphael**, sans qui je n'aurais probablement pas su affronter cette année de concours. De cette épreuve commune à ce jour, merci d'être toujours présents, et même si l'on ne parvient pas à se voir aussi souvent que je le souhaiterais, sachez que vous compterez toujours autant pour moi !

A la série A et sa team Philadelphie Elissa, Clark, Lauren et Jordan, sa team Créteil Jerry (aka M. Douilles), Rebecca, Chmouel et Jordan, et tous ses membres Kévin (mon cher binôme de TP et de montagne) Shahir Alexandra Alexander Celia Melissa Matthieu Fabrice Farah Sarah Nawel...

Aux élus (à Elis) et à cette grande famille de la représentation étudiante:

Aux anciens: A.Crevant, Laura, Annelie, Kods, Gauthier, Adrian...

- Sans vous je n'en aurais probablement jamais été là, et nous n'aurions sûrement pas pu tant en faire !

A mes contemporains: Jean, Jennifer, Célia, Alisa, Gaël, David, Julien, Marion, Theo, Laure, Iris, Paul E., Chloé L.

- Pour ces (plus ou moins nombreuses) années à travailler ensemble !

A la relève: Zab, Chloé P., Lilas, Chloé G., Paul L., Benjamin, Marie, Alexis, Thomas (et oui!), Cassandre...

- Car je sais que vous ne laisserez pas tomber nos valeurs ni les étudiants ; merci de m'avoir donné foi en l'avenir !

Et aux étudiants pour qui nous nous sommes battus et nous battons encore !

A mes binômes:

Nils/Loujniki, tes fameuses boucles, ton humour grinçant et parfois, il faut l'avouer, agaçant, ta capacité à pimenter toute situation, à toi qui a assisté à mon passage "de l'autre côté"

Chloé L, pour ces chirs à la pelle, ces matinées de trêves in House Gogly, à toi qui a pu partager et comprendre ma détresse épisodique avec Adrien !

Laura G, ma binôme surprise de Saint-Louis et ces pauses cafés aussi fréquentes que nécessaires, à toi sans qui je n'aurais probablement pas finis ou j'en suis, à ma maman élue !

Jordan, à toi mon binôme de cœur, pour tout ce que l'on a traversé ensemble, les hauts comme les bas, personnels comme professionnels (parfois les 2)... de nos débats animés sur les univers geek, à ta présence à mes côtés quand j'en avais le plus besoin, en passant par l'aventure Chenevier, je n'oublierai rien. Merci, pour tout.

Adrien, pour m'avoir permis d'exprimer notre art (souvent incompris) dans de bonnes conditions, m'avoir formé à l'efficacité telle qu'elle sera attendue de nous, à ces soirées aux caves passées et à celles à venir !

Aux Youris Gargariz : pour ces 6 années de tradition de famille et de pouet !

De mes vieux (*Nico, Benito, Alexis, Val, Lisa N, Mickey, Quentin, Louis, Romain, Jenn, Tyara, etc...*) à ceux pour qui j'en deviens un (*Alexis, Tatache, Marine, Chloé, Marion, Popo, Louise, Clémence, Aurélie, Emilie, Laura, Cécile, Zab, etc...*) ainsi que ma génération (*Lisa S, Tim, Wanda, Thotho, etc...*), tous les bizuts actuels (*PA, Alexandra, Jenny, Nina, Elais, Ylan, Raphael, etc...*) les absents ceux qui auront fait partie de cette famille et qui la rejoindront (**et ceux que j'ai zappé de lister !!!**)...
Merci d'avoir pimenté et sonorisé ces études ;)

A ma famille trompette : **Vianney, Arthur et Camille** pour m'avoir appris (ou essayé) à casser des oreilles, à **Édouard** et **Erwan** pour incarner l'avenir ! Rendez nous fiers !!

A Lucie: ma fille trompette, de cette p2 réservée à la présidente de la CEOPV, de Chouchou à Dark Chouchou, merci d'être toi.

A l'équipe bleue : beaucoup de choses auront commencées avec vous, ma vie étudiante en particulier ! Merci pour cette impulsion disco.

Au CEOPV puis à la CEOPV, aux bureaux dont j'ai fait partie, et à ceux pour qui je serai toujours présent, pour ces années associatives, aux anciens comme aux nouveaux, en d'autres termes, à Bob, merci du fond du cœur.

Au C2P1 pour cette aventure du tutorat et de partage, à mes tuteurs pour leur implication, pour l'OREO et pour cette tradition qui restera, licornes et paillettes !

A l'UNECD avec qui l'on a incarné tous les aspects de l'intelligence !

Au cours de ces congrès et débats où nous nous serons battus pour apporter notre pierre étudiante à l'édifice de l'avenir de nos études et de notre profession j'aurai rencontré des personnes géniales et des représentants étudiants d'un dévouement incroyable ! Je ne peux pas tous vous citer, mais merci pour ces moments (*Sarah B ; Pierre C ; Lisa A ; Lina...*)

A mes co-grevistes qui n'ont rien lâché et qui ont tout fait pour que notre voix soit entendue ! Aux figures de têtes comme à tous ceux qui auront soutenu le mouvement à un moment ou à un autre, d'une manière ou d'une autre ! **#DENTger**

A toutes celles et ceux que je n'ai pas cités plus haut : **La Fal'** qui gardera toujours toute ma sympathie, aux critards, à tous ceux qui furent un jour « **mes** » **bizuts**, à **Jimmy** et **Jonathan** mes t1 qui auront tout tenté le jour où je le leur ai demandé, à **Camille B.** ma binôme de santé publique, à **Marine R.** qui partage ce penchant pour la musique des années 80, à celles qui furent toujours là **Avigaël** et **Deborah C.**, ceux présents depuis les débuts **Jérémy D.** pour ces épreuves communes fac CEOP et Créteil, mon parrain **Nemrod, Mathieu B.** absent ce jour, **Sybille**, et autres rencontres associatives. A **Maureen K. Lisa N.** et **Dimitry N.** pour avoir bien voulu de ce petit d1 dans vos box, à mes compagnons cristoliens : **Benjamin R** acolyte capillaire, **Aurélien D.** et ces quizz récurrents, **Marina T.** partenaire de tournage, **Sarah M.** et ce penchant pour la chirurgie, **Margot G.** et ces matinées de soutien, **Hassnen** et ces situations « à débrouiller », **Marion S.** et ce salut pouet, **Laura S.** pour tout ce hors vacs tes combats et ces vendredi matins ; **Tyara G.** et ces mercredis matins, **Fadel B.** et **Léa B.** pour votre soutien et bienveillance jusqu'à m'orienter vers les rails que je suis aujourd'hui, **Marie R.** et **Sarah B.** de votre D1 jusqu'à votre prochaine thèse, et tous ceux que je n'ai pas la place de nommer ici !

***A toutes ces belles rencontres, qui m'auront marqué surpris enchanté
et parfois ouvert les yeux... et qui auront su rendre ces années
d'études inoubliables !***

A ceux qui ne sont plus là, sans qui les choses seraient forts différentes...

Papy à qui je dois avant tout mon nom,

Mémé, tu m'as transmis l'amour ainsi que la valeur des mots et ton sens de l'humour,

Pépé pour ton éducation et toutes les valeurs que tu m'as transmises...

Caroline, tu nous manques !

Mathieu, Yoël, votre choix aura laissé une trace... Votre absence également.

Mlle F.K.M.

Je vous dédie ce travail.

Merci de faire partie de ma vie.

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : LA DREPANOCYTOSE	4
1.1 HISTOIRE DE LA DREPANOCYTOSE	4
1.1.1. <i>Premières observations</i>	4
1.1.2. <i>Evolution jusqu'à nos jours</i>	6
1.2 ETIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE	7
1.2.1 <i>Hérédité</i>	8
1.2.2 <i>Différentes formes associées</i>	8
1.2.3 <i>Mécanismes biochimiques et cellulaires</i>	10
1.3 EPIDEMIOLOGIE	14
1.3.1. <i>Dans le monde</i>	14
1.3.2. <i>En France</i>	15
1.4. DIAGNOSTIC.....	17
1.4.1 <i>Dépistage</i>	17
1.4.2 <i>Premières manifestations</i>	19
2 : MANIFESTATIONS ET PRISE EN CHARGE MEDICALE	21
2.1. IMPACT SUR LA VIE	21
2.1.1. <i>Espérance de vie</i>	21
2.1.2. <i>Qualité de vie</i>	22
2.2. PRECAUTIONS MEDICALES	27
2.2.1 <i>Bilans fréquents et éducation thérapeutique</i>	27
2.2.2 <i>Prévention des risques inhérents à la drépanocytose</i>	28
2.3. TRAITEMENTS.....	29
2.3.1 <i>Médicaments</i>	29
2.3.2 <i>Transfusions</i>	33
2.3.3 <i>Grefe de moelle</i>	33
2.3.4 <i>Recherche et perspectives</i>	34
3 : MANIFESTATIONS BUCCALES ET PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE	37
3.1. MANIFESTATIONS BUCCALES	37
3.1.1. <i>Manifestations muqueuses</i>	37
3.1.2. <i>Manifestations dentaires, parodontales</i>	42
3.2. PRECAUTIONS EN ODONTOLOGIE	45

3.2.1. <i>Risque hémorragique</i>	45
3.2.2. <i>Risque infectieux</i>	46
3.2.3. <i>Risque médicamenteux</i>	46
3.2.4. <i>Risque anesthésique</i>	47
3.3. PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE	48
3.3.1. <i>Bilans fréquents</i>	48
3.3.2. <i>De l'importance de la prévention</i>	48
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	50
TABLE DES FIGURES	54
LISTE DES ABREVIATIONS	55
ANNEXES	56

Introduction

La drépanocytose est la maladie génétique autosomique la plus répandue au monde (près d'une naissance sur 3000 en France)¹ Elle concerne le gène codant pour la Bêta-Globine situé sur le chromosome 11. Elle présente 3 formes majeures (Homozygote, hétérozygote et composite en association, par exemple, avec une bêta-thalassémie ou une hémoglobinosse C).

Elle est à l'origine de pathologies phénotypiques variables plus ou moins sévères, qui atteignent certains organes (reins, rate...) et se compliquent de crises vaso-occlusives et syndromes thoraciques majeurs pouvant provoquer le décès du patient².

La prise en charge des patients drépanocytaires, à la fois hyperalgiques et à risque infectieux nécessite des précautions particulières, telles que la mise en place d'antibioprophylaxies, des prescriptions médicamenteuses, tout en instaurant un suivi régulier notamment dentaire³ (annuel) pour éliminer les foyers infectieux latents.

Pour le Chirurgien-Dentiste, outre des précautions peropératoires, de nombreuses manifestations buccales sont à connaître, rechercher⁴ et prendre en charge (retards d'éruption, nécroses pulpaire spontanées, ostéomyélites, lésions muqueuses...).

Après avoir dressé un bref tableau de la situation épidémiologique et avoir décrit succinctement les mécanismes biologiques à l'origine de la drépanocytose, nous nous intéresserons à la prise en charge des patients drépanocytaires, aux manifestations systémiques et orales de cette pathologie, ainsi qu'à la gestion des risques infectieux, hémorragiques, médicamenteux et à la question du risque anesthésique. Ce travail sera illustré par la présentation d'une étude menée sur des patients du Centre de Compétence de Maladies Rares Orales et Dentaires (CCMR) de l'Hôpital Henri Mondor qui fait l'objet d'une publication internationale en index de cette thèse.

¹ Bardakdjian-Michau, « Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France ».

² Habibi et al., « Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 ».

³ Haute autorité de santé, « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent ».

⁴ Chekroun et al., « Oral manifestations of sickle cell disease ».

1 : La drépanocytose

1.1 Histoire de la drépanocytose

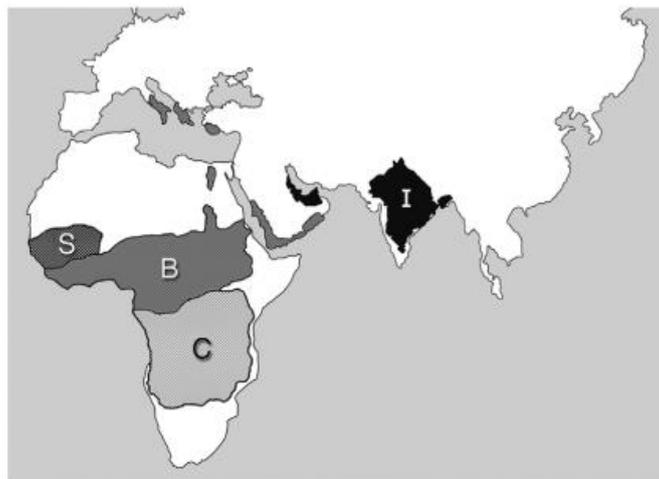
1.1.1. Premières observations

La drépanocytose, décrite sur observation de lames sanguines pour la première fois en 1910, fut la première pathologie héréditaire identifiée à l'échelle « moléculaire » en 1949.⁵

En 1954, au cours des premières analyses épidémiologiques de la drépanocytose il fut noté que l'allèle drépanocytaire HbS (par opposition à l'allèle sain HbA) était fréquemment retrouvé dans les régions endémiques de paludisme, atteignant dans certaines populations près de 2/5ème des individus, alors qu'il était presque inexistant dans les régions voisines telles que les plaines du Kenya.

Cette observation amena Allison AC. à formuler l'hypothèse d'une protection de l'état drépanocytaire hétérozygote (noté HbAS) contre le développement du paludisme, compensant le désavantage sélectif inhérent à la drépanocytose, appuyée par l'apparition indépendante d'anémies falciformes au Sénégal, Bénin ou en Inde.⁶

Figure 1 : Apparitions indépendantes de la mutation drépanocytaire



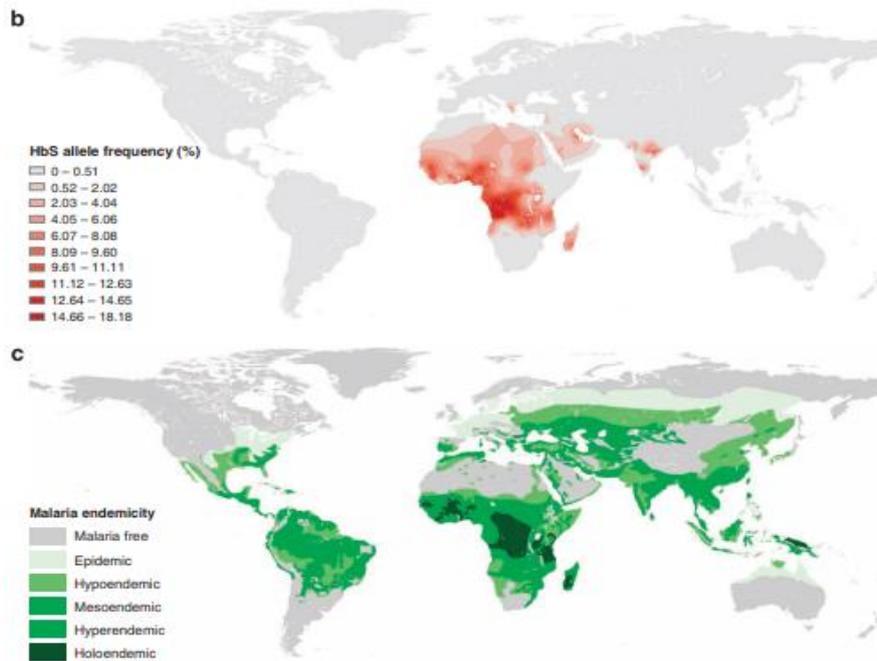
Source : Allison, « Genetic control of resistance to human malaria », 2009

⁵ Naik et Haywood, « Sickle cell trait diagnosis : clinical and social implications ».

⁶ Allison, « Genetic control of resistance to human malaria ».

Cette hypothèse fut par la suite validée par diverses études épidémiologiques (tant pour la drépanocytose que pour d'autres mutations de la chaîne bêta de l'hémoglobine comme la bêta thalassémie, l'hémoglobinosose C ou d'autres pathologies hématologiques comme un déficit en G6PD), faisant de la drépanocytose le premier exemple historiquement observé de sélection « Darwinienne » à l'échelle humaine.⁷

Figure 2 : Carte comparative paludisme/mutation drépanocytaire



Source : Piel et al., « Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis », 2010

Carte b : Fréquence d'apparition de l'allèle HbS dans le monde exprimé en pourcentage de la population.

Carte c : Distribution épidémiologique et stade endémique du Paludisme dans le monde

Les mécanismes par lesquels la Drépanocytose hétérozygote protégerait contre le paludisme sont aujourd'hui encore mal compris. Toutefois des hypothèses sont émises quant à une limitation du développement des parasites *P. Falciparum* (acteurs du Paludisme), à défaut d'en limiter l'infection, ainsi qu'une clairance érythrocytaire du fait de l'espérance de vie réduite des hématies.

Il a été observé que l'état hétérozygote protégeait du neuropaludisme en limitant ses manifestations cliniques.⁸

⁷ Piel et al., « Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis ».

⁸ Institut national de la santé et de la recherche médicale, « Orphanet ».

1.1.2. Evolution jusqu'à nos jours

La répartition mondiale de la drépanocytose fut grandement impactée par les déplacements de populations au cours du temps. Initialement apparue dans les zones impaludées, elle se retrouve aujourd'hui dans le monde entier et notamment dans le Royaume Unis, les Etats Unis et l'ensemble de l'Europe occidentale où elle représente un enjeu majeur de santé publique (allant jusqu'à la mise en œuvre d'un dépistage des populations « à risque »).

Ainsi, entre 1960 et 2000 le nombre de migrants porteurs d'au moins un allèle HbS est passé (selon estimations) de 1.6 millions à 3.6 millions. ⁹

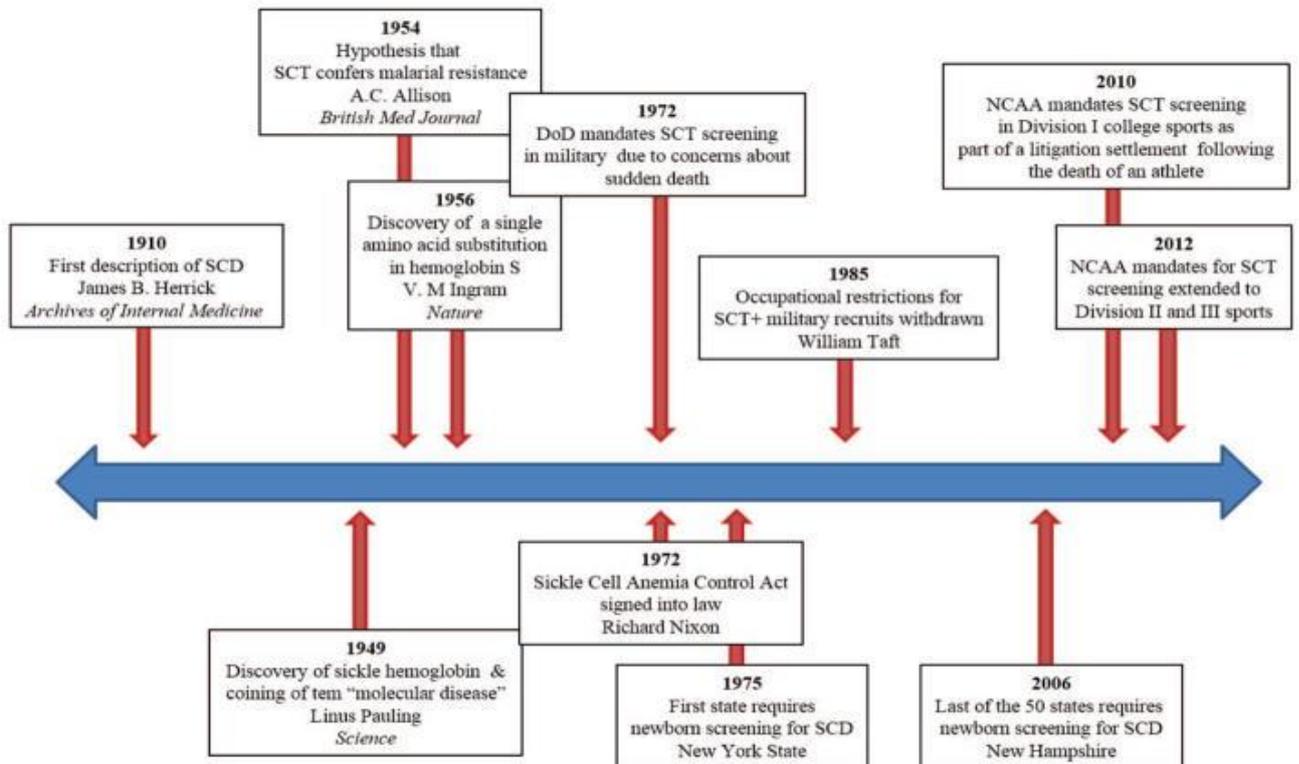
Aux Etats-Unis, la drépanocytose fut « importée » dans le cadre de l'esclavage, et devint en 1972 la première pathologie génétique reconnue par le gouvernement fédéral sous l'impulsion du président Nixon. ¹⁰

Ce dernier alla jusqu'à mettre en place un dépistage systématique au sein de l'armée américaine après que certains cas de morts subites en altitude aient été rapportés chez des militaires HbAS.

⁹ Piel et al., « Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin : a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000 ».

¹⁰ Naik et Haywood, « Sickle cell trait diagnosis : clinical and social implications ».

Figure 3 : Résumé de la chronologie de la drépanocytose



Source : Naik et Haywood, « Sickle cell trait diagnosis : clinical and social implications », 2015

Frise retraçant les évènements majeurs de l'histoire scientifique et sociale de la drépanocytose (notamment aux Etats-Unis), de sa première description en 1910 à 2012.

1.2 Etiologie et physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques de la drépanocytose sont de mieux en mieux compris à ce jour, ce qui offre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

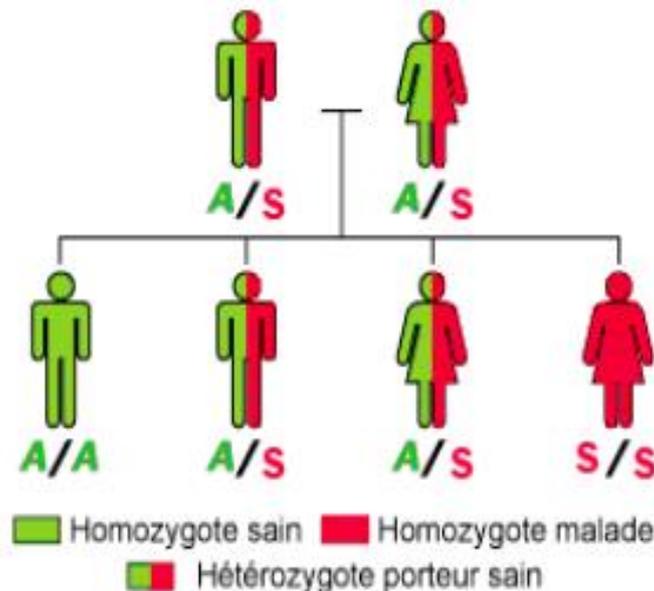
Cette pathologie hématologique héréditaire, la plus répandue dans le monde, est caractérisée par une grande variation phénotypique interindividuelle pour un même génome, témoignant d'une cascade de réactions causales plus complexe qu'il n'y paraît.¹¹

¹¹ Ware et al., « Sickle cell disease ».

1.2.1 Héritéité

La Drépanocytose est la conséquence de la transmission héréditaire, sur un mode autosomique récessif, d'une mutation substitutive Glu6Val (Acide Glutamique remplacé par Lysine) du chromosome 11 concernant le gène codant pour la bêta-globine.¹²

Figure 4 : Illustration de la transmission drépanocytaire



Source : Institut national de la santé et de la recherche médicale reserves, « orphanet », 2019

Schéma illustrant la transmission héréditaire autosomique. On note que pour 2 parents porteurs, 2 enfants sur 4 (50 %) sont porteurs également, un enfant est sain (25 %), et un enfant (25 %) atteint par la forme homozygote.

1.2.2 Différentes formes associées

La drépanocytose est considérée comme une pathologie polymorphe, tant et si bien que certains parlent des drépanocytoses.¹³ En effet une forte variabilité phénotypique interindividuelle¹⁴, mais également au cours du temps est observée, et ce, même pour un même génotype.

Par ailleurs, il semblerait que selon les origines, les différents haplotypes présentent des manifestations d'intensité variable. Ainsi l'haplotype Africain serait plus à risque de complications infectieuses que l'asiatique¹⁵ (piste de recherche épigénétique).

¹² Ware et al.

¹³ Bardakdjian-Michau, « Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France ».

¹⁴ Institut national de la santé et de la recherche médicale, « Orphanet ».

¹⁵ da Fonseca, Oueis, et Casamassimo, « Sickle cell anemia : a review for the pediatric dentist ».

D'autre part il existe sur le plan génétique plusieurs associations de pathologies hématologiques regroupées sous les appellations de drépanocytoses dans 3 catégories majeures :

- Drépanocytose homozygote HbSS : forme la plus sévère considérée comme syndrome drépanocytaire majeur (SDM).
- Drépanocytose hétérozygote saine HbAS : forme la moins sévère parfois simplement appelée « trait drépanocytaire » ou porteur sain. Cette appellation est toutefois à nuancer, étant donné que les patients AS peuvent également être victimes de crises drépanocytaires dans des conditions à risque selon différents facteurs environnementaux (hypoxie, stress etc... Décrits plus loin)
- Drépanocytoses composites de sévérité et manifestations variables où la mutation drépanocytaire est associée à divers pathologies hématologiques génétiques. On y retrouve principalement :
 - HbS-Bêta-thalassémie : La Bêta thalassémie est le résultat d'une production diminuée de bêta globine ce qui a pour conséquence de perturber la structure quaternaire de l'hémoglobine (2chaînes alpha, 2chaînes bêta) du fait d'un surplus d'alpha globine qui amène à des polymérisations intracellulaires qui fragilisent les hématies, résultant en une anémie hémolytique.¹⁶
Nous pouvons noter que la bêta thalassémie se retrouve elle aussi dans les régions fortement impaludées.¹⁷
 - HbSC qui associe drépanocytose et hémoglobinose C. L'hémoglobinose C est une pathologie hématologique autosomique récessive caractérisée elle aussi par une mutation du chromosome 11 au niveau du gène codant pour la bêta globine Glu6Lys. Cette forme composite correspond à 1/3 des SDM en France, et se diagnostique souvent de manière tardive. Les patients HbSC seraient plus à risque d'ostéonécrose que les HbSS.¹⁸
 - Drépanocytose associée à un déficit en G6PD ou Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase. Le déficit en G6PD est une pathologie hématologique héréditaire liée à l'X que l'on retrouve également dans les zones impaludées. Elle est caractérisée par un déficit en l'enzyme

¹⁶ Duggal et al., « The dental management of children with sickle cell disease and β -thalassaemia : a review ».

¹⁷ Ware et al., « Sickle cell disease ».

¹⁸ Mattioni et al., « La drépanocytose en France ».

G6PD. Cette enzyme est responsable du métabolisme énergétique anaérobie du glucose (source énergétique majeure) dans les érythrocytes, rendu nécessaire par l'absence physiologique de mitochondries (qui permettent le métabolisme aérobie) dans les hématies.¹⁹

Dans la suite de ce travail nous nous concentrerons principalement sur les SDM type HbSS et HbAS (les plus fréquemment rencontrés).

1.2.3 Mécanismes biochimiques et cellulaires

La drépanocytose est une anémie hémolytique dont la caractéristique majeure est la falciformation des hématies, à savoir le passage, dans un premier temps réversible, en condition d'hypoxie des hématies de leur forme biconcave physiologique, à celle de drépanocytes en forme de faucilles rigides. Cette rigidité est à l'origine de vasocclusions disséminées le plus souvent dans le cadre de la circulation terminale où le diamètre vasculaire est plus faible. Ces occlusions déclenchent des ischémies transitoires, inflammations chroniques et crises douloureuses appelées crises vaso-occlusives (CVO) drépanocytaires.

L'alternance des états hématies/drépanocytes finit par fragiliser les membranes des hématies qui finissent par se rompre, d'où le caractère hémolytique de cette pathologie.

Cette falciformation est le résultat de l'exposition dans l'hémoglobine désoxygénée, au niveau des chaînes bêta, des Valines hydrophobes (qui se substituent à l'acide glutamique hydrophile) qui vont ainsi se polymériser et rigidifier l'hémoglobine sous forme insoluble dans les érythrocytes.²⁰

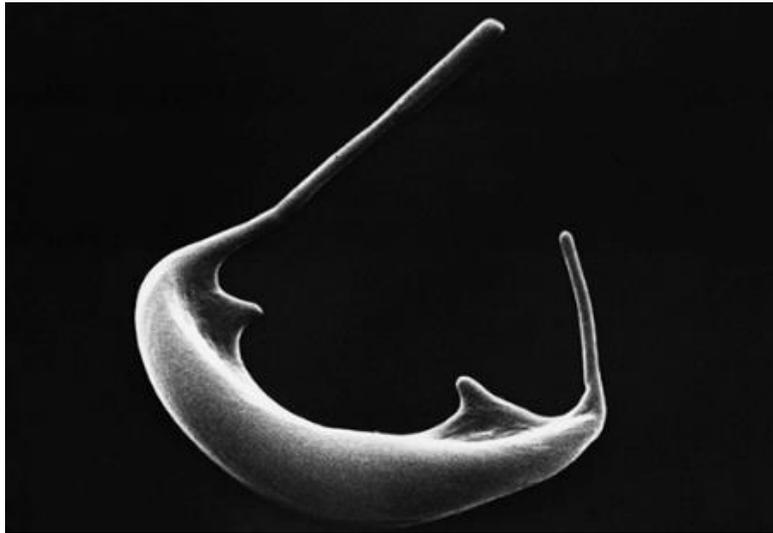
Les hématies passent ainsi d'une espérance de vie de 120 jours à une vingtaine à peine. Leur élimination sollicite la rate et, associé à des CVO, finit par la fragiliser le plus souvent dans la petite enfance engendrant un risque infectieux majoré.²¹

¹⁹ Allison, « Genetic control of resistance to human malaria ».

²⁰ Ware et al., « Sickle cell disease ».

²¹ Institut national de la santé et de la recherche médicale, « Drépanocytose ».

Figure 5 : Drépanocyte



Source : Institut national de la santé et de la recherche médicale RESERVES, 2019

Cette explication physiopathologique simplifiée, est en fait le résultat de plusieurs modifications à l'échelle cellulaire dérivant de cette unique mutation HbS :

Les Hématies HbS expriment des récepteurs membranaires « anormaux » à leur surface²², favorisant l'adhésion à la Matrice Extra Cellulaire (MEC), aux leucocytes, aux plaquettes, et à l'endothélium. Ces récepteurs sont également impliqués dans des voies de signalisations qui stimulent l'endothélium et les leucocytes favorisant ainsi la coagulation intravasculaire.

On retrouve également l'exposition de phosphatidylsérine en extracellulaire dans les hématies HbS. Ce phospholipide ne se retrouve normalement qu'en intracellulaire excepté dans le cadre de l'apoptose (mort cellulaire programmée) où il joue le rôle de signal « eat me » pour les macrophages (participation au caractère « hémolytique », en association avec une déshydratation cellulaire chronique). Il réagit également avec l'endothélium dont il induit l'exposition du « Tissue Factor » déclenchant une cascade de coagulation.

De plus, la modification de la chaîne bêta globine a également un impact sur le stress oxydatif et l'adaptation et régulation de celui-ci dans les globules rouges (caractéristique retrouvée dans le cadre

²² Telen, « Beyond hydroxyurea : new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease ».

de la bêta thalassémie). En effet, on observe dans les hématies HbS un taux de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) de 150 à 250% du taux présent dans les hématies HbA contrôle.²³

L'hémoglobine mal oxygénée adhère plus facilement à la membrane des hématies ainsi qu'aux ROS qui vont eux même fragiliser la membrane, accentuer sa rigidité, et participer à l'exposition de phosphatidylsérine mentionnée plus haut.

Ces ROS vont également interagir avec les molécules de spectrine sensées assurer la liaison entre le cytosquelette (notamment les microfilaments d'actine) et la membrane plasmique, dont la raréfaction est responsable de la perte de l'architecture biconcave et de la fragilisation des drépanocytes.

Les ROS, au cours de l'hémolyse, vont être libérés dans la lumière vasculaire, de même que du Fe³⁺ hautement réactif, et vont induire des dommages endothéliaux amenant à un recrutement de monocytes et plaquettes et donc à une coagulation intravasculaire. Ce relargage a également pour conséquence de perturber l'homéostasie du NO (oxyde d'azote) intravasculaire (responsable de la vasodilatation) et de déclencher une inflammation chronique des tissus sous-jacents²⁴

Le stress oxydatif chronique des Polynucléaires Neutrophiles (PNN) est également supposé être l'une des causes de la susceptibilité aux infections des patients drépanocytaires et beta-thalassémiques.²⁵

La concentration élevée en ROS dans les hématies HbS a amené en 2017 à étudier l'hypothèse d'une rétention mitochondriale anormale (physiologiquement elles sont éliminées lors de la différenciation terminale des hématies en phase réticulocytes tardifs) qui fut confirmée chez des patients HbSS test, ainsi que dans des modèles murins. Cette observation offre ainsi de nouvelles pistes d'investigations quant au mécanisme physiopathologique de la drépanocytose et d'éventuelles perspectives de traitements.²⁶

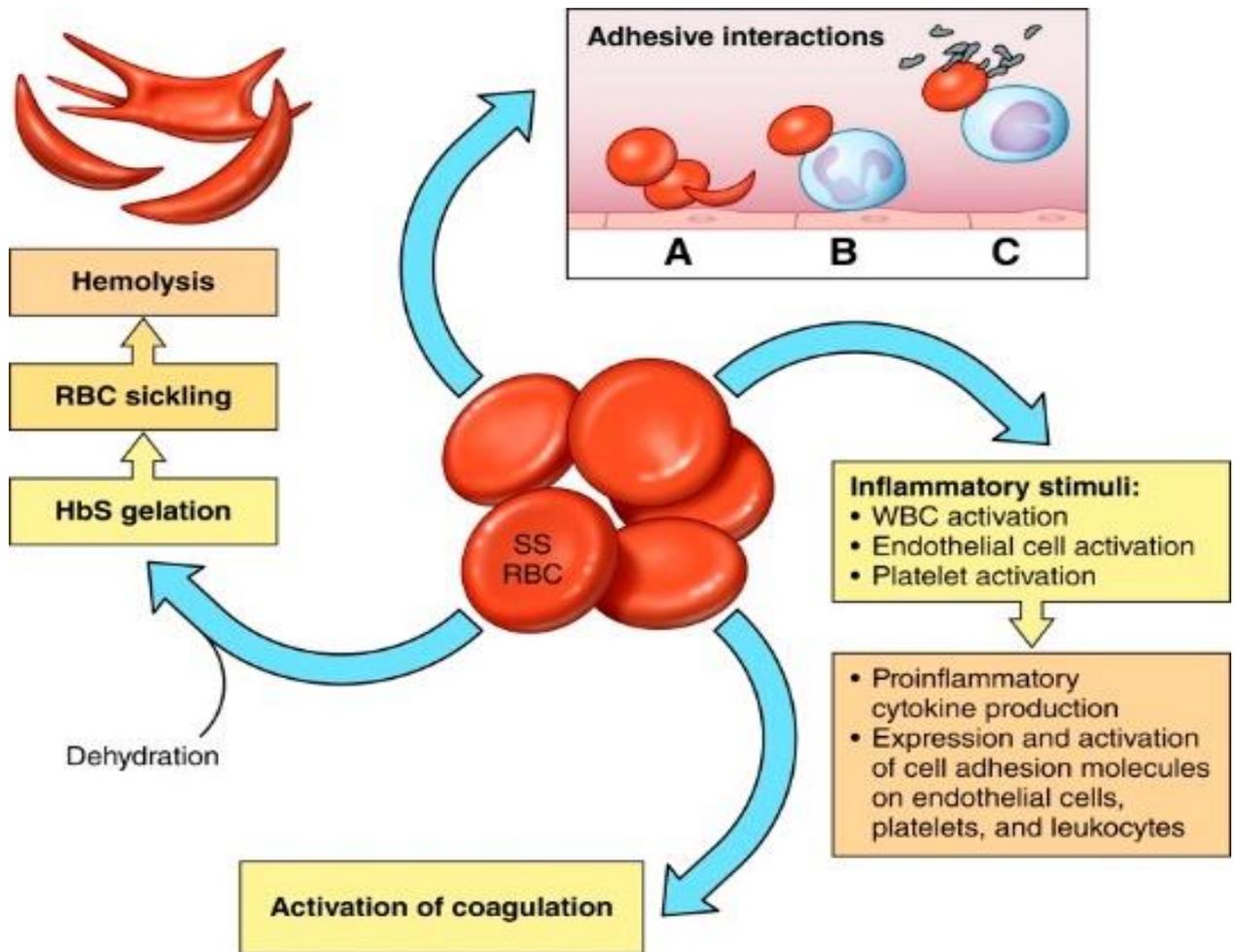
²³ George et al., « Altered phosphorylation of cytoskeleton proteins in sickle red blood cells : the role of protein kinase c, rac gtpases, and reactive oxygen species ».

²⁴ Jagadeeswaran et Rivers, « Evolving treatment paradigms in sickle cell disease ».

²⁵ Amer et Fibach, « Chronic oxidative stress reduces the respiratory burst response of neutrophils from beta-thalassaemia patients ».

²⁶ Jagadeeswaran et al., « Pharmacological inhibition of LSD1 and mTOR reduces mitochondrial retention and associated ROS levels in the red blood cells of sickle cell disease ».

Figure 6 : Résumé physiopathologique drépanocytaire



Source : Telen, « Beyond hydroxyurea : new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease », 2016

Schéma illustrant les différents mécanismes physiopathologiques à l'origine des CVO dans les SDM.

En haut : Illustration des interactions adhésives propres aux hématies drépanocytaires.

A droite : Cascades de réactions inflammatoires favorisant les interactions adhésives.

En bas : Activation de la coagulation intravasculaire

A gauche : Illustration du passage à l'état drépanocyte en conditions de déshydratation ou désoxygénation, aboutissant à une hémolyse.

1.3 Epidémiologie

La Drépanocytose, pathologie génétique la plus répandue au monde, est de nos jours de mieux en mieux comprise et prise en charge. Devenue enjeu de santé publique majeur dans le monde occidental, l'espérance de vie des patients drépanocytaires, y compris HbSS, s'améliore grandement... Ce qui s'accompagne d'une prévalence toujours plus importante.

1.3.1. Dans le monde

En 2016 on estimait que la drépanocytose concernait près de 5.2 % de la population mondiale.²⁷

En Afrique subsaharienne, elle atteindrait près de 2 % de la population en représentant une naissance sur 65.²⁸ En effet, l'Afrique subsaharienne fait partie du berceau historique de la drépanocytose, de même que les régions endémiques de paludisme. Depuis, les mouvements de populations, enjeu épidémiologique majeur capable de permettre à certaines pathologies ou infections « locales » de se répandre rapidement à l'échelle mondiale, ont également concerné les drépanocytaires (Cf.1.1.2).²⁹

Ainsi, en 2010 le nombre de naissances HbAS est estimé aux alentours de 5.476.000 dans le monde, et à 312.000 pour les HbSS.

En partant de ce postulat initial, et en considérant le taux de natalité élevé dans les régions les plus pauvres atteintes de drépanocytose, la prévalence de celle-ci devrait continuer d'augmenter dans un futur proche à la fois à l'échelle mondiale, mais également dans les pays occidentaux. Cette prévision est aussi la conséquence du caractère héréditaire de cette pathologie et du nombre important de générations nécessaire pour éradiquer une telle mutation, y compris dans des conditions « contrôlées » (sans pour autant basculer dans l'eugénisme).³⁰

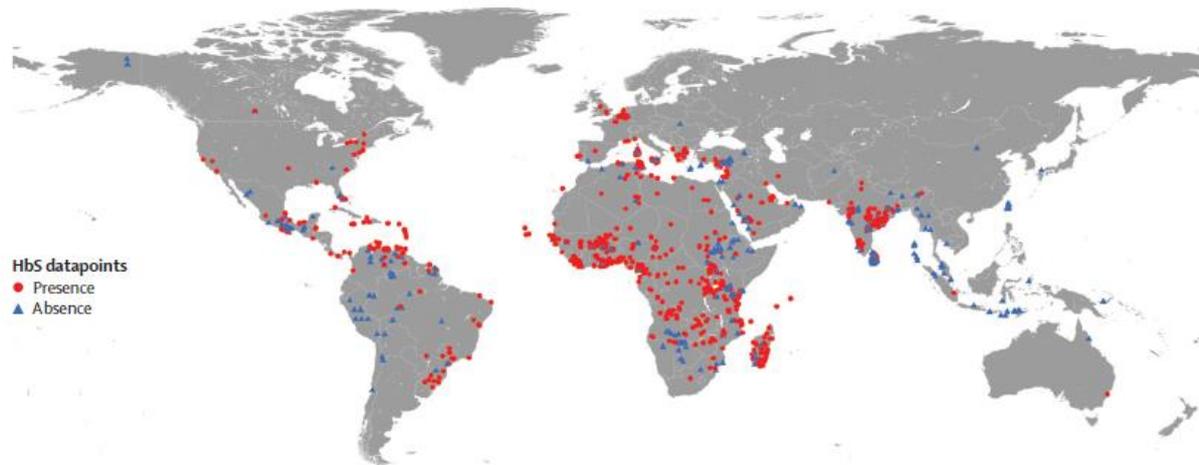
²⁷ Mulimani et al., « Treatment of dental complications in sickle cell disease ».

²⁸ Institut national de veille sanitaire, « Données épidémiologiques : drépanocytose ».

²⁹ Piel et al., « Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin : a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000 ».

³⁰ Piel et al., « Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates : a contemporary geostatistical model-based map and population estimates ».

Figure 7 : Répartition des principaux foyers drépanocytaires dans le monde



Source : Piel et al., « Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates : a contemporary geostatistical model-based map and population estimates », 2013

Illustrations des zones à forte représentation de l'Allèle HbS à la naissance, ou absence. Pour les populations étudiées, un triangle bleu indique l'absence de l'allèle HbS et un point rouge sa présence.

1.3.2. En France

La drépanocytose est en France comme à l'échelle mondiale la première maladie génétique en prévalence. Reconnue en 2004 comme priorité nationale de santé publique, la mise en place d'un dépistage national fonctionnel, d'un programme de prévention et d'éducation thérapeutique, la formation et sensibilisation des professionnels de santé, et la mise en œuvre de traitement au long cours ainsi que de prises en charge des crises aiguës ont permis d'améliorer considérablement l'espérance de vie des drépanocytaires, et par voie de conséquence la prévalence de cette pathologie en augmentation constante.³¹

En 2005 sur 236 998 nouveaux nés dépistés, 358 SDM ont été repérés dont 277 en métropole.³²

En 2012 382 SDM sont rapportés dont 60 % en Ile de France.

En 2013 441 SDM et en 2014, 485. En 2010 on estime qu'une naissance sur 2364 est concernée (dont 75% en Ile de France).³³

A noter qu'il existe en France métropolitaine une grande variabilité de prévalence d'une région à l'autre, d'une naissance sur 550 en région parisienne (Saint-Denis) à une naissance sur 16 000 à Lille.³⁴

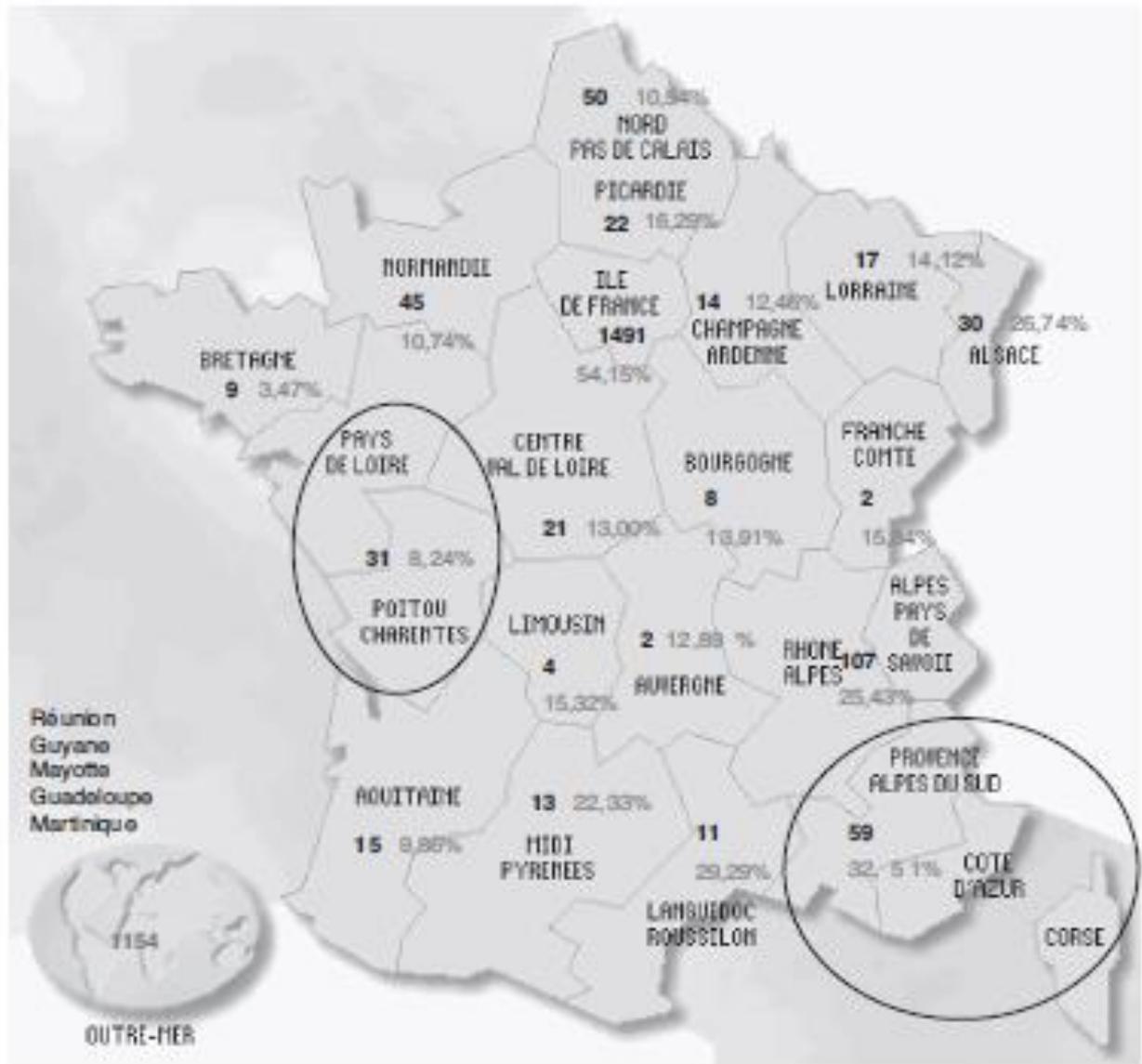
³¹ Mattioni et al., « La drépanocytose en France ».

³² Bardakdjian-Michau, « Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France ».

³³ Mattioni et al., « La drépanocytose en France ».

³⁴ Institut national de la santé et de la recherche médicale, « Orphanet ».

Figure 8 : Répartition des SDM en France métropolitaine à la naissance



Source : Bardakdjian-Michau, « Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France », 2008
 Nombre de naissances de patients drépanocytaires en France en 2007 par région, avec pourcentage correspondant par rapport au total de naissances.

1.4. Diagnostic

Depuis que la drépanocytose est considérée comme un enjeu majeur de santé publique sur le plan national ou international, différentes politiques de dépistages ont été mises en place, permettant de poser un diagnostic néonatal avant même les premières manifestations de la pathologie qu'il était, auparavant, nécessaire d'attendre, après plusieurs mois.

1.4.1 Dépistage

Le dépistage systématique des hémoglobinopathies en néonatal, permet de déceler leur présence en phase pré-symptomatique, et ainsi de mettre en place les programmes d'éducation thérapeutique correspondant auprès des patients et parents, ainsi qu'un suivi adapté au plus tôt.

Ce dépistage permet également l'organisation d'un conseil génétique.

Au Royaume-Uni, pays pionnier dans le domaine du dépistage de la drépanocytose (du fait des migrations en provenance des Indes) le dépistage néonatal est systématique ainsi que pour tous les enfants de moins d'un an qui arrivent sur le territoire. Des dépistages ponctuels peuvent également être prescrits par un professionnel de santé qui émettrait une suspicion quant à une éventuelle hémoglobinopathie, ou même par un laboratoire d'analyse médicale en cas de résultats évocateurs, ce qui permet de faciliter le dépistage des formes hétérozygotes éventuellement silencieuses sur le plan clinique.

Une carte d'hémoglobinopathie permettant le suivi et l'information tant du patient et de son cercle familial, que des professionnels de santé ainsi qu'une identification rapide de la situation est remise aux patients.³⁵

Les méthodes de dépistage existantes regroupent par exemple : la chromatographie, l'électrophorèse, les tests immunologiques, et plus récemment l'analyse ADN. Le test de solubilité de l'hémoglobine est assez peu fiable notamment chez les patients jeunes, toutefois sa simplicité et rapidité de mise en œuvre en fait aujourd'hui encore un test de choix en situation d'urgence, notamment avant une anesthésie générale (AG).³⁶

En France le dépistage néonatal a été mis en place en 1984 dans les Départements d'Outre-Mer (DOM) et en 1995 dans les groupes d'origines géographique à risque par l'Association Française pour le

³⁵ Ryan et al., « Significant haemoglobinopathies ».

³⁶ Ryan et al.

Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) dans l'optique de dépister les SDM : SS Sbeta ou SC entre autres.

Ce dépistage systématique est réalisé par un frottis sanguin avec prélèvement préférentiellement au talon, suivi, en cas de suspicion, d'un test de confirmation par prélèvement de sang veineux de l'enfant et des deux parents. Cette confirmation est nécessaire car un dépistage HbS/HbF (hémoglobine fœtale) ne permet pas de différencier un génotype SS d'un AS à terme lorsque le taux d'HbF aura diminué.

Les méthodes employées en France regroupent également l'électrophorèse, la chromatographie et l'isoélectrofocalisation.³⁷

Lors d'un dépistage positif une fiche d'identification est adressée au pédiatre pour mettre en œuvre une prise en charge adaptée associant éducation thérapeutique et suivi pluridisciplinaire régulier.

Le dépistage des patients hétérozygotes, bien que souvent peu nécessaire sur le plan de la prise en charge médicale, revêt une véritable importance de santé publique de par le caractère héréditaire de la pathologie. En 2005 ce sont 7423 AS qui furent dépistés.

Les parents porteurs connus peuvent accéder à un diagnostic prénatal ou préimplantatoire (après information quant aux risques inhérents à ces techniques) qui peut lui-même aboutir à une interruption médicale de grossesse si l'enfant s'avère atteint, selon la volonté des parents.³⁸

En 2014 69% des enfants étaient dépistés en Ile de France, contre 27 % sur l'ensemble de la France métropolitaine. 100% des enfants étaient dépistés dans les DOM.³⁹

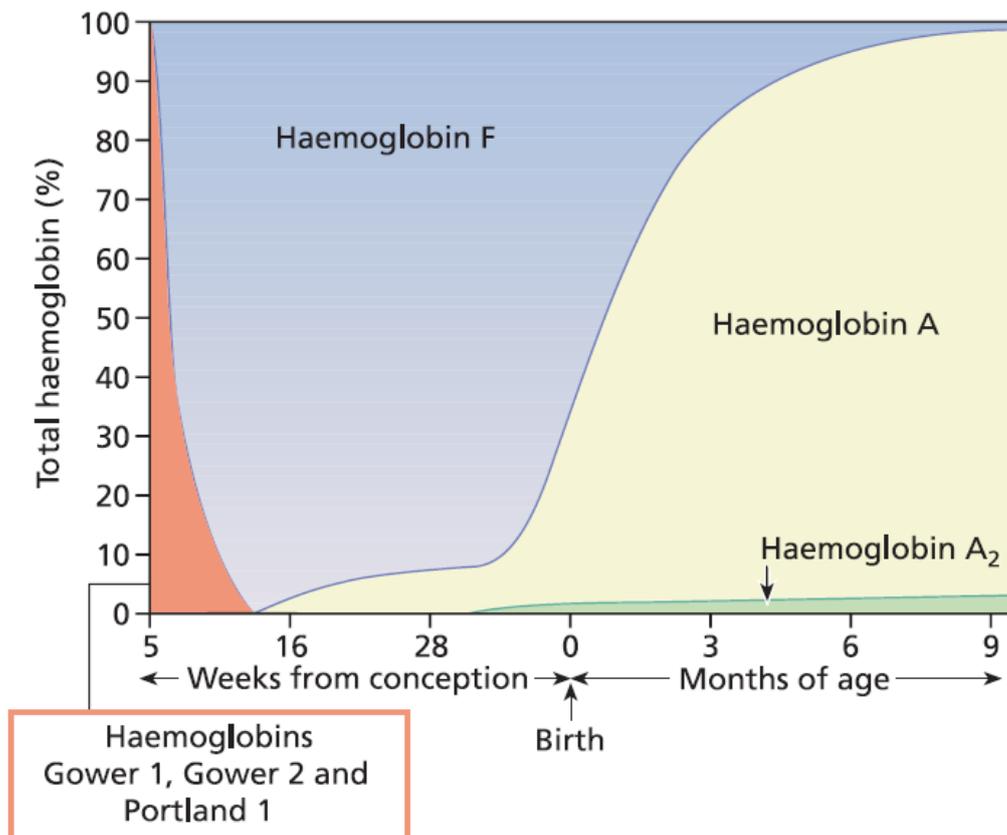
³⁷ Bardakjian-Michau, « Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France ».

³⁸ Haute autorité de santé, « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent ».

³⁹ Institut national de veille sanitaire, « Données épidémiologiques : drépanocytose ».

1.4.2 Premières manifestations

Figure 9 : Evolution des taux d'hémoglobine au cours du développement



Source : Ryan et al., « Significant haemoglobinopathies », 2010

Illustration de la diminution du taux d'hémoglobine Fœtale 6 mois après la naissance, et de la prédominance de l'hémoglobine A, expliquant les répercussions des SDM.

Les premières manifestations de la drépanocytose apparaissent aux alentours de 3 mois après la naissance lorsque le taux d'HbF commence à diminuer, avec une forte variabilité interindividuelle.

Chez les enfants le risque d'AVC et d'accident ischémique cérébral est majoré, avec des déclarations parfois silencieuses. Il est 4 fois plus important chez les HbSS que chez les HbSC ou HbSBêta.

Outre les premières CVO douloureuses, on observe chez les enfants des cas de dactylites, ou « syndromes pied-main » qui se manifestent par un œdème douloureux du dos des mains et des pieds s'étendant éventuellement aux extrémités. Le traitement consiste en une hyperhydratation, et cette pathologie est le plus souvent auto résolutive sans séquelles, bien qu'une surveillance soit instaurée dans le but d'éviter une éventuelle surinfection.

Le risque infectieux chez l'enfant drépanocytaire est lié à une asplénie fonctionnelle du fait de l'hémolyse accrue et d'un risque de séquestration splénique (ainsi qu'une susceptibilité à l'infection par le Parvovirus B19 sur laquelle nous reviendrons), des anomalies de la fonction leucocytaire et à des nécroses ischémiques disséminées.⁴⁰ Ainsi, dans le monde, la période de la plus haute mortalité parmi les patients drépanocytaires correspond à la petite enfance de 3 à 5 ans du fait du risque infectieux (susceptibilité aux méningites et infections à pneumocoques), ou d'anémie aigue (séquestration splénique).

Figure 10 : Crise aigüe de dactylite



Source : Davies et Oni, « Management of patients with sickle cell disease », 1997

Manifestation d'une crise de dactylite au niveau des mains chez un jeune enfant drépanocytaire

⁴⁰ Haute autorité de santé, « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent ».

2 : Manifestations et prise en charge médicale

2.1. Impact sur la vie

La drépanocytose, du fait de ses nombreuses manifestations cliniques aiguës et chroniques, des risques environnementaux qui y sont liés, ainsi que la fragilité des patients atteints, dans un contexte de pathologie héréditaire et donc transmissible, amène à parler du « fardeau drépanocytaire » pour certaines associations de patients.

Cette anémie hémolytique amène donc à une dégradation de l'espérance de vie, mais aussi de la qualité de vie sur le plan physiologique, psychologique et éventuellement social. Elle associe un tableau clinique complexe (et variable), une part de responsabilité importante du patient dans le suivi de son état et la gestion des comportements à risques, ainsi qu'une fragilité médicale à laquelle il est important pour le patient d'être sensibilisé pour parfois lui-même informer les professionnels de santé qu'il sera amené à rencontrer.⁴¹

2.1.1. Espérance de vie

On estime à près de 500 000 le nombre de décès annuels directement ou indirectement liés à la drépanocytose dans le monde.⁴²

En 1994, l'espérance de vie moyenne en France des drépanocytaires était évaluée à 42 ans pour les hommes et 48 ans pour les femmes. Et bien qu'aujourd'hui, l'évolution des traitements et des politiques de santé publique, la mise en œuvre des traitements par hydroxyurée ainsi que les antibioprophylaxies dans la petite enfance associées à des vaccins anti pneumocoques, et l'éducation thérapeutique nous encouragent à être optimistes quant à l'avenir de ces valeurs⁴³, l'espérance de vie des patients drépanocytaires dépasse aujourd'hui encore rarement les 50 ans dans le monde occidental.⁴⁴

⁴¹ Naik et Haywood, « Sickle cell trait diagnosis : clinical and social implications ».

⁴² Bolaños-Meade et Brodsky, « Blood and marrow transplantation for sickle cell disease : is less more ? »

⁴³ Habibi et al., « Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 ».

⁴⁴ Ware et al., « Sickle cell disease ».

L'INVS (L'Institut National de Veille Sanitaire) rapporte entre 1972 et 2010, 412 décès indirectement liés à la drépanocytose.⁴⁵

Concernant les patients hétérozygotes, bien que les manifestations soient moins marquées, un risque de complications graves avec engagement du pronostic vital subsiste, du fait de certains comportements à risque (sport à haut niveau, conditions hypoxiques) ou des manifestations rénales caractéristiques comme certains carcinomes (cf 2.1.2.1).

2.1.2. Qualité de vie

Outre le poids du suivi médical régulier et de la conscience de leur fragilité pour les patients drépanocytaires, les manifestations de la maladie et le caractère héréditaire de celle-ci font peser un poids sur le quotidien de ces patients, parfois désigné par le terme de « fardeau drépanocytaire »

2.1.2.1. Impact social, psychologique et « fardeau drépanocytaire »

Le point commun à la grande majorité des complications et manifestations liées à la drépanocytose est la douleur extrême, parfois comparée à celle ressentie lors d'une fracture osseuse.⁴⁶

De plus, la fragilité des patients drépanocytaires connue de ceux-ci ainsi que leur surveillance, sont loin de se résumer à un simple principe de précaution. En effet parmi les décès indirectement liés à la drépanocytose recensés par l'INVS entre 1979 et 2010, 23.5 % étaient imputés à des affections de l'appareil circulatoire, suivis de près par les 17.2 % (soit 71) dus à des « causes infectieuses » et des septicémies.⁴⁷

Le suivi régulier, la prise de traitements quotidiens, les précautions à prendre et comportements à risque à éviter rendent la pathologie omniprésente dans le quotidien des patients qui parfois (comme dans la grande majorité des affections chroniques) se définissent d'abord et avant tout par rapport à elle. Du reste, certains traitements nécessaires sont très fatigants, comme les transfusions, dont une fréquence élevée peut faire courir de nouveaux risques aux patients (hémochromatose liée à un dépôt de fer notamment dans le foie, les patients drépanocytaires et tous ceux atteints d'anémies hémolytiques sont particulièrement à risque puisque le caractère hémolytique est associé au relargage des hèmes ferriques dans la circulation).

⁴⁵ Gomes, « Sickle-cell related mortality in France : age and causes of death ».

⁴⁶ Ware et al., « Sickle cell disease ».

⁴⁷ Gomes, « Sickle-cell related mortality in France : age and causes of death ».

Le mode de transmission héréditaire de la pathologie quant à lui, ainsi que les risques accrus de complications majeures au cours de la grossesse, et les cas d'infertilité masculine parmi les drépanocytaires (azoospermie et oligospermie) participent également à la charge psychique et sociale de la pathologie. On estime qu'en France il y a 2000 nouveaux couples à risque par an, qu'il convient d'informer par une séance de conseil génétique et la possibilité de réaliser des diagnostics prénatals pouvant aboutir à une interruption médicale de grossesse.⁴⁸

En ce qui concerne les patients hétérozygotes, leur éducation thérapeutique est également importante tant pour les comportements à risque que pour l'existence du carcinome médullaire rénal, forme rare et agressive de tumeur maligne que l'on ne retrouverait presque exclusivement que chez les patients AS. Dans les familles qui comportent de nombreux patients homozygotes les patients hétérozygotes peuvent parfois être confrontés à une forme du syndrome du survivant, ressentant une injustice de ne pas connaître des manifestations aussi spectaculaires et sévères que le reste de leur fratrie.⁴⁹

Mais malgré des recherches menées de plus en plus fréquemment dans l'ensemble des pays occidentaux, il n'y a, à ce jour pas de recommandations claires et précises quant à une éventuelle prise en charge psychologique à mettre en œuvre pour les patients drépanocytaires.⁵⁰

2.1.2.2. Manifestations et complications aiguës

Parmi les manifestations et complications aiguës de la drépanocytose on trouve :

- Les CVO : manifestation la plus fréquente et caractéristique de la drépanocytose. Il s'agit d'une occlusion vasculaire liée à une accumulation de drépanocytes peu flexibles dans des vaisseaux de faible diamètre. Cliniquement elles déclenchent des douleurs très intenses, le plus souvent osseuses, parfois confondues avec des fractures osseuses. Ces CVO peuvent également être à l'origine de dégâts tissulaires ischémiques, ou inflammatoires dits de « déperfusion-reperfusion »
Prise en charge : Antalgiques, hydratation, oxygénothérapie.⁵¹
- Les STA ou Syndromes thoraciques aigus : deuxième manifestation la plus fréquente et première cause de mortalité chez le drépanocytaire adulte. Le STA se définit par un infiltrat

⁴⁸ Habibi et al., « Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 ».

⁴⁹ Archer, Galacteros, et Brugnara, « 2015 Clinical trials update in sickle cell anemia ».

⁵⁰ Haute autorité de santé, « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent ».

⁵¹ Ware et al., « Sickle cell disease ».

pulmonaire, une douleur intense, une éventuelle fièvre associée à une dyspnée (bradypnée ou tachypnée) avec sifflement et/ou toux. Tout signe de dépression respiratoire au décours d'une crise douloureuse drépanocytaire devra amener à suspecter un STA débutant et amener à contacter les urgences pour une hospitalisation (au cabinet dentaire : appeler le 15).

Un STA peut être déclenché par une infection, qu'elle soit pulmonaire ou autre, voire une bactériémie à germe Gram négatif, par la prise de morphine, dépresseur respiratoire puissant, ou par une prise de corticoïdes par un mécanisme encore incompris à ce jour.⁵²
Prise en charge : hydratation, oxygénothérapie.

- Flambée infectieuse ou septicémie qui peut se compliquer d'un STA, d'ostéomyélites, nécroses osseuses ou choc septique.
- Ischémies tissulaires disséminées ou aux extrémités notamment en cas de grand froid ou de port de vêtements trop serrés, pouvant occasionner des séquelles.⁵³
- Ulcères cutanés ou muqueux spontanés et qui cicatrise lentement. Il convient de nettoyer régulièrement les plaies pour éviter tout risque de surinfection.⁵⁴
- L'apparition d'une surdité brutale est une des complications les plus fréquemment rencontrées, souvent associée à une CVO locale.⁵⁵
- Anémies aigües éventuellement soudaines en lien avec une séquestration splénique, post transfusionnelle (hémolyse accentuée) ou suite à une infection par le Parvovirus B19. Ce dernier, fréquemment rencontré mais sans manifestation clinique chez les patients HbAA, est souvent à l'origine chez les enfants drépanocytaires d'une aggravation brutale de l'anémie, éventuellement mortelle.⁵⁶
- Manifestations osseuses : on observe chez les patients HbSS de fréquentes nécroses spontanées (le plus souvent d'origine ischémique) des têtes osseuses fémorales et humérales. De plus les patients HbSS sont 200 fois plus à risques d'ostéomyélites

⁵² Habibi et al., « Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 ».

⁵³ Mattioni et al., « La drépanocytose en France ».

⁵⁴ Haute autorité de santé, « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent ».

⁵⁵ Archer, Galacteros, et Brugnara, « 2015 Clinical trials update in sickle cell anemia ».

⁵⁶ Ware et al., « Sickle cell disease ».

(principalement mandibulaires ou dans le cadre d'une fracture non cicatrisée) que les patients sains, le plus souvent associées à des bactéries Gram- ou à la salmonelle.⁵⁷

- Manifestations cérébrales types AVC ou AIT (accident ischémique transitoire), avec ou sans signes neurologiques. En effet les enfants drépanocytaires sont souvent victimes d'AVC sans manifestations cliniques concomitantes.

Prise en charge transfusionnelle pour permettre une bonne perfusion cérébrale

- Priapisme : érection prolongée et douloureuse, liée à un dysfonctionnement du retour veineux dans le pénis, pouvant aboutir à une fibrose et à l'impuissance. Il est important d'éduquer chaque patient drépanocytaire à prendre en charge un priapisme en urgence, quitte à se rendre dans un service d'urgence dans le cas où il ne parviendrait pas à le soulager lui-même.

2.1.2.3. Complications chroniques

La drépanocytose peut par ailleurs présenter de nombreuses manifestations chroniques et atteindre ou fragiliser énormément d'organes différents : que ce soit les os, les reins, les yeux, les poumons, le foie, le cœur, des vasculopathies cérébrales...

- Retard de croissance général fréquemment chez les patients HbSS.
- Carences en Folate (B9) voire en Vitamine B12 du fait du caractère hémolytique de l'anémie drépanocytaire.
- La rate subit le plus souvent de lourds dégâts lors des 5 premières années de vie, aboutissant fréquemment à une splénomégalie, séquestration splénique ou asplénie fonctionnelle associée à une anémie et thrombocytopenie majeure. En cas de splénectomie le risque infectieux est à nouveau majoré.⁵⁸

⁵⁷ da Fonseca, Oueis, et Casamassimo, « Sick cell anemia : a review for the pediatric dentist ».

⁵⁸ da Fonseca, Oueis, et Casamassimo.

- Rétinopathie éventuellement proliférante, qui justifie l'importance d'un suivi ophtalmologique, et engage fréquemment le pronostic visuel. On en observe chez presque 64% des patients HbSS⁵⁹
- Sur le plan osseux, on observe souvent une fragilité fonctionnelle corrélée à une ostéoporose du fait de la proportion de moelle osseuse augmentée par rapport aux patients sains. Les os sont également fragilisés par les CVO et ischémies à répétition. (on observe également ces manifestations dans le cadre de la Beta-thalassémie)⁶⁰
- Au niveau pulmonaire, outre la susceptibilité aux infections ORL, les STA à répétition peuvent induire une fibrose ainsi qu'une hypertension artérielle pulmonaire ce qui provoque divers troubles respiratoires.
- Au niveau hépatique on observe souvent chez les patients drépanocytaires une hépatomégalie et fragilité hépatobiliaire, liées aux traitements hépatotoxiques des CVO (Paracétamol et AINS) ainsi qu'à l'augmentation de la ferritinémie du fait de l'anémie hémolytique et du risque accru d'hémochromatose dans le cadre des transfusions à répétition. (les patients drépanocytaires présentent ainsi une fréquence accrue de lithiase biliaires, cholécystites aiguës ou chroniques...)
Ces symptômes hépatiques sont éventuellement aggravés par des hépatites virales ou toxiques (lors de surdosages médicamenteux pour calmer des crises douloureuses récalcitrantes).
- Au niveau rénal : on observe des néphropathies de plus en plus fréquentes chez les HbSS et HbAS, avec une diminution de la fonction rénale de près de 80% passé les 60 ans.⁶¹
Les anomalies structurelles et fonctionnelles rénales sont mises en relation avec l'hypoxie et acidose fonctionnelle physiologique du rein, qui favorisent la polymérisation de l'HbS et rendent la zone médullaire particulièrement vulnérable aux CVO et dommages ischémiques. Une attention toute particulière à la prescription de médicaments néphrotoxiques doit donc être portée, à fortiori dans la mesure où l'hydroxyurée est à excrétion essentiellement rénale.⁶²

⁵⁹ Mattioni et al., « La drépanocytose en France ».

⁶⁰ Steer et al., « Bone health in patients with hematopoietic disorders of bone marrow origin : systematic review and meta-analysis : bone in blood disorders ».

⁶¹ Habibi et al., « Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 ».

⁶² Haute autorité de santé, « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent ».

2.2. Précautions médicales

Les patients drépanocytaires nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire afin de mettre en place un suivi et une éducation thérapeutique exhaustive. Le CCMR (Centre de Compétence de Maladies Rares Orales et Dentaires) de l'Hôpital H.Mondor s'y inscrit en relation avec l'UMGGR (Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge) de ce même hôpital, et c'est de cette coopération qu'est issu le travail de recherche qui vous est ici présenté (notamment en partie 3).

2.2.1 Bilans fréquents et éducation thérapeutique

Dans le cadre de la drépanocytose, une hygiène de vie irréprochable permet au patient d'améliorer sa qualité de vie ainsi que son espérance de vie. Cet objectif est atteint par une collaboration pluridisciplinaire et une éducation thérapeutique de qualité, transmise au patient ainsi qu'à ses parents dans le cadre du dépistage néonatal.

Cette prise en charge passe par la mise en place d'un protocole vaccinal spécifique pour minimiser les risques d'infections à risques majorés chez ces patients (pneumocoques entre autres)⁶³, ainsi que des contrôles réguliers des différents organes potentiellement endommagés par la pathologie comme les yeux, reins, foie etc.

Le chirurgien-dentiste a également pour rôle de mettre en place une recherche de foyers infectieux latents pour limiter les risques de septicémies, flambées infectieuses, crises douloureuses (pouvant elles même déclencher des CVO ou STA) ou des bactériémies à germes Gram – susceptibles de déclencher des ostéomyélites à distance ou STA.

Dans le cadre de l'éducation thérapeutique, il est nécessaire d'informer le patient des éventuelles complications aiguës ou chroniques qu'il pourra rencontrer avec une variabilité clinique dans le temps, des risques de transmission héréditaire, de la nécessité de ne pas négliger son suivi, des différentes thérapeutiques envisageables et des signes d'appels qui doivent le pousser à se rendre aux urgences. Il est également important de lui transmettre la liste suivante de comportements à risque : Exposition au froid, séjours en altitude, hypoxies prolongées (plongée, apnée, instruments à vent) port de vêtements serrés, éviter les acidoses et les sodas (favoriser l'eau de vichy alcaline). Eviter au maximum la prise de corticoïdes, respecter son calendrier de suivi, avoir une hygiène de vie la plus irréprochable possible.

Il est important de vérifier que le patient est conscient du caractère chronique et héréditaire de sa pathologie.⁶⁴

⁶³ Archer, Galacteros, et Brugnara, « 2015 Clinical trials update in sickle cell anemia ».

⁶⁴ Habibi et al., « Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 ».

2.2.2 Prévention des risques inhérents à la drépanocytose

Les patients présentant des SDM sont particulièrement à risque d'infections pour de nombreuses raisons, liées à la physiopathologie de leurs syndromes d'une part, et aux dommages spléniques de la petite enfance d'autre part (dont l'âge de survenue, à fortiori pour une splénectomie, est inversement proportionnel au risque infectieux).

Ainsi les enfants atteints de SDM sont extrêmement sensibles aux infections par pneumocoques dont les conséquences peuvent être désastreuses et engager le pronostic vital. C'est pourquoi une antibioprofylaxie systématique par pénicilline est mise en œuvre chez les enfants SDM de moins de 5 ans, associée à un programme vaccinal anti-pneumocoques, méningocoques et Haemophilus.

Une revue de littérature Cochrane a ainsi pu souligner la diminution du risque de septicémie grâce à cette antibioprofylaxie ainsi que la diminution du taux de mortalité associé (40/1000 dans le groupe placebo contre 4/1000 dans le groupe princeps).⁶⁵

En ce qui concerne le risque médicamenteux, les corticoïdes sont contre-indiqués puisqu'ils induisent, par un mécanisme encore mal compris, des STA potentiellement mortels.

L'Aspirine est également contre-indiquée puisqu'elle peut déclencher des acidoses, facteur de risque des CVO, et qu'elle accentue le risque hémorragique inhérent à la pathologie.⁶⁶

⁶⁵ Rankine-Mullings et Owusu-Ofori, « Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease ».

⁶⁶ da Fonseca, Oueis, et Casamassimo, « Sickle cell anemia : a review for the pediatric dentist ».

2.3. Traitements

2.3.1 Médicaments

2.3.1.1. Hydroxyurée/Hydroxycarbamide

2.3.1.1.1 Mode d'action et effets

L'Hydroxyurée par voie orale en une prise par jour est à ce jour la thérapeutique au long cours contre la drépanocytose la plus efficace et répandue, compte tenu de son rapport bénéfice/risque favorable.

Initialement employée comme chimiothérapie dans le cadre de certaines leucémies et autres syndromes myéloprolifératifs, son usage comme traitement de la drépanocytose a débuté dans les années 90 tout d'abord pour les adultes seuls, dans l'optique d'induire une synthèse d'HbF afin de diminuer le taux relatif d'HbS. Toutefois nous savons à présent que son efficacité n'est pas due à ce seul mode d'action.⁶⁷

Une revue de littérature Cochrane met en évidence l'effet du traitement par hydroxycarbamide chez les SDM. Il diminue la fréquence des crises douloureuses et des STA, a un effet de prévention des pathologies neurologiques pouvant engager le pronostic vital et permet une amélioration de l'espérance de vie et une diminution du recours aux transfusions et hospitalisations.⁶⁸

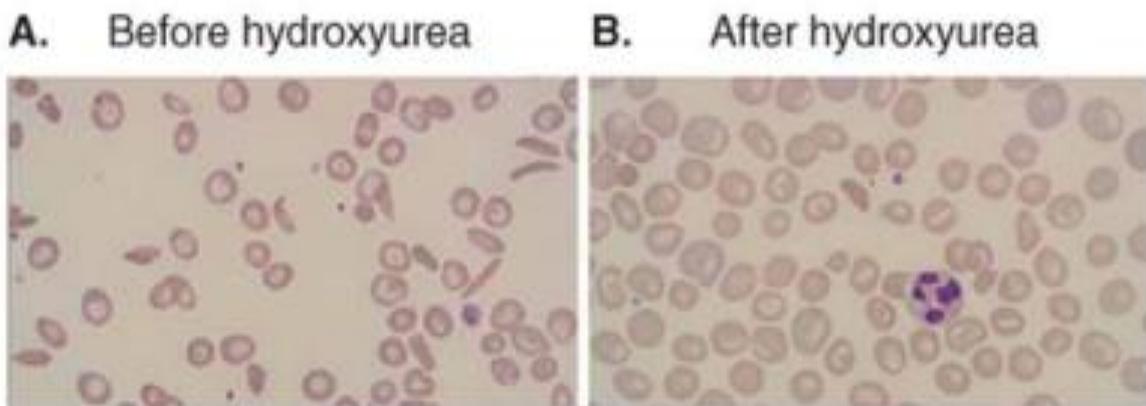
A ce jour les sociétés savantes américaines et la FDA (Food and Drug Administration) recommandent son utilisation dès l'âge de 9 mois. Il s'agit d'ailleurs du seul médicament avec Autorisation de Mise sur le Marché internationale pour la drépanocytose.

L'OMS reconnaît l'hydroxycarbamide comme l'un des médicaments essentiels à rendre accessible pour les enfants à travers le monde.

⁶⁷ McGann et Ware, « Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia ».

⁶⁸ Nevitt, Jones, et Howard, « Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease ».

Figure 11 : Comparaison de lames de sang périphérique au microscope avec ou sans traitement par hydroxyurée



Source : McGann et Ware, « Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia », 2015

Figure A : frottis sanguin observé au microscope avant traitement par hydroxyurée. On note la présence d'hématies falciformes.

Figure B : frottis sanguin observé au microscope après traitement par hydroxyurée. On note l'absence d'hématies falciformes ainsi qu'une plus grande densité en globules rouges.

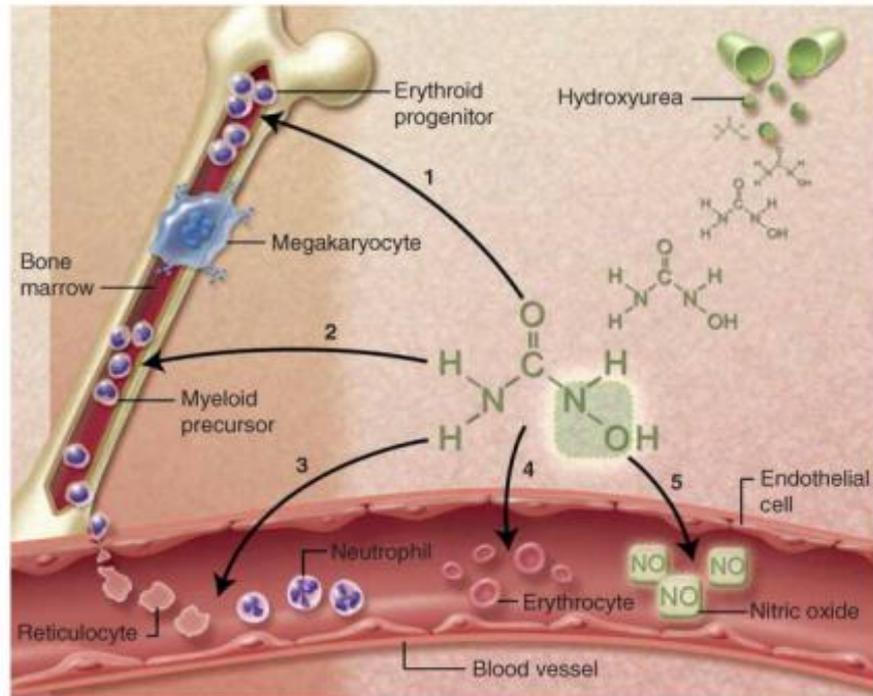
Les effets de l'hydroxyurée sur les manifestations cliniques de la drépanocytose ne sont pas encore totalement élucidés. Toutefois, on sait que les mécanismes d'actions incluent : la synthèse d'HbF (donc la formation d'hémoglobine avec 2 chaînes alpha et 2 chaînes gamma, donc sans chaînes beta pathologiques), une diminution de l'inflammation chronique par action sur la lignée blanche (myélosuppression relative), une augmentation de la concentration vasculaire en NO qui améliore le potentiel de dilatation vasculaire et limite donc les CVO, ainsi qu'une meilleure hydratation des hématies qui retarde l'hémolyse.⁶⁹

Une étude qui date de 2010 a également mis en évidence une modification du protéome des hématies (en dehors des chaînes d'hémoglobines) des patients atteints et traités par hydroxycarbamide, avec une diminution de sollicitation des protéines chaperonnes et du complexe ubiquitine protéasome (responsable de la bonne conformation tridimensionnelle des protéines et de l'élimination des protéines mal conformées), qui laisse supposer une limitation des dégâts associés au stress oxydatif (qui favorise la mauvaise conformation tridimensionnelle).⁷⁰

⁶⁹ McGann et Ware, « Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia ».

⁷⁰ Yuditskaya, Suffredini, et Kato, « The proteome of sickle cell disease : insights from exploratory proteomic profiling ».

Figure 12 : Illustration des mécanismes d'action de l'hydroxyurée



Source : McGann et Ware, « Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia », 2015

En France l'hydroxyurée est commercialisée (pour le traitement de la drépanocytose) sous le nom *Siklos*[®] « indiqué dans la prévention des CVO et STA chez l'adulte et l'enfant drépanocytaire à partir de 2ans »⁷¹

2.3.1.1.2 Effets indésirables et contre-indications

A court terme, l'hydroxyurée induit l'apparition de cytopénies et neutropénies réversibles, du fait de son action connue de myélosuppression. Toutefois, cet effet n'est pas considéré comme un effet indésirable mais comme un véritable effet secondaire du mode d'action du traitement, dès lors que cet effet demeure réversible. Il nécessite donc un contrôle régulier par une NFS mensuelle (bilan s'ajoutant au « fardeau drépanocytaire »)

⁷¹ Base de données publique des médicaments, « Fiche info : siklos 1000 mg, comprimé pelliculé sécable ».

On considère une toxicité sanguine, en France, à partir des valeurs suivantes :

- Neutrophiles < 200/mm³
- Plaquettes < 80000/mm³
- Hémoglobine < 4.5 g/dL
- Réticulocytes < 80000/mm³ (si Hb < 9g/dL)

L'Hydroxycarbamide est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale du fait de son excrétion rénale. Ainsi la posologie sera à adapter en cas de néphropathie, et donc tout au long de la vie du patient drépanocytaire chez qui les néphropathies sont courantes.

La prise d'hydroxyurée peut masquer un déficit en B12 ou B9, d'où la mise en place d'une administration prophylactique d'une supplémentation en acide folique.

Parmi les effets indésirables on note : Neutropénies fréquentes (avec ulcérations neutropéniques éventuelles) ; mucites buccales avec éventuelle pigmentation allant de stomatites à ulcérations, des vertiges (fréquents) ainsi que des ulcères aux jambes plus ou moins rares et potentiellement imputables à la drépanocytose elle-même.

En cas de surdosage, on pourra observer une toxicité muco-cutanée et une neutropénie sévère qui nécessitera la mise en place d'un suivi régulier, car la situation chez les patients drépanocytaires se normalise plutôt lentement.⁷²

L'Effet de l'hydroxycarbamide sur la fonction reproductrice est peu connu mais ne semble pas significatif, dans la mesure où celle-ci est déjà fortement perturbée par la drépanocytose elle-même. (Trouble quantitatif et qualitatif des spermatozoïdes, risque de fausse couche et de décès maternel au cours de la grossesse...)

2.3.1.2. Autres médications

Parmi les autres traitements médicamenteux mis en place chez les patients drépanocytaires, on retrouve les antibioprophylaxies à la pénicilline avant tout acte invasif ou systématique chez les

⁷² Base de données publique des médicaments.

enfants ; les traitements symptomatiques⁷³ ; une supplémentation quotidienne en acide folique (du fait de l'anémie hémolytique) et la mise en place d'un calendrier vaccinal spécifique.⁷⁴

2.3.2 Transfusions

Parmi les différentes thérapeutiques de la drépanocytose, le traitement de crise le plus fréquent est la transfusion qui permet d'obtenir des effets immédiats notamment en améliorant la capacité de transport de l'oxygène.

Ces transfusions ont le plus souvent pour but de contrer l'anémie hémolytique et d'augmenter le rapport relatif HbA/HbS. Elles peuvent toutefois être source de complications majeures notamment par hyper-hémolyse réactionnelle post transfusionnelle peu prévisibles.⁷⁵

En cas d'AVC ou de STA les transfusions sont mises en œuvre dans le but d'atteindre un taux maximum de 30% d'HbS, on parle alors de transfusions d'échanges avec élimination de l'HbS (éventuellement par des saignées) et transfusion d'HbA.

Des transfusions « chroniques » sont mises en place dans les cas de risque élevé d'AVC (récidive fréquente après un premier épisode). Cependant ces transfusions fréquentes majorent le risque d'hémochromatose en augmentant le dépôt de fer dans le foie suite à l'hémolyse.

2.3.3 Greffe de moelle

La greffe de moelle osseuse est à ce jour la seule thérapie curative de la drépanocytose disponible. Elle n'est mise en œuvre qu'avec un donneur HLA compatible, sain et issu de la même fratrie, et présente un taux de survie sans effet chronique à près de 95 %.⁷⁶

Mais ces conditions exigeantes quant aux donneurs limitent les patients susceptibles d'avoir un tel donneur dans leurs fratries à environ 10 à 20 %.⁷⁷

Cette greffe est mise en œuvre par chimiothérapie myélo-suppressive dans le but d'éliminer l'ensemble des précurseurs des drépanocytes, puis de les remplacer par des précurseurs sains.

⁷³ Nkashama et al., « De l'hémoglobine SS à SF : intérêt de l'hydroxyurée dans la prise en charge de la drépanocytose chez 2 enfants congolais et revue de la littérature ».

⁷⁴ Archer, Galacteros, et Brugnara, « 2015 Clinical trials update in sickle cell anemia ».

⁷⁵ Habibi et al., « Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 ».

⁷⁶ Archer, Galacteros, et Brugnara, « 2015 Clinical trials update in sickle cell anemia ».

⁷⁷ Ware et al., « Sickle cell disease ».

Devant ce protocole lourd, les conditions de mise en œuvre de ces greffes ne font pas consensus devant les risques inhérents à cette myélo-suppression et aux complications post greffe éventuelles (GVH – Greffon contre l’hôte - aigüe ou chronique, échec de la greffe...). D’ailleurs, si près de la moitié des patients sont prêts à accepter l’éventuelle stérilité résultant de cette greffe, seuls 20% d’entre eux seraient prêts à risquer une GVH.⁷⁸

A ce jour, en France cette thérapeutique n’est envisagée que dans certains cas faisant consensus (et après réunion pluridisciplinaire) après échec d’un traitement par hydroxyurée dans des cas fortement symptomatiques avec fréquence élevée de CVO et STA, ou en cas de vasculopathies cérébrales récidivantes, voire chez le jeune enfant.

Devant la difficulté pour trouver un donneur remplissant les conditions posées, la recherche est à ce jour orientée vers l’élargissement du champ des donneurs acceptables, ainsi que vers une simplification de la préparation pré-greffe.

2.3.4 Recherche et perspectives

2.3.4.1. Thérapie génique

La bêta-thalassémie (le plus souvent) et la drépanocytose sont des pathologies liées à une unique mutation du gène codant pour la beta globine, ce qui en fait des cibles de choix pour la mise en œuvre de thérapies géniques⁷⁹

Cette thérapie génique consisterait en l’intégration au génome par le biais d’un vecteur viral d’une copie saine et fonctionnelle du gène codant pour la beta globine (voire gamma globine pour synthétiser de l’HbF) ou induire une correction du gène présent.

L’intérêt majeur de ces thérapeutiques serait d’être curatives tout en utilisant les cellules souches hématopoïétiques de l’hôte, limitant le recours à une greffe nécessitant une myélosuppression risquée et la recherche d’un donneur compatible difficile à trouver.

Parmi les cibles thérapeutiques envisagées pour cette thérapie génique, on trouve entre autre : les gènes de la beta et gamma globines, mais également le gène BLC11A répresseur de l’expression de la gamma globine et responsable de la disparition de l’HbF dans les premiers mois de la vie⁸⁰.

⁷⁸ Bolaños-Meade et Brodsky, « Blood and marrow transplantation for sickle cell disease : is less more ? »

⁷⁹ Dong et Rivella, « Gene addition strategies for β -thalassemia and sickle cell anemia ».

⁸⁰ Institut national de la santé et de la recherche médicale, « Orphanet ».

Les obstacles majeurs rencontrés à ce jour, outre la difficulté technique de la thérapie génique, résident dans la difficulté à maintenir une expression suffisante du gène transfecté suffisamment longtemps, ainsi que dans le risque d'intégration en position aléatoire dans le génome qui risquerait d'induire l'expression d'oncogènes et de développer des leucémies secondaires à cette thérapie génique.⁸¹

2.3.4.2. Autres cibles

Parmi les autres cibles thérapeutiques de la drépanocytose vers lesquelles s'oriente la recherche on trouve :

- La douleur des CVO avec la recherche de traitement préventif à prendre en phase prodromique⁸²
- La gestion de l'hémochromatose notamment de manière préventive qui diminuerait les risques et effets secondaires liés aux transfusions.
- Le stress oxydatif et les ROS⁸³, notamment impliqués par leur action sur les PNN dans le risque infectieux⁸⁴ (cf. physiopathologie)
- Le cytosquelette, après investigation plus poussée des mécanismes rendant l'état drépanocyte irréversible en dehors du stress oxydatif, ou en protégeant la spectrine contre celui-ci ; voire en augmentant l'adhésion à l'oxygène pour limiter les risques de polymérisation de l'HbS.⁸⁵
- L'adhésion des drépanocytes à l'endothélium et les mécanismes à l'origine des CVO, en ciblant par exemple : la cascade de coagulation intravasculaire, l'agrégation plaquettaire aux drépanocytes (ce qui diminuerait le risque de thrombus et donc d'AVC), ou les sélectines et voies d'adhésion des hématies, auquel cas un risque accru d'infection serait attendu par perturbation de l'adhésion des leucocytes.

Des phases d'essais seront menées quant à l'utilisation d'héparine pour limiter l'adhésion à l'endothélium.

⁸¹ Dong et Rivella, « Gene addition strategies for β -thalassemia and sickle cell anemia ».

⁸² Archer, Galacteros, et Brugnara, « 2015 Clinical trials update in sickle cell anemia ».

⁸³ Jagadeeswaran et Rivers, « Evolving treatment paradigms in sickle cell disease ».

⁸⁴ Amer et Fibach, « Chronic oxidative stress reduces the respiratory burst response of neutrophils from beta-thalassaemia patients ».

⁸⁵ George et al., « Altered phosphorylation of cytoskeleton proteins in sickle red blood cells : the role of protein kinase c, rac gtpases, and reactive oxygen species ».

- Enfin les médiateurs de l'inflammation (notamment certaines cytokines) impliqués dans les dégâts de déperfusion-reperfusion pourraient être des cibles prometteuses pour de futurs traitements.⁸⁶

⁸⁶ Telen, « Beyond hydroxyurea : new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease ».

3 : Manifestations buccales et prise en charge odontologique

3.1. Manifestations buccales

La Drépanocytose, a de nombreuses répercussions au niveau de la sphère oro-faciale, que nous avons tenté d'étudier parmi nos patients, dans le cadre du CCMR (Centre de Compétence de Maladies Rares Orales et Dentaires), en collaboration avec l'UMGGR (Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge) de l'Hôpital Henri Mondor, et à la lumière de la littérature scientifique récente.

De ces nombreuses observations, nous avons pu rédiger certaines précautions dans le cadre des soins, mais également quantité de manifestations orales qu'il convient de connaître, reconnaître et savoir prendre en charge pour le chirurgien-dentiste, dans le contexte d'une pathologie dont la prévalence augmente constamment (cf. Epidémiologie).

Cette étude a d'ailleurs fait l'objet d'une publication internationale que vous retrouverez en Annexe de cette thèse.

3.1.1. Manifestations muqueuses

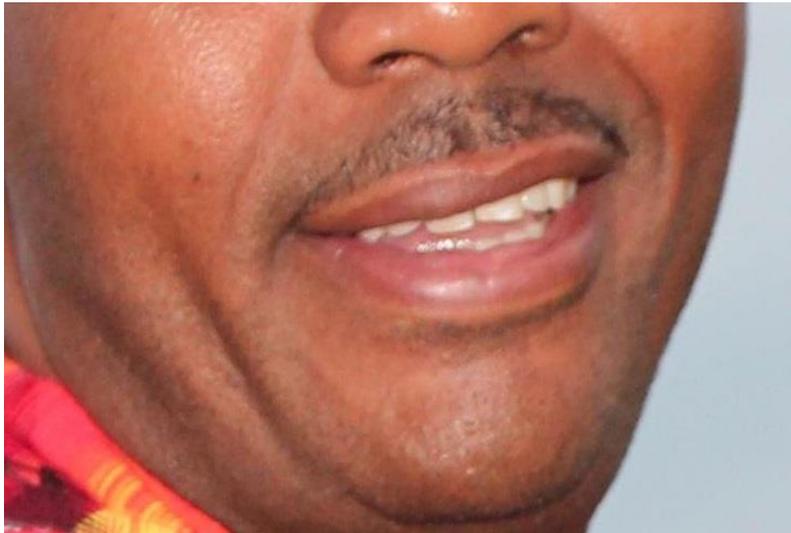
Parmi les manifestations de la drépanocytose dans la sphère orale on note sur le plan muqueux :

- Un retard de croissance cranio-faciale avec retard d'éruption, à mettre en relation avec le retard de croissance générale.⁸⁷

- La présence de névralgies, paresthésies et autres neuropathies faciales principalement au niveau du nerf mentonnier.

⁸⁷ Mendes et al., « Orofacial manifestations in patients with sickle cell anemia ».

Figure 13 : Hypoesthésie labiale



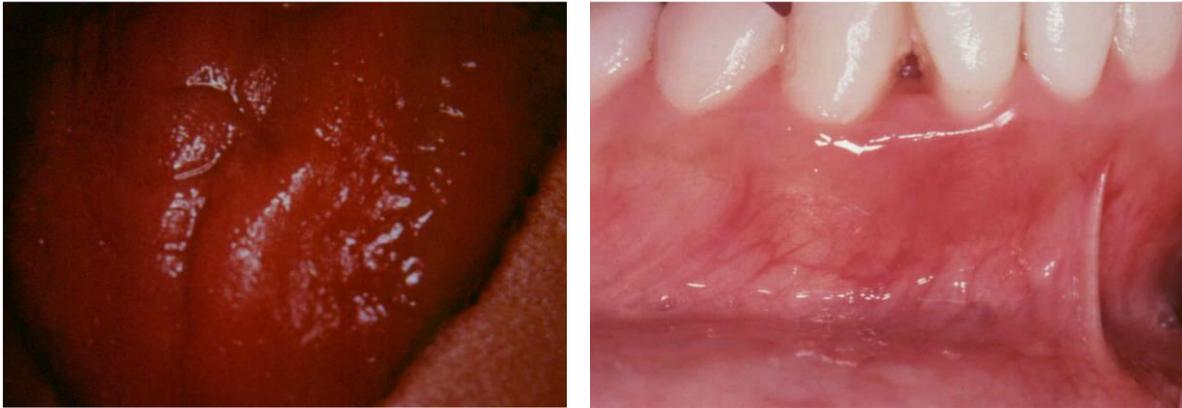
Source : Chekroun et al., « Oral manifestations of sickle cell disease », 2019

Patient drépanocytaire homozygote présentant une paresthésie trijéminal droite spontanée

- Une étude comparative menée en 2014 a relevé sur des enfants drépanocytaires sous antibioprophylaxie à la pénicilline, de 4 à 11ans comparés à un groupe contrôle comparable en âge et en taille, une présence de colonies candidosique 9 fois plus élevée chez les enfants SDM. Ceci laisse supposer un risque majeur d'infections opportunistes. Cette observation peut être mise en relation à la fois avec la perturbation de la flore bactérienne associée à l'antibioprophylaxie, mais aussi avec la susceptibilité aux infections inhérentes à la drépanocytose.⁸⁸
- On observe, du fait de l'anémie hémolytique au niveau de la muqueuse orale des patients drépanocytaires, une certaine pâleur caractéristique parfois associée à une teinte jaunâtre liée au relargage de bilirubine lors de l'hémolyse.
Nous ne parlerons pas ici de leucoedème lié à la drépanocytose puisque celui observé pourrait tout à fait être d'origine ethnique.
Des ulcérations probablement neutropéniques ou idiopathiques ont été observées à plusieurs reprises chez des patients non traités.
Au niveau de la langue on peut en cas d'anémie sévère observer une langue dépapillée éventuellement vernissée sujette aux ulcérations et à l'atrophie.

⁸⁸ de Matos et al., « Oral microbial colonization in children with sickle cell anaemia under long-term prophylaxis with penicillin ».

Figure 14 : Manifestations buccales d'une anémie



Source : Pr Gogly, 2008

Figure de Gauche : Langue dépapillée à l'aspect vernissée

Figure de Droite : Pâleur muqueuse dans un contexte d'anémie

Au long cours, nous pouvons observer des manifestations proches de celles d'une anémie de Biermer du fait de la présence, là aussi, d'une carence en B12 et B9, bien que le mécanisme soit ici différent (hémolyse, contre une malabsorption digestive). Ainsi une atrophie linguale des bords externes en U sera volontiers observée, éventuellement associée à des sensations de brûlure.⁸⁹

⁸⁹ Chekroun et al., « Oral manifestations of sickle cell disease ».

Figure 15 : Manifestation buccale d'une anémie de Biermer



Source : Pr Gogly, 2007

Erythème muqueux dans e cadre d'une anémie de Biermer avec légère atrophie gingivale

- Les traitements de la drépanocytose peuvent également induire certaines manifestations buccales. Ainsi l'hydroxyurée amène parfois à observer l'apparition de pigmentation intra-orale, de mucites (chimio-induites ou résultant de la cytopénie transitoire) ainsi que des ulcérations

Figure 16 : Ulcération et dépapillation linguale



Source : Chekroun et al., « Oral manifestations of sickle cell disease », 2019

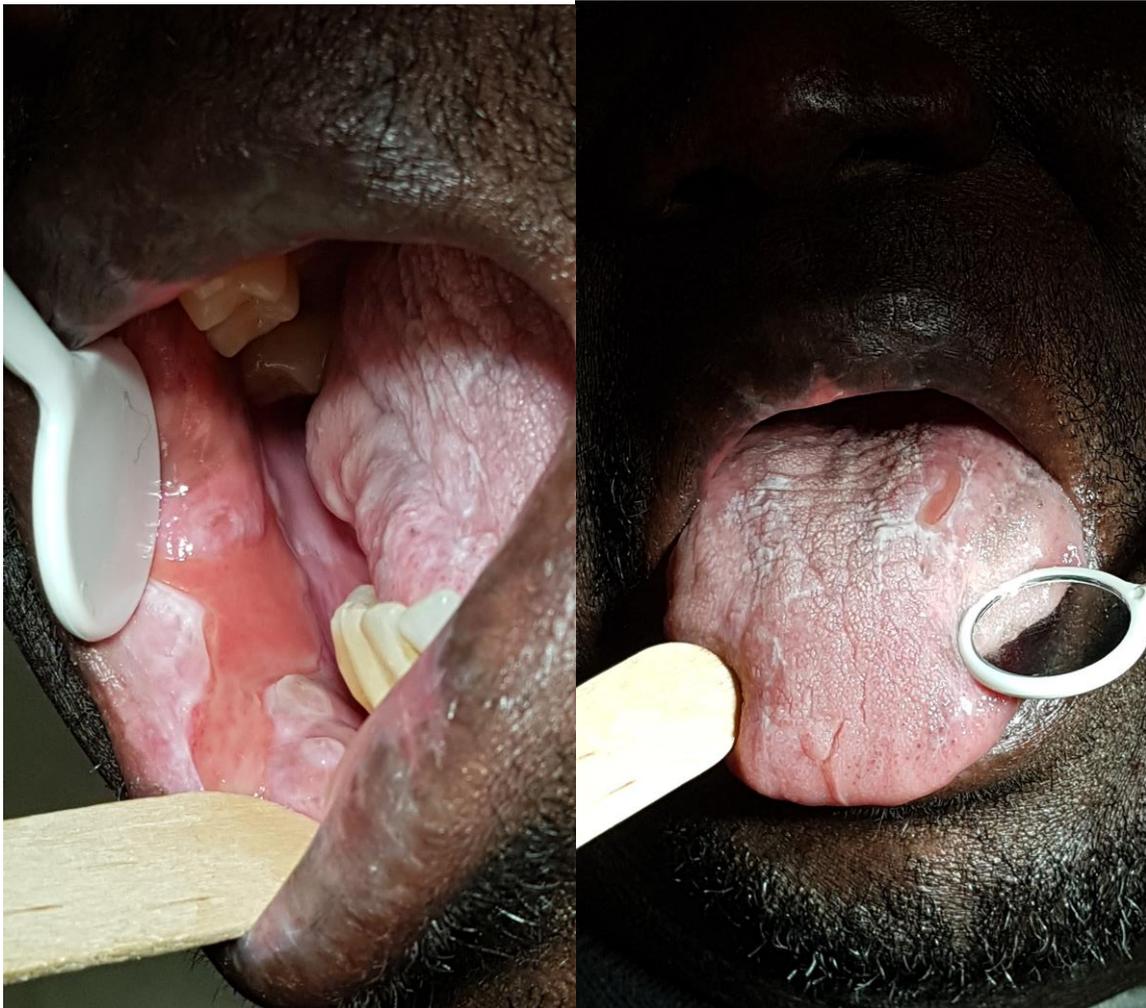
Plage dépapillée et ulcération paramédiane gauche du 1/3 moyen de la face dorsale de la langue chez un patient drépanocytaire

- Dans le cas des patients ayant subi une greffe de moelle, nous pouvons être amenés à observer la mise en place d'une GVH chronique. Cette pathologie dans sa phase active se caractérise au niveau buccal par de vastes érosions douloureuses, un érythème diffus, un aspect lichénien érosif particulier. On observe également la formation de pseudo kystes salivaires en quantité, éventuellement douloureux témoins de la destruction progressive des glandes salivaires accessoires, ainsi qu'une destruction des glandes salivaires majeures qui aboutit le plus souvent à une sécheresse buccale.

Cette phase active peut éventuellement être traitée par apposition de corticoïdes locaux.

En phase quiescente, le lichen de GVH présente un aspect caractéristique associant un réseau, une atrophie des muqueuses (accentuée par la xérostomie), résultant en une plaque blanche d'aspect parquetée sur la face dorsale de la langue.

Figure 17 : Lichen de GVH chronique en phase active



Source : Auteur, 2019

Figure de Gauche : Plage érosive de grande étendue sur lichen de GVH chronique avec leucoedeme muqueux face interne joue droite

Figure de Droite : Lichen de GVH chronique à localisation linguale on note un revêtement blanc d'aspect parqueté caractéristique une langue atrophique ainsi qu'une érosion paramédiane gauche

3.1.2. Manifestations dentaires, parodontales

Parmi les manifestations de la drépanocytose dans la sphère orale on note sur les plans dentaires parodontaux :

- Au sujet des maladies parodontales, aucune corrélation n'a pu être retrouvée entre l'état HbSS et une progression de la parodontite, indépendamment des facteurs de risques classiques,

bien qu'une inflammation plus importante pour un indice de plaque comparable ait été observée chez les patients homozygotes⁹⁰. Néanmoins, une rapidité de progression accrue chez les patients HbAS (donc hétérozygotes) sans corrélation avec un indice de plaque plus élevé a été observée, laissant supposer que l'état HbAS serait un facteur prédisposant à la parodontite.⁹¹

Parmi les hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène on retrouve la présence de trabéculations osseuses plus marquées chez les patients HbAS, en relation avec une activité médullaire accrue, qui favoriserait la progression de la parodontite⁹²

La possibilité d'une sur-réaction inflammatoire chez les patients HbAS a également été évoquée.

- Au niveau osseux, on relève, ainsi qu'à l'échelle du corps entier, une densité osseuse réduite avec un changement significatif des trabéculations (encore plus marqué chez les HbAS) « en toile d'araignées »⁹³, probablement lié à la suractivité médullaire pour compenser l'anémie hémolytique. Cet aspect est proche de celui d'un os ostéoporotique⁹⁴ et il en partage la fragilité. Ainsi il existe un risque accru de fracture mandibulaire dans le cadre d'une extraction.⁹⁵
- Le risque d'ostéomyélite est majoré chez les patients drépanocytaires, 200 fois plus important que dans la population générale. Ce risque est accru dans la région mandibulaire de par la faible vascularisation de cet os⁹⁶, a fortiori à la suite d'une chirurgie par défaut de cicatrisation dans un secteur comportant des bactéries Gram-.⁹⁷

⁹⁰ Mahmoud, Ghandour, et Attalla, « Association between sickle cell anaemia and periodontal diseases among 12- to 16-year-old sudanese children ».

⁹¹ de Carvalho et al., « Are sickle cell anaemia and sickle cell trait predictive factors for periodontal disease ? A cohort study ».

⁹² Steer et al., « Bone health in patients with hematopoietic disorders of bone marrow origin : systematic review and meta-analysis : bone in blood disorders ».

⁹³ Souza et al., « Association of sickle cell haemoglobinopathies with dental and jaw bone abnormalities ».

⁹⁴ Kavadia-Tsatala et al., « Mandibular lesions of vasoocclusive origin in sickle cell hemoglobinopathy ».

⁹⁵ da Fonseca, Oueis, et Casamassimo, « Sickle cell anemia : a review for the pediatric dentist ».

⁹⁶ Mendes et al., « Orofacial manifestations in patients with sickle cell anemia ».

⁹⁷ Kavadia-Tsatala et al., « Mandibular lesions of vasoocclusive origin in sickle cell hemoglobinopathy ».

Figure 18 : Radiographie d'une ostéomyélite



Source : Chekroun et al., « Oral manifestations of sickle cell disease », 2019

Image radioclaire mal délimitée post-avulsion de 46 caractéristique d'une nécrose osseuse

Prise en Charge d'une ostéomyélite mandibulaire : sequestrectomie suivi d'un re-curetage sous antibiothérapie.⁹⁸

- Sur le plan radiographique, on observe la présence de lésions radio-opaques périapicales ainsi que dans les zones postérieures de la mandibule chez les patients HbSS avec antécédents de douleurs type CVO dans la sphère orofaciale et sans trouble dentaire associé. Il est important de bien faire le différentiel avec une ostéomyélite.
- Sur le plan dentaire : On note la présence de pulpolithes et minéralisations intracanales accrues chez les patients SDM. De plus, une étude a pu montrer en 2013 en comparant 2 groupes de patients, sains ou HbAS et HbSS, sans antécédent de trauma dentaire, la présence de nécroses pulpaire sur dents apparemment cliniquement saines sans antécédent de CVO ou paresthésie faciale dans les 6 derniers mois, 8.33 fois supérieure au groupe contrôle.⁹⁹ La principale hypothèse étiologique est celle d'une nécrose pulpaire aseptique ischémique spontanée liée à une occlusion de la circulation terminale pulpaire. Le caractère aseptique de cette nécrose laisse une place raisonnable au débat quant au risque infectieux associé au traitement endodontique de cette dent, du moment que celui-ci intervient relativement tôt (avant colonisation par les bactéries circulantes et orales).

⁹⁸ Mulimani et al., « Treatment of dental complications in sickle cell disease ».

⁹⁹ Costa, Thomaz, et Souza, « Association between sickle cell anemia and pulp necrosis ».

Figure 19 : Exemple de dyschromie post nécrose spontanée



Source : Chekroun et al., « Oral manifestations of sickle cell disease », 2019

Dyschromie due à une nécrose spontanée de 11 et 21 chez un patient drépanocytaire

3.2. Précautions en odontologie

De même qu'il est important pour le Chirurgien-Dentiste de savoir s'adapter aux risques médicaux de ses patients. Les actes de chirurgie dentaire étant à haute bactériémie, et à risque hémorragique, il est nécessaire pour le chirurgien-dentiste de savoir quels risques associer à quelles pathologies.

De par la sensibilité au stress, la fragilité vasculaire et le risque infectieux accru, ainsi que les complications buccales propres aux patients drépanocytaires, leur prise en charge en odontologie est à adapter sur plusieurs points.

On remarque que les recommandations pour la prise en charge odontostomatologique de ces patients est peu claire voire inexistante selon les aspects ou pays¹⁰⁰ (notamment en France¹⁰¹ au-delà de l'adolescence¹⁰²)

3.2.1. Risque hémorragique

Au cours de notre étude au CCMR de l'hôpital H.Mondor nous avons pu observer une certaine fragilité vasculaire des patients drépanocytaires, caractérisée par des hémorragies osseuses soudaines en nappes ou pulsatiles, justifiant l'hypothèse d'effractions vasculaires. Il semblerait que ces hémorragies se rencontrent plus fréquemment dans les jours qui suivent une CVO ou douleur osseuse orofaciale.

¹⁰⁰ Mulimani et al., « Treatment of dental complications in sickle cell disease ».

¹⁰¹ Haute autorité de santé, « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent ».

¹⁰² Habibi et al., « Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 ».

En effet l'endothélium est fragilisé dans le cadre de la drépanocytose. De plus l'augmentation des trabéculations osseuses observée radiographiquement est logiquement en lien avec une vascularisation elle aussi accrue.

De ce constat nous avons décidé de mettre en place des moyens d'hémostase locaux à disposition pour les chirurgies sur ces patients drépanocytaires.

Notons qu'une hémorragie est source de stress pour le patient, et le stress un facteur de risque de CVO voire de STA. Cette hémorragie est également favorisée par un emploi de vasoconstricteur réduit par rapport à la population générale.

3.2.2. Risque infectieux

Les patients drépanocytaires, du fait de leur pathologie (cf. Physiopathologie) ainsi que de ses manifestations spléniques (voire une éventuelle splénectomie) sont considérés comme étant à risque infectieux, avec une susceptibilité accrue aux bactéries GRAM- présentes dans la cavité orales (STA, ostéomyélites).

Ainsi l'usage d'une antibioprofylaxie avant tout acte invasif est recommandé¹⁰³.

Chez l'enfant et l'adolescent une prise en charge identique à celle du patient à haut risque d'endocardite infectieuse est préconisé par le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) le plus récent.

De son côté la HAS recommande la mise en place d'une antibioprofylaxie flash basée sur le modèle de celle employée pour les patients à risque Oslérien notamment avant extraction ou acte endodontique.¹⁰⁴

En cas de cellulite orofaciale, il est préférable de mettre en place une hospitalisation pour éviter tout risque de septicémie ou d'importante déshydratation qui pourrait aggraver le pronostic en favorisant une CVO ou un STA.

3.2.3. Risque médicamenteux

Sur le plan de la prescription médicamenteuse il est important de tenir compte de la fragilité pulmonaire (les dépresseurs respiratoires comme les morphiniques sont à éviter), hépatique et rénale

¹⁰³ Mulimani et al., « Treatment of dental complications in sickle cell disease ».

¹⁰⁴ Haute autorité de santé, « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent ».

(limiter les prescriptions néphrotoxiques ou hépatotoxiques selon les traitements déjà suivis par le patient).

De plus, les corticoïdes sont formellement contre-indiqués étant donné, même si l'on n'en comprend pas à ce jour le mécanisme, leur corrélation avec le déclenchement de STA. L'Aspirine sera également contre-indiquée puisqu'elle aggrave le risque hémorragique inhérent à la pathologie et favorise une éventuelle acidose, facteur de risque des CVO et STA.

Dans le cas où l'emploi de MEOPA serait envisagé pour réduire le stress lié à l'intervention ou favoriser l'anesthésie, il faudra veiller à éviter tout risque d'hypoxie prolongée. Ainsi il est recommandé de faire suivre toute séance de MEOPA par 3 à 5 minutes d'inhalation de dioxygène pur.

3.2.4. Risque anesthésique

Étant donné le risque majeur d'hypoxie et de stress oxydatif, ainsi que le stress généré par une anesthésie générale, il est recommandé de réaliser les soins dentaires, dans la mesure du possible, sous anesthésie locale. Si l'Anesthésie Générale (AG) devenait nécessaire, il faudrait veiller à limiter le nombre d'interventions à une seule.¹⁰⁵

Concernant l'anesthésie locale, l'emploi de vasoconstricteurs fait débat, compte tenu du risque supposé de CVO (sur le plan intellectuel).

Toutefois, il est important de rappeler que l'emploi de vasoconstricteur dans le cadre de l'anesthésie locale en chirurgie dentaire permet de limiter le risque hémorragique éventuel de l'intervention (élément intéressant dans le cadre de la drépanocytose), de faire durer plus longtemps l'analgésie et de favoriser son efficacité. Or une bonne anesthésie limite les douleurs et donc le stress du patient que l'on cherche à minimiser au maximum. Enfin l'emploi de vasoconstricteurs permet de « verrouiller » le site et de limiter la bactériémie (et il existe ici un risque infectieux).

Ainsi après évaluation de la balance bénéfice/risque, nous avons mis en place un protocole d'anesthésie consistant à « ceinturer » le site par des anesthésies avec vasoconstricteurs, dont nous contrôlons donc la quantité au minimum, puis l'on complète ce verrouillage du site par une anesthésie locale sans vasoconstricteur pour optimiser le rapport efficacité/dose de vasoconstricteurs.

Nous avons pu observer dans les cas d'antécédents récents de CVO ou douleurs faciales, une difficulté à anesthésier les patients. Ceci serait potentiellement en lien avec une acidose lors de la CVO ou l'inflammation résiduelle des tissus environnants.

¹⁰⁵ Duggal et al., « The dental management of children with sickle cell disease and β -thalassaemia : a review ».

3.3. Prise en charge odontologique

Face à ce tableau clinique atypique et les risques en cas de soins dentaires « importants » il sera préférable de les prévenir au maximum. Laisser des foyers infectieux latents est d'autant moins souhaitable chez ces patients fragiles.

3.3.1. Bilans fréquents

Dans le cadre de la prise en charge pluridisciplinaire, et des bilans de foyers infectieux à réaliser régulièrement par les patients drépanocytaires, il est recommandé de mettre en place un bilan odontostomatologique annuel (PNDS).

Etant donné le risque de nécroses dentaires spontanées, des tests de vitalité seront à prévoir chez ces patients pour éviter au maximum de laisser à un foyer infectieux latent la possibilité de devenir actif.

Il sera important de maintenir une bonne hygiène et d'assurer la fréquence des détartrages

3.3.2. De l'importance de la prévention

L'importance de la prévention, générale mais aussi dentaire, dans le cadre de la drépanocytose est loin d'être négligeable, notamment pour éviter le développement de toute infection. De plus, la prévention buccodentaire permet également d'éviter au maximum les épisodes douloureux source de stress et facteurs favorisant des CVO et STA.

Il semblerait par ailleurs selon une revue Cochrane, que les patients drépanocytaires aient tendance (de même que beaucoup de patients atteints de pathologies chroniques) à négliger leur santé bucco-dentaire, celle-ci paraissant mineure par rapport aux complications de leur SDM auxquelles ils font face quotidiennement.

Ainsi, c'est le rôle du chirurgien-dentiste dans le cadre de la prise en charge pluridisciplinaire de sensibiliser le patient à sa santé bucco-dentaire mais également aux répercussions de celle-ci sur sa santé générale. Il conviendra également d'apprendre au patient à reconnaître les manifestations buccales de sa maladie, ainsi qu'à repérer d'éventuelles nécroses spontanées, ostéomyélites, ou lésions carieuses débutantes (fil dentaire qui accroche).

Dans le cadre de l'éducation thérapeutique dès l'enfance, il pourra être envisagé de mettre en place des protocoles de prévention carieuse accrus chez ces patients, de l'enseignement à l'hygiène orale à la mise en place de fluor topiques et sealant.

Conclusion

Ainsi, la drépanocytose, aujourd'hui encore classifiée comme une maladie rare, se retrouve de plus en plus fréquemment au sein de la population occidentale et cette tendance ne devrait pas aller en diminuant, dans un contexte où l'espérance de vie et qualité de vie de ces patients augmente, du fait des avancées actuelles en matière de traitements ou des perspectives actuelles de recherche.

Par conséquent Il est important pour le chirurgien-dentiste d'en comprendre les mécanismes physiopathologiques de base, les manifestations buccales ainsi que leur prise en charge, et les risques inhérents aux syndromes drépanocytaires majeurs (SDM).

En effet, ces patients, même s'ils peuvent à priori sembler parfaitement sains, sont particulièrement fragiles et à risque hémorragique et infectieux. Ils présentent également, fait assez rare pour le souligner, une fragilité accrue en cas de douleurs.

Cette situation particulière place donc l'odontologie au centre des différents facteurs de risque à juguler et prévenir, notamment par la mise en place d'un suivi régulier et d'une prise en charge adaptée.

Cette thèse a fait l'objet d'une publication dans le British dental journal que vous retrouverez en Annexe.

Bibliographie

- Allison, A. C. « Genetic control of resistance to human malaria ». *Current opinion in immunology* 21, n° 5 (2009): 499-505. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.04.001>.
- Amer, J., et E. Fibach. « Chronic oxidative stress reduces the respiratory burst response of neutrophils from beta-thalassaemia patients ». *British journal of haematology* 129, n° 3 (2005): 435-41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05463.x>.
- Archer, N., F. Galacteros, et C. Brugnara. « 2015 Clinical trials update in sickle cell anemia ». *American journal of hematology* 90, n° 10 (2015): 934-50. <https://doi.org/10.1002/ajh.24116>.
- Bardakdjian-Michau, J. « Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France ». *Archives de pédiatrie* 15, n° 5 (2008): 738-40. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(08\)71894-3](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(08)71894-3).
- Base de données publique des médicaments. « Fiche info : siklos 1000 mg, comprimé pelliculé sécable », 2007. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66898948#>.
- Bolaños-Meade, J., et R. A. Brodsky. « Blood and marrow transplantation for sickle cell disease : is less more ? » *Blood reviews* 28, n° 6 (2014): 243-48. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.08.001>.
- Carvalho, H. L. C. C. de, E. B. A. F. Thomaz, C. M. C. Alves, et S. F. C. Souza. « Are sickle cell anaemia and sickle cell trait predictive factors for periodontal disease ? A cohort study ». *Journal of periodontal research* 51, n° 5 (2016): 622-29. <https://doi.org/10.1111/jre.12342>.
- Chekroun, M., H. Chérifi, B. Fournier, F. Gaultier, I.-Y. Sitbon, F. C. Ferré, et B. Gogly. « Oral manifestations of sickle cell disease ». *British dental journal* 226, n° 1 (2019): 27-31. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2019.4>.
- Costa, C. P. S., E. B. A. F. Thomaz, et S. de F. C. Souza. « Association between sickle cell anemia and pulp necrosis ». *Journal of endodontics* 39, n° 2 (2013): 177-81. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.10.024>.
- Davies, S. C., et L. Oni. « Management of patients with sickle cell disease. » *British medical journal* 315, n° 7109 (1997): 656-60.
- Dong, A. C., et S. Rivella. « Gene addition strategies for β -thalassemia and sickle cell anemia ». *Advances in experimental medicine and biology* 1013 (2017): 155-76. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7299-9_6.
- Duggal, M. S., R. Bedi, S. E. Kinsey, et S. A. Williams. « The dental management of children with sickle cell disease and β -thalassaemia : a review ». *International journal of paediatric dentistry* 6, n° 4 (2009): 227-34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.1996.tb00250.x>.

Fonseca, M. A. da, H. S. Oueis, et P. S. Casamassimo. « Sickle cell anemia : a review for the pediatric dentist ». *Pediatric dentistry* 29, n° 2 (2007): 159-69.

George, A., S. Pushkaran, L. Li, X. An, Y. Zheng, N. Mohandas, C. H. Joiner, et T. A. Kalfa. « Altered phosphorylation of cytoskeleton proteins in sickle red blood cells : the role of protein kinase c, rac gtpases, and reactive oxygen species ». *Blood cells, molecules, and diseases* 45, n° 1 (2010): 41-45. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2010.02.006>.

Gomes, E. « Sickle-cell related mortality in France : age and causes of death ». *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 8 (2015): 9.

Habibi, A., J.-B. Arlet, K. Stankovic, J. Gellen-Dautremer, J.-A. Ribeil, P. Bartolucci, et F. Lionnet. « Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015 ». *La revue de médecine interne* 36, n° 5 (2015): 5S3-84. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(15\)60002-9](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(15)60002-9).

Haute autorité de santé. « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent ». *Journal de pédiatrie et de puériculture* 19, n° 2 (2006): 71-84. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2005.12.008>.

Institut national de la santé et de la recherche médicale. « Drépanocytose ». Orphanet. Consulté le 18 mars 2019. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=232.

———. « Drépanocytose ». Inserm. Consulté le 14 mars 2019. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/drepanocytose>.

Institut national de veille sanitaire. « Données épidémiologiques : drépanocytose ». InVS, 2017. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Drepanocytose/Donnees-epidemiologiques>.

Jagadeeswaran, R., et A. Rivers. « Evolving treatment paradigms in sickle cell disease ». *Hematology* 2017, n° 1 (2017): 440-46. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.440>.

Jagadeeswaran, R., B. A. Vazquez, M. Thirupathi, B. B. Ganesh, V. Ibanez, S. Cui, J. D. Engel, et al. « Pharmacological inhibition of LSD1 and mTOR reduces mitochondrial retention and associated ROS levels in the red blood cells of sickle cell disease ». *Experimental hematology* 50 (2017): 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2017.02.003>.

Kavadia-Tsatala, S., O. Kolokytha, E. G. Kaklamanos, K. Antoniadis, et E. Chasapopoulou. « Mandibular lesions of vasoocclusive origin in sickle cell hemoglobinopathy ». *Odontology* 92, n° 1 (2004): 68-72. <https://doi.org/10.1007/s10266-004-0036-3>.

Mahmoud, M. O., I. A. Ghandour, et B. Attalla. « Association between sickle cell anaemia and periodontal diseases among 12- to 16-year-old sudanese children ». *Oral health & preventive dentistry* 11, n° 4 (2013): 375–381. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a30603>.

Matos, B. M. de, Z. E. A. Ribeiro, I. Balducci, M. S. Figueiredo, G. N. Back-Brito, A. J. da Mota, J. A. P. Braga, et C. Y. Koga-Ito. « Oral microbial colonization in children with sickle cell anaemia under long-

term prophylaxis with penicillin ». *Archives of oral biology* 59, n° 10 (2014): 1042-47. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.05.014>.

Mattioni, S., K. S. Stojanovic, R. Girot, et F. Lionnet. « La drépanocytose en France ». *Revue francophone des laboratoires* 2016, n° 481 (2016): 61-66. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(16\)30129-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(16)30129-0).

McGann, P. T., et R. E. Ware. « Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia ». *Expert opinion on drug safety* 14, n° 11 (2015): 1749-58. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1088827>.

Mendes, P. H. C., N. G. Fonseca, D. R. B. Martelli, et P. R. F. Bonan. « Orofacial manifestations in patients with sickle cell anemia ». *Quintessence internationale* 42, n° 8 (2011): 10.

Mulimani, P., S. K. Ballas, A. B. L. Abas, et L. Karanth. « Treatment of dental complications in sickle cell disease ». Édité par Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group. *Cochrane database of systematic reviews*, 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011633.pub2>.

Naik, R. P., et C. Haywood. « Sickle cell trait diagnosis : clinical and social implications ». *Hematology* 2015, n° 1 (2015): 160-67. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.160>.

Nevitt, S. J., A. P. Jones, et J. Howard. « Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease ». Édité par Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group. *Cochrane database of systematic reviews*, 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002202.pub2>.

Nkashama, G. M., G. K. A. Wakamb, A. M. Mulangu, G. M. Nkashama, K. Kupa, et O. L. Numbi. « De l'hémoglobine SS à SF : intérêt de l'hydroxyurée dans la prise en charge de la drépanocytose chez 2 enfants congolais et revue de la littérature ». *Pan african medical journal*, 2015, 4.

Piel, F. B., A. P. Patil, R. E. Howes, O. A. Nyangiri, P. W. Gething, M. Dewi, W. H. Temperley, et al. « Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates : a contemporary geostatistical model-based map and population estimates ». *The lancet* 381, n° 9861 (2013): 142-51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61229-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61229-X).

Piel, F. B., A. P. Patil, R. E. Howes, O. A. Nyangiri, P. W. Gething, T. N. Williams, D. J. Weatherall, et S. I. Hay. « Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis ». *Nature communications* 1 (2010): 104. <https://doi.org/10.1038/ncomms1104>.

Piel, F. B., A. J. Tatem, Z. Huang, S. Gupta, T. N. Williams, et D. J. Weatherall. « Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin : a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000 ». *The lancet global health* 2, n° 2 (2014): e80-89. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70150-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70150-5).

Rankine-Mullings, A. E., et S. Owusu-Ofori. « Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease ». Édité par Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group. *Cochrane database of systematic reviews* 10 (2017). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003427.pub4>.

Ryan, K., Barbara J. Bain, D. Worthington, J. James, D. Plews, A. Mason, D. Roper, et al. « Significant haemoglobinopathies : guidelines for screening and diagnosis ». *British journal of haematology* 149, n° 1 (2010): 35-49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08054.x>.

Souza, S. F. C., H. L. C. C. de Carvalho, C. P. S. Costa, et E. Thomaz. « Association of sickle cell haemoglobinopathies with dental and jaw bone abnormalities ». *Oral diseases* 24, n° 3 (2018): 393-403. <https://doi.org/10.1111/odi.12742>.

Steer, K., M. Stavnichuk, M. Morris, et S. V. Komarova. « Bone health in patients with hematopoietic disorders of bone marrow origin : systematic review and meta-analysis : bone in blood disorders ». *Journal of bone and mineral research* 32, n° 4 (2017): 731-42. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3026>.

Telen, M. J. « Beyond hydroxyurea : new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease ». *Blood* 127, n° 7 (2016): 810-19. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-618553>.

Ware, R. E., M. de Montalembert, L. Tshilolo, et M. R. Abboud. « Sickle cell disease ». *The lancet* 390, n° 10091 (2017): 311-23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30193-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9).

Yuditskaya, S., A. F. Suffredini, et G. J. Kato. « The proteome of sickle cell disease : insights from exploratory proteomic profiling ». *Expert review of proteomics* 7, n° 6 (2010): 833-48. <https://doi.org/10.1586/epr.10.88>.

Table des figures

Figure 1 : Apparitions indépendantes de la mutation drépanocytaire	4
Figure 2 : Carte comparative paludisme/mutation drépanocytaire	5
Figure 3 : Résumé de la chronologie de la drépanocytose	7
Figure 4 : Illustration de la transmission drépanocytaire.....	8
Figure 5 : Drépanocyte	11
Figure 6 : Résumé physiopathologique drépanocytaire	13
Figure 7 : Répartition des principaux foyers drépanocytaires dans le monde.....	15
Figure 8 : Répartition des SDM en France métropolitaine à la naissance	16
Figure 9 : Evolution des taux d'hémoglobine au cours du développement.....	19
Figure 10 : Crise aigüe de dactylite	20
Figure 11 : Comparaison de lames de sang périphérique au microscope avec ou sans traitement par hydroxyurée	30
Figure 12 : Illustration des mécanismes d'action de l'hydroxyurée.....	31
Figure 13 : Hypoesthésie labiale.....	38
Figure 14 : Manifestations buccales d'une anémie.....	39
Figure 15 : Manifestation buccale d'une anémie de Biermer	40
Figure 16 : Ulcération et dépapillation linguale	41
Figure 17 : Lichen de GVH chronique en phase active	42
Figure 18 : Radiographie d'une ostéomyélite	44
Figure 19 : Exemple de dyschromie post nécrose spontanée.....	45

Liste des Abréviations

- ❖ AG : Anesthésie Générale
- ❖ AIT : Accident Ischémique Transitoire
- ❖ AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- ❖ CCMR : Centre de Compétence de Maladies Rares Orales et Dentaires
- ❖ CVO : Crise Vaso-Occlusive
- ❖ FDA : Food and Drug Administration
- ❖ GVH : Réaction du Greffon Contre l'Hôte
- ❖ HAS : Haute Autorité de Santé
- ❖ HbAS : Etat Hétérozygote pour l'hémoglobine : Un allèle sain, un allèle drépanocytaire
- ❖ HbF : Hémoglobine Fœtale
- ❖ HbSC : Etat Hétérozygote pour l'Hémoglobine : Un allèle drépanocytaire, un allèle hémoglobinose C
- ❖ HbSS : Etat homozygote drépanocytaire pour l'hémoglobine
- ❖ INVS : Institut National de Veille Sanitaire
- ❖ MEC : Matrice Extra-Cellulaire
- ❖ MEOPA : Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote
- ❖ OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- ❖ PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
- ❖ PNN : Polynucléaire Neutrophile
- ❖ ROS : Dérivés Réactifs de l'Oxygène
- ❖ SDM : Syndromes Drépanocytaires Majeurs
- ❖ STA : Syndrome Thoracique Aigu
- ❖ UMGR : Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge

Annexes

Oral manifestations of sickle cell disease. Published In BDJ Jan 2019

Keywords:

Sickle Cell

Oral diseases

Oral care

SUMMARY

Sickle cell disease is the most common autosomal recessive genetic disease. It is responsible for abnormal shape and function of the red blood cell with the main consequence hemolytic anemia and vascular occlusions. Acute complications are frequent and variable such as thoracic syndrome, stroke, infections mainly due to asplenia, bone pain, necrosis or priapism. Other chronic complications can occur as bone necrosis, nephropathies, heart, lung or skin disorders (A). Oral lesions are also very common, such as aseptic pulp necrosis, mucosal damage due to anemia, the appearance of fungal infections due to numerous antibiotic therapies, dental eruption delays, bone pain and osteomyelitis of the maxillae, and mouths neuropathies including those of the chin nerve. The oral care of sickle cell patients requires specific precautions such as good management of local anesthetics, rigorous anti-infective prophylaxis as well as controlled prescription of analgesics. Regular oral follow-up of sickle cell patients is necessary.

INTRODUCTION.

Sickle cell disease is the most common genetic disease. It killed 114,000 people in 2015 (1). Its transmission is autosomal recessive. Sickle cell disease occurs in patients with two abnormal alleles of the HBB gene, one from both parents. These patients are said to be homozygous. Individuals with only one abnormal allele of the HBB gene generally do not show the symptoms of the disease and are free of complications. These are heterozygous patients also qualified as healthy carriers. Sickle cell disease is due to a mutation of the β -globin gene located on chromosome 11. This mutation leads to a change in the spatial conformation of sickle cell hemoglobin and consequently to its function. The diagnosis is

made by electrophoresis of hemoglobin. In deoxygenated environment, sickle cell hemoglobin molecules polymerize. This polymerization leads to the formation of fibers that deform red blood cells and reduce their plasticity. This results in hemolysis thus creating anemia called hemolytic anemia. In addition, vascular occlusion phenomena appear which reduce the oxygen supply of the affected organs. For several decades, we have achieved in the developed countries an improvement in the life expectancy of patients.

Simple measures have led to this improvement, such as neonatal screening, anti-infectious prophylaxis (vaccinations and long-term antibiotic prophylaxis), hydroxyurea treatment and indications for transfusions. Management begins with the determination of the phenotype and consequently the genotype of the sickle cell syndrome: SS homozygosity, SC composite heterozygosity or S- β -thalassemia, which are the three most frequently encountered sickle cell disorders. The most severe form is the homozygous SS form.

The first step in the care is the information of the patient and his family. It is a chronic disease, manifested by important and very varied complications. There are also non-symptomatic complications that must be detected in a preventive setting. Everyone has a variable expression in its symptomatology and its frequency, which makes it a pathology particularly difficult to treat. (2)

Systemic manifestations:

Systemic manifestations are either acute or chronic.

Acute Complications can be of five kinds.

Complications of bone vascular occlusion occur when oxygen pressure in the body decreases. The red blood cell is deformed and takes on a characteristic falciform aspect. These rigid red cells are blocked in the small vessels and thus prevent the good transmission of oxygen to the organs. This causes very violent pain called vaso-occlusive attacks. Acute pain is the most common reason for consultation. These are mainly bone pain, more rarely articular, very intense. These symptoms must be dealt with very quickly because of their intensities, which are often underestimated by practitioners. However, the pain may be due to other pathologies such as infectious arthritis, pericarditis, pancreatitis or any medical-surgical emergency. It is therefore advisable to be cautious in its diagnosis in the face of any painful crisis in sickle cell patients. (3)

Acute thoracic syndrome is the leading cause of acute death of sickle cell disease in adult sickle cell patients. It is a radiologically visible pulmonary infiltrate and sudden onset associated with one or more of the following symptoms: cough, dyspnea, chest pain, fever. This syndrome occurs most often in a patient already hospitalized for another complication. The essential point is the search for signs of seriousness and the appearance of clinical complications. A transfusion exchange must be performed when these signs of gravity exist. (4)

Priapism is a painful and irreducible prolonged erection that occurs outside of any sexual stimulation and does not lead to ejaculation. At least 40% of sickle cell patients report episodes of priapism. The priapism of sickle cell disease has the distinction of starting in childhood and quickly threatening the erectile prognosis. This is a therapeutic emergency. (5).

Infectious complications of sickle cell patient are common and known. They are due to anatomic or functional asplenia that is the consequence of repeated splenic infarction. The spleen plays an essential role in the body's defense mechanisms against infections. It filters antigen-antibody complexes as well as bacteria. It also plays a role in the eradication of circulating bacteria. In addition, it represents a considerable focus of IgM production, presentation of antigens to T lymphocytes and differentiation of memory cells B. Thus, the sickle cell patient has a lack of synthesis of antibodies and certain substances involved in the defense antimicrobial. The treatment of any serious sepsis must include urgently active antibiotic therapy especially against pneumococcus and gram-negative. (6)

Sickle cell disease is the most common cause of strokes in childhood, and stroke is the most serious complication of sickle cell disease. Sickle cell adults with an acute central neurological score urgently need transfusion exchange and brain imaging by CT or magnetic resonance imaging (MRI) with angio-MRI. It may be ischemic stroke or hemorrhagic rupture of aneurysm. (7)

Chronic complications are frequent and important to detect. We have an analogy with the chronic complications of diabetes.

The nephropathies of sickle cell patients are an increasingly frequent complication. Renal pathologies manifest themselves in various forms, including glomerulopathies, hematuria and proteinuria, which can lead to major renal insufficiency. The physiological mechanisms considered are renal vascular occlusions. Dialysis and kidney transplantation should be considered as a last alternative to conventional treatments. The use of nephrotoxic drugs is therefore not recommended in these patients. Moreover, these patients must benefit from a hydration in order to limit this chronic complication. (8)

Chronic pain of bone origin can occur as part of this pathology. Aseptic osteonecrosis of the femoral or humeral heads is detected early in case of persistent mechanical inguinal pains or shoulders. The realization of an MRI confirms the diagnosis. In acute situations, it is sometimes difficult to differentiate osteomyelitis from bone infarction (9). Acute bone infection should be considered in the presence of intense, focused and fixed bone pain that persists for more than 10 to 15 days and is resistant to transfusion and analgesics.

In fact, all the organs can present chronic pathologies, mainly due to vascular defects. However, cardiac, pulmonary or cutaneous lesions are the most frequent outside neuropathies and bone disorders. (7).

Oral manifestations

There are different oral manifestations of sickle cell disease. Most are not specific for sickle cell disease. The most common are the paleness of the oral mucosa, delayed tooth eruption, papillary atrophy of the tongue, mandibular osteomyelitis, nerve damage to the lower alveolar nerve, orofacial pain and pulpal necrosis on healthy teeth. (10,11,12,13).

In this article, we wish to detail these manifestations as well as several more specific oral complications related to sickle cell disease without being pathognomonic.

Dental pathologies.

Pulp necrosis is the mortification of the pulp accompanied by its destruction. The clinical observation of a necrotic tooth shows a change in the color of the crown due to the impregnation of hard tissues including dentin by the decomposition of blood pigments. Thermal tests do not provoke any reaction proving the insensibility of the tooth. The mechanical opening of the pulp chamber is accompanied by a putrid odor. The association between sickle cell disease and pulp necrosis on clinically healthy teeth has been demonstrated (12). The presence of healthy necrotic teeth is 8.33 times higher in a patient with sickle cell disease compared to a non-sick patient. The explanation given is the vascular occlusion of the pulpal microcirculation because of the accumulation of red blood cells of abnormal forms and consistencies. Clinical interrogation frequently shows painful dental episodes in the past. But this element is not essential and there are many cases of pulpal necrosis without any painful history.

One of the lines of treatment for sickle cell disease is the prevention of infections by antibiotic prophylaxis. Due to the previously described asplenia, individuals with sickle cell disease are more likely to have infections. Long-term antibiotic prophylaxis with penicillin is therefore often introduced in children. The indication in adults is less systematic. We could think that the rate of carious lesions would be lower in sickle cell patients because of antibiotic therapy and therefore by reducing the rate of cariogenic bacteria. However, there was no significant difference in the amount of bacteria and carious lesions between sickle cell children and healthy controls (11). On the other hand, a higher rate of oral mycosis has been found in sickle cell patients. Indeed, the multiplication of antibiotherapies is responsible for a modification of the oral bacterial microflora and the development of normally saprophytic fungi.

Finally, it was also noted that a delay in dental eruption was 1.7 times more common in children aged 0 to 13 years with sickle cell disease compared to the population of unaffected children (10). A change in tooth shape and size, however, has not been demonstrated (14).

Pathologies of oral mucosa.

The pallor of the oral mucosa is the most frequent of the manifestations observed. It is secondary to the decrease in hematocrit. The mucosa may sometimes be yellowish in color because of the haemolytic nature of the anemia (13). These first manifestations are not specific and may be visible in any hemolytic anemia (autoimmune for example).

Atrophy of the papillae of the tongue is often observed although less common in that in pernicious anemia (vitamin B12 deficiency, also called Biermer anemia). It affects approximately usually involves the entire tongue, which appears smooth and reddish (15).

Currently, most studies do not show a link between specific periodontal disease and sickle cell disease (16). However, some studies on cohorts of homozygous and heterozygous patients show that only the heterozygous form is correlated with periodontal disease. The explanation would be to the modified oral bacterial flora associated with periodontal vascular lesions (B).

Bone manifestations.

Bone pain is secondary to vascular occlusive attacks that lead to bone ischemia and the appearance of small areas of necrosis. These painful periods are more frequent at the level of the mandible and more particularly in its posterior sectors because of a vascular network less developed and a less arterial replacement in case of arterial thrombus.

These bone pain can be caused by hypoxia (infection, respiratory failure, change in blood pressure for example due to altitude, prolonged effort) or dehydration (high summer heat, high fever, intense physical effort). Other triggers have been found such as general anesthesia, stress, surgery or overwork. This bone necrosis can be observed by radiological examinations. There are indeed radiopaque lesions of small sizes consistent with the painful episodes. These radiological lesions are visible at a distance from the episode (17).

Bone lesions may also be visible radiologically throughout the skeleton and at the level of the maxillary (osteoporotic appearance due to medullary hyperplasia, radiopaque lesions corresponding to areas of ischemia, osteomyelitis lesions, bone growth retardation) (17).

Osteomyelitis appears as secondary to bone infarction. It is a bone infection whose germs are most often of hematogenous origin. The frequency of bone infections in sickle cell disease can be explained by the hyposplenism of these patients and bone hypovascularization, particularly during vascular-occlusive attacks that make the tissue particularly susceptible to infection. The germs are transmitted by blood and are often of digestive origin (cholecystitis or gastroenteritis) which explains the frequency of salmonella among the germs responsible for infections of sickle cell patients. One study showed that the bacterial flora found in osteomyelitis of the mandible in sickle cell patients was different. Indeed, there is a predominance of *Staphylococcus Aureus* present in the oral cavity. The hypothesis is that germs propagate locally (18).

It is often very difficult to differentiate early bone infarction from osteomyelitis.

In both cases, bone pain is associated with fever, and interpretation of sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) may be difficult. Standard X-ray examinations do not permit a differential diagnosis (19). One of the diagnostic means is to perform blood cultures to identify a seed. MRI can also be a diagnostic aid (17). The complications of osteomyelitis consist in the occurrence of pathological fractures, or in the appearance of a chronic osteitis that can cause fistula. The treatment consists of an adapted antibiotherapy associated with a drainage surgical gesture.

Neuropathy of the chin nerve

The loss of chin sensitivity can be caused by an infarction of vascularization of the lower dental nerve or its branches (20). The prevalence of neuropathy in the mental nerve is 2.2 times more common in patients with sickle cell anemia than in the general population (10). It is also pointed out that neuropathy occurs concomitantly with a painful crisis. It also results in a decrease in the sensitivity of the lower lip on the affected nerve side. The sensitivity returns gradually but usually after several months. Every practitioner should be cautious about the fact that nerve damage can lead to a decrease in tooth sensitivity and thus negativity of dentinal tests when the teeth are not necrotic (13).

Therapeutic precautions in odontology

Infectious risks are at the forefront of oral management. The update of recommendations for adult sickle cell patients (2015) calls for an annual consultation to ensure that a dental examination and the necessary care are performed each year (21). Routine care can be provided, but prevention of dental infections implies that screening and treatment should be a priority to avoid occlusive vascular pain. Some sickle cell patients have functional asplenia or have undergone splenectomy. In this case, they must receive antibiotic prophylaxis according to the recommendations of the French Health Authority (HAS), specifically published for sickle cell disease. Antibiotic prophylaxis identical to that used to prevent infective endocarditis is recommended in case of special dental care including endodontic care (treatment of vital pulp teeth, treatment of non-vital pulp teeth, including treatment of the canal) risk of bleeding and all surgical procedures (22). Antibiotic prophylaxis is prescribed for periodontal or periapical area and for oral mucosal surgery.

Oral anesthesia is the subject of recommendations. Locoregional anesthesia is possible (21). There is no consensus on the use of vasoconstrictors (13). On the other hand, it is preferable to obtain deep local anesthesia to avoid situations of stress which may be responsible for subsequent occlusive vascular pain.

Conscious sedation is preferable to general anesthesia which can cause complications. Precautions are to be taken with the equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide (MEOPA). To avoid

hypoxia upon discontinuation of MEOPA inhalation, administration of 100% O₂ for 4 to 5 min at the end of treatment is advised (23). If general anesthesia is unavoidable, some precautions are considered. Anemia must be corrected preoperatively (Hgb > 10g / dl). General anesthesia should allow all oral care in one session to avoid reoperation (24).

Analgesic drugs are often prescribed. Steroidal anti-inflammatory drugs are contraindicated because of the risk of triggering serious pathologies (21) (hyper-algic or acute thoracic syndrome). The combination Paracetamol / Codeine is the best analgesic solution for these patients (25). The use of morphine and derivative analgesics is also possible (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, nalbuphine, oxycodone and pethidine). These central analgesics are reserved for intense pain that often requires hospitalization.

CONCLUSION

Sickle cell disease is a genetic disorder whose treatment is particularly complex because of its phenotypic polymorphism. If general lesions are known and described, the oral repercussions of the disease are rather unknown. The vital prognosis of the patients is often engaged and one understands that the mouth attacks are often neglected. However, infections in these patients are frequent and feared, which gives an important place to the dentist by its role in the prophylaxis of this pathology. Focal infections of oral pathologies are widely described and affect the patient with sickle cell disease in the same way. Epidemiological studies of large cohorts of patients will be needed to establish more clearly the oral manifestations of sickle cell disease.

Figures :

Figure 1:

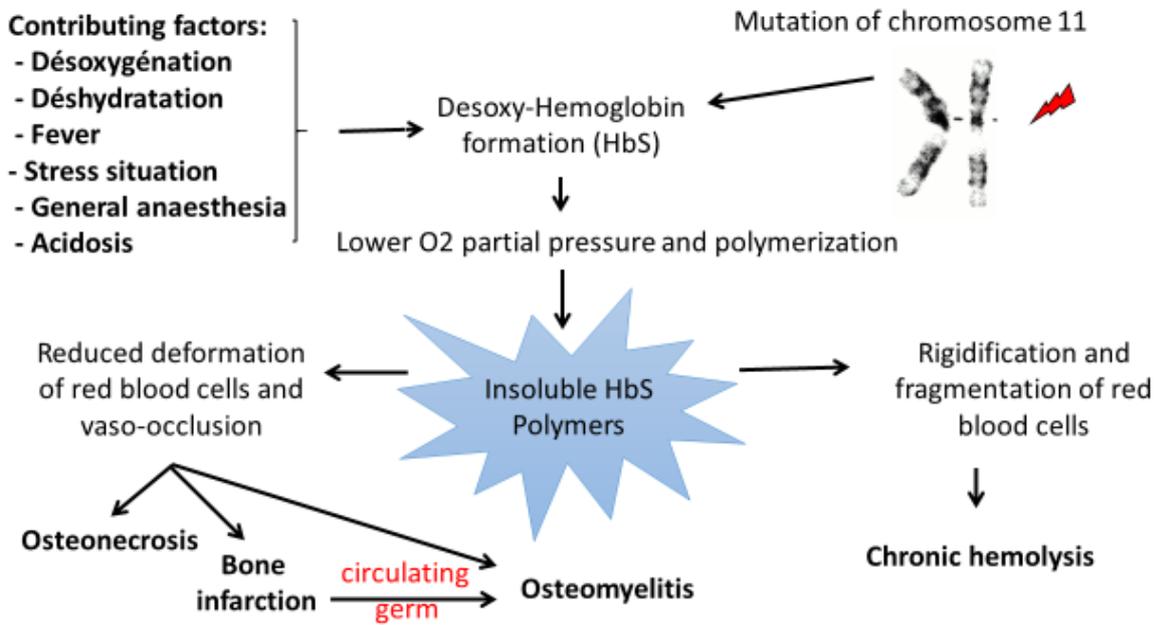


Figure 2 :

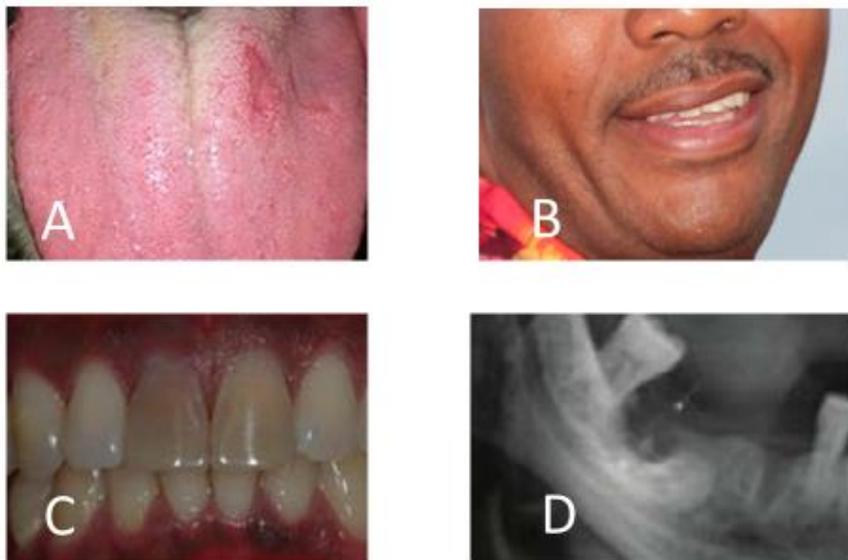


Table 1 :

Main oral pathologies in sickle cell patients	Frequency (reference)
Pallor of oral mucosa	70% (10)
History of mandibular pain	20% (10)
Delayed dental eruption	23% (10)
History of neuropathy of the lower alveolar nerve	27,5% (10)
Mandibular osteomyelitis	5% (18)
Pulp necrosis	unknown
Radiological image	70-100% (30)

Legends of the figures:

Figure 1:

Main physio pathological mechanisms of sickle cell disease that lead to septic or aseptic necrosis accompanied by vascular disorders and chronic hemolysis.

Figure 2:

Illustration of the oral manifestations of sickle cell disease. A: Homolateral localized atrophy of the lingual papillae. B: Hypoesthesia labial and chin straight observed at the smile. C: Dyschromy of the central incisors consecutive to aseptic necrosis without any dental or periodontal lesion. D: Delayed bone healing after avulsion of a second lower right molar with onset of necrosis of the alveolar wall.

Table 1:

Prevalence of oral pathologies of sickle cell patients. The frequency of pulpal necrosis is unknown to date. Periodontal pathologies are the subject of much controversy and are not referenced in this table.

BIBLIOGRAPHY :

A Clinical management of adult sickle-cell disease. Bartolucci P, Galactéros F. Curr Opin Hematol. 2012 May;19(3):149-55.

B.; Are sickle cell anaemia and sickle cell trait predictive factors for periodontal disease? A cohort study. de Carvalho HL1, Thomaz EB2, Alves CM1, Souza SF1. J Periodontal Res. 2016 Oct;51(5):622-9

1/ GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, « *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015* », The Lancet, vol. 388, no 10053, 8 octobre 2016, p. 1459-1544

2/ Sickle cell disease; An overview of the disease and its systemic effects. Alrayyes S, Baghdan D, Haddad RY, Compton AA, Mohama S, Goreishi R, Kawar N. Dis Mon. 2018 Jan 29

3/ Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. Manwani D¹, Frenette PS. Blood. 2013 Dec 5;122(24):3892-8.

4/ Manifestations of sickle cell disease on thoracic imaging. Wang MX, Pepin EW, Verma N, Mohammed TL. Clin Imaging. 2017 Sep 8;48:1-6

5/ Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. Chinegwundoh FI, Smith S, Anie KA. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 19;9:

6/ Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 10;10:

7/ Chronic organ failure in adult sickle cell disease. Vichinsky E. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):435-439.

8/ Sickle cell nephropathy: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Hariri E, Mansour A, El Alam A, Daaboul Y, Korjian S, Aoun Bahous S. Int Urol Nephrol. 2018 Jan 30.

9/ Bone Health in Patients With Hematopoietic Disorders of Bone Marrow Origin: Systematic Review and Meta- Analysis. Steer K, Stavnychuk M, Morris M, Komarova SV. J Bone Miner Res. 2017.

10/ Mendes PHC, Fonseca NG, Martelli DRB, Bonan PRF, de Almeida LKY, de Melo LA, et al. Orofacial manifestations in patients with sickle cell anemia. Quintessence Int. 2011 Sep;42(8):701–9.

11/ Oral microbial colonization in children with sickle cell anaemia under long-term prophylaxis with penicillin - ScienceDirect [Internet]. [cited 2018 Jan 30].

- 12/ Costa CPS, Thomaz EBAF, Souza S de FC. Association between Sickle Cell Anemia and Pulp Necrosis. *J Endod.* 2013 Feb;39(2):177–81.
- 13/ Da Fonseca MA, Oueis HS, Casamassimo PS. Sickle Cell Anemia: A Review for the Pediatric Dentist. *Pediatric Dentistry.* 2007 Mar;29(2):159–69.
- 14/ Alves PVM, Alves DKM, de Souza MMG, Torres SR. Orthodontic treatment of patients with sickle-cell anemia. *Angle Orthod.* 2006 Mar;76(2):269–73.
- 15/ Zegarelli EV, Kutscher AH, Hyman GA. *Diagnosis of Diseases of the Mouth and Jaws*, ed 2. Philadelphia: Lea and Febiger, 1978.
- 16/ Arowojolu MO, Savage KO. Alveolar bone patterns in sickle cell anemia and non-sickle cell anemia adolescent Nigerians: a comparative study. *J Periodontol.* 1997 Mar;68(3):225–8.
- 17/ Kavadia-Tsatala S, Kolokytha O, Kaklamanos EG, Antoniadis K, Chasapopoulou E. Mandibular lesions of vasoocclusive origin in sickle cell hemoglobinopathy. *Odontology.* 2004 Sep;92(1):68–72.
- 18/ Olaitan AA, Amuda JT, Adekeye EO. Osteomyelitis of the mandible in sickle cell disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997 Jun;35(3):190–2.
- 19/ Kosaraju V, Harwani A, Partovi S, Bhojwani N, Garg V, Ayyappan S, Kosmas C, Robbin M. Imaging of musculoskeletal manifestations in sickle cell disease patients. *Br.J Radiol.* 2017 May;90
- 20/ Kelleher M, Bishop K, Briggs P. Oral complications associated with sickle cell anemia: a review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996 Aug;82(2):225–8.
- 21/ Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *La Revue de Médecine Interne.* 2015 May;36(5):5S3-5S84.
- 22/ HAS (French Health Authority), *Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Guide affection longue durée.* Janvier 2010
- 23/ Duggal MS, Bedi R, Kinsey SE, Williams SA. The dental management of children with sickle cell disease and beta-thalassaemia: a review. *Int J Paediatr Dent.* 1996 Dec;6(4):227–34.
- 24/ Management of the oral and maxillofacial surgery patient with sickle cell disease and related hemoglobinopathies. Sansevere JJ, Milles M. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993 Aug;51(8):912-6
- 25/ Guzeldemir E, Toygar HU, Boga C, Cilasan U. Dental and periodontal health status of subjects with sickle cell disease. *Journal of Dental Sciences.* 2011 Dec;6(4):227–34.
- 26/ Friedlander AH, Genser L, Swerdloff M. Mental nerve neuropathy: a complication of sickle-cell crisis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1980;49(1):15–7.

27/ Scipio JE, Al-Bayaty HF, Murti PR, Matthews R. Facial swelling and gingival enlargement in a patient with sickle cell disease. *Oral Dis.* 2001 Sep;7(5):306–9.

28/ Acharya S. Oral and Dental Considerations in Management of Sickle Cell Anemia. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2015 Aug;8(2):141–4.

29/ Stanley AC, Christian JM. Sickle cell disease and perioperative considerations: review and retrospective report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Jun;71(6):1027–33.

30/ Taylor LB, Nowak AJ, Giller RH, Casamassimo PS. Sickle cell anemia: a review of the dental concerns and a retrospective study of dental and bony changes. *Spec Care Dentist.* 1995 Feb;15(1):38–42.

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire
de l'Université Paris Descartes

Professeur Bruno GOGLY

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes

Professeur Frédéric DARDEL

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Manifestations buccales et prise en charge de la drépanocytose

Résumé :

La drépanocytose est la maladie génétique autosomique la plus répandue au monde (près d'une naissance sur 3000 en France), et présente 3 formes majeures (Homozygote, hétérozygote, et en association avec une bêta-thalassémie). Elle est à l'origine de pathologies phénotypiques variables plus ou moins sévères, qui atteignent certains organes (reins, rate...) et se compliquent de crises vaso-occlusives et syndromes thoraciques majeurs pouvant provoquer le décès du patient. La prise en charge des patients drépanocytaires, à la fois hyperalgiques et à risque infectieux nécessite des précautions particulières, telles que la mise en place d'antibioprophylaxies, des prescriptions médicamenteuses ; tout en instaurant un suivi régulier notamment dentaire (annuel) pour élimination des foyers infectieux latents. Pour le Chirurgien-Dentiste, outre des précautions peropératoires de nombreuses manifestations buccales sont à connaître rechercher et prendre en charge (retards d'éruption, nécroses pulpaire spontanées, ostéomyélites, lésions muqueuses...).

Après avoir dressé un bref tableau de la situation épidémiologique et avoir décrit succinctement les mécanismes biologiques à l'origine de la drépanocytose, nous nous intéresserons à la prise en charge des patients drépanocytaires, aux manifestations systémiques et orales de cette pathologie, ainsi qu'à la gestion des risques infectieux, hémorragiques, médicamenteux et à la question du risque anesthésique. Ce travail sera illustré par la présentation d'une étude menée sur des patients du Centre de Compétence de Maladies Rares Orales et Dentaires (CCMR) de l'Hôpital Henri Mondor qui a fait l'objet d'une publication internationale, en annexe de cette thèse.

Discipline :

Médecine buccale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

Manifestations buccales -- Dissertations universitaires ; Drépanocytose -- Dissertations universitaires ; Hémoglobinopathie -- Thèses et écrits académiques ; Recommandations pour la pratique clinique -- Thèses et écrits académiques

English keywords (MeSH) :

Oral Manifestations -- Academic Dissertations ; Anemia, Sickle Cell -- Academic Dissertations

Université Paris Descartes
Faculté de Chirurgie dentaire
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge