

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent**

Argumentaire

**Filière de santé maladies rares MCGRE**  
**Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse**



**Mars 2024**

Cet argumentaire a été élaboré par le groupe de rédaction du PNDS « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » avec le soutien de la filière de santé maladies rares MCGRE et sous la direction du Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse de Paris, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades.

Il a servi de base à l'actualisation du PNDS « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » publié en 2024.

Le PNDS 2024 est téléchargeable sur le site internet de la filière MCGRE (<https://filiere-mcgre.fr/>).

# Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	6
Argumentaire.....	7
1 Argumentaire Bilan annuel.....	7
2 Argumentaire Supplémentations en oligoéléments et en vitamines.....	20
3 Argumentaire Transition.....	28
4 Argumentaire Préparation transfusionnelle à la chirurgie.....	31
5 Argumentaire Douleur.....	35
6 Argumentaire Syndrome thoracique aigu.....	47
6.1 Place de l'échographie pulmonaire dans le diagnostic et le suivi du STA chez l'enfant	47
6.2 Risque d'accident thrombo-embolique au cours du STA de l'enfant	48
6.3 Bénéfice de la ventilation non-invasive au cours du STA de l'enfant	48
7 Argumentaire Infections ostéo-articulaires.....	50
8 Argumentaire Doppler transcrânien et vasculopathie cérébrale.....	61
8.1 Prévention primaire de l'infarctus artériel cérébral	62
8.1.1 DEPISTAGE SYSTEMATIQUE	62
8.1.2 ASPECTS TECHNIQUES ET RESULTATS DU DOPPLER	64
8.1.3 C.A.T. EN CAS DE DOPPLER ANORMAL	65
8.1.4 C.A.T. EN CAS DE DOPPLER LIMITE	66
8.1.5 PATIENTS SC ou S/β <sup>+</sup>	69
8.1.6 P.E.C. DES INFARCTUS SILENCIEUX	70
8.1.7 DEPISTAGE ET P.E.C DES TROUBLES COGNITIFS	70
8.2 Chirurgie de revascularisation	70
9 Argumentaire priapisme.....	74
10 Argumentaire Complications hépato-biliaires.....	76
11 Argumentaire Hydroxyurée.....	80
12 Argumentaire Greffe de moelle.....	84
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	93
Annexe 2. Liste des participants.....	94
Références bibliographiques.....	97

## Liste des abréviations

ACA	Artère cérébrale antérieure
ACM	Artère cérébrale moyenne
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	Accident ischémique transitoire
AJA	Adolescents et jeunes adultes
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APOL1	Apolipoprotéine L1
ARM	Angiographie par résonance magnétique
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATG	Thymoglobuline (ATG = <i>anti-T cell globulin</i> - Immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains)
AVC	Accident vasculaire cérébral
CHF	Concentration hépatique en fer
CRP	Protéine C réactive ( <i>C-reactive protein</i> )
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Cellules souches périphériques
CVO	Crise vaso-occlusive
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DMT	Dose maximale tolérée
EFR	Epreuves fonctionnelles respiratoires
EDTC	Echodoppler transcrânien (= DTC, doppler transcrânien)
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
Gamma GT	Gamma glutamyltranspeptidase (= gamma glutamyltransférase)
GS	Groupe sanguin
GVHD	Maladie du greffon contre l'hôte ( <i>Graft Versus Host Disease</i> )
Gy	Gray
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HbF	Hémoglobine foétale
HbS	Hémoglobine S
HTP	Hypertension pulmonaire
HU	Hydroxyurée (= HC, hydroxycarbamide)
ICT	Irradiation corporelle totale
IOA	Infection ostéo-articulaire

IRM	Imagerie par résonance magnétique
IS	Infarctus silencieux
IV	Intraveineuse
MCGRE	Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïèse
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
NFS	Numération formule sanguine
PCA	<i>Patient Controlled Analgesia</i> (analgésie contrôlée par le patient)
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PT	Programme transfusionnel
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RoFSED	Réseau Francilien de Soins des Enfants Drépanocytaires
SAU	Service d'accueil des urgences
STA	Syndrome thoracique aigu
TAMV	<i>Time-Averaged Mean Maximum Velocity</i> (moyenne des vitesses maximales)
TP	Taux de prothrombine
TRV	<i>Tricuspid Regurgitant jet Velocity</i> (vitesse de régurgitation tricuspidiennne)
USP	Unité de sang placentaire
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

## Préambule

Le PNDS « Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent » a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publié par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Le premier PNDS sur les syndromes drépanocytaires de l'enfant et de l'adolescent a été publié en septembre 2005. Il a été mis à jour en juillet 2006 et en janvier 2010 (modification mineure en janvier 2014 sur l'hydroxyurée).

Depuis, des changements majeurs sont apparus, tels que la modification du calendrier vaccinal, l'élargissement très sensible des indications de traitement par hydroxyurée et de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, le début de la thérapie génique. Les modalités de la transition vers le monde adulte sont mieux codifiées. Une nouvelle version doit rendre aussi compte des progrès de l'éducation thérapeutique, et sa réalisation impliquer au plus près les associations de patients.

Le présent argumentaire développe les principaux points d'actualisation sur la prise en charge survenus depuis 2005. Ils concernent le bilan annuel, le calendrier vaccinal, les supplémentations en oligoéléments et en vitamines, la transition, la préparation anesthésique, les causes et les traitements de la douleur, le syndrome thoracique aigu, les infections ostéoarticulaires, les complications neurologiques, le priapisme, les complications hépatobiliaires, les indications de l'hydroxyurée et de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Les données sont présentées de façon thématique et la bibliographie correspondante figure à la fin de chacun de ces thèmes.

Lorsque des grades de recommandation ont été utilisés, ils ont fait appel soit à la classification décrite au tableau 2 du guide de la HAS intitulé « Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Etat des lieux » (avril 2013, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)), soit à la classification proposée par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/development-and-update-of-guidelines>).

# Argumentaire

## 1 Argumentaire Bilan annuel

Membre du groupe responsable : Pr Mariane de Montalembert

**Mots-clés** : dépistage, hypertension pulmonaire, accident vasculaire cérébral

L'espérance de vie des patients drépanocytaires est d'environ 50 ans, mais les patients adultes souffrent de multiples atteintes d'organe altérant leur qualité de vie (Lubeck *et al.*, 2019). La plupart des décès sont dus à des défaillances aiguës d'organe survenues sur une situation antérieure d'atteinte chronique de cet organe (DeBaun, 2014 ; Elmariah *et al.*, 2014 ; Lanzkron *et al.*, 2013 ; Chatuverdi *et al.*, 2018 ; Habibi *et al.*, 2019). Beaucoup d'atteintes très précoces restent assez longtemps à un stade asymptomatique. Il est donc important de dépister tôt par un screening systématique les premiers signes d'atteinte d'organe afin d'essayer d'enrayer une évolution défavorable (Allali *et al.*, 2021 ; El Hoss *et al.*, 2022).

### Le bilan biologique

Les marqueurs biologiques de sévérité sont surtout les indices d'hémolyse et le pourcentage d'HbF. On vérifie donc chaque année (Allali *et al.*, 2021) l'hémogramme avec numération des réticulocytes et dosage de l'hémoglobine foetale, la ferritine (avec systématiquement une mesure de la CRP).

### Physiopathologie des atteintes chroniques d'organe

L'anémie hémolytique et l'occlusion vasculaire récurrente entraînent une ischémie tissulaire. Paradoxalement, les lésions tissulaires sont exacerbées par le retour de l'oxygène au cours du processus d'ischémie/reperfusion (I/R). L'I/R est responsable d'une inflammation systémique, d'une hypercoagulabilité et d'un dysfonctionnement endothélial par le biais de multiples mécanismes (Hebbel *et al.*, 2020).

Le screening des atteintes d'organe sera présenté dans leur ordre de responsabilité dans les décès des patients adultes.

### Les anomalies cardio-vasculaires

Ce sont les premières causes de décès chez l'adulte. Elles sont plus fréquentes chez les patients SS et S $\beta^0$  thalassémiques (Wood *et al.*, 2020).

### Hypertension pulmonaire (HTP)

Outre les mécanismes présentés ci-dessus, elle est favorisée par l'augmentation du débit cardiaque. L'hypoxie induit une prolifération de l'intima des parois vasculaires qui conjointement à des phénomènes de thromboses in situ peuvent augmenter les résistances vasculaires pulmonaires et provoquer une hypertension pulmonaire. Une hypertension post-capillaire peut être secondaire à la dysfonction diastolique, parfois associé à une fibrose myocardique. Toutefois chez l'enfant, l'hypertension pulmonaire semble surtout la conséquence de l'augmentation du débit cardiaque et les résistances vasculaires pulmonaires sont normales (Chaudry *et al.*, 2011).

Une étude pivotale chez les adultes drépanocytaires a montré que la mesure en échographie cardiaque de la fuite tricuspide (appelé dans l'étude *Tricuspid Regurgitant Jet Velocity*,

ou TRV) était très significativement associée au risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de décès (Gladwin *et al.*, 2004). La valeur prédictive positive de la mesure du TRV pour diagnostiquer une HTAP chez l'adulte a été remise en cause par une seconde étude, qui a montré que seulement 25 % des patients drépanocytaires adultes ayant un TRV  $\geq 2,5$  m/s avaient une confirmation d'HTAP lors d'un cathétérisme droit (Parent *et al.*, 2011).

Etant donné l'invasivité d'un cathétérisme cardiaque chez l'enfant, il n'existe pas d'étude qui établisse la valeur prédictive positive de la mesure par échographique cardiaque du TRV sur l'existence d'une HTP. Dans une méta-analyse utilisant un seuil de TRV à 2,5 m/s, 21 % (17-26 %) des enfants et des adolescents ont été considérés comme ayant une pression artérielle systolique pulmonaire (PASP) élevée. Après ajustement pour le sexe, le génotype, le taux d'Hb, le traitement par hydroxyurée, le pays et l'année de publication, l'âge est resté le seul facteur positivement associé à une PASP élevée (Caughey *et al.*, 2015). L'influence de l'hémolyse sur la survenue d'une HTP chez l'enfant a été démontrée dans plusieurs études (Minniti *et al.*, 2009 ; Halphen *et al.*, 2014). La désaturation en oxygène de l'hémoglobine est fréquemment signalée chez les enfants drépanocytaires, en particulier la nuit et après l'exercice, mais l'association avec une HTP élevée est plus controversée (Minniti *et al.*, 2009 ; Campbell *et al.*, 2009).

Contrairement aux adultes, l'augmentation de la TRV chez les enfants atteints drépanocytaires n'a pas été, jusqu'à présent, associée à une augmentation de la mortalité ultérieure. Néanmoins, une étude menée auprès de 160 patients âgés de 3 à 20 ans a montré que l'élévation de la TRV au départ était associée à une augmentation de 4,4 fois de la probabilité d'un déclin de 10 % ou plus de la distance de marche de 6 minutes standardisée pour l'âge, sur une période médiane de 22 mois (Gordeuk *et al.*, 2011). Cependant, l'évaluation de l'HTP ne doit pas être basée sur une seule évaluation de la TRV. En effet, dans une cohorte de suivi de 120 enfants drépanocytaires, une amélioration sans explication claire a été observée sur une période de  $15 \pm 9$  mois chez la moitié des patients (Hebson *et al.*, 2015).

Un arbre directionnel de conduite à tenir pour le dépistage de l'HTP chez l'enfant drépanocytaire est donné Figure 1 (Yawn *et al.*, 2014 ; Allali *et al.*, 2021).

### Dépistage

Les recommandations américaines sont de réaliser une échocardiographie lorsque les symptômes sont évocateurs d'une HTP, alors que les recommandations européennes sont de contrôler annuellement la TRV chez les enfants, généralement après l'âge de 5 ans (Yawn *et al.*, 2014 ; Allali *et al.*, 2021). En cas de TRV élevé, l'estimation du risque cardio-pulmonaire nécessite un bilan global avec électrocardiographie (ECG), radiographie pulmonaire, épreuves fonctionnelles respiratoires avec mesure de la distance de marche de 6 minutes, épreuve d'effort cardio-pulmonaire, surveillance de la saturation en oxygène pendant la nuit, polysomnographie à la recherche d'apnées obstructives du sommeil et mesure des taux de peptide cérébral natriurétique (BNP) et de N terminal-proBNP.

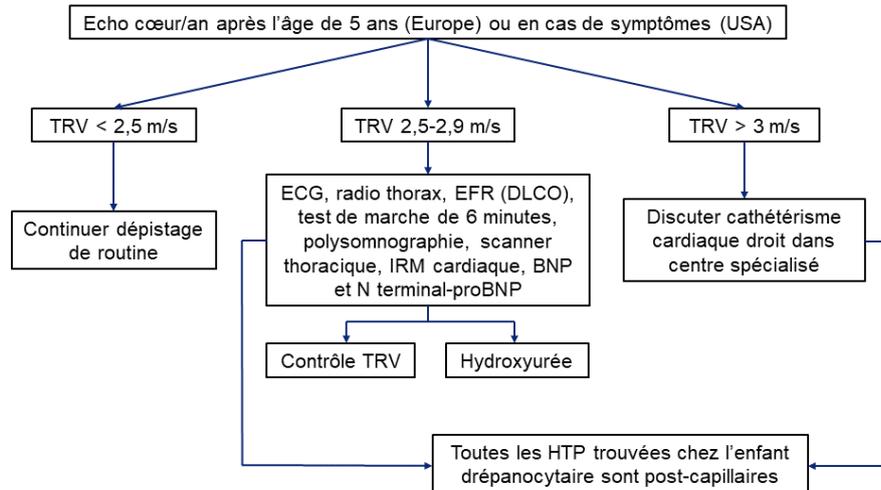


Figure 1 - Dépistage d'une hypertension pulmonaire chez un enfant drépanocytaire

BNP : *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) ou peptide natriurétique de type B/peptide cérébral natriurétique ; DLCO : diffusion à travers les poumons du monoxyde de carbone ; EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ; TRV : *tricuspid regurgitant jet velocity*.

## Dilatation des cavités cardiaques gauches

Elle est fréquente et associée à la sévérité de l'anémie et justifie une surveillance régulière (Alsaied *et al.*, 2018). Les paramètres échographiques de la fonction cardiaque sont généralement normaux.

## Ischémie myocardique

L'ischémie myocardique a été rarement rapportée chez l'enfant (de Montalmebert *et al.*, 2004 ; Wadgy *et al.*, 2018). Une série de 22 enfants présentant des douleurs thoraciques, ou des signes ECG ou échocardiographiques (dilatation ou hypokinésie du ventricule gauche), qui ont subi une tomographie par émission monophotonique, une hypoperfusion myocardique a été mise en évidence chez 8 d'entre eux. Cinq d'entre eux présentaient des symptômes cardiaques (épisodes d'insuffisance cardiaque chez trois, de fibrillation ventriculaire chez un et d'angine de poitrine chez un). Les défauts de perfusion étaient plus fréquents chez les enfants plus âgés. La perfusion myocardique a été réévaluée après six mois d'hydroxyurée chez trois patients et s'est améliorée (de Montalmebert *et al.*, 2004).

## Dépistage

Les anomalies de perfusion myocardique sont probablement sous-investiguées chez les enfants atteints de drépanocytose car la douleur thoracique est généralement attribuée à un infarctus costal. L'ECG, l'échocardiographie et les contrôles de troponine devraient être plus systématiques en cas de douleur thoracique aiguë, surtout chez les enfants plus âgés. L'IRM cardiaque peut fournir des données utiles sur la perfusion cardiaque.

## Surcharge en fer cardiaque

Le cœur ne semble pas être une cible précoce pour le dépôt de fer chez les patients transfusés chroniques atteints de drépanocytose, en particulier chez les jeunes patients, peut-être parce que dans la drépanocytose contrairement à la thalassémie, le fer est activement recyclé au cours de l'érythropoïèse (de Montalembert *et al.*, 2017).

## Atteinte respiratoire

Les complications respiratoires sont la deuxième cause de décès chez l'adulte aux USA (Hamideh et Alvarez, 2013). Il existe beaucoup de publications sur les EFR chez les enfants drépanocytaires, mais leurs résultats sont souvent contradictoires, peut-être parce que les seuils de définitions varient pour les syndromes obstructifs et restrictifs. Globalement, les syndromes obstructifs semblent prédominer chez les enfants alors que les restrictifs sont plus fréquents chez les adultes (Kambourlis, 2016). Une étude portant sur 149 enfants âgés de 6 à 19 ans, dont 139 ont été suivis de manière prospective pendant une durée médiane de 4,3 ans, a révélé que les proportions de patients présentant des profils de fonction pulmonaire de base normaux, obstructifs, restrictifs, non spécifiques et mixtes étaient respectivement de 70, 16, 7, 6 et 1 %. Une étude a montré que les épisodes de syndrome thoracique aigu sont associés à un déclin ultérieur plus important de la fonction pulmonaire (Lunt *et al.*, 2016). On a constaté que l'asthme est associé à l'apparition d'un syndrome thoracique aigu et à la douleur (Boyd *et al.*, 2006). Les questions sans réponse concernent principalement le lien entre une fonction pulmonaire anormale et des évolutions telles que que la dyspnée progressive, l'hypertension pulmonaire et la mortalité précoce (Cohen *et al.*, 2016).

### Dépistage

Il existe des controverses sur la nécessité de dépister systématiquement tous les enfants drépanocytaires par des EFR (Yawn *et al.*, 2014 ; Allali *et al.*, 2021), les partisans de ce dépistage arguant que la mise en évidence d'un schéma obstructif non diagnostiqué permettra de prévenir les crises d'asthme aiguës, réduisant ainsi le risque de syndrome thoracique aigu.

## Complications rénales

Elles sont responsables d'environ 15 % des décès chez l'adulte drépanocytaire (Habibi *et al.*, 2019). L'atteinte rénale résulte de la combinaison de deux mécanismes, l'hypoperfusion de la médulla rénale, responsable d'infarctus médullaires et de dysfonction tubulaire, et l'hyperperfusion rénale provoquant une hypertrophie des glomérules et une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG). La glomérulosclérose segmentaire focale et ses variantes sont les principales lésions glomérulaires observées dans la drépanocytose (Nath *et al.*, 2015).

La première manifestation de la drépanocytose est souvent le défaut de concentration des urines. L'énurésie, d'origine multifactorielle, concerne de nombreux enfants et n'a pas de traitement spécifique efficace à ce jour alors qu'elle peut avoir un impact psychologique sévère. L'hyperfiltration se produit très tôt, comme le montre la mesure de la clairance plasmatique du diéthylènetriaminepentaacétate (DTPA) de 99-technétium chez les nourrissons atteints âgés de 9 à 19 mois et participant à l'essai BABY HUG. Le DFG était de  $125 \pm 34$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (fourchette de 40 à 300 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) par rapport à la valeur normale publiée de  $91 \pm 18$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (fourchette de 10 à 90 % de 60 à 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pour ce groupe d'âge, et augmentait en moyenne de 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour chaque mois d'augmentation de l'âge (Ware *et al.*, 2010). Les enfants les plus hyperfiltrants ont un risque accru d'augmenter leur microalbuminurie (définie par un rapport albumine/créatinine de 30 à 300 mg/g) (Lebensburger *et al.*, 2019). Huit à 21 % des

adolescents ont un DFG < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (McPherson *et al.*, 2011). Une albuminurie peut se développer chez certains enfants. Dans une série de 410 patients âgés de 2 à 21 ans, une microalbuminurie a été trouvée chez 21 % des patients (70 % d'entre eux étaient des HbSS et des HbS/β<sup>0</sup>-thalassémiques), et une macroalbuminurie, définie par un rapport albumine/créatinine > 300 mg/g de créatinine, était présente chez 3 patients HbSS. Chez les HbSS et les HbS/β<sup>0</sup>-thalassémiques, une albuminurie anormale était associée à un âge plus avancé et à un taux d'hémoglobine de base plus faible (McPherson *et al.*, 2011)

La fonction rénale des patients atteints d'insuffisance rénale chronique peut rester stable, mais ils sont à risque d'insuffisance rénale aiguë lors d'une crise vaso-occlusive, ou d'une autre maladie concomitante.

### Dépistage

Le dépistage de la maladie rénale repose peu sur la créatinine sérique chez les enfants atteints de drépanocytose en raison de l'augmentation du DFG, de la masse musculaire souvent plus faible et de la sécrétion tubulaire accrue de créatinine (McPherson *et al.*, 2011). L'albuminurie est un bon prédicteur du risque d'insuffisance rénale chronique et peut être utilisée pour le dépistage systématique. Le National Heart Lung and Blood Institute recommande un dépistage de l'albuminurie à partir de l'âge de 10 ans pour tous les patients (Zahr *et al.*, 2019). Le gold-standard pour mesurer le DFG est la clairance de l'inuline, mais il est coûteux, et par conséquent la cystatine C et l'estimation du DFG basée sur la créatinine (équation de Schwartz utilisant la taille et la créatinine) peuvent être plus pertinentes pour le dépistage annuel (Lebensburger *et al.*, 2019). Chez les enfants, il faut se rappeler qu'un DFG normal est alarmant puisqu'il devrait être élevé.

### Les complications cérébrales

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont responsables d'environ 12 % des décès survenus chez les adultes aux USA (Elmariah *et al.*, 2014). Une étude française les place en troisième cause de décès chez les enfants drépanocytaires (Desselas *et al.*, 2020).

L'argumentaire concernant ces complications figure dans un chapitre dédié.

Nous reprendrons ici simplement les recommandations de dépistage de ces complications.

### Dépistage

Le cerveau est probablement le seul organe pour lequel des mesures préventives ont montré leur efficacité à empêcher la détérioration. L'échodoppler transcrânien (EDTC) est un outil très simple pour mesurer la vitesse d'écoulement dans les grandes artères intracrâniennes du cercle de Willis, où une sténose ou des turbulences d'écoulement peuvent induire une accélération locale. Ainsi, les enfants peuvent être stratifiés à un risque faible, intermédiaire ou élevé d'AVC en fonction de vitesses normales, conditionnelles ou anormales, respectivement (Adams *et al.*, 1992). Adams *et al.* ont montré en 1992 que les enfants dont la vitesse moyenne en fonction du temps (TAMV – *Time-Averaged Mean Maximum Velocity*) mesurée dans l'artère carotide interne distale ou l'artère cérébrale moyenne était supérieure à 200 cm/s avaient un risque d'AVC six fois plus élevé que les enfants présentant des vitesses cérébrales normales (TAMV < 170 cm/s) (Adams *et al.*, 1992). Lorsque les vitesses sont normales, la recommandation usuelle chez les enfants atteints d'HbSS et d'HbS/β<sup>0</sup>-thalassémie est un dépistage annuel par EDTC entre 2 et au moins 16 ans (Yawn *et al.*, 2014). Le groupe d'experts réuni pour les PNDIS actuel a recommandé de commencer les EDTC dès 18 mois, avec étude des artères carotides internes à l'étage cervical abordées par voie sous-mandibulaire (Verlhac *et al.*, 2014). L'EDTC conditionnel est une catégorie intermédiaire qui justifie des contrôles répétés et des investigations supplémentaires, car une conversion en EDTC anormal peut se produire (Hankins *et al.*, 2008). Des vitesses de flux sanguin très basses < 70 cm/s suggèrent une démodulation post-sténotique ou une artériopathie quasi-occlusive (Lee *et al.*, 2004). Enfin, des vitesses élevées (> 160 cm/s)

dans la partie extracrânienne de l'artère carotide interne sont également associées à un risque accru d'accident vasculaire cérébral, notamment chez les patients qui ne présentent pas de vasculopathie artérielle intracrânienne (Bernaudin *et al.*, 2015), mais il n'existe à ce jour aucune recommandation claire sur la stratégie à utiliser. Notre recommandation est d'utiliser la même stratégie pour les anomalies intracrâniennes et extracrâniennes. L'EDTC peut détecter des altérations du flux sanguin avant l'apparition d'anomalies par IRM/angiographie par résonance magnétique (ARM), ce qui permet une prise en charge précoce à un stade où l'aggravation peut être atténuée (Mirre *et al.*, 2010). L'IRM/ARM est recommandée chez les enfants dont les résultats de l'EDTC sont conditionnels et chez les enfants dont l'évaluation de l'EDTC est incomplète, ce qui est généralement dû à l'absence de fenêtre osseuse mais peut aussi être lié à une occlusion artérielle sous-jacente (Brousse *et al.*, 2015). En 2014, un groupe d'experts n'a pas recommandé l'IRM systématique chez les enfants asymptomatiques atteints d'HbSS et d'HbS/ $\beta^0$ -thalassémie (Yawn *et al.*, 2014). Cependant, l'IRM cérébrale peut révéler des anévrysmes ou des infarctus cérébraux silencieux qui sont associés à une diminution des fonctions cognitives. Certaines études recommandent de faire une IRM cérébrale chez tous les enfants d'âge scolaire au moins une fois (DeBaun *et al.*, 2014). Nous recommandons de faire une IRM cérébrale après l'entrée au CP, vers 6 ans, afin de pouvoir mettre en place des mesures de soutien en présence d'infarctus cérébral silencieux (Allali *et al.*, 2021).

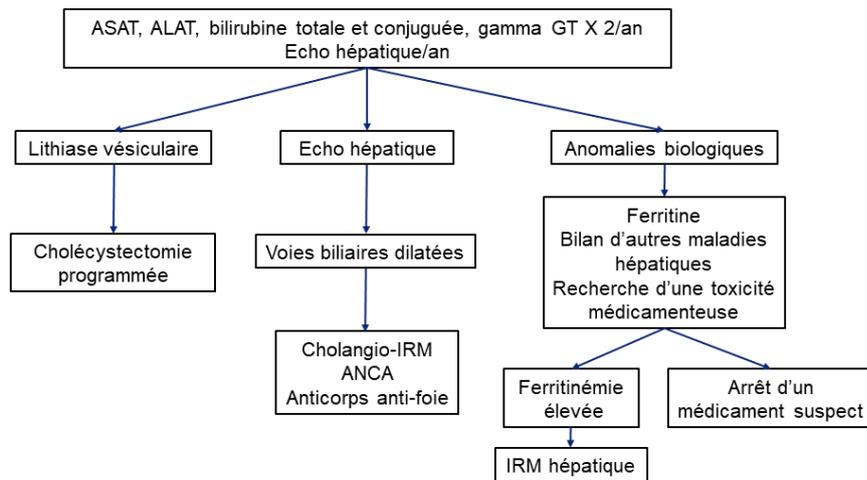
## Les complications hépato-biliaires

Leur prévalence chez l'adulte drépanocytaire est d'environ 10 %, elles y sont responsables d'environ 7 % des décès (Habibi *et al.*, 2019). Un chapitre de l'argumentaire est dédié à ces complications chez l'enfant drépanocytaire et nous limitons ici à un résumé de cet argumentaire. Les complications hépatiques sont les crises vaso-occlusives hépatiques, la cholestase intra-hépatique, la séquestration hépatique, les hépatites virales, la surcharge en fer, la toxicité médicamenteuse et les hépatites auto-immunes. Les complications biliaires sont la lithiase et la cholangiopathie (Allali *et al.*, 2019 ; Lacaille et Allali, 2020).

Nous reprendrons ici simplement les recommandations de dépistage de ces complications

### Dépistage

Il n'existe pas de consensus international sur la nécessité de faire ou non une échographie abdominale annuelle afin de dépister les lithiases vésiculaires (Goodwin *et al.*, 2017 ; Allali *et al.*, 2019). Un consensus professionnel européen fort conseille de faire une échographie abdominale annuelle à partir de l'âge de 5 ans, et de proposer une cholécystectomie en cas de lithiase vésiculaire même chez les patients asymptomatiques (de Montalembert *et al.*, 2011 ; Goodwin *et al.*, 2017). Le contrôle biologique de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine totale et conjuguée, gamma-glutamyltransférase ou gamma-GT) est proposé deux fois par an. La mise en évidence de voies biliaires dilatées doit amener à faire une cholangiographie-IRM, et à rechercher une hypergammaglobulinémie et des anticorps anti-hépatiques pour éliminer une hépatite auto-immune. Une mesure annuelle de la concentration hépatique en fer par IRM est recommandée chez les enfants polytransfusés âgés de plus de 5 ans. Enfin, les enfants doivent être vaccinés contre l'hépatite B (Lacaille et Allali, 2020).



D'après Lacaille et Allali, 2020

Figure 2 - Complications hépatiques chez l'enfant drépanocytaire

## Les complications ophtalmologiques

La prévalence de la rétinopathie a été estimée à 24 % chez les patients adultes HbSS et HbS/ $\beta^0$  contre 61 % chez les patients HbSC et HbS/ $\beta^+$  (Van Beers *et al.*, 2008). La rétinopathie est d'abord non proliférative. Les patients sont généralement asymptomatiques à ce stade, après quoi une néovascularisation se développe, ce qui entraîne un risque de perte de vision due à une hémorragie du vitré ou à un décollement de la rétine. Une étude rétrospective portant sur 263 enfants atteints de drépanocytose a révélé une rétinopathie proliférative dans 7 cas (2,7 %), dont six patients HbSC, à un âge médian de 13,7 ans (fourchette de 9 à 18 ans), un patient HbSS âgé 16 ans (Gill et Lam, 2008). Plus récemment, une prévalence élevée d'atrophie rétinienne maculaire temporale a été rapportée chez les patients drépanocytaires, y compris chez les enfants, ce qui peut avoir des conséquences directes sur la fonction visuelle avec une altération de la capacité de vision des couleurs et de la sensibilité au contraste, même lorsque l'acuité visuelle est préservée (Martin *et al.*, 2017).

### Dépistage

Les stratégies de prévention semblent efficaces pour prévenir la perte visuelle, et il existe un consensus universel pour recommander que les enfants drépanocytaires soient régulièrement dépistés pour la rétinopathie par un examen de fond d'œil dilaté, en commençant plus tôt chez les enfants HbSC que chez les enfants HbSS (Yawn *et al.*, 2014 ; de Montalembert *et al.*, 2011 ; Gill et Lam, 2008). Neuf et 13 ans ont été proposés pour commencer le contrôle systématique chez les enfants HbSC et HbSS, respectivement (Van Beers *et al.*, 2008). Un dépistage dès l'âge de 6 ans a été proposé pour dépister une atrophie rétinienne temporale (Martin *et al.*, 2017). Un simple contrôle annuel est recommandé pour les enfants présentant une rétinopathie non proliférante, et la photocoagulation au laser est généralement proposée aux enfants présentant une rétinopathie proliférante sévère.

## Hanches

On estime que 30 à 50 % des adultes atteints de drépanocytose développeront une ostéonécrose de la tête fémorale (De Luna *et al.*, 2018 ; Adesina et Neumayr, 2019).

Dans une étude portant sur 2590 adultes et enfants de plus de 5 ans, suivis dans les années 1980 pendant une moyenne de 6 ans, environ 10 % des patients présentaient une ostéonécrose de tête fémorale à l'inclusion à l'inclusion. La prévalence pour les patients âgés de 5 à 9 ans, 10 à 14 ans et 15 à 24 ans était respectivement de 1,3 %, 4,6 % et 8,2 %. Les patients HbSS et ceux ayant une  $\alpha$ -thalassémie ont un risque accru d'ostéonécrose de tête fémorale (Milner *et al.*, 1991).

### Dépistage

Il a été démontré qu'un traitement précoce, qu'il soit conservateur ou opératoire, peut conduire à de bons résultats fonctionnels avec 75 % de hanches congruentes à la maturité squelettique (Mallet *et al.*, 2018). Un diagnostic précoce est donc nécessaire. Il existe un consensus pour rechercher une nécrose avasculaire chez tous les enfants atteints de drépanocytose et souffrant de douleurs intermittentes ou chroniques de la hanche, en procédant à une anamnèse et à un examen physique, à une radiographie et à une IRM, si nécessaire. L'avis du service d'orthopédie doit être requis (Yawn *et al.*, 2014). L'ostéonécrose de tête fémorale au stade pré-collapsus est cependant longtemps asymptomatique, ce qui a conduit un groupe d'experts français à recommander une radiographie systématique des hanches après l'âge de 6 ans, avec des contrôles tous les un à trois ans (Allali *et al.*, 2021).

## En résumé

Le dépistage des complications repose sur :

**Un examen clinique, une mesure de la saturation en oxygène par oxymètre de pouls, et une reprise des évènements passés**

**Un bilan sanguin et urinaire annuel**

Hémogramme avec numération des réticulocytes et dosage de l'hémoglobine fœtale, la ferritine (avec systématiquement une mesure de la CRP)

Calcémie, phosphorémie, CRP, phosphatases alcalines, ionogramme sanguin, bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée, TP), sérologie érythrovirus (parvovirus B19) jusqu'à positivation, dosage des anticorps anti-HbS pour vérifier l'efficacité de la vaccination, microalbuminurie, dosage vitamine D

Recherche d'agglutinines irrégulières, des sérologies VIH et VHC pour les enfants transfusés hors de France (le bilan annuel permet une réévaluation du dossier transfusionnel)

**Et des examens d'imagerie**

Ils sont détaillés dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Recommandations de dépistage aux USA et en Europe (Yawn *et al.*, 2014 ; ENERCA/de Montalembert *et al.*, 2011 ; consensus d'experts français)

Organe	Outils de dépistage	Recommandations aux USA	Recommandations en France	Niveau de preuve chez l'enfant
<b>Cardiovasculaire</b>				
Hypertension pulmonaire	TRV sur l'écho cœur	Si symptômes ou signes évocateurs	Après l'âge de 5 ans Puis tous les 2-3 ans	Faible
Ischémie myocardique	ECG	Si symptômes ou signes évocateurs	Si symptômes ou signes évocateurs, considérer une IRM cardiaque	Faible
<b>Poumons</b>	EFR +/- DLCO et épreuve de marche	Si symptômes ou signes évocateurs	Après l'âge de 5 ans, puis en fonction du contexte	Faible
<b>Reins</b> Insuffisance rénale	Tension artérielle Microalbuminurie/Albuminurie	Systématique	Systématique/an à partir de 5 ans	Fort
<b>Cerveau</b>				
Vasculopathie	EDTC	Annuel entre les âges de 2 à 16 ans	Annuel entre les âges de 18 mois et 16 ans	Fort
Infarctus silencieux	IRM/ARM cérébrale	Pas systématique	Systématique après l'âge de 5-6 ans Puis tous les 3 à 5 ans	Faible
<b>Foie</b>				
Lithiase vésiculaire	Echo hépatique	Pas systématique	Systématique/an après l'âge de 5 ans	Faible
Surcharge en fer	Ferritine Concentration en fer à l'IRM	Systématique chez les patients multitransfusés	Systématique chez les patients multitransfusés	Fort
<b>Œil</b> Rétinopathie	FO œil dilaté	Systématique après l'âge de 10 ans	Systématique après l'âge de 10 ans (6 ans pour certains experts)	Fort
<b>Hanche</b> Ostéonécrose de la tête fémorale	Radio IRM si indiquée	Chez les patients avec douleur de hanche	Systématique après l'âge de 6 ans, selon la clinique	Intermédiaire

Tableau 2 - Liste établie par le consensus du PNDS

Organe	Outils de dépistage	Calendrier
<b>Cardiovasculaire</b>		
Hypertension pulmonaire	TRV sur l'écho cœur	Après l'âge de 5 ans Puis tous les 2-3 ans
Ischémie myocardique	ECG	Si symptômes ou signes évocateurs, considérer une IRM cardiaque
<b>Poumons</b>	EFR +/- DLCO et épreuve de marche	Après l'âge de 5 ans, puis en fonction du contexte
<b>Reins</b> Atteinte rénale	Tension artérielle Microalbuminurie/créatininurie sur 1 miction. Si anormal, contrôler le rapport sur la première miction (au lever). Si atteinte confirmée, rechercher mutation APOL1 (biologie moléculaire)	Systematique/6 à 12 mois à partir de 5 ans
<b>Cerveau</b>		
Vasculopathie	Doppler transcrânien et cervical	Annuel entre les âges de 18 mois à 16 ans chez les patients SS et S/ $\beta^0$ thalassémiques
Infarctus silencieux et vasculopathie	IRM/ARM cérébrale et cervicale	Systematique après l'âge de 5-6 ans chez les patients SS et S/ $\beta^0$ thalassémiques Puis tous les 3 à 5 ans
<b>Foie</b>		
Lithiase vésiculaire	Echo hépatique	Systematique/an après l'âge de 5 ans
Surcharge en fer	Ferritine Concentration en fer à l'IRM hépatique	Systematique / an chez les patients multitransfusés
<b>Œil</b> Rétinopathie	FO œil dilaté	Systematique à partir de l'âge de 10 ans (6 ans pour les formes SC pour certains experts) Annuel
<b>Hanche</b> Ostéonécrose de la tête fémorale	Radiographie simple : bassin (face + Lauenstein) IRM si indiquée	Systematique après l'âge de 6 ans, puis selon la clinique

## Références bibliographiques

Adams R, McKie V, Nichols F, *et al.* The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 605-610.

Adesina OO, Neumayr LD. Osteonecrosis in sickle cell disease: an update on risk factors, diagnosis, and management. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ* 2019; 1: 351-358.

Allali S, de Montalembert M, Brousse V, *et al.* Hepatobiliary complications in children with Sickle cell disease a retrospective review of medical records of 616 patients. *J Clin Med* 2019; 8: 1481.

Allali S, Taylor M, Brice J, de Montalembert M. Chronic organ injuries in children with sickle cell disease. *Haematologica* 2021; 106: 1535-1544.

Alsaied T, Niss O, Powell AW, *et al.* Diastolic dysfunction is associated with exercise impairment in patients with sickle cell anemia. *Pediatr. Blood Cancer* 2018; 65: e27113.

Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, *et al.* Chronic acute anemia and extracranial internal carotid stenosis are risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *Blood* 2015; 125: 1653-1661.

Boyd JH, Moinuddin A, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell disease. *Blood* 2006; 108: 2923-2927.

Brousse V, Kossorotoff M, de Montalembert M. How I manage cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2015; 170: 615-625.

Campbell A, Minniti CT, Nouriae M, *et al.* Prospective evaluation of haemoglobin oxygen saturation at rest and after exercise in paediatric sickle cell disease patients. *Br J Haematol* 2009; 147: 352-359.

Caughey MC, Poole C, Ataga KL, Hinderlinter AL. Estimated pulmonary artery systolic pressure and sickle cell disease: a meta-analysis and systematic review. *Br J Haematol* 2015; 170: 416-424.

Chatuverdi S, Ghafuri DL, Jordan N, *et al.* Clustering of end-organ disease and earlier mortality in adults with sickle cell disease: a retrospective-prospective cohort study. *Am J Hematol.* 2018; 93: 1153-1160.

Chaudry RA, Cikes M, Karu T, *et al.* Paediatric sickle cell disease: pulmonary hypertension but normal vascular resistance. *Arch Dis Child* 2011; 96: 131-136.

Cohen RT, Strunk RC, Rodeghier M, *et al.* Pattern of lung function is not associated with prior or future morbidity in children with sickle cell anemia. *Ann Am Thor Soc* 2016; 13: 1314-1323.

De Luna G, Ranque B, Courbebaisse M, *et al.* High bone mineral density in sickle cell disease: Prevalence and characteristics. *Bone* 2018; 110: 199-203.

De Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, Rees D, Gulbis B. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complication of sickle cell disease in children. *Am J Hematol.* 2011; 86: 72-75.

De Montalembert M, Maunory C, Acar P, *et al.* Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease. *Arch. Dis. Child.* 2004, 89, 359-362.

De Montalembert M, Ribeil JA, Brousse V, *et al.* Cardiac iron overload in chronically transfused patients with thalassemia, sickle cell anemia, or myelodysplastic syndrome. *PLoS One* 2017; 12: e0172147.

De Montalembert M, Tshilolo L, Allali, S. Sickle cell disease: a comprehensive program of care from birth. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019, 490-495.

DeBaun MR. Perspective: thinking beyond survival. *Nature* 2014, 515, 7526.

DeBaun M, Gordon RC, McKinstry MJ, *et al.* Controlled trial of transfusions for silent infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 699-710.

Desselas E, Thuret I, Kaguelidou F, *et al.* Mortality in children with sickle cell disease in mainland France from 2000 to 2015. *Haematologica* 2020; 105(9):e440-443.

El Hoss S, El Nemer W, Rees DC. Precision medicine and sickle cell disease. *Hemasphere* 2022; 6: e762.

Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, *et al.* Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol.* 2014; 89: 530-535.

Gill HS, Lam WC. A screening strategy for the detection of sickle cell retinopathy in pediatric patients. *Can J Ophthalmol* 2008; 43: 188-191.

Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, *et al.* Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886-895.

Goodwin EF, Partain PI, Lebensburger JD, Fineberg NS, Howard TH. Elective cholecystectomy reduces morbidity of cholelithiasis in pediatric sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: 113-120.

Gordeuk VR, Minniti CP, Nouraie, M, *et al.* Elevated tricuspid regurgitant velocity and decline in exercise capacity over 22 months of follow up in children and adolescents with sickle cell disease. *Haematologica* 2011; 96: 33-40.

Habibi A, Ngo S, Audureau E, *et al.* Causes of death in 198 sickle cell adult patients: old and new trends. In 61th ASH Annual Meeting and exposition, Orlando, Florida, USA, December 7-10, 2019; Abstract number 1031.

Halphen I, Elie C, Brousse V, *et al.* Severe Nocturnal and Postexercise hypoxia in children and adolescents with sickle cell disease. *PLoS One*, 2014; 9: e97462.

Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease mortality in the United States. *Pediatr. Blood Cancer* 2013; 60: 1482-1486.

Hankins JS, Fortner GL, McCarville MB, *et al.* The Natural history of conditional transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Br J Haematol* 2008; 142: 94-99.

Hebbel RP, Belcher JD, Vercelloti GM. The multifaceted role of ischemia/reperfusion in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 2020; 130: 1062-1072.

Hebson C, New T, Record E, *et al.* Elevated tricuspid regurgitant velocity as a marker for pulmonary hypertension in children with sickle cell disease: less prevalent and predictive than previously thought? *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37: 134-139.

Kambourlis AC Lung function in sickle cell disease: an elusive relationship. *Pediatric Pulmonology* 2016; 51: 665-667.

Lacaille F, Allali S. Maladie du foie et des voies biliaires. *In : La drépanocytose de l'enfant et de l'adolescent.* Elsevier Masson Paris 2020, pp 151-157.

Lanzkron S, Carroll CP, Haywood Jr C. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: US., 1979-2005. *Public Health Reports* 2013; 128: 110-116.

Lebensburger JD, Aban I, Pernel B, *et al.* Hyperfiltration during early childhood precedes albuminuria in pediatric sickle cell nephropathy. *Am J Hematol* 2019; 94: 417-423.

Lee YS, Jung KH, Roh JK. Diagnosis of Moya-Moya disease with transcranial Doppler sonography: correlation study with magnetic resonance angiography. *J Neuroimaging* 2004; 14: 319-323.

Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N *et al.* Estimated life expectancy and income of patients with sickle cell disease compared with those without sickle cell disease. *JAMA Network Open* 2019; 2(11): e1915374.

Lunt A, McGhee E, Sylvester K, *et al.* Longitudinal assessment of lung function in children with sickle cell disease. *Pediatric Pulmonology* 2016; 51: 717-723.

Mallet C, Abitan A, Vidal C, *et al.* Management of osteonecrosis of the femoral head in children, with sickle cell disease: results of conservative and operative treatments at skeletal maturity. *J Child Orthop* 2018; 12: 47-54.

Martin GC, Denier C, Zambrowski O, *et al.* Visual function in asymptomatic patients with homozygous sickle cell disease and temporal macular atrophy. *JAMA Ophthalmology* 2017; 135: 1100-1105.

McPherson M, Jabbar SF, Osunkwo I, *et al.* Chronic kidney disease and albuminuria in children with sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2628-2633.

Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, *et al.* Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 1991; 325: 1476-1481.

Minniti CP, Sable C, Campbell A, *et al.* Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin desaturation. *Haematologica* 2009; 94: 340-347.

Mirre E, Brousse V, Berteloot L, *et al.* Feasibility and efficacy of chronic transfusion for stroke prevention in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2010; 84: 259-265.

Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 161-171.

Parent F, Bachir D, Inamo J, *et al.* A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 44-53.

Van Beers EJ, van Tuijn CF, Mac Gillavry MR *et al.* Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. *Haematologica* 2008; 93: 757-760.

Verlhac S, Balandra S, Cussenot J, *et al.* Extracranial arteriopathy in stroke-free children with sickle cell anemia: detection by submandibular Doppler sonography. *Pediatr. Radiol* 2014; 44: 587-596.

Wadgy R, Suliman H, Bamashmose B, *et al.* Subclinical myocardial injury during vaso-occlusive crisis in pediatric sickle cell disease. *Eur J Pediatr.* 2018; 177: 1745-1752.

Ware RE, Rees RC, Sarnaik AA, *et al.* Renal function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *J Pediatr* 2010; 156: 66-70.

Wood KC, Gladwin MT, Straub AC. Sickle cell disease: at the crossroads of pulmonary hypertension and diastolic heart failure. *Heart* 2020; 106: 562-568.

Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, *et al.* Management of sickle cell disease. Summary of the 2014 Evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014; 312: 1033-1048.

Zahr RS, Rampersaud E, Kang G, *et al.* Children with sickle cell anemia and APOL1 genetic variants develop albuminuria early in life. *Haematologica* 2019; 104: e385.

## 2 Argumentaire Supplémentations en oligoéléments et en vitamines

Membre du groupe responsable : Pr Mariane de Montalembert

**Mots-clés** : acide folique, zinc, vitamine D

Les suppléments en oligo-éléments et alimentaires usuellement proposés sont l'acide folique, le zinc, la vitamine D. Une supplémentation martiale n'est pas recommandée en l'absence d'une carence avérée.

### Supplémentation en acide folique (vitamine B9)

L'acide folique est nécessaire à la synthèse de l'ADN et à l'érythropoïèse. Une carence en acide folique entraîne une anémie mégaloblastique. Une supplémentation en acide folique est recommandée dans toutes les anémies hémolytiques afin de favoriser la réponse érythropoïétique pour remplacer les hématies hémolysées. En outre, une carence en acide folique peut s'accompagner d'un taux sérique élevé d'homocystéine qui pourrait contribuer aux dommages endothéliaux et aux complications thrombotiques de la drépanocytose (Azzam *et al.*, 2019). Un taux sérique d'acide folique supérieur à 3 ng/ml et une concentration intra-érythrocytaire supérieure à 140 ng/ml sont considérés comme témoigner de stocks suffisants en acide folique (Dixit *et al.*, 2018). L'hypothèse est qu'un turn-over accéléré en cas d'hémolyse chronique doit amener à prescrire un supplément en acide folique. La recommandation internationale est de prescrire 1 mg d'acide folique/jour aux patients atteints d'une anémie hémolytique, mais il existe très peu d'études sur la nécessité et la posologie optimale de ce traitement.

Tableau 1 - Supplémentation en acide folique

Auteurs	Population	Intervention	Paramètres étudiés	Résultats	Commentaires
Rabb <i>et al.</i> , 1983	117 enfants SS 6 mois-4 ans	Essai double aveugle randomisé : folates : 5 mg/j contre placebo, durée 1 an	Chez 80 patients : Folates sériques à l'inclusion, 6 et 12 mois Hb à 1 an	Pas de folates < 5 µg/l à 1 an dans le groupe traité contre 15/39 (39 %) dans le groupe placebo Taux d'Hb à 1 an : pas différents dans les 2 groupes	Risque élevé de biais au niveau de la randomisation et résultats incomplets Niveau de preuve faible
Nguyen <i>et al.</i> , 2017	72 enfants (69 SS, 3 S/β <sup>0</sup> thal) 1-24 ans	Supplémentation en acide folique puis arrêt de la supplémentation	Chez 51 patients : - Hb et réticulocytes - Folates intra-érythrocytaires	Pas de différence avant et après l'arrêt de la supplémentation Toutes les valeurs de folates normales	96 % des patients sous hydroxyurée

Auteurs	Population	Intervention	Paramètres étudiés	Résultats	Commentaires
Azzam <i>et al.</i> , 2019	Enfants SDM 7 ± 4 ans Phase 1 : 119 Phase 2 : 127	Acide folique Phase 1 : 1 à 5 mg/jour Phase 2 : 1 mg/j	Folates sériques	Phase 1 : taux > 40 nmol/l chez 93 % des patients Phase 2 : taux 42 ± 4 nmol/l	22 patients en échanges transfusionnels mensuels
Nnajekwu <i>et al.</i> , 2021	50 enfants SS, 11 ± 4 ans	Acide folique : 5 mg/j	Folates intra-érythrocytaires - pendant anémie aiguë - pendant CVO	Anémie aiguë : 3/15 (20 %) en carence CVO : 1/30 (3 %) en carence	Pas de taux basal
Williams <i>et al.</i> , 2021	11 enfants (8 SS, 2 SC, 1 S/β <sup>0</sup> thal) Age médian (IQR) 14 (7, 18) ans	Acide folique : 1 mg/j	Folates totaux	Taux de 3 à 27 fois au-dessus du seuil de carence (10 nmol/l) et 64 % enfants avec taux très élevés (> 45,3 nmol/l)	

CVO : crise vaso-occlusive ; Hb : hémoglobine ; SDM : syndrome drépanocytaire majeur.

Au total, une recommandation de supplémentation de 1 mg par jour est suffisante, sa nécessité n'étant pas formellement démontrée. Une seule étude est en faveur de son utilité chez l'enfant drépanocytaire puisque qu'elle relate des carences lors des crises douloureuses. Considérant que la présentation actuelle est un comprimé à 5 mg, les prescriptions usuelles de 1 cp/jour, 10 jours par mois, ou un cp un jour /deux, ou 1/2 cp par jour sont suffisantes.

### Références bibliographiques/Acide folique

Azzam M, Attalla S. Serum Folate Levels in Patients with Chronic Hemolytic Anemia on Regular Folic Acid Supplementation Before and After Dose Modification. *Indian Pediatrics* 2019; 56: 845-848.

Dixit R, Nettem S, Madan SS, *et al.* Folate supplementation in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 16: 3(3):CD011130.

Nguyen GT, Lewis A, Goldener C, *et al.* Discontinuation of folic acid supplementation in young patients with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39: 470-472.

Nnajekwu UC, Nnajekwu CO, Onukwuli VO, *et al.* Relationship between disease severity and folate status of children with sickle cell anaemia in Enugu, South East Nigeria. *Afr Health Sci* 2021; 21: 759-764.

Rabb LM, Grandison Y, Mason K, Hayes RJ, Serjeant B, Serjeant GR. A trial of folate supplementation in children with homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol.* 1983; 54:589-594.

Williams BA, Mayer C, McCartney H, *et al.* Detectable Unmetabolized Folic Acid and Elevated Folate Concentrations in Folic Acid-Supplemented Canadian Children With Sickle Cell Disease. *Front Nutr.* 2021 Apr 21;8:642306.

## Supplémentation en zinc

Le zinc est nécessaire pour la croissance, le développement sexuel, et les défenses immunitaires (Schimmel *et al.*, 2016). En outre, dans la drépanocytose le zinc pourrait avoir un effet anti-oxydant (Nagalla *et al.*, 2018), et un effet anti-falcification en agissant sur le calcium lié à la membrane des globules rouges (Martyres *et al.*, 2016). L'apport nutritionnel recommandé chez l'enfant est de 7 mg (nourrissons) à 10 mg (grands enfants) par jour. Il existe des suppléments, le plus fréquemment utilisé étant le sulphate de zinc.

Plusieurs articles ont rapporté la fréquence d'une carence en zinc chez les patients drépanocytaires, généralement expliquée par une fuite urinaire excessive de zinc liée à la tubulopathie drépanocytaire, fuite urinaire exacerbée lors des crises douloureuses car elles pourraient libérer le zinc intra-osseux (Karayalcin *et al.*, 1979 ; Schimmel *et al.*, 2016 ; Kudirat *et al.*, 2019 ; Martyres *et al.*, 2016). Cependant, le zinc est essentiellement intracellulaire et des taux plasmatiques bas ne signifient pas forcément une carence en zinc (Swe *et al.*, 2013). En outre, l'hémolyse relargue le zinc intra-érythrocytaire, réduisant la capacité du dosage plasmatique du zinc à diagnostiquer une carence en zinc (Zemel *et al.*, 2002). Miranda *et al.* ont fait une revue de la littérature en 2022 où les papiers convergent sur la fréquence d'une carence en zinc chez les enfants drépanocytaires, mais à partir de dosages plasmatiques, donc de mauvais reflets du stock de l'organisme. Les études de corrélation entre la zincémie et la sévérité de la maladie (Martyres *et al.*, 2016) ont la même difficulté. L'impact possible d'une supplémentation en zinc a été proposé sur 3 types de symptômes : les crises vaso-occlusives (Gupta et Chaubey, 1995), la prévention des infections sévères (Nanamzzi *et al.*, 2023), et la croissance chez les enfants pré-pubertaires (Zemel *et al.*, 2002). Une revue Cochrane en 2013 avait été dédiée à cette recherche (Swe *et al.*, 2013).

Tableau 2 - Supplémentation en zinc

Auteur	Population	Intervention	Paramètre étudié	Résultats	Commentaires
<b>Prévention des crises douloureuses</b>					
Gupta et Chaubey, 1995	130 enfants SS 12-19 ans	Essai en double aveugle randomisé : Sulphate de zinc (220 mg x 3/j) vs placebo 1,5 an	Crises vaso-occlusives	Diminution du nombre moyen de crises/patient dans le groupe supplémenté : 2,46 +/- 1,04 vs 5,29 +/- 2,58 (p < 0.025 ; IC 95 % de la différence entre les groupes : 1,98, 3,42)	Impossible de savoir si les groupes étaient comparables au départ Pas d'écart-type pour le nombre de crises Faible niveau de preuve
Martyres <i>et al.</i> , 2016	91 enfants, 59 % SS, 24 % SC, 8 % S/β <sup>0</sup> thal,		Zincémie	32/86 (32 %) carence en zinc : 17/86 (20 %) : taux bas	

Auteur	Population	Intervention	Paramètre étudié	Résultats	Commentaires
	5 % S/β <sup>+</sup> thal, 2 à 18 ans			Déficit et taux bas associés au nombre de crises douloureuses à domicile (p = 0,001)	
<b>Prévention des infections</b>					
Namazzi <i>et al.</i> , 2023	252 enfants SS ougandais 1-4,99 ans	Essai en double aveugle randomisé : Zinc : 10 mg/j contre placebo, Durée 1 an	Infections sévères	Pas de différence entre les bras	Persistance d'une carence en zinc chez 41 % des enfants traités
<b>Rôle sur la croissance</b>					
Zemel <i>et al.</i> , 2002	42 enfants SS 7,1 ± 1,6 ans prépubères	Groupes parallèles : Acétate de zinc 10 mg/j vs Placebo 1 an	Croissance	A 1 an, augmentation significativement supérieure dans le groupe traité de la taille, la taille assise et du périmètre brachial	

Au total, une supplémentation quotidienne en zinc (10 mg de zinc/élément) peut être proposée en période prépubertaire car elle aurait un bénéfice sur la croissance staturo-pondérale. En pratique, on trouve le zinc en pharmacie sous forme de gluconate de granions de zinc (ampoule de 2 ml contenant 15 mg) et de Rubozinc (gélule à 15 mg).

### Références bibliographiques/Zinc

Gupta VL, Chaubey BS. Efficacy of zinc therapy in prevention of crisis in sickle cell anemia: a double blind, randomized controlled clinical trial. *J Assoc Physicians India* 1995;43: 467-469.

Karayalcin G, Lanzkowsky P, Kazi AB. Zinc deficiency in children with sickle cell disease. *The American journal of pediatric hematology/oncology* 1979; 1(3): 283-4.

Kudirat AA, Shehu UA, Kolade E, Ibrahim M. Serum zinc level during and after acute painful episodes in children with sickle cell anemia at the aminu kano teaching hospital, Kano, Northern Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2019; 22: 16-23.

Martyres DJ, Vijenthira A, Barrowman N, *et al.* Nutrient insufficiencies/deficiencies in children with sickle cell disease and its association with increased disease severity, *Pediatr. Blood Cancer* 2016; 63: 1060-1064.

Miranda CTOF, Vermeulen-Serpa KM, Pedro ACC, Brandão-Neto J, Vale SHL, Figueiredo MS. Zinc in sickle cell disease: A narrative review. *J Trace Elem Med Biol.* 2022 Jul;72:126980.

Nagalla S, Ballas SK. Drug for preventing red cell dehydration in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 19;10(10):CD003426.

Namazzi R, Opoka RO, Conroy AL, *et al.* Zinc for infection prevention in children with sickle cell anemia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood Adv.* 2023 Feb 3;bloodadvances 2022008539.

Schimmel L, Nur E, Mairuhu W, *et al.* Urinary zinc loss in sickle cell disease primarily due to increased bone degradation. *Am J Hematol* 2016; 91(6): E311-E2.

Swe KM, Abas AB, Bhardwaj A, Barua A, Nair NS. Zinc supplement for treating thalassemia and sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 28;2013(6):CD009415.

Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75: 300-3007.

### **Supplémentation en vitamine D**

De nombreuses études rapportent la fréquence élevée d'une carence en vitamine D chez les enfants drépanocytaires (Chapelon *et al.*, 2019 ; Rovner *et al.*, 2008). Ainsi, dans une série française d'enfants drépanocytaires âgés de 12,  $8 \pm 2,4$  ans la prévalence d'une carence en vitamine D était de 76 % (Chapelon *et al.*, 2019).

Une revue Cochrane a analysé l'impact d'une supplémentation en vitamine D (Soe *et al.*, 2020). Trois études pédiatriques incluant un petit nombre de patients ont été rapportées. Les auteurs concluent que ces études, compte-tenu de limites méthodologiques, ne permettent de conclure ni à l'efficacité de la vitamine D sur l'amélioration de la croissance, de la qualité de vie, des évènements douloureux ou inflammatoires, ni de déterminer la posologie optimale à donner.

Quatre études ont été publiées entre 2017 et 2020 (Adegoke *et al.*, 2017 ; Garrido *et al.*, 2020 ; Grégoire-Pelchat *et al.*, 2020 ; Hood *et al.*, 2020), 2 rétrospectives, 2 prospectives. Elles confirment la prévalence élevée de la carence en vitamine D, et justifient la nécessité d'une prévention systématique. Garrido *et al.* concluent que la prophylaxie doit être débutée chez le nourrisson et continuée pendant toute l'enfance. Toutefois, on ne peut déduire de ces études ni la posologie et le schéma d'administration optimaux, ni conclure sur l'impact réel d'une supplémentation sur les épisodes douloureux et l'inflammation chronique.

Tableau 3 - Supplémentation en vitamine D

Auteurs	Population	Intervention	Paramètres étudiés	Résultats	Commentaires
<b>Articles inclus dans la revue Cochrane</b>					
Osunkwo et al, Br J Haematol 2012	46 enfants (29 SS, 5 SC, 2 S/β <sup>0</sup> thal, 10 S/β <sup>+</sup> thal) 13,2 ± 3,1 ans	Essai en double aveugle randomisé : Vit D : 40 000 à 100 000 UI/sem contre placebo 6 semaines, puis suivi 6 mois	25(OH)D Jours douloureux/sem Qualité de vie	29 sujets évaluables 25(OH)D plus élevée chez sujets traités Moins de jours douloureux chez les sujets traités	Beaucoup de perdus de vue Faible niveau de preuve
Dougherty et al., J Pediatr Hematol Oncol 2015	21 enfants SS 10,8 ± 4,0 ans	Essai en double aveugle randomisé : Vit D3 : 7000 UI/j versus Vit D3 : 4000 UI/j Durée 12 semaines	25(OH)D Poids, Taille, périmètre brachial Qualité de vie HbF, CRP, NFS	Correction de la carence uniquement chez les patients sous 7000 UI/j Diminution de la CRP et augmentation de l'HbF significatives (p < 0,05)	
<b>Etudes supplémentaires</b>					
Adegoke et al., Cytokine 2017	95 enfants SS (7,3 ± 2,5 ans) et 75 contrôles AA	Etude prospective. Supplémentation en Vit D chez les 12 enfants SS carencés Vit D 3 : 2000 UI/j 3 mois	25(OH)D IL-1 β, IL-2, 6, 8, 11, 12, 13, 17, 18	Sous traitement : augmentation de la 25(OH)D Diminution des cytokines proinflammatoires et augmentation des cytokines anti-inflammatoires	Au Nigeria
Lee et al., Blood 2019	36 enfants SS Age moyen : 7,8 ans	Essai en double aveugle randomisé : Vit D3 : 100 000 UI/mois versus Vit D3 : 12 000 UI/mois Durée 1 an	25(OH)D IL2, IL8, IFNγ, TGFα, serpine E1, TNFα, sICAM1 et hsCRP	Modulation de la réponse inflammatoire variable en fonction de la posologie de la vit D et de la prise ou non d'HU	
Garrido et al., Bone 2020	80 enfants (70 SS, 5 SC, 3 S/β <sup>0</sup> thal, 2 S/β <sup>+</sup> thal) 11,1 ± 4,4 ans	Etude rétrospective Prophylaxie par Vit D3, ou non Comparaison de schémas prophylactiques : - 800 UI/j - 25 000 UI/mois - 50 000 UI/mois	25(OH)D Ostéodensitométrie	Bonne prévention de la carence avec ces suppléments. Intérêt de commencer chez le nourrisson et de poursuivre ensuite chez l'enfant.	

Auteurs	Population	Intervention	Paramètres étudiés	Résultats	Commentaires
Grégoire-Pelchat <i>et al.</i> , Br J Haematol 2020	38 enfants (24 SS, 11 SC, 3 S/β <sup>+</sup> thal) 9,4 ± 3,4 ans groupe bolus 10,8 ± 3,8 ans groupe contrôle	Etude en double aveugle randomisée : D3 Bolus oral de 300 000 UI + 1000 UI/j vs 1000 UI/j 3 mois	25(OH)D Calcémie, calciurie Douleurs musculaires, Qualité de vie	Plus de troubles digestifs dans le groupe avec bolus (p : 0,04) Augmentation plus rapide des taux de 25(OH)D dans le groupe avec bolus	
Hood <i>et al.</i> , Complement Ther Med 2020	110 enfants drépanocytaires (72 % SS, 24 % SC), âgés en moyenne de 11 ans Etude sur 6 ans	Etude rétrospective Impact d'une supplémentation en Vit D	25(OH)D Nombre de consultations aux urgences	Relation entre la supplémentation et la prévalence de la carence en vit D Nombre de consultations inférieur chez les patients supplémentés et sans carence p = 0,03	Traitement par HU et transfusion pas entrés dans l'étude

En l'absence de données validées dans la population drépanocytaire, nous proposons de suivre les recommandations de la Société Française de Pédiatrie, qui sont de supplémenter tous les enfants (Bacchetta *et al.*, 2022 et <https://afpa.org/2022/03/27/apport-de-vitamine-d-nouvelles-recommandations/>)

#### **Entre 0 et 2 ans**

**400 à 800 UI par jour** de vitamine D2 ou D3 (cholecalciférol)

Pas d'apport différent selon que l'enfant soit en allaitement maternel ou non.

#### **Entre 2 et 18 ans**

##### **En l'absence de facteur de risque**

**Entre 400 et 800 UI par jour** de vitamine D2 ou D3 (recommandé)

Si observance douteuse remplacer par une supplémentation par vitamine D3 : 50 000 UI tous les trimestres ou 80 000 à 100 000 UI en entrée et sortie d'hiver.

##### **En présence de facteurs de risque**

Obésité, peau noire, absence d'exposition solaire, régime végétarien.

**Entre 800 et 1600 UI par jour** de vitamine D2 ou D3 (recommandé).

Si observance douteuse remplacer par une supplémentation par vitamine D3 : 50 000 UI toutes les 6 semaines ou 80 000 à 100 000 UI tous les trimestres.

A noter que pour le Zyma D 10 000 UI /ml, 1 goutte : 300 UI.

## **Références bibliographiques/Vitamine D**

Adegoke SA, Smith OS, Adekile AD, Figueiredo MS. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and inflammatory cytokines in paediatric sickle cell disease. *Cytokine*. 2017 Aug;96:87-93.

Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, *et al.* Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Arch Pediatr* 2022; 000: 1-14.

Chapelon E, Garabedian M, Brousse V, *et al.* Osteopenia and vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2019; 3: 572-578.

Dougherty KA, Bertolaso C, Schall JI, *et al.* Safety and efficacy of high-dose daily vitamin D3 supplementation in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015; 37:e308-15.

Garrido C, Bardon-Cancho EJ, de Los Angeles Farjado-Sanches V, *et al.* Evaluation of the effectiveness of prophylactic oral vitamin D (cholecalciferol) in children with sickle cell disease. *Bone* 2020; 133: 115288.

Gregoire-Pelchat P, Pastore Y, Robitaille, *et al.* Comparison of two vitamin D supplementation strategies in children with sickle cell disease: a randomized controlled trial. *Br J Haematol* 2021; 192: 385-394.

Hood AM, Quinn CT, King CD, *et al.* Vitamine D supplementation and pain-related emergency department visits in children with sickle cell disease. *Complement Ther Med.* 2020; 49:102342.

Lee MT, Ashrafi A, Hornig M, *et al.* Vitamin D and inflammatory markers in children with sickle cell disease. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 2312.

Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, *et al.* High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot study. *Br J Haematol.* 2012 Oct;159(2):211-5.

Rovner AJ, Stallings VA, Kawchak DA, *et al.* High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1512-1516.

Soe HHK, Abas ABL, Than NN, *et al.* Vitamin D supplementation for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 28;5(5):CD010858.

### 3 Argumentaire Transition

Membre du groupe responsable : Dr Corinne Guitton

**Mots-clés** : Transition – Adolescents et jeunes adultes

La stratégie de dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires majeurs permettant une prise en charge précoce et l'amélioration des soins médicaux ont permis de réduire de façon significative la mortalité infantile. Ainsi, plus de 95 % des patients atteignent l'âge adulte dans les pays aux ressources médicales développées et expérimenteront la transition des soins pédiatriques vers les soins adultes. Mais ce passage est une période particulièrement sensible chez les malades drépanocytaires avec un taux important de consultations aux urgences, d'hospitalisations et un risque accru de décès précoce, et pour certains, l'apparition des premiers signes d'atteinte d'organe (altération rénale, ophtalmologique, pulmonaire...).

La transition est définie comme un mouvement continu, complet et coordonné entre les soins pédiatriques, axés sur le développement et la croissance avec une grande interface parentale, et les soins aux adultes centrés sur l'autonomie, l'insertion socio-professionnelle et la procréation.

Pour être réussie et bien vécue, la transition doit être planifiée, attendue et perçue comme une étape normale de développement par le patient et son entourage. Elle doit donc être anticipée en l'abordant tôt à l'adolescence, préparée et formalisée entre les équipes pédiatriques et adultes et s'attacher tout autant aux aspects médicaux, que psychologiques et socio-éducatifs. Le rôle des différents intervenants et partenaires se modifie, le patient devenant progressivement l'acteur principal de sa prise en charge. Ce processus est long et s'étend sur une période entre 13 et 19 ans, voire plus.

Afin d'accompagner les patients durant cette période particulière et à risque, plusieurs équipes ont développé des programmes de soins dédiés à la transition et certains experts ont émis des recommandations :

- Refaire une annonce du diagnostic de drépanocytose dès le début de l'adolescence
- Favoriser l'autonomie du patient (le recevoir seul une partie de la consultation, respecter la confidentialité, encourager les séjours scolaires et colonies de vacances)
- Evaluer les connaissances et les croyances du patient et son entourage (connaître son type de drépanocytose, la physiopathologie, le mode de transmission, l'utilisation des antalgiques...)
- Développer ses aptitudes face aux situations d'urgence (conduite à tenir en cas de douleur, fièvre, majoration de l'anémie, priapisme...)
- Développer ses compétences d'autogestion de la maladie au quotidien (prise des médicaments, renouvellement d'ordonnance, prise des rdv médicaux...)
- S'assurer de la bonne connaissance du traitement et de l'indication de chacune des molécules et dépister un mésusage des antalgiques. La période de transition est parfois l'occasion de réévaluer la prise en charge thérapeutique en envisageant une intensification ou une désescalade.
- Discuter de l'impact de la maladie et/ou des traitements sur la sexualité, la fertilité et la grossesse et programmer au moins une consultation de gynécologie à l'adolescence

- S'assurer que la situation administrative est à jour (protocole 100 %, dossier MDPH, mutuelle...)
- Attendre, si possible, une puberté achevée, une période stable médicalement et psychologiquement avant d'effectuer le transfert du patient vers sa nouvelle équipe en tenant compte de sa connaissance de la maladie et son contexte socio-professionnel. Ne perdons pas de vue que les adolescents et jeunes adultes (AJA) vivent également d'autres transitions (l'école vers le travail, le logement des parents vers un nouveau lieu de vie...), ce qui implique une certaine flexibilité.
- Identifier parfaitement le ou les futurs interlocuteurs ainsi que les circuits de consultation, d'hospitalisation et des urgences (pompiers, centre hospitalier de proximité).
- Rédiger un compte-rendu de transition médical, para-médical et socio-familial synthétique expliqué et remis au patient et adressé au futur médecin adulte mais aussi au médecin traitant.
- S'assurer de l'existence d'un médecin traitant, ce dernier étant un repère fixe tout au long de ce processus et pouvant être une ressource en cas de difficultés lors du transfert ou de rupture de suivi spécialisé.
- Discuter des différences de prise en charge et de fonctionnement entre les équipes pédiatriques et les équipes adultes (le vouvoiement, les horaires de visites, la gestion de la douleur)
- Tenir compte des infrastructures locales pour organiser les modalités de transfert vers le secteur adulte. L'organisation d'une ou plusieurs consultations communes pédiatre/médecin adulte avant le transfert « définitif », lorsque cela est possible, est d'une grande utilité. Quelques hôpitaux ont des services dédiés de médecine pour adolescent ou encore des unités spécifiques AJA, ce qui permet d'assurer une zone tampon entre la pédiatrie et les services d'adultes en tenant compte des spécificités de cette tranche d'âge.
- Ne pas modifier immédiatement les traitements instaurés par l'équipe pédiatrique et penser à faire un retour aux pédiatres en adressant les premiers compte-rendus.

Quelles que soit les modalités proposées, l'existence même d'un programme de transition formalisé et des séances d'éducation thérapeutique dédiées à cette problématique du passage de la pédiatrie au secteur adulte, impliquant l'ensemble des équipes et incluant une préparation anticipée des patients et leur famille sont bénéfiques

L'objectif est de garantir la qualité de la prise en charge et du pronostic, l'adhésion aux soins à un âge où la compliance est souvent difficile et de favoriser une bonne qualité de vie.

Le groupe de travail inter-filières « transition » maladie rares a collecté et/ou écrit des documents et rassemblé plusieurs outils dédiés à cette thématique dont certains concernent la drépanocytose, disponibles en suivant le lien <https://transitionmaladiesrares.com/>.

## Références bibliographiques

Allali S, Taylor M, Brice J, de Montalembert M. Chronic organ injuries in children with sickle cell disease. *Haematologica*. 2021 Jun 1;106(6):1535-1544.

Blinder MA, Duh MS, Sasane M, Trahey A, Paley C, Vekeman F. Age-Related Emergency Department Reliance in Patients with Sickle Cell Disease. *J Emerg Med*. oct 2015;49(4):513-522.e1.

Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, Panepinto JA, Steiner CA. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA* 2010;303:288-94.

Calhoun CL, Abel RA, Pham HA, Thompson S, King AA. Implementation of an educational intervention to optimize self-management and transition readiness in young adults with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jul;66(7):e27722.

Hemker BG1, Brousseau DC, Yan K, Hoffmann RG, Panepinto JA. When children with sickle-cell disease become adults: lack of outpatient care leads to increased use of the emergency department. *Am J Hematol* 2011;86:863-5.

Inusa BPD, Stewart CE, Mathurin-Charles S, Porter J, Hsu LLY, Atoyebi W, *et al*. Paediatric to adult transition care for patients with sickle cell disease: a global perspective. *Lancet Haematol*. 2020 Apr;7(4):e329-e341.

Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C Jr. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. *Public Health Rep* 2013;128:110-6.

Sobota A, Neufeld EJ, Sprinz P, Heeney MM. Transition from pediatric to adult care for sickle cell disease: results of a survey of pediatric providers. *Am J Hematol* 2011;86:512-5.

Sobota AE, Shah N, Mack JW. Development of quality indicators for transition from pediatric to adult care in sickle cell disease: A modified Delphi survey of adult providers. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jun;64(6).

Treadwell M, Johnson S, Sisler I, Bitsko M, Gildengorin G, Medina R, *et al*. Development of a sickle cell disease readiness for transition assessment. *Int J Adolesc Med Health*. 2016 May 1;28(2):193-201.

## 4 Argumentaire Préparation transfusionnelle à la chirurgie

Membre du groupe responsable : Pr Corinne Pondarré

**Mots-clés :** Perioperative management, surgery and anesthesia, risk factors, perioperative complications, surgical procedures, preoperative blood transfusion, sickle cell disease, children, pediatric

La drépanocytose est associée à un risque plus élevé de complications post opératoires. La préparation transfusionnelle préchirurgicale est classiquement recommandée mais elle reste controversée.

I : Seuls 4 essais randomisés et contrôlés sont disponibles : les études multicentriques américaines datant d'avant 2000, comparant transfusion simple (visant un taux d'Hb entre 9 et 11 g/dl) *versus* échange transfusionnel (visant un taux d'Hb entre 9 et 11 g/dl et un abaissement de l'HbS < 30 %), ne montrant aucune différence significative entre les deux approches, quelle que que soit la chirurgie (cholécystectomie, chirurgie orthopédique, adéno-amygdalectomie) (**Vichinsky NEJM 1995, Haberkern Blood 1997, Vichinsky AJH 1999, Waldron 1999**) : A noter que dans ces études la survenue de STA est élevée en postopératoire (15 %) ; la TAPS (*Transfusion Alternatives Perioperatively in Sickle Cell Disease*) Study publiée en 2013 (Howard Lancet 2013), comparant transfusion (objectif Hb préchirurgical à 10 g/dl, HbS < 60 %) *versus* abstention transfusionnelle dans des chirurgies à risque faible (hernie inguinale ou adénoïdectomie) ou intermédiaire (80 % des situations, chirurgie abdominale, ORL ou orthopédique), montrant une réduction des complications sévères notamment la survenue de STA, avec l'approche transfusionnelle préchirurgicale. Néanmoins, dans cette étude le nombre de patients non randomisés est élevé/nombre de patients incluables et la survenue de STA en post-opératoire est élevée ; Une autre étude bicentrique comparant également transfusion (objectif HbS < 40 %) *versus* abstention transfusionnelle, montre un taux plus élevé de complications chez les patients transfusés (Les complications décrites pourraient néanmoins être liées à l'hyperviscosité et l'hypervolémie (complications neurologiques ou cardiaques, ou respiratoires), mais malheureusement les données hématologiques préchirurgicales ne sont pas décrites. Enfin, cette étude ne randomise que les patients dits cliniquement et biologiquement stables, la définition de la stabilité clinique n'étant pas précisée (Al-Jaouni 2006) ; la 4<sup>e</sup> étude plus récente (**Elshinawy Transfusion 2020**) s'intéressant aux adéno-amygdalectomies, comparant transfusion simple (de faible volume : médiane 7 ml/kg) *versus* abstention transfusionnelle ne montre aucune différence entre les groupes. Cet essai restreint les patients randomisés à ceux dont le taux d'Hb est entre 7,5 et 9 g/dl.

A noter que les premiers essais de Vichinsky mettent en évidence les facteurs de risque de complications post-chirurgicales, à savoir les antécédents de STA, de complications neurologiques, l'hospitalisation pour CVO dans l'année précédant la chirurgie. La chirurgie de risque faible (adénoïdectomie et hernie inguinale) est à l'inverse un facteur protecteur. Les autres essais excluent de la randomisation, et proposent une préparation transfusionnelle systématique si STA dans les 6 mois, taux d'Hb < 7,5 ou 6.5 g/dl, si antécédents neurologiques, si chirurgie thoracique/cardiaque, si chirurgie réalisée en urgence, ou dès lors que la situation clinique et biologique n'est pas stable. La plupart des auteurs recommandent actuellement un taux d'Hb entre 9 et 10 g/dl avant une chirurgie à risque mineur ou intermédiaire. Un taux d'HbS < 30 %, voire 5 % est recommandé par certains auteurs avant une chirurgie cardiaque, à cœur ouvert.

### **Selon la revue Cochrane de 2020 (Estcourt 2020) :**

1/ En ce qui concerne la comparaison transfusion simple *versus* transfusion visant un objectif d'HbS plus bas : pas de différence en termes de mortalité ; pas de différence en termes de STA, CVO, infection sévère, complications périopératoires, et complications en lien avec la transfusion. Les études sont toutes qualifiées de « *very low-quality evidence* », selon la méthodologie GRADE.

2/ En ce qui concerne la comparaison transfusion préopératoire *versus* pas de transfusion, les 2 essais sont hétérogènes : 1/ pas de différence en termes de mortalité ; 2/ pas de différence en termes de CVO, infection sévère, complications périopératoires ; 3/ Différence discordante entre les 2 essais en termes de STA, 4/ augmentation de la surcharge volémique après transfusion retrouvée dans 1 étude seulement. Les études sont toutes qualifiées de « *very low-quality evidence* », selon la méthodologie GRADE.

Il n'est donc pas possible d'établir des recommandations à partir des études contrôlées disponibles.

II : Recommandations internationales :

#### **1/ Recommandations canadiennes - Canadian Haemoglobinopathy Association 2014** (pas de spécificité pédiatrique) :

- Préparation transfusionnelle à la chirurgie :

- 1/ La choix de la méthode transfusionnelle avant chirurgie doit prendre en compte le risque de la chirurgie, le génotype drépanocytaire et la sévérité de la maladie au plan individuel.
- 2/ Une préparation transfusionnelle avec un objectif d'Hb à 10 g/dl en préchirurgical doit être envisagée pour les chirurgies à risque modéré, voire un échange transfusionnel si le taux d'Hb de base est  $\geq 9$  g/dl, en ciblant alors un objectif d'HbS < 60 %.
- 3/ Un échange transfusionnel avec un objectif d'HbS < 30 % doit être considéré pour les chirurgies à haut risque et chez les patients avec comorbidités ou antécédents de complications post-opératoires.

#### **2/ Recommandations britanniques - Sickle Cell Society 2019 :**

- La décision doit être individualisée, et tenir compte du génotype, du risque chirurgical, du taux d'Hb de base, des complications précédentes liées à la transfusion, et de la sévérité de la maladie.
- Pour les formes de génotype sévère (SS et S $\beta^0$ ) la transfusion est suggérée avec un objectif d'Hb à 10 g/dl en préchirurgical, dès lors qu'il s'agit d'une chirurgie à risque mineur ou modéré ;
- Pour les formes de génotype sévère (SS et S $\beta^0$ ) avec un taux d'Hb de base > 9 g/dl et les formes SC, la transfusion n'est pas systématique et la décision doit être individualisée ;
- Toute chirurgie à risque élevé telle que chirurgie cardiaque/thoracique ou cérébrale doit faire envisager un échange transfusionnel avec un objectif d'HbS < 30 % en préchirurgical.

### **3/ Recommandations suisses - Schyrr AJH 2019 (en cours - vont s'aligner sur les recommandations britanniques et allemandes) :**

Sont considérées comme des chirurgies à haut risque, pour lesquelles une préparation transfusionnelle doit systématiquement se discuter :

- Les chirurgies cardiaques, thoraciques et cérébrales (hors ophtalmologiques), et ORL (amygdalectomie), la transplantation d'organe ;
- A discuter en cas de chirurgie ayant recours à une hypothermie ou un garrot ;
- Les chirurgies sous anesthésie générale, ou locale > 1 h ;
- La survenue d'une CVO/STA ou tout autre événement drépanocytaire aigu dans les 3 mois précédents ;
- Dès lors qu'une perte sanguine significative est attendue ;
- Dès lors qu'il y a une altération/manipulation tissulaire.

### **4/ Recommandations de l'American Society of Hematology (ASH) – Chou Blood Adv. 2020 :**

Le groupe d'experts suggère une préparation transfusionnelle préchirurgicale dès lors que la chirurgie nécessite une anesthésie générale de plus d'1 heure.

- La décision doit être individualisée, et tenir compte du génotype, du risque chirurgical, du taux d'Hb de base, des complications précédentes liées à la transfusion, et de la sévérité de la maladie.
- Les cliniciens doivent viser un objectif d'Hb  $\geq 9$  g/dl, en préchirurgie et envisager un échange érythrocytaire pour les patients avec un taux d'Hb prétransfusionnel  $\geq 9-10$  g/dl, dès lors qu'une transfusion est envisagée.

### **5/ Programme de formation medical de l'ASH – Oyedeji et Welsby 2021 (patients adultes) :**

La décision doit être individualisée, et tenir compte du génotype, du risque chirurgical, du taux d'Hb de base, des complications précédentes liées à la transfusion, et de la sévérité de la maladie.

- Dans les génotypes sévères, préparation transfusionnelle dans toutes les chirurgies à risque intermédiaire ;
- Dans les génotypes sévères, préparation transfusionnelle dans toutes les chirurgies à risque faible, sauf si bonne efficacité sous HU et maladie peu symptomatique ;
- Dans les formes SC et S $\beta^+$ , pas de transfusion si Hb > 9 g/dl et chirurgies à risque faible ;
- Dans les formes SC et S $\beta^+$ , échange transfusionnel si Hb > 9 g/dl et chirurgies à risque moyen ;
- Les cliniciens doivent viser un objectif prétransfusionnel en Hb  $\geq 9$  g/dl, et envisager un échange érythrocytaire pour les patients avec un taux d'Hb entre 9 et 10 g/dl, dès lors qu'une transfusion est envisagée.
- Toute chirurgie à risque élevé, quel que soit le génotype, doit faire envisager un échange transfusionnel avec un objectif d'HbS < 30 % en préchirurgical.

## Références bibliographiques

### *Essais cliniques*

Al-Jaouni 2006 : Al-Jaouni SK, Al-Muhayawi SM, Qari MH, Abu Nawas M, Al-Mazrooa A. Randomized clinical trial to evaluate the safety of avoiding pre-operative transfusion in sickle cell anemia. *Bahrain Med Bull.* 2006;28(4):1-9.

**Elshinawy Transfusion 2020** : Elshinawy M, Al Marhoobi N, Al Abri R, *et al.* Preoperative transfusion versus no transfusion policy in sickle cell disease patients: a randomized trial. *Transfusion.* 2020 Feb;60 Suppl 1:S22-S27.

**Haberkern Blood 1997** : Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, *et al.* Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *Blood.* 1997;89(5):1533-1542.

Howard Lancet 2013 : Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, *et al.* The transfusion alternatives preoperatively in sickle cell disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet.* 2013;381(9870):930-938.

**Vichinsky NEJM 1995** : Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, *et al.* A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(4): 206-213.

**Vichinsky AJH 1999** : Vichinsky EP, Neumayr LD, Haberkern C, *et al.* The perioperative complication rate of orthopedic surgery in sickle cell disease: report of the National Sickle Cell Surgery Study Group. *Am J Hematol.* 1999;62(3):129-138.

Waldron 1999 : Waldron P, Pegelow C, Neumayr L, *et al.* Tonsillectomy, adenoidectomy, and myringotomy in sickle cell disease: perioperative morbidity. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21(2):129-135.

### *Recommandations internationales*

Canadian Haemoglobinopathy Association. Consensus Statement on the Care of Patients with Sickle Cell Disease in Canada. Ottawa; 2014.

Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 2020 Jan 28;4(2):327-355.

Estcourt LJ, Kimber C, Trivella M, Doree C, Hopewell S. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 2;7(7):CD003149.

Oyedeji CI, Welsby IJ. Optimizing management of sickle cell disease in patients undergoing surgery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021 Dec 10;2021(1):405-410.

Schyrr F, Dolci M, Nydegger M, *et al.* Perioperative care of children with sickle cell disease: A systematic review and clinical recommendations. *Am J Hematol.* 2020 Jan;95(1):78-96.

Sickle Cell Society. Sickle Cell Disease in Childhood: Standards and Recommendations for Clinical Care. Dick M, Rees D, eds. Sickle Cell Society and UK Forum on Haemoglobin Disorders, together with the NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, Public Health England. 3rd edition, November 2019.

## 5 Argumentaire Douleur

Membres du groupe responsables : Dr Maryse Etienne Julan, Dr Corinne Guitton

**Mots-clés** : CVO – Douleur aiguë – Douleur chronique

La douleur est la plainte principale des patients drépanocytaires. Quatre types de douleurs ont été identifiés dans la maladie (Ballas *et al.*, 2012) :

- Les crises douloureuses vaso-occlusives aiguës ou CVO ;
- Les douleurs neuropathiques ;
- La douleur chronique de cause identifiée : ostéonécrose des têtes fémorales/humérales, vertèbres en poisson, les ulcères de jambe, ostéomyélite chronique...
- Les douleurs chroniques sans cause évidente ou douleur persistante.

### **LA CVO (CRISE DOULOUREUSE AIGÜE)**

La CVO aiguë est la caractéristique principale de l'anémie falciforme et la cause la plus fréquente d'hospitalisations (Ballas, 2010). Elle est la mieux caractérisée des douleurs liées à la drépanocytose. Elle peut survenir dès l'enfance et se majorer en intensité au cours du temps, conduisant aux hospitalisations et entraînant une altération de la qualité de vie des patients. De survenue brutale, elle est souvent décrite comme lancinante et continue et conduit souvent à une consultation dans les services d'accueil des urgences ou à une hospitalisation et peut évoluer vers d'autres complications telles que le syndrome thoracique aigu (STA), la défaillance multiviscérale ou au décès. (Bailey *et al.*, 2019). La fréquence et l'intensité des crises douloureuses aiguës sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité chez les personnes atteintes de drépanocytose. Il est donc nécessaire à la fois de les traiter le plus précocement possible mais également de prévenir leur survenue.

### **Physiopathologie**

Les mécanismes physiopathologiques de la CVO sont complexes et multifactoriels (Ballas, 2010 ; Ballas *et al.*, 2012).

Les mécanismes classiques de la douleur dans la drépanocytose sont attribués à la douleur nociceptive ou inflammatoire consécutive à la répétition des phénomènes d'occlusion vasculaire secondaire à la falciformation des érythrocytes drépanocytaires, aux lésions d'ischémie-reperfusion, à l'hémolyse, au stress oxydatif, aux anomalies de la vasodilatation avec un défaut de biodisponibilité du NO, à la dysfonction endothéliale et à l'inflammation qui en découlent.

Les travaux réalisés par l'équipe de Gupta sur la souris HbSS-BERK (Paszty *et al.*, 1997) ont fortement contribué à une meilleure compréhension de ces mécanismes en particulier en mettant en évidence l'atteinte du système nerveux périphérique et central et l'activation des mastocytes. Cette dernière contribue à l'inflammation neurogénique et à l'hyperalgésie qui se rajoutent aux mécanismes précédemment décrits (Vincent *et al.*, 2013). Les macrophages, les mastocytes, les plaquettes activent les nerfs afférents périphériques et conduisent à la douleur nociceptive (Tran *et al.*, 2017, Anupam *et al.*, 2019)

Les anomalies hémorrhéologiques observées chez les patients drépanocytaires, en particulier l'hyperviscosité en lien avec des anomalies de la déformabilité et de la force d'agrégation des érythrocytes drépanocytaires, variables en fonction du phénotype et du

génotype, sont également impliquées dans la survenue de la vaso-occlusion et de l'hémolyse (Connes *et al.*, 2016).

Ces interactions cellulaires et moléculaires complexes et multiples créent un microenvironnement toxique qui participe aux mécanismes de la douleur (Tran *et al.*, 2017).

Du fait du caractère génétique de la maladie, la répétition de ces événements apparus dès l'enfance et se poursuivant toute la vie, est responsable d'une activation permanente, surtout si la maladie n'est pas contrôlée, et ceci dès l'enfance. L'absence de contrôle aboutit à une hypersensibilisation périphérique et centrale à l'origine de douleurs chroniques résistantes aux thérapeutiques habituelles : c'est le cas chez 30 à 40 % des adolescents et des adultes drépanocytaires (Sharma et Brandow, 2020 ; Sil *et al.*, 2016 ; Ballas *et al.*, 2012).

Chez ces patients, la superposition de CVO aiguës sur la douleur chronique a un impact élevé sur leur qualité de vie. (Sharma et Brandow, 2020).

En résumé, chez le patient drépanocytaire, la douleur est la conséquence de mécanismes complexes qui en font une douleur unique, chacun de ces mécanismes nécessitant une prise en charge antalgique adaptée qui la rend difficile à calmer (Tran *et al.*, 2017).

### **Facteurs déclenchants**

Les CVO aiguës sont souvent spontanées. Cependant, l'hypoxie, l'infection, l'asthme, la survenue des menstruations, les changements de temps, la déshydratation, le stress émotionnel et l'épuisement sont des facteurs déclenchants bien connus.

Très récemment, Veluswamy *et al.* ont montré que les stimuli thermiques (chaud et froid) ainsi que la douleur et l'anxiété entraînent une vasoconstriction microvasculaire chez les patients drépanocytaires comme chez les contrôles. Cependant, celle-ci est de survenue plus rapide et plus intense chez les patients drépanocytaires. De plus, chez ces patients, la répétition de ces stimuli entraîne une majoration progressive de la vasoconstriction, avec une difficulté de retour à l'état de base, et une diminution de la perfusion pouvant aboutir à la vaso-occlusion. Ces résultats témoignent d'une réponse majorée du système nerveux autonome et de la vasomotricité aux stimulations thermiques et à l'anxiété (Veluswamy *et al.*, 2020 ; Brousse et Connes, 2020). Shah *et al.* ont également démontré que le stress mental induit une vasoconstriction et une réactivité du système nerveux autonome chez tous les patients testés. (Shah *et al.*, 2020, grade A).

### **Sur le plan clinique**

Les CVO aiguës peuvent être présentes dès l'âge de 6 mois dès que l'hémoglobine fœtale devient minoritaire. La fréquence et la sévérité des épisodes douloureux aiguës varient de manière imprévisible pour un même individu mais également d'un patient à l'autre tout au long de la vie. Le pic de survenue a été identifié à la fin de l'adolescence et au début de la vie adulte (Ballas, 2007 ; Cooper *et al.*, 2019)

Les nourrissons drépanocytaires SS présentent typiquement un œdème inflammatoire et douloureux des mains ou des pieds également dénommé dactylite ou syndrome pied-main. Il est la conséquence de phénomènes vaso-occlusifs localisés au niveau des os du métacarpe/métatarse ou des phalanges.

Avec l'âge, les crises douloureuses augmentent en nombre. Elles peuvent affecter toutes les régions du corps mais sont préférentiellement localisées au niveau des os longs des membres, des os plats du thorax et du rachis (côtes, vertèbres) ou du pelvis.

La douleur chronique apparaît avec l'adolescence et est fréquente à l'âge adulte.

## **La prise en charge de la douleur**

La prise en charge de la douleur due à la drépanocytose est un véritable défi et une priorité pour les professionnels de la santé.

Elle devrait être basée sur :

- Une bonne connaissance des mécanismes physiopathologiques de la maladie et des facteurs déclenchants ;
- Une prise en charge précoce, agressive et efficace de la douleur ;
- Une prévention de la survenue de ces crises et de leur sévérité ;
- Une participation active des patients ;
- L'association d'une prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse.

## **La prise en charge de la CVO aiguë au SAU**

Lorsque le patient se présente au SAU pour une CVO les lésions tissulaires consécutives à la vaso-occlusion sont déjà installées (Ballas *et al.*, 2012). Il est donc recommandé que l'analgésie soit administrée très précocement, pour certains auteurs dans les 30 minutes suivant l'admission en filière ou dans les 60 minutes suivant l'inscription (Brandow *et al.*, 2016 ; Payne *et al.*, 2018). Les premières CVO peuvent survenir très tôt dans la vie du nourrisson. Chez l'enfant, les parents sont éduqués très tôt à administrer les premiers traitements antalgiques à domicile (paracétamol, AINS) et à connaître les indications d'une consultation aux services d'accueil des urgences (SAU).

## **L'évaluation de la douleur**

La douleur est mesurable par des scores validés scientifiquement : les échelles d'évaluation.

L'évaluation de la douleur est indispensable à une bonne prise en charge. Elle nécessite la mise en place d'une relation chaleureuse et empathique avec l'enfant et ses parents.

Il est nécessaire d'utiliser une échelle adaptée à l'âge de l'enfant et à sa situation. L'évaluation doit être notée sur le dossier de l'enfant ce qui permet de suivre l'évolution d'équipe en équipe.

- De 0 à 4 ans, ou aussi en cas de difficultés de communication ou de déficit cognitif, utiliser les échelles d'observation comportementales (hétéro-évaluation).
- De 4 à 6 ans, tenter l'auto-évaluation avec l'échelle de visages, et confirmer si nécessaire par l'hétéro-évaluation.
- Au-delà de 6 ans, l'enfant peut en général s'évaluer lui-même (auto-évaluation).

Les différentes échelles sont présentées sur le site pediadol (<https://pediadol.org/avant-de-commencer/>) ou sur le site de l'association sparadrap (<https://www.sparadrap.org/boutique/produit/poster-bien-prendre-en-charge-la-douleur-cest-bien-levaluer>).

Des outils permettent une évaluation multidimensionnelle de la douleur, certains sont spécifiques de la drépanocytose (PedsQL SCD Module), d'autres sont généraux (par exemple NIH Patient-reported outcomes measurement information systems- PROMIS). (Brandow and DeBaun, 2018). L'évaluation de la douleur permet également de déterminer si celle-ci est aiguë, chronique et/ou associée à la drépanocytose.

Certaines douleurs liées à un mésusage des antalgiques, doivent pouvoir être identifiées par la discussion avec le patient, essentiellement chez les adolescents et les adultes

Brandow et DeBaun préconisent que la prise en charge optimale de la douleur soit assurée selon un modèle biopsychosocial qui prennent en compte les interactions complexes entre médiateurs biologiques, psychologiques et sociaux de la douleur drépanocytaire (Brandow et DeBaun, 2018) difficiles à mettre en œuvre en situation aiguë.

## Les morphiniques

A ce jour, le soulagement de la douleur aiguë drépanocytaire nécessite un recours fréquent aux morphiniques avec nécessité d'utilisation de doses adaptées afin de réduire la sévérité de la crise et d'une surveillance adéquate des risques liés à leur utilisation (NICE, 2012 ; Ruta et Ballas, 2016 ; Cooper *et al.*, 2019).

Les opioïdes à visée antalgiques incluent la codéine, l'association hydrocodéine/paracétamol, l'association hydrocodéine/ibuprofène, l'oxycodone, la morphine, l'hydromorphone, l'oxymorphone, la méthadone, la diamorphine ou héroïne, et le fentanyl (Ballas, 2007).

Payne *et al.* ont montré que d'une part l'administration précoce de la dose maximale efficace de morphiniques était significativement associée à une diminution de la durée totale d'hospitalisation chez tous les patients qu'ils soient sévères ou non, et d'autre part que parmi les patients qui fréquentent régulièrement les services des SAU pour CVO et qui ont bénéficié d'une analgésie efficace précoce, cette diminution de la durée d'hospitalisation concerne la période après l'administration de cette dose maximale (Payne *et al.*, 2018).

Lors de l'instauration d'un traitement par les morphiniques, il est essentiel de placer et de maintenir le patient dans la "fenêtre thérapeutique" qui correspond à la dose qui permette une analgésie optimale avec le minimum d'effets secondaires. Les doses de morphiniques nécessaires pour atteindre cette fenêtre thérapeutique varient avec l'état des fonctions hépatique et rénale du patient, de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du morphinique utilisé. (Brandow et DeBaun, 2018).

Ces traitements sont habituellement disponibles dans les hôpitaux des pays occidentaux. En général la CVO est prise en charge au SAU selon un mode multimodal qui incluent la morphine IV. Les protocoles d'utilisation sont élaborés et diffusés par les équipes référentes.

Les patients drépanocytaires sont très souvent confrontés à des délais de prise en charge trop longs dans les SAU surchargés avec des équipes présentant souvent une mauvaise connaissance de la maladie. De plus, elles sont très souvent confrontées aux difficultés d'accès des voies veineuses chez ces patients, difficultés qui retardent la mise en place d'une prise en charge analgésique efficace par voie intraveineuse. Différentes équipes ont évalué d'autres traitements ou d'autres voies d'abord que l'intraveineuse pour une prise en charge plus rapide et plus efficace de la CVO.

Dans une étude randomisée réalisée au Canada chez 56 enfants âgés de 5 à 17 ans, Jacobson *et al.* ont comparé l'efficacité de l'administration après une dose de charge de morphine IV, de la morphine orale à la dose de 1,9 mg/kg toutes les 12 heures, associée à de la solution saline placebo IV *versus* de la morphine IV 0,04 mg/kg/heure associée à des comprimés de placebo (Jacobson *et al.*, 1997). L'efficacité de l'analgésie ne différait pas significativement entre les 2 groupes, de même que la fréquence et la gravité des effets secondaires. L'administration de morphine par voie orale représente donc une alternative non invasive efficace à l'administration continue de morphine intraveineuse (Jacobson *et al.*, 1997).

Cependant, une analyse ultérieure a identifié une incidence de syndrome thoracique aigu supérieure dans le groupe morphine orale. Cette différence serait due à des taux sanguins des métabolites de la morphine plus élevés dans le groupe morphine orale vue la dose utilisée et le fait que tous les enfants, qu'ils soient naïfs de morphine ou pas recevaient la même dose (Kopecky *et al.*, 2004).

Telfer *et al.* en 2019 ont évalué l'utilisation de diamorphine intranasale administrée par une équipe entraînée, dans, en moyenne, 10 minutes après l'arrivée du patient associée à de la morphine orale. En cas d'échec le relais était pris par la morphine IV. La médiane de la durée d'hospitalisation était 3 jours dans cette étude, comparée aux 5 jours rapportés dans d'autres études et sans augmentation du risque de STA (4 STA sur 83) suggérant que ce

protocole utilisée par une équipe expérimentée permet une durée d'hospitalisation réduite avec poursuite du traitement de la douleur résiduelle à domicile (Telfer *et al.*, 2019).

Paquin *et al.* en 2019 ont évalué, au Québec, la mise en place d'un protocole de prise en charge utilisant la morphine orale en première intention pour la prise en charge primaire de la crise douloureuse avec comme critère de jugement le taux d'hospitalisation. Leur protocole de première ligne associait l'hydratation orale, le paracétamol, l'ibuprofène et la morphine orale. Si la douleur restait stable ou diminuait, la morphine orale était poursuivie. En cas d'échec, elle était remplacée par la morphine IV. Cette étude valide l'utilisation de la morphine orale pour le traitement des CVO, elle réduit le taux d'admission et le taux d'utilisation de la voie intraveineuse qui demeure largement utilisée dans cette indication (Paquin *et al.*, 2019).

Muslu *et al.* suggèrent également que l'administration d'une seconde dose de morphinique dans les 30 minutes suivant la première est associée à une diminution des hospitalisations. (Muslu *et al.*, 2020).

Plus récemment, la Société américaine d'hématologie (ASH), en 2020, a validé l'intérêt de l'utilisation des voies autres qu'intraveineuses (intranasale ou sous-cutanée) chaque fois que possible (Brandow *et al.*, 2020). Dix-huit recommandations, de grades différents, ont été émises pour les enfants et adultes.

La recommandation 1a : pour tout patient drépanocytaire enfant ou adulte se présentant dans un service des urgences pour crise douloureuse aiguë, une évaluation de la douleur et l'administration d'un traitement antalgique rapide (dans l'heure qui suit leur arrivée) avec des réévaluations régulières toutes les 30 à 60 minutes afin d'optimiser le contrôle de celle-ci (recommandation forte mais avec un niveau de preuve faible sur l'efficacité).

Recommandation 2a : pour les enfants et adultes présentant une douleur aiguë due à la drépanocytose, les experts suggèrent un traitement de courte durée (5 à 7 jours) d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en plus des morphiniques (recommandations conditionnelles, niveau de preuve faible sur les effets).

Recommandation 2c : ils suggèrent pour les enfants et les adultes hospitalisés pour une CVO, l'utilisation, comme traitement adjuvant, d'une perfusion de kétamine à des doses sub-anesthésiques antalgiques, pour les douleurs réfractaires ou insuffisamment calmées par les morphiniques (recommandations conditionnelles, faible niveau de preuve pour l'efficacité).

En 2023, Ojo *et al.* ont rapporté, dans une revue de la littérature, les résultats des évaluations des voies intranasale et sublinguale des différents traitements antalgiques de la CVO, toujours dans l'objectif de réduire les délais d'attente des patients drépanocytaires dans les SAU. Ces voies d'administration s'avèrent selon la littérature, rapides, non invasives, atraumatiques, facilement accessibles et non dangereuses pour les patients. (Ojo *et al.*, 2023).

Depuis 1997, plusieurs équipes se sont intéressées à l'apport de l'analgésie contrôlée par le patient (PCA) dans l'efficacité de la prise en charge de la douleur aiguë à l'hôpital. Dans une revue de la littérature, Tolu et Van Doren ont rapporté que pour les patients hospitalisés, l'utilisation de la PCA (Patients control analgesia) s'avère plus efficace en terme de contrôle de la douleur et de durée d'hospitalisation, que l'administration intermittente de bolus IV de morphine ou d'hydromorpone (Tolu et Van Doren, 2022). L'utilisation précoce de la PCA (dans les 48 heures suivant l'arrivée du patient) semble avoir un effet favorable sur son efficacité, sans différence observée (*versus* une utilisation plus tardive) sur les effets secondaires ou la survenue de STA (Arbitre *et al.*, 2021). D'autres auteurs, dans un souci d'épargne morphinique, ont étudié, par une étude rétrospective, l'utilisation de la PCA uniquement sous la forme de boli à la demande. Ils ont observé avec ce protocole une diminution de la durée d'hospitalisation, des doses de morphine utilisées, de l'hypoxie et de l'incidence de STA. (Carullo *et al.*, 2022). Des études randomisées manquent pour valider ces observations.

Malgré une approche antalgique multimodale (pharmacologique et non pharmacologique), certains patients en CVO gardent des douleurs sévères, en dépit de l'augmentation progressive des doses d'opioïdes, ce qui a été attribué à la fois à la tolérance et à l'hyperalgésie induite par les opioïdes. La kétamine offre un complément potentiellement efficace aux thérapies actuelles.

L'effet analgésique de la kétamine résulte principalement de l'antagonisme des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans le cerveau et la moelle épinière, impliqués dans la tolérance aux opiacés, la douleur chronique et la sensibilisation centrale. Les données de la littérature semblent indiquer que la kétamine à un dosage sub-anesthésique pourrait être efficace dans le traitement de certaines douleurs aiguës, voire chroniques, bien que des données supplémentaires soient nécessaires (Sheehy *et al.*, 2017 ; Nobrega *et al.*, 2018). Dans le cadre de la drépanocytose chez des enfants, plusieurs études dont 3 de cohorte avec 85, 156 et 230 patients, ont conclu que les perfusions de kétamine à dose sub-anesthésique ou faible dose (définie comme un débit de perfusion inférieur ou égal à 1 mg/kg/h mais majoritairement utilisée à (0,1-0,3 mg/kg/h pour la plupart des auteurs) administrées conjointement à la morphine était associée à des scores de douleur et à une consommation d'opioïdes réduits (Hagedorn et Monico, 2019 ; Puri *et al.*, 2019 ; Harris *et al.*, 2021 ; Nobrega *et al.*, 2022 ; Harris *et al.*, 2023). La tolérance de ces perfusions aux doses utilisées était bonne avec l'absence d'effet secondaire ou quelques symptômes à type de vertiges, hallucinations, dissociation ou encore sédation, tous réversibles à l'arrêt du traitement.

Cependant, il existe une grande hétérogénéité entre les études cliniques en ce qui concerne l'initiation de la kétamine, le dosage, la durée de la perfusion, la gestion concomitante des opioïdes et le protocole d'arrêt du traitement. Certains principes généraux semblent se dégager :

- La kétamine ne doit pas être proposée aux patients ayant des antécédents de convulsions, d'AVC, d'augmentation de la pression intracrânienne, d'antécédents de psychose, d'altération de l'état mental, d'hypertension labile ou d'hypersensibilité à la kétamine.
- La perfusion de kétamine à faible dose est généralement sûre et efficace comme adjuvant à l'analgésie opioïde dans la gestion de la CVO.
- L'administration de bolus de kétamine et les perfusions à dose plus élevée (> 0,3 mg/kg/h) sont associées à davantage d'effets secondaires et doivent être évitées en dehors du cadre des soins intensifs.

Un essai de non-infériorité prospectif, en double aveugle, contrôlé, avec 240 enfants âgé de 7 à 18 ans avec une CVO sévère (EVA > 7), recevant soit 1 mg/kg de kétamine i.v, soit 0,1 mg/kg de morphine i.v. en perfusion sur 10 minutes aux urgences a été mené en Ouganda (Lubega *et al.*, 2018). La modification maximale du score de la douleur dans le groupe kétamine était comparable à celui du groupe recevant de la morphine. Cependant, le temps nécessaire à la réduction maximale du score de douleur était plus court avec la kétamine qu'avec la morphine (19,8 min vs 34,1 min). La durée moyenne d'action du bolus de kétamine a été de 60 minutes, alors qu'un plus grand nombre de patients du groupe morphine a continué à ressentir un effet analgésique maximal après 120 minutes. La morphine a été associée à un nombre significativement plus élevé d'échecs thérapeutiques que la kétamine (40 % vs 28 %). Le bolus de kétamine a été associé à plus d'effets secondaires que la morphine, notamment un nystagmus transitoire, une dysphorie, des vertiges, des nausées/vomissements et une salivation. Les auteurs ont conclu que la kétamine intraveineuse à 1 mg/kg pouvait être une alternative fiable à la morphine dans la prise en charge des crises douloureuses sévères de drépanocytose, en particulier dans une zone aux ressources limitées où la morphine n'est pas facilement disponible.

En France les doses habituelles sont plus faibles que celles employées dans les autres pays, de l'ordre de 1 mg/kg/jour.

Bien que la kétamine à faible dose semble être sûre et efficace pour une utilisation à court terme, il existe peu de données concernant les conséquences potentielles d'une utilisation à long terme ou répétée dans le temps. L'effet d'une exposition répétée à la kétamine, en particulier sur le cerveau en développement, reste inconnu.

Pour ce qui est de l'utilisation de la codéine, comme antalgique, il est à noter que certains patients drépanocytaires présentent des polymorphismes du cytochrome CYP2D6 associés à une activité enzymatique diminuée. Ces patients présentent une faible conversion de la codéine en morphine, la rendant peu efficace sur le plan antalgique, contrairement à ceux ayant une activité CYP2D6 élevée. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser la codéine pour un traitement en routine de la douleur drépanocytaire.

La Food Drug Administration a formulé une contre-indication à l'utilisation de la codéine chez les enfants âgés de 12 ans et moins et une alerte pour ceux de 12 à 18 ans présentant une obésité, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une atteinte pulmonaire en raison du risque encourus par les individus métaboliseurs rapides de la codéine qui présentent une conversion rapide de la codéine en morphine.

(<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>)

Sur le territoire français, les protocoles nationaux de diagnostic et de soins restent la référence pour la prise en charge de la douleur de l'enfant drépanocytaire (Galeotti *et al.*, 2014). Pour la pédiatrie le site Pediadol représente une référence pour la prise en charge de la douleur de l'enfant. La plupart des sites hospitaliers sièges de centres de référence ou de compétences maladies rares dédiés aux maladies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse possèdent des protocoles spécifiques, inspirés des PNDS, à l'usage des équipes hospitalières de leurs établissements (Prise en charge de la douleur d'une crise drépanocytaire sévère en urgence – Pediadol ; Trousseau de poche...)

De nouveaux essais thérapeutiques sont en cours afin d'évaluer d'autres thérapeutiques, tels les cannabinoïdes ou les inhibiteurs de l'activation des mastocytes afin d'optimiser l'efficacité de la prise en charge de la douleur chez les patients drépanocytaires.

## Références bibliographiques/CVO

Anupam A, Michael J, Kalpna G. Pain and sickle cell disease. *Current Opinion in Hematology*. 26(3):131-138, May 2019.

Arbitre C, Pastore Y, Bailey B, Kleiber N, Robitaille N, Villeneuve E, Viau A, Bergeron MJ, and Trottier ED. Evaluation of Vaso-occlusive Crisis Management With Patient-Controlled Analgesia in Children With Sickle Cell Disease Requiring Hospitalization. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26(6):615-623.

Bailey M, Abioye A, Morgan G, Burke T, Disher T, Brown S, Bonner A, Herquelot E, Lamarsalle L, Raguideau F *et al.*, Relationship between Vaso-Occlusive Crises and Important Complications in Sickle Cell Disease Patients *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):2167.

Ballas SK. Current issues in sickle cell pain and its management. *Hematology*;2007(1):97-105.

Ballas SK. New era dawns on sickle cell pain. *Blood*. 2010 Jul 22;116(3):311-2.

Ballas S K, Gupta K, and Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood*. 2012;120(18):3647-3656.

Bawany MH, Motov SM. Subdissociative-dose ketamine for sickle cell vaso-occlusive crisis: a narrative review for the emergency physician. *Clin Exp Emerg Med*. 2022 Sep;9(3):169-175.

Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, Kutlar A, Seisa M, Stinson J, Strouse JJ, Yusuf F, Zempsky W, Lang E. American Society of

Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain  
Blood Adv. 2020 Jun 23;4(12):2656-2701.

Brandow AM, DeBaun MR. Key Components of Pain Management for Children and Adults with Sickle Cell Disease. .Hematol Oncol Clin North Am. 2018 Jun;32(3):535-550.

Brandow AM, Nimmer M, Simmons T, Charles Casper T, Cook LJ, Chumpitazi CE, Paul Scott J, Panepinto JA, Brousseau DC Impact of emergency department care on outcomes of acute pain events in children with sickle cell disease. .Am J Hematol. 2016 Dec;91(12):1175-1180.

Brousse V and Connes P Vasomotor hyperresponsiveness in SCD. Blood (2020) 136(10):1120-1121.

Carullo V, Morrone K, Weiss M, Choi J, Gao Q, Pisharoty S, Moody K, Manwani D. Demand-only patient-controlled analgesia for treatment of acute vaso-occlusive pain in sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2022 Aug;69(8):e29665.

Connes P, Alexy T, Detterich J, Romana M, Hardy-Dessources MD, Ballas SK. The role of blood rheology in sickle cell disease. Blood Rev. 2016 Mar;30(2):111-8.

Cooper TE, Hambleton IR, Ballas SK, Cashmore BA, Wiffen PJ, and Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 2019(11):CD012187.

Elmariah H, Garrett M E, De Castro L M, Jonassaint J C, Ataga K I, Eckman J R, Ashley-Koch A E, Telen M J. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. Am J Hematol. 2014 May;89(5):530-5.

FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>.

Galeotti C, Courtois E, Carbajal R. How French paediatric emergency departments manage painful vaso-occlusive episodes in sickle cell disease patients. Acta Paediatr. 2014 Dec;103(12):e548-54.

Hagedorn JM, Monico EC. Ketamine Infusion for Pain Control in Acute Pediatric Sickle Cell Painful Crises. Pediatr Emerg Care. 2019 Jan;35(1):78-79.

Harris EM, Vilck E, Donado C, Williams A, Heeney MM *et al*. Ketamine use for management of vaso-occlusive pain in pediatric sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2023 May;70(5):e30254.

Harris EM, Vilck E, Heeney MM, Solodiuk J, Greco C, Archer NM. A systematic review of ketamine for the management of vaso-occlusive pain in sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2021 Jul;68(7):e28989.

Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, Babul N. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. Lancet. 1997 Nov 8;350(9088):1358-61.

Kopecky E.A., Jacobson S., Joshi P., Koren G. Systemic exposure to morphine and the risk of acute chest syndrome in sickle cell disease. Clin. Pharmacol. Ther. 2004;75:140-146.

Lubega FA, DeSilva MS, Munube D, Nkwine R, Tumukunde J *et al*. Low dose ketamine versus morphine for acute severe vaso occlusive pain in children: a randomized controlled trial. Scand J Pain. 2018 Jan 26;18(1):19-27.

Muslu CS, Matthew Kopetsky M, Nimmer M, Visotcky A, Fraser R, Brousseau DC . The association between timely opioid administration and hospitalization in children with sickle cell disease presenting to the emergency department in acute pain. Pediatr Blood Cancer. 2020 Sep;67(9):e28268.

NICE. Sickle Cell Acute Painful Episode. Management of an Acute Painful Sickle Cell Episode in Hospital. NICE Clinical Guidelines, No. 143. Manchester (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2012 June.

Nobrega R, Carullo V, Thein SL, Quezado ZMN. Subanesthetic ketamine: the way forward for pain management in sickle cell disease patients? *Expert Rev Hematol*. 2022 Oct;15(10):887-891.

Nobrega R, Sheehy KA, Lippold C, Rice AL, Finkel JC, Quezado ZMN. Patient characteristics affect the response to ketamine and opioids during the treatment of vaso-occlusive episode-related pain in sickle cell disease. *Pediatr Res*. 2018 Feb;83(2):445-454.

Ojo AS, Odipe OG and Owosenic O. Improving the Emergency Department Management of Sickle Cell Vaso-Occlusive Pain Crisis: The Role and Options of Sublingual and Intranasally Administered Analgesia. *J Clin Med Res*. 2023 Jan; 15(1):10-22.

Paquin H, D Trottier E, Robitaille N, Pastore Y, Dore Bergeron MJ, Bailey B. Oral morphine protocol evaluation for the treatment of vaso-occlusive crisis in paediatric sickle cell patients. *Paediatr Child Health*. 2019 Feb;24(1):e45-e50.

Pászty C, Brion CM, Mancini E, Witkowska HE, Stevens ME, Mohandas N, Rubin EM. Transgenic knockout mice with exclusively human sickle hemoglobin and sickle cell disease. *Science*. 1997 Oct 31;278(5339):876-8.

Payne J, Aban I, Hilliard LM, Madison J, Bemrich-Stolz C, Howard TH, Brandow A, Waite E, Lebensburger JD. Impact of early analgesia on hospitalization outcomes for sickle cell pain crisis. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Dec;65(12):e27420.

Puri L, Morgan KJ, Angheliescu DL. Ketamine and lidocaine infusions decrease opioid consumption during vaso-occlusive crisis in adolescents with sickle cell disease. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019 Dec;13(4):402-407.

Ruta NS, Ballas SK. The opioid drug epidemic and sickle cell disease: guilt by association. *Pain Med*, 17 (10) (2016), pp. 1793-1798.

Shah P, Khaleel M, Thuptimjang W, Sunwoo J, Veluswamy S, Chalacheva P, Roberta M, Kato RM, Detterich J, Wood JC, Zeltzer L, Sposto R, Khoo MCK, and Coates TD. Mental stress causes vasoconstriction in subjects with sickle cell disease and in normal controls. *Haematologica*. 2020 Jan; 105(1): 83-90.

Sharma D, Brandow AM, Neuropathic pain in individuals with sickle cell disease. *Neuroscience Letters*. Volume 714, 1 January 2020, 134445.

Sheehy KA, Lippold C, Rice AL, Nobrega R, Finkel JC, Quezado ZM. Subanesthetic ketamine for pain management in hospitalized children, adolescents, and young adults: a single-center cohort study. *J Pain Res*. 2017 Apr 5;10:787-795.

Sil S, Cohen LL, Dampier C. Psychosocial and functional outcomes in youth with chronic sickle cell pain. *Clin J Pain*. 2016 Jun; 32(6):527-33.

Telfer P, Barroso F, Newell K, Challands J, Kaya B. Evaluation of a Non-Parenteral Opioid Analgesia Protocol for Acute Sickle Cell Pain Episodes in Children. *J Clin Med*. 2019 Oct 18;8(10):1728.

Tolu SS, Van Doren L. Acute and chronic pain management in patients with sickle cell disease in the modern era: a comprehensive review. *Transfusion and Apheresis Science*. Volume 61, Issue 5, October 2022, 103533.

Tran H, Gupta M, Gupta K Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease. *Blood*. 2017 Nov 30;130(22):2377-2385.

Veluswamy S, Shah P, Khaleel M, Thuptimjang W, Chalacheva P, Sunwoo J, Denton CC, Kato R, Detterich J, Wood JC, Sposto R, Khoo MCK, Zeltzer L, and Coates TC. Progressive

vasoconstriction with sequential thermal stimulation indicates vascular dysautonomia in sickle cell disease. *Blood* 2020;136(10):1191-1200.

Vincent L, Vang D, Nguyen J, Gupta M, Luk K, Ericson ME, Simone DA, Gupta K. Mast cell activation contributes to sickle cell pathobiology and pain in mice. *Blood*. 2013 Sep 12;122(11):1853-62.

## **LA DOULEUR CHRONIQUE DANS LA DREPANOCYTOSE**

En plus de la douleur vaso-occlusive aiguë intermittente, certains patients atteints de drépanocytose développent des douleurs chroniques. La chronicisation de la douleur peut commencer dès l'enfance et sa prévalence augmente avec l'âge. Selon les calendriers de douleur renseignés par les patients, elle concernerait 23 % des adolescents et 29 % des adultes rapportent une douleur présente 95 % des jours (Sil *et al.*, 2016 ; Sil *et al.*, 2020 ; Smith *et al.*, 2008).

Ces phénomènes douloureux génèrent un absentéisme scolaire conséquent, des symptômes dépressifs, une anxiété élevée ou pensées catastrophiques, une qualité de vie altérée et un recours fréquent aux structures de soins (Osunkwo *et al.*, 2021). Récemment une définition de la douleur chronique drépanocytaire a été proposée comme « **une douleur continue présente la plupart des jours (≥ 15 jours par mois) au cours des 6 derniers mois et concernant 1 ou plusieurs localisations** » (Dampier *et al.*, 2017). En raison de la présence possible de complications chroniques liées à la maladie, comme les ostéonécroses ou les ulcères de jambes, il est distingué **3 catégories de douleur chronique drépanocytaire** : (1) douleur chronique isolée sans présence de complication – (2) douleur chronique avec présence de complications liées à la maladie drépanocytaire – (3) douleur chronique mixte.

Chez les adolescents, ce sont majoritairement des douleurs chroniques isolées dont l'étiologie organique ne suffit pas à expliquer la survenue, ce qui peut entraîner une défiance des soignants et une non-reconnaissance de leur plainte. Mais repérer ces douleurs chroniques est aussi l'occasion de s'assurer que les adolescents n'ont pas un mésusage de certains antalgiques de palier 2 ou 3, qui auraient été pris à répétition pour soulager des douleurs différentes des douleurs des CVO habituelles, et dont les effets anxiolytiques, ou sédatifs, auraient entraîné un usage plus important. Pour dépister un mésusage, l'échelle POMI est disponible sur le site de l'OFMA (Observatoire français des médicaments antalgiques) : <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-pomi/>.

La survenue d'un syndrome douloureux chronique chez certains patients drépanocytaires semble être secondaire à une cascade d'évènements et entre autres, par la répétition des CVO (Sundd *et al.*, 2019). L'environnement délétère créé par l'inflammation vasculaire, l'excès d'hème acellulaire et la libération de neuropeptides par les cellules inflammatoires activées stimulent les nocicepteurs sur les terminaisons nerveuses périphériques. De plus, les granulocytes résidant dans les tissus, tels que les mastocytes activés, peuvent entraîner des lésions nerveuses directes. Il existe également des anomalies de conductions des voies neuronales de la corne postérieure de la moelle osseuse et au niveau du système nerveux central. Ceci aboutit à une sensibilisation du système nerveux périphérique et central, maintenant un état hyperalgésique et pouvant altérer la réponse au traitement dont le phénomène d'hyperalgésie aux opioïdes (Brandow *et al.*, 2017). Les patients décrivent des douleurs de type nociceptif mais chez certains, il existe composantes neuropathiques évidentes à rechercher par l'échelle DN4 pédiatrique (Brandow *et al.*, 2014 ; Glaros A *et al.*, 2020). Les tests sensoriels quantitatifs révèlent une sensibilité accrue aux stimuli thermiques et/ou mécaniques chez les malades les plus symptomatiques (Jacob E *et al.*, 2015). De même, les IRM fonctionnelles retrouvent des anomalies au niveau des centres du traitement de la douleur du système nerveux central avec les zones d'activation des systèmes de

perception de la douleur en hyper-métabolisme et les zones d'inhibition de ces systèmes en hypo métabolisme (Case *et al.*, 2016 ; Darbari *et al.*, 2015 ; Karafin *et al.*, 2019).

Ce syndrome douloureux chronique chez certains patients drépanocytaires, comme chez les patients non drépanocytaires douloureux chroniques, peut également être favorisé par des moments de vie difficile, en lien ou non avec la maladie. Un questionnaire de repérage de la présence d'une souffrance psychologique chez l'adolescent douloureux chronique, REPERADO, peut être utile en consultation pour aborder les sujets difficiles. Il est disponible sur le site Dolomio : [dolomio.org/professionnels-de-sante-2/aller-mal-avoir-mal/](http://dolomio.org/professionnels-de-sante-2/aller-mal-avoir-mal/).

L'échelle PPST (*Pediatric Pain Screening Tool*) permet d'identifier les facteurs de risque biopsychosociaux de la douleur chronique chez les patients pédiatriques (Sil *et al.*, 2019). Elle a été utilisée comme indice pour mesurer la sévérité de la douleur chronique voire prédire son pronostic (donc sélectionner les patients les plus à risque, nécessitant une prise en soins multidisciplinaires intensive).

La prise en charge des douleurs chroniques chez les patients drépanocytaires reste un défi. L'approche bio-psycho-sociale permet d'avoir un regard global et une prise en charge multimodale adaptée. Dans ces situations difficiles, il est important de croire les patients, de ne pas mettre en question leur parole (la douleur est un ressenti subjectif, seul le patient sait ce qu'il vit). La formation des soignants à la complexité et aux spécificités de la douleur drépanocytaire leur permet de mieux différencier les composantes de la douleur (nociceptive mais également émotionnelle et cognitive) et mieux accompagner les patients vers une prise en charge adaptée et pluridisciplinaire. Des ressources pour les patients et pour les soignants peuvent être utiles, parmi lesquelles le site internet dolomio.org, qui traite des douleurs chroniques chez l'enfant et l'adolescent.

Les morphiniques très utilisés pour le traitement des CVO, ne semblent pas être les meilleures molécules pour traiter les patients douloureux chroniques, bien que très largement prescrits par de nombreuses équipes. Les récentes recommandations américaines préconisent d'économiser la prescription des opioïdes et d'utiliser des molécules telles que la gabapentine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou encore des antidépresseurs tricycliques bien que les données scientifiques soient encore préliminaires quant à leur efficacité (Brandow *et al.*, 2020). Les approches non pharmacologiques (l'acupuncture, l'hypnose, les thérapies psycho-corporelles et psychothérapeutiques) ont montré également un potentiel analgésique et sont à promouvoir (Williams *et al.*, 2016)

La meilleure compréhension de la physiopathologie de la douleur aiguë comme chronique chez les patients drépanocytaires est essentielle pour développer, étoffer et améliorer l'arsenal thérapeutique dans le but d'obtenir une prise en charge plus adaptée et efficace (Gupta *et al.*, 2018). De même la prévention de la survenue des CVO est un autre axe d'action important et doit faire discuter une intensification thérapeutique dès que nécessaire (hydroxyurée, programme transfusionnel, greffe de moelle osseuse), la mémorisation de la douleur commençant dès la naissance.

## Références bibliographiques/Douleur chronique

Brandow AM, Carroll CP, Creary S *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv.* 2020 Jun 23;4(12):2656-2701.

Brandow AM, Farley R, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61:512–517.

Brandow AM, Zappia KJ, Stucky CL. Sickle cell disease: a natural model of acute and chronic pain. *Pain.* 2017 Apr;158 (Suppl. 1):S79-S84.

- Case M, Zhang H, Mundahl J *et al.* Characterization of functional brain activity and connectivity using EEG and fMRI in patients with sickle cell disease. *Neuroimage Clin.* 2016 Dec 26;14:1-17.
- Dampier C, Palermo TM, Darbari DS *et al.* AAPT diagnostic criteria for chronic sickle cell disease pain. *The Journal of Pain.* 2017; 18(5): 490-498.
- Darbari DS, Hampson JP, Ichesco E *et al.* Frequency of hospitalizations for pain and association with altered brain network connectivity in sickle cell disease. *J Pain* 2015; 16:1077-1086.
- Glaros A, Brandow AM. Neuropathic pain in sickle cell disease: measurement and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020 Dec 4;2020(1):553-561.
- Gupta K, Jahagirdar O, Gupta K. Targeting pain at its source in sickle cell disease. 10.1152/ajpregu.00021.2018. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018 Jul 1;315(1):R104-R112.
- Jacob E, Chan VW, Hodge C *et al.* Sensory and Thermal Quantitative Testing in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Apr;37(3):185-9.
- Karafin MS, Chen G, Wandersee NJ *et al.* Chronic pain in adults with sickle cell disease is associated with alterations in functional connectivity of the brain. *PLoS One.* 2019 May 20;14(5):e0216994.
- Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP *et al.* Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). *Am J Hematol.* 2021 Apr 1;96(4):404-417.
- Sil S, Cohen LL, Bakshi N, Watt A *et al.* Changes in Pain and Psychosocial Functioning and Transition to Chronic Pain in Pediatric Sickle Cell Disease: A Cohort Follow-up Study. *Clin J Pain.* 2020 Jun;36(6):463-471.
- Sil S, Cohen LL, Dampier C. Psychosocial and Functional Outcomes in Youth With Chronic Sickle Cell Pain. *Clin J Pain.* 2016 Jun;32(6):527-33.
- Sil S, Cohen LL, Dampier C. Pediatric pain screening identifies youth at risk of chronic pain in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Mar;66(3):e27538.
- Smith WR, Lynne T Penberthy, Viktor E Bovbjerg *et al.* Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008. PMID: 18195334.
- Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019 Jan 24;14:263-292.
- Williams H, Tanabe P. Sickle Cell Disease: A Review of Nonpharmacological Approaches for Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2016 Feb;51(2):163-77.

## 6 Argumentaire Syndrome thoracique aigu

Membre du groupe responsable : Dr Bérengère Koehl

Mots-clés : Acute chest syndrome, pulmonary complications, lung ultra sound, transfusion, non invasive ventilation, sickle cell disease, children, pediatric

### 6.1 Place de l'échographie pulmonaire dans le diagnostic et le suivi du STA chez l'enfant

L'examen radiologique de référence pour le diagnostic de syndrome thoracique reste la radiographie de thorax. Néanmoins, de nouvelles données de la littérature suggèrent que l'échographie pleuro-pulmonaire est une alternative fiable à la radiographie thoracique pour le diagnostic de STA chez l'enfant drépanocytaire, permettant la limitation des examens irradiant chez l'enfant. La formation des radiologues à la détection de critères de STA lors de la réalisation d'une échographie pleuropulmonaire est décrite dans la littérature comme très accessible aux radiologues ou aux urgentistes (2 ; 5).

Une étude publiée en 2016 (1) a évalué la performance diagnostique de l'échographie pleuro-pulmonaire par rapport à la radiographie thoracique dans le diagnostic du STA chez le patient drépanocytaire fébrile. Dans cette étude, l'échographie pleuro-pulmonaire avait une sensibilité de 87 % (IC 95 % = 62 % - 96 %), une spécificité de 94 % (IC 95 % = 88 % - 97 %), un rapport de vraisemblance positif de 14,6 (IC 95 % = 6,5 - 32,5), et négatif de 0,14 (IC 95 % = 0,04 - 0,52) pour le diagnostic de STA.

Deux autres études publiées plus récemment (2 ; 3) ont confirmé les bonnes performances de l'échographie pleuro-pulmonaire par rapport à la radiographie thoracique standard pour le diagnostic de STA chez les enfants drépanocytaires fébriles. L'étude de Cohen publiée en 2020 (2) retrouve une sensibilité de 88 % et une spécificité de 93 % pour le diagnostic de STA alors que l'étude de Preto-Zamperlini (3) retrouve une performance globale similaire avec la radiographie thoracique standard (82 % pour l'échographie pleuro-pulmonaire *versus* 88 % pour la radiographie thoracique standard,  $p = 0,2593$ ) mais avec une meilleure valeur prédictive négative (100 % *vs* 77 %,  $p = 0,0025$ ).

En ce qui concerne le suivi de l'évolution du STA, les données actuelles de la littérature sont insuffisantes pour recommander l'utilisation systématique de l'échographie pleuro-pulmonaire pour guider le traitement du patient. Il n'existe en effet qu'un case report (4) relatant l'intérêt de l'échographie pour guider le recrutement pulmonaire et la conduite de la ventilation non-invasive.

### Références bibliographiques

1. Daswani DD, Shah VP, Avner JR, Manwani DG, Kurian J, Rabiner JE. Accuracy of Point-of-care Lung Ultrasonography for Diagnosis of Acute Chest Syndrome in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease and Fever. *Acad Emerg Med*. 2016 Aug;23(8):932-40.
2. Cohen SG, Malik ZM, Friedman S, Russell S, Hagbom R, Alazraki A, *et al*. Utility of Point-of-Care Lung Ultrasonography for Evaluating Acute Chest Syndrome in Young Patients With Sickle Cell Disease. *Ann Emerg Med*. 2020 Sep;76(3S):S46-55.
3. Preto-Zamperlini M, Giorno EPC, Bou Ghosn DSN, Sá FVM, Suzuki AS, Suzuki L, *et al*. Point-of-care lung ultrasound is more reliable than chest X-ray for ruling out acute chest syndrome in sickle cell pediatric patients: A prospective study. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Dec 21;e29283.

4. Bobillo-Perez S, Rodriguez-Fanjul J, Girona-Alarcon M, Cambra FJ, Jordan I, Balaguer M. Ultrasound-guided recruitment maneuvers in pediatric acute chest syndrome due to sickle cell disease. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021 Apr;45(3):184-6.
5. Daswani DD, Shah VP, Avner JR, Manwani DG, Kurian J, Rabiner JE. Accuracy of Point-of-care Lung Ultrasonography for Diagnosis of Acute Chest Syndrome in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease and Fever. *Acad Emerg Med*. 2016 Aug;23(8):932-40.

## 6.2 Risque d'accident thrombo-embolique au cours du STA de l'enfant

Les patients drépanocytaires adultes présentent un état basal d'hypercoagulabilité et d'inflammation chronique, responsable d'un risque élevé de complications thrombo-emboliques, notamment d'embolie pulmonaire au cours du syndrome thoracique aigu (17 % des STA se compliquent d'accident thrombo-emboliques (6)). Le recours à l'angio TDM est recommandé chez l'adulte drépanocytaire au cours du STA mais il implique une augmentation des irradiations et de l'exposition aux produits de contraste chez ces patients.

Chez l'enfant, les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour conclure à un risque élevé d'accident thrombo-emboliques au cours du STA ni pour justifier de la réalisation systématique d'un angio-TDM thoracique ni de la mise en place d'une anticoagulation efficace.

Néanmoins, chez l'adolescent pubère présentant un STA, la mise en place systématique d'une anticoagulation préventive en raison de l'immobilisation prolongée et du contexte inflammatoire, semble pouvoir être recommandée (7 ; 8).

### Références bibliographiques

6. Mekontso Dessap A, Deux J-F, Abidi N, et al (2011) Pulmonary artery thrombosis during acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1022-1029.
7. Kumar R, Stanek J, Creary S, Dunn A, O'Brien SH. Prevalence and risk factors for venous thromboembolism in children with sickle cell disease: an administrative database study. *Blood Adv*. 2018 Feb 13;2(3):285-291.
8. Bala N, Stanek J, Rodriguez V, Villella A. Prevalence and Risk Factors for Pulmonary Embolism in Pediatric Sickle Cell Disease: A National Administrative Database Study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023;40(5):433-445.

## 6.3 Bénéfice de la ventilation non-invasive au cours du STA de l'enfant

De nombreuses études mentionnent l'utilisation de VNI pour les au cours du STA de l'enfant drépanocytaire (9-18). La fréquence d'utilisation de la VNI à deux niveaux de pression a été décrite de 53 % pour les patients hospitalisés en USC/ réanimation pédiatrique francophone pour STA, et jusqu'à 71 % dans les réanimations pédiatriques recevant le plus de STA (19). La méthode utilisée en réanimation et soins continus de pédiatrie était le plus souvent la VNI à deux niveaux de pression en mode continu. Il n'y a néanmoins aucune étude randomisée contrôlée pédiatrique évaluant spécifiquement le bénéfice de la VNI au cours du STA chez l'enfant drépanocytaire, bien qu'une étude descriptive rétrospective (18) suggère un recours à l'intubation et à la transfusion moins important chez les enfants bénéficiant d'une VNI précoce.

En conclusion, chez les patients drépanocytaires pédiatriques présentant un STA, l'utilisation de la VNI continue précoce dans un service de soins intensifs ou de réanimation pourrait

avoir un effet bénéfique sur le recours à la transfusion, le recours à l'intubation, la morbidité et la mortalité.

## Références bibliographiques

9. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, *et al.* Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1855-1865. doi:10.1056/NEJM200006223422502.
10. Padman R, Henry M. The use of bilevel positive airway pressure for the treatment of acute chest syndrome of sickle cell disease. *Del Med J.* 2004;76(5):199-203.
11. Al-Ansari MA, Hameed AA, Al-jawder SE, Saeed HM. Use of noninvasive positive pressure ventilation during pregnancy: case series. *Ann Thorac Med.* 2007;2(1):23-25. doi:10.4103/1817-1737.30358.
12. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, Billett HH. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion (Paris).* 2009;49(5):863-868. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.02075.x
13. Bartram JL, Thein SL, Gardner K, *et al.* Outcome of children with sickle cell disease admitted to intensive care - a single institution experience. *Br J Haematol.* 2010;150(5):614-617. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08272.x
14. Gardner K, Bell C, Bartram JL, *et al.* Outcome of adults with sickle cell disease admitted to critical care - experience of a single institution in the UK: Short Report. *Br J Haematol.* 2010;150(5):610-613. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08271.x
15. Tawfic QA, Kausalya R, Al-Sajee D, Burad J, Mohammed AK, Narayanan A. Adult Sickle Cell Disease: A Five-year Experience of Intensive Care Management in a University Hospital in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2012;12(2):177-183.
16. Cecchini J, Lionnet F, Djibré M, *et al.* Outcomes of adult patients with sickle cell disease admitted to the ICU: a case series\*. *Crit Care Med.* 2014;42(7):1629-1639. doi:10.1097/CCM.0000000000000316
17. Leonard A, Godiwala N, Herrera N, McCarter R, Sharron M, Meier ER. Early initiation of inhaled corticosteroids does not decrease acute chest syndrome morbidity in pediatric patients with sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;71:55-62. doi:10.1016/j.bcmd.2018.03.001
18. Heilbronner C, Merckx A, Brousse V, *et al.* Early Noninvasive Ventilation and Nonroutine Transfusion for Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease in Children: A Descriptive Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2018 May;19(5):e235-e241. doi:10.1097/PCC.0000000000001468
19. Heilbronner C, Grimaud M, Oualha M, *et al.* Therapeutic approach to pediatric patients with acute chest syndrome: national multicenter survey of non invasive ventilation (NIV) and transfusion. *Arch Pediatr.* 2021 Oct;28(7):559-566. doi: 10.1016/j.arcped.2021.06.002

## 7 Argumentaire Infections ostéo-articulaires

Membre du groupe responsable : Dr Marie Hélène Odi  vre

**Mots-clés** : ostéomyélite, multifocale, germes multirésistants, antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme et à forte dose avec dosages antibiotiques, multidisciplinaire, infectiologue, chirurgie

Les infections ostéo-articulaires (IOA) de l'enfant surviennent par voie hématogène. Chez l'enfant atteint de drépanocytose, la greffe bactérienne est favorisée par l'ischémie aiguë et chronique liée à la falciformation des globules rouges, l'hyperplasie médullaire liée à l'anémie chronique, et la vulnérabilité aux germes encapsulés liée à l'asplénie fonctionnelle.

L'infection touche la métaphyse des os longs qui est très vascularisée,    proximité du cartilage de croissance (ostéomyélite), la cavité articulaire (arthrite septique), plus rarement le disque intervertébral, le corps vertébral ou son arc postérieur (spondylodiscite ou spondylite). Chez les nourrissons d'âge inférieur à 18 mois, l'épiphyse est vascularisée par le même réseau vasculaire que la métaphyse, ainsi une infection provenant de la métaphyse peut facilement s'étendre à l'épiphyse. Chez l'enfant plus grand, les réseaux vasculaires sont différents, épargnant ainsi l'épiphyse d'une extension directe de l'infection, cependant, une infection se développant au niveau de la partie intra-articulaire de la métaphyse peut se fistuliser dans l'articulation générant une ostéoarthrite. Chez l'enfant drépanocytaire, l'infection peut aussi toucher la diaphyse (contrairement à l'enfant non drépanocytaire) ou se traduire par un abcès sous-périosté.

La gravité des IOA des patients drépanocytaires peut être liée au sepsis liée à certaines bactéries (*Salmonella sp.*, autres entérobactéries, *Staphylococcus aureus*, pneumocoque..), à la résistance aux antibiotiques des bactéries responsables de l'IOA (entérobactéries multirésistantes...), aux difficultés de l'optimisation de l'antibiothérapie chez ces patients (caractéristiques PK/PD particulières des antibiotiques chez les patients drépanocytaires et mauvaise diffusion des antibiotiques dans les zones osseuses mal vascularisées...), au caractère multifocal de l'infection fréquent chez l'enfant drépanocytaire, au passage à la chronicité en cas de retard de prise en charge pouvant conduire à des séquelles définitives articulaires et/ou de croissance du membre atteint.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique des IOA chez les patients drépanocytaires est difficile et doit faire appel à une expertise multidisciplinaire associant pédiatre dr  panocytologue, infectiologue, chirurgien orthopédique, radiologue, bactériologiste, nutritionniste.

### Les germes responsables

Les IOA de l'enfant atteint de drépanocytose sont principalement dues aux salmonelles mineures non typhi (*Salmonella spp*), au *Staphylococcus aureus*, aux entérobactéries parfois productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) et, plus rarement depuis la généralisation de la vaccination contre le pneumocoque, à *Streptococcus pneumoniae*.

Toutes les séries rapportées concernent peu de cas d'IOA (15 à 35 cas chacune) et un germe est identifié dans seulement la moitié des cas.

Tableau 1 – Revue de la littérature des principaux germes responsables d'IOA

Auteurs	Pays	Type étude	Population	Germes	Commentaires
Articles					
Tordjman D <i>et al.</i> , J Pediatr Orthop 2014	France	Rétrospective monocentrique 2000-2010	34 IOA main et poignet, 8 drép et 26 non drép	37,5 % <i>Salmonella</i> chez drep 70 % <i>S.aureus</i> chez non drép	
Akakpo-Numado GK <i>et al.</i> , Sante 2008	Togo	Rétrospective	32 IOA, 13 aiguës et 19 chroniques, 18 SS et 14 SC	19 ponctions dont 16 positives, 22 % <i>S.aureus</i> , 19 % <i>Salmonella</i> , 6 % <i>P.aeruginosa</i>	Etude ancienne
Gouveia C <i>et al.</i> , Br J Haematol 2020	Portugal	Rétrospective monocentrique 2010-2018	15 IOA chez 165 drép	7 IOA avec germe identifié (dont 1 <i>S.aureus</i> méthiS + <i>P.aeruginosa</i> ), 3 <i>Serratia multiR</i> , 2 <i>S.aureus</i> méthiS, 1 <i>Enterobacter multiR</i> , 1 <i>P.aeruginosa multiR</i> , 1 <i>Enterococcus</i>	Petit échantillon
Weisman JK <i>et al.</i> , Pediatr Blood Cancer 2020	USA	Rétrospective monocentrique 2006-2016	28 IOA, 3 confirmées, 6 probables, 19 possibles	19 (67 %) pas de germe, 9 (32 %) <i>Salmonella</i>	
Kao CM <i>et al.</i> , Pediatr Blood Cancer 2020	USA	Rétrospective monocentrique 2010-2019	20 IOA chez 19 enfants parmi 3553 enfants drép 6 mois-21 ans	9 IOA avec germe identifié, 7 <i>Salmonella</i> , 2 <i>S.aureus</i> méthiS	
Banza MI <i>et al.</i> , Pan Afr Med J 2021	RDC	Rétrospective 2014-2017	35 IOA, 24 ostéomyélites (18 aiguës et 6 chroniques), 7 ostéites, 4 arthrites, patients 8 mois-37 ans	17 hémocultures, 15 (88 %) <i>Salmonella</i> , 2 (22 %) <i>E.coli</i> 10 pyoculture, 2 pas de germe identifié, 3 <i>S.aureus</i> , 2 <i>Salmonella</i> , 2 <i>S.pneumoniae</i> , 1 <i>Klebsiella</i>	Enfants et adultes
Khalife S <i>et al.</i> , Pediatr Blood Cancer 2021	Liban	Rétrospective	9 IOA (ostéomyélite) chez 158 patients (95 < 16 ans)	4 IOA avec germe identifié, 1 <i>Salmonella enterica</i> group C, 1 <i>P.aeruginosa</i> , 1 <i>Enterobacter cloacae</i> , 1 <i>Bacteroides</i> spp	Enfants et adultes

Auteurs	Pays	Type étude	Population	Germes	Commentaires
Revue					
Al Farii H <i>et al.</i> , J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev 2020	Canada	Revue générale		Les bacilles gram négatifs comme <i>Salmonella</i> spp (70 %) sont les principaux germes identifiés dans les ostéomyélites des patients drépanocytaires aux USA et le <i>S.aureus</i> dans 16,4 %, contrairement à la population générale où le <i>S.aureus</i> est le plus fréquent (39 % en Afrique et 62 % au Moyen-Orient)	Age non précisé
AIDallal SM, Clin Med Invest 2017	Koweit		32 IOA	36 germes identifiées, 18 (50 %) <i>Salmonella</i> , 6 (17 %) <i>S.aureus</i> , 3 <i>E.coli</i> , 3 <i>Pseudomonas</i> , 2 <i>Klebsiella</i> , 2 <i>Proteus</i> , 1 Streptocoque anaérobie, 1 <i>Citrobacter</i>	Références anciennes Age non précisé
Marti-Carvajal AJ <i>et al.</i> , Cochrane Database Sys Rev 2019		Revue Cochrane		<i>Salmonella</i> et <i>S.aureus</i> les plus fréquents, <i>S.pneumoniae</i> et <i>Bacteroides</i> sont décrits Variation géographique : <i>Salmonella</i> le plus fréquent en Europe et USA, <i>S.aureus</i> le plus fréquent en Afrique sub- saharienne et au Moyen-Orient	Références anciennes Age non précisé
Cannas G <i>et al.</i> , Mediterr J Hematol Infect Dis 2019	France			Bacilles gram négatifs les plus fréquents dont <i>Salmonella</i> (80 %), les autres germes sont <i>S.aureus</i> et <i>Mycobacterium</i> <i>tuberculosis</i>	Age non précisé

### Références bibliographiques/Germes responsables

Akakpo-Numado GK, Gnassingbe K, Boume MA, Songne B, Tekou H. [Current bacterial causes of osteomyelitis in children with sickle cell disease]. *Sante*. 2008 Apr-Jun;18(2):67-70. doi: 10.1684/san.2008.0106

Al Farii H, Zhou S, Albers A. Management of Osteomyelitis in Sickle Cell Disease: Review Article. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2020 Sep;4(9):e20.00002-10. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00002

AIDallal SM. Osteomyelitis: A manifestation of sickle cell anemia. *Clinical Med Invest* 2017. doi:10.15761/CMI.1000132

Banza MI, Kapessa ND, Mukakala AK, Ngoie CN, N Dwala YTB, Cabala VPK, Kasanga TK, Unen EW. Les infections ostéo-articulaires chez les drépanocytaires à Lubumbashi : étude épidémiologique, étiologie et prise en charge. *Pan Afr Med J.* 2021 Jan 22;38:77. doi: 10.11604/pamj.2021.38.77.21484

Cannas G, Merazga S, Virot E. Sickle Cell Disease and Infections in High- and Low-Income Countries. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019 Jul 1;11(1):e2019042. doi: 10.4084/MJHID.2019.042

Gouveia C, Duarte M, Norte S, Alves P, Kjällerström P, Brito M, Tavares D. Osteoarticular infections in paediatric sickle cell disease: in the era of multidrugresistant bacteria. *Br J Haematol.* 2020 May;189(4):e147-e150. doi: 10.1111/bjh.16568

Kao CM, Yee ME, Maillis A, Lai K, Bakshi N, Rostad BS, Jerris RC, Lane PA, Yildirim I. Microbiology and radiographic features of osteomyelitis in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Oct;67(10):e28517. doi: 10.1002/pbc.28517

Khalife S, Hanna-Wakim R, Ahmad R, Haidar R, Makhoul PG, Khoury N, Dbaibo G, Abboud MR. Emergence of gram-negative organisms as the cause of infections in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Jan;68(1):e28784. doi: 10.1002/pbc.28784

Martí-Carvajal AJ, Agreda-Pérez LH. Antibiotics for treating osteomyelitis in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 7;10(10):CD007175. doi: 10.1002/14651858.CD007175.pub5.

Tordjman D, Holvoet L, Benkerrou M, Ilharreborde B, Mazda K, Penneçot GF, Fitoussi F. Hematogenous osteoarticular infections of the hand and the wrist in children with sickle cell anemia: preliminary report. *J Pediatr Orthop.* 2014 Jan;34(1):123-8. doi: 10.1097/BPO.0b013e31829a0957

Weisman JK, Nickel RS, Darbari DS, Hanisch BR, Diab YA. Characteristics and outcomes of osteomyelitis in children with sickle cell disease: A 10-year single-center experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 May;67(5):e28225. doi: 10.1002/pbc.28225

## Diagnostic

La douleur avec impotence fonctionnelle constitue le principal signe clinique d'appel et la fièvre est le plus souvent présente. Les signes inflammatoires locaux bien que fréquents sont inconstants.

L'examen physique recherche des douleurs et une limitation de la mobilisation d'une articulation du fait de la douleur ou d'un épanchement (en faveur d'une arthrite), des douleurs à la pression des métaphyses (en faveur d'une ostéomyélite), une douleur intense et élective (en faveur d'un abcès sous périosté).

La principale difficulté réside dans le fait que chez l'enfant drépanocytaire, le tableau clinique est similaire à celui d'une crise vaso-occlusive osseuse ou articulaire. De plus, infarctus et infection se favorisent l'un l'autre. La douleur, l'impotence fonctionnelle, la fièvre, les signes inflammatoires locaux sont souvent plus importants en cas d'IOA qu'en cas de crise vaso-occlusive, mais pas toujours. Une réévaluation clinique régulière est primordiale et souvent seule l'évolution clinique permet d'orienter le diagnostic en faveur d'une IOA plutôt que d'une crise vaso-occlusive. Aux USA devant une douleur osseuse chez un patient drépanocytaire,

le diagnostic de crise vaso-occlusive est environ 50 fois plus fréquent que celui d'ostéomyélite.

La biologie met en évidence un syndrome inflammatoire. La CRP est le plus souvent élevée, souvent de manière plus marquée qu'au cours d'une crise vaso-occlusive, mais une CRP modérément élevée ne doit pas faire éliminer une IOA.

L'imagerie n'est pas spécifique et peu contributive pour faire la différence entre une IOA et une crise vaso-occlusive.

La radiographie standard initiale est le plus souvent normale (Kosaraju *et al.*, 2017). Elle recherche une fracture, des appositions périostées (témoin d'un processus ancien), et permet de voir l'état de l'os sous-jacent.

L'échographie est utile en cas de signes inflammatoires locaux afin de rechercher un abcès sous-périosté, mais elle est peu discriminante pour faire la différence avec un hématome sous-périosté. Elle permet également de rechercher un épanchement articulaire et d'en préciser son abondance. Un volumineux épanchement est en faveur d'une ostéoarthrite tandis qu'un épanchement de faible abondance peut se voir au cours d'une crise vaso-occlusive. Il peut être nécessaire de répéter les échographies (Inusa *et al.*, 2013).

Le scanner n'est généralement pas indiqué à la phase aiguë d'une IOA. Il peut cependant avoir un intérêt en urgence en cas d'inaccessibilité à l'IRM avec suspicion d'abcès profond avec retentissement clinique et possible indication chirurgicale de drainage. Il est utile dans le bilan pré-chirurgical d'une ostéomyélite chronique pour la mise en évidence de séquestres osseux.

L'IRM reste le meilleur examen radiologique pour différencier une ostéomyélite d'un infarctus osseux avec un hyposignal en séquence pondérée T1, un hypersignal en séquence pondérée T2, et après injection de gadolinium un rehaussement de contraste périphérique irrégulier (rehaussement de contraste des tissus inflammatoires mais absence de rehaussement des abcès non vascularisés) (Kosaraju *et al.*, 2017 ; Inusa *et al.*, 2013 ; Sachan *et al.*, 2015 ; Sandoval-Moreno *et al.*, 2017 ; Weisman *et al.*, 2020 ; Fontalis *et al.*, 2019) mais n'est pas toujours disponible en urgence. Elle permet aussi de préciser la localisation exacte de l'infection et son étendue, ainsi que son extension éventuelle dans les tissus mous adjacents (Kosaraju *et al.*, 2017). D'autres auteurs rapportent que l'intensité du signal seule ne permet pas de faire la distinction entre ostéomyélite et infarctus osseux (Delgado *et al.*, 2015) et que l'IRM seule ne permet pas de faire le diagnostic d'IAO (Kao *et al.*, 2020).

La scintigraphie osseuse n'est pas utile pour le diagnostic d'IOA chez les patients drépanocytaires. En effet, elle ne permet pas de faire la différence entre une IOA et une crise vaso-occlusive car elle montre une hyperfixation dans un cas comme dans l'autre. Elle est utilisée par certaines équipes pour rechercher d'autres localisations osseuses dans une IOA multifocale (Cabaret *et al.*, 2013).

Le diagnostic de certitude d'IOA repose sur la mise en évidence du (des) germe(s) dans les hémocultures et/ou les prélèvements profonds (liquide articulaire, pus...). C'est pourquoi il faut se donner tous les moyens de faire le diagnostic bactériologique. Les hémocultures doivent être systématiquement effectuées avant le début de l'antibiothérapie et elles sont répétées (au minimum 2 avant antibiothérapie même en l'absence de fièvre en respectant le volume de sang inoculé en fonction du poids de l'enfant : de 2 à 8 ml/flacon). En cas de ponction d'un abcès ou d'un épanchement articulaire (au bloc opératoire et sous anesthésie générale), les prélèvements doivent être envoyés au laboratoire de bactériologie pour mise en culture. Les techniques de biologie moléculaire (PCR spécifique ou 16 S) sont utiles pour identifier la (les) bactérie responsable(s) si les cultures des prélèvements profonds sont décapitées par une antibiothérapie préalable.

<b>Modalités de prélèvement en pédiatrie</b>	<b>Hémocultures</b> Ponction unique de 2 flacons aérobie -Si sepsis faire les 2 hémocultures avant les autres prélèvements -Flacon pédiatrique pour enfants < 14 kg. -Flacon adulte si poids > 14 kg -Volumes prélevés en fonction du poids/âge de l'enfant : - Pas moins de 2 ml de sang/flacon - > 4 kg : 4 ml/ flacon - > 4 ans : 5 ml/ flacon - > 8 ans : 8 ml/ flacon	<b>Ponction articulaire</b> Chez l'enfant la ponction articulaire est réalisée au bloc opératoire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prendre 3 tubes et 1 flacon d'hémoc :</li> </ul> - 1 ml directement dans un flacon d'hémoculture aérobie - 5 gouttes sur 1 tube EDTA/hépariné (cytologie + PCR <i>K kingae</i> ) - 5 gouttes dans 1 tube sec (microbiologie) - 5 gouttes dans un tube EDTA si biologie moléculaire
--	---	---

La mise en évidence du (des) germe(s) et la détermination de son antibiogramme permet d'adapter au mieux le traitement antibiotique intraveineux et oral de relais.

En résumé, en l'absence de germe identifié par les hémocultures et/ou la ponction d'un abcès ou d'un épanchement articulaire, le diagnostic d'IOA repose sur l'évolution clinique associée au dosage de la CRP et à l'identification du site de l'infection grâce à un examen clinique attentif aidé par l'imagerie (échographie et/ou IRM).

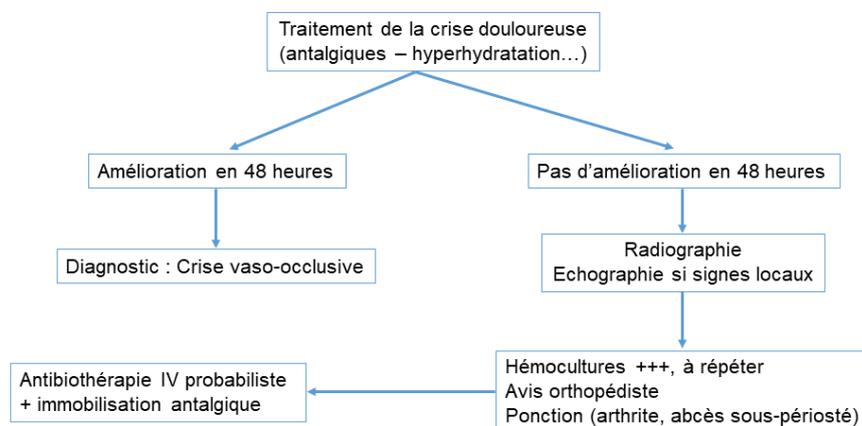


Figure – Schéma diagnostique en cas de suspicion d'IOA

L'ostéomyélite chronique est définie par une évolution depuis plus de 28 jours, qui peut être de plusieurs mois ou années, avec parfois une fistulisation à la peau du foyer osseux profond. Cette évolution est associée à la présence de signes radiologiques (pandiaphysite, ostéolyse, séquestre osseux...). Le bilan radiologique préopératoire complet nécessitera le plus souvent en plus des radiographies standard, la réalisation d'IRM (précise extension des lésions, la présence d'abcès intra-osseux, de fistules) et de scanner de la zone touchée (recherche séquestres osseux).

## Références bibliographiques/Diagnostic

- Cabaret B, Couëc ML, Lorrot M, Launay E, Gras-Le Guen C. Infection ostéoarticulaire multifocale à *Salmonella non typhi* chez une enfant drépanocytaire. Arch Pediatr. 2013 Apr;20(4):398-402. doi: 10.1016/j.arcped.2013.01.019
- Delgado J, Bedoya MA, Green AM, Jaramillo D, Ho-Fung V. Utility of unenhanced fat-suppressed T1-weighted MRI in children with sickle cell disease -- can it differentiate bone infarcts from acute osteomyelitis? Pediatr Radiol. 2015 Dec;45(13):1981-7. doi: 10.1007/s00247-015-3423-8
- Fontalis A, Hughes K, Nguyen MP, Williamson M, Yeo A, Lui D, Gelfer Y. The challenge of differentiating vaso-occlusive crises from osteomyelitis in children with sickle cell disease and bone pain: A 15-year retrospective review. J Child Orthop. 2019 Feb 1;13(1):33-39. doi: 10.1302/1863-2548.12.180094
- Inusa BP, Oyewo A, Brokke F, Santhikumaran G, Jogeessvaran KH. Dilemma in differentiating between acute osteomyelitis and bone infarction in children with sickle cell disease: the role of ultrasound. PloS One. 2013 Jun 6 ;8(6) :e65001. doi: 10.1371/journal.pone.0065001
- Kao CM, Yee ME, Maillis A, Lai K, Bakshi N, Rostad BS, Jerris RC, Lane PA, Yildirim I. Microbiology and radiographic features of osteomyelitis in children and adolescents with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2020 Oct;67(10):e28517. doi: 10.1002/pbc.28517
- 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(1073):20160130. doi: 10.1259/bjr.20160130
- Sachan AA, Lakhkar BN, Lakhkar BB, Sachan S. Is MRI Necessary for Skeletal Evaluation in Sickle Cell Disease. J Clin Diagn Res. 2015 Jun;9(6):TC08-12. doi: 10.7860/JCDR/2015/12747.6095
- Sandoval-Moreno C, Castillejos-Rodríguez L, García-Alonso MP, Rubio-Gribble B, Penín-González FJ. [Role of nuclear medicine in the differential diagnosis of bone infarction and osteomyelitis in drepanocytosis]. An Pediatr (Barc). 2017 Dec;87(6):353-355. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.02.006
- Stahl JP, Canouï E, Pavese P, Bleibtreu A, Dubée V, Ferry T, Gillet Y, Lemaïgnen A, Lorrot M, Lourtet-Hascoët J, Manaquin R, Meyssonier V, Pham TT, Varon E, Lesprit P, Gauzit R; reviewers. SPILF update on bacterial arthritis in adults and children. Infect Dis Now. 2023 Jun;53(4):104694. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104694. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36948248
- Weisman JK, Nickel RS, Darbari DS, Hanisch BR, Diab YA. Characteristics and outcomes of osteomyelitis in children with sickle cell disease: A 10-year single-center experience. Pediatr Blood Cancer. 2020 May;67(5):e28225. doi: 10.1002/pbc.28225
- Wen SC, Best E, Nourse C. Non-typhoidal Salmonella infections in children: Review of literature and recommendations for management. J Paediatr Child Health. 2017 Oct;53(10):936-41.

## Traitement

Les enfants drépanocytaires suspects d'IOA aiguë présentant une infection grave d'emblée ou une progression rapide de l'infection doivent être traités immédiatement par une antibiothérapie intraveineuse probabiliste après la réalisation de 2 hémocultures et avant la réalisation d'un éventuel geste chirurgical de ponction.

L'antibiothérapie probabiliste est débutée par voie intraveineuse sans attendre le résultat des cultures. Elle doit être bactéricide rapidement, de bonne diffusion osseuse, à large spectre

(germes multiples fréquents) et cibler les germes les plus fréquents responsables d'IOA chez l'enfant drépanocytaire, c'est-à-dire les salmonelles, les entérobactéries, le staphylocoque doré sensible à la méticilline et le pneumocoque y compris de sensibilité diminuée à la pénicilline.

En pratique il s'agit d'une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération en monothérapie et à forte dose : Céfotaxime 300 mg/kg/24h en 4 IV lente (IVL) ou en IV continue (IVC) après une dose de charge. Le Céfotaxime est privilégié par rapport à la Ceftriaxone car il est plus efficace sur le staphylocoque doré sensible à la méticilline, il a une moindre toxicité hépatique et hématologique, il n'est pas contre-indiqué en cas de lithiase vésiculaire fréquente chez l'enfant drépanocytaire, et il sélectionne moins les entérobactéries du tube digestif résistantes aux C3G (moindre diffusion biliaire et digestive).

Une bithérapie associant un aminoside n'est pas recommandée en probabiliste en raison de la mauvaise diffusion osseuse des aminosides, du risque d'insuffisance rénale avec les aminosides, et de l'absence d'intérêt supplémentaire des aminosides par rapport au Céfotaxime sur le staphylocoque doré et les salmonelles.

Une bithérapie associant une quinolone de type Ciprofloxacine n'est pas recommandée en probabiliste. Elle peut être discutée avec l'infectiologue en cas de sepsis sévère.

Une monothérapie par Ciprofloxacine par voie orale n'est pas recommandée en probabiliste en raison du risque de sur-prescription des quinolones du fait de la difficulté diagnostique entre crise vaso-occlusive et IOA, de la nécessité de limiter l'utilisation des quinolones chez l'enfant, très sélectionnantes de BMR. La ciprofloxacine est contre-indiquée en cas de déficit en G6PD fréquent chez l'enfant drépanocytaire.

Adaptation de l'antibiothérapie après obtention des résultats bactériologiques (ponction articulaire, pus, hémocultures) :

L'antibiothérapie probabiliste intraveineuse est poursuivie 3 à 5 jours puis est secondairement adaptée au(x) germe(s) identifié(s), à l'antibiogramme et à la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) (germes multirésistants et/ou de sensibilité diminuée). L'antibiothérapie de relais est aussi prescrite à forte dose, avec une posologie adaptée aux CMI et aux dosages plasmatiques des antibiotiques à élimination rénale (bêta-lactamines principalement). La durée de l'antibiothérapie intraveineuse est fonction de l'amélioration clinique.

En cas d'évolution clinique défavorable, il faut rechercher une complication locale (abcès sous-périosté, arthrite, thrombose veineuse septique...) et répéter les examens d'imagerie.

Le relai antibiotique oral est envisagé en cas d'évolution clinique favorable (apyrexie, diminution franche des douleurs, absence de nécessité de reprise chirurgicale). Le choix de l'antibiothérapie dépend du(des) germe(s) identifié(s) et la posologie doit être élevée. Dans tous les cas il est recommandé de prendre avis auprès du spécialiste infectiologue.

La durée totale de l'antibiothérapie est prolongée mais ne doit pas excéder 6 semaines au total (voie intraveineuse + orale).

Le suivi médico-chirurgical avec radiographie du segment concerné à J10, M1, M3-6 est indispensable afin de s'assurer de l'absence de séquelle articulaire et d'une croissance harmonieuse de la zone atteinte.

Tableau 2 – Principaux antibiotiques utilisés dans les IOA de l'enfant drépanocytaire

Molécule	Produit	Posologie (mg/kg/j)	Nombre doses (/j)	Dose max (g/j)	Dosage plasmatique	Spectre
<b>Voie intraveineuse</b>						
Cefotaxime	CLAFORAN	300	4 ou IVC après dose de charge 50 mg/kg	12	Oui si la posologie calculée en mg/kg/j dépasse la dose max en g/j	<i>S.pneumoniae</i> Enterobactéries non BLSE (Salmonelles, <i>E.coli</i> )
Ceftriaxone	ROCEPHINE	100	1 ou 2 si dose max	4		<i>S.pneumoniae</i> Enterobactéries non BLSE (Salmonelles, <i>E.coli</i> )
Clindamycine	DALACINE	40	3	2,25		<i>S.aureus</i> clindaS et érythroS
Amoxicilline	CLAMOXYL	200	4 ou IVC après dose de charge	12		<i>S.pneumoniae</i> si CMI < 0,5 mg/l
Cefazoline	CEFACIDAL KEFSOL	150	4	12		<i>S.aureus</i> méthiS
<b>Voie orale</b> (en relai de la voie intraveineuse)						
Cefalexine	KEFORAL	150	3	6	Oui si la posologie calculée en mg/kg/j dépasse la dose max en g/j	<i>S.aureus</i> méthiS Pas de germe identifié (par les 2 hémocultures avant début des antibiotiques)
Clindamycine	DALACINE	40	3	2,4		<i>S.aureus</i> clindaS et érythroS
Ciprofloxacine	CIFLOX	45	2	750 mg x 2/j	Systématique	Enterobactéries Salmonelles ciproS et ac. nalidixiqueS (en l'absence de déficit en G6PD)

BLSE : bêta-lactamases à spectre élargi (productrices de) ; IVC : intraveineuse continue.

**Place de la chirurgie** : elle se fait systématiquement au bloc opératoire et sous anesthésie générale, après une préparation transfusionnelle à discuter en fonction de la durée de l'anesthésie et de la lourdeur du geste chirurgical. Elle est indiquée à visée bactériologique (ponction d'un abcès ou d'un épanchement articulaire) ou à visée de nettoyage du foyer infectieux (lavage – drainage) dans les IOA aiguës ou chroniques.

**En cas d'ostéomyélite chronique**, il ne faut pas débuter de traitement antibiotique avant la chirurgie et les prélèvements bactériologiques. En effet, l'antibiothérapie est inutile en urgence (enfant le plus souvent non septique avec évolution clinique depuis plusieurs semaines ou mois) et délétère sur le plan bactériologique (risque de négativation des prélèvements et/ou de sélection de germes résistants en cas d'ostéomyélite chronique à

germes multiples). Le traitement de l'ostéomyélite chronique est d'abord chirurgical, l'antibiothérapie étant inefficace en l'absence de nettoyage des foyers d'ostéomyélite. A noter qu'en cas d'ostéomyélite multifocale, le nettoyage chirurgical de plus de deux foyers dans le même temps opératoire comporte un risque d'embolie graisseuse ; dans ce cas il peut être nécessaire de prévoir plusieurs temps chirurgicaux.

Le traitement médico-chirurgical n'étant pas urgent, il est fortement conseillé de discuter préalablement du dossier en RCP CRIOA (Centre de Référence des IOA complexes) regroupant infectiologues, bactériologistes et chirurgiens orthopédiques.

Les mesures associées comprennent le traitement antalgique et l'hyperhydratation, l'immobilisation antalgique de courte durée (non systématique), un programme transfusionnel avec pour objectif une HbS < 40 % pour une durée de 3 à 6 mois (à discuter en fonction du risque d'hémolyse post-transfusionnelle), et une éventuelle renutrition dans les formes sévères.

**En résumé**, la prise en charge de l'IOA de l'enfant drépanocytaire est impérativement multidisciplinaire médicale, chirurgicale et transfusionnelle.

Les difficultés thérapeutiques sont liées à la fréquence des germes multiples et/ou multirésistants, la nécessité d'utiliser de fortes doses d'antibiotiques avec adaptation aux dosages plasmatiques, et au caractère multifocal pouvant compliquer le geste chirurgical. Pour toutes ces raisons, il est fortement recommandé de prendre avis auprès du spécialiste infectiologue voire en RCP CRIOA en particulier en cas d'ostéomyélite chronique.

## Références bibliographiques/Traitement

38ème Journée annuelle du GPIP, Paris 09 septembre 2022 : Antibiothérapie des IOA communautaires de l'enfant. [https://gpip.sfpediatrie.com/sites/sfp-specialites-d9.02.prod.cyim.com/files/medias/documents/gpip\\_090922\\_reco\\_ioa\\_gpip.pdf](https://gpip.sfpediatrie.com/sites/sfp-specialites-d9.02.prod.cyim.com/files/medias/documents/gpip_090922_reco_ioa_gpip.pdf)

Al Farii H, Zhou S, Albers A. Management of Osteomyelitis in Sickle Cell Disease: Review Article. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2020 Sep;4(9):e20.00002-10. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00002

AlFawaz T, Alzumar O, AlShahrani D, Alshehri M. Severity of Salmonella infection among sickle cell diseases pediatric patients: Description of the infection pattern. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2019 Sep;6(3):115-117. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.05.001

Cabaret B, Couëc ML, Lorrot M, Launay E, Gras-Le Guen C. Infection ostéoarticulaire multifocale à Salmonella non typhi chez une enfant drépanocytaire. *Arch Pediatr.* 2013 Apr;20(4):398-402. doi: 10.1016/j.arcped.2013.01.019

Cecchini J, Hulin A, Habibi A, Mekontso Dessap A, Razazi K. Profound underdosing of  $\beta$ -lactams in patients with sickle-cell disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2018 Nov 1;73(11):3211-2.

Couderc M, Bart G, Coiffier G, Godot S, Seror R, Ziza JM, Coquerelle P, Darrietort-Laffite C, Lormeau C, Salliot C, Veillard E, Bernard L, Baldeyrou M, Bauer T, Hyem B, Touitou R, Fouquet B, Mulleman D, Flipo RM, Guggenbuhl P; French Rheumatology Society Bone, Joint Infection Working Group. 2020 French recommendations on the management of septic arthritis in an adult native joint. *Joint Bone Spine.* 2020 Dec;87(6):538-547. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.07.012

Facchin A, Bui S, Leroux S, Nacka F, Koehl B, Maksoud E, Fayon M, Jacqz-Aigrain E; with the assistance of the Paediatric Clinical Investigation Centres Pharmacology Group. Variability of ciprofloxacin pharmacokinetics in children: impact on dose range in sickle cell patients. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Dec 1;73(12):3423-3429. doi: 10.1093/jac/dky328

- Gouveia C, Duarte M, Norte S, Alves P, Kjällerström P, Brito M, Tavares D. Osteoarticular infections in paediatric sickle cell disease: in the era of multidrug-resistant bacteria. *Br J Haematol*. 2020 May;189(4):e147-e150. doi: 10.1111/bjh.16568
- Kaplan J, Ikeda S, McNeil JC, Kaplan SL, Vallejo JG. Microbiology of Osteoarticular Infections in Patients with Sickle Hemoglobinopathies at Texas Children's Hospital, 2000-2018. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Dec;38(12):1251-1253. doi: 10.1097/INF.0000000000002478.PMID: 31738345
- Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, Launay E, Cohen R, Grimprel E. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Arch Pediatr*. 2017 Dec;24(12S):S36-S41. doi: 10.1016/S0929-693X(17)30517-1
- Maksoud E, Koehl B, Facchin A, Ha P, Zhao W, Kaguelidou F, Benkerrou M, Mariani P, Faye A, Lorrot M, Jacqz-Aigrain E. Population Pharmacokinetics of Cefotaxime and Dosage Recommendations in Children with Sickle Cell Disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Mar 27;62(4):e00637-17. doi: 10.1128/AAC.00637-17
- McNeil JC. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children: Clinical Presentation and Management. *Infect Drug Resist*. 2020 Dec 14;13:4459-4473. doi: 10.2147/IDR.S257517
- Mohzari YA, Alshuraim R, Asdaq SMB, Aljobair F, Alrashed A, Alsowaida YS, Alamer A, Al Munjem MF, Al Musawa MI, Hatata M, Alzaaqi MA, Binrokan A, Alajlan SA, Abraham I, Alamer A. Early oral switch to combined cefixime therapy for management of osteoarticular infections in pediatric sickle cell disease patients: A descriptive analysis. *J Infect Public Health*. 2022 Jan;15(1):1-6. doi: 10.1016/j.jiph.2021.11.006
- Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, Lorrot M, Mantadakis E, Peltola H, Rojo P, Zaoutis T, LeMair A. Bone and Joint Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Aug;36(8):788-799. doi: 10.1097/INF.0000000000001635
- Stahl JP, Canoui E, Pavese P, Bleibtreu A, Dubée V, Ferry T, Gillet Y, Lemaigen A, Lorrot M, Lourtet-Hascoët J, Manaquin R, Meyssonier V, Pham TT, Varon E, Lesprit P, Gauzit R; reviewers. SPILF update on bacterial arthritis in adults and children. *Infect Dis Now*. 2023 Jun;53(4):104694. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104694
- Weisman JK, Nickel RS, Darbari DS, Hanisch BR, Diab YA. Characteristics and outcomes of osteomyelitis in children with sickle cell disease: A 10-year single-center experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 May;67(5):e28225. doi: 10.1002/pbc.28225
- Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A, Copley LA, Robinson J, Kronman MP, Arrieta A, Fowler SL, Harrison C, Carrillo-Marquez MA, Arnold SR, Eppes SC, Stadler LP, Allen CH, Mazur LJ, Creech CB, Shah SS, Zaoutis T, Feldman DS, Lavergne V. Clinical Practice Guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 Guideline on Diagnosis and Management of Acute Hematogenous Osteomyelitis in Pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Sep 23;10(8):801-844. doi: 10.1093/jpids/piab027

## 8 Argumentaire Doppler transcrânien et vasculopathie cérébrale

Membres du groupe responsables : Dr Isabelle Thuret et Dr Suzanne Verlhac

### Mots-clés :

sickle cell and internal carotid or extracranial carotid and extracranial cervical doppler or cervical doppler

sickle cell and transcranial doppler and hydroxyurea and primary stroke prevention or conditional transcranial doppler

Moyamoya syndrome and sickle cell and encephaloduroarteriosynangiosis cerebral or revascularisation

SC disease and stroke or transcranial doppler or silent infarct

La vasculopathie cérébrale est la complication la plus invalidante de la drépanocytose, responsable de séquelles motrices et d'une déficience cognitive. Elle se manifeste chez les enfants drépanocytaires SS et S $\beta^0$  par la survenue d'AVC, l'artériopathie drépanocytaire, les infarctus silencieux et les déficits neurocognitifs.

L'AVC est suspecté devant la survenue brutale d'une hémiparésie, une aphasie ou dysphasie ou des convulsions. Il peut survenir dans un contexte de crise vaso-occlusive et de fièvre.

Le risque d'un premier AVC est maximum au cours de la première décennie de la vie, avec un pic entre 2 et 5 ans. L'IRM est la modalité d'imagerie à privilégier car elle montre l'œdème cytotoxique caractéristique de l'AVC ischémique dans l'heure qui suit la symptomatologie. L'infarctus touche généralement le parenchyme cérébral alimenté par la circulation carotidienne : territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM) et/ou de l'artère cérébrale antérieure (ACA), territoire jonctionnel entre les territoires de l'ACM et de l'ACA. L'angiographie par résonance magnétique en temps de vol (ARM TOF) du cercle de Willis et des artères cervicales retrouve dans près de 80 % des cas une artériopathie sténo-occlusive de la circulation carotidienne. L'artériopathie affecte les artères de gros et moyen calibre, avec rétrécissement touchant les segments proximaux des ACM et des ACA et les artères carotides internes dans leur trajet intracrânien mais aussi cervical. Cette artériopathie est précoce, se développant dès la deuxième année de vie, d'évolution progressive et peut s'accompagner du développement d'un réseau vasculaire collatéral de suppléance visible autour des lésions obstructives, de type moyamoya, et aussi de vaisseaux collatéraux leptoméningés issus de l'artère cérébrale postérieure. La lésion vasculaire initiale est liée à une activation chronique de l'endothélium avec une rupture de la lame élastique interne, une hyperplasie intimale et une prolifération des cellules musculaires lisses entraînant un épaissement pariétal et une réduction de la lumière artérielle.

Les infarctus dits silencieux (IS) sont des lésions ischémiques situées généralement dans la substance blanche des deux hémisphères cérébraux, détectées par IRM sous forme d'hypersignaux FLAIR d'au moins 3 mm de grand axe, non associées à une symptomatologie clinique. Ils peuvent être en rapport avec les épisodes d'anémie aiguë et/ou d'hypoxie de la petite enfance ou une hyperviscosité et sont favorisés par les sténoses artérielles intra- ou extracrâniennes, vraisemblablement du fait de la réduction de l'apport sanguin d'aval. Ils reflètent la gravité de la maladie, car ils sont associés à des troubles cognitifs, à une baisse des résultats scolaires et à un risque multiplié par 14 d'AVC. Ils apparaissent dès la première année de vie et le risque persiste à tout âge, affectant plus du tiers des enfants SS/S $\beta^0$ .

## 8.1 Prévention primaire de l'infarctus artériel cérébral

### 8.1.1 DEPISTAGE SYSTEMATIQUE

**Il est recommandé d'évaluer le risque d'accident vasculaire cérébral grâce à l'échodoppler transcrânien (EDTC) systématique annuel chez tous les enfants HbSS ou HbS/ $\beta^0$  thalassémiques à partir de l'âge de 2 ans jusqu'à l'âge de 16 ans (GRADE A).**

**Compte tenu de la faisabilité de l'EDTC et de cas rapportés d'EDTC anormal avant l'âge de 2 ans, il est préconisé de débiter la surveillance échodoppler dès 18 mois (AVIS D'EXPERTS).** Entre 12 et 18 mois, les données de Baby HUG montrent que pour 199 enfants âgés de 7 à 17 mois, l'EDTC est réalisable pour 192/199 (faisabilité ++) et normal dans 97,9 % des cas (2 % de l'EDTC limites, aucun anormal) (Pavlakis *et al.*, 2010).

**Il est recommandé d'associer à l'EDTC selon le même rythme de surveillance l'étude échodoppler des artères carotides internes à l'étage cervical** abordées par voie sous-mandibulaire (GRADE B).

#### **Argumentaire concernant l'étude échodoppler des artères carotides internes à l'étage cervical**

Chez l'enfant drépanocytaire, les vitesses dans l'artère carotide interne cervicale sont normalement inférieures de 25 % aux vitesses de l'artère cérébrale moyenne et accélérées si  $\geq 160$  cm/s (Pawlak *et al.*, 2009 ; Gorman *et al.*, 2009 ; Verhac *et al.*, 2014 ; Singhal *et al.*, 2015 ; Deane *et al.*, 2016). Sténoses et occlusions peuvent survenir au niveau de la carotide interne cervicale et être responsables d'AVC chez l'enfant (Deane *et al.*, 2010 ; Telfer *et al.*, 2011 ; Verlhac *et al.*, 2022) et chez l'adulte (Belkeziz *et al.*, 2022). Contrairement à la vasculopathie intracrânienne, il n'existe pas de données chiffrées sur le risque spontané d'AVC en fonction des vitesses ou des sténoses à l'ARM. Les sténoses cervicales à l'ARM et l'accélération des vitesses des carotides internes cervicales sont aussi associées aux infarctus silencieux (Gorman *et al.*, 2009 ; Deane *et al.*, 2010 ; Bernaudin *et al.*, 2015). La vasculopathie cervicale (au doppler comme en ARM) peut être isolée sans anomalies intracrâniennes associées (Telfer *et al.*, 2011 ; Verlhac *et al.*, 2014 et 2022 ; Bernaudin *et al.*, 2015 et 2022 ; Belkeziz *et al.*, 2022).

Les études françaises menées au centre hospitalier intercommunal de Créteil (CHIC) et à l'hôpital Robert Debré de Paris (RD) sont actuellement les seules à rapporter de larges cohortes à la fois étudiées par doppler et ARM ainsi qu'à disposer d'un suivi longitudinal. Les principaux résultats sont :

- les cinétiques d'apparition selon l'âge des anomalies au doppler intracrânien et cervical sont similaires justifiant le même rythme de surveillance ;
- l'incidence cumulée de vitesses cervicales  $\geq 160$  cm/s est retrouvée à 17 % à 10 ans avec un plateau à partir cet âge ;
- l'accélération des vitesses cervicales est le plus souvent isolée (sans accélération intracrânienne dans 82-90 % des cas) ;
- les vitesses au doppler cervical  $\geq 160$  cm/s sont associées à des sténoses à l'ARM : les sténoses sont présentes chez 50 à 100 % des patients présentant une vitesse  $\geq 160$ . A noter cependant que les sténoses sont signalées à partir d'une réduction de calibre de l'artère de 20-25 % alors que dans la littérature nord-américaine seules les sténoses d'au moins 50 % sont prises en compte ;
- les sténoses à l'ARM cervicale peuvent s'améliorer sous traitement en particulier sous PT. L'analyse de l'impact du traitement (PT vs HU vs soins standards) conduite dans une étude (Verlhac *et al.*, 2022) reste préliminaire, l'étude étant rétrospective,

50 % des patients recevant plusieurs traitements et la durée du traitement par PT étant très > à celle sous HU (dont doses et observance non précisées).

Tableau récapitulatif des principales études de la vasculopathie extracrânienne de l'enfant

REF Centre	Patients	Définitions	Résultats	Commentaires
Gorman 2009 unicentrique US	131 SS, 3-16 ans, explorés sur 2 ans par EDTC et doppler extracrânien en prospectif		4/131 (3 %) avec vitesse $\geq$ 160 isolée : les 4 ont des infarctus silencieux et des troubles cognitifs, 1 a un ATCD d'AVC	Dans 1 cas la sténose est à l'ARM controlatérale.
Pawlak 2009 unicentrique US	68 SS, 2-14 ans, sans ATCD neurologiques, explorés en prospectif par doppler et ARM pour 59/68		3 sténoses intracrâniennes mais <b>aucune</b> extracrânienne à l'ARM sur 59 patients Etude doppler intra et extracrânien sur 56 patients sans sténose à l'ARM	But : établir les normes des ratios vitesses intra/extra au doppler
Deane 2010 unicentrique Londres	236 SS étudiés en doppler ( <i>linear array</i> ) extracrânien sur 6 ans, 17 avec ATCD d'AVC	« Sténose » au doppler quand $>$ 300 cm/s	5,4 % de « sténose » extracrânienne (4 occlusions/13) : 8 ont eu 1 AVC (sténose extracrânienne, isolée dans 2 cas) et 2 IS  5,9 % de tortuosités (n = 14) : aucun AVC 3 IS sur 5 explorés	Vitesses pas différentes entre « sténoses » et tortuosités mais sténoses transfusées
Deane 2016 unicentrique Londres	123 SS, comparaison des 2 techniques doppler <i>phase versus linear array</i>	285 plutôt que 300 cm/s correspond à 160 cm/s	8/123 accélérés avec les 2 techniques 2 + 2/123 avec l'une seulement	
Schlotman 2021 unicentrique US	167 enfants (79) et jeunes adultes SS explorés en IRM entre 2014 et 2019. 13 % avec AVC et 42,5 % avec IS	ARM Sténose = diminution $\geq$ 50 % du calibre	20 patients avec sténose intracrânienne associée dans 9 cas avec extracrânienne. Aucune extracrânienne isolée	Pas de doppler
Verlhac 2014 bicentrique RD + CHIC	435 SS/S $\beta^0$ (médiane 7,9 ans) sans ATCD d'AVC, consécutifs entre juin 2011 et avril 2012 explorés EDTC et cervical et 104 par IRM	Sténose diminution $\geq$ 20 %, mild entre 20 et 50 %	Vitesses extracrâniennes max entre 3 et 7 ans, $\geq$ 160 dans 10,3 %, avec vitesses intracrâniennes normales dans 89 %, plus fréquent si tortuosités et si Hb basse (en Xvarié). Prédictive de sténoses (100 % de spé, 80 % de ss) 104 IRM, 40 avec sténose cervicale (32 isolées) qui sont mild dans 60 % des cas	Biais de sélection pour les patients avec IRM ?
Bernaudin 2015 unicentrique CHIC	189 SS/S $\beta^0$ (cohorte néonatale) sans ATCD d'AVC 1992-2013 explorés au moins 1 fois en cervical	Etage cervical systématiquement exploré en doppler et IRM depuis 2011	Vitesses extracrâniennes $\geq$ 160 dans 18,5 %, avec vitesses intracrâniennes normales dans 86 % Sténoses extracrâniennes = 12 %, isolée dans 91 %, associée à vitesses $\geq$ 160 (sténose+ pour 18 patients/35 avec vitesses $\geq$ 160) IS : 19 % à 8 ans et 39 % à 18 ans	Sténose extracrânienne isolée, anémie chronique et aiguë = FDR indépendants d'IS Au moment de l'ARM sténose pour 2/50 sous HU, 5/53 PT et 16/86 sans ttt
Verlhac 2022 unicentrique RD 2011-2019	Suivi de 54 patients avec vitesse extracrânienne $\geq$ 160 sur une période de 1 à 9 ans (médiane 4,7 ans) sous HU (10), PT (17), rien (4), mixtes (27)	Score sténose bilatéral (0-8) Sténose diminution $\geq$ 25 %	8 ont un ATCD d'AVC (5 avec une vasculopathie cervicale isolée) et 17 un IS.  89 % de sténose cervicale à la 1 <sup>re</sup> IRM isolée dans 85 % des cas et baisse à 72 % à l'évaluation finale et score passe de 2 à 1. Le score est davantage amélioré sous PT que HU que rien entre les 2 évaluations ou par année sous ttt (analyse rétrospective). 6 nouveaux IS (2 nouveaux patients) prédits par le score de sténose	Score sténose initial corrélé à la vitesse mais pas de différence entre les 2 catégories 160-199 et $>$ 200) % de kingking stable (72 %) pas d'effet du ttt. Durée des ttt différent : PT $>$ rien $>$ HU

REF Centre	Patients	Définitions	Résultats	Commentaires
Bernaudin 2022 unicentrique Suivi CHIC 1992->2011 minimum (nés entre 1988 et 2018)	Cohorte prospective 493 patients (398 SS/Sβ <sup>0</sup> , 65 SC, 30 Sβ <sup>+</sup> ) tous explorés avant 2 ans et ayant eu au moins un doppler cervical ARM/2 ans	Sténose = diminution ≥ 25 %	<b>Pour SS/Sβ<sup>0</sup></b> : incidence cumulée de vitesse extracrânienne ≥ 160 à 17,4 %, plateau à 9-10 ans, isolée dans 82 % des cas. Même cinétique selon l'âge des anomalies intra et extracrâniennes 12 % de sténose extracrânienne à 10 ans	<b>SC et Sβ<sup>+</sup></b> : aucune vitesse pathologique à l'EDTC ou sténose à l'ARM. En extracrânien : 1 cas ≥ 160 temporaire et 7 % de kinking à 10 ans

Il est recommandé d'effectuer systématiquement chez tous les enfants de génotype SS ou Sβ<sup>0</sup> vers l'âge de 5-6 ans, quand il est possible de la faire sans sédation, une IRM/ARM cérébrale avec séquences d'angiographie en temps de vol du polygone de Willis et des artères carotides internes cervicales (grade B). L'ARM permet d'évaluer l'état des artères (sténoses, occlusions, néovaisseaux de suppléance, anévrismes). L'IRM permet la détection des infarctus silencieux (IS) qui sont des hypersignaux FLAIR d'au moins 3 mm de grand axe généralement de la substance blanche. Il est suggéré de contrôler ensuite l'IRM/ARM cérébrale et cervicale tous les 3-5 ans ou de manière plus rapprochée en fonction de la clinique et des résultats de l'IRM et de l'EDTC ou avant modification thérapeutique (AVIS D'EXPERTS).

### 8.1.2 ASPECTS TECHNIQUES ET RESULTATS DU DOPPLER

L'échodoppler transcrânien doit être pratiqué chez un enfant en dehors d'une complication aiguë en particulier anémique et si possible à distance d'une transfusion. Il est réalisé avec un échographe doté des modalités de doppler couleur et pulsé avec une sonde en réseau phasé de basse fréquence (1,8-3 MHz). Il est important que l'opérateur ait bénéficié d'une formation spécifique à l'utilisation de l'EDTC chez les enfants drépanocytaires, pour garantir l'acquisition adéquate des spectres de vitesses, l'utilisation des bons paramètres de vitesses et une bonne interprétation de l'examen dont découle directement la prise en charge thérapeutique (Verlhac, Tutoriel Doppler transcrânien et cervical et drépanocytose, 2023, <https://1drv.ms/f/s!ArijMYFO2uwGBpDRfElh197cwamp7?e=vnwRjr>).

L'examen comporte une étude des artères intracrâniennes par voie temporale avec de chaque côté enregistrement du spectre des vitesses de l'artère cérébrale moyenne avec exploration de toute la longueur du segment M1, en prêtant une attention particulière à son origine, de l'artère cérébrale antérieure à son origine, de l'artère carotide interne au niveau de sa terminaison et au niveau du siphon carotidien et de l'artère cérébrale postérieure dans son segment initial ainsi qu'une étude de la portion cervicale des artères carotides internes par voie sous-mandibulaire par la même sonde de basse fréquence, avec balayage de l'artère de l'ostium à l'entrée dans le canal carotidien au niveau de la base du crâne. L'objectif est de rechercher une sténose artérielle hémodynamique par la détection d'une accélération anormale du flux sanguin. La moyenne des vitesses maximales (TAMV pour *Time-Averaged Mean Maximum Velocity*) la plus élevée est recueillie pour chaque artère sans correction angulaire mathématique. L'examen est alors classé en 4 catégories : examen incomplet, normal, anormal, limite.

**L'examen est dit incomplet** lorsqu'il ne permet pas d'enregistrer le flux d'une ou des deux artères cérébrales moyennes. S'il n'y a pas de fenêtre temporale perméable d'un côté et une vitesse anormale de l'autre, l'EDTC doit être classé anormal. Cette impossibilité peut être liée au fait que les ultrasons ne parviennent pas à traverser l'écaille de l'os temporal (on parle d'absence de fenêtre acoustique temporale), ou être en rapport avec l'occlusion de l'artère. Dans certains cas l'examen détecte une vitesse anormalement basse dans une artère cérébrale moyenne ≤ 50 cm/s correspondant soit à un flux de collatéralité en présence d'une occlusion de l'artère, soit à un flux réduit et démodulé en aval d'une sténose serrée du siphon ou de la portion cervicale de l'artère carotide interne homolatérale. Dans ces cas, une

IRM avec séquences d'angiographie en temps de vol (TOF) du polygone de Willis et des troncs supra-aortiques est indiquée afin de différencier une vasculopathie d'un problème technique.

**L'examen est anormal** lorsque la vitesse d'au moins une artère est  $\geq 200$  cm/s en intracrânien et/ou est  $\geq 160$  cm/s en cervical.

**L'examen est dit limite en intracrânien** lorsqu'au moins une vitesse intracrânienne est comprise entre  $\geq 170$  et  $< 200$  cm/s. Pour les artères carotides internes cervicales, l'examen peut être considéré limite lorsqu'au moins une vitesse est comprise entre  $\geq 140$  et  $< 160$  cm/s.

**L'examen est normal** lorsque la vitesse TAMV de toutes les artères est inférieure à 170 cm/s en intracrânien et supérieure à 50 cm/s dans les artères cérébrales moyennes et inférieure à 140 cm/s en cervical.

### 8.1.3 C.A.T. EN CAS DE DOPPLER ANORMAL

**L'examen est anormal quand la vitesse la plus haute recueillie dans au moins une artère intracrânienne est  $\geq 200$  cm/s.**

Chez les patients qui ne sont pas sous PT, le taux d'hémoglobine du jour doit être contrôlé.

En cas d'anémie aiguë (hémoglobine  $< 6$ g/dl) ou diminution de plus de 20 % par rapport à l'hémoglobine de base : faire une transfusion puis contrôler le doppler 1 mois et 3 mois après. Si les vitesses sont redevenues inférieures à 200 cm/s après cet accident aigu, le programme transfusionnel (PT) n'est pas recommandé.

Si le taux d'hémoglobine est celui habituel, le PT par échanges transfusionnels mensuels ou transfusions simples est indiqué avec pour objectif le maintien du pourcentage d'hémoglobine S en dessous de 30 % et du taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl (GRADE A). Attention aux saignées initiales : si le taux d'hémoglobine est  $\leq 8$  g/dl, préférer au départ une transfusion du fait du risque d'AVC si sténose artérielle.

Après 3 mois de transfusion, réaliser une IRM avec séquences d'angiographie en temps de vol (TOF) du polygone de Willis et des troncs supra-aortiques. Les 3 mois de transfusions permettent de sédaté en sécurité si nécessaire le jeune enfant pour l'IRM et d'améliorer les images en minimisant les artefacts de flux d'angiographie en TOF.

- Si les vitesses se normalisent ( $< 170$  cm/s) au cours de la 1<sup>re</sup> année (1<sup>er</sup> contrôle proposé à 3-6 mois, systématique à 1 an) et qu'il n'existe pas de sténose significative à l'ARM ( $\geq 50$  %), le PT après une durée d'au moins 1 an peut être relayé par l'hydroxyurée (HU) avec chevauchement des deux traitements pendant 3-6 mois afin d'avoir atteint la dose maximale tolérée (DMT) avant l'arrêt des transfusions. L'EDTC sera surveillé tous les 3 mois dans l'année suivant l'arrêt des transfusions avant de reprendre le rythme de surveillance annuel. Toute récurrence d'EDTC anormal ( $\geq 200$  cm/s) impose la reprise du PT.
- Si les vitesses restent  $\geq 170$  cm/s au cours de la 1<sup>ère</sup> année (1<sup>er</sup> contrôle proposé à 3-6 mois puis systématique à 1 an) et/ou s'il y a une sténose significative en IRM ( $\geq 50$  %), le PT est poursuivi au-delà d'1 an. L'HU est généralement associée à la poursuite des transfusions, certaines équipes l'associent systématiquement. Le PT est poursuivi jusqu'à la disparition des sténoses sévères et l'obtention de vitesses  $< 170$  cm/s aux contrôles EDTC et IRM annuels et pourra alors être relayé par l'HU à DMT avec chevauchement des deux traitements et contrôle trimestriel de l'EDTC l'année suivant l'arrêt des transfusions.

La durée du PT dépendra donc de l'évolution des vitesses sous PT et des données de l'angiographie en résonance magnétique. Le PT est relayé par l'HU à DMT ou par une éventuelle allogreffe. Ceci sera à évaluer avec l'aide des médecins référents.

Une vigilance particulière est nécessaire jusqu'à l'âge de 5 ans sachant que les vitesses continuent à augmenter jusqu'à cet âge.

Dans l'étude TWITCH, seule étude randomisée évaluant la poursuite du traitement par PT *versus* le relais par l'hydroxyurée en cas d'ATCD d'EDTC anormal, les conditions pour introduire l'HU sont l'absence de sténoses sévères à l'ARM définies par une sténose  $\geq 75\%$  ou plus de 2 sténoses moyennes (50-75 %). Les patients avec ATCD d'AIT sont exclus mais pas ceux avec des infarctus silencieux ni même ceux dont les vitesses restent limites ou sont anormales. Dans les recommandations ASH 2020, le switch PT vers HU est suggéré après 1 an de PT en l'absence d'infarctus silencieux et de sténoses (comme définies dans l'étude TWITCH).

Pour les artères carotides internes cervicales, la vitesse est accélérée quand elle est  $\geq 160$  cm/s. La prise en charge n'est pas codifiée compte tenu de l'absence de données chiffrées et d'études contrôlées sur le risque d'AVC et le rôle préventif des TF et de l'HU. Une IRM/ARM avec séquence d'angiographie tridimensionnelle en temps de vol couvrant le polygone de Willis ET le segment cervical des artères carotides internes cervicales est indiquée. Si l'IRM doit être faite sous sédation ou anesthésie générale du fait du jeune âge du patient, les précautions d'hydratation préalable et de correction d'une anémie sévère sont préconisées. Le PT est proposé si les vitesses cervicales sont  $\geq 200$  cm/s, ou si elles sont entre 160 et  $< 200$  cm/s et associées à une sténose significative ou à des infarctus silencieux (AVIS D'EXPERTS). Dans les cas d'accélération isolée des vitesses cervicales  $< 200$  cm/s, sans sténose significative ou IS, la proposition thérapeutique actuelle est l'HU à DMT.

#### 8.1.4 C.A.T. EN CAS DE DOPPLER LIMITE

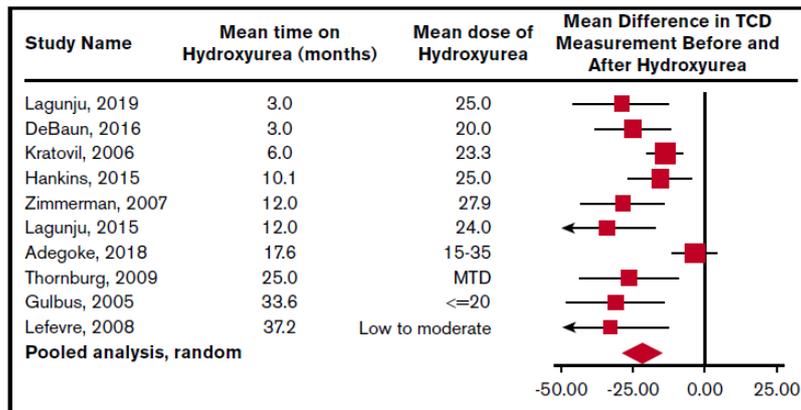
**Pour les artères intracrâniennes, l'examen est dit limite** (parfois dit « conditionnel ») lorsqu'au moins une vitesse est comprise entre  $\geq 170$  et  $< 200$  cm/s. Le PT n'est pas recommandé, mais l'EDTC sera contrôlé au mieux tous les 3 mois jusqu'à sa normalisation. Il existe en l'absence de traitement un risque majeur de conversion vers un EDTC pathologique chez l'enfant de moins de 4 ans.

##### **Argumentaire concernant le traitement par HU des patients avec vitesses intracrâniennes limites**

En cas d'EDTC limite, un traitement par hydroxyurée à DMT est recommandé (grade B), après réalisation d'une IRM/ARM recherchant une artériopathie et des infarctus silencieux.

De nombreuses études contrôlées et de cohortes ont démontré l'amélioration sous HU des vitesses à l'EDTC et un taux faible d'AVC par rapport à celui attendu pour les patients avec EDTC anormal.

Dans les recommandations ASH 2020, une méta-analyse de 10 études a été conduite. Une seule randomisait HU (MTD) *versus* pas de traitement (Etude SCATE, Hankins *et al.*, 2015) mais s'est arrêtée pour défaut d'inclusions. 38 patients (2,7-9,8 ans, médiane 5,4 ans) avec un EDTC limite ont été randomisés. A M15, 9 % des patients présentaient une conversion vers un EDTC anormal (groupe HU) *versus* 45 % (non significatif). Une analyse post hoc a retrouvé une différence significative des taux de conversion, 0 % *versus* 50 %.



**Figure 4. Pooled analysis of the 10 studies documenting TCD measurement before and after hydroxyurea therapy in children with HbSS or HbSβ<sup>0</sup> thalassemia.** This meta-analysis demonstrates the average drop in TCD measurement after starting hydroxyurea therapy of 21 cm/s (95% confidence interval [CI], 14.8-29.0). The plot also suggests that the decrease in TCD measurements can be seen as early as 3 months after the start of hydroxyurea therapy with a sustained impact of hydroxyurea therapy on decreasing TCD measurements for at least 36 months. The analysis is updated from a previous one by DeBaun and Kirkham,<sup>58</sup> plus additional references.<sup>51-57,59,60,165</sup> ◆ represents the pooled estimate from a random-effect model, the edges of the diamonds represent the 95% CI; ■ represents individual studies. MTD, maximum tolerated dose.

*Figure rapportée d'après DeBaun et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. Blood Adv. 2020 Apr 28;4(8):1554-1588. Copyright © 2023 American Society of Hematology (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189278/figure/F4/)*

Depuis cette méta-analyse 2005-2019 des études supplémentaires ont conforté le rôle de l'HU dans la prévention primaire des AVC.

Tableau récapitulatif des principales études publiées depuis 2020 sur la prévention primaire des AVC et l'évolution des EDTC limites et anormaux sous HU

Réf		Pts/nb	EDTC anormal (aN) ou limites à l'inclusion	Dose HU	Delta/Recul	AVC nb incidence
SPRING Nigéria Lancet Haematol 2022	Phase3, 2 doses HU randomisées Arrêt après analyse intermédiaire pour futilité	220 SS, 5- 12 ans (7,2) sans ATCD d'AVC	≥ 200	n = 109 à 10 mg/kg/j n = 111 à 20 mg/kg/j	2,4 ans Obtention d'un EDTC ≤ 170 29 % vs 40 % à M3 (ns) et 49 % vs 71 % à la sortie d'étude (0,0015)	IDEM : 3/109 :1,19 po 100 PA (à 10 mg/kg/j) 5/111 :1,92 po 100 PA (à 20 mg/kg/j)
EXTEND Jamaïque BJH 2021	Observationnelle suivi prospectif	43 SCA, 2-17 ans G1 : 12 déjà sous HU sans ATCD d'AVC G2 : 21 sans HU sans ATCD d'AVC G3 : 10 avec ATCD d'AVC sans HU	≥ 170 32 limites et 11 aN	Début à 20 mg/kg/j puis DMT (en moy 25 mg)	A 18 mois : EDTC Nal pour 28, limite pour 10 et aN pour 4 Baisse moy de la max TAMV de 24 cm/s	1 AVC dans G1 et 4 AVC dans G3 Incidence 1 <sup>er</sup> AVC = 2,2 pour 100 PA
SPHERE Tanzanie Lancet Haematol 2023	Phase 2 open label	47/202 patients sans ATCD d'AVC screenés ont EDTC ≥ 170 âge moy 6,8 ans 45 traités →HU	EDTC ≥ 170 (moy 182 DS12) 43 limites 4 aN	20 mg/kg/j puis DMT (27 mg)	A M12 paires pour 44 patients max TAMV passe de 182 cm/s à 149 (< 0,0001) et 147 à M24 pour n = 43	<b>0 AVC</b>
Cohorte SPPIBA Nigéria Pédiatr Blood Cancer 2021	Suivi de cohorte Insuff. méthodo « Significant reduction des vitesses » ? 68/120 pts éligibles analysés.	68 (âge moy 8,5 ans)	<b>37 limites</b> et 31 aN	27 mg/kg/	<b>7,2 ans</b> , > 5 ans - 10 ans Vitesses fonction doses HU : + basses si ≥ 25 : 173 vs 154 Temps et nb de pts étudiés non précisés	AVC chez 2 pts de 12 et 14 ans avec vitesses restées aN à 38 et 42 mois d'HU
SPIN Nigéria AJM 2020	Etude contrôlée	29 SS	≥ 200	20	4,8 ans Amélioration des vitesses à M3 et 2 ans (< 0,001)	1 AVC 0,76 po 100 PA
SCCRIP USA BJH 2021	Etude de cohorte longitudinale prospective	32 SS Age moy de <b>6,8 ans</b>	<b>170-199</b>	<b>DMT 26 mg</b>	<b>3,1 ans</b> Forte dose HU associée à TX d'Hb et amélioration des vitesses. A 1, 2 et 4 ans la baisse des vitesses est corrélée au taux d'Hb et taux d'HbF à 4 ans	<b>0 AVC</b> Pas d'évolution vers vitesses aN
NOHARM- extension Ouganda Haematologica 2020	Etude effet HU Randomisée → M12 et suivi la 2 <sup>e</sup> année = extension où tous traités par HU	198 SS de 2- 6 ans à M12	1 <sup>er</sup> EDTC à M12 n = 164 Nal pour 80 % des 81 patients sous HU (médiane TAMV à 138) et 77 % des patients sans HU (médiane TAMV à 150)	20 mg/kg/j	A M24 -tous sous HU depuis 12 ou 24 mois -EDTC pour n = 187, 89 % normal (médiane TAMV à 137) Analyses/Données partielles	1 AVC à J17 d'HU débuté à M12

Pour les artères carotides internes cervicales, un seuil de 140 cm/s est proposé pour définir une vitesse limite. Entre 140 et < 160 cm/s, il est indiqué de faire une IRM/ARM à la recherche de sténoses et de lésions ischémiques. La proposition thérapeutique actuelle en cas de vitesse cervicale entre 140 et < 160 est l'HU à DMT (AVIS D'EXPERTS).

### 8.1.5 PATIENTS SC ou S/β<sup>+</sup>

La surveillance par EDTC n'est pas recommandée chez les patients SC et Sβ<sup>+</sup> si la mutation bêta-thalassémique permet une production d'HbA suffisante, généralement estimée à 15 %, pour réduire franchement le degré d'hémolyse (grade B). En effet ces patients ne sont pas à risque d'artériopathie sténotique. Il est proposé aux patients Sβ<sup>+</sup> avec mutation thalassémique sévère la même surveillance (EDTC et IRM/ARM) que celle des patients SS/Sβ<sup>0</sup>.

#### Argumentaire concernant la vasculopathie des enfants SC

Chez les enfants SC les AVC sont très rares. Leurs vitesses à l'EDTC sont plus basses que chez les patients SS et exceptionnellement anormales. Ces données justifient de ne pas recommander de doppler systématique dans la surveillance des enfants SC.

Leurs IRM cérébrales ont été peu étudiées avec cependant une étude pédiatrique retrouvant 13 % d'IS. Les IS sont moins fréquemment observés que dans la population SS mais cependant rapportés, suggérant la pratique d'une IRM en cas de troubles cognitifs ou difficultés scolaires, ou de symptômes d'hyperviscosité sanguine (troubles ORL, vertiges...).

#### Principales études de la vasculopathie cérébrale chez l'enfant SC

	Nb et âge	AVC	IS	Commentaire
Pegelow 2002 IRM syst après l'âge de 6 ans (CSSCD)	120 8 ans en médiane	0	7 (5,8 %)	Pas séquences flair et 0,6, 1 ou 1,5 Tesla
Guilliams 2015 unicentrique US screening syst	96/123 étudiés 6-19 ans 12 ans en médiane Séquences flair 1,5 ou 3 T	0	13 (13,5 %)	Pour SS du même centre 27,4 % d'IS isolés + 12,5 % d'IS et/ou d'AVC. Pas de diff dans le nb et la localisation selon le génotype
Rezende 2018 Brésil	461 9,2 ans en médiane	1 (à 11 ans)	Non étudiés	EDTC fait chez 71 et normal
Vieira 2017 mêmes équipes Brésil	558, âge moyen de 6 ans, étudiés en EDTC sans ATCD d'AVC, non TFés non sous HU			EDTC patho = 0,7 %, EDTC limite = 0,9 % Vitesses globalement bcp plus basses que SS
Gargot 2022 étude unicentrique rétrospective Guyane	40	0	Non étudiés	Pas d'EDTC
Kunz 2020 registre allemand	48 (médiane âge 8- 10 ans à l'inclusion)	0	Non étudiés	Pas d'EDTC
Sathi 2022 étude unicentrique rétrospective Etats-Unis	34 adultes enfants	6 tous > 10 ans	Pas d'IRM systématique	EDTC fait pour 25 pts normal dans tous les cas y compris pour l'enfant avec AVC

	Nb et âge	AVC	IS	Commentaire
Bernaudin 2022 Cohorte néonatale CHIC	Cohorte prospective : 65 SC et 30 Sβ <sup>+</sup> explorés en EDTC IRM/ARM et ayant eu au moins un doppler cervical	-	Pas de sténose intra ou extracrânienne  IS non étudiés (environ 10 %, communication personnelle, C. Pondarré)	<b>SC et Sβ<sup>+</sup></b> : aucune vitesse anormale à l'EDTC durant le suivi, 1 seul cas de vitesse ≥ 160 en cervical, temporaire

### 8.1.6 P.E.C. DES INFARCTUS SILENCIEUX

La détection d'IS impose une surveillance accrue du développement cognitif, une surveillance plus rapprochée par exemple tous les 2-3 ans de l'IRM à la recherche de leur progression et une discussion de l'introduction ou de la modification d'un traitement intensifié de la maladie (HU, PT, greffe de CSH) qui prendra en compte le nombre, la taille et l'évolution des IS ainsi que les vitesses intracrânielles et cervicales (AVIS D'EXPERTS).

Un essai randomisé (SIT, DeBaun *et al.*, 2014) a montré que le PT permettait la réduction de 56 % de l'apparition de nouveaux IS ou d'AVC (6 % *versus* 14 %). Du fait du risque faible chez ces patients avec EDTC normaux, pour 13 patients traités pendant 3 ans, seul 1 bénéficiait de cette prévention. La place de l'HU n'est pas bien définie/évaluée et il n'existe pas actuellement d'études contrôlées publiées l'évaluant dans la prévention des IS.

### 8.1.7 DEPISTAGE ET P.E.C DES TROUBLES COGNITIFS

Le dépistage systématique et la prise en charge spécialisée des troubles cognitifs sont recommandés chez tous les enfants drépanocytaires (AVIS D'EXPERTS). Les professionnels de santé (psychologues, neuropsychologues) seront sollicités dans toute la mesure du possible. Il existe des outils spécifiques d'accompagnement des professionnels et des familles ainsi que des outils d'évaluation des compétences scolaires et/ou des tests cognitifs (DREPASCOL, RoFSED). En cas de troubles cognitifs, peuvent être mis en place un plan d'accompagnement personnalisé (PAP) à l'initiative des équipes pédagogiques des établissements scolaires, voire un projet personnalisé de scolarisation, dispositif relevant de la MDPH (PPS) incluant éventuellement l'accompagnement à la scolarité d'un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH). Par ailleurs en cas d'absences prolongées/répétées occasionnées par les complications de la maladie, le service d'assistance pédagogique à domicile (SAPAD) est un recours adapté. Les échanges d'informations entre les médecins scolaires, les enseignants qui sont les principaux professionnels en capacité de dépister une lenteur d'exécution, un défaut d'attention soutenue, une hyperactivité, et l'équipe soignante spécialisée sont indispensables pour une évaluation du retentissement global de la maladie sur la scolarité (psychique, organique et en termes d'absentéisme) et la mise en place d'éventuelles mesures de soutien scolaire.

## 8.2 Chirurgie de revascularisation

En cas d'ATCD d'AIT/AVC, la mise en évidence d'une artériopathie sténo-occlusive intracrânienne avec réseau vasculaire de suppléance de type moyamoya fait discuter en RCP une chirurgie de revascularisation, telle que proposée dans la maladie de moyamoya, particulièrement si les AVC sont récidivants et l'artériopathie évolutive malgré le PT. En effet l'effet préventif du PT sur la récurrence d'AVC/AIT paraît moindre en cas de syndrome de

moyamoya. Cette chirurgie de revascularisation est en règle indirecte chez l'enfant, de type Encéphalo-Duro-Artério-Synangiose (EDAS) ou Encéphalo-Duro-Artério-Myo-Synangiose (EDAMS), et reste associée au PT au long cours.

La majorité des études, qui sont rétrospectives et concernent des effectifs variables, suggèrent un effet bénéfique de la chirurgie de revascularisation sur la prévention des récurrences d'AVC et peu de complications de cette chirurgie (Griessenauer *et al.*, 2015 ; Winstead *et al.*, 2017 ; Aguilar-Salinas *et al.*, 2019 ; Alamri *et al.*, 2019 ; Terrell *et al.*, 2020 ; Newman *et al.*, 2022 ; Aldana *et al.*, 2023). Cependant il n'y a pas d'études contrôlées et les patients opérés sont comparés en règle à des patients plus jeunes (ils sont soit leurs propres témoins soit comparés à des patients sous PT) (Hsu 2023). Or le risque d'AVC diminue avec l'âge.

## Références bibliographiques

Abdullahi SU, Jibir BW, Bello-Manga H, *et al.* Hydroxyurea for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia in Nigeria (SPRING): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(1):e26-e37.

Aguilar-Salinas P, Hayward K, Santos R, *et al.* Surgical Revascularization for Pediatric Patients with Sickle Cell Disease and Moyamoya Disease in the Prevention of Ischemic Strokes: A Single-Center Case Series and a Systematic Review. *World Neurosurg.* 2019 Mar;123:435-442.e8.

Alamri A, Hever P, Cheserem J, Gradil C, Bassi S, Toliás CM. Encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS) in the management of Moyamoya syndrome in children with sickle cell disease. *Br J Neurosurg.* 2019 Apr;33(2):161-164.

Aldana PR, Hanel RA, Piatt J, *et al.* Cerebral revascularization surgery reduces cerebrovascular events in children with sickle cell disease and moyamoya syndrome: Results of the stroke in sickle cell revascularization surgery retrospective study. *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Jul;70(7):e30336.

Ambrose EE, Latham TS, Songoro P, *et al.* Hydroxyurea with dose escalation for primary stroke risk reduction in children with sickle cell anaemia in Tanzania (SPHERE): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(4):e261-e271.

Belkeziz N, Gobin-Metteil MP, Provost C, *et al.* (2022). Cervical artery lesions in adults with sickle cell disease: Are they disease-related? *Blood.* 2022;140(Suppl. 1):8310-8311.

Bernaudin F, Arnaud C, Kamdem A, *et al.* Incidence, kinetics, and risk factors for intra- and extracranial cerebral arteriopathies in a newborn sickle cell disease cohort early assessed by transcranial and cervical color Doppler ultrasound. *Front Neurol.* 2022 Sep 14;13:846596.

Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, *et al.* Chronic and acute anemia and extracranial internal carotid stenosis are risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *Blood.* 2015;125(10):1653-1661.

Deane CR, Freedman BJ, Height SE, Rees DC. Extracranial internal carotid artery stenosis in children with sickle cell disease - Which transducer, what measurement?. *Ultrasound.* 2016;24(2):86-93.

Deane CR, Goss D, Bartram J, *et al.* Extracranial internal carotid arterial disease in children with sickle cell anemia. *Haematologica.* 2010;95(8):1287-1292.

DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, *et al.* Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(8):699-710.

DeBaun MR, Jordan LC, King AA, *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv.* 2020 Apr 28;4(8):1554-1588.

Estep JH, Cong Z, Agodoa I, *et al.* What drives transcranial Doppler velocity improvement in paediatric sickle cell anaemia: analysis from the Sickle Cell Clinical Research and Intervention Program (SCCRIP) longitudinal cohort study. *Br J Haematol.* 2021;194(2):463-468.

Galadanci NA, Abdullahi SU, Ali Abubakar S, *et al.* Moderate fixed-dose hydroxyurea for primary prevention of strokes in Nigerian children with sickle cell disease: Final results of the SPIN trial. *Am J Hematol.* 2020;95(9):E247-E250.

Gargot J, Parriault MC, Adenis A, *et al.* Low Stroke Risk in Children With Sickle Cell Disease in French Guiana: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 28;9:851918.

Gorman MJ, Nyström K, Carbonella J, Pearson H. Submandibular TCD approach detects post-bulb ICA stenosis in children with sickle cell anemia. *Neurology.* 2009;73(5):362-365.

Griessenauer CJ, Lebensburger JD, Chua MH, *et al.* Encephaloduroarteriosynangiosis and encephalomyoarteriosynangiosis for treatment of moyamoya syndrome in pediatric patients with sickle cell disease. *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Jul;16(1):64-73.

Guilliams KP, Fields ME, Hulbert ML. Higher-than-expected prevalence of silent cerebral infarcts in children with hemoglobin SC disease. *Blood.* 2015;125(2):416-417.

Hankins JS, McCarville MB, Rankine-Mullings A, *et al.* Prevention of conversion to abnormal transcranial Doppler with hydroxyurea in sickle cell anemia: A Phase III international randomized clinical trial. *Am J Hematol.* 2015;90(12):1099-1105.

Hsu LL. Highlight: Is smoke the signal for surgery? Should the moyamoya syndrome "puff of smoke" trigger cerebral revascularization surgery in children with sickle cell disease? *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Jul;70(7):e30371.

Kunz JB, Lobitz S, Grosse R, *et al.* Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(4):e28130.

Lagunju IA, Labaeka A, Ibeh JN, Orimadegun AE, Brown BJ, Sodeinde OO. Transcranial Doppler screening in Nigerian children with sickle cell disease: A 10-year longitudinal study on the SPPIBA cohort. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Apr;68(4):e28906.

Newman S, McMahon JT, Boulter JH, *et al.* Revascularization Is Associated With a Reduced Stroke Risk in Patients With Sickle Cell-Associated Moyamoya Syndrome. *Neurosurgery.* 2022 Apr 1;90(4):441-446.

Opoka RO, Hume HA, Latham TS, *et al.* Hydroxyurea to lower transcranial Doppler velocities and prevent primary stroke: the Uganda NOHARM sickle cell anemia cohort. *Haematologica.* 2020;105(6):e272-e275.

Pavlakakis SG, Rees RC, Huang X, *et al.*; BABY HUG Investigators. Transcranial doppler ultrasonography (TCD) in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Feb;54(2):256-9.

Pawlak MA, Krejza J, Rudzinski W, *et al.* Sickle cell disease: ratio of blood flow velocity of intracranial to extracranial cerebral arteries--initial experience. *Radiology.* 2009;251(2):525-534.

Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, *et al.* Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood.* 2002 Apr 15;99(8):3014-8.

Rankine-Mullings A, Reid M, Soares D, *et al.* Hydroxycarbamide treatment reduces transcranial Doppler velocity in the absence of transfusion support in children with sickle cell anaemia, elevated transcranial Doppler velocity, and cerebral vasculopathy: the EXTEND trial. *Br J Haematol.* 2021;195(4):612-620.

Rezende PV, Santos MV, Campos GF, *et al.* Clinical and hematological profile in a newborn cohort with hemoglobin SC. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(6):666-672.

Sathi BK, Yoshida Y, Weaver MR, *et al.* Unusually High Prevalence of Stroke and Cerebral Vasculopathy in Hemoglobin SC Disease: A Retrospective Single Institution Study. *Acta Haematol.* 2022;145(2):160-169.

Schlotman AA, Donahue MJ, Kassim AA, *et al.* Intracranial and Extracranial Vascular Stenosis as Risk Factors for Stroke in Sickle Cell Disease. *Pediatr Neurol.* 2021 Jan;114:29-34.

Singhal RP, Bansal H, Jain M, Lakhar B, Jain S. Sickie children vs normal children: a transcranial and extracranial doppler study. *Int J Anat Res.* 2015;3(1):856-860.

Telfer PT, Evanson J, Butler P, *et al.* Cervical carotid artery disease in sickle cell anemia: clinical and radiological features. *Blood.* 2011 Dec 1;118(23):6192-9.

Terrell D, Savardekar AR, Whipple SG, Dossani RH, Spetzler RF, Sun H. Cerebral Revascularization for Moyamoya Syndrome Associated with Sickle Cell Disease: A Systematic Review of the Literature on the Role of Extracranial-Intracranial Bypass in Treating Neurologic Manifestations of Pediatric Patients with Sickle Cell Disease. *World Neurosurg.* 2020 May;137:62-70.

Verlhac S. 2023. Tutoriel : Doppler transcrânien et cervical et drépanocytose/TUTORIEL EDTC ET DREPANOCYTOSE,  
<https://1drv.ms/f/s!ArjMYFO2uwGBpDRfElh197cwamp7?e=vnwRjR>

Verlhac S, Balandra S, Cussenot I, *et al.* Extracranial carotid arteriopathy in stroke-free children with sickle cell anemia: detection by submandibular Doppler sonography. *Pediatr Radiol.* 2014;44(5):587-596.

Verlhac S, Ithier G, Bernaudin F, *et al.* Evolution of Extracranial Internal Carotid Artery Disease in Children With Sickle Cell Anemia. *Stroke.* 2022;53(8):2637-2646.

Vieira C, de Oliveira CN, de Figueiredo LA, *et al.* Transcranial Doppler in hemoglobin SC disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 May;64(5).

Ware RE, Davis BR, Schultz WH, *et al.* Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10019):661-670.

Winstead M, Sun PP, Martin K, *et al.* Encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS) in young patients with cerebrovascular complications of sickle cell disease: Single-institution experience. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Mar;34(2):100-106.

## 9 Argumentaire priapisme

Membre du groupe responsable : Pr Mariane de Montalembert

**Mots-clés** : priapisme aigu, priapisme intermittent

Les priapismes surviennent le plus souvent après l'âge de 12 ans, en majorité dans la forme homozygote SS. On distingue les formes ischémiques, veino-occlusives, ou de stase, et les formes non-ischémiques, artérielles et à haut débit. Les priapismes ischémiques veino-occlusifs de stase sont les plus fréquents et les plus douloureux. Ils sont secondaires à la stase sanguine dans les espaces sinusoides du fait d'un défaut de contraction des cellules musculaires lisses. On incrimine les rôles du déficit en NO secondaire à l'hémolyse chronique et de la dysrégulation de la phosphodiesterase type 5. Les anti-dépresseurs, anti-psychothiques, anticoagulants, l'alcool et la cocaïne favorisent leur survenue (Idris *et al.*, 2022). Le priapisme peut se produire de façon aiguë et durer plus de 4 heures, ou durer moins de 4 heures et se répéter plus ou moins souvent, on dit dans ce cas qu'il est intermittent (Fois, 2020 ; Idris *et al.*, 2022).

Le traitement du priapisme aigu repose sur un consensus professionnel fort (voir recommandation dans le PNDP) (Fois, 2020 ; Idris *et al.*, 2022).

Il existe peu d'études sur le traitement préventif du priapisme chez l'enfant. Une revue de la littérature propose les éléments suivants (Fois, 2020) :

- Recherche de facteur déclenchant (hypertrophie amygdalienne, apnées du sommeil, consommation de haschisch...);
- Oxygénothérapie nocturne ;
- Etiléfrine par voie orale à la dose de 0,5 mg/kg/j pendant un mois ;
- Programme de saignées en cas d'hyperviscosité sanguine. En cas de taux d'hémoglobine élevé (>10 g/dl chez les patients SS et >11g/dl chez les patients SC), un programme de saignée pourra être mis en place à visée prophylactique secondaire chez les patients présentant des récurrences ;
- Les traitements de fond type Hydroxyurée (Anele *et al.*, 2014) ou échanges transfusionnels sont à discuter.

En fait, très peu d'articles et d'études concernent ou ont inclus des enfants.

- Les antiandrogènes, oestrogènes, analogues de la GnRH ne sont pas recommandés (Donaldson *et al.*, 2014 ; Kousournas *et al.*, 2017).
- Une publication de 2011 a inclus 86 patients, âgés en moyenne de 24 ans (14,5-46 ans) ont reçus après tirage au sort un placebo, de l'étiléfrine (50 mg/j) ou de l'éphédrine (15 ou 30 mg/jour) pendant 6 mois. Il n'y a pas eu de différence entre les 4 groupes quant au nombre d'épisodes de priapisme mais seulement la moitié des patients a réellement terminé les 6 mois de l'étude (Olujohungbe *et al.*, 2011).
- Une étude en double aveugle a comparé l'inhibiteur de la phosphodiesterase, le Sildenafil (6 patients, âge moyen 22 ± 5 ans) contre le placebo (7 patients, âges de 23 ± 9 ans). Les auteurs n'ont pas trouvé de diminution de la fréquence des épisodes de priapisme pendant la période d'étude de 8 semaines, mais le nombre de patients inclus était très faible (Burnett *et al.*, 2014).
- Le finastéride (inhibiteur de la 5 alpha réductase, enzyme responsable de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone) a été utilisé en 2012 au Brésil

avec efficacité chez 5 enfants âgés de 8 à 16 ans (Barroso *et al.*, 2012), mais cette efficacité n'a pas été confirmée depuis.

Par ailleurs un bilan des complications associées (atteinte rénale, HTAP, ulcères de jambe) quoique plutôt observées chez le jeune adulte, est recommandé.

Enfin une prise en charge psychologique est nécessaire en raison du retentissement psychique majeur des priapismes récidivants.

## Références bibliographiques

Anele UA, Mack AK, Resar LMS, Burnett AL. Hydroxyurea therapy for priapism prevention and erectile function recovery in sickle cell disease: a case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2014 Sep;46(9):1733-1736.

Barroso U Jr, Marques TC, Novaes HF. Finasteride for recurrent priapism in children and adolescents: a report on 5 cases. *Int Braz J Urol*. 2012 Sep-Oct;38(5):682-6.

Burnett AL, Anele UA, Trueheart IN, Strouse JJ, Casella JF. Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease. *Am J Med*. 2014 Jul;127(7):664-8.

Donaldson JF, Rees RW, Steinbrecher HA. Priapism in children: a comprehensive review and clinical guideline. *J Pediatr Urol*. 2014 Feb;10(1):11-24.

Fois E, Priapisme. *In* : La drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. de Montalembert M, Allali S ed. Elsevier Masson 2020.

Idris IM, Burnett AL, DeBaun MR. Epidemiology and treatment of priapism in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 Dec 9;2022(1):450-458.

Kousournas G, Muneer A, Ralph D, Zacharakis E. Contemporary best practice in the evaluation and management of stuttering priapism. *Ther Adv Urol*. 2017 Jul 4;9(9-10):227-238.

Olujohungbe AB, Adeyoju A, Yardumian A, *et al.* A prospective diary study of stuttering priapism in adolescents and young men with sickle cell anemia: report of an international randomized control trial--the priapism in sickle cell study. *J Androl*. 2011 Jul-Aug;32(4):375-82.

## 10 Argumentaire Complications hépato-biliaires

Membre du groupe responsable : Pr Mariane de Montalembert  
Rédactrices : Pr Mariane de Montalembert, Dr Suzanne Verlhac

**Mots-clés** : lithiase biliaire, cholécystite, cholangite, crise hépatique, hépatite auto-immune, surcharge en fer

L'atteinte hépato-biliaire dans la drépanocytose est d'origine multiple. L'hypoxie chronique affecte les hépatocytes et les voies biliaires où elle induit des lésions sténotiques intracaniculaires et une cholestase. Une cholangiopathie chronique peut se développer. Des épisodes aigus d'ischémie entraînent un assez large éventail de tableaux de souffrance hépatique aiguë combinant de façon variée cytolyse, cholestase intra-hépatique, captation des globules rouges et des plaquettes dans le foie et la rate. Ces crises vaso-occlusives hépatiques aiguës sont différenciées en 1) crise hépatique aiguë, avec cytolyse et cholestase, 2) cholestase intra-hépatique, où l'ictère cholestatique est majeur, 3) séquestration hépatique, qui associe cytolyse et cholestase, mais avec une captation importante des globules rouges, responsable d'une anémie. En fait, ces trois tableaux sont très proches l'un de l'autre, et le diagnostic différentiel est souvent difficile. Le point clé est qu'une cholestase sévère (avec augmentation de la bilirubine conjuguée) doit faire redouter l'apparition d'une insuffisance hépatique, avec possiblement détérioration neurologique ; c'est donc une indication à un échange transfusionnel en urgence car le pronostic vital est en jeu à court terme.

Par ailleurs, d'autres éléments que l'hypoxie chronique peuvent entraîner des complications hépatiques. En premier lieu, l'hyperhémolyse provoque une hyperbilirubinémie pouvant générer des lithiases biliaires. Aussi, le foie peut être la cible d'une hépatite auto-immune, de virus hépatotropes (hépatites B et C le plus souvent), d'une surcharge en fer, et de toxicité médicamenteuse (chélateurs du fer notamment).

### Complications biliaires

Les complications aiguës sont les lithiases vésiculaires, les cholécystites et les cholangites. Les lithiases peuvent être asymptomatiques et découvertes uniquement lors d'une échographie systématique ou peuvent se compliquer de douleurs abdominales, cholécyste et cholangite, migration lithiasique.

Une échographie abdominale est recommandée annuellement à partir de l'âge de 5 ans (voir l'argumentaire Bilan Annuel). Un consensus professionnel fort est de la répéter 6 mois après la constatation de boue biliaire.

Il n'existe pas de consensus international, mais nous recommandons une cholécystectomie par voie laparoscopique en cas de mise en évidence de lithiase vésiculaire, même asymptomatique. Cette attitude est soutenue par deux publications.

Auteurs	Population	Intervention	Paramètres étudiés	Résultats
Curro et al, Ann Surg 2007	30 enfants drépanocytaires avec une lithiase vésiculaire asymptomatique 9-20 ans	Etude rétrospective Proposition de cholécystectomie programmée dans les 15 jours : 16 oui, 14 refus. Transfusion pré-op chez 2/16 enfants opérés. Suivi moyen des non-opérés : 38 mois (12-80).	1) Complications per- et post-opératoires dans les groupes opérés en programmé et ceux opérés après complication 2) devenir des non opérés en programmé	1) Plus de complications (fièvre et douleur post-op) dans le groupe opéré en urgence que dans le groupe opéré en programmé (p = 0,05) 2) Chez les 14 non opérés en programmé : 6 coliques hépatiques (avec 3 CVO sévères) 3 cholécystites et une lithiase du cholédoque dans les 38 mois en moyenne du suivi
Goodwin et al, Pediatr Blood Cancer 2017	191 enfants drépanocytaires avec lithiase vésiculaire  3 populations -asymptomatiques, cholécystectomie programmée après transfusion -quelques douleurs hépatiques Opération après transfusion - Opérés en urgence après une cholécystite Préparation variable selon degré d'urgence	Etude rétrospective	Complications per- et post-opératoires dans les 3 groupes	Les patients opérés en urgence ont eu un temps d'hospitalisation supérieur aux deux autres groupes (7,3 vs 4,3, p < 0,001)

La prise en charge transfusionnelle pré-chirurgicale sera discutée dans l'argumentaire dédié.

Il n'y a pas de recommandations spécifiques à la prise en charge des cholangiopathies chroniques drépanocytaires en dehors de celle d'optimiser la prise en charge de la maladie drépanocytaire.

## Complications hépatiques

### *Crises vaso-occlusives hépatiques aiguës*

Elles sont liées à l'occlusion aiguë des sinusoides par les drépanocytes. Elles associent des douleurs de l'hypochondre droit, une hépatomégalie, une majoration de l'ictère. Les transaminases sont augmentées, ainsi que la bilirubine conjuguée. La diminution des facteurs de coagulation est un facteur de gravité immédiate. L'échographie hépato-biliaire est normale. Quand la cholestase est majeure, on parle de cholestase intra-hépatique, quand le taux d'hémoglobine diminue, on parle de séquestration hépatique (Lacaille et Allali, 2020).

La revue des séries de cas fait recommander de réaliser un échange transfusionnel en urgence pour enrayer le risque d'insuffisance hépatique, coma, défaillance rénale et décès (Allali *et al.*, 2019 ; Pecker *et al.*, 2018 ; Kyrana *et al.*, 2021). L'échange est recommandé quel que soit le taux d'HbS du patient. Tous les traitements potentiellement hépatotoxiques doivent être arrêtés (ibuprofen, chélateurs du fer...). La transplantation hépatique en urgence

n'est pas recommandée car elle a été associée à des évolutions fatales (Lacaille et Allali, 2020).

### *Hépatites virales*

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge d'une hépatite virale chez l'enfant drépanocytaire.

### *Hépatites auto-immunes*

Elles sont plus fréquentes chez les patients drépanocytaires que dans la population générale (Li-Thiao-Te *et al.*, 2018). Les indications de la ponction-biopsie hépatique, les indications et les modalités du traitement d'une hépatite auto-immune sont à discuter avec les hépatologues. Les risques de complications de la ponction-biopsie hépatique sont accrus chez l'enfant drépanocytaire (Zakaria *et al.*, 2003 ; Vital *et al.*, 2022). Les traitements corticoïdes exposent au risque de complications vaso-occlusives qu'il convient de prévenir par traitement transfusionnel ou hydroxyurée.

### *La surcharge hépatique en fer post-transfusionnelle*

La surcharge en fer est la conséquence des transfusions répétées et son importance est corrélée au nombre de concentrés érythrocytaires transfusés et au protocole transfusionnel. Les échanges transfusionnels réduisent la quantité de fer apportée par rapport aux transfusions simples. L'érythrophérèse peut éviter totalement la surcharge en fer si l'hématocrite de départ est fixé à la valeur pré-transfusionnelle (de Montalembert *et al.*, 2017). La notification dans le dossier transfusionnel des volumes transfusés exacts est importante car elle permet une appréciation objective du fer apporté. La mesure de la ferritine est le moyen le plus simple et le moins coûteux pour estimer la surcharge martiale bien que son taux puisse être très variable et influencé par de nombreux facteurs tels qu'une inflammation, une cytolyse, une hépatopathie ou un déficit en vitamine C.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique est la méthode non invasive de choix pour apprécier la concentration hépatique en fer (CHF) dont la valeur normale est inférieure à 3 mg/g de poids sec. La technique IRM qui sera préférée est la relaxométrie T2\* avec acquisition d'une séquence unique en écho de gradient à échos multiples (environ 20 échos espacés de 1 ms à 18 ms). L'estimation de la CHF à partir du T2\* du foie se fait en utilisant l'équation de calibration de Hankins 2009 [ $Fe\text{ mg/g} = 0,028 \times (1000/T2^*) - 0,45$ ], valable pour des machines avec un aimant de 1,5 Tesla. Noter que pour passer des mg/g en  $\mu\text{mol/g}$ , il faut multiplier par 17,8.

À noter que l'IRM peut également évaluer la surcharge en fer du tissu myocardique, rarement présente chez l'enfant et l'adolescent, par la mesure du T2\* myocardique qui est normalement supérieur à 20 ms. La mesure se fait également par une séquence en écho de gradient à échos multiples avec placement de la région d'intérêt au niveau du septum interventriculaire englobant les régions endocardiques et épicaudiques où la majeure partie du fer myocardique s'accumule.

## **Références bibliographiques**

Allali S, de Montalembert M, Brousse V, *et al.* Hepatobiliary complications in children with sickle cell disease: A retrospective review of medical records from 616 patients. *J Clin Med.* 2019 Sep 18;8(9):1481. doi: 10.3390/jcm8091481

Currò G, Meo A, Ippolito D, Pusiol A, Cucinotta E. Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease: early or delayed cholecystectomy? *Ann Surg.* 2007 Jan;245(1):126-9. doi: 10.1097/01.sla.0000242716.66878.23

- de Montalembert M, Ribeil JA, Brousse V, *et al.* Cardiac iron overload in chronically transfused patients with thalassemia, sickle cell anemia, or myelodysplastic syndrome. *PLoS One*. 2017 Mar 3;12(3):e0172147. doi: 10.1371/journal.pone.0172147
- Goodwin EF, Partain PI, Lebensburger JD, Fineberg NS, Howard TH. Elective cholecystectomy reduces morbidity of cholelithiasis in pediatric sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jan;64(1):113-120. doi: 10.1002/pbc.26179
- Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, *et al.* R2\* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4853-5. doi: 10.1182/blood-2008-12-191643
- Kyrana E, Rees D, Lacaille F, *et al.* Clinical management of sickle cell liver disease in children and young adults. *Arch Dis Child*. 2021 Apr;106(4):315-320. doi: 10.1136/archdischild-2020-319778
- Lacaille F, Allali S. Maladie du foie et des voies biliaires. In : *La drépanocytose de l'enfant et de l'adolescent*. Elsevier Masson Paris 2020, pp 151-157.
- Li-Thiao-Te V, Uettwiller F, Quartier P, *et al.* Coexistent sickle-cell anemia and autoimmune disease in eight children: pitfalls and challenges. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Jan 17;16(1):5. doi: 10.1186/s12969-017-0221-x
- Pecker LH, Patel N, Creary S, *et al.* Diverse manifestations of acute sickle cell hepatopathy in pediatric patients with sickle cell disease: A case series. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Aug;65(8):e27060. doi: 10.1002/pbc.27060
- Vittal A, Alao H, Hercun J, *et al.* Safety of liver biopsy in patients with sickle cell related liver disease: A single-center experience. *Am J Hematol*. 2022 Jul;97(7):E257-E260. doi: 10.1002/ajh.26560
- Zakaria N, Knisely A, Portmann B, *et al.* Acute sickle cell hepatopathy represents a potential contraindication for percutaneous liver biopsy. *Blood*. 2003 Jan 1;101(1):101-3. doi: 10.1182/blood-2002-06-1823

# 11 Argumentaire Hydroxyurée

Membres du groupe responsables : Dr Bérengère Koehl, Pr Mariane de Montalembert

**Mots-clés** : Hydroxyurea, hydroxycarbamide, hydroxyurea effectiveness, sickle cell disease, children

## Indications

L'hydroxyurée (HU, ou hydroxycarbamide/HC) est un médicament cytotoxique utilisé depuis des années pour traiter les syndromes myéloprolifératifs. On a mis en évidence dans les années 1990 son efficacité à prévenir les crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte atteints de drépanocytose. On a d'abord pensé que son action était seulement liée à l'induction d'une augmentation de la production d'hémoglobine fœtale (HbF), via le recrutement de progéniteurs érythroïétiques riches en HbF, bloquant de ce fait l'élongation du polymère de désoxyHbS, mais il s'est assez vite avéré que l'HU agit aussi en diminuant le nombre et l'adhérence des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium vasculaire et en améliorant le tonus vasculaire (Halsey et Roberts, 2003).

Cet argumentaire reprend les essais principaux chez l'enfant dans les indications prévention des crises vaso-occlusives (incluant ou non les syndromes thoraciques aigus (STA)) et correction de l'anémie chronique. L'argumentaire sur l'efficacité de l'HU pour diminuer les vitesses au doppler transcrânien figure dans le chapitre 8.

## Prévention des événements vaso-occlusifs/Correction de l'anémie

### Essais contrôlés

Auteurs	Population	Intervention	Paramètres étudiés	Résultats
Ferster <i>et al.</i> , Blood 1996	22 enfants SS	Etude randomisée, cross over contre placebo Double aveugle 6 mois HU vs 6 mois placebo HU : 20 mg/kg/j	N de jours et N d'hospitalisations  Hb et HbF %	Augmentation HbF (4,6 ± 5 vs 15,3 ± 11 %) p : 0,01 Pas de changement Hb Diminution significative des N de jours et du N d'hospitalisations
Opoka <i>et al.</i> , Blood 2017	Enfants SS et S/β <sup>0</sup> thal 104 sous HU (âge 2,2 ± 0,9 ans) 103 sous placebo (âge 2,3 ± 0,9 ans)	Etude randomisée contre placebo Contrôlée Double aveugle HU : 20 ± 2,5 mg/kg/j 12 mois	Critère principal : épisodes de paludisme, Critère secondaire : CVO, STA	N épisodes de paludisme identique dans les 2 groupes Dans le groupe traité, diminution des CVO (p : 0,004). STA inchangés. Augmentation de l'Hb : 1,2 ± 1,2 g/dl, et % HbF : 8,5 ± 6,7 (p < 0,001)
Wang <i>et al.</i> , Lancet 2011	Enfants SS et S/β <sup>0</sup> thal Age : 14 ± 3 mois 96 sous HU 97 sous placebo	Etude randomisée contre placebo Contrôlée Double aveugle HU : 20 mg/kg/j Durée de l'étude : 2 ans	Critères principaux : fonctions rénale et splénique Critères secondaires : N Howell Jolly et pitted cells Hb et HbF % CVO, STA, transfusions, hospitalisations	- Pas de changement dans les critères principaux - Diminution des CVO - Tendance à la diminution des STA, transfusion et hospitalisations - Augmentation de 0,5 g/dl de l'Hb et 5,5 % du % d'HbF dans le groupe traité

Auteurs	Population	Intervention	Paramètres étudiés	Résultats
John <i>et al.</i> , NEJM 2020	187 enfants SS et S/β <sup>0</sup> thal Ouganda	Etude randomisée Contrôlée Double aveugle 1) 94 enfants 4,6 ± 1,0 ans dose fixe d'HU : 19 ± 2 mg/kg/j 2) 93 enfants 4,8 ± 0,9 ans Augmentation des dose 29,5 ± 4 mg/kg/j Durée étude : 24 mois	Critères principaux : % patients avec Hb > 9 g/dl ou HbF > 20 % Critères secondaires : paludisme, CVO, STA	Dans le groupe à doses augmentées, - 86 % enfants ont atteint critère principal vs 37 % dans groupe dose fixe (p < 0,001) - diminution des CVO (ratio du taux d'incidence, 0,43 ; IC 95 %, 0,34 à 0,56), des STA (ratio du taux d'incidence, 0,27 ; IC 95 %, 0,11 à 0,56), des transfusions (ratio du taux d'incidence, 0,30 ; IC 95 %, 0,20 à 0,43) et des hospitalisations (ratio du taux d'incidence, 0,21 ; IC 95 %, 0,13 à 0,34) Tolérance bonne et identique dans les deux groupes
Abdullahi <i>et al.</i> , Lancet Haematology 2022	220 enfants SS et S/β <sup>0</sup> thal avec EDTC pathologique Age median : 7,2 ans [IQR : 5.5-8.9] Au Nigéria	Etude randomisée Contrôlée Double aveugle - 109 enfants : HU à 10,8 mg/kg/j en moyenne - 111 enfants : HU à 20,6 mg/kg/j en moyenne Durée médiane de suivi : 2,4 ans	Critère principal : EDTC (voir argumentaire EDTC) Critère secondaire : CVO, STA	EDTC (voir argumentaire EDTC) Dans le groupe HU 20,6 mg/kg/j Diminution des CVO avec ou sans hospitalisation (p < 0,01) et des STA avec ou sans hospitalisation (p < 0,03)

#### Essai non contrôlés (sélection à partir de très nombreux essais)

Auteurs	Population	Intervention	Paramètres étudiés	Résultats
Tshilolo <i>et al.</i> , NEJM 2019	606 enfants SS et S/β <sup>0</sup> thal dans 4 pays d'Afrique sub-saharienne 1 à 10 ans	Etude historique avant-après HU à la dose moyenne de 17,5 ± 1,8 mg/kg/j Durée de l'étude : 3 ans	Hb, HbF Crises de paludisme, CVO, transfusion, STA, décès	Diminution des CVO (98,3 vs 44,6 pour 100 pt-an, ratio du taux d'incidence, 0,45 ; IC 95 %, 0,37 à 0,56), paludisme (46,9 vs 22,9 pour 100 pt-an ; ratio du taux d'incidence, 0,49 ; IC 95 %, 0,37 à 0,66), transfusion (43,3 vs 14,2 pour 100 pt-an ; ratio du taux d'incidence, 0,33 ; IC 95 %, 0,23 à 0,47), décès (3,6 vs 1,1 pour 100 pt-an ; ratio du taux d'incidence, 0,30 ; IC 95 %, 0,10 à 0,88). Après 1 an de traitement : Augmentation Hb : 1,0 g/dl (IC 95 % : 0,8-1,0) et du % HbF : 12,5 % (IC 95 % : 11,8-13,1)
de Montalembert <i>et al.</i> , Am J Hematol 2021	1906 patients (85 % SS, 7 % S/β <sup>+</sup> thal) en Europe 775 enfants	Etude observationnelle de phase IV HU : 20,6 ± 4,9 mg/kg/j Durée moyenne de suivi 45 mois	Tolérance CVO, STA, Hb et HbF	Principaux effets indésirables : neutropénies et thrombopénies régressives à la diminution des doses. Un syndrome myélodysplasique fatal possiblement imputable à l'HU Augmentation après 2 ans de l'Hb de 8,4 à 8,9 g/dl (p < 0,01) et HbF de 6 à 14 % (p < 0,001)
Ghunney <i>et al.</i> , Blood Adv 2023	639 patients SC au Ghana, adultes et pédiatriques	Etude rétrospective multicentrique	Fréquence des formes sévères indiquant en théorie un traitement par HU chez les patients SC	Environ 10 % des patients SC présentent des indications à un traitement par HU compte-tenu de symptômes vaso-occlusifs sévères. Moins de 1 % d'entre eux bénéficient malgré cela d'un traitement par HU.
Luchtman-Jones <i>et al.</i> , Am J Hematol 2016	133 patients SC adultes et enfants traités par HU en raison de CVO fréquentes aux USA	Etude rétrospective multicentrique	Paramètres biologiques, fréquence des épisodes douloureux	Le traitement par HU chez les patients SC est associé à un taux d'hémoglobine stable, une augmentation du taux d'HbF, du VGM et une diminution du taux de leucocytes et de PNN, ainsi que du taux de réticulocytes. Réduction des épisodes douloureux plus importante dans le groupe > 20 mg/kg/j vs < 20 mg/kg/j

En conclusion, ces études montrent une efficacité constante sur les CVO et les jours d'hospitalisations, plus inconstante sur les STA. Sous HU, l'Hb augmente de 0,5 à 1 g/dl, et l'HbF, de façon variable suivant les études.

La quasi-totalité des études commencent l'HU à la dose de 20 mg/kg/j. La majorité de ces études vise à atteindre ce qui est appelé « la dose maximale tolérée » (MTD), soit la dose maximale pour laquelle il n'y a pas de myélotoxicité significative.

On dispose maintenant de très nombreuses études montrant la très bonne tolérance de l'HU donnée à partir de l'âge de 2 ans, autorisant à élargir très significativement ses indications d'utilisation au-delà de ce qui avait été proposé dans la version antérieure de ce PND (Yawn *et al.*, 2014).

**La recommandation actuelle est de proposer l'HU à tous les enfants SS et S/ $\beta^0$  thalassémiques :**

- **après la première manifestation douloureuse de la drépanocytose, dès lors qu'elle a nécessité un recours médical pour confirmer le diagnostic de CVO (dactylyte chez le nourrisson) ;**
- **après le premier STA ;**
- **ou enfant ayant un taux d'Hb de base < 8 g/dl ;**
- **ou enfant ayant un EDTC limite (intra et extracrânien, voir chapitre 8).**

**Le rôle de l'HU sur les événements spléniques est mal connu.**

La prescription initiale doit être faite par un médecin expérimenté dans le traitement de la drépanocytose, après contrôle de l'hémogramme et des fonctions hépatiques et rénales. Le traitement sera débuté à la dose de 20 mg/kg/j puis augmentée progressivement. Chaque augmentation de dose sera précédée du contrôle de la NFS, d'un dosage des fractions de l'hémoglobine, afin de s'assurer de la bonne observance et de la bonne tolérance hématologique du traitement. L'augmentation se fera par paliers de 2 à 5 mg/kg environ, à un intervalle de 1 mois minimum, jusqu'à atteindre la Dose Maximale Tolérée (DMT), c'est-à-dire la posologie à laquelle la NFS de contrôle à l'état basal montre un taux de polynucléaires neutrophiles aux environs de 2000/mm<sup>3</sup>, sans descendre en-dessous de 1500/mm<sup>3</sup>.

La dose maximale tolérée peut se situer entre 20 et 30 mg/kg/j d'hydroxyurée. Au-delà de 30 mg/kg/j sans atteindre la DMT, l'observance devra être questionnée. En cas de réponse clinique insuffisante (persistance de crises douloureuses, récurrence de syndrome thoracique aigu), et après s'être assurée de la bonne observance du traitement, la posologie peut être exceptionnellement augmentée jusqu'à 35 mg/kg/jour, sous réserve d'une surveillance hématologique rigoureuse.

Dans le cas particulier des patients drépanocytaires SC, le traitement par hydroxyurée peut être proposé en cas de symptômes vaso-occlusifs fréquents et/ou sévères, avec un traitement initié à la dose de 20 mg/kg/j puis augmenté de manière prudente jusqu'à stabilisation des symptômes, sans chercher à atteindre la Dose Maximale Tolérée et en surveillant les signes cliniques et biologiques d'hyperviscosité.

La surveillance du traitement par hydroxyurée impose une consultation médicale et un bilan sanguin (hémogramme, bilan martial, bilan rénal et hépatique) trimestriels. Une carence en fer doit être corrigée car elle limite l'efficacité de l'HU et peut majorer la myélotoxicité. On contrôle environ/6 mois l'HbF.

En cas de myélotoxicité (neutrophiles < 1000/mm<sup>3</sup> *et/ou* plaquettes < 50 000/mm<sup>3</sup> *et/ou* diminution du taux d'hémoglobine < 6 g/dl associé à des réticulocytes < 80 000/mm<sup>3</sup>), le traitement doit être arrêté puis, après normalisation de la numération, repris au palier

inférieur. La dose sera reprise à la même posologie quand la cytopénie est d'origine infectieuse.

Bien que l'AMM de l'hydroxyurée en France soit accordée à partir de l'âge de 2 ans, le traitement pourra être proposé, après information des parents, chez le nourrisson à partir de 9 mois en cas d'indication médicale.

Il est recommandé d'informer les patients et leurs parents sur les effets indésirables connus du traitement, principalement sur l'existence d'une azoospermie/oligospermie chez le garçon pubère, partiellement réversible à l'arrêt du traitement, et sur la nécessité d'une contraception pour les femmes en âge de procréer.

## Références bibliographiques

Abdullahi SU, Jibir BW, Bello-Manga H, *et al.* Hydroxyurea for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia in Nigeria (SPRING): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022 Jan;9(1):e26-e37. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00368-9

De Montalembert M, Voskaridou E, Oevermann L, *et al.*; All ESCORT HU Investigators. Real-life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. *Am J Hematol.* 2021 Oct 1;96(10):1223-1231. doi: 10.1002/ajh.26286

Ferster A, Vermeylen C, Cornu G *et al.* Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood* 1996 Sep 15;88(6):1960-1964.

Ghunney WK, Asare EV, Ayete-Nyampong JB, *et al.* Most adults with severe HbSC disease are not treated with hydroxyurea. *Blood Adv.* 2023 Jul 11;7(13):3312-3319. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009049

Halsey C, Roberts IA. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2003 Jan;120(2):177-86. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.03849.x

John CC, Opoka RO, Latham TS, *et al.* Hydroxyurea dose escalation for sickle cell anemia in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2524-2533. doi: 10.1056/NEJMoa2000146

Luchtman-Jones L, Pressel S, Hilliard L, *et al.* Effects of hydroxyurea treatment for patients with hemoglobin SC disease. *Am J Hematol.* 2016 Feb;91(2):238-42. doi: 10.1002/ajh.24255

Opoka RO, Ndugwa CM, Latham TS, *et al.* Novel use Of Hydroxyurea in an African Region with Malaria (NOHARM): a trial for children with sickle cell anemia. *Blood.* 2017 Dec 14;130(24):2585-2593. doi: 10.1182/blood-2017-06-788935

Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, *et al.*; REACH Investigators. Hydroxyurea for children with sickle cell anemia in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2019 Jan 10;380(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1813598

Wang WC, Ware RE, Miller ST, *et al.*; BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet.* 2011 May 14;377(9778):1663-72. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60355-3

Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, *et al.* Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014 Sep 10;312(10):1033-48. doi: 10.1001/jama.2014.10517

## 12 Argumentaire Greffe de moelle

Membre du groupe responsable : Pr Corinne Pondarré

**Mots-clés :** hematopoietic stem cell transplantation, transplant, myeloablative, non-myeloablative, reduced intensity conditioning and sickle cell disease

L'état des lieux, les indications et les modalités d'allogreffe chez l'enfant atteint de drépanocytose ont été définies lors d'un atelier conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC (Société Francophone de Greffe de Moelle osseuse et de Thérapie Cellulaire) regroupant des experts de la maladie drépanocytaire et de la greffe. L'argumentaire est donc issu de cet atelier publié en 2020 (Dhédin *et al.*, Bull Cancer 2020).

### Etat des lieux

Chez l'enfant, l'allogreffe familiale HLA-identique de CSH, permet de stopper la progression de la maladie et de « guérir » plus de 95 % des patients.

#### Greffe HLA-identique à conditionnement myéloablatif

Les principales séries publiées dans le domaine de la greffe familiale HLA-identique ont utilisé un conditionnement myéloablatif basé sur du busulfan à haute dose, associé à du cyclophosphamide et dans la majorité des cas du sérum anti-lymphocytaire. L'expérience française a rapporté 234 patients de moins de 30 ans, greffés à partir d'un donneur familial HLA-identique avec des modalités de greffe homogènes : conditionnement myéloablatif par busulfan (16 mg/kg ou équivalent intraveineux) et cyclophosphamide (200 mg/kg) associé dans la grande majorité de cas à du sérum anti-lymphocytaire : Thymoglobuline (ATG) - Sanofi-Genzyme, (Gentilly, France), utilisé à la dose de 5 à 20 mg/kg. La source de CSH était de la moelle ou des unités de sang placentaire (USP) HLA-identiques, et le traitement immunosuppresseur post-greffe était basé sur la ciclosporine associé à du méthotrexate en cas de greffon médullaire (Bernaudin *et al.*, Haematologica 2020). Les indications de greffe étaient principalement une vasculopathie cérébrale et les syndromes thoraciques aigus. Dans cette cohorte, ayant un suivi médian de 8 ans, la survie globale et la survie sans maladie étaient supérieures à 93,9 %. Les résultats étaient identiques en termes de survie sans maladie, que la source de cellules souches hématopoïétiques soit de la moelle osseuse ou du sang placentaire. Parmi les 190 patients greffés après 2000 et ayant reçu de l'ATG, la survie sans maladie à 5 ans était de 97,8 % [IC 95 % : 95,6-100 %] et l'incidence de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique à 5 ans était de 10,5 % [IC 95 % : 6,5-14,5 %] ; en analyse multivariée, les deux variables associées à une incidence plus élevée de GVHD chronique étaient l'âge élevé du receveur et une dose plus faible d'ATG. Dans cette série, 208 patients ont eu une évaluation du chimérisme : à un an post-greffe, 112 patients (54 %), avaient un chimérisme totalement donneur (> 95 %), 92 (44 %) avaient un chimérisme mixte (5-95 % donneur) incluant 9 (4,3 %) avec un chimérisme mixte bas (5-50 % donneur). 4 patients (2 %) avaient moins de 5 % de cellules donneur et ont rejeté le greffon. Chez les patients avec un chimérisme mixte compris entre 50 et 95 % donneur ou complet persistant au dernier suivi, les globules rouges sont ceux du donneur exclusivement, et aucune manifestation drépanocytaire n'est observée. Quelques patients (N = 5) avec chimérisme donneur mixte bas (5-50 % donneur) présentent des stigmates d'hémolyse, en rapport avec la réapparition de globules rouges drépanocytaires. Chez ces patients, il n'y a pas eu de manifestations vaso-occlusives. Ainsi, quand on s'intéresse au sous-groupe des 135 enfants

de moins de 15 ans, greffés à partir des années 2000 et ayant reçu une dose de SAL de 20 mg/kg, la survie sans maladie à 5 ans était de 97,7 %, l'incidence de maladie du greffon contre l'hôte chronique (cGVHD) à 5 ans était de 3,7 % +/- 3,2, et l'incidence de chimérisme < 50 % à 1 an de 5,6 %.

Gluckman *et al.* ont rétrospectivement rapporté en 2017, à partir des registres de greffe, le devenir de 1000 patients, dont 845 enfants, greffés entre 1986 et 2013 en Europe et en Amérique du Nord. Le rejet était un événement rare (2,7 % des patients). La survie globale et la survie sans événement à 5 ans étaient respectivement de 92,9 % et 91,4 %. La survie sans maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique était de 86 % pour les patients greffés avant l'âge de 16 ans et de 77 % pour ceux greffés plus tardivement (Gluckman *et al.*, Blood 2017).

Dans l'étude européenne de registre portant sur 736 patients greffés en situation familiale HLA-identique, majoritairement après des conditionnements myéloablatifs, 16,9 % seulement des patients avaient plus de 15 ans à la greffe (Capelli *et al.*, Haematologica 2019). Dans cette série, l'âge plus élevé à la greffe est associé à une moins bonne survie globale et survie sans maladie et une incidence plus élevée de GVHD chronique. Afin de réduire la toxicité précoce liée au conditionnement, certaines équipes utilisent des approches remplaçant le cyclophosphamide par de la fludarabine (Krishnamurti *et al.*, Am J Hematol 2019).

#### Greffe HLA-identique à conditionnement d'intensité réduite

L'objectif est de diminuer la toxicité liée à la greffe et de pouvoir greffer, sans toxicité limitante, des adolescents ou jeunes adultes présentant des comorbidités dues à la drépanocytose. En France, c'est l'approche du NIH, dont les bons résultats ont été reproduits par plusieurs équipes, qui a été développée. Le conditionnement associe de l'alemtuzumab (1 mg/kg dose totale), une irradiation corporelle totale (ICT) à 3 Gy, un greffon de cellules souches périphériques (CSP) très riche en CD34+ (10 millions/kg de receveur) et une immunosuppression post-greffe par sirolimus poursuivie pendant une période d'au moins un an (Hsieh *et al.*, N Engl J Med 2009 ; Hsieh *et al.*, JAMA 2014 ; Guilcher *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 2019 ; Saraf *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 2016 ; Alzahrani *et al.*, EBMT meeting 2018 publié en 2019). Sur plus d'une centaine de patients rapportés, aucun patient n'est décédé de la greffe et aucun n'a présenté de GVHD. Au total, 85 % des patients sont vivants sans drépanocytose à 5 ans ; tous les patients présentent un chimérisme mixte (Hsieh *et al.*, N Engl J Med 2009 ; Hsieh *et al.*, JAMA 2014 ; Guilcher *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 2019 ; Saraf *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 2016 ; Alzahrani *et al.*, EBMT meeting 2018 publié en 2019 ; Dhedin *et al.*, Am J Hematol 2022 ; Alzahrani *et al.*, BJH 2021).

#### Greffes alternatives dans la drépanocytose

Pour les patients ne disposant pas d'un donneur familial HLA-identique, les greffes réalisées à partir de donneurs non apparentés, d'USP non apparentées ou de donneurs haplo-identiques sont des greffes à plus hauts risques de complications et de mortalité comme cela est rapporté dans les études de registre (Eapen *et al.*, Lancet Haematol 2019). Aucun type de greffe alternative n'apparaît, d'une manière évidente, supérieur à un autre, mais on dispose actuellement de plus de données prospectives dans les greffes haplo-identiques que dans les greffes utilisant des donneurs non apparentés, probablement en raison de la faible disponibilité de ce type de donneurs. La seule étude prospective utilisant un greffon non apparenté dans la drépanocytose est une étude pédiatrique multicentrique américaine (Shenoy *et al.*, Blood 2016). Elle a concerné 29 patients greffés durant une période de six ans, avec un conditionnement associant de l'alemtuzumab, de la fludarabine, du melphalan et une prévention de la GVHD associant du méthotrexate, des inhibiteurs de calcineurine, et de la méthylprednisolone. Le taux de survie sans drépanocytose était de 69 % avec un taux élevé de cGVHD (38 % extensive). Concernant les USP non apparentées, l'étude

prospective SCURT a dû être précocement arrêtée en raison de cinq rejets primaires sur huit enfants inclus et de deux cas de GVHD dont un fatal (Kamani *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 2012). L'équipe de Baltimore a évalué une approche de greffe haplo-identique à conditionnement réduit non T déplétée, avec une prévention de la GVHD basée sur l'utilisation de fortes doses de cyclophosphamide post-greffe. La source de CSH était de la moelle ou de la moelle recueillie sous G-CSF. Dans cette première série portant sur quatorze adultes, aucune GVHD et aucun décès toxique n'étaient rapportés, mais le taux de rejet était de 50 % (Bolaños-Meade *et al.*, Blood 2012). Des modifications ont été apportées à ce protocole, par différentes équipes, pour diminuer le risque de rejet : ajout de thiotépa (De la Fuente *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 2019) ou ; augmentation de la dose d'ICT de 2 à 4 Gy (Bolanos-Meade *et al.*, Lancet Haematol 2019) ou ; utilisation d'un greffon de CSP et d'une ICT à 3 Gy (Saraf *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 2018). Ces modifications ont permis de diminuer le taux de rejet à environ 10 % mais des GVHD sont apparues. En France, c'est l'approche de greffe haplo-identique à conditionnement réduit telle que proposée par l'équipe de Baltimore, avec ajout de thiotépa, qui a été développée, initialement dans le cadre du protocole DREP-HAPLO. Les résultats globaux rejoignent ceux de la littérature, à savoir une survie sans drépanocytose de l'ordre de 75-80 % et un taux de cGVHD de 15 % (De la Fuente *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 2019; Saraf *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 2018).

## Recommandations de l'atelier

### **A : Greffes familiales HLA-identiques**

Compte-tenu des connaissances actuelles sur l'histoire naturelle de la maladie drépanocytaire comme sur les résultats de la greffe familiale HLA-identique, la greffe doit être envisagée précocement et avant la survenue d'événements synonymes d'une maladie sévère évolutive. Les informations concernant les greffes familiales HLA-identiques doivent être partagées avec les parents/patients précocement au même titre que les autres thérapeutiques d'intensification, avec la proposition de typage HLA familial pour tout patient atteint de drépanocytose SS/Sβ<sup>0</sup>. Le typage HLA peut être proposé et une greffe discutée chez les patients SC/Sβ<sup>+</sup> présentant des complications sévères.

Compte tenu des résultats de la littérature de la greffe familiale HLA-identique après un conditionnement myéloablatif chez l'enfant et après approche d'intensité réduite telle que celle du NIH chez l'adulte, les mêmes indications de greffe familiale HLA-identique sont proposées, quel que soit l'âge. Comme pour tout traitement, c'est la balance entre les risques et les bénéfices qui doit être évaluée, les risques de l'allogreffe étant à comparer aux risques évolutifs de la maladie drépanocytaire à plus long terme, et aux risques des autres traitements atténuateurs, hydroxyurée (HU) et PT (programme transfusionnel). Les indications de greffe ont été définies en fonction de celles émises dans les recommandations internationales, de celles utilisées dans les protocoles prospectifs et des facteurs pronostiques identifiés dans la drépanocytose (Maitra *et al.*, 2017 ; Krishnamurti *et al.*, Am J Hematol 2019 ; Gluckman, Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2013 ; Walters *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 2016 ; Hsieh *et al.*, Blood 2011 ; Kassim *et al.*, Hematol Oncol Stem Cell Ther 2017 ; Gladwin *et al.*, N Engl J Med 2004 ; Parent *et al.*, N Engl J Med 2011 ; Bernaudin *et al.*, JAMA 2019 ; Nouraie *et al.*, Am J Hematol. 2020 ; Kanter *et al.*, Blood Adv. 2021 ; DeBaun *et al.*, Blood Adv. 2020 ; Alzahrani *et al.*, BJH 2021).

1/ Les indications de greffes sont :

1. La persistance de manifestations vaso-occlusives sous traitement par HU à la dose maximale tolérée ;
2. Une anémie chronique < 7-8 g/dl ne répondant pas à l'HU à la dose maximale tolérée ;

3. Des complications cérébrales vasculaires constituées, une accélération persistante des vitesses au doppler transcrânien ou cervical ( $\geq 200$  cm/s) ; la prise en charge des infarctus silencieux par greffe n'est pas consensuelle ;
4. Les atteintes chroniques d'organe : hépatique, cardiaque, rénale, osseuse (ostéonécroses multiples) seront discutées au cas par cas ;
5. La nécessité d'un programme transfusionnel prolongé ;
6. Une allo-immunisation ou un groupe sanguin rare entraînant des difficultés transfusionnelles.

Une RCP dédiée à la greffe de drépanocytose est organisée six fois par an pour discuter des indications et modalités de greffes pédiatriques et adultes (<https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/les-rcp/>).

## 2/ Préparation et bilan prégreffe

La préparation de la greffe et le bilan prégreffe doivent inclure : L'instauration d'un programme transfusionnel court (3-6 épisodes transfusionnels/3-4 semaines) pour obtenir un taux d'HbS inférieur à 30 % au début du conditionnement (afin d'éviter des complications de type CVO ou STA déclenchées par l'administration d'ATG, d'alemtuzumab ou de corticostéroïdes), et pour prévenir la survenue de complications drépanocytaires en prégreffe (Miller *et al.*, J Pediatr 2001 ; DeBaun *et al.*, N Engl J Med. 2014). Cette étape de préparation transfusionnelle à la greffe doit être respectée, autant que possible. En cas de difficultés transfusionnelles, que ce soit du fait de ressources limitées en sang (sang rare, poly-immunisation) ou d'antécédent d'accident transfusionnel hémolytique retardé, il est recommandé d'en discuter précocement en RCP nationale « Drépanocytose et situation transfusionnelle complexe » (<https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/les-rcp/> ; Allen *et al.*, Transfusion. 2018). À noter que le traitement par HU peut être stoppé rapidement après la mise en route du programme transfusionnel, ce qui permet une préservation de fertilité après quelques mois d'interruption.

### **Préservation de la fertilité**

La principale morbidité de la greffe à long terme reste l'impact sur la fertilité, qui dépend de l'âge à la greffe, et du type de conditionnement. Chez les filles, le développement pubertaire est le plus souvent altéré après la greffe, nécessitant un traitement hormonal substituti (Nickel *et al.* J Clin Med. 2022 ; Bernaudin *et al.*, Haematologica 2020).

Chez la fille ou la femme, la préservation de la fertilité sera discutée et proposée en fonction du type de conditionnement, et des résultats de la réserve ovarienne. Celle-ci doit être évaluée précocement en amont de la greffe, en concertation avec les biologistes de la reproduction. La préservation de la fertilité prégreffe sera systématiquement proposée en cas de conditionnement myéloablatif, et discutée en cas de conditionnement d'intensité réduite, selon l'âge de la patiente et la réserve ovarienne : cryoconservation de tissu ovarien chez la fille prépubère ou cryoconservation de tissu ovarien ou d'ovocytes chez l'adolescente pubère ou la femme, en prenant en compte les risques potentiels d'une stimulation ovarienne chez la femme (programme transfusionnel et prévention antithrombotique à envisager). En cas de conditionnement modérément gonadotoxique, une cryoconservation ovocytaire pourra être réalisée après la greffe, en cas de risque élevé d'une insuffisance ovarienne prématurée (Nickel *et al.* J Clin Med. 2022).

Chez le garçon, l'adolescent ou l'homme : la cryoconservation de sperme chez le patient pubère est à envisager avant la mise sous HU ou après un arrêt d'au moins trois mois, avec relais par programme transfusionnel (Berthaut *et al.*, Blood. 2017 ; Joseph *et al.*, Blood. 2021). Un délai plus court entre l'arrêt de l'HU et le recueil de sperme peut se discuter si la situation clinique l'impose. Chez le garçon prépubère, la pulpectomie testiculaire si

conditionnement myéloablatif est discutée, bien qu'il n'existe aucune donnée rapportant de naissances à partir du tissu cryopréservé.

Le mode de préservation de la fertilité devra être discuté en consultation de biologie de la reproduction (Poirot *et al.*, Acta Obstet Gynecol Scand. 2019).

### **Chélation du fer**

En cas de programme transfusionnel prolongé en prégreffe, la surcharge martiale devra être évaluée par IRM hépatique et cardiaque (la ferritine est un mauvais marqueur de la surcharge en fer, du fait de l'état proinflammatoire lié à la pathologie drépanocytaire) et une chélation martiale sera discutée si nécessaire. Si chélation médicamenteuse, arrêter le déférasirox au moins trois semaines avant le début du conditionnement (en raison de la toxicité rénale et de l'interférence avec le busulfan).

### **Bilan des complications drépanocytaires prégreffe**

Il vise à évaluer des complications de la maladie drépanocytaire avant la greffe, notamment les différentes atteintes d'organe : cardiaque, pulmonaire, articulaire et osseuse, rénale, ophtalmologique et cérébrale. Au plan cérébral, les atteintes parenchymateuses et vasculaires intra et extracrâniennes doivent être précisément évaluées. En particulier doivent être recherchées des anévrismes, ou un moyamoya, dont la prévalence est augmentée dans la population drépanocytaire. Une interprétation par des radiologues experts est recommandée (RCP Neuro-radio-drépano pédiatrique, <https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/les-rcp/>). En cas d'anévrisme ou de moyamoya, un traitement chirurgical peut être justifié avant la greffe du fait des risques hémorragique et ischémique, et il est impératif d'obtenir l'avis d'experts en neurochirurgie, bien en amont de la greffe (Aldana *et al.*, Pediatr Blood Cancer. 2023 ; <https://maladiesrares-necker.aphp.fr/avc-de-lenfant/> et <http://www.cnravcentfant.fr/>).

### **Evaluation de la douleur et de son impact**

Une communication claire concernant l'historique de la douleur du patient et la gestion pratique des épisodes douloureux incluant les équipes soignantes des deux secteurs (médecins référents, psychologues, équipes douleur) est impérative avant toute greffe. Des protocoles individualisés de prise en charge de la douleur peuvent se discuter, en recherchant l'avis du patient.

### **3/ Bilan biologique du donneur**

Celui-ci doit comporter, en plus des données classiques (ionogramme sanguin, bilan hépatique, réserves en fer et hémogramme avec réticulocytes), le phénotype hémoglobinique, l'étude des gènes de globine alpha et bêta, la recherche d'un déficit en G6PD, et le groupe sanguin (GS) avec phénotype étendu (M/N, S/s, Jk<sup>a</sup>/JK<sup>b</sup>, Fy<sup>a</sup>/Fy<sup>b</sup>) et la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI). Celui-ci doit être comparé au GS phénotypé du receveur. En plus des situations d'incompatibilité majeure ou mineure ABO, il peut exister des situations d'incompatibilité sur d'autres antigènes de GS. Dans ce cas, il est recommandé d'en discuter précocement en RCP nationale « Drépanocytose et situation transfusionnelle complexe » (<https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/les-rcp/>).

### **4/ Spécificités de la prise en charge pendant la greffe**

**Le support transfusionnel.** Il est classiquement conseillé de maintenir le taux de plaquettes au-dessus du seuil de 50 G/l, notamment chez les patients présentant une vasculopathie cérébrale, pour prévenir le risque hémorragique. Il est également conseillé de maintenir le taux d'hémoglobine (Hb) > 9 g/dl (prévention de l'hypoxie cérébrale).

**Prise en charge des patients présentant une vasculopathie cérébrale sévère (sténoses artérielles).** Ils tolèrent souvent mal les modifications de volémie et de taux d'Hb. Préférer

chaque fois que possible des transfusions rapprochées de faible volume en post-greffe, de façon à maintenir un taux d'Hb entre 9 et 10 g/dl.

**Surveillance tensionnelle étroite** avec mise en place d'un traitement anti-hypertenseur dès la survenue d'une hypertension définie chez l'enfant par une tension > normale pour l'âge + 2 DS. Chez l'adulte, la tension artérielle (TA) habituelle est en général plus basse que dans la population générale et le traitement anti-hypertenseur doit être initié rapidement si TA supérieure à la tension habituelle du patient. Les modifications tensionnelles brutales pouvant être délétères pour le cerveau drépanocytaire (mauvaise réserve vasculaire), utiliser d'emblée Nicardipine IVC et proscrire les anti-HTA à action brutale (adalate...).

**Prévention anti-convulsivante** à débiter 12 à 24 h avant l'initiation du busulfan ou de l'ICT et à poursuivre jusqu'à l'arrêt de l'immunosuppression.

**En cas de traitement par corticostéroïdes** d'une maladie du greffon contre l'hôte aiguë, discuter l'arrêt de l'inhibiteur de calcineurine (si utilisé jusque-là) en raison du risque de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et sa substitution par du mycophénolate mofétil.

#### 5/ Modalités de l'allogreffe familiale HLA-identique chez l'enfant avec drépanocytose

Prophylaxie de la GVHD : sang placentaire : ciclosporine seule ; moelle : ciclosporine et méthotrexate court (10 mg/m<sup>2</sup> à j1, j3 et j6) ; moelle + cordon : ciclosporine +/- méthotrexate selon l'habitude du centre.

Cette prophylaxie est à poursuivre au moins six mois puis à diminuer sur trois mois. La durée de la prophylaxie peut être modifiée en fonction de l'évolution du chimérisme. L'objectif est d'obtenir un chimérisme stable minimum de 50 % de cellules donneur.

#### 6/ Particularités de l'allogreffe familiale HLA-identique chez l'adolescent et chez l'adulte (> 15 ans)

L'approche développée par le NIH (cf. paragraphe « état actuel sur la question ») et évaluée par d'autres équipes, est celui qui est proposé en France aux patients de plus de 15 ans. Le conditionnement associe de l'alemtuzumab (1 mg/kg dose totale) et une ICT à 3 Gy (avec cache testiculaire chez l'homme) ; source cellulaire utilisée : CSP, dose cellulaire > 10 x 10<sup>6</sup> CD34+ par kg/receveur ; prophylaxie de la GVHD : sirolimus, à poursuivre au minimum un an post-greffe.

#### **B : Greffes alternatives**

Compte tenu du faible nombre d'allogreffe phéno-identiques 10/10 rapportées dans la littérature dans cette pathologie et de leurs résultats, il n'y a pas d'argument pour les recommander, plutôt que les autres types de greffes alternatives, notamment haplo-identiques. Dès lors, les greffes autres que familiales HLA-identiques doivent être préférentiellement réalisées dans le cadre de protocoles prospectifs.

Ces greffes sont à réserver aux patients atteints des formes les plus sévères en raison du risque de mortalité et morbidité liées au traitement.

#### **Références bibliographiques**

Aldana PR, Hanel RA, Piatt J, Han SH, Bansal MM, Schultz C, *et al.* Cerebral revascularization surgery reduces cerebrovascular events in children with sickle cell disease and moyamoya syndrome: Results of the stroke in sickle cell revascularization surgery retrospective study. *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Jul;70(7):e30336.

Allen ES, Nelson RC, Flegel WA. How we evaluate red blood cell compatibility and transfusion support for patients with sickle cell disease undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 2018 Nov;58(11):2483-2489.

Alzahrani M, Damlaj M, Ghazi S, Salama H, Gmati G, Ali O, *et al*. Non-myeloablative Transplant in Severe Sickle Cell Disease is Safe & Effective. Single Center Experience from Saudi Arabia. P451. 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 18-21 March 2018. *Bone Marrow Transplant*. 2019;53:483-484.

Alzahrani M, Damlaj M, Jeffries N, Alahmari B, Singh A, Rondelli D, *et al*. Non-myeloablative human leukocyte antigen-matched related donor transplantation in sickle cell disease: outcomes from three independent centres. *Br J Haematol*. 2021 Feb;192(4):761-768.

Bernaudin F, Dalle JH, Bories D, Peffault de Latour R, Robin M, Bertrand Y, *et al*. Long term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. *Haematologica* 2020;105(1):91-101.

Bernaudin F, Verlhac S, Peffault de Latour R, Dalle JH, Brousse V, Petras E, *et al*. Association of matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation with transcranial doppler velocities in children with sickle cell anemia. *JAMA* 2019;321(3):266-76.

Berthaut I, Bachir D, Kotti S, Chalas C, Stankovic K, Eustache F, *et al*. Adverse effect of hydroxyurea on spermatogenesis in patients with sickle cell anemia after 6 months of treatment. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2354-2356.

Bolanos-Meade J, Cooke KR, Gamper CJ, Ali SA, Ambinder RF, Borrello IM, *et al*. Effect of increased dose of total body irradiation on graft failure associated with HLAhaploidentical transplantation in patients with severe haemoglobinopathies: a prospective clinical trial. *Lancet Haematol* 2019;6 (4):183-93.

Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, *et al*. RA.HLA haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood* 2012;120(22):4285-91.

Cappelli B, Volt F, Tozatto-Maio K, Scigliuolo GM, Ferster A, Dupont S, *et al*. Risk factors and outcomes according to age at transplantation with an HLA-identical sibling for sickle cell disease. *Haematologica* 2019;104(12):543-6.

De la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, Bernaudin F, Kuentz M, Karnik L, *et al*. Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophosphamide plus thiotepa improves donor engraftment in patients with sickle cell anemia: results of an international learning collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(6):1197-209.

DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, *et al*. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):699-710.

DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, *et al*. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv*. 2020 Apr 28;4(8):1554-1588.

Dhedin N, Chevillon F, Castelle M, Lavoipière V, Vasseur L, Dalle JH, *et al*; Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. HLA-matched related donor hematopoietic stem cell transplantation is a suitable treatment in adolescents and adults with sickle cell disease: Comparison of myeloablative and non-myeloablative approaches. *Am J Hematol*. 2022 Sep;97(9):E359-E362.

Dhédin N, Paillard C, Dalle JH, Ouachée M, Buchbinder N, Brissot E, *et al*. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la drépanocytose de l'enfant et de l'adulte : indications et modalités. *Bull Cancer*. 2020 Sep;107(9):925-933.

Eapen M, Brazauskas R, Walters MC, Bernaudin F, Bo-Subait K, Fitzhugh CD, *et al.* Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2019;6(11):585-96.

Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, *et al.* Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):886-95.

Gluckman E. Allogeneic transplantation strategies including haploidentical transplantation in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:370-6.

Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, *et al.* Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2017;129(11):1548-56.

Guilcher GMT, Monagel DA, Nettel-Aguirre A, Truong TH, Desai SJ, Bruce A, *et al.* Nonmyeloablative matched sibling donor hematopoietic cell transplantation in children and adolescents with sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25 (6):1179-86.

Hsieh MM, Fitzhugh CD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood* 2011;118(5):1197-207.

Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, Link ME, Coles WA, Zhao X, *et al.* Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA* 2014;312(1):48-56.

Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009;361 (24):2309-17.

Joseph L, Jean C, Manceau S, Chalas C, Arnaud C, Kamdem A, *et al.* Effect of hydroxyurea exposure before puberty on sperm parameters in males with sickle cell disease. *Blood*. 2021 Feb 11;137(6):826-829.

Kamani NR, Walters MC, Carter S, Aquino V, Brochstein JA, Chaudhury S, *et al.* Unrelated donor cord blood transplantation for children with severe sickle cell disease: results of one cohort from the phase II study from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(8):1265-72.

Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, *et al.* American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2021 Sep 28;5(18):3668-3689.

Kassim AA, Sharma D. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the changing landscape. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(4):259-66.

Krishnamurti L, Neuberg DS, Sullivan KM, Kamani NR, Abraham A, Campigotto F, *et al.* Bone marrow transplantation for adolescents and young adults with sickle cell disease: results of a prospective multicenter pilot study. *Am J Hematol* 2019;94(4):446-54.

Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nouraie M, *et al.* Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica*. 2017 Apr;102(4):626-636.

Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, *et al*; STOP Investigators. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr*. 2001 Dec;139(6):785-9.

Nickel RS, Maher JY, Hsieh MH, Davis MF, Hsieh MM, Pecker LH. Fertility after Curative Therapy for Sickle Cell Disease: A Comprehensive Review to Guide Care. *J Clin Med*. 2022 Apr 21;11(9):2318.

Nouraié M, Darbari DS, Rana S, Minniti CP, Castro OL, Luchtman-Jones L, *et al.* Tricuspid regurgitation velocity and other biomarkers of mortality in children, adolescents and young adults with sickle cell disease in the United States: The PUSH study. *Am J Hematol.* 2020 Jul;95(7):766-774.

Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, *et al.* A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011;365(1):44-53.

Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, Prades-Borio M, Marzouk F, de Lambert G, *et al.* Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 May;98(5):630-637.

Saraf SL, Oh AL, Patel PR, Jalundhwala Y, Sweiss K, Koshy M, *et al.* Nonmyeloablative stem cell transplantation with alemtuzumab/ low-dose irradiation to cure and improve the quality of life of adults with sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(3):441-8.

Saraf SL, Oh AL, Patel PR, Sweiss K, Koshy M, Campbell-Lee S, *et al.* Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation demonstrates stable engraftment in adults with sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(8):1759-65.

Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, Logan BR, Wu J, Abraham A, *et al.* A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood* 2016;128(21):2561-7.

Walters MC, De Castro LM, Sullivan KM, Krishnamurti L, Kamani N, Bredeson C, *et al.* Indications and results of HLA-identical sibling hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):207-11.

# Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

## Recherche documentaire

Ce PNDS actualise, avec des recherches bibliographiques portant sur les années 2005-2023 et par la prise en compte des versions les plus récentes des principaux guides de bonnes pratiques européens/internationaux, les recommandations pour la prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent publiées par la HAS en septembre 2005, actualisées en juillet 2006, janvier 2010 et janvier 2014.

Sources consultées	Bases de données : PubMed
Période de recherche	2005-2023
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	Voir au début de chaque chapitre

## Critères de sélection des articles

Les revues Cochrane, recommandations, essais cliniques et revues ont tous été examinés. Les articles publiés dans les journaux médicaux et dans les journaux d'hématologie à facteur d'impact élevé, tout comme les essais cliniques contrôlés randomisés, ont tous été sélectionnés. Les « case reports », petites séries de cas (moins de 10 patients) n'ont généralement pas été pris en compte.

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le professeur Mariane de Montalembert, Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse à l'AP-HP, hôpital Necker-Enfants malades à Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédactrices

- Pr Mariane DE MONTALEMBERT, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- Dr Maryse ÉTIENNE-JULAN, Centre intégré de la drépanocytose, CHU de Guadeloupe, Pointe-à-Pitre/Abymes
- Dr Corinne GUITTON, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Bicêtre, le Kremlin-Bicêtre
- Dr Bérengère KOEHL, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Marie-Hélène ODIÈVRE-MONTANIÉ, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Pr Corinne PONDARRÉ, Pédiatrie, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil
- Dr Isabelle THURET, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital de La Timone, Marseille
- Dr Suzanne VERLHAC, Radiologie pédiatrique, AP-HP, hôpital Robert Debré, Paris
- Avec l'aide du Dr Béatrice QUINET, retraitée du service de pédiatrie, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris, pour la recherche bibliographique

### Groupe de travail multidisciplinaire, relecteurs du PNDS

- Dr Slimane ALLALI, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- Mme Raphaëlle ANELKA, Présidente de l'association SICKeLINK by Sos Globi Paris, Paris
- Dr Marie Sylvaine BELLOY, Pédiatrie, Centre hospitalier intercommunal Robert Ballanger, Aulnay-sous-Bois
- Dr Valentine BROUSSE, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Béatrice BRUNEAU, Anesthésie-réanimation pédiatrique, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Carmen CAPITO, Chirurgie viscérale pédiatrique, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- Dr Marie-Pierre CASTEX, Pédiatrie, CHU de Toulouse, Hôpital des enfants, Toulouse
- Dr Abdourahime CHAMOUIE, Pédiatrie, Centre hospitalier de Mayotte, Mamoudzou
- Dr Pierre COUGOUL, Médecine interne, CHU de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole, Toulouse
- Dr Nathalie COUQUE, Génétique moléculaire, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris
- Mme Caroline CROSNIER-SCHÖDEL, Psychologue clinicienne – Psychothérapeute, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Dr Mady DENANTES, Médecine générale, Paris
- Mme Monique DUCHEL, Vice-présidente de l'association SOS GLOBI 94/Val-de-Marne
- Dr Sophie DUGUÉ, Médecine de la douleur pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Dr Cécile DUMESNIL DE MARICOURT, Pédiatrie, CHU de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, Rouen
- Pr Narcisse ELENGA, Pédiatrie, Centre hospitalier de Cayenne
- Dr Stéphanie EYSSETTE-GUERREAU, Pédiatrie, Centre hospitalier René Dubos, Pontoise
- Pr Frédéric GALACTÉROS, Médecine interne, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil

- Dr Cécile GUILLAUMAT, Pédiatrie, Centre hospitalier sud francilien, Corbeil-Essonnes
- Dr Claire HEILBRONNER, Réanimation et surveillance continue médicochirurgicales, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- Pr Mathie LORROT, Infectiologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris – membre du GPIP et du CRIOAc Pitié Salpêtrière-Trousseau
- Dr Perrine MAHÉ, Pédiatrie, CHU de Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier
- Dr Jehanne MALEK, Médecine de la douleur pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Dr Pierre MARY, Chirurgie orthopédique et réparatrice pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris – membre du CRIOAc Pitié Salpêtrière-Trousseau
- Dr Katell MICHAUX, Pédiatrie, CHU de Martinique, Fort de France
- Dr Assa NIAKATE-TALL, Médecine générale, Centre d'information et de dépistage de la drépanocytose (CIDD), et AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Pr Catherine PAILLARD, Pédiatrie, CHRU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg
- Dr Éléonore Marie PÉTRAS, Pédiatrie, CHU de Guadeloupe, Pointe-à-Pitre/Abymes
- Pr France PIRENNE, Hématologie, Transfusion sanguine, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- Dr Natacha REGENSBERG-DE ANDREIS, Médecine générale, Paris
- Pr Matthieu ROBERT, Ophtalmologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- Dr Camille RUNEL-BELLIARD, Pédiatrie, CHU de Bordeaux, Hôpital des Enfants, Groupe hospitalier Pellegrin, Bordeaux
- M. Constant VODOUHÉ, Président de l'association DORYS, Strasbourg

La partie « Infections ostéo-articulaires » a aussi été relue par des membres du GPIP (Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique) et du CRIOAc (Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes) Pitié Salpêtrière-Trousseau :

***Relecteurs au titre du GPIP :***

- Pr Romain BASMACI, Pédiatrie générale et urgences pédiatriques, AP-HP, Hôpital Louis Mourier, Colombes
- Pr Camille BRÉHIN, Infectiologie pédiatrique, CHU de Toulouse, Hôpital des enfants, Toulouse
- Dr Marion CASERIS, Infectiologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Robert COHEN, Infectiologie pédiatrique, Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne, Créteil
- Dr Marie-Aliette DOMMARGUES, Infectiologie pédiatrique, Centre hospitalier de Versailles, Hôpital André Mignot, Le Chesnay-Rocquencourt
- Dr Marion FAVIER, Urgences pédiatriques, CHU de Bordeaux, Hôpital des Enfants, Groupe hospitalier Pellegrin, Bordeaux
- Pr Eric JEZIORSKI, Urgences et post-urgences pédiatriques, CHU de Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier
- Dr Luc PANETTA, Urgences et réanimation pédiatriques, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron
- Dr Didier PINQUIER, Pédiatrie néonatale et réanimation, CHU de Rouen, Maternité Charles-Nicolle, Rouen

***Relecteurs au titre du CRIOAc Pitié Salpêtrière-Trousseau :***

- Dr Manon BACHY-RAZZOUK, Chirurgie orthopédique et réparatrice pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Pr Hubert DUCOU LE POINTE, Radiodiagnostic et imagerie médicale, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris

- Pr Franck FITOUSSI, Chirurgie orthopédique et réparatrice pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les rédacteurs du PNDS, ainsi que les membres du groupe de travail multidisciplinaire, ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont consultables auprès de la filière MCGRE.

### **Modalités de concertation des rédacteurs et du groupe de travail multidisciplinaire**

La V1 du texte du PNDS a été relue par les membres du groupe de travail multidisciplinaire du 24 octobre au 27 novembre 2023 puis deux réunions de discussion collégiale ont été organisées les 27 et 28 novembre 2023 (webconférences).

Pour intégrer les modifications discutées, les rédactrices ont élaboré, avec la collaboration de relecteurs, une V2 du texte du PNDS qui a ensuite été soumise aux membres du groupe des relecteurs au mois de mars 2024. Les dernières modifications ont ensuite été apportées au texte et à l'argumentaire du PNDS.

# Références bibliographiques

Les références bibliographiques figurent dans les différents chapitres.