



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MÉDECIN - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

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

Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare

Janvier 2010

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2, avenue du Stade-de-France - F 93218 Saint-Denis La Plaine
Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Liste des abréviations.....	5
Synthèse	6
1. Introduction.....	8
1.1. Objectifs.....	8
1.2. Épidémiologie et physiopathologie.....	8
1.3. Méthode de travail.....	9
2. Diagnostic et bilan initial des syndromes drépanocytaires majeurs	10
2.1 Objectifs.....	10
2.2 Diagnostic.....	10
2.3 Professionnels impliqués et principes généraux de prise en charge	10
2.3.4 Information génétique.....	13
3. Prévention des complications chez les enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs	14
3.1 Prévention des infections	14
3.2 Rythme de surveillance	15
3.3 Éducation thérapeutique et information de l'entourage	17
3.4 Aspects psychologiques, culturels, ethnologiques.....	19
3.5 Aspects sociaux	19
3.6 Régime alimentaire, supplémentation nutritionnelle et hydratation	19
3.7 Mode de vie.....	20
3.8 Aspects particuliers à l'adolescence	21
3.9 Précautions pour l'anesthésie	23
4. Traitement des complications de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent.....	24
4.1. Objectifs.....	24
4.2. Professionnels impliqués.....	24
4.3 Signes cliniques imposant une consultation hospitalière en urgence.....	25
4.4 Crise douloureuse vaso-occlusive	25
4.5 Infection	33
4.6 Syndrome thoracique aigu	35
4.7 Anémie aiguë	36
4.8. Complications osseuses et ostéo-articulaires	38
4.9. Accident vasculaire cérébral	41
4.10 Priapisme	44
4.11 Complications hépato-biliaires	46

4.12	Complications ophtalmologiques	47
4.13	Ulcères de jambe	48
4.14	Complications rénales	48
4.15	Complications cardiaques	49
5.	Indications des traitements spécialisés	50
5.1	Transfusion sanguine	50
5.2.	Hydroxycarbamide	52
5.3.	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	53
	Annexe 1. Exemple de projet d'accueil individualisé (PAI) de l'enfant en milieu scolaire.....	55
	Annexe 2. Prise en charge de la douleur intense lors des crises vaso-occlusives drépanocytaires sévères	61
	Annexe 3. Glossaire	62
	Annexe 4. Principales références.....	63
	Annexe 5. Liste des participants à l'élaboration du PNDS	64
	Annexe 6. Liste des centres de référence et de compétence pédiatriques et pour adultes des « syndromes drépanocytaires majeurs » et des « syndromes thalassémiques majeurs »	66

Mise à jour des guides et listes ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent a été élaboré par un groupe de pilotage coordonné par les centres de référence de la prise en charge de la drépanocytose de l'enfant à l'adulte avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les trois ans.

Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
CRP	C-reactive protéine
CFH	Concentration en fer hépatique
γ GT	Gamma glutamyl transpeptidase
G ₆ PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GR	Globule rouge
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HbS	Hémoglobine S
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineuse
MEOPA	Mélange équimoléculaire oxygène protoxyde d'azote
ONA	Ostéonécrose aseptique
PAI	Projet d'accueil individualisé
PBH	Ponction-biopsie hépatique
PCA	Patient controlled analgesia
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SC	Sous-cutanée
TP	Taux de prothrombine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Synthèse

1. Les syndromes drépanocytaires majeurs sont très majoritairement de type SS, SC, et S- β /thalassémies. Exceptionnellement, il peut s'agir d'enfants SO_{Arab} SD_{Punjab}, SE. Plus de 350 enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur naissent chaque année en France, la majorité en région parisienne et aux Antilles.
2. La drépanocytose est systématiquement dépistée à la naissance des enfants dont les parents sont originaires d'Afrique sub-saharienne, des Antilles, d'Afrique du Nord ou du Bassin méditerranéen.
3. La confirmation du diagnostic de drépanocytose repose sur les examens biologiques de l'hémoglobine qui trouvent une hémoglobine anormale majoritaire, l'HbS.
4. La drépanocytose associe avec une grande variabilité d'expression clinique selon les individus atteints trois grandes catégories de manifestations cliniques :
 - une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aigus ;
 - des phénomènes vaso-occlusifs ;
 - une susceptibilité aux infections bactériennes.
5. Les enfants atteints de drépanocytose doivent être suivis par un réseau de médecins associant des médecins de proximité et un centre de référence ou de compétence.
6. Le traitement préventif des complications de la drépanocytose associe une prévention des infections par la pénicilline quotidienne et la vaccination antipneumococcique, une supplémentation en acide folique, une hydratation large. L'éducation des parents, puis dès que possible des enfants, est primordiale. Les parents doivent apprendre à reconnaître les signes précoces d'une complication grave, afin d'emmener en urgence leur enfant à l'hôpital. Une carte d'urgence spécifique pour la drépanocytose a été élaborée sous l'égide du ministère de la Santé.

7. Ces signes sont principalement une fièvre supérieure à 38[°]5 (risque d'infection fulminante) et l'apparition brutale d'une pâleur et d'une asthénie (risque d'anémie grave par séquestration splénique aiguë ou infection à érythrovirus [parvovirus B19]).
8. Le risque d'accident vasculaire cérébral doit être surveillé chez les enfants SS et S- β_0 par la réalisation d'un doppler transcrânien annuel entre les âges de 12-18 mois et 16 ans.
9. Certains enfants atteints d'une forme grave de drépanocytose peuvent nécessiter une intensification du traitement : traitement par hydroxycarbamide, programme transfusionnel, greffe de cellules souches hématopoïétiques. La décision d'intensifier le traitement et le choix du traitement doivent être discutés avec un centre de référence ou de compétence.
10. Un conseil génétique est proposé aux couples à risque de drépanocytose sévère SS ou S β_0 .

1. Introduction

1.1. Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de la santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome drépanocytaire majeur admis en ALD au titre de l'ALD 10, hémoglobinopathies invalidantes. Le médecin peut s'y référer pour établir le protocole de soins.

1.2. Épidémiologie et physiopathologie

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine très répandue dans le monde. Elle est particulièrement fréquente en Afrique, notamment en Afrique noire, dans les Antilles, en Amérique du Nord (États-Unis) et en Amérique du Sud (Brésil). Elle existe également dans les pays du Maghreb, en Sicile, en Grèce et dans tout le Moyen-Orient jusqu'en Arabie Saoudite. Elle est également présente dans le sous-continent indien. Enfin, en raison des mouvements de populations de ces régions vers l'Europe de l'Ouest, la drépanocytose est maintenant présente en France, en Angleterre, au Portugal, en Belgique, aux Pays-Bas et en Allemagne notamment.

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine due à la mutation du 6^e codon de la chaîne β -globine ($\beta 6$ Glu \rightarrow Val), à l'origine de la synthèse d'une hémoglobine modifiée : l'hémoglobine S (HbS). Les molécules d'hémoglobine drépanocytaire (HbS) ont la propriété, sous leur forme déoxygénée, de polymériser pour former des cristaux intracellulaires qui déforment le globule rouge en lui donnant sa forme caractéristique en faucille, le drépanocyte.

Le globule rouge ainsi déformé perd ses propriétés d'élasticité nécessaires pour passer dans la microcirculation. Il est plus rapidement détruit qu'un globule rouge normal ce qui rend compte de l'anémie hémolytique. La rigidification et la déformation des globules rouges ainsi que l'augmentation de la viscosité sanguine expliquent les complications vaso-occlusives de la maladie, d'autant que les hématies drépanocytaires ont la propriété d'adhérer à l'endothélium vasculaire.

La drépanocytose associe trois grandes catégories de manifestations cliniques avec une grande variabilité d'expression clinique selon les individus atteints :

- une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aiguë ;
- des phénomènes vaso-occlusifs ;
- une susceptibilité aux infections bactériennes.

La drépanocytose est une affection transmise selon le mode mendélien récessif autosomique. Les sujets hétérozygotes AS n'ont généralement pas les complications de la maladie : ce ne sont pas des syndromes drépanocytaires majeurs. Il existe une mutation exceptionnelle appelée S_{Antilles} responsable de manifestations cliniques à l'état hétérozygote.

D'autres hémoglobines mutées peuvent s'associer à l'HbS : l'hémoglobine C (maladie drépanocytaire SC) et la S- β /thalassémie (maladie drépanocytaire S- β thalassémie et S/ β +thalassémie), hémoglobines O_{Arab} , D_{Punjab} , E. Cliniquement, les sujets SS et S/ β thalassémiques ont une maladie de sévérité comparable, les patients SC et ceux S/ β +thalassémiques ont en règle générale des formes plus modérées.

La drépanocytose homozygote SS et les hétérozygoties composites SC, S- β /thalassémiques, SO_{Arab} , SD_{Punjab} , SE sont regroupées sous le terme de syndromes drépanocytaires majeurs.

1.3. Méthode de travail

Le groupe de travail s'est largement appuyé sur les recommandations pour la prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent publiées par la HAS en septembre 2005. Le niveau de preuve des études et le grade des recommandations ont été évalués selon le guide méthodologique de l'Anaes : analyse de la littérature et gradation des recommandations (janvier 2000).¹

Par ailleurs, seules les propositions thérapeutiques définies dans le cadre de l'AMM et des Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT) ont fait l'objet d'une relecture de l'Afssaps.

¹ Après discussion collégiale, il a été décidé de réactualiser les chapitres suivants : infections ostéo-articulaires, chélation du fer, traitement par hydroxycarbamide et par greffe de cellules souches hématopoïétiques.

2. Diagnostic et bilan initial des syndromes drépanocytaires majeurs

2.1 Objectifs

- établir le diagnostic ;
- effectuer le bilan initial ;
- annoncer le diagnostic et présenter les différents aspects de la prise en charge ;
- proposer le bilan familial et délivrer une information génétique.

2.2 Diagnostic

Pour les enfants nés en France, il repose sur le dépistage systématique en période néonatale. Pour les enfants qui ne sont pas nés dans un pays où le dépistage néonatal est systématique, le diagnostic peut être fait à l'occasion d'une complication aiguë ou chronique ou de façon systématique. Il repose sur l'étude biochimique de l'hémoglobine.

Un dépistage ciblé de la drépanocytose chez les nouveau-nés dont les parents sont originaires des pays ou des régions à forte prévalence de la maladie a été généralisé à l'ensemble du territoire national, DOM/TOM et France métropolitaine en 2000. En 2007, 405 enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur ont été diagnostiqués à la naissance, dont la très grande majorité réside en région parisienne et aux Antilles.

2.3 Professionnels impliqués et principes généraux de prise en charge

2.3.1 Collaboration ville/hôpital

Il est recommandé qu'un réseau de soins soit organisé autour de l'enfant. Il comprend par exemple :

- le médecin et les puéricultrices de PMI, le médecin de crèche, puis le médecin et les infirmiers scolaires ;
- le pédiatre ou le médecin généraliste traitant ;
- le médecin correspondant du centre hospitalier de proximité de l'enfant ;

- les médecins et les infirmiers spécialisés, c'est-à-dire appartenant aux services hospitaliers prenant en charge la drépanocytose.

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

Tous les intervenants dans ce réseau doivent assurer la continuité de la prise en charge et faire circuler l'information entre eux, grâce au carnet de santé, avec l'accord des parents et dans le respect du secret professionnel. Il est recommandé de mettre en place des procédures d'alerte en cas de non-respect des parcours de soins.

Il est recommandé que le carnet de santé mentionne :

- le diagnostic ;
- les données de l'hémogramme et la numération des réticulocytes ;
- le groupe sanguin (au mieux, la carte de groupe est jointe) ;
- les autres données du bilan annuel ;
- le dosage de G6PD ;
- la taille de la rate ;
- les traitements quotidiens ;
- les coordonnées du médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

2.3.2 Consultation de confirmation du diagnostic chez le nouveau-né dépisté

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

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

Une enquête familiale, avec si besoin dépistage de la fratrie, est recommandée du fait du caractère encore récent de la systématisation du dépistage néonatal.

2.3.3 Première consultation de suivi après confirmation du diagnostic

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

- d'examiner le nouveau-né, l'examen à 2 mois est le plus souvent normal ;
- d'organiser avec les parents les modalités de la prise en charge médicale et sociale de l'enfant. L'assistante sociale et le/la psychologue du service peuvent être présentés dès cette première consultation, même si les parents ne font appel à eux qu'ultérieurement ;
- de remettre des documents d'informations sur la drépanocytose et d'informer les parents de l'existence d'associations de parents d'enfants drépanocytaires ;
- d'expliquer aux parents les signes cliniques de l'enfant qui doivent les amener à consulter en urgence. En accord avec les parents, le circuit d'urgence doit être défini, avec désignation du centre de proximité qualifié, et au besoin, remise de documents écrits ;
- de débiter les vaccinations ;
- de débiter l'antibioprophylaxie antipneumococcique ;
- d'instaurer une supplémentation systématique en acide folique.

Le bilan recommandé lors de cette première consultation comprend :

- un hémogramme ;
- une numération des réticulocytes ;
- un groupe sanguin avec phénotypage étendu, à répéter entre l'âge de 6 mois et un an, ou trois mois après transfusion pour permettre l'établissement de la carte de groupe qui ne sera définitive qu'après l'âge de 1 an et dont un exemplaire sera remis aux parents ;
- un dosage de G6PD ;
- un dosage du fer sérique et de la capacité totale de fixation de la transferrine.

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

2.3.4 Information génétique

Les parents sont informés de la transmission génétique de la drépanocytose. L'intérêt de recourir à un conseil génétique est expliqué aux parents, hors de la présence des enfants.

Il est recommandé d'expliquer aux parents la distinction entre un enfant porteur du trait S ou porteur sain (hétérozygote AS) et un enfant porteur d'un syndrome drépanocytaire majeur et de ne pas hésiter à répéter ces explications.

3. Prévention des complications chez les enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs

3.1 Prévention des infections

3.1.1 Antibioprophylaxie des infections à pneumocoque

Une antibioprophylaxie antipneumococcique par pénicilline V est recommandée chez l'enfant atteint de drépanocytose SS :

- à partir de l'âge de 2 mois jusqu'à l'âge d'au moins 5 ans ;
- à la posologie de 100 000 UI/kg/jour jusqu'à 10 kg, puis 50 000 UI/kg/jour au-delà de 10 kg sans dépasser 2 millions par jour ;
- en deux ou trois prises.

Malgré l'absence de preuve dans la littérature, cette recommandation est applicable chez l'enfant atteint de drépanocytose SC et S- β thalassémique.

L'âge d'arrêt définitif n'est pas à ce jour défini. En cas de fièvre après l'arrêt de l'antibioprophylaxie, il est recommandé de prescrire un antibiotique bactéricide sur le pneumocoque.

Les allergies vraies à la pénicilline sont exceptionnelles. Dans ce cas, il est recommandé de discuter des modalités de l'antibioprophylaxie avec un infectiologue pédiatre.

L'importance de cette antibioprophylaxie pour la maîtrise du risque infectieux doit être soulignée à chaque consultation ou visite médicale afin de diminuer la non-observance progressive au traitement.

3.1.2 Autre antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie identique à celle utilisée en prévention de l'endocardite infectieuse est recommandée en cas de soins dentaires particuliers : soins endodontiques (traitement des dents à pulpe vitale, traitement des dents à pulpe non vitale, y compris la reprise de traitement canalaire), soins prothétiques à risque de saignement et tous les actes chirurgicaux.

3.1.3 Calendrier vaccinal

Il est recommandé chez les enfants drépanocytaires de suivre la protection vaccinale prévue par le calendrier vaccinal (remis à jour chaque année) contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae* de type b, la rubéole, les oreillons, la rougeole, la tuberculose et l'hépatite B, les papilloma virus.

De plus les vaccinations suivantes sont recommandées :

- antipneumococcique (vaccin conjugué heptavalent chez les enfants de moins de 2 ans selon le schéma recommandé pour les enfants à risque, vaccin polysidique 23 valent chez les enfants de 2 ans et plus avec un rappel tous les 3 à 5 ans) ;
- antigrippale annuelle en période hivernale, à partir de 6 mois ;
- antiméningococcique, à partir de 2 mois (vaccin méningococcique C conjugué entre 2 mois et 2 ans. Le vaccin polysaccharidique tétravalent A,C,Y,W135 ou vaccin méningococcique polysidique A+C pour les voyageurs en zone d'endémie) ;
- anti-hépatite A à partir de 1 an pour les voyageurs en zone d'endémie (non remboursé) ;
- antityphoïdique à partir de 2 ans pour les voyageurs en zone d'endémie (non remboursé).

Aucun vaccin ne dispense de l'antibioprophylaxie.

3.2 Rythme de surveillance

3.2.1 Rythme de surveillance clinique

Une concertation doit avoir lieu entre le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose et le médecin traitant.

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

3.2.2 Rythme de surveillance paraclinique

Un bilan annuel est recommandé pour dépister et traiter précocement certaines complications spécifiques de la maladie. Il peut être effectué en hôpital de jour.

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

Le bilan annuel peut comprendre :

- un bilan biologique : hémogramme, numération des réticulocytes, dosage de l'hémoglobine fœtale, fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, ferritine, calcémie, phosphorémie, 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 ;
- une 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) ;
- une mesure de la saturation en oxygène par oxymètre de pouls ;
- à partir de 12-18 mois : une échographie-doppler transcrânienne ;
- à partir de 3 ans : une échographie abdominale, une radiographie de thorax ;
- à partir de 6 ans : une radiographie de bassin initiale, à répéter en fonction de la clinique, une échographie cardiaque avec mesure des pressions artérielles pulmonaires ;
- à partir de 6 ans chez les enfants SC et 10 ans chez les enfants SS : un bilan ophtalmologique avec un ophtalmologiste expert en pathologie rétinienne qui posera l'indication d'une éventuelle angiographie rétinienne ;
- à partir de 6 ans, épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) à répéter en fonction de la clinique.

3.3 Éducation thérapeutique et information de l'entourage

3.3.1 Éducation thérapeutique des parents et des enfants

Elle a pour but d'expliquer aux parents les facteurs favorisant les crises vaso-occlusives douloureuses :

- hypoxie : effort excessif et inhabituel, altitude (à partir de 1 500 m environ), vêtements trop serrés, obstruction des voies respiratoires supérieures, etc. ;
- refroidissement : bain en eau froide, etc. ;
- fièvre ;
- déshydratation : vomissements, diarrhée, etc. ;
- prise de corticoïdes par voie générale ;
- stress ;
- prises d'excitants, d'alcool, de tabac ou de drogues illicites (essentiellement chez l'adolescent).

L'objectif est de leur rappeler la nécessité d'une hydratation abondante (« l'enfant doit garder les urines aussi claires que possible »).

L'objectif est de leur apprendre à être attentifs à l'apparition d'une fièvre et aux changements de comportement de leur enfant (irritabilité, pleurs incessants, perte d'appétit, etc.). Ces signes pouvant révéler une crise vaso-occlusive débutante ou une autre complication, il importe de ne pas hésiter à consulter dans ces cas-là. De plus, il est recommandé de former les parents à la prise en charge initiale d'une crise vaso-occlusive douloureuse.

L'objectif est de leur apprendre à reconnaître les signes suivants qui imposent une consultation en urgence :

- une douleur qui ne cède pas au traitement antalgique initial ;
- une fièvre supérieure à 38,5 °C ;
- des vomissements ;
- des signes d'anémie aiguë, c'est-à-dire l'apparition brutale :
 - d'une pâleur (conjonctives, paumes des mains et plantes des pieds),
 - d'une fatigue,
 - d'une altération de l'état général ;

- une augmentation brutale du volume de la rate (pour les parents qui souhaitent être entraînés à palper la rate de leur enfant) ou du volume de l'abdomen ;
- un priapisme ;
- une anomalie neurologique d'apparition brutale ;
- une détresse respiratoire.

L'objectif est de mettre au point, en accord avec les parents, un « circuit d'urgence » et de leur remettre un document écrit récapitulant ce circuit.

L'importance d'apporter le carnet de santé à chaque consultation ou hospitalisation de l'enfant et de l'emporter lors de chaque voyage, est à expliquer et à rappeler aux parents.

Les associations de patients ou de parents d'enfants drépanocytaires ont un rôle à jouer dans cette information et cette éducation.

Une éducation thérapeutique est à proposer à l'enfant. Elle a pour but de lui permettre de se familiariser avec la prise en charge de sa maladie. Elle est à adapter à l'âge de l'enfant et aux caractéristiques cliniques du syndrome drépanocytaire majeur.

3.3.2 Information et éducation des enseignants et professionnels de la petite enfance

Une information sur la drépanocytose est à communiquer aux personnes impliquées dans l'éducation de ces enfants et aux enseignants dès l'entrée en maternelle, avec l'accord des familles et dans le respect du secret médical.

Un projet d'accueil individualisé (PAI) de l'enfant en milieu scolaire est à élaborer à la demande des parents en collaboration avec le médecin qui suit l'enfant et le médecin scolaire (cf. annexe 1). Il précise les modalités de la vie quotidienne et les conditions d'intervention d'ordre médical au sein de l'école.

3.4 Aspects psychologiques, culturels, ethnologiques

Le retentissement psychologique individuel et familial de la drépanocytose est à prendre en compte par l'ensemble des intervenants dans la prise en charge de l'enfant drépanocytaire. Les réseaux de soins psychologiques et psychiatriques habituels (psychologues ou psychiatres des services de pédiatrie ou d'hématologie, services de pédopsychiatrie, intersecteurs de psychiatrie infanto-juvénile, etc.) sont à solliciter si besoin.

Les aspects culturels doivent aussi être l'objet d'attention, la drépanocytose atteignant, en France, le plus souvent des migrants ou des enfants de migrants. Dans certaines situations, il peut être indiqué d'avoir recours à des interprètes, des médiateurs ou à des consultations de psychiatrie transculturelle.

Le recours des parents aux tradipraticiens peut être intégré à la prise en charge recommandée.

3.5 Aspects sociaux

Un contact avec l'assistante sociale du service de pédiatrie spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose est à proposer aux parents dès le début du suivi. Il a pour but d'évaluer les besoins sociaux de la famille.

Le syndrome drépanocytaire majeur est pris en charge par l'assurance maladie à 100 % dès le diagnostic posé.

3.6 Régime alimentaire, supplémentation nutritionnelle et hydratation

Comme pour la population générale, l'allaitement maternel est recommandé. En l'absence d'allaitement maternel, n'importe quel lait maternisé peut être proposé.

Les suppléments en oligo-éléments sont à proposer selon le contexte clinique :

- une supplémentation quotidienne en acide folique (5 mg/j) est recommandée ;

- 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 ;
- une supplémentation en vitamine D est donnée, selon les recommandations en vigueur ;
- une supplémentation martiale n'est pas recommandée en l'absence d'une carence avérée, du fait de la surcharge en fer liée aux transfusions potentielles de l'enfant drépanocytaire.

Une hydratation abondante est nécessaire, préférentiellement sous forme d'eau. Elle doit être sans restriction et encouragée continuellement. Il est recommandé que les parents, puis l'enfant, soient informés de la nécessité de boire jusqu'à « garder les urines aussi claires que possible ».

3.7 Mode de vie

3.7.1 Mode de garde de l'enfant en âge préscolaire

Il n'y a pas d'arguments pour contre-indiquer la collectivité à un enfant drépanocytaire. Les parents sont encouragés à prévenir du diagnostic les personnes qui prennent en charge leur enfant mais sont aussi informés de leur droit au secret médical.

3.7.2 Scolarité et orientation professionnelle

Il est recommandé de tenir compte de la fatigabilité liée à la drépanocytose et d'apprécier les difficultés scolaires, afin de mettre en place un soutien scolaire dès qu'il est nécessaire.

Il est recommandé que les adolescents drépanocytaires soient accompagnés vers un projet professionnel qui leur permette d'éviter les efforts physiques excessifs et l'exposition au froid.

3.7.3 Activités sportives et de loisirs, voyages

Les enfants d'âge scolaire peuvent participer aux activités sportives avec une autorisation de repos en cas de fatigue et la possibilité de boire sans restriction. Les risques liés à l'endurance doivent être expliqués.

La pratique du sport de compétition, du sport en apnée et de la plongée sous-marine est contre-indiquée. La baignade en eau froide est contre-indiquée. Elle est autorisée dans une eau dont la température est supérieure à 25 °C, à condition que l'enfant sorte du bain au moindre signe de refroidissement et qu'il soit réchauffé dès sa sortie du bain.

Il est recommandé pour les voyages :

- en avion pressurisé, de s'habiller chaudement pour éviter d'avoir froid à cause de l'air conditionné à bord, d'éviter les vêtements serrés, de boire abondamment et de bouger autant que possible ;
- en bus, voiture ou train, de prévoir des temps de repos et des boissons abondantes.

En cas de voyage à l'étranger, il est recommandé de rappeler aux parents la nécessité de consulter le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose et le médecin du voyage, au moins trois mois avant leur départ pour la réalisation des vaccins nécessaires et les conseils adaptés.

Un voyage d'une durée supérieure à un mois dans des pays où la continuité de la prise en charge ne peut être assurée n'est pas recommandé. Une préparation éventuelle par transfusion ou échange doit être discutée avec le médecin assurant la prise en charge.

Il est proposé que le médecin spécialisé indique le nom d'un correspondant sur place, quand il existe.

Quels que soient la durée et le lieu du séjour, il est recommandé de rappeler aux parents la nécessité d'emporter avec eux le carnet de santé de l'enfant.

3.8 Aspects particuliers à l'adolescence

Dans cette période « à risque », le médecin traitant peut être le seul élément de continuité des soins et son rôle est alors déterminant.

Pour être réussie, la transition passe par une réappropriation de la maladie par l'adolescent :

- la consultation doit comporter un temps d'entretien en tête-à-tête ;
- de nouvelles explications sur la maladie sont à fournir ;

- le rôle des facteurs déclenchant des crises vaso-occlusives tels que les excitants, l'alcool, le tabac ou les drogues illicites doit être réexpliqué aux adolescents ;
- les thèmes de la sexualité, de la protection contre les maladies sexuellement transmissibles, de la contraception et du conseil génétique sont à aborder ;
- les filles doivent être informées des risques particuliers liés à la grossesse chez une femme drépanocytaire (les modalités de la contraception pour une adolescente drépanocytaire sont les mêmes que pour toute adolescente).

Les adolescents peuvent considérer leur médecin traitant comme trop proche de leurs parents et peuvent être gênés dans leur liberté d'expression. Il peut être nécessaire d'orienter ces patients vers des médecins habitués à la prise en charge des adolescents.

Le transfert de la responsabilité de prise en charge en milieu pédiatrique vers une structure hospitalière pour adultes nécessite d'être programmé en tenant compte des éléments-clés suivants :

- le moment : l'âge idéal n'est pas le même pour tous et dépend à la fois de l'état de croissance staturo-pondérale et pubertaire de l'adolescent et de son état de santé. La transition ne doit pas être proposée tant que l'adolescent n'a pas complètement terminé sa croissance, et idéalement, tant qu'il n'est pas dans une situation clinique stabilisée ;
- le degré d'autonomie : le transfert en structure hospitalière pour adultes ne peut être efficace que si l'adolescent a acquis une capacité à gérer sa maladie en dehors de ses parents et de son équipe de soins. De ce fait, la préparation doit débuter bien en amont du transfert ;
- la coordination du procédé de transfert :
 - une visite en structure hospitalière pour adultes peut être organisée et une double prise en charge pédiatrique-adulte transitoire instituée, au maximum pour quelques mois,
 - une attention particulière est à apporter au transfert du dossier du patient, une synthèse des points importants peut être préférée au transfert du dossier complet ;
- le lieu : il est recommandé de choisir une structure hospitalière pour adultes ayant des compétences et un intérêt pour la maladie drépanocytaire.

3.9 Précautions pour l'anesthésie

- Pour toute anesthésie générale il convient de prévoir une hydratation par voie IV, une oxygénation, un réchauffement systématique.
- En cas d'anesthésie supérieure ou égale à une heure, d'intervention sur la paroi abdominale ou thoracique ou d'amygdalectomie, une préparation transfusionnelle est recommandée sauf cas particulier à discuter avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4. Traitement des complications de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent

4.1. Objectifs

- Améliorer l'espérance de vie, la morbidité et la qualité de vie des patients.
- Assurer une prise en charge psychologique, l'accompagnement et l'éducation du patient et/ou de ses parents.
- Intégrer les nouveaux outils d'évaluation et de traitement dans la prise en charge des patients.

4.2. Professionnels impliqués

Outre l'équipe pluridisciplinaire intervenant au moment du diagnostic, la prise en charge de l'enfant et de l'adolescent drépanocytaire fait intervenir un grand nombre de professionnels de santé spécialistes dans le cadre du dépistage et du traitement des complications de la maladie.

- Pour une prise en charge régulière : médecins généralistes et pédiatres, hématologues, radiologues, médecins spécialisés en explorations fonctionnelles vasculaires, psychologues et psychiatres, infirmiers, intervenants sociaux.
- Pour une prise en charge plus ponctuelle : anesthésistes, chirurgiens viscéraux ou orthopédistes, pneumologues, cardiologues, hépatologues, ophtalmologues, ORL, hématologistes spécialisés dans la transplantation, stomatologues, dermatologues, psychomotriciens et kinésithérapeutes.

Le recours à des spécialistes référents pédiatriques impliqués dans la prise en charge des patients drépanocytaires est souhaitable. Le pédiatre et/ou le médecin généraliste sont impliqués dans la prise en charge globale du patient (conduite du programme vaccinal, prise en charge psychologique, surveillance de l'intégration scolaire).

Cette prise en charge multidisciplinaire est coordonnée par le pédiatre ou le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4.3 Signes cliniques imposant une consultation hospitalière en urgence

Les signes cliniques qui peuvent révéler une complication nécessitant un traitement urgent sont principalement :

- une fièvre supérieure à 38,5°C chez un enfant de moins de 3 ans ou mal supportée ;
- une altération de l'état général ;
- des vomissements répétés ;
- des signes d'anémie aiguë, c'est-à-dire l'apparition brutale :
 - d'une pâleur (conjonctives, paumes des mains et plantes des pieds),
 - d'une fatigue,
 - d'une altération de l'état général ;
- une augmentation brutale du volume de la rate ou du volume de l'abdomen ;
- l'apparition brutale d'une anomalie neurologique même transitoire ;
- un priapisme ;
- une douleur qui ne cède pas à un traitement antalgique incluant la codéine ;
- des signes de détresse respiratoire.

Il est recommandé d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des signes d'anémie aiguë et/ou de l'augmentation de volume de la rate ou de l'abdomen car ils peuvent révéler une séquestration splénique aiguë qui constitue une urgence vitale.

4.4 Crise douloureuse vaso-occlusive

4.4.1 Traitement antalgique en ambulatoire

Des boissons plus abondantes qu'à l'habitude et alcalines en cas d'acidose tubulaire documentée sont recommandées dès la survenue d'une crise douloureuse. Une bouillotte sur la zone douloureuse peut être utile. L'application de froid est contre-indiquée.

Il est recommandé :

- une première prise de paracétamol par voie orale, à partir de 1 an (30 mg/kg sans dépasser 1 g par prise). Si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 heures à la dose de 15 mg/kg sans dépasser 1 g par prise ;

En cas de persistance de la douleur après trente à quarante-cinq minutes ou en cas de douleurs intenses d'emblée, la codéine par voie orale à partir de 1 an peut être associée au paracétamol et éventuellement à l'ibuprofène en l'absence de déshydratation (0,5 à 1 mg/kg/dose jusqu'à 30 mg, dose maximale de 60 mg pour les enfants de 10 kg ou de 120 mg pour les enfants de 20 kg. La dose maximale par prise est de 1 mg/kg et la dose maximale totale de 6 mg/kg). Si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 4 à 6 heures.

- en cas de douleurs abdominales, l'ibuprofène est à éviter. Le phloroglucinol en lyophilisat oral est recommandé.

Si l'enfant ou l'adolescent est insuffisamment soulagé ou si sa douleur est intense d'emblée, une consultation aux urgences à l'hôpital est recommandée, après un contact si possible avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose ou un membre de son équipe. Une application préventive de crème associant lidocaïne-prilocaine sur les deux meilleures veines est recommandée.

4.4.2 Évaluation et conduite à tenir à l'hôpital

Il est recommandé :

- de prévoir un circuit de prise en charge rapide, évitant l'attente aux urgences et de considérer le malade comme prioritaire ;
- d'évaluer la douleur dès l'admission par une échelle visuelle analogique ou l'échelle des visages ou toute autre échelle d'hétéro-évaluation adaptée à l'enfant ;
- de penser aux difficultés d'abord veineux et de prévoir des mesures spécifiques (crème associant lidocaïne-prilocaine à titre antalgique préventif, mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote ou MEOPA) ;

- de réchauffer l'enfant, de l'installer confortablement, de le réhydrater et de lui assurer un soutien par une présence réconfortante ;
- d'administrer le traitement antalgique dès que possible sans excéder les trente minutes suivant l'admission, en tenant compte des médicaments déjà pris à domicile, le soulagement devant être obtenu dans les soixante minutes ;
- de surveiller toutes les vingt minutes l'intensité de la douleur, la fréquence respiratoire et le degré de sédation jusqu'à ce que le traitement antalgique soit efficace ;
- de rechercher et de traiter le facteur déclenchant de la douleur.

Examens complémentaires

Les examens complémentaires recommandés sont :

- un hémogramme ;
- une numération des réticulocytes ;
- un ionogramme sanguin avec urée et créatinine ;
- un dosage de C-reactive protein (CRP).

D'autres examens peuvent être indiqués en fonction du contexte clinique : radiographie de thorax, gaz du sang, bilan hépatique, recherche d'agglutinines irrégulières, hémocultures, examen cytbactériologique des urines, échographie abdominale, sérologie érythrovirus [parvovirus B19], examen tomodensitométrie cérébral ou IRM cérébrale...

Les examens d'imagerie ostéo-articulaire ne sont pas indiqués en première intention, sauf en cas d'antécédents de traumatisme ou de signes locaux persistants.

Il est recommandé que la réalisation des examens complémentaires ne retarde pas la mise en route du traitement antalgique.

4.4.3. Traitement antalgique à l'hôpital

Pour la première étape du traitement antalgique à l'hôpital, il est proposé l'inhalation de MEOPA dès l'arrivée en l'absence de contre-indications, associée à :

- la nalbuphine, 0,4 à 0,5 mg/kg par voie intrarectale ou 0,2 à 0,3 mg/kg en intraveineuse lente (chez l'enfant de 18 mois à 15 ans) en surveillant le degré de sédation et la fréquence

respiratoire dont la limite inférieure de la normale dépend de l'âge de l'enfant (10 chez l'enfant de plus de 5 ans, 15 entre 1 et 5 ans, 20 chez l'enfant de moins de 1 an).

L'efficacité de cette première étape est à évaluer au bout de trente à soixante minutes :

- si la douleur cède (par exemple EVA ou échelle des visages $\leq 4/10$), la nalbuphine est poursuivie, par voie intraveineuse, soit discontinuée (0,2 à 0,3 mg/kg toutes les quatre heures), soit continue (1,5 mg/kg/24 h) ;
- si la douleur ne cède pas (par exemple EVA ou échelle des visages > 4 ou $5/10$), le traitement par nalbuphine est arrêté et un traitement par morphine est débuté.

En cas de douleurs intenses d'emblée, la nalbuphine est remplacée par la morphine dès cette première étape.

Pour la poursuite du traitement antalgique, il est proposé d'associer à la nalbuphine ou à la morphine du paracétamol et un anti-inflammatoire non stéroïdien. Le paracétamol est utilisé par voie injectable ou par voie orale à la dose de 15 mg/kg par prise ou injection, sans dépasser 3 g/j. Pour le paracétamol injectable : si le poids de l'enfant est > 10 kg : 15 mg/kg avec une dose maximale de 60 mg/kg sans dépasser 2 g/j. Si le poids est < 10 kg : 7.5 mg/kg avec une dose maximale de 30 mg/kg.

Pour l'anti-inflammatoire non stéroïdien, l'utilisation dépend de la forme galénique, de l'âge de l'enfant et des habitudes du prescripteur. Il s'agit habituellement :

- soit de kétoprofène injectable, en intraveineuse lente, 1 mg/kg, toutes les huit heures (hors AMM [avec accord d'expert] chez l'enfant) ;
- soit d'ibuprofène par voie orale, 10 mg/kg toutes les six à huit heures (dose maximale 30 mg/kg/j).

Deux options sont proposées pour l'administration de morphine, soit la voie orale, aussi efficace que la voie parentérale en l'absence de vomissements, soit la voie intraveineuse.

Un traitement par morphine impose, particulièrement en cas d'utilisation par voie intraveineuse :

- une surveillance clinique constante par une équipe entraînée à son maniement ;
- la disponibilité immédiate d'une mesure de la saturation artérielle en oxygène (saturomètre) et de naloxone ;
- une réévaluation toutes les vingt à trente minutes :
 - de la douleur,
 - du degré de sédation,
 - de la fréquence respiratoire, compte tenu des risques d'hypoventilation en cas de surdosage.

L'association de morphine à d'autres produits dépresseurs du système respiratoire (benzodiazépines) est contre-indiquée. Un traitement anxiolytique par hydroxyzine peut être instauré en cas d'anxiété de l'enfant (selon évaluation par les soignants et le psychologue). La posologie est de 0.5 mg/kg toutes les huit à douze heures *per os* voire IV, sans dépasser 100 mg/j.

Pour l'utilisation de la morphine par voie orale, il est recommandé :

- une dose de charge de 0,4 à 0,5 mg/kg sans dépasser 20 mg de morphine à libération immédiate (comprimés ou sirop) ;
- une titration avec 0,2 ou 0,4 mg/kg de morphine à libération immédiate toutes les trente minutes jusqu'au soulagement de la douleur, sauf en cas de sédation excessive ;
- puis un relais par morphine à libération prolongée, 2 à 5 mg/kg/24 h, avec des interdoses de 0,2 à 0,3 mg/kg de morphine à libération immédiate toutes les deux à quatre heures si l'enfant n'est pas soulagé.

Pour l'utilisation de la morphine par voie intraveineuse, il est recommandé :

- une dose initiale de 0,025 mg/kg à 0.1 mg/kg suivie si besoin d'une dose de 0,025 mg/kg toutes les cinq à dix minutes en intraveineuse lente (trente secondes minimum) sans dépasser 5 mg, jusqu'au soulagement de la douleur, sauf en cas de sédation excessive.
- puis un relais :
 - soit par voie intraveineuse continue (0,01 à 0,02 mg/kg/h, à réévaluer régulièrement) ;

- soit par PCA² (pour les enfants à partir de 6 ans: doses de 0,015 à 0,02 mg/kg. Période réfractaire de dix à quinze minutes. Il peut y être associée une dose continue de 0,005 à 0,02 mg/kg/h).

En cas d'absence de soulagement sous morphine, il est proposé l'inhalation de MEOPA vingt à trente minutes, qui soulage temporairement, sans dépasser trois inhalations par jour, associée éventuellement à de petites doses de kétamine.

Le recours à de fortes doses de morphine (> 1,5 mg/kg/j par voie IV)) nécessite de réévaluer la cause de la douleur, de prendre un avis auprès d'un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose et de discuter l'utilité d'une transfusion ou d'un échange transfusionnel si Hb > 9 g/dl (à discuter aussi en cas de crise prolongée de plus de 48h).

Le recours à une analgésie locorégionale est possible en cas de crise touchant la moitié inférieure du corps, résistante au traitement antalgique maximal et en présence d'une équipe d'anesthésie entraînée.

Une fois la douleur contrôlée, il est recommandé d'évaluer dans les jours qui suivent :

- toutes les deux heures, la douleur, le degré de sédation, la fréquence respiratoire et la saturation artérielle en oxygène ;
- toutes les quatre heures, la température et la fréquence cardiaque.

Les effets indésirables de la morphine sont traités ou prévenus :

- par l'administration systématique de laxatifs ;
- en cas de prurit, de rétention d'urine, de nausées ou de vomissements par l'utilisation de naloxone :
 - soit par voie intraveineuse continue sur vingt-quatre heures à la dose de 0,5 à 1 µg/kg/h,
 - soit en injection unique à la dose de 1 µg/kg en bolus, par exemple en cas de rétention d'urine, à renouveler si besoin toutes les cinq minutes jusqu'à miction,
- ou par l'utilisation de nalbuphine, 0,05 à 0,1 mg/kg/j en intraveineuse lente.

² *Patient controlled analgesia* : analgésie contrôlée par le patient.

La spirométrie incitative est recommandée pour éviter l'hypoventilation alvéolaire qui peut favoriser l'apparition d'un syndrome thoracique aigu. Elle consiste en une incitation à un travail ventilatoire profond aussi bien en inspiration qu'en expiration avec ou sans instrument mesurant le débit inspiratoire ou expiratoire. Ceci permet de diminuer le nombre de territoires hypoventilés chez les patients douloureux et alités.

En cas de surdosage morphinique (enfant difficile à réveiller, bradypnée), il est nécessaire :

- d'arrêter temporairement la morphine et de reprendre à posologie moindre selon l'évolution de la douleur ;
- de stimuler l'enfant (stimulation-ventilation avant réanimation cardio-respiratoire en service spécialisé) ;
- si l'enfant ne se réveille pas à la stimulation, de l'oxygéner et de recourir à la naloxone (AMM chez l'enfant à partir de 3 ans) à la dose de 1 à 2 µg/kg en IV, des réinjections étant parfois nécessaires jusqu'à l'amélioration des paramètres et l'obtention d'une ventilation respiratoire suffisante.

Il est recommandé d'expliquer à l'enfant et sa famille le rôle et les modalités d'utilisation des antalgiques et en particulier de la morphine compte tenu des représentations qu'elle suscite.

Les modalités du traitement antalgique à l'hôpital sont résumées en annexe 2.

Cas particuliers

Certains enfants peuvent bénéficier d'un protocole antalgique personnalisé.

En cas de douleurs osseuses intenses, l'association paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens et morphiniques est recommandée d'emblée.

En cas de douleurs abdominales qui peuvent entraîner un iléus réflexe :

- l'indication des morphiniques est à discuter et le débit continu n'est pas recommandé ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à utiliser avec prudence ;
- le phloroglucinol en lyophilisat oral est recommandé.

Une atteinte neurologique aiguë évolutive contre-indique l'usage de la morphine et du MEOPA.

En cas de douleurs abdominales ou de diarrhée chez un enfant sous traitement chélateur du fer, il est recommandé de suspecter une infection à *Yersinia enterocolitica* et de demander en urgence l'avis d'un infectiologue pédiatre.

4.4.4. Mesures associées

Un échange transfusionnel (ou une transfusion en cas d'anémie mal tolérée) est rarement indiqué. Il est à discuter si la douleur est mal soulagée par la morphine ou en cas de crise prolongée.

Une hyperhydratation est recommandée à raison de 2 à 2,5 l/m²/24 h sans dépasser 3 l/24 h en privilégiant la voie orale et les boissons alcalines en cas d'acidose tubulaire documentée. Si l'enfant est incapable de boire suffisamment, une hydratation par voie veineuse ou naso-gastrique est recommandée, à la même quantité.

Le capital veineux est à préserver à chaque étape de la prise en charge. La mise en place d'une voie d'abord centrale doit être évitée et réservée aux situations où le pronostic vital est en jeu.

L'oxygénothérapie n'a pas d'effet antalgique documenté. Elle est proposée en cas de désaturation pour maintenir une saturation artérielle en oxygène supérieure ou égale à 95 %. Elle ne doit pas masquer l'hypoxémie d'apparition progressive d'un syndrome thoracique aigu. La saturation transcutanée en oxygène en air ambiant doit être mesurée toutes les deux à trois heures chez ces enfants.

La spirométrie incitative pratiquée toutes les deux heures est recommandée dans les douleurs thoraco-abdominales. La kinésithérapie pourrait jouer un rôle bénéfique en cas d'infection respiratoire en permettant une mobilisation dès la sédation de la douleur obtenue.

L'antibioprophylaxie quotidienne doit être poursuivie. Une antibiothérapie à large spectre est à débiter sur certains critères.

L'hydroxycarbamide ne constitue pas un traitement en urgence de la crise douloureuse vaso-occlusive. Le rôle de la méthylprednisolone n'est pas prouvé et potentiellement délétère (effet rebond à l'arrêt et/ou risque de déclencher un syndrome thoracique).

4.4.5. Complications aiguës

Toute crise douloureuse vaso-occlusive peut précéder ou être révélatrice des complications suivantes qui sont à rechercher systématiquement :

- avant tout, syndrome thoracique aigu ;
- anémie sévère, dont celle liée à une séquestration splénique aiguë ;
- déshydratation ;
- complication neurologique (infarctus ou hémorragie cérébrale, accident ischémique transitoire, convulsions) ;
- cholécystite ;
- priapisme ;
- infection locale ou systémique.

4.4.6. Prise en charge de la douleur à distance de la crise douloureuse

Une prise en charge de type cognitivo-comportemental peut être proposée pour aider l'enfant à mieux gérer sa douleur en cas de récurrence de crise douloureuse car elle a montré son efficacité.

4.5 Infection

4.5.1 Principes généraux

Devant une suspicion d'infection, il est recommandé de débiter un traitement antibiotique probabiliste sans attendre les résultats des cultures bactériologiques.

L'antibiothérapie probabiliste doit être :

- bactéricide et adaptée au site infectieux suspecté ou identifié (choisir un antibiotique avec un passage méningé) ;
- active sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline compte tenu du risque élevé d'infection fulminante à pneumocoque chez l'enfant drépanocytaire ;

- à spectre large pour être également efficace sur *Haemophilus influenzae* et les salmonelles.

Pour l'enfant drépanocytaire, les modalités du traitement antibiotique (posologie, durée) peuvent être différentes de celles de la population pédiatrique générale et nécessiter un dosage plasmatique des antibiotiques.

4.5.2 Conduite à tenir devant une fièvre isolée

Toute fièvre supérieure à 38,5 °C chez un enfant drépanocytaire impose une consultation médicale urgente et la réalisation des examens complémentaires suivants :

- hémogramme ;
- numération des réticulocytes ;
- dosage de CRP ;
- radiographie de thorax et si nécessaire examen des gaz du sang ;
- hémoculture, bandelette urinaire avec, en cas de positivité, examen cyto bactériologique des urines.

L'hospitalisation s'impose avec un traitement probabiliste par céfotaxime ou ceftriaxone par voie parentérale :

- pour tout enfant de moins de 3 ans, avec une fièvre supérieure à 38,5 °C ;
- pour tout enfant, quel que soit son âge, se présentant avec une altération de l'état général et/ou de la conscience et/ou une fièvre supérieure à 39,5 °C ;
- pour tout enfant, quel que soit son âge, ayant une température inférieure à 39,5 °C sans altération de l'état général mais avec un antécédent de septicémie et/ou présentant l'une des anomalies suivantes :
 - ▶ foyer pulmonaire ou désaturation artérielle en oxygène,
 - ▶ hyperleucocytose > 30 000/ μ l ou leucopénie < 5 000/ μ l,
 - ▶ majoration de 20 % de l'anémie chronique,
 - ▶ réticulocytes < 50 000.

Les enfants susceptibles d'être traités en ambulatoire sont ceux de plus de 3 ans avec fièvre inférieure à 39,5 °C :

- sans altération de l'état général ou de la conscience et sans intolérance digestive ;
- sans antécédent de septicémie, sans foyer pulmonaire ou sans désaturation ;

- avec des taux de polynucléaires neutrophiles, d'hémoglobine, de plaquettes et de réticulocytes proches des taux habituels.

Ils pourront être traités et surveillés en ambulatoire à condition :

- qu'un site infectieux ait été identifié ;
- que les parents soient éduqués et fiables, fassent preuve d'une bonne observance vis-à-vis de l'antibioprophylaxie par la pénicilline V, puissent avoir un accès facile aux urgences ;
- qu'une réévaluation de l'état de l'enfant puisse être faite au cours des vingt-quatre heures suivantes ;
- que l'antibiotique prescrit :
 - soit bactéricide et actif sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et soit bien absorbé par voie orale (l'amoxicilline ou l'association amoxicilline-acide clavulanique peuvent donc être recommandées),
 - soit adapté au site infectieux identifié et à l'âge de l'enfant,
 - ait été bien supporté lors d'une première prise sous contrôle médical.

4.6 Syndrome thoracique aigu

Par définition, le syndrome thoracique aigu associe de façon variable :

- les signes cliniques suivants : signes respiratoires (tachypnée, anomalies à l'auscultation pulmonaire, hypoxie), fièvre, douleur thoraco-abdominale ;
- sur la radiographie de thorax un foyer pulmonaire de novo.

Il peut être isolé ou secondaire à une crise vaso-occlusive.

4.6.1 Traitement en urgence

Le traitement recommandé comprend :

- une oxygénothérapie pour maintenir une saturation artérielle en oxygène > 95 % ;
- un traitement antalgique ;
- une antibiothérapie à large spectre active sur les germes intracellulaires et le pneumocoque (macrolides et céfotaxime ou ceftriaxone) ;

- une hydratation, en tenant compte des besoins de l'enfant et des risques de surcharge pulmonaire (soit 1,5 à 2 l/m²/24 h sans dépasser 3 l/24 h) ;
- une transfusion simple d'environ 10 ml/kg à adapter au taux d'hémoglobine (ou un échange transfusionnel en cas de taux d'hémoglobine > 9 g/dl et/ou de défaillance viscérale). La vitesse de transfusion doit être lente ;
- une spirométrie incitative.

Le recours aux β 2-mimétiques est à évaluer au cas par cas de même que le recours à la ventilation non invasive.

En cas d'échec du traitement et d'aggravation de l'hypoxémie, une prise en charge en unité de soins intensifs est recommandée pour une surveillance et/ou assistance cardio-respiratoire adaptée.

4.6.2 Prévention des récives

La recherche de facteurs favorisant tels qu'une hypoxie nocturne, une obstruction chronique des voies aériennes supérieures, une affection broncho-pulmonaire associée est recommandée.

Au-delà de deux épisodes de syndrome thoracique aigu, l'hydroxycarbamide ou un programme transfusionnel peuvent être proposés, au cas par cas. L'indication est posée par un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4.7 Anémie aiguë

L'anémie aiguë chez l'enfant drépanocytaire est due le plus souvent à :

- une séquestration splénique aiguë ;
- une érythroblastopénie aiguë transitoire liée à l'infection à érythrovirus (parvovirus B 19) ;
- une hyperhémolyse.

4.7.1 Séquestration splénique aiguë

Elle est définie par une augmentation d'au moins 2 cm de la taille de la rate et une diminution d'au moins 2 g/dl ou de 20 % du taux habituel d'hémoglobine.

C'est une urgence absolue car elle met en jeu le pronostic vital. Il est donc recommandé que les parents d'un enfant drépanocytaire soient entraînés :

- à faire le diagnostic d'une anémie aiguë chez leur enfant (pâleur, fatigue et altération de l'état général apparues brutalement) ;
- à savoir détecter, devant des signes d'anémie aiguë, une augmentation brutale du volume de la rate (s'ils souhaitent apprendre à palper la rate de leur enfant) ou une augmentation brutale du volume de l'abdomen ;
- et à consulter en urgence dès la survenue de ces signes.

Une séquestration splénique aiguë impose la réalisation d'une transfusion sanguine pour corriger l'anémie et l'hypovolémie. L'urgence à transfuser peut justifier une transfusion en sang O négatif. Le volume transfusé doit viser à restaurer un taux final d'hémoglobine ≤ 11 g/dl (ou un hématokrite ≤ 33 %), en tenant compte du risque de relargage dans la circulation générale des hématies séquestrées.

Après la survenue d'un épisode de séquestration splénique aiguë, une surveillance médicale accrue est à prévoir, pour prévenir les récurrences.

Après le second épisode, un programme transfusionnel est à discuter (transfusions simples mensuelles), jusqu'à l'âge minimal à partir duquel la splénectomie peut être discutée (2 ans pour certaines équipes)³.

4.7.2 Erythroblastopénie aiguë transitoire liée à une infection à érythrovirus (parvovirus B19)

L'infection à érythrovirus entraîne une réticulopénie (réticulocytes $< 50\ 000 - 100\ 000/\mu\text{l}$).

La transfusion sanguine est indiquée dans la majorité des cas. Compte tenu de la durée de l'infection (sept à dix jours), il peut être nécessaire de transfuser plusieurs fois.

³ Toute anesthésie générale prolongée nécessite une préparation transfusionnelle, à discuter avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

La très forte contagiosité de l'infection à érythrovirus B19 impose pendant quinze jours une surveillance de l'entourage de l'enfant infecté (patients drépanocytaires séronégatifs pour l'érythrovirus B19).

4.8. Complications osseuses et ostéo-articulaires

4.8.1 Crises vaso-occlusives

Le syndrome pied-main ou dactylite qui survient chez le nourrisson et le jeune enfant se présente comme un œdème douloureux du dos, des mains ou des pieds, qui s'étend aux doigts ou aux orteils. Il n'est pas recommandé d'examen complémentaire en première intention. Le traitement est symptomatique, basé sur une hydratation et un traitement antalgique.

Il est recommandé de rassurer les parents et l'enfant car l'évolution est le plus souvent spontanément favorable en une à deux semaines, sans séquelles. Une infection est à rechercher en cas d'évolution défavorable.

Une crise vaso-occlusive osseuse est à évoquer devant une douleur osseuse aiguë, parfois accompagnée de fièvre. Elle concerne le plus souvent les membres et les articulations mais elle peut être aussi abdominale ou thoracique touchant le rachis, les côtes et le sternum.

La douleur peut être isolée ou associée à une tuméfaction érythémateuse avec augmentation de chaleur locale ne traduisant pas forcément une surinfection. Il n'est pas recommandé de pratiquer des examens d'imagerie en première intention. Dans la plupart des cas, le traitement associant repos, antalgiques et hydratation entraîne la résolution de la crise.

Deux complications peuvent survenir : un syndrome thoracique aigu et une surinfection. Le diagnostic différentiel avec une ostéomyélite peut être difficile.

Les CVO articulaires sont fréquentes. Elles pourraient être liées à une ischémie synoviale ou à un infarctus osseux juxtaarticulaire. Elles touchent le plus souvent le genou et le coude.

En cas de fièvre associée à un épanchement articulaire, la ponction articulaire se justifie dans la crainte d'une véritable arthrite septique. Elle doit être faite dans des conditions d'asepsie optimale (milieu chirurgical).

4.8.2. Infection ostéo-articulaire

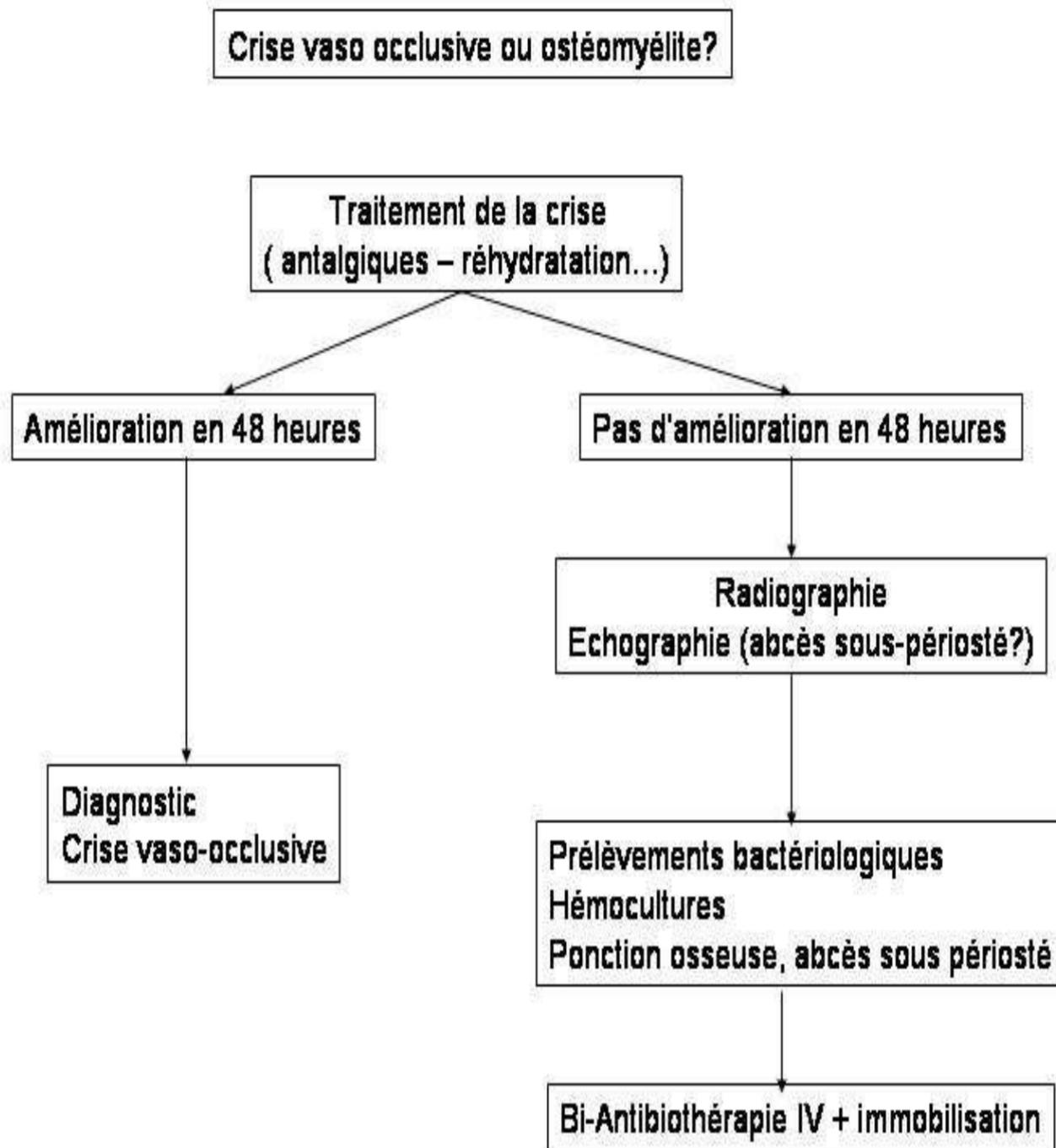
L'ostéomyélite est à suspecter devant une douleur osseuse, fixe et durable, malgré le traitement antalgique chez un enfant fébrile.

En cas de suspicion d'ostéomyélite ou d'arthrite septique :

- des hémocultures et des hémogrammes répétés sont recommandés ;
- les radiographies standard peuvent être normales au début de l'évolution d'une ostéomyélite ;
- la scintigraphie osseuse n'est pas discriminante ;
- en cas de signes locaux inflammatoires importants et de limitation articulaire, une échographie ostéo-articulaire est nécessaire. Ses résultats seront discutés avec l'équipe d'orthopédie ;
- la ponction osseuse ou articulaire à visée bactériologique est proposée en cas d'abcès sous-périosté, ses indications sont à discuter en milieu orthopédique. En fonction de la taille de la collection, cette ponction peut être effectuée par un radiologue sous contrôle échographique ;
- la ponction articulaire est systématiquement discutée devant un épanchement articulaire initialement fébrile ;
- la place de l'IRM pour différencier une ostéomyélite d'un infarctus osseux reste à définir.

Le traitement recommandé associe :

- une immobilisation ;
- des antalgiques ;
- une antibiothérapie par voie intraveineuse, d'abord probabiliste, puis basée sur les résultats des prélèvements (hémocultures, aspiration osseuse ou ponction articulaire). En l'absence de germes, une association d'antibiotiques comportant céfotaxime ou ceftriaxone est recommandée pour être efficace sur les principaux germes habituellement en cause (salmonelles, pneumocoque, *staphylococcus aureus*).



4.8.3 Ostéonécrose de la tête fémorale ou de la tête humérale

La drépanocytose est la cause la plus fréquente d'ostéonécrose de la tête fémorale chez l'enfant et environ la moitié des patients drépanocytaires vont avoir une ostéonécrose épiphysaire à l'âge de 35 ans. L'ostéonécrose aseptique (ONA) peut se manifester par des douleurs et une limitation des mouvements, mais dans 30 à 50 % des cas, elle n'a pas de manifestation clinique.

Un diagnostic précoce de la nécrose fémorale a un impact sur la prise en charge et l'évolution. L'âge moyen de survenue chez l'enfant est de 12 ans, mais elle peut se voir dès l'âge de 3 ans. Les radiographies standard et l'IRM standard ou avec injection de gadolinium permettent de poser le diagnostic et de préciser l'extension de la nécrose.

Lors de la prise en charge d'un enfant drépanocytaire de plus de 6 ans, il est conseillé de faire une première radiographie standard du bassin de face. Toute douleur de hanche, toute boiterie, toute limitation de l'abduction justifient la réalisation en position couchée d'une radiographie de face et d'une incidence de profil de la hanche suspecte.

La découverte d'une ostéonécrose de l'épiphyse fémorale supérieure nécessite un suivi en milieu orthopédique.

Chez l'enfant, il est recommandé un traitement conservateur associant antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une mise en décharge et les autres modalités de traitement possibles sont à discuter en milieu orthopédique.

4.9. Accident vasculaire cérébral

4.9.1 Prévention primaire de l'accident vasculaire cérébral ischémique

Il est recommandé d'évaluer le risque d'accident vasculaire cérébral grâce à l'échographie-doppler transcrânienne à partir de l'âge de 12 à 18 mois chez tous les enfants SS ou S-β₀. Cet examen doit être pratiqué chez un enfant en dehors d'une complication aiguë.

En cas de vitesses moyennes normales (< 1,7 m/sec) dans toutes les artères du système carotidien (artère carotide interne, cérébrale moyenne, cérébrale antérieure), la surveillance sera annuelle. En cas

de vitesses dites limites (comprises entre 1,7 et 1,99 m/sec) la surveillance devra être rapprochée, trimestrielle.

En cas de vitesse moyenne du flux sanguin cérébral d'au moins une artère intracrânienne du système carotidien $\geq 2,00$ m/s, la mise en place immédiate d'un programme transfusionnel est recommandée. La recherche et le traitement d'une hypoxie nocturne, d'une obstruction respiratoire haute ou d'un asthme doivent être systématiques.

Le programme transfusionnel a pour objectif le maintien du pourcentage d'hémoglobine S en dessous de 30 % et du taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl. La durée de ce programme dépendra de l'évolution des vitesses sous programme transfusionnel, des données de l'angiographie en résonance magnétique, de l'âge, des possibilités ou non de greffe géno-identique qui peut être proposée dans ce cas. Ceci sera à évaluer avec l'aide des médecins référents.

4.9.2 Traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique constitué

Devant la survenue d'un AVC, il est recommandé :

- d'évaluer l'état de conscience, les déficits neurologiques ;
- d'effectuer un prélèvement sanguin pour hémogramme, RAI et groupe phénotypé étendu et de laisser une voie d'abord ;
- d'effectuer en extrême urgence une imagerie cérébrale de façon à éliminer un accident hémorragique pouvant éventuellement nécessiter un geste neurochirurgical : l'IRM sera préférée si disponible en urgence (avec séquence de diffusion, séquence pondérée en écho de gradient T2 et angiographie du polygone de Willis). Sinon, un examen tomodensitométrique sans injection sera pratiqué en urgence. Ces examens ne doivent pas retarder le geste transfusionnel ;
- d'hospitaliser l'enfant en unité de soins intensifs ;
- d'obtenir un taux d'hémoglobine de 9-11 g/dl et un taux d'hémoglobine S < 30 % par des transfusions/échanges : en cas d'anémie intense < 7 g/dl, il est recommandé de commencer par une transfusion de 10-15 ml/kg avant de réaliser l'échange qui sera effectué en unité de soins intensifs ;
- il faut éviter l'hypotension qui peut aggraver l'ischémie cérébrale. La fièvre doit être contrôlée car elle majore le métabolisme cérébral. Les convulsions doivent être traitées mais un traitement

préventif ou une corticothérapie ne sont pas recommandés. L'hypoxie et l'hypotension doivent être corrigées et la glycémie maintenue normale ;

- le consensus international actuel est de ne pas recommander l'héparinothérapie ni les fibrinolytiques dans la drépanocytose.

4.9.3 Prévention de la récurrence de l'accident vasculaire cérébral ischémique clinique

Il est recommandé de prévenir la récurrence de l'accident vasculaire cérébral par un programme transfusionnel (échanges transfusionnels mensuels).

Une greffe de cellules souches hématopoïétiques est recommandée en cas de donneur HLA compatible dans la fratrie. L'indication est posée par un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4.9.4 Accidents ischémiques transitoires (AIT)

La survenue d'un accident ischémique transitoire avéré ou fortement suspecté (troubles neurologiques d'une durée inférieure à 24h sans AVC constitué) constitue un facteur de risque de survenue d'AVC clinique ultérieur. Dans ce cas, un programme transfusionnel est recommandé ainsi que la recherche d'un donneur géno-identique en vue d'une greffe.

4.9.5 Hémorragies intracérébrales

Une suspicion d'hémorragie intracérébrale impose une évaluation en milieu neurochirurgical. En plus du traitement neurochirurgical, il est recommandé une hydratation et un échange transfusionnel ou une transfusion.

À distance de l'épisode aigu, un programme transfusionnel est discuté.

4.9.6 Prise en charge des séquelles d'un AVC

- Évaluation des séquelles psychomotrices.
- Rééducation fonctionnelle, kinésithérapie, orthophonie, orthèses...
- Correction des troubles orthopédiques.
- Soutien psychologique et scolaire.

4.10 Priapisme

4.10.1 Recommandations générales

Il est recommandé que les parents de garçons, puis l'enfant lui-même, soient :

- prévenus de sa possible survenue dès l'enfance ;
- informés de la nécessité d'une hospitalisation si le priapisme ne cède pas au bout d'une heure, d'autant plus que le début est souvent nocturne ;
- éduqués à éviter les facteurs déclenchants (manque de sommeil, coucher tardif, infection, traumatisme, prise d'alcool, de drogues illicites, de testostérone ou de psychotropes).

4.10.2 Traitement initial

Il est recommandé que l'enfant :

- boive abondamment ;
- prenne des antalgiques (paracétamol par voie orale) ;
- tente d'uriner ;
- prenne un bain chaud.

Si le priapisme ne cède pas, une hospitalisation en urgence est recommandée.

4.10.3 Évaluation et conduite à tenir lors de l'admission à l'hôpital

Dès l'admission, il est recommandé :

- un traitement antalgique (inhalation de MEOPA puis relais éventuel par d'autres antalgiques) ;
- une mise en confiance de l'enfant pour débiter le traitement spécialisé, en milieu chirurgical pédiatrique.

Il est impératif de préciser l'heure de début de l'épisode ainsi que les éventuels facteurs déclenchants.

Les examens complémentaires recommandés sont ceux prescrits devant une crise vaso-occlusive. Leur réalisation ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement spécialisé.

4.10.4 Traitement spécialisé

C'est une urgence fonctionnelle.

Ses modalités dépendent de la durée du priapisme :

- si le priapisme dure depuis moins de trois heures, une injection isolée d'un alpha-agoniste de type étiléfrine (hors AMM, non validé par l'Afssaps) sur le bord latéral du corps caverneux est recommandée, en surveillant la tension artérielle pendant vingt minutes. La détumescence partielle est obtenue après une latence moyenne de quinze minutes. Si la détumescence n'est pas obtenue au bout de vingt minutes, une seconde injection peut être réalisée ;
- si le priapisme dure depuis plus de trois heures ou si l'injection seule est inefficace, il est recommandé d'effectuer un drainage sans lavage sous anesthésie locale jusqu'à obtention de sang rouge, associé à une injection intracaverneuse d'étiléfrine (10 mg) après pose d'un garrot à la racine de la verge. Si la détumescence n'est pas obtenue au bout de vingt minutes, une seconde injection peut être réalisée.

En cas de détumescence partielle ou de récurrence du priapisme dans les heures ou les jours qui suivent, il peut être proposé des injections intracaverneuses d'étiléfrine (3 ou 4 par jour) voire une perfusion intracaverneuse continue à faible débit et faible volume (inférieur à 20 ml/24h sans dépasser 1 mg/kg/j).

Une anesthésie locorégionale ou un échange transfusionnel peuvent être proposés en cas d'échec du drainage.

4.10.5 Prévention des récurrences

Après un épisode de priapisme, un avis spécialisé est nécessaire. Un traitement préventif par étiléfrine par voie orale est recommandé à la dose de 0,5 mg/kg/j (hors AMM non validé par l'Afssaps). Il est à poursuivre au moins un mois et peut être arrêté en l'absence de récurrence.

En cas de récurrences fréquentes, le recours à un programme transfusionnel est controversé et sera discuté dans un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4.10.6 Traitement des priapismes intermittents

À partir de deux accès de priapisme intermittents par mois, un traitement par étiléfrine orale ou plus rarement par injections intracaverneuses est à discuter après avis spécialisé.

Dans tous les cas, un bilan à la recherche de causes favorisantes (hypoxie nocturne principalement) est nécessaire.

4.11 Complications hépato-biliaires

4.11.1 Lithiase biliaire et boue biliaire

La présence de boue biliaire doit conduire à une surveillance échographique semestrielle. L'utilisation de ceftriaxone doit être évitée.

Une cholécystectomie par voie laparoscopique est recommandée en cas de lithiase biliaire, même asymptomatique, *a fortiori* si l'enfant ou l'adolescent a déjà présenté une complication de migration calculieuse dans la voie biliaire principale (cholécystite, pancréatite).

Toute anesthésie générale prolongée nécessite une préparation transfusionnelle, à discuter avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

4.11.2 Hépatites virales

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

4.11.3 Hépatites auto-immunes

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. Les traitements corticoïdes exposent au risque de complications vaso-occlusives qu'il convient de prévenir par traitement transfusionnel ou hydroxycarbamide.

4.11.4 Crise vaso-occlusive hépatique

Elle associe une cholestase aiguë et une cytolysse plus ou moins importante (risque d'insuffisance hépatique aiguë), alors que l'échographie hépatobiliaire est normale. Il est recommandé de traiter la crise vaso-occlusive hépatique par échange transfusionnel.

4.11.5 Hémochromatose posttransfusionnelle

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 (transfusions ou échanges). 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'examen de référence pour la mesure du contenu tissulaire hépatique en fer demeure la ponction-biopsie hépatique (PBH). Cependant, elle constitue un geste invasif comportant des risques en particulier chez les patients drépanocytaires.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique est devenue la méthode non invasive de choix pour apprécier la concentration en fer hépatique (CFH) dont la valeur normale inférieure est de 36 $\mu\text{mol/g}$ de foie. Une bonne corrélation a en effet été observée entre la CFH estimée de manière biochimique sur biopsie et l'IRM (le protocole de celle-ci est accessible sur Internet à l'adresse : www.radio.univ-rennes1.fr. En cas de surcharge majeure, il est préférable d'utiliser les séquences et le logiciel d'O. Ernst (<http://oernst.f5lvg.free.fr/liver/fer/fer.html>). À noter que l'IRM peut également évaluer la surcharge en fer du tissu myocardique qui est rarement présente chez l'enfant et l'adolescent (mesure du T2* myocardique normalement > 20 ms).

Les traitements chélateurs sont discutés dans le chapitre consacré aux complications de la transfusion (cf. 5.1.6).

4.12 Complications ophtalmologiques

Une consultation ophtalmologique immédiate est recommandée en cas de survenue de :

- douleur oculaire ;
- perception de taches noires ;
- chute brutale de l'acuité visuelle.

Un bilan annuel avec un ophtalmologiste expert en pathologie rétinienne est recommandé dès l'âge de 6 ans pour les patients SC, et 10 ans pour les patients SS.

En cas de rétinopathie proliférative, la photocoagulation au laser est proposée.

Dans le cas de maladie rétinienne non proliférative, les indications de traitement sont plus variables du fait du taux élevé de régressions spontanées et de l'absence de progression dans certains cas.

En cas d'hémorragie vitréenne persistante ou de décollement de rétine, une intervention chirurgicale est à discuter. Cette chirurgie est à haut risque de complications périopératoires. Pour minimiser ces risques, il est recommandé de pratiquer un échange transfusionnel préopératoire.

4.13 Ulcères de jambe

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge d'un ulcère de jambe chez l'enfant drépanocytaire. Un avis dermatologique spécialisé est recommandé.

Les mesures suivantes sont proposées :

- repos au lit avec surélévation du membre atteint ;
- nettoyage quotidien au sérum physiologique et application de pansements en fonction des caractéristiques de l'ulcère (aucun pansement spécifique à la drépanocytose ne peut être recommandé) ;
- traitement antalgique efficace lors des pansements ;
- antiseptiques et antibiotiques locaux ne sont pas recommandés ;
- traitement antibiotique par voie générale, adapté au germe retrouvé en cas de surinfection aiguë.

4.14 Complications rénales

4.14.1 Hyposthénurie, énurésie

La diminution du pouvoir de concentration maximale des urines (hyposthénurie) est constante chez l'enfant drépanocytaire. Elle est responsable :

- d'un risque de déshydratation, à prévenir par des boissons abondantes, jusqu'à obtention « d'urines aussi claires que possible » ;
- d'une énurésie, souvent prolongée jusqu'à l'adolescence, pour laquelle il n'existe pas de modalités de traitement spécifique de la drépanocytose, en dehors du fait que la desmopressine est inefficace et la restriction hydrique contre-indiquée.

4.14.2 Hématurie

En cas d'hématurie macroscopique, il est recommandé de réaliser un bilan comportant une échographie vésico-rénale avec doppler. Le traitement recommandé associe repos au lit et maintien d'un débit urinaire élevé.

Différentes causes sont possibles. Parmi elles, on peut notamment citer :

- une tuberculose ou une bilharziose rénale ;
- une nécrose papillaire ;
- une lithiase du rein ou des voies urinaires ;
- une thrombose des vaisseaux du rein ;
- exceptionnellement un carcinome médullaire rénal.

4.14.3 Insuffisance rénale aiguë

Un transfert en réanimation ainsi qu'un échange transfusionnel ou une transfusion sont recommandés.

4.14.4. Insuffisance rénale chronique

Il est recommandé de rechercher une fois par an une microalbuminurie.

En cas de protéinurie persistante, une consultation néphrologique est recommandée pour discuter de l'indication d'une ponction-biopsie rénale.

4.15 Complications cardiaques

Compte tenu de la prévalence de la douleur thoracique, plus chez l'adolescent que chez l'enfant drépanocytaire, il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme en cas de douleur thoracique gauche inexplicée.

Une échographie cardiaque est recommandée lors du bilan annuel à partir de l'âge de 6 ans.

5. Indications des traitements spécialisés

5.1 Transfusion sanguine

5.1.1 Principes généraux

La transfusion peut avoir deux buts dans la drépanocytose :

- soit de corriger l'anémie aiguë ;
- soit de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies normales.

Ces buts peuvent être atteints par une transfusion simple ou par un échange transfusionnel.

Les indications respectives de chaque geste dépendent donc :

- du taux d'hémoglobine (il faut veiller à ne pas augmenter excessivement le taux d'hémoglobine pour ne pas majorer l'hyperviscosité sanguine) ;
- de la situation clinique.

Le geste transfusionnel se fait sauf urgence absolue avec des culots phénotypés compatibilisés, au minimum Rhésus Kell et en tenant compte des anticorps irréguliers antérieurs.

Il est recommandé un dossier transfusionnel unique, à jour, transférable d'un site à l'autre.

5.1.2 La transfusion sanguine simple ou ponctuelle est recommandée en cas :

- d'anémie aiguë, définie par une diminution de 20 % du taux d'hémoglobine de base, surtout quand l'anémie est mal tolérée ;
- de crise douloureuse hyperalgique résistante à la morphine ou de syndrome thoracique aigu avec un taux d'hémoglobine < 9 g/dl et s'il n'existe pas de défaillance viscérale associée.

5.1.3 L'échange transfusionnel est recommandé en cas :

- d'accident vasculaire cérébral, pour obtenir un taux d'HbS < 30 % ;
- de crise douloureuse hyperalgique résistante à la morphine ou de syndrome thoracique aigu avec un taux d'hémoglobine > 9 g/dl et/ou s'il existe une défaillance viscérale associée ;
- de préparation à une anesthésie générale prolongée pour obtenir un taux d'HbS \leq 40 % (un geste transfusionnel n'est donc pas recommandé avant une pose d'aérateurs transtympaniques, une adénoïdectomie, une cure de hernie, une circoncision) ;
- de priapisme résistant à l'injection d'étiléfrine et au drainage.

5.1.4 Programme de transfusions simples chroniques

Il est indiqué en prévention de la récurrence d'une séquestration splénique, après le second épisode, jusqu'à l'âge minimal à partir duquel la splénectomie peut être discutée (deux ans pour certaines équipes).

5.1.5 Un programme transfusionnel, par transfusions simples ou échanges transfusionnels chroniques est recommandé :

- en prévention primaire ou secondaire de l'accident vasculaire cérébral. Les objectifs prétransfusionnels sont d'obtenir un taux inférieur ou égal à 30 % d'HbS en prétransfusionnel pour la prévention primaire et secondaire des AVC. Les objectifs posttransfusionnels sont le maintien d'un taux d'hémoglobine < 11 g/dl et/ou d'un hématokrite < 36 % pour éviter une situation d'hyperviscosité sanguine potentiellement source de complications.
- en cas d'échec de l'hydroxycarbamide défini par la récurrence d'un syndrome thoracique aigu ou de crises vaso-occlusives malgré une bonne observance du traitement.

Les échanges transfusionnels induisent une surcharge en fer moindre que les transfusions simples.

La poursuite des programmes transfusionnels peut nécessiter des systèmes d'accès veineux : chambres implantables, fistules artério-veineuses,...

5.1.6 Traitement de l'hémochromatose posttransfusionnelle

La chélation du fer est à débiter quand la concentration hépatique en fer atteint 7 mg/g de poids sec (normale : 1 à 2 mg/g de poids sec). À défaut de mesure de cette concentration, la chélation est indiquée lorsque le cumul des transfusions atteint 100 ml/kg de concentrés érythrocytaires ou que le taux de ferritine est supérieur à 1 000 ng/ml, confirmé à plusieurs reprises.

Le premier traitement chélateur a été la déféroxamine (DFO, desféral®). Il induit une excrétion de fer à la fois urinaire et biliaire. La posologie est de 30-40 mg/kg/jour en perfusion sous-cutanée de huit à douze heures, 5 à 6 jours par semaine, par l'intermédiaire d'une pompe ou d'un infuseur portable. Les deux principales difficultés du traitement sont :

- la tolérance locale des injections sous-cutanées continues ;
- l'observance.

Ceci a promu le développement de chélateurs oraux : la déféripone (ferriprox®) et le déférasirox (exjade®).

La déféripone n'a pas d'AMM dans la drépanocytose. Elle ne peut être utilisée qu'avec une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme car elle induit un risque d'agranulocytose.

Le déférasirox est indiqué chez les patients âgés de plus de 2 ans, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté. Il induit une élimination majoritairement biliaire du fer et son efficacité est comparable à celle de la déféroxamine à la posologie de 20 à 30 mg/kg en une seule prise. La posologie initiale (de 10 à 30 mg/kg/jour) est choisie en fonction de l'importance de la surcharge en fer et des apports transfusionnels puis ajustée en fonction de l'évolution de ces paramètres et de la tolérance.

Le déférasirox est bien supporté avec possibilité de troubles digestifs et cutanés. Une augmentation de la créatinine sérique est observée chez un tiers des patients (cf. rubrique 4.4 du RCP). De même, il a été constaté une élévation parfois franche des enzymes hépatiques pouvant nécessiter l'arrêt du traitement. Une surveillance d'abord toutes les une à deux semaines puis mensuelle de la créatinine, de la protéinurie, de la glycosurie et des transaminases est nécessaire. De même l'évaluation neurosensorielle doit être annuelle avec un audiogramme et un fond d'œil.

Tous les patients présentant une surcharge en fer doivent être suivis dans un centre de référence ou de compétence.

5.2. Hydroxycarbamide

L'hydroxycarbamide ou hydroxyurée a prouvé son efficacité pour réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses chez l'enfant et l'adulte ainsi que les récurrences de syndrome thoracique aigu chez les adultes.

Il existe une spécialité à base d'hydroxycarbamide commercialisée en France depuis 1969 dans des indications de syndromes myéloprolifératifs (hydréa®). Elle est utilisée hors AMM dans la drépanocytose.

Une autre spécialité à base d'hydroxycarbamide (siklos®) a obtenu une AMM européenne pour la forme dosée à 1000 mg dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris des syndromes thoraciques aigus, chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte souffrant de drépanocytose symptomatique. Cette spécialité n'est pas à ce jour remboursée en France (ATU pour la forme 100 mg essentiellement utilisée en pédiatrie).

Les indications consensuelles en France sont la survenue de plus de trois crises vaso-occlusives hospitalisées par an et/ou de plus de deux syndromes thoraciques aigus. On propose aussi ce traitement aux patients souffrant d'une anémie sévère (Hb < 6 g/dl ou < 7 g/dl avec mauvaise tolérance clinique ou fonctionnelle).

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. La posologie initiale est de 15 mg/kg/jour. La dose habituelle est de 15 à 30 mg/kg/jour. L'augmentation de la posologie dans cette fourchette de doses est systématique pour les uns, mais à n'envisager qu'en cas d'absence de réponse clinique à la dose inférieure pour les autres.

Après toute modification de dose, la tolérance hématologique doit être contrôlée (hémogramme tous les quinze jours, puis tous les deux mois quand la dose est stabilisée). En cas de myélotoxicité (neutrophiles < 2000/mm³, plaquettes < 80 000/mm³, diminution du taux d'Hb > 20 % de sa valeur initiale, réticulocytes < 80 000 /mm³ si Hb < 9 g/dl), le traitement doit être arrêté puis, après normalisation de la numération, repris à une dose inférieure. En cas de non-réponse (absence de diminution des crises douloureuses, récurrence de syndrome thoracique aigu), la posologie peut être exceptionnellement augmentée jusqu'à 35 mg/kg/jour, sous réserve d'une surveillance hématologique rigoureuse.

Si aucune amélioration clinique n'est observée après six à neuf mois de traitement à la dose maximale, on peut conclure à un échec de traitement.

Il est recommandé d'informer les patients sur le risque d'azoospermie, sur la nécessité d'une contraception pour les femmes en âge de procréer ainsi que sur les incertitudes à long terme, notamment sur le risque d'oncogénèse.

5.3. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe géno-identique de cellules souches hématopoïétiques offre actuellement 95 % de chances de « guérison » lorsqu'elle est réalisée durant l'enfance à partir d'un donneur HLA identique de la fratrie.

Les données des greffes les plus récentes retrouvent un taux de 5 % « d'échecs » liés aux 3 % de risque de rejet avec retour à la maladie antérieure et aux 2 % de risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) très sévère pouvant entraîner le décès. Il faut tenir compte par

ailleurs du risque d'insuffisance gonadique en rapport avec le conditionnement.

Néanmoins, dans 95 % des cas, les patients greffés ont une qualité de vie radicalement transformée. Ces résultats justifient :

- de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire l'indication de greffe de moelle puis, le cas échéant, réaliser un typage HLA et proposer une consultation spécialisée auprès d'un centre greffeur pédiatrique pour les enfants drépanocytaires présentant :
 - une vasculopathie cérébrale même asymptomatique (doppler transcrânien pathologique, sténoses à l'angio-IRM ou lésions ischémiques à l'IRM),
 - des CVO et/ou des STA sévères malgré la mise en route d'un traitement bien conduit par hydroxycarbamide,
 - les autres indications doivent être discutées au cas par cas ;
- de proposer une cryopréservation des sangs placentaires de la fratrie à venir.

Annexe 1. Exemple de projet d'accueil individualisé (PAI) de l'enfant en milieu scolaire

Drépanocytose : projet d'accueil individualisé

(document à adresser, sous pli confidentiel, au médecin de l'école, qui établira le PAI)

Élève : Nom : Prénom :

Date de naissance :

École :

.....
.....

Centre référent de la drépanocytose :

Hôpital :

.....
.....

Adresse :

.....
.....

Nom du médecin
référent :

Tél. :

Pathologie(s) associée(s) : oui non

- préciser :

- avec particularités pour le PAI : oui non

- préciser :

Besoins spécifiques :

➤ boissons abondantes, régulièrement réparties, à raison de
...l/journée

Accès libre aux toilettes (besoin d'uriner en rapport)

➤ éviter les expositions au froid :

Habillement en rapport avec la température extérieure (durant récréations en particulier) ;
En période de grand froid, pas de récréations à l'extérieur.

↘ en cas de choc, de traumatisme, pas de refroidissement physique (type pansement froid) ; appliquer la pommade :
.....
.....

↘ en période de fortes chaleurs : suivre les recommandations du ministère de la Santé (cf. fiche jointe)

Éducation physique et sportive :

↘ Possibilité de boire sans restriction, repos en cas de fatigue (être particulièrement attentif en cas d'essoufflement)

Inaptitude : totale : oui non durée :
.....
partielle : oui non

Endurance contre-indiquée : oui non

Aménagements éventuels :
.....

- natation : vérifier la température de l'eau
Si $\theta^\circ < 25^\circ$: bain interdit ;
Si $\theta^\circ \geq 25^\circ$: sortir de l'eau dès la sensation de froid, se sécher immédiatement, voire se rhabiller (prévoir serviette et survêtement au bord du bassin). Il est recommandé aux parents d'aller une fois à la piscine avec leur enfant pour voir son comportement dans l'eau.

Aides à la scolarité :

↘ aménagements particuliers (double jeu de livres...) :
.....
.....

↘ tenir compte de la fatigabilité liée à la pathologie : en cas de difficultés scolaires, organiser un soutien scolaire dès que nécessaire.

- en cas d'hospitalisations répétées ou de maintien à domicile : assurer le suivi scolaire.

Le cas échéant, coordonnées du service de soutien scolaire à domicile ou du service de l'école à l'hôpital :

.....
.....

Moyens de liaison choisis entre la classe et l'élève :

.....
.....

Sorties / classes nature : tout séjour au-dessus de 1500 m est interdit.

- Sorties à la (demi-)journée : emporter boisson, trousse d'urgence avec copie du protocole d'urgence, être en mesure d'appeler un service d'urgence (15) ;

Veiller à un habillement adapté (éviter les vêtements serrés), éviter tout refroidissement.

- classe transplantée : mêmes recommandations, emporter le carnet de santé (sous enveloppe)

Donner le traitement quotidien : suivre la prescription selon ordonnance jointe.

En cas de projet de classe nature, un document spécifique sera laissé à l'enseignant.

Annexe au PAI : Protocole d'intervention en cas d'urgence

Élève : Nom : Prénom :

Classe :

Lieu de rangement de la trousse d'urgence :

.....

En cas de remplacement des enseignants : faire suivre l'information.

Mesures à prendre en cas de :

Douleur isolée (sans fatigue ni pâleur ni fièvre) :

1- Appeler les parents, mettre l'enfant au repos + chaleur locale +
boisson abondante,
Et donner paracétamol :

.....

2- Si la douleur persiste au bout de 30 minutes :
Donner ibuprofène :

.....

3- Si la douleur persiste au bout de 30 minutes :

Une consultation médicale est urgente : appeler à nouveau les
parents, s'ils ne sont pas joignables très rapidement, faire le 15.

4- Si l'enfant est resté à l'école :

Donner une 2^e dose de paracétamol

(.....)

Six heures après la 1^{ère} prise.

5- Noter les médicaments donnés (avec horaire) et transmettre par
écrit ces informations aux parents.

Pâleur avec fatigue intense d'apparition rapide et/ou fièvre \geq 38⁵ :

1- Une consultation hospitalière pour bilan est urgente : appeler les
parents **et** le 15 (pour transport de l'enfant au centre hospitalier
réfèrent) ;

2- En attendant le service d'urgence : mise au repos + boisson +
éviter tout refroidissement

Et donner en cas de fièvre paracétamol :

.....

Informations à fournir au médecin d'urgence :

Drépanocytose, type :

Hémoglobine de base :

Joindre l'ordonnance

Médecin référent :

Tél. :

Direction des familles et de la petite enfance
Sous direction de la petite enfance
Service de la Protection maternelle et Infantile

PAI Signes d'alerte et conduite à tenir en cas de drépanocytose
n° |__|

Nom : **Prénom** :

DDN : .. / .. / 20.. **Poids** : se référer à la fiche de l'enfant et à son ordonnance

Type de drépanocytose :

Centre de référence :

Tampon de l'établissement

Dernier Taux Hb en g/dl avec la date

.. . g/dl .. / .. / ..			

En cas de	Conduite à tenir	Prescription
Pâleur, lèvres pâles Asthénie, refus de manger	Consultation médicale urgente en milieu hospitalier après avoir prévenu les parents	
Douleur Gonflement	Ne pas mobiliser l'endroit douloureux et respecter les positions antalgiques, repos au chaud	Paracétamol sirop 1 dose poids suivi si insuffisant au bout de 30 mn d'Ibuprofène sirop 1 dose poids si insuffisant prévenir la famille pour consultation médicale et prise de codéfan (cf. ordonnance)
Fièvre > 38°C et < 38,5°C avec bon état général	Prévenir la famille lorsqu'elle vient chercher l'enfant, pour consultation médicale	
Fièvre > 38,5°C		Paracétamol sirop 1 dose poids cf. ordonnance
Autre :		

En l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation, prévenir le responsable de l'établissement ou de garde et APPELER LE SAMU n°15

Signatures	Parents	Médecin de l'enfant et/ou spécialiste	Médecin de l'établissement	Responsable de l'établissement
Nom
Date	.. /.. / .	.. /.. /...	.. /.. /....	.. /.. /...
Signature				



PAI Drépanocytose DFPE – 94/96, quai de la Râpée 75012 Paris
Tél. : 01 43 47 73 50 – Fax : 01 43 47 76 90

Source : Direction de l'Action Sociale de l'Enfance et de la Santé,
Sous direction de la santé, Service de santé scolaire. Septembre 2008.

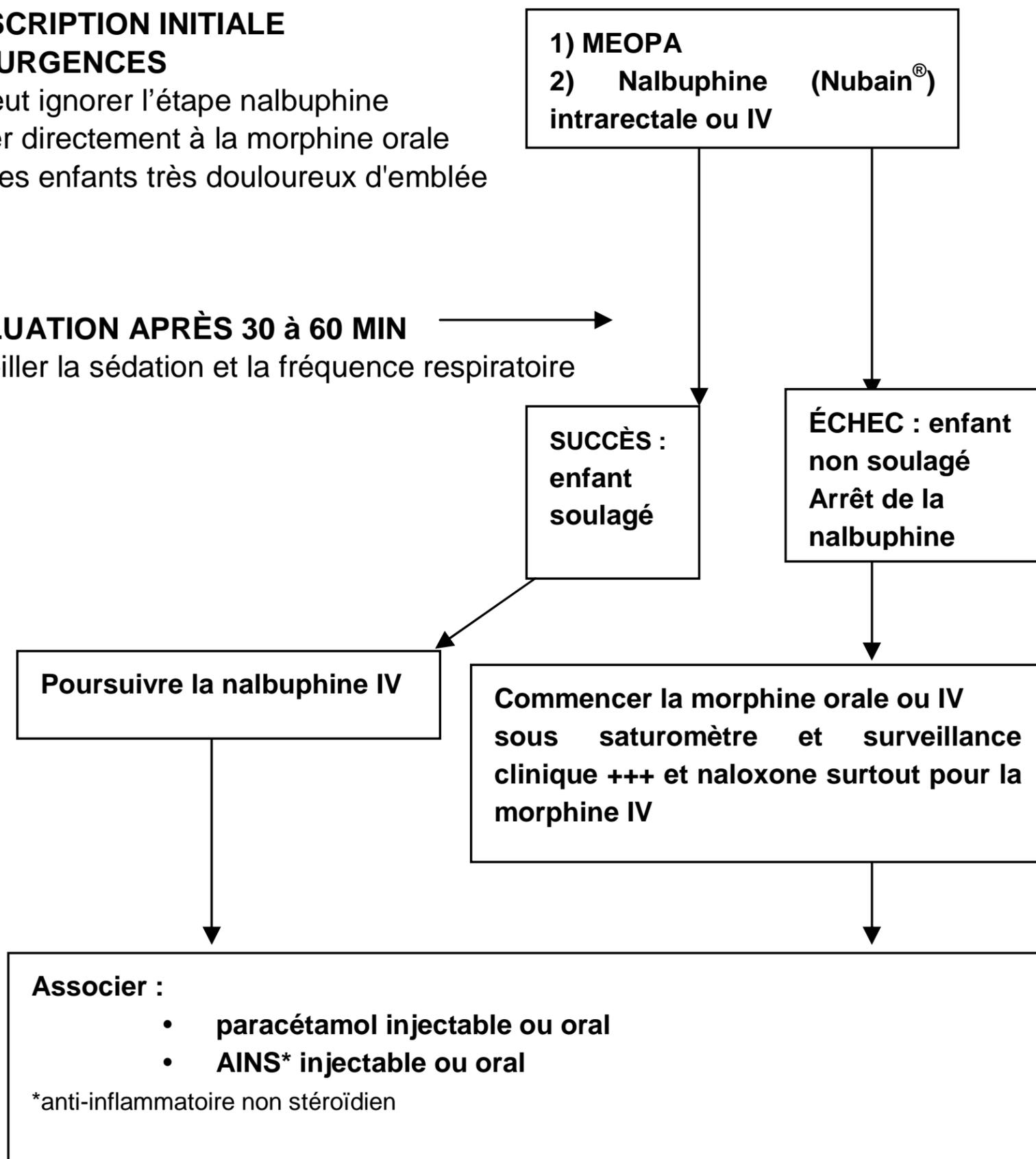
Annexe 2. Prise en charge de la douleur intense lors des crises vaso-occlusives drépanocytaires sévères

PRESCRIPTION INITIALE AUX URGENCES

On peut ignorer l'étape nalbuphine et aller directement à la morphine orale pour les enfants très douloureux d'emblée

ÉVALUATION APRÈS 30 à 60 MIN

Surveiller la sédation et la fréquence respiratoire



Annexe 3. Glossaire

Acide folique : vitamine du groupe B (B9) nécessaire à la formation des GR

Agranulocytose : disparition sélective de la lignée granuleuse

Anisocytose : inégalité de la taille des GR

Cellules souches hématopoïétiques : cellules indifférenciées capables de générer l'ensemble des lignées sanguines et d'autorenouvellement

Chélateur : agent capable de se lier à un métal, de le capturer pour permettre son élimination

Dysérythropoïèse : anomalie qualitative de la formation des GR

Électrophorèse : technique de séparation des molécules sous l'effet d'un champ électrique en fonction de leur taille et de leur charge

Érythroblaste : élément médullaire nucléé précurseur du GR

Érythropoïèse : processus médullaire aboutissant à la formation des GR

HLA : *human leucocyte antigens*, système antigénique d'histocompatibilité dont dépend le succès des greffes

HPLC : *high-performance liquid chromatography*, technique rapide de séparation des protéines en solution

Hypersplénisme : hyperfonctionnement de la rate avec augmentation de son volume et baisse des lignées sanguines

Polymorphisme : variation de séquences de l'ADN sans retentissement pathogène sur le phénotype

Réticulocyte : GR jeune avec persistance du système réticulé

Annexe 4. Principales références

1. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007; 110(7):2749-56.
2. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107(9):3455-62.
3. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363(9406):357-62.
4. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2005.
5. McLeod C, Fleeman N, Kirkham J, Bagust A, Boland A, Chu P, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(1):iii-xi, 1.
6. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107(9):3738-44.
7. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008; 358(13):1362-9.
8. Poter J. A phase II study with ICL 670, a once daily oral iron chelator, in patients with various transfusion-dependant anemias and iron overload [Abstract 3193]. *Blood* 2004; 104:872a.
9. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007; 136(3):501-8.
10. Wood JC, Tyszka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2004; 103(5):1934-6.

Annexe 5. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le centre de référence de la prise en charge de la drépanocytose de l'enfant à l'adulte en liaison avec le Dr André Morin, chef de projet au service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades.

Participants à la rédaction du document :

- Dr Malika Benkerrou, service d'immunologie et d'hématologie pédiatrique CHU Robert-Debré, Paris
- Dr Françoise Bernaudin, service de pédiatrie, centre hospitalier intercommunal, Créteil
- Dr Claire Berger, service de pédiatrie, CHU Saint-Etienne
- Dr Valentine Brousse, service de pédiatrie CHU Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Gisèle Elana, service de pédiatrie, CHU du Lamentin, Fort de France
- Dr Maryse Etienne-Julan, centre intégré de la drépanocytose, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe
- Dr Corinne Guitton, service de pédiatrie, CHU Bicêtre, le Kremlin-Bicêtre
- Dr Emmanuelle Lesprit, service de pédiatrie, CHU Armand-Trousseau la Roche-Guyon, Paris
- Dr Pierre Mary, service d'orthopédie pédiatrique, CHU Armand-Trousseau la Roche-Guyon, Paris
- Dr Mariane de Montalembert, service de pédiatrie, CHU Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Béatrice Quinet, service de pédiatrie, CHU Armand-Trousseau la Roche-Guyon, Paris
- Dr Suzanne Verlhac, service de radiologie pédiatrique, centre hospitalier intercommunal, Créteil et CHU Robert-Debré, Paris.

Participants à la relecture :

- Dr Daniel Annequin, analgésie pédiatrique lutte contre la douleur, CHU Armand-Trousseau, Paris
- Dr Dora Bachir, unité de médecine génétique et d'aphérèse, CHU Henri-Mondor, Créteil
- Dr Philippe Bonnet, centre de référence Antilles-Guyane, Cayenne, Guyane

- Dr Stéphane Dauger, chef de service réanimation, CHU Robert-Debré, Paris
- Dr Ralph Epaud, service de pneumologie, CHU Armand-Trousseau, Paris
- Dr François Gouraud, service de pédiatrie, centre hospitalier, Meaux
- Dr Laurent Holvoet-Vermaut, service des urgences pédiatriques, CHU Robert-Debré, Paris
- Dr Florence Lacaille, service d'hépatologie et de transplantation, CHU Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Edouard Legall, service de pédiatrie, CHU Rennes
- Dr Frédéric Maillard, service de pédiatrie, CHU Pointe-à-Pitre, Guadeloupe
- Dr Assa Niakaté, réseau Ville-Hôpital ROFSED, CHU Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Thierry Odent, service d'orthopédie infantile, CHU Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Marie-Hélène Odièvre, service de pédiatrie générale, CHU Louis-Mourier, Colombes
- Dr Philippe Petit, service de radiologie pédiatrique, CHU de la Timone, Marseille
- Dr Corinne Pondarré, service d'immuno-hématologie pédiatrique, hôpital Debrousse, Lyon
- Dr Guy Sebag, service de radiologie, CHU Robert-Debré, Paris
- Dr Fatiha Sellami, Établissement français du sang, CHU Robert-Debré, Paris
- Dr Isabelle Thuret, service d'hématologie pédiatrique, CHU de la Timone, Marseille
- Pr Jean-Pierre Vannier, service d'immuno-hémato-oncologie pédiatrique, CHU, Rouen
- Dr Geneviève Richard, médecin scolaire, Paris
- Mr Constant Vodouhé, Association SOS Globi, Strasbourg

Annexe 6. Liste des centres de référence et de compétence pédiatriques et pour adultes des « syndromes drépanocytaires majeurs » et des « syndromes thalassémiques majeurs »

Centres de référence :

- Centre de référence « syndromes drépanocytaires majeurs »
Coordinateurs : Pr Galactéros, Hôpital Henri-Mondor, centre de drépanocytose, unité des maladies génétiques du globule rouge, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, tél. : 01 49 81 24 40 ;
Pr Girot, hôpital Tenon - service d'hématologie biologique, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, tél. : 01 56 01 61 97 ;

Sites pédiatriques de référence :

- CHIC : responsable Dr Bernaudin
Kremlin-Bicêtre : responsable Dr Guitton
Necker-Enfants Malades : responsable Dr de Montalembert
Robert Debré : responsable Dr Benkerrou
Trousseau : responsable Dr Quinet
- Centre de référence de la Drépanocytose aux Antilles-Guyane
Coordinatrice : Dr Maryse Etienne-Julan, hôpital Ricou, CHU de Pointe-à-Pitre centre caribéen de la drépanocytose Guy-Mérault, 97159 - Pointe-à-Pitre cedex, tél. : 05 90 91 68 08 ou 05 90 91 03 58 ;
- Centre de référence des syndromes thalassémiques
Coordinatrice : Dr Isabelle Thuret, CHU Timone - hôpital d'enfants, service d'hématologie pédiatrique, 254, rue Saint-Pierre - 13385 Marseille cedex 5, tél. : 04 91 38 67 76.

Centres de compétence :

- 1) Centre pédiatrique et pour adultes Aquitaine
(un site : Bordeaux),
Coordinatrice : Dr Marguerite Micheau, hôpital Pellegrin,
CHU Bordeaux, laboratoire d'hématologie, place Raba-Léon 33076
Bordeaux cedex, tél. : 05 56 79 56 45 ;

- 2) Centre pédiatrique et pour adultes Auvergne-Limousin-Rhône-
Alpes (trois sites : Clermont-Ferrand, Limoges et St-Etienne),
Coordinatrice : Dr Catherine Paillard, Hôtel-Dieu CHU de Clermont-
Ferrand, hématologie-cancérologie pédiatrique, bd Léon Malfreyt,
63000 Clermont-Ferrand, tél. : 04 73 75 00 09 ;

- 3) Centre pédiatrique et pour adultes Bourgogne et Moselle
(deux sites Dijon et Besançon),
Coordinateurs : Dr Gérard Couillault, centre hospitalier de Dijon,
pédiatrie 1, unité hémato-oncologie pédiatrique, 2, bd Maréchal-de-
Lattre-de-Tassigny 21079 Dijon cedex, tél. : 03 80 29 36 01 ;
Pr Pierre Simon Rohrlich, hôpital Saint-Jacques,
hématologie-oncologie-immunologie pédiatrique, 25030 Besançon
cedex, tél. : 03 81 21 85 20 ;

- 4) Centre pédiatrique et pour adultes Nord (un site : Lille),
Coordinateur : Pr Christian Rose, hôpital Saint-Vincent-de-Paul,
université catholique de Lille, service d'hématologie, bd de Belfort,
59000 Lille, tél. : 03 20 87 45 32 ;

- 5) Centre pédiatrique et pour adultes Montpellier et Nîmes,
Coordinateur : Dr Robert Navarro, hôpital Lapeyronie et Arnaud-
de-Villeneuve, service hématologie et oncologie médicale (adultes),
371, av. du Doyen-G.-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, tél. : 04 67
33 83 57 ;

- 6) Centre pédiatrique et pour adultes Lorraine et Champagne
(trois sites : Nancy, Metz et Reims),
Coordinatrice : Dr Dominique Steschenko née Reny, hôpital
d'enfants, CHU de Nancy, hôpital de jour, département d'hémo-
oncologie pédiatrique et de transplantation médullaire, rue du
Morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy cedex, tél. : 03 83 15 47 37 ;

- 7) Centre pédiatrique et pour adultes Pays de la Loire (deux sites : Nantes et Angers),
Coordinatrice : Dr Françoise Méchinaud, hôpital mère enfants. CHU de Nantes, unité d'immuno-hémato-oncologie pédiatrique, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 1, tél. : 02 40 08 36 10 ;
- 8) Centre pédiatrique de l'adolescent et pour adultes Bretagne et Basse-Normandie (trois sites : Rennes, Brest et Caen),
Coordinateur : Pr Edouard Le Gall, CHU de Rennes, hôpital Sud, département de médecine de l'enfant et de l'adolescent, 16, bd Bulgarie BP 90347, 35203 Rennes cedex 2, tél. : 02 99 26 71 62 ;
- 9) Centre pédiatrique et pour adultes Haute-Normandie, Picardie, Basse-Normandie (cinq sites : Rouen, Amiens, Le Havre, Lisieux et Evreux),
Coordinateur : Pr Jean-Pierre Vannier, CHU de Rouen, hôpital Charles-Nicolle, service d'hémato-oncologie pédiatrique, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, tél. : 02 32 88 81 91 ;
- 10) Centre pédiatrique et pour adultes Alsace (trois sites : Strasbourg, Mulhouse et Colmar),
Coordinateur : Pr Patrick Lutz, hôpital de Hautepierre, service de pédiatrie 3, onco-hématologie pédiatrique, greffe de moelle Osseuse, av. Molière, 67098 Strasbourg cedex, tél. : 03 88 12 80 91 ;
- 11) Centre pédiatrique et pour adultes Toulouse,
Coordinateurs : Dr Alain Robert et Dr Marie-Pierre Castex, hôpital des enfants, CHU Toulouse, service d'hématologie pédiatrique, TSA 70034 - 31059 Toulouse cedex 9, tél. : 05 34 55 86 10 ;
Coordinatrice : Dr Odile Lejars, hôpital Clocheville, centre de compétence enfants, service d'oncologie - hématologie pédiatrique, 49, bd Béranger CHRU de Tours 37044 Tours cedex 9, tél. : 02 47 47 47 51 ;
- 12) Centre pédiatrique et pour adultes Cayenne et Guyane,
Coordinatrice : Dr Tania Vaz, centre hospitalier de Cayenne, avenue des Flamboyants, 97300 Cayenne, tél. : 05 94 39 51 47 ;
- 13) Centre pédiatrique et pour adultes La Réunion et Mayotte,
Coordinateur : Dr Mathias Muszlak, centre hospitalier de Mayotte (CHM), Mamoudzou, BP04, 97600 Mayotte, tél. : 02 69 61 86 67.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr