HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Recommandations pour la pratique clinique

Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent

SEPTEMBRE 2005

La Haute Autorité de santé diffuse un document réalisé par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé et validé par son Conseil scientifique en novembre 2004

Service des recommandations professionnelles

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de la HAS est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en septembre 2005.

Haute Autorité de santé (HAS)
Service communication
2, avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00
© 2005. Haute Autorité de santé (HAS)

Les recommandations sur le thème « Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent » ont été élaborées à la demande de la Direction générale de la santé (DGS).

Les sociétés savantes et associations suivantes ont été sollicitées pour participer à leur élaboration :

- Société française de pédiatrie ;
- Société française d'hématologie.

Elles ont été réalisées selon la méthode décrite dans le guide « Recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France », publié en 1999 par l'Anaes.

L'ensemble du travail a été coordonné par le D^r^ Christine GEFFRIER-d'ACREMONT, chef de projet, avec l'aide de M^lle^ Laetitia GOURBAIL et M^lle^ Stéphanie BAUDOUX, assistantes, sous la direction du D^r^ Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par M^me^ Marie GEORGET et M^me^ Frédérique PAGES, documentalistes, avec l'aide de M^lle^ Maud LEFEVRE, sous la direction de M^me^ Rabia BAZI puis de M^me^ Frédérique PAGÈS, responsables du service documentation.

La Haute Autorité de santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail, du groupe de lecture et du Conseil scientifique de l'Anaes qui ont collaboré à ce travail.

COMITÉ D'ORGANISATION

D[r] Mariane de MONTALEMBERT, pédiatre, Paris
P[r] Frédéric GALACTÈROS, généticien, interniste, Créteil
P[r] Robert GIROT, hématologue, Paris
D[r] Christine GEFFRIER d'ACREMONT, chef de projet, HAS, Saint-Denis

GROUPE DE TRAVAIL

P[r] Jean-Paul DOMMERGUES, pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre – président du groupe de travail
D[r] Valentine BROUSSE, pédiatre, Paris – chargée de projet
D[r] Christine GEFFRIER d'ACREMONT, chef de projet, HAS, Saint-Denis

D[r] Brigitte BARTHEL, médecin de santé scolaire, Paris
D[r] Malika BENKERROU, pédiatre, Paris
D[r] Françoise BERNAUDIN, hématologue, pédiatre, Créteil
D[r] Marie-Christine CHARANSONNET, médecin généraliste, Villejuif
D[r] Mariane de MONTALEMBERT, pédiatre, Paris
P[r] Frédéric GALACTÈROS, généticien, interniste, Créteil
P[r] Robert GIROT, hématologue, Paris
D[r] Marie-Claude LE ROUX, médecin de PMI, Créteil
D[r] Vincent SCIORTINO, médecin conseil de la CNAMTS, Toulouse
D[r] Olivier TAIEB, pédopsychiatre, Bobigny
D[r] Isabelle TITTI, pédiatre, Gennevilliers

GROUPE DE LECTURE

D[r] Jacques AFCHAIN, médecin généraliste, Le Blanc-Mesnil
D[r] Roger AMIRA, pédiatre, Saint-Denis
D[r] Corentin BABAKISSA, pédiatre, Sherbrooke
D[r] Dora BACHIR, hématologue, Créteil
D[r] Jean-Jacques BENICHOU, pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre
D[r] Georgie BOUDRY, pédiatre, Villejuif
P[r] Antoine BOURRILLON, pédiatre, Paris
D[r] Jacques CHEYMOL, pédiatre, Clichy
D[r] Stéphane DAUGER, pédiatre, réanimateur, Paris
D[r] Sylvie DEPLUS, ophtalmologiste, Paris
M[me] Edwige EBAKISSE-BADASSOU, présidente d'association d'usagers (Associaton Sud-Développement), Puteaux
D[r] Gisèle ELANA, pédiatre, Le Lamentin
P[r] Jacques ELION, généticien, Paris
D[r] Alina FERSTER, hématologue, pédiatre, Bruxelles
D[r] Élisabeth FOURNIER-CHARRIÈRE, pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre
D[r] Jean-Luc GALLAIS, médecin généraliste, Aubervilliers
M. Christian GODART, membre d'association d'usagers (SOS Globi), Créteil
D[r] Jean-François HARTMANN, pédiatre, réanimateur, Paris
Mme Jenny HIPPOCRATE-FIXY, présidente d'association d'usagers (Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose - APIPD), Saint-Ouen
D[r] Laurent HOLVOET-VERMAUT, pédiatre, Paris

M[me] Patrica JEANVILLE, présidente d'association d'usagers (SOS Globi), Créteil
D[r] Philippe LABRUNE, pédiatre, Clamart
D[r] Agnès LAHARY, hémobiologiste, Rouen
D[r] Antoine LEBLANC, pédiatre, Évry
D[r] Sylvie MARION, hémobiologiste, membre du Conseil scientifique de l'Anaes, Villejuif
D[r] Marie-Hélène ODIEVRE, pédiatre, Colombes
M. Etsianat ONDONGH-ESSALT, psychologue clinicien, Le Kremlin-Bicêtre
D[r] Catherine PACCIONI, médecin de santé scolaire, Paris
D[r] Jérôme PRADÈRE, pédopsychiatre, Bobigny
D[r] Béatrice QUINET, pédiatre, Paris
D[r] Brigitte RETALI, pédiatre, Pontoise
D[r] Geneviève RICHARD, médecin de santé scolaire, Paris
D[r] François RISSER, pédiatre, Colmar
M[me] Manuella ROMERO, psychologue, Créteil
P[r] Gilbert TCHERNIA, hématologue, Le Kremlin-Bicêtre
D[r] Élisabeth THIBAUD, gynécologue, Paris
D[r] Dominique THIBAUD, pédiatre, Melun
D[r] Isabelle THURET, hématologue, pédiatre, Marseille
D[r] Anne TURSZ, pédiatre, épidémiologiste, Villejuif
D[r] Pauline VOULTOURY-JENSEN, pédiatre, Paris
P[r] Catherine WEIL-OLIVIER, pédiatre, Colombes

SOMMAIRE

MÉTHODE DE TRAVAIL 8

ARGUMENTAIRE 14

I. INTRODUCTION 14

II. RAPPELS SUR LA DRÉPANOCYTOSE ET LES SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES 15
II.1. Physiopathologie 15
II.2. Définition des syndromes drépanocytaires majeurs 15
II.3. Les syndromes drépanocytaires majeurs en France 15
II.4. Organisation du dépistage néonatal en France 16

III. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRISE EN CHARGE D'UN ENFANT DÉPISTÉ À LA NAISSANCE AVEC UN SYNDROME DRÉPANOCYTAIRE MAJEUR 17
III.1. Collaboration ville/hôpital 17
III.2. Consultation de confirmation du diagnostic chez le nouveau-né dépisté 17
III.3. Première consultation de suivi après confirmation du diagnostic 18
III.4. Conseil génétique 18
III.5. Rythme de surveillance 18
III.6. Éducation thérapeutique et information de l'entourage 19
III.7. Prise en compte des aspects culturels et ethnologiques 21
III.8. Prise en compte des aspects psychologiques 21
III.9. Aspects sociaux 24
III.10. Régime alimentaire, supplémentation nutritionnelle et hydratation 24
III.11. Mode de vie de l'enfant et de l'adolescent drépanocytaire 25
III.12. Aspects particuliers à l'adolescence 27

IV. PRÉVENTION DES INFECTIONS CHEZ L'ENFANT DRÉPANOCYTAIRE 29
IV.1. Rappels sur le risque infectieux chez l'enfant drépanocytaire 29
IV.2. Prophylaxie antibactérienne : prévention des infections à pneumocoques 30
IV.3. Autre antibioprophylaxie 32
IV.4. Vaccination antipneumococcique 33
IV.5. Calendrier vaccinal 33

V. TRAITEMENT DES COMPLICATIONS AIGUËS ET CHRONIQUES 35
V.1. Prise en charge de la douleur de la crise vaso-occlusive drépanocytaire 35
V.2. Prise en charge de l'infection chez l'enfant drépanocytaire 50

V.3. Syndrome thoracique aigu et complications pulmonaires 52
V.4. Anémie aiguë 58
V.5. Complications osseuses et ostéo-articulaires 62
V.6. Accident vasculaire cérébral 66
V.7. Priapisme 73
V.8. Complications hépato-biliaires 75
V.9. Complications ophtalmologiques 79
V.10. Ulcères de jambe 81
V.11. Anomalies rénales 83
V.12. Complications cardio-vasculaires 85

VI. TRAITEMENTS SPÉCIALISÉS 87
VI.1. Transfusion et drépanocytose 87
VI.2. Hydroxyurée 93
VI.3. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques 97

VII. CONCLUSION ET PROPOSITIONS D'ACTIONS FUTURES 98

RÉFÉRENCES 99

MÉTHODE DE TRAVAIL

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'Anaes. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'Anaes a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'Anaes, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'Anaes a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase, Pascal et *Cochrane Library.* En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langue française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen).

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles

de leur propre fonds bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le sous-chapitre « Stratégie de recherche documentaire ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'Anaes (voir *tableau*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

Tableau. Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	**Grade des recommandations**
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	**A** Preuve scientifique établie
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	**B** Présomption scientifique
Niveau 3 - Études cas-témoins	**C**
Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas	Faible niveau de preuve

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

II. STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

II.1. Sources d'informations

Bases de données bibliographiques automatisées
- Medline (*National library of medicine*, États-Unis)
- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Pascal (CNRS-INIST, France).

Autres sources
- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne)
- *National guideline clearinghouse* (États-Unis)
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment* - INAHTA)
- sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes)
- Internet : moteurs de recherche.

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité d'organisation avec le chef de projet.

II.2. Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.
Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).
Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :
- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Tableau. Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations		1993-2003	M, E : 46
Étape 1	*Anemia, Sickle Cell* OU *Sickle Cell Trait* OU *Sickle cell anemia!*		
ET			
Étape 2	*Child!* OU *Adolescent!* OU *Infant!* OU *New born*!		
ET			
Étape 3	*Guideline** OU *Practice guideline* OU *Health planning guidelines* OU *Recommendation* [titre] OU *Consensus development conferences* OU *Consensus development conferences, NIH* OU *Consensus conference* [titre, résumé] OU *Consensus statement* [titre, résumé]		
Méta-analyses, revues de littérature		1993-2003	M, E : 12
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 4	*Meta analysis* OU *Meta analysis* [titre] OU *Review literature* OU *Systematic review* OU *Review effectiveness* [titre]		
Analyses de la décision médicale		1993-2003	M, E : 26
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 5	*Medical decision making* OU *Decision support techniques* OU *Decision trees* OU *Decision analysis* [titre] OU *Patient selection*		
Hydroxyurée et drépanocytose			
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 6	*Drug therapy* OU *Therapy* OU *Prevention and control*		
ET			
Étape 7	*hydroxyurea*		
ET			
	◆**Études contrôlées**	1997-2003	M, E : 23
Étape 8	*Controlled clinical trial* OU *Randomized controlled trial** OU *Single-Blind method* OU *Single blind procedure* OU *Double-blind method* OU *Double blind procedure* OU *Random allocation* OU *Randomization* OU *Random*[titre]* OU *Controlled study* OU *Major clinical study* OU *Cross-over studies* OU *crossover procedure*		
	◆**Etudes de cohorte**	1997-2003	M, E : 11
Étape 9	*Cohort studies* OU *Cohort analysis* OU *Longitudinal studies* OU *Follow-up studies* OU *Follow up* OU *Prospective studies*		
	◆**Etudes cliniques**	1997-2003	M, E : 13
Étape 10	*Clinical trial** OU *Case-control stud** OU *Comparative study* OU *versus* [titre] OU *Compar** [titre]		

Programmes transfusionnel et drépanocytose			
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 6			
ET			
Étape 11	*Blood transfusion!* OU *Transfusion therapy* [titre]		
ET			
	◆**Études contrôlées**	1997-2003	M, E : 38
Étape 8			
	◆**Études de cohorte**	1997-2003	M, E : 13
Étape 9			
	◆**Études cliniques**	1997-2003	M, E : 9
Étape 10			
Greffe de moelle et drépanocytose			
Étape 1			
ET			
Étape 2			
ET			
Étape 6			
ET			
Étape 12	*Bone marrow transplantation!*		
ET			
	◆**Études contrôlées**	1997-2003	M, E : 4
Étape 8			
	◆**Études de cohorte**	1997-2003	M, E : 4
Étape 9			
	◆**Études cliniques**	1997-2003	M, E : 2
Étape 10			
Traitements et drépanocytose			
Étape 1			
ET			
Étape 13	*Drug therapy* OU *Therapy* OU *Prevention and control* OU *Surgery Antisickling Agent!* OU *Outcome Assessment (Health Care)!* OU *Treatment outcome* OU *Primary Prevention* OU *Emergency Treatment* OU *Emergencies* OU *Emergency/de*		
ET			
	Enfants 0-5 ans		
Étape 14	*Child, Preschool* OU *Infant!* OU *Newborn* OU *Preschool child*		
ET			
	◆**Études contrôlées**	1997-2003	M, E : 16
Étape 8			
	◆**Études de cohorte**	1997-2003	M, E : 15
Étape 9			
	Enfants 5-18 ans		
Étape 15	*Child* OU *Adolescent*!		
ET			
	◆**Études contrôlées**	1997-2003	M, E : 40
Étape 8			
	◆**Études de cohorte**	1997-2003	M, E : 8
Étape 9			

Complications et drépanocytose			
Étape 1			
ET			
Étape 16	*Complications* OU *Bacterial Infection!/Drug therapy* OU *Bacterial Infection!/Therapy* OU *Bacterial Infection!/Prevention and control* OU *Vascular Disease!/Drug therapy* OU *Vascular Disease!/Therapy* OU *Vascular Disease!/Prevention and control* OU *Vaso-occlusive [titre]* OU *Pain!/Drug therapy* OU *Pain!/Therapy* OU *Pain!/Prevention and control* OU *Splenic Diseases!/Drug therapy* OU *Splenic Diseases!/Therapy* OU *Splenic Diseases!/ Prevention and control* OU *Spleen disease!*		
ET			
	Enfants 0-5 ans		
Étape 14			
ET			
	◆**Études contrôlées**	1997-2003	M, E : 19
Étape 8			
	Enfants 5-18 ans		
Étape 15			
ET			
	◆**Études contrôlées**	1997-2003	M, E : 32
Étape 8			
Aspects psychologiques et drépanocytose			
Étape 1			
ET			
Étape 17	*Psychology* OU *Adaptation, Psychological* OU *Psychology, Medical* OU *Quality of life* OU *Psychological aspect*		
ET			
	Enfants 0-5 ans	1997-2003	M, E : 15
Étape 14			
	Enfants 5-18 ans	1997-2003	M, E : 42
Étape 15			
Littérature francophone		1997-2004	P : 51
Étape 18	Drépanocytose ET (enfant* OU adolescent* OU nouveau*ne*)		
	Nombre total de références obtenues		614
	Nombre total d'articles analysés		296
	Nombre d'articles cités		**108**

M : Medline, E : Embase, P : Pascal

Le signe ! signifie que le descripteur a été utilisé avec toute la sous-arborescence, c'est-à-dire tous les termes plus spécifiques compris dans l'interrogation.

ARGUMENTAIRE

I. INTRODUCTION

Les recommandations proposées ont été élaborées à la demande de la Direction générale de la santé et sont destinées à tous les professionnels impliqués dans le suivi d'un enfant reconnu porteur d'un syndrome drépanocytaire majeur : pédiatres, médecins de crèche, médecins et puéricultrices de PMI, médecins et infirmiers scolaires, médecins et infirmiers des services d'accueil et d'urgences, médecins et infirmiers des services hospitaliers spécialisés dans la prise en charge de la drépanocytose, médecins généralistes.

Le groupe de travail a répondu aux questions suivantes :
1- Quelle est la prise en charge initiale d'un enfant dépisté à la naissance avec un syndrome drépanocytaire majeur (prise en charge médicale, psychologique, sociale et prise en compte du contexte culturel) ?
2- Quel est le traitement préventif des complications de la drépanocytose chez l'enfant ?
3- Quel est le traitement curatif de ces complications ?
4- Quelles sont les indications des traitements « majeurs » (programmes transfusionnels, hydroxyurée, allogreffe de moelle osseuse) ?

Pour répondre à ces questions, le groupe de travail a repris et adapté à la pratique française les recommandations publiées en 2002 aux États-Unis par le *National Institutes of Health* (NIH) (1). Compte tenu de la qualité de la littérature disponible dans le domaine de la drépanocytose, les recommandations du NIH sont issues d'un consensus d'experts, sauf pour :

- l'intérêt de l'antibioprophylaxie par pénicilline V pour prévenir les infections à pneumocoque ;
- l'intérêt de la vaccination antipneumococcique ;
- l'intérêt d'un régime transfusionnel limité en préparation à une anesthésie générale prolongée pour obtenir un taux d'hémoglobine de 10 g/dl (plutôt qu'un régime transfusionnel plus agressif avec pour objectif un taux d'hémoglobine S < 30 %) ;
- l'intérêt d'un programme transfusionnel en prévention de la survenue d'un l'accident vasculaire cérébral ;
- le rôle de l'hydroxyurée en prévention des crises vaso-occlusives dans les formes sévères de drépanocytose.

Les essais thérapeutiques ou les études épidémiologiques jugés importants par le groupe de travail ont été détaillés, même quand ils étaient repris par les recommandations du NIH.
Ces recommandations du NIH ont également été complétées par :

- les revues systématiques de littérature réalisées par la *Cochrane Collaboration ;*
- les recommandations britanniques sur la prise en charge de la crise douloureuse drépanocytaire, publiées dans le *British Journal of Haematology* (BJH) (2) ;
- les données spécifiques à la pratique française, en particulier celles reprises dans un ouvrage collectif de 2003 (3).

II. RAPPELS SUR LA DRÉPANOCYTOSE ET LES SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES

II.1. Physiopathologie

Les données ci-dessous sont issues d'un article sur la prise en charge des hémoglobinopathies en pratique courante (4), complété par le groupe de travail.
La drépanocytose et les syndromes drépanocytaires sont des hémoglobinopathies appartenant au groupe des anémies hémolytiques héréditaires corpusculaires.
L'anomalie de structure de la chaîne de globine β est due au remplacement d'un acide aminé (acide glutamique) par un autre (valine) en position 6, qui aboutit à la formation d'hémoglobine S. La modification structurale favorise une polymérisation de l'hémoglobine lorsque la pression partielle en oxygène diminue. Cette polymérisation provoque l'apparition de cellules falciformes ou globules rouges en faucille, les drépanocytes, et entraîne des lésions de la membrane des globules rouges qui, rigidifiés, circulent mal. Il apparaît alors une stase vasculaire avec acidose et hypoxie qui accroissent le phénomène de polymérisation et provoquent éventuellement une vaso-occlusion.
L'anomalie de structure de l'hémoglobine entraîne une hémolyse prématurée des globules rouges en faucille dans les vaisseaux et dans le secteur extra-vasculaire.
Le trait S se transmet selon le mode mendélien autosomique récessif.
Les porteurs du trait drépanocytaires (hétérozygotes AS) sont asymptomatiques.

II.2. Définition des syndromes drépanocytaires majeurs

La drépanocytose associe trois grandes catégories de manifestations cliniques, liées :

- à l'anémie hémolytique chronique ;
- aux phénomènes vaso-occlusifs ;
- à la susceptibilité extrême aux infections,

avec une grande variabilité d'expression clinique selon les individus atteints.

On regroupe sous le terme de syndrome drépanocytaire majeur les manifestations cliniques (plus ou moins sévères) présentées par :

- les homozygotes SS ;
- les doubles hétérozygotes SC, SD Punjab, Sβ-thalassémique, SO Arab.

II.3. Les syndromes drépanocytaires majeurs en France

D'après une mise au point publiée par de Montalembert, la drépanocytose n'est plus une maladie rare suivie exclusivement par des spécialistes en pathologie tropicale (5). De nombreuses personnes porteuses du gène drépanocytaire, majoritairement originaires de l'Afrique sub-saharienne, des Antilles, d'Afrique du Nord, ont émigré ces 50 dernières années en France métropolitaine. Le dépistage en période néonatale en France, ciblé sur les bébés issus de couples « à risque », révèle environ 300 nouveaux cas de syndromes drépanocytaires majeurs chaque année. La majorité des enfants vivent en région parisienne et dans les grandes agglomérations. Néanmoins, les familles ayant des enfants drépanocytaires résident dans de nombreuses villes, et c'est l'ensemble des praticiens qui doit maintenant connaître les principaux éléments de suivi d'un enfant drépanocytaire.

Les traitements palliatifs, antibiotiques, transfusion, antalgiques, etc. ont transformé l'espérance de vie des patients, qui a été estimée aux États-Unis il y a une dizaine d'année à 42 ans pour les patients SS hommes, 48 ans pour les femmes. Les chiffres étaient respectivement de 60 et 68 ans pour les patients SC. Il est tout à fait probable que la médiane d'espérance de vie dans les pays industrialisés soit encore supérieure, notamment grâce à la précocité de l'instauration des mesures anti-infectieuses et l'éducation des parents. En effet, de nombreuses complications de la drépanocytose peuvent être évitées ou au moins enrayées, grâce à un dépistage précoce. La mise en œuvre de cette stratégie préventive repose sur la collaboration entre les différents partenaires de santé entourant l'enfant et sa famille.

On a pu considérer la drépanocytose comme une maladie de prise en charge avant tout hospitalière, en arguant de son caractère « sur-spécialisé », du fait que les patients sont souvent dans des situations précaires et recourent parfois plus facilement à l'hôpital qu'à la médecine de ville ou encore que certaines complications menacent rapidement le pronostic vital. Ces arguments peuvent être retournés ; « sur-spécialisé », le « drépanocytologue » bénéficie de la collaboration avec des praticiens plus « généralistes » ; les familles peuvent trouver un soutien dans des structures de plus petite taille et de proximité ; enfin, nombre de complications graves pourraient être évitées si elles étaient prises en charge tôt. Certes, il est indispensable qu'un enfant drépanocytaire puisse bénéficier régulièrement de l'expertise d'un centre de référence suivant suffisamment d'enfants pour avoir acquis une expérience diagnostique, psychologique, et pouvoir proposer toute innovation thérapeutique souhaitable. Toutefois, les médecins de ville et hospitaliers sont tous nécessaires, partenaires de soins des enfants dans des rôles respectifs qu'il est souhaitable de définir dès le début de toute prise en charge.

II.4. Organisation du dépistage néonatal en France

Le dépistage néonatal de la drépanocytose a été généralisé par l'Association française pour le dépistage et la prévention du handicap (AFDPH) à l'ensemble de la France métropolitaine en 1999. Il identifie les enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur.
Ce dépistage est ciblé, c'est-à-dire qu'il est effectué chez des nouveau-nés dont les deux parents sont originaires de « pays à risque ». Les tests, réalisés sur le même papier buvard que celui destiné au dépistage des autres maladies génétiques, sont envoyés à l'un des 4 laboratoires de référence (2 en région parisienne : Robert Debré et Henri Mondor, 1 à Lille, et 1 à Marseille). Quand le laboratoire repère un tracé iso-électrophorétique anormal, il adresse une fiche d'identification de nouveau cas au médecin référent (spécialiste désigné par l'AFDPH). Le laboratoire et/ou le médecin référent interrogent la maternité de naissance et retrouvent les coordonnées de la famille de l'enfant concerné. Le médecin référent, ou un médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose, appelle la famille afin d'organiser un rendez-vous. Le diagnostic doit être confirmé par une étude de l'hémoglobine de l'enfant et de ses deux parents (l'étude de l'hémoglobine des deux parents permet de distinguer un enfant SS d'un enfant Sβ-thalassémique). Il est important que les tests de confirmation soient effectués soit par le laboratoire qui a identifié le nouveau cas, soit par un laboratoire de référence dans l'étude des hémoglobines. Après confirmation du diagnostic, le médecin référent ou le médecin spécialisé renvoient la fiche d'identification d'un nouveau cas au laboratoire et au secrétariat de l'AFDPH.

III. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRISE EN CHARGE D'UN ENFANT DÉPISTÉ À LA NAISSANCE AVEC UN SYNDROME DRÉPANOCYTAIRE MAJEUR

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations non publiées édictées par un consensus professionnel multicentrique de 2001 et des recommandations du NIH (1), adaptées et complétées par le groupe de travail.

III.1. Collaboration ville/hôpital

Un réseau de soins est à organiser 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 médical.

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) ;
- le dosage de G6PD ;
- les données du bilan annuel (cf. § III.5.2) ;
- la taille de la rate ;
- les traitements quotidiens ;
- les coordonnées du médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

III.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 une étude de l'hémoglobine chez l'enfant pour confirmer le diagnostic et chez les deux parents.

Une enquête familiale avec dépistage de la fratrie est recommandée du fait de la systématisation encore récente du dépistage néonatal.

III.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 étant 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 1re 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 ;
- de débuter les vaccinations ;
- de débuter l'antibioprophylaxie antipneumococcique ;
- de récupérer les résultats des sérologies VIH, VHC et VHB de la mère.

Le bilan recommandé lors de cette première consultation comprend :

- un hémogramme ;
- une numération des réticulocytes ;
- un groupe sanguin avec phénotypage étendu, à répéter entre l'âge de 6 mois et 1 an ou 3 mois après transfusion 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, du fait de la prévalence élevée du déficit en G6PD dans la population concernée ;
- 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-prilocaïne sur le site de ponction.

III.4. Conseil génétique

La possibilité d'un diagnostic prénatal lors des futures grossesses est à évoquer avec les parents, hors de la présence de l'enfant drépanocytaire, en tenant compte des références culturelles et/ou religieuses de la famille. Le diagnostic prénatal fait l'objet d'une consultation de génétique spécifique.

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

III.5. Rythme de surveillance

III.5.1. Rythme de surveillance clinique

Les visites de surveillance, les vaccinations, la surveillance de la croissance, les conseils en matière de médecine préventive doivent être identiques à ceux de la population pédiatrique générale. Le rythme des visites médicales durant les 2

premières années doit suivre le calendrier vaccinal. Au-delà, selon les possibilités, un rythme trimestriel est recommandé.

Une prise en charge spécifique à la drépanocytose est à ajouter. Il est recommandé qu'elle s'intègre dans la prise en charge pédiatrique générale après concertation entre le médecin traitant et le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

III.5.2. Rythme de surveillance paraclinique

Il est recommandé, une fois par an, un bilan qui peut être fait en hôpital de jour pour dépister et traiter précocement certaines complications spécifiques de la maladie.
Son contenu varie selon l'âge de l'enfant et le contexte clinique.

Il n'y a pas de consensus sur l'âge optimal à partir duquel les examens doivent être réalisés. En revanche, il existe un consensus professionnel pour recommander de façon annuelle :

- un bilan biologique : hémogramme, numération des réticulocytes, dosage de l'hémoglobine fœtale, fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, calcémie, phosphorémie, ionogramme sanguin, bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée), sérologie érythrovirus (parvovirus) B 19 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 ayant un antécédent transfusionnel (le bilan annuel permet une ré-évaluation du dossier transfusionnel) ;
- à partir de 12-18 mois : une échographie-Doppler transcrânienne ;
- à partir de 3 ans : une échographie abdominale, une radiographie de thorax ;
- à partir de 6 ans : une radiographie de bassin, une échographie cardiaque ;
- à partir de 6 ans chez les enfants SC et 10 ans chez les enfants SS : un bilan ophtalmologique (l'indication d'une angiographie rétinienne est posée par les ophtalmologistes).

III.6. Éducation thérapeutique et information de l'entourage

Une revue systématique réalisée par la *Cochrane Collaboration* (6) a identifié 4 études contrôlées, randomisées ou quasi randomisées, évaluant l'efficacité d'interventions psychothérapiques ou de prises en charge éducatives chez l'enfant ou l'adolescent drépanocytaire (7-10). Une étude a montré l'efficacité de ces interventions sur les aspects affectifs de la douleur chez des patients drépanocytaires âgés de 15 à 35 ans (10). Les autres n'ont pas rapporté de différences significatives entre les groupes (cf. § III.8 et *tableau 1*).
Les recommandations sur la prise en charge de la crise douloureuse drépanocytaire publiées dans le *British Journal of Haematology* (BJH) (2) et les recommandations du NIH (1) préconisent une éducation thérapeutique pour les parents d'enfants drépanocytaires.
Les propositions ci-dessous sont issues de ces recommandations, adaptées et détaillées par le groupe de travail.

III.6.1. Éducation thérapeutique des parents

L'éducation thérapeutique des parents a pour but de les aider à prévenir ou à reconnaître précocement certaines complications spécifiques de la maladie.

Il est donc nécessaire 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, etc. ;
- refroidissement : bain en eau froide, etc. ;
- fièvre ;
- déshydratation : vomissements, diarrhée ; la nécessité d'une hydratation abondante (« l'enfant doit garder les urines aussi claires que possible ») est à leur rappeler constamment. ;
- stress ;
- prises d'excitants, d'alcool, de tabac ou de drogues illicites (surtout chez l'adolescent).

Les parents doivent également 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.) qui peuvent révéler une crise vaso-occlusive débutante ou une autre complication, et à ne pas hésiter à consulter dans ces cas-là ;
- prendre en charge le traitement initial d'une crise vaso-occlusive douloureuse.

Il est recommandé de leur apprendre à reconnaître les signes suivants qui imposent une consultation en urgence :

- une douleur qui ne cède pas au traitement antalgique initial (cf. § V.1.4) ;
- une fièvre supérieure à 38,5 °C (cf. § V.2.2) ;
- 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 ;
- et pour les parents de garçons, un priapisme qui ne cède pas au traitement initial (cf. § V.7.3).

Il est recommandé 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.

III.6.2. Éducation thérapeutique des enfants

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.

III.6.3. Information et éducation des enseignants

En France, une circulaire de novembre 1999 (11) a permis de favoriser l'accueil et l'intégration des enfants et des adolescents atteints de troubles de la santé par la mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI) (voir plus loin).
La circulaire n° 2003-135 du 8 septembre 2003 (12) appuie la démarche d'intégration scolaire des enfants atteints d'une maladie chronique en permettant des aménagements particuliers, souligne l'importance d'une démarche concertée entre les différents partenaires éducatifs autour de l'enfant, prévoit si nécessaire des aménagements pédagogiques, et recommande la formation et l'information des différents types de personnels intervenant en milieu scolaire.
Une information sur la drépanocytose est donc 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.

III.7. Prise en compte des aspects culturels et ethnologiques

Des travaux en anthropologie médicale et en psychiatrie transculturelle (13), et plus précisément ceux de Bonnet (14) dans la drépanocytose, ont montré que l'éventuelle expression ou adhésion des patients et des familles à des représentations et à des théories étiologiques de la maladie non congruentes à la réalité biomédicale ou le recours à des soins dits traditionnels ne sont pas un obstacle à la compréhension du discours scientifique et ne sont pas non plus un facteur de risque de mauvaise observance des soins. Le recours des parents aux tradipraticiens ne devrait pas empêcher le suivi classique recommandé.

La plupart des patients étant migrants ou enfants de migrants, l'événement migratoire peut être un facteur de vulnérabilité pour ces enfants (13).

Selon le groupe de travail, il peut être utile de faire appel à des interprètes pour que les familles puissent s'exprimer dans leur langue maternelle. Dans certains centres, il est fait appel à des médiateurs.

III.8. Prise en compte des aspects psychologiques

La littérature, principalement anglo-saxonne, sur les aspects psychologiques des maladies chroniques et de la drépanocytose est très riche. On trouve de très nombreux travaux se référant à la psychologie de la santé, avec les notions de *coping* et d'adaptation au stress, de *health belief model* (15-18).

Les travaux sur les aspects psychopathologiques de la maladie sont beaucoup plus rares. Depuis 1981, 6 études ont été publiées sur les aspects psychopathologiques de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent (19-24). Il s'agit d'études transversales avec le plus souvent un groupe contrôle d'enfants et/ou d'adolescents atteints d'autres maladies (19,22) ou indemnes de toute affection médicale mais appartenant au même groupe culturel (20-22). Une étude a utilisé les membres de la fratrie non malades comme groupe contrôle (23).
L'évaluation psychopathologique s'est faite à l'aide de plusieurs échelles standardisées, en général des autoquestionnaires, évaluant la dépression (19,21,23), l'estime de soi (19), les troubles du comportement ou le niveau intellectuel (20). Pour une seule des recherches, l'évaluation psychopathologique s'est faite de manière indirecte, à l'aide de questionnaires remplis par les parents et les enseignants (20). Une équipe de recherche s'est intéressée à la

psychopathologie plus spécifique de l'enfance (troubles psychotiques, troubles des conduites alimentaires et sphinctériens) en plus de la symptomatologie anxieuse et dépressive (22). Une seule équipe de recherche a complété l'évaluation de la symptomatologie dépressive par un entretien clinique avec un psychiatre (21).

Les résultats sur la prévalence des troubles psychiatriques apparaissent très variables chez les enfants et les adolescents drépanocytaires. Deux études retrouvent un plus haut score de dépression chez les adolescents drépanocytaires (19) et plus de troubles du comportement chez les enfants (20) par rapport aux groupes contrôles. À l'inverse, d'autres études ne retrouvent pas chez ces enfants et adolescents d'augmentation significative de la dépression (21,22), de la morbidité psychiatrique (troubles anxieux, comportementaux, psychotiques, sphinctériens, des conduites alimentaires) (22), des difficultés psychosociales (24). Par ailleurs, Lee *et al.* (23) retrouvent un plus haut score de dépression dans les fratries que chez les enfants drépanocytaires.
Dans les études réalisées chez les adultes, on retrouve la même variabilité des résultats : augmentation significative de la morbidité psychiatrique (25-28) ou absence d'augmentation significative de la morbidité psychiatrique (29,30).
Ces études présentent donc de nombreuses limites et des résultats discordants.

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité d'interventions psychothérapiques dans la drépanocytose et notamment dans les crises douloureuses. Une revue systématique déjà citée, réalisée par la *Cochrane Collaboration* (6), a identifié 4 études randomisées (ou quasi randomisées) contrôlées évaluant l'efficacité d'interventions psychothérapiques, avec le plus souvent une orientation cognitivo-comportementale, ou de prises en charge éducatives chez l'enfant ou l'adolescent drépanocytaire. Une étude a montré l'efficacité de ces interventions sur les aspects affectifs de la douleur chez des patients drépanocytaires âgés de 15 à 35 ans (10). Les autres n'ont pas rapporté de différences significatives entre les groupes (cf. *tableau 1*).

Les données de la littérature sont donc actuellement insuffisantes ou discordantes et ne permettent pas de démontrer l'intérêt d'une prise en charge psychologique des patients et de leurs familles Cependant, cette prise en charge est à proposer si nécessaire. 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. En cas de troubles psychopathologiques, des consultations de psychiatrie transculturelle sont indiquées dans certaines situations mais y avoir recours ne doit pas conduire à mettre les patients à l'écart des circuits de soins psychologiques et psychiatriques habituels (13).

Tableau 1. Efficacité des psychothérapies et des démarches éducatives chez l'enfant et l'adolescent drépanocytaire, d'après la *Cochrane Collaboration*, 2002 (6).

Auteur, année, lieu de l'étude, référence	Participants	Type d'étude	Interventions	Évaluation	Résultats
Boroffice, 1991 Nigéria, milieu urbain (7)	Adolescents SS, n = 60 13-22 ans, célibataires	Contrôlée, randomisée en ouvert	1. éducation de patient 2. éducation de patient et travail de groupe 3. contrôle	1. recours aux services médicaux 2. recours aux traitements	Résultats significatifs dans les groupes traités
Broome *et al*., 2001 États-Unis, milieu urbain (8)	Enfants SS n = 65 6-12 ans	Contrôlée, randomisée en ouvert	1. thérapie cognitive et comportementale (n = 22) 2. thérapie par l'art (n = 18) 3. suivi attentif (contrôles) (n = 9)	1. stratégies de défense contre la douleur 2. recours aux services médicaux	Résultats non significatifs pour le recours aux services médicaux
Kaslow *et al*., 2000 États-Unis, milieu urbain (9)	Enfants et adolescents SS n = 39 7-16 ans	Contrôlée randomisée, en ouvert	1. psycho-éducation (n = 14) 2. contrôle (n = 14)	1. connaissance de la maladie 2. dépression 3. comportement 4. fonctionnement familial 5. soutien familial 6. ressources familiales	Résultats non significatifs sur la dépression
Thomas *et al*., 1999 Royaume-Uni, milieu urbain (10)	SS n = 59 15-35 ans	Randomisée, en ouvert	1. thérapie cognitive et comportementale (n = 19) 2. suivi attentif (n = 14) 3. contrôle (n = 26)	1. état général 2. stratégie de défense 3. contrôle de soi 4. douleur 5. vécu douloureux	Résultats significatifs sur la diminution de l'aspect affectif de la douleur, sur la qualité de vie, sur le vécu douloureux dans le groupe traité. Résultats non significatifs sur l'état général

III.9. Aspects sociaux

La drépanocytose est une maladie chronique et accompagne donc l'enfant drépanocytaire dans toutes ses phases de développement. Son impact psychosocial individuel et familial doit être pris en compte dans les dispositifs de soins (31).

Selon le groupe de travail, 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.
Il est rappelé que le syndrome drépanocytaire majeur fait partie des affections de longue durée. À ce titre il est pris en charge à 100 % par l'assurance maladie dès le diagnostic posé. Par ailleurs, l'ensemble des vaccins préconisés est remboursé par l'assurance maladie, à l'exception du vaccin méningococcique A et C et du vaccin contre l'hépatite A.

III.10. Régime alimentaire, supplémentation nutritionnelle et hydratation

Les conseils suivants sont issus des recommandations du NIH (1) et d'une revue générale (32), avec une adaptation par le groupe de travail.

L'allaitement maternel est recommandé comme dans la population générale. En l'absence d'allaitement maternel, aucun lait maternisé particulier n'est recommandé.

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

- une supplémentation quotidienne en acide folique (5 mg/j) est recommandée du fait des besoins accrus liés à l'hémolyse ;
- une supplémentation quotidienne en zinc (10 mg de zinc/élément) peut être proposée en période prépubertaire ; cette supplémentation (10 mg de zinc/élément) chez des enfants prépubères a été évaluée chez 38 enfants dans une étude randomisée contrôlée (33) et a entraîné un bénéfice staturo-pondéral statistiquement significatif dans le groupe traité ;
- une supplémentation en fluor et en vitamine D en prévention de la carie dentaire et du rachitisme comme il est recommandé pour la population pédiatrique générale.

Une supplémentation martiale n'est pas recommandée en l'absence d'une carence avérée, du fait de l'éventuelle surcharge en fer liée aux transfusions de l'enfant drépanocytaire. Une microcytose isolée chez l'enfant drépanocytaire peut être liée à un trait α ou β thalassémique associé.

Une hydratation abondante est nécessaire. Elle doit être sans restriction et encouragée y compris à l'école et même en cas d'énurésie. Les parents puis l'enfant sont informés que l'enfant doit boire « pour garder des urines aussi claires que possible ».

III.11. Mode de vie de l'enfant et de l'adolescent drépanocytaire

III.11.1. Mode de garde de l'enfant préscolaire

Selon le groupe de travail, il n'y a pas d'arguments pour contre-indiquer la collectivité à un enfant drépanocytaire. La crèche familiale est préférée à la crèche collective. Les parents sont encouragés à prévenir les personnes qui prennent en charge leur enfant du diagnostic mais sont aussi informés de leur droit au secret médical.

III.11.2. Scolarité et orientation professionnelle

Selon les recommandations du NIH (1) adaptées par le groupe de travail, le principe de base est d'encourager les parents à traiter leur enfant aussi normalement que possible et l'encourager dans des choix permettant d'acquérir une confiance et une estime de soi, ce qui favorise, à long terme, l'acceptation de la maladie.

— *Troubles cognitifs et difficultés scolaires*

L'étude d'une cohorte de 2 566 enfants drépanocytaires originaires du sud des États-Unis a montré que les enfants avec un antécédent d'accident vasculaire avaient un risque significativement accru de retard de développement psychomoteur ($p < 0,001$) (34).

Une étude prospective multicentrique menée en France entre 1996 et 2000 (35) évaluant 173 enfants drépanocytaires de 5-15 ans par IRM cérébrale, échographie-Doppler transcrânienne, tests cognitifs et évaluant également les tests cognitifs de la fratrie a permis de mettre en évidence en analyse multivariée que la présence de lésions à l'IRM mais également l'anémie sévère (hématocrite < 20 %) et la thrombocytose étaient des facteurs indépendants de risque d'atteinte cognitive.

L'étude d'une cohorte américaine de 49 enfants drépanocytaires, sans antécédents d'accident vasculaire cérébral, a également montré en analyse multivariée que la baisse de l'hématocrite et les anomalies focales ou diffuses à l'IRM cérébrale étaient des facteurs prédictifs indépendants de déficit cognitif (36).

Les difficultés scolaires, le cas échéant, doivent être également évaluées en fonction du niveau socio-économique des familles. Dans une enquête menée en France chez 89 adolescents (37), l'analyse des causes de retard scolaire confirmait le rôle prédominant du niveau éducatif de la mère et la différence entre les sexes (le retard scolaire des filles étant moins important que celui des garçons). Le retard scolaire n'était lié ni à la gravité de la maladie ni au nombre et à la durée globale d'hospitalisation mais au mode de suivi, le retard étant moindre en cas de suivi bien cadré.

Pour le groupe de travail, il est donc important 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.

— *Le projet d'accueil individualisé (PAI)*

Le PAI, établi par le médecin scolaire après concertation avec le médecin spécialisé référent pour la prise en charge de la drépanocytose, est signé par les parents et le personnel de la communauté éducative. Le PAI précise les modalités de la vie quotidienne à l'école (hydratation, accès libre aux toilettes, recommandations concernant les activités sportives, protection contre le froid). Il mentionne, en cas de complications, les signes d'alerte nécessitant une intervention d'ordre médical au sein de l'école et précise les protocoles de prise en charge et d'administration de médicaments, etc. Il est à élaborer dès l'entrée en maternelle.

— *L'orientation professionnelle*

Pour le groupe de travail, l'orientation professionnelle est à discuter précocement avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose et discutée au cas par cas. Les adolescents drépanocytaires doivent bénéficier d'une orientation professionnelle qui leur permette d'éviter les efforts physiques excessifs (travail de force) et l'exposition au froid.

III.11.3. Activités sportives et de loisirs

Selon les recommandations du NIH (1) adaptées par le groupe de travail, 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, de la plongée sous-marine est contre-indiquée. Les séjours en altitude (au-delà de 1 500 m environ) sont également contre-indiqués.
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.

III.11.4. Voyages

Selon les recommandations du NIH (1) adaptées par le groupe de travail, les voyages ne sont pas contre-indiqués mais doivent être préparés longtemps à l'avance.
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 au moins 3 mois avant leur départ pour la réalisation des vaccins nécessaires. Une prophylaxie antipalustre doit être prescrite en cas de voyage en pays d'endémie : les enfants drépanocytaires ne sont pas protégés contre le paludisme.
Un voyage d'une durée supérieure à 1 mois dans un pays en voie de développement n'est pas recommandé.

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.

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.

III.12. Aspects particuliers à l'adolescence

III.12.1. Croissance et puberté

Il existe classiquement un retard pubertaire et de croissance chez l'adolescent drépanocytaire. Dans une étude de cas-contrôles (38) portant sur 99 adolescentes SS, 69 adolescentes SC et 100 adolescentes sans hémoglobinopathie (AA), il a été retrouvé un retard à l'âge des premières règles de 0,5 an chez les filles SC et 2,4 ans chez les filles SS. Le poids semblait être le premier facteur déterminant l'âge aux premières règles.

Dans une autre étude cas-contrôles qui a comparé la croissance de 110 enfants drépanocytaires à celle de 200 enfants contrôles « normaux » appariés sur l'âge (39), les enfants drépanocytaires avaient un retard de croissance statistiquement significatif par rapport aux enfants normaux ($p < 0,001$). Le taux de ferritine était corrélé de manière statistiquement significative à la vitesse de croissance ($p < 0,001$). Les résultats de l'étude font également état d'un retard pubertaire « marqué » chez les filles drépanocytaires entre 13 et 21 ans et d'une absence de développement testiculaire chez 25 % des garçons drépanocytaires de plus de 14 ans.

Le déficit en zinc plasmatique a également été identifié comme facteur de risque de retard de croissance et de maturation pubertaire dans une étude transversale portant sur 104 enfants SS (40).

Une étude cas-contrôles a comparé la densité minérale osseuse et la sécrétion des différents facteurs de croissance de 28 enfants drépanocytaires avant leur puberté à celles de 15 enfants contrôles avec une petite taille constitutionnelle, appariés sur l'âge (41). L'introduction de l'article a rappelé les nombreux facteurs de risque de déminéralisation osseuse affectant les enfants drépanocytaires :

- la nécrose osseuse avasculaire durant les crises vaso-occlusives ;
- le retard pubertaire et de croissance ;
- le déficit en facteurs de croissance comme l'IgF1 ;
- l'insuffisance nutritionnelle et/ou le métabolisme calcique perturbé.

Cette étude a montré une baisse statistiquement significative de la densité minérale osseuse chez les enfants drépanocytaires, et 40 % d'entre eux avaient un défaut de sécrétion de l'hormone de croissance après test de provocation. Ces résultats sont à interpréter avec prudence, car l'étude a été réalisée en milieu tropical et sur un nombre limité de patients.

III.12.2. Drépanocytose et adolescence

Selon une enquête déjà citée (37), lorsque l'enfant malade chronique depuis sa petite enfance devient adolescent, il doit faire face, ainsi que sa famille, à une double rupture : le vécu de la maladie et les mécanismes d'ajustement lentement mis au point par le malade et sa famille sont brusquement bouleversés par la puberté et les manifestations physiques, affectives et sociales qui lui sont associées. La famille n'a plus seulement à faire face à la maladie, mais aussi au processus même de l'adolescence (recherche d'autonomie, opposition à la famille, identification à des groupes de pairs, prises de risque, etc.) Dans cette situation de

rupture (qui vient s'insérer normalement dans le cycle de vie), il est donc important que se réorganise la collaboration entre le malade lui-même, sa famille et ses soignants.

Le suivi rigoureux des consignes de prévention peut être vécu comme une source possible de mauvaise intégration sociale d'autant que certains patients (les garçons surtout) peuvent avoir des problèmes d'image de soi liés à la maladie (retard de taille, énurésie, incapacités conduisant à des restrictions de la pratique sportive).
La drépanocytose, ses manifestations et sa prise en charge deviennent, au fur et à mesure que le malade prend de l'âge, une expérience personnelle que les adolescents souhaitent assumer avec le plus d'autonomie possible.

Selon les recommandations du NIH (1) complétées par le groupe de travail, cette transition pour être réussie passe par une réappropriation de la maladie par l'adolescent :

- la consultation peut se dérouler en tête à tête ;
- de nouvelles explications de la maladie sont à fournir ;
- le rôle des facteurs déclenchants des crises vaso-occlusives tels les excitants, l'alcool, le tabac ou les drogues illicites doit être ré-expliqué 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.

III.12.3. Transition vers l'âge adulte

La transition vers un service médical adulte est souvent difficile et doit être préparée à l'avance : le sort des grands adolescents suivis depuis toujours en pédiatrie est en effet soit le passage en service adulte, soit la « rétention » prolongée en pédiatrie, soit enfin l'arrêt de suivi, volontaire ou par négligence.

Selon le programme proposé par une revue générale (42), adapté par le groupe de travail, une transition en service adulte nécessite d'être préparée en tenant compte de quelques éléments clés :

- 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 ; de manière générale, 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 service adulte ne peut être efficace si l'adolescent n'a pas 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 centre adulte peut être organisée et une double prise en charge pédiatrique-adulte transitoire (au maximum quelques

mois) être instituée pour s'assurer de la continuité effective de la prise en charge,
  - 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 ;
- un service adulte ayant des compétences et un intérêt pour la maladie drépanocytaire : la participation active et l'intérêt du personnel du service adulte sont fondamentaux ;
- un soutien administratif : la gestion des rendez-vous et le transfert du dossier médical doivent pouvoir s'appuyer sur des ressources administratives et un secrétariat compétent ;
- la participation du médecin traitant : dans cette période « à risque », il peut être le seul élément de continuité des soins et son rôle est alors déterminant.

Ce rôle de coordinateur peut être joué par une infirmière spécialisée.

IV. PRÉVENTION DES INFECTIONS CHEZ L'ENFANT DRÉPANOCYTAIRE

IV.1. Rappels sur le risque infectieux chez l'enfant drépanocytaire

Chez l'enfant drépanocytaire, l'asplénie fonctionnelle, liée à l'infarcissement splénique, diminue fortement la capacité du système immunitaire à lutter contre les bactéries circulantes. En outre, des anomalies du complément, des immunoglobulines, de la fonction leucocytaire et de l'immunité à médiation cellulaire ont été suggérées. Les dégâts tissulaires et la nécrose osseuse sont aussi probablement des facteurs aggravant le risque de colonisation bactérienne. Toutes ces anomalies concourent à accroître le risque infectieux pour les germes encapsulés comme le pneumocoque, *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis,* ou pour d'autres germes comme *Staphylococcus aureus, Salmonella* et *Escherischia coli.* Selon l'introduction d'une méta-analyse réalisée par la *Cochrane Collaboration* sur l'antibioprophylaxie antipneumococcique chez l'enfant drépanocytaire, ce risque infectieux est maximal chez l'enfant de moins de 3 ans (43).

IV.1.1. Infection sévère à *Streptococcus pneumoniae*

C'est la première cause de mortalité chez l'enfant : l'incidence de l'infection pneumococcique chez l'enfant drépanocytaire de moins de 3 ans a été estimée à 10 pour 100 patients-années avec un taux de mortalité de l'ordre de 30 % aux États-Unis (43).

En France, une étude prospective portant sur 299 enfants drépanocytaires (44) a rapporté une prévalence de méningite/septicémie de 11,4 % survenant dans la majorité des cas avant 5 ans et dues principalement au pneumocoque.

Les 2 stratégies de prévention proposées, la vaccination antipneumococcique et l'antibioprophylaxie par pénicilline, sont détaillées ci-dessous.

IV.1.2. Infection à *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*

Avant la pratique de la vaccination, l'infection à *Haemophilus influenzae* de type B était fréquente chez l'enfant et particulièrement l'enfant drépanocytaire. Depuis que

les enfants sont vaccinés en routine le risque infectieux a été remarquablement diminué.
Un autre germe encapsulé, *Neisseria meningitidis* ou méningocoque, est classiquement responsable d'un risque infectieux accru chez le patient hypo ou asplénique. Selon les recommandations du NIH (1), l'infection à méningocoque n'est cependant pas fréquente chez l'enfant drépanocytaire et la vaccination anti-méningococcique ne doit pas être systématique chez eux.
Selon l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (45), la vaccination contre les infections invasives à méningocoque de groupe C est recommandée pour les enfants ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle. Pour le groupe de travail, cette vaccination est à donc à recommander chez l'enfant atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur.

IV.1.3. La grippe

L'infection grippale est responsable d'une importante morbidité chez les sujets drépanocytaires et une vaccination annuelle est recommandée, y compris chez l'enfant drépanocytaire à partir de 6 mois.

IV.1.4. Hépatites

Les crises de séquestration hépatiques, les hépatites post-transfusionnelles et la surcharge en fer sont autant de complications spécifiques qui peuvent conduire à l'insuffisance hépatique. Pour minimiser ces risques, il est recommandé de vacciner les enfants contre l'hépatite B. Peu d'arguments soutiennent la vaccination de routine contre l'hépatite A.

IV.2. Prophylaxie antibactérienne : prévention des infections à pneumocoques

Une méta-analyse déjà citée, réalisée par la *Cochrane Collaboration* (43), a évalué l'efficacité de l'antibioprophylaxie dans la prévention de l'infection pneumococcique chez l'enfant drépanocytaire.
Les objectifs de cette méta-analyse étaient d'évaluer les effets d'une antibioprophylaxie sur :

- l'incidence de l'infection pneumococcique ;
- la mortalité ;
- les effets secondaires individuels et collectifs ;
- l'impact de l'arrêt de traitement en fonction de l'âge en termes de risque infectieux et de mortalité.

Tous les essais randomisés ou quasi randomisés comparant l'antibioprophylaxie antipneumococcique *versus* placebo ou l'absence de traitement ou tout autre médicament chez les enfants de moins de 16 ans atteints de syndrome drépanocytaire majeur ont été revus. Des 5 essais initialement sélectionnés, seuls 3 ont été retenus pour la méta-analyse (cf. *tableau 2* page suivante), 1 essai réalisé en Jamaïque (46), 2 essais réalisés aux États-Unis, PROPS (47) et PROPS II (48) (49,50).

Les 3 études ont toutes montré une diminution de l'incidence des infections chez les enfants drépanocytaires SS ou Sβ thalassémique recevant une antibioprophylaxie par de la pénicilline. Dans les études qui ont étudié le rôle de cette antibioprophylaxie sur le risque d'infections pneumococciques, la diminution du risque était statistiquement significative (OR : 0,37, IC 95 % : 0,16-0,86).

Tableau 2. Méta-analyse des 3 essais cliniques sur l'antibioprophylaxie antipneumococcique chez l'enfant, d'après la *Cochrane Collaboration,* 2002 (43).

Auteur ou nom de l'étude, année et lieu de l'étude, références des essais retenus	Type d'essais inclus dans la méta-analyse	Population (nombre et caractéristiques des patients inclus)	Interventions	Contrôles	Objectifs de la méta-analyse	Résultats
1. John *et al*., 1984 Jamaïque, (46)	Essai contrôlé randomisé	1. 242 enfants drépanocytaires SS (46)	1. Prophylaxie par pénicilline en injection IM + vaccination anti-pneumococcique ou Hib	1. Absence de traitement	Évaluer les effets de l'antibioprophylaxie sur : - l'incidence de l'infection pneumococcique - la mortalité - l'impact de l'arrêt de l'antibioprophylaxie après l'âge de 5 ans sur le risque infectieux et la mortalité	Sous antibioprophylaxie : - réduction des infections bactériennes - réduction significative du risque d'infection pneumococcique OR : 0,37 (IC 95 % : 0,16-0,86) - réduction non significative du risque d'infection pneumococcique si l'antibioprophylaxie est poursuivie au-delà de l'âge de 5 ans OR : 0,49 (IC 95 % 0,09-2,71) - pas de diminuton significative du nombre de décès
2. PROPS, 1986 États-Unis (47)	Essai contrôlé randomisé	2. 215 enfants drépanocytaires SS (PROPS)	2. Pénicilline V 125 mg x 2/jour	2. Placebo		
3. PROPS II, 1995 États-Unis (48) (49,50)	Essai contrôlé randomisé	3. 400 enfants drépanocytaires SS ou Sβ° (PROPS II)	3. Pénicilline V 125 mg x 2/jour poursuivie au-delà de l'âge de 5 ans	3. Placebo après l'arrêt de l'antibioprophylaxie à l'âge de 5 ans		

SS : drépanocytose homozygote SS ; IM : intramusculaire ; Hib : *Haemophilus* i*nfluenzae* ; OR : *odds-ratio,* IC : intervalle de confiance.

Les effets secondaires étaient rares et mineurs : Seuls 3 épisodes de nausées et vomissements ont été rapportés dans l'étude PROPS II dont un épisode dans le groupe placebo. L'émergence de pneumocoques résistants n'a fait l'objet d'aucune analyse dans ces 3 essais. La compliance au traitement n'a pas non plus fait l'objet d'une analyse spécifique sauf dans l'essai PROPS de 1986 mais les données manquantes ne permettent pas une analyse statistique valide.
Enfin il apparaît au vu des résultats de l'étude PROPS II qu'il n'y a pas d'augmentation significative de l'incidence des infections pneumococciques après arrêt de l'antibioprophylaxie par pénicilline V, 125 mg 2 fois par jour, chez les enfants âgés de plus de 5 ans.

En conclusion, compte tenu des preuves existantes dans la littérature, une antibioprophylaxie antipneumococcique par pénicilline V est recommandée chez l'enfant atteint de drépanocytose SS (grade A) :

- 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 de 10 à 40 kg ;
- en 2 prises.

Cette recommandation est également applicable chez l'enfant atteint de drépanocytose SC et Sβ thalassémique, malgré l'absence de preuve dans la littérature.

L'âge d'arrêt définitif n'est pas à ce jour défini. La majorité des équipes recommandent de poursuivre l'antibiothérapie au-delà de 5 ans. L'arrêt de l'antibioprophylaxie peut être relayée par un antibiotique bactéricide sur le pneumocoque en cas de fièvre supérieure à 38,5 °C en attendant la consultation médicale urgente.

L'importance de cette antibioprophylaxie pour la maîtrise du risque infectieux doit être soulignée à chaque consultation ou visite médicale pour favoriser la compliance au traitement (51).

Selon le groupe de travail, l'allergie avérée à la pénicilline V est exceptionnelle et constitue un problème rarissime en pratique courante. Dans ce cas, il est recommandé de discuter des modalités de l'antibioprophylaxie avec un infectiologue pédiatre.

IV.3. Autre antibioprophylaxie

Selon le NIH (1) une antibioprophylaxie identique à celle utilisée en prévention de l'endocardite infectieuse est recommandée chez l'adulte drépanocytaire en cas de soins dentaires particuliers comme l'extraction dentaire et les soins canalaires.
Les recommandations de l'Afssaps (52) préconisent chez l'immunodéprimé une antibioprophylaxie identique à celle utilisée en prévention de l'endocardite infectieuse 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.
Selon le groupe de travail, ces recommandations s'appliquent à l'enfant porteur d'un syndrome drépanocytaire majeur.

IV.4. Vaccination antipneumococcique

Une étude multicentrique réalisée aux États-Unis (53) a permis l'évaluation de la fréquence et de la sévérité des infections pneumococciques chez l'enfant drépanocytaire malgré l'antibioprophylaxie et la vaccination antipneumococcique par le vaccin polyosidique 23 valent. Le taux d'infections invasives à pneumocoque chez l'enfant de 1 an était estimé de 36,5 à 63,4 pour 1 000 patients-années et la mortalité de 1,4 à 2,8 pour 1 000 patients-années (> 10 et 100 fois respectivement par rapport à la population générale). Trente-huit pour cent des souches de pneumocoques isolées étaient résistantes à la pénicilline. Plus de 2/3 des sérotypes isolés étaient des sérotypes maintenant inclus dans le vaccin conjugué heptavalent et représentaient la plupart des souches résistantes à la pénicilline.

Une autre étude randomisée contrôlée réalisée aux États-Unis chez des enfants drépanocytaires âgés de 2 ans ou plus a comparé l'immunogénicité de 2 schémas vaccinaux, l'un associant le vaccin conjugué heptavalent et le vaccin polyosidique 23 valent, l'autre utilisant uniquement le vaccin polyosidique 23 valent. Un taux d'IgG antipneumocoques significativement plus élevé a été observé chez les enfants vaccinés avec l'association des 2 vaccins, sans augmentation des effets secondaires (54).

La vaccination antipneumococcique peut donc être recommandée chez l'enfant drépanocytaire (grade B). Des études en cours évaluent la place du vaccin polyosidique 23 valent entre 18 et 24 mois. Les résultats de ces études sont nécessaires avant de recommander un changement des modalités de vaccination antipneumococcique actuellement préconisées (cf. ci-dessous et *tableau 3* page suivante).

IV.5. Calendrier vaccinal

Selon l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (45), les enfants drépanocytaires, comme les autre enfants, doivent recevoir la protection vaccinale prévue selon le calendrier vaccinal (remis à jour chaque année) contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections à *Haemophilus inflenzae* de type B, la rubéole, les oreillons, la rougeole, la tuberculose et l'hépatite B.

De plus, compte tenu des risques infectieux particuliers à l'enfant drépancocytaire (cf. § IV.1), il est recommandé les vaccinations suivantes :

- antipneumococcique (vaccin conjugué heptavalent chez les enfants de moins de 2 ans, vaccin polyosidique 23 valent chez les plus de 2 ans avec un rappel tous les 3 à 5 ans)[1] (grade B) ;
- 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, au-delà, vaccin polysaccharidique tétravalent A,C,Y,W135 ou vaccin méningococcique polyosidique A+C) ;
- contre l'hépatite A à partir de 1 an pour les voyageurs en zone d'endémie ;
- contre la typhoïde à partir de 2 ans pour les voyageurs en zone d'endémie.

Un récapitulatif du calendrier vaccinal est proposé dans le *tableau 3*.

Aucun vaccin ne dispense de l'antibioprophylaxie.

[1] Selon l'Afssaps, la tendance actuelle est d'espacer les injections de rappel tous les 5 ans plutôt que tous les 3 ans en raison du phénomène d'hyporéactivité induit par les injections répétées de vaccin polyosidique.

Tableau 3. Schéma vaccinal chez l'enfant drépanocytaire.

Âge	DTPC-Hib	BCG	Rougeole Oreillons Rubéole	Hépatite B	Pneumocoque vaccin conjugué heptavalent (Prévenar®)	Pneumocoque vaccin polyosidique 23 valent (Pneumo 23®)	Grippe	Méningocoque	Hépatite A	Typhoïde
1 mois		X								
2 mois	X			X	X			X[5]		
3 mois	X				X					
4 mois	X			X	X					
12-15 mois			X	X			X		X[3]	
16-18 mois	X				X					
24 mois						X	X[2]			X[4]
6 ans	DTP		X							
11-13 ans	DTPC		X[1]							
16-18 ans	DTP									

DTPC-Hib : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae*

1. rattrapage pour les enfants non antérieurement vaccinés

2. vaccination annuelle en période hivernale

3. à partir de 1 an pour les voyageurs en zone d'endémie

4. à partir de 2 ans pour les voyageurs en zone d'endémie

5. à partir de 2 mois (vaccin méningococcique C conjugué entre 2 mois et 2 ans, au-delà, vaccin polysaccharidique tétravalent A,C,Y,W135 ou vaccin méningococcique polyosidique A+C).

V. TRAITEMENT DES COMPLICATIONS AIGUËS ET CHRONIQUES

La drépanocytose est une maladie dont l'expression clinique présente une grande variabilité. Dans l'étude de cohorte de Platt *et al.* (55), ayant suivi, de 1978 à 1989 aux États-Unis, 3 578 patients drépanocytaires âgés, à l'inclusion, de quelques jours à 66 ans, 5 % des patients ont présenté 30 % des crises vaso-occlusives nécessitant une hospitalisation, alors que certains enfants n'étaient que très peu affectés par la maladie.

Selon une 2e étude de cohorte réalisée par Miller *et al*. (56) ayant inclus 392 enfants drépanocytaires, 70 enfants soit 18 % des enfants de la cohorte présentaient des complications sévères définies par :

- le décès (18 patients) ;
- un accident vasculaire cérébral (25 patients) ;
- des crises douloureuses fréquentes (17 patients) ;
- ou un syndrome thoracique aigu (10 patients).

Les facteurs prédictifs de complications statistiquement significatifs avant l'âge de 2 ans étaient, en analyse multivariée, la survenue d'un épisode de dactylite avant l'âge de 1 an (syndrome pied-main), un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dl et une hyperleucocytose en l'absence d'infection.

L'étude du *French Study Group on Sickle Cell Disease* (44) portant sur 299 patients pédiatriques retrouvait chez 58 % des patients un ou plusieurs épisodes de crises douloureuses avec un suivi moyen de 4,2 +/- 2,2 années.

V.1. Prise en charge de la douleur de la crise vaso-occlusive drépanocytaire

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations britanniques sur la prise en charge de la crise douloureuse drépanocytaire, publiées dans le *British Journal of Haematology* (BJH) (2), les recommandations du NIH (1) et les données du protocole du Club Douleur Enfant Île-de-France (57,58), complétées et adaptées par le groupe de travail.

V.1.1. Généralités

La douleur liée aux phénomènes de vaso-occlusion est la caractéristique clinique la plus fréquente et la plus spectaculaire de la drépanocytose. Elle est la résultante complexe d'interactions de facteurs biologiques et psychosociaux. La vaso-occlusion des capillaires médullaires osseux aboutit à la nécrose osseuse libérant ainsi des médiateurs de l'inflammation. Ceux-ci activent les fibres afférentes nociceptives conduisant au phénomène douloureux.
Les crises vaso-occlusives douloureuses représentent la première cause de consultation aux urgences et la première cause d'hospitalisation. Cette douleur est variable chez un même sujet mais aussi d'un sujet à l'autre. L'imprévisibilité de cette douleur est le principal facteur rendant compte de la difficulté du patient à la gérer.

La douleur survient spontanément mais peut être déclenchée par

- l'hypoxie : effort excessif et inhabituel, altitude (à partir de 1 500 m environ), vêtements trop serrés, etc. ;
- le refroidissement : bain en eau froide, etc. ;
- la fièvre ;

- la déshydratation : apports hydriques insuffisants, vomissements, diarrhée, etc. ;
- le stress ;
- la prise de toxiques (alcool, stupéfiants, autres drogues illicites).

La douleur est décrite comme pulsatile, tranchante ou en étau, le patient pouvant souvent reconnaître si elle est typique ou pas de sa maladie drépanocytaire.

Selon les recommandations du NIH (1), il existe de nombreuses barrières à la prise en charge de la douleur chez l'enfant drépanocytaire : la méconnaissance de la drépanocytose, l'évaluation inadéquate de la douleur, et une réticence possible pour l'usage des morphiniques (méconnaissance de la tolérance aux morphiniques, peur de la dépendance et de la toxicomanie).
Dans le cas particulier de l'enfant, les parents peuvent ne pas être conscients de la variabilité de présentation clinique de la douleur drépanocytaire. Ils doivent donc être informés et éduqués à reconnaître précocement les signes évocateurs de douleur.

L'évaluation de la douleur dépend de l'âge et des possibilités cognitives de l'enfant. Les équipes soignantes doivent en tout premier lieu se baser sur la plainte exprimée et l'auto-évaluation de la douleur par l'enfant drépanocytaire lui-même sauf chez le tout-petit où des échelles d'évaluation de la douleur sont disponibles et validées.
La prise en charge de la douleur dans l'enfance conditionne en effet la capacité ultérieure de l'adolescent puis de l'adulte à y faire face. Les expériences douloureuses passées, présentes et anticipées impriment le vécu douloureux et doivent toujours être analysées dans un contexte psychosocial et dynamique.

Selon le NIH, la gestion de la douleur dès le domicile doit être l'objet d'un souci constant : en effet, un grand nombre d'épisodes douloureux peuvent être gérés au domicile, notamment le syndrome pied-main du nourrisson, avec des antalgiques par voie orale et une hyperhydratation, le médecin traitant jouant un rôle clé dans cette prise en charge. L'enquête de Tursz *et al.* (37) déjà citée, a montré qu'en France une large proportion des crises douloureuses est traitée en dehors de l'hôpital : au domicile avant tout, chez le médecin généraliste parfois. Un modèle d'ordonnance est donc à remettre aux parents, pour qu'ils puissent disposer en permanence à domicile des médicaments nécessaires (cf. § V.1.4).

V.1.2. Caractéristiques de la douleur chez l'enfant drépanocytaire

Ces caractéristiques sont issues des recommandations du NIH (1) et résumées dans le *tableau 4*.

— *La douleur aiguë*

La douleur aiguë ou crise douloureuse drépanocytaire est la manifestation douloureuse la plus fréquente au cours de la drépanocytose. L'épisode douloureux peut démarrer précocement dès l'âge de 6 mois. Le début est généralement brutal et imprévisible. L'intensité est variable, allant d'une douleur modérée à une douleur intolérable. En l'absence de complication associée, sa durée est limitée et varie de quelques heures à quelques jours. La douleur peut cependant être récurrente ou migrer vers un autre site. En cas de mauvaise prise en charge ou de facteurs de morbidité associés, l'événement douloureux peut évoluer sur plusieurs semaines.

— *La douleur chronique*

La douleur chronique est définie par une durée de 3 à 6 mois. Elle n'a plus de fonction d'alerte. La distinction sur la durée est arbitraire et il est parfois difficile de distinguer une douleur récurrente d'une douleur chronique. Celle-ci est rare chez l'enfant drépanocytaire et se rencontre davantage chez l'adolescent et le patient adulte.

Tableau 4. Syndromes douloureux chez l'enfant drépanocytaire d'après les recommandations du NIH, 2002 (1).

Douleur aiguë	Douleur chronique
Crise vaso-occlusive	Nécrose aseptique
Syndrome thoracique aigu	Ulcère de jambe
Syndrome pied-main	Tassement vertébral
Priapisme	Lithiase biliaire
Cholécystite	
Séquestration splénique/hépatique	
Ostéo-arthrite	

V.1.3. Principes généraux du traitement de l'épisode douloureux aigu de l'enfant

— *Choix du traitement antalgique*

Le choix du traitement antalgique dépend de l'intensité de la douleur : l'OMS a classé les antalgiques en 3 « paliers » : palier I ou niveau 1 pour les douleurs légères à modérées, palier II ou niveau 2 pour les douleurs non calmées par les antalgiques de niveau 1, palier III ou niveau 3 pour les douleurs sévères d'emblée ou rebelles aux antalgiques des paliers précédents (cf. *tableau 5*).

Tableau 5. Classification des médicaments analgésiques selon l'OMS.

Palier I : antalgiques non morphiniques	Paracétamol, AINS acide acétylsalicylique
Palier II : antalgiques centraux faibles	Codéine, buprénorphine, nalbuphine, oxycodone, tramadol, dextropropoxyphène
Palier III : morphiniques : antalgiques centraux puissants	Morphine, hydromorhone, fentanyl, péthidine

— *Antalgiques de palier I : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et paracétamol*

Les AINS peuvent être donnés en cas de douleur légère à modérée et pourraient avoir un effet additif en combinaison avec les morphiniques en cas de douleur sévère. Le paracétamol est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques et les AINS doivent être donnés avec prudence en cas d'antécédent d'ulcère peptique, d'asthme, d'insuffisance rénale ou de coagulopathie.

— *Antalgiques de palier II*

La codéine ou les associations paracétamol/codéine ou paracétamol/dextropropoxyphène sont des analgésiques forts disponibles par voie orale. Ils peuvent être utiles en cas de douleur modérée insuffisamment contrôlée par des antalgiques de palier I. Leur usage est délicat chez l'enfant à cause des formes galéniques inadaptées aux petits poids sauf pour le sirop de codéine. Il est recommandé d'être prudent avec les associations contenant du paracétamol si le patient en a déjà reçu sous forme isolée.

— *Antalgiques de palier III*

La morphine s'administre par voie parentérale ou par voie orale. Idéalement, chaque administration de morphine devrait être fondée sur une approche individuelle, en fonction de l'intensité et de la durée de la douleur ainsi que des antécédents du patient. En pratique, c'est rarement possible car il est souvent difficile pour un hôpital de pouvoir gérer sans risque d'erreur un grand nombre de protocoles et de morphiniques différents.

— *Modalités et rythme d'administration des antalgiques*

L'analgésie par voie orale est de plus en plus utilisée notamment chez l'enfant. La voie rectale est souvent utile en pédiatrie. L'analgésie par voie intraveineuse est rapide et évite les problèmes d'absorption mais les ponctions veineuses répétées hypothèquent le capital veineux. La voie sous-cutanée est également une voie possible bien qu'il existe une variabilité de l'absorption. Les sites d'injections doivent varier.

L'analgésie peut être donnée en continu, de façon intermittente ou encore combinée. Elle peut être administrée par l'équipe médicale/paramédicale ou basée sur un système d'analgésie contrôlée par le patient (PCA[2]). La perfusion continue ne doit pas être utilisée en l'absence de protocoles de surveillance continue de la fréquence respiratoire, de l'hypoxie et de l'état de conscience. Un personnel soignant doit être formé à cet effet. Les injections intermittentes sont moins efficaces sur le contrôle de la douleur et nécessitent un temps infirmier important mais limitent les risques de surdosage.

La PCA dans la drépanocytose a été peu étudiée. Certains patients semblent ne pas réussir à obtenir une analgésie adéquate avec un système PCA. La douleur doit être contrôlée par des bolus de morphine avant que le système PCA soit mis en place. Une petite série rétrospective de 26 enfants drépanocytaires traités par PCA (59) a pu suggérer qu'un débit de base faible associé à des bolus par PCA était plus efficace qu'un débit de base élevé associé à de petits bolus (séjour hospitalier plus court et analgésie plus rapide). La PCA peut aussi être utilisée pour l'administration de bolus intermittents sans débit de base.

— *Traitements non pharmacologiques*

L'application de bouillottes et les massages pourraient être utiles mais il existe peu de preuves de leur efficacité dans la littérature. L'application de bouillottes doit être prudente en cas de sédation associée du fait du risque de brûlure. L'acupuncture, la stimulation nerveuse transcutanée pourraient également être utiles mais là encore il existe peu d'études pour en proposer un usage généralisé. L'application de froid est contre-indiquée.

[2] *Patient controlled analgesia*.

L'approche psychologique et comportementale est détaillée plus loin (cf. § V.1.8).

V.1.4. Organisation de l'admission à l'hôpital

Selon les recommandations du *British Journal of Haematology* (BJH) (2), adaptées par le groupe de travail, les parents puis les enfants doivent être éduqués pour savoir quand une consultation ou une hospitalisation s'impose en cas de crise douloureuse.

Ils doivent connaître le circuit pour une admission d'urgence :
- soit par le biais d'un hôpital de jour ;
- soit par une unité d'accueil des urgences ;
- ou encore par l'intermédiaire du médecin traitant,

après un contact si possible avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose ou un membre de son équipe.
Ce circuit d'admission rapide a pour but d'éviter l'attente aux urgences et de permettre de considérer le malade comme prioritaire.

Idéalement, des lits devraient être disponibles en unité spécialisée avec un personnel spécialisé dans la prise en charge de patients drépanocytaires, bien que cela soit difficilement réalisable dans les hôpitaux recevant peu de patients drépanocytaires. Des médecins spécialisés devraient prendre en charge ces patients. Selon les possibilités locales, une prise en charge multidisciplinaire pourrait être envisagée, incluant des spécialistes en douleur et soins palliatifs, des anesthésistes, des psychologues.
Tous les services susceptibles d'admettre des patients drépanocytaires en crise douloureuse aiguë doivent avoir un protocole écrit d'évaluation de la douleur et de traitement antalgique adapté. Ce protocole doit mentionner la personne en charge de l'évaluation initiale (infirmière d'accueil, urgentiste, médecin généraliste, médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose). Les patients qui sont hospitalisés fréquemment devraient avoir un protocole de prise en charge personnalisé facilement accessible au personnel de garde.
L'importance d'apporter le carnet de santé, mentionnant le diagnostic et les principales données cliniques et biologiques nécessaires à la prise en charge (cf. § III. 1) est à rappeler aux parents.

V.1.5. Protocole français de prise en charge de la crise vaso-occlusive de l'enfant

Un protocole français a été élaboré en 2002 par le Club Douleur Enfant Île-de-France (57,58). C'est ce protocole, adapté par le groupe de travail, qui a été repris pour les modalités de traitement détaillées ci-dessous.

— *Traitement antalgique initial*

Des boissons plus abondantes 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.

Le traitement initial comprend, par voie orale :
- une première prise de paracétamol (30 mg/kg ou 1 g chez l'adolescent de plus de 12 ans), si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 heures à la dose de 15 mg/kg ou de 500 mg chez l'adolescent de plus de 12 ans ;

- en cas de persistance de la douleur, après 30 à 45 minutes, l'ibuprofène (10 mg/kg/dose) ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien[3] peut être associé au paracétamol, si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 ou 8 heures, selon la molécule et la forme galénique utilisée, en poursuivant le paracétamol ;
- en cas de persistance de la douleur, après 30 à 45 minutes, ou en cas de douleurs intenses d'emblée, la codéine (0,5 à 1 mg/kg/dose jusqu'à 30 mg) peut être associée au paracétamol et éventuellement à l'ibuprofène, si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 heures.

En cas de douleurs abdominales :
- l'ibuprofène est à éviter ;
- le phloroglucinol en lyophilisat oral et/ou le tiémonium sont recommandés.

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[4]. Une application de crème associant lidocaïne-prilocaïne sur les 2 meilleures veines est à prévoir dès le domicile. L'administration d'un mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène (MEOPA) peut être réalisée au cours du transport et durant les premières 30 à 60 minutes d'hospitalisation.

Un modèle d'ordonnance résumant les modalités de ce traitement antalgique initial est à remettre aux parents (cf. *tableau 6*).

Tableau 6 : Traitement antalgique initial de l'enfant présentant une crise douloureuse drépanocytaire : modèle d'ordonnance à remettre aux parents, d'après le Club Douleur Enfant Île-de-France, 2003 (57,58)

En cas de douleur : Boissons abondantes
1) Prendre : **paracétamol** : 15 mg/kg/dose soit : sous forme de : Pour la première prise, prendre une dose double, renouveler la dose « simple » toutes les 6 heures
2) Si insuffisant (l'enfant continue à se plaindre, ne veut pas jouer, a des raideurs, pleure, grimace…), prendre 45 à 60 minutes plus tard : **ibuprofène** : 10 mg/kg/dose soit : sous forme de : Renouveler toutes les 6 heures
3) Si insuffisant, prendre 45 à 60 minutes plus tard : **codéine** : 0,5 à 1 mg/kg/dose soit : sous forme de : Renouveler toutes les 6 heures
4) Pour les douleurs de ventre, ne pas prendre l'ibuprofène : donner **Spasfon® lyoc** et/ou **Viscéralgine®** sous forme de :
5) Si l'enfant n'est pas assez soulagé, ou si la douleur est très forte dès le début, **consulter aux urgences à l'hôpital** *En général une perfusion est nécessaire. Poser la crème ou le patch d'Emla® avant de venir, sur les deux « meilleures » veines.*

[3] En fonction de l'âge de l'enfant et des habitudes du prescripteur.
[4] après un contact avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose ou un membre de son équipe si possible.

— *Évaluation et conduite à tenir lors de l'admission à l'hôpital*

Il est nécessaire :

- d'évaluer la douleur dès l'admission par une échelle visuelle analogique ou l'échelle des visages toutes 2 recommandées par l'Anaes (60) 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-prilocaïne, MEOPA) ;
- de réchauffer l'enfant, de l'installer confortablement, de le réhydrater (cf. § V.1.6) et de lui assurer un soutien par une présence réconfortante ;
- d'administrer le traitement antalgique dans les 30 minutes suivant l'admission, en tenant compte des médicaments déjà pris à domicile, le soulagement devant être obtenu après 60 minutes ;
- de surveiller toutes les 20 à 30 minutes l'intensité de la douleur, la fréquence respiratoire et le degré de sédation jusqu'à ce que le traitement antalgique soit efficace.

L'évaluation médicale initiale n'a pas besoin d'être exhaustive mais doit s'attacher à rechercher les complications nécessitant une prise en charge spécifique (cf. § V.1.7). Une fois la douleur contrôlée, il est nécessaire de rechercher et de traiter le facteur déclenchant.

Une sortie peut être envisagée après quelques heures si la douleur est contrôlée et qu'il n'y a pas de complications associées. Les patients nécessitant des doses répétées de morphiniques pour une analgésie efficace nécessitent une admission hospitalière sauf s'il existe une possibilité de relais ambulatoire.

— *Examens complémentaires*

Selon le groupe de travail, les examens complémentaires suivants sont à demander dès qu'une hospitalisation est nécessaire :

- un hémogramme ;
- une numération des réticulocytes ;
- une recherche d'agglutinines irrégulières ;
- 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, (fièvre, dyspnée, tachypnée, douleur thoracique, signes respiratoires, baisse de la saturation artérielle en oxygène) ;
- gaz du sang (troubles de conscience inexpliqués, baisse de la saturation artérielle en oxygène) ;
- bilan hépatique (douleur abdominale, aggravation de l'ictère) ;
- hémoculture, examen cytobactériologique des urines (fièvre, hypotension) ;
- échographie abdominale (anomalie du bilan hépatique, douleur abdominale) ;
- sérologie érythrovirus (parvovirus) B19 (réticulopénie) ;
- examen tomodensitométrique cérébral ou IRM cérébrale (convulsions, accident ischémique transitoire, céphalées).

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.

— *Traitement antalgique à l'hôpital*

La prise en charge initiale a pour but de permettre une analgésie rapide et efficace. Dans un second temps, l'analgésie doit être maintenue avec des drogues de longue durée d'action *per os* ou par voie parentérale, avec la possibilité de bolus en cas d'insuffisance ponctuelle.
Le traitement antalgique à l'hôpital est résumé dans le *tableau 7* et les *figures* 1 et 2 pages suivantes.

Pour la première étape du traitement antalgique à l'hôpital, il est proposé après évaluation des traitements pris à domicile et les premières mesures :

- l'inhalation de MEOPA dès l'arrivée, associée à :
- la nalbuphine, 0,4 à 0,5 mg/kg par voie rectale ou 0,2 à 0,3 mg/kg par voie intraveineuse lente, 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 30 à 60 minutes :

- si la douleur cède (EVA ou échelle des visages ≤ 4/10), la nalbuphine est poursuivie, par voie intraveineuse, soit discontinue (0,2 à 0,3 mg/kg toutes les 4 heures), soit continue (1,5 mg/kg/24 h) ;
- si la douleur ne cède pas (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, 15 mg/kg par prise, sans dépasser 60 mg/kg/jour par voie injectable ou par voie orale ;
- un anti-inflammatoire non stéroïdien ;
  - soit injectable (kétoprofène, par voie intraveineuse lente, 1 mg/kg, toutes les 8 heures),
  - soit par voie orale (ibuprofène, 10 mg/kg toutes les 6 à 8 heures, en fonction de la forme galénique ou autre anti-inflammatoire non stéroïdien[5]).

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

Un traitement par morphine impose, particulièrement en cas d'utilisation de la morphine 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 20 à 30 minutes, de la douleur, du degré de sédation, de la fréquence respiratoire ;

compte tenu des risques d'hypoventilation en cas de surdosage.

[5] En fonction de l'âge de l'enfant et des habitudes du prescripteur.

L'association de morphine à d'autres antidépresseurs du système respiratoire (benzodiazépines) est contre-indiquée.

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 30 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 2 à 4 heures si l'enfant n'est pas soulagé.

Pour l'utilisation de la morphine par voie intraveineuse, il est recommandé :
- une dose de charge de 0,1 mg/kg en intraveineuse lente (30 secondes minimum) sans dépasser 5 mg ;
- une titration : 0,025 mg/kg en intraveineuse lente (1/4 de la dose de charge) toutes les 5 minutes jusqu'au soulagement de la douleur, sauf en cas de sédation excessive ;
- puis un relais soit par voie intraveineuse continue (1 mg/kg/24 h, posologie moyenne à réévaluer régulièrement), soit par PCA (bolus de 0,03 à 0,05 mg/kg avec un intervalle minimal de 7 minutes avec un débit de base à discuter d'environ 0,02 mg/kg/h, ou en l'absence de débit de base, bolus d'au moins 0,04 mg/kg).

En cas d'absence de soulagement sous morphine, il est proposé :
- l'inhalation de MEOPA 20 à 30 minutes, qui soulage temporairement, sans dépasser 3 inhalations par jour, associée éventuellement à de petites doses de kétamine ;
- une analgésie locorégionale ;
- plus rarement, le recours à une transfusion (ou à un échange transfusionnel en cas de taux d'hémoglobine supérieur à 9 g/dl) (cf. § VI.1).

La nécessité de recourir à de fortes doses de morphine (> 1,5 mg/kg/j) nécessite de réévaluer la cause de la douleur et de prendre un avis auprès d'un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

Une fois la douleur contrôlée, il est recommandé d'évaluer dans les jours qui suivent :
- toutes les 2 heures, la douleur, le degré de sédation, la fréquence respiratoire et la saturation artérielle en oxygène ;
- toutes les 4 heures, la température et la fréquence cardiaque.

Les effets indésirables de la morphine sont traités ou prévenus par :
- l'administration systématique de laxatifs ;
- l'utilisation de naloxone[6], en cas de prurit, de rétention d'urine, de nausées ou de vomissements :
  - soit par voie intraveineuse continue sur 24 heures à la dose de 0,5 à 1 µg/kg/h,

[6] La nalbuphine est aussi utilisée traditionnellement à la dose de 0,05 à 0,1 mg/kg en intraveineuse lente.

  - 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 5 minutes jusqu'à miction ;
- la spirométrie incitative, pour éviter l'hypoventilation alvéolaire qui peut favoriser l'apparition d'un syndrome thoracique aigu.

En cas de surdosage morphinique (enfant difficile à réveiller, bradypnée), il est recommandé :
- d'arrêter temporairement la morphine et de reprendre à posologie moindre selon l'évolution de la douleur ;
- de stimuler l'enfant ;
- si l'enfant ne se réveille pas à la stimulation, de l'oxygéner et recourir à la naloxone, 2 à 4 µg/kg en intraveineuse lente à renouveler si besoin jusqu'au réveil.

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

— *Cas particuliers*

En cas de douleurs osseuses majeures, il est recommandé d'emblée l'association morphinique et antalgiques de palier I (AINS et paracétamol).

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 et/ou le tiémonium sont recommandés.

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

Selon le groupe de travail, 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 enterolitica* et de demander en urgence l'avis d'un infectiologue pédiatre.

Tableau 7 : Protocole de prise en charge en urgence de la douleur drépanocytaire sévère à l'hôpital, d'après le Club Douleur Enfant Île-de-France (57,58), adapté par le groupe de travail.

Lors de la prise en charge d'un enfant drépanocytaire en crise sévère, il faut :
- prévoir un circuit d'admission rapide**, évitant l'attente aux urgences**
- penser aux difficultés d'abord veineux **et prévoir des mesures spécifiques : EMLA®, MEOPA, recours rapide aux personnes qui savent le mieux « piquer »**
- parfois donner immédiatement de la morphine orale **pour commencer à « calmer » la douleur forte si une voie veineuse n'est pas disponible.**

La prise en charge de la douleur accompagnant une crise vaso-occlusive drépanocytaire doit être menée parallèlement à l'ensemble des mesures thérapeutiques : réhydratation, réchauffement, installation confortable, souvent antibiothérapie, souvent oxygénothérapie,
et… soutien relationnel, présence réconfortante… !!

Aux urgences :- malade prioritaire
- évaluer rapidement la douleur à l'arrivée
- choisir entre les 2 options qui suivent : morphine orale ou morphine IV

Pour **une crise osseuse majeure**, donner d'emblée un morphinique en association avec les antalgiques du palier I (AINS). Inutile de répéter le paracétamol déjà reçu à la maison.

La conduite à tenir devant une **douleur thoracique** reste controversée : la survenue d'un syndrome thoracique aigu reste un souci constant ; l'utilisation de morphine est à décider avec le médecin senior (l'analgésie favorise la ventilation mais une sédation excessive favorise l'hypoventilation) ; faire pratiquer des exercices respiratoires (grandes respirations).

Certaines **crises abdominales** entraînent un iléus réflexe, la prescription de morphine est à discuter : éviter en tout cas le débit continu ; pas d'AINS.

Une atteinte neurologique aiguë évolutive contre-indique la morphine.

Certains enfants malgré de fortes doses de morphine restent mal soulagés :
- le recours à **l'échange transfusionnel ou à une transfusion** est alors envisagé
- **l'analgésie locorégionale** est une solution exceptionnelle (résultats spectaculaires)
- **l'inhalation de MEOPA 20 à 30 minutes** soulage temporairement
- **la kétamine** à petite dose pourrait être associée.

Les **effets indésirables de la morphine** sont traités ou prévenus par :
- des laxatifs
- la **naloxone** (Narcan®) en cas de prurit, nausées, vomissements, en perfusion continue sur 24 h (0,5 à 1 µg/kg/heure) ou en injection unique (1 µ/kg), par ex. en cas de rétention d'urine, à renouveler si besoin
- ou la nalbuphine (Nubain®) 0,05 à 0,1 mg/kg en IVL, à renouveler si besoin.

En cas de surdosage morphinique (malade difficilement réveillable, bradypnée) : stimuler, oxygéner, si nécessaire utiliser la naloxone (Narcan®) 2 à 4 µg/kg en IVL (à renouveler si besoin).

Dans les heures et jours suivants :
- réévaluer très souvent la douleur et le soulagement.
- évaluer régulièrement la sédation et la respiration.

Expliquer la morphine et la PCA[7] à l'enfant et à ses parents : donner les fiches élaborées par Sparadrap

[7] *Patient controlled analgesia* : perfusion ou analgésie contrôlée par le patient.

Figure 1. Prise en charge de la douleur intense lors des crises vaso-occlusives drépanocytaires sévères d'après le Club Douleur Enfant Île-de-France (58), adaptée par le groupe de travail :

option traitement par morphine orale

(difficultés de surveillance, pas d'habitude de la morphine intraveineuse (IV), malade imperfusable, urgences « débordées »).

1) MEOPA : inhalation possible dès l'arrivée pour un soulagement initial et pour la pose d'une voie veineuse

PRESCRIPTION INITIALE AUX URGENCES

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

2) nalbuphine (Nubain®) 0,4 à 0,5 mg/kg intrarectal, ou 0,2 à 0,3 mg/kg IVL§

- systématique si crise osseuse
- après accord du médecin si douleur thoracique ou abdominale

ÉVALUATION APRÈS 30 à 60 MIN
Surveiller la sédation et la fréquence respiratoire

SUCCÈS : enfant soulagé :
EVA ≤ 4 /10
ou échelle de visages ≤ 4/10
ou OPS ≤ 3/8
ou EDIN ≤ 8/15
ou DEGR ≤ 16/40

ÉCHEC : enfant non soulagé
EVA > 4 ou 5 /10
ou échelle de visages > 4/10
ou OPS > 3/8
ou EDIN > 8/15
ou DEGR > 16/40

Poursuivre
nalbuphine IV discontinue 0,2 à 0,3 mg/kg/4 h

ou nalbuphine IV continue 1,5 mg/kg/24 h

Sous saturomètre de préférence
dose de charge MORPHINE orale : 0,4 à 0,5 mg/kg
sans dépasser 20 mg

- soit élixir,
- soit sulfate de morphine :
  Actiskenan® (gélules à 5 ou 10 mg) ou Sévredol® (comprimés à 10 ou 20 mg)

titration : 0,2 à 0,4 mg/kg morphine orale toutes les 30 minutes jusqu'au « soulagement » sauf si sédation excessive

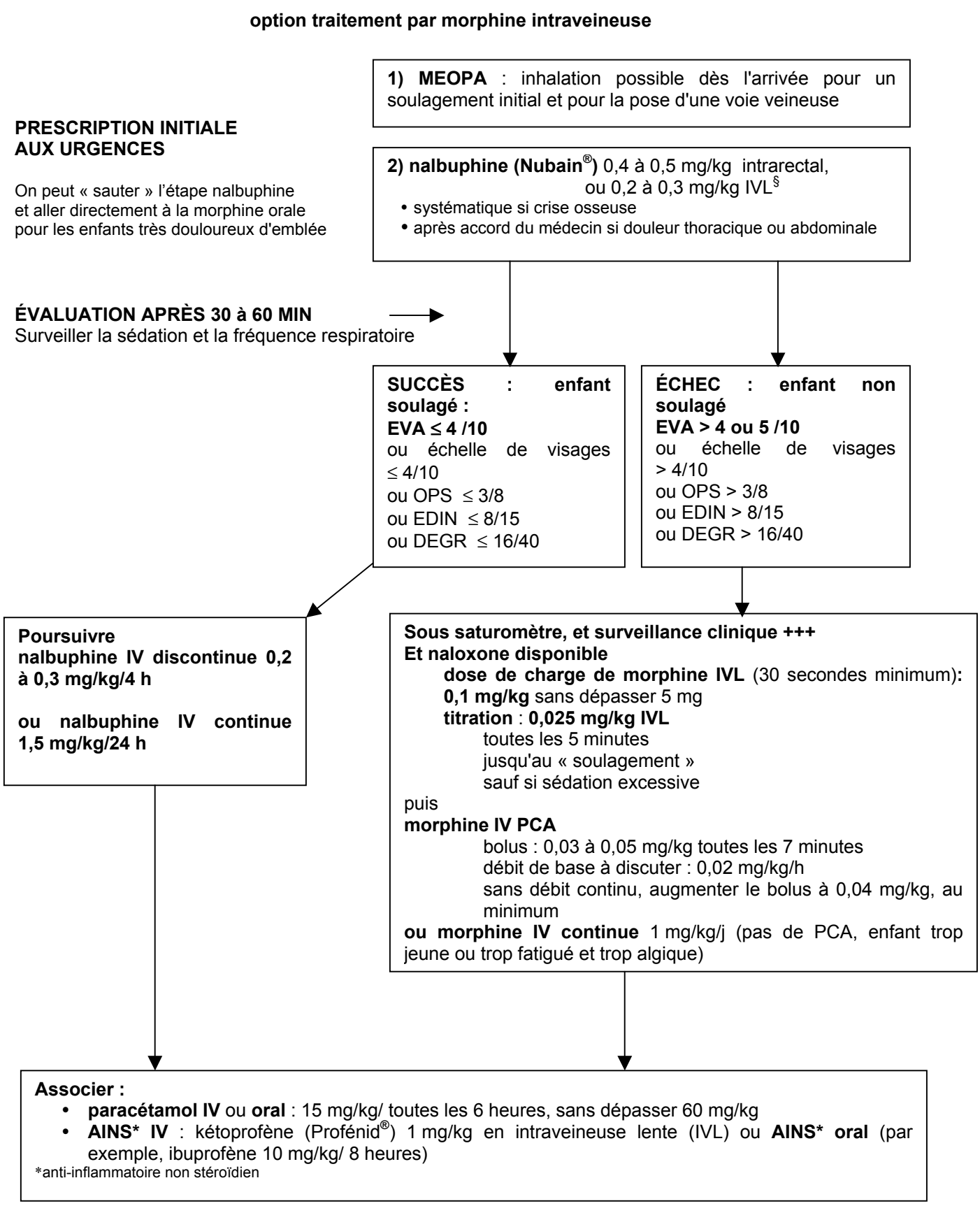
puis **MORPHINE orale : 2 à 5 mg/kg/24 h**
par exemple 1,5 mg/kg/12 h de sulfate de morphine LP (Skénan®) avec interdoses : 0,2 à 0,3 mg/kg, toutes les 2 à 4 heures si enfant non soulagé

Associer :

- **paracétamol IV** ou **oral** : 15 mg/kg/ toutes les 6 heures, sans dépasser 60 mg/kg
- **AINS* IV** : kétoprofène (Profénid®) 1 mg/kg en intraveineuse lente (IVL) ou **AINS* oral** (par exemple, ibuprofène 10 mg/kg/ 8 heures)

*anti-inflammatoire non stéroïdien

Figure 2 : Prise en charge de la douleur intense lors des crises vaso-occlusives drépanocytaires sévères d'après le Club Douleur Enfant Île-de-France (57,58), adaptée par le groupe de travail :



V.I.6. Mesures associées au traitement antalgique

Les données ci-dessous, sauf mention de références particulières sont issues du protocole du Club Douleur Enfant Île-de-France (57,58), complétées et adaptées par le groupe de travail.

— *Transfusion sanguine*

Le taux d'hémoglobine peut diminuer de 1 à 2 g/dl au cours d'une crise douloureuse non compliquée mais cela n'implique pas le recours à un geste transfusionnel. Un échange transfusionnel ou une transfusion sanguine (si le patient présente des signes de mauvaise tolérance clinique de l'anémie) est donc rarement indiqué. Le geste transfusionnel est à discuter si la douleur est mal soulagée par la morphine.

— *Hydratation*

Une hyperhydratation est recommandée, bien qu'elle n'ait pas de rôle démontré sur la douleur elle-même (57), à raison de 2,5 l/m^2/24 h sans dépasser 3 l/24 h. Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de recommander un type de soluté spécifique chez le patient drépanocytaire.
La voie orale doit être encouragée. Il faut impérativement surveiller cette hydratation et tout particulièrement chez les patients aux antécédents de complication cardiaque, rénale ou respiratoire : une surveillance liquidienne entrée/sortie doit être instituée. 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 doit être préservé 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.

— *Oxygénothérapie*

Il n'y a pas d'essais de grande envergure concernant l'oxygénothérapie dans la crise douloureuse drépanocytaire. Deux petites études randomisées (61,62) ont montré l'absence de bénéfice clinique de l'administration systématique d'oxygène dans cette indication.
L'oxygénothérapie est indiquée en cas de désaturation par rapport à la saturation artérielle de base en oxygène ou en cas de saturation artérielle en oxygène inférieure à 95 %.
L'obstruction des voies aériennes respiratoires a été étudiée comme facteur déclenchant de crises vaso-occlusives. Dans une série de 95 patients, la relation entre le nombre de crises douloureuses et les données cliniques, biologiques et l'étude du sommeil a été étudiée (63). En analyse uni et multivariée, une saturation artérielle nocturne basse en oxygène était significativement associée à une fréquence élevée de crises douloureuses ($p < 0,0001$).
Les auteurs concluaient que le dépistage et le traitement de l'hypoxémie pourraient réduire la fréquence des crises douloureuses chez les enfants drépanocytaires. Un essai contrôlé est en cours en France pour étudier le bénéfice d'une oxygénation nocturne chez les enfants à risque.

— *Antibiothérapie*

Il n'y a pas d'essais publiés sur l'indication d'une antibiothérapie au cours de la crise douloureuse drépanocytaire. Tous les enfants drépanocytaires recoivent une antibioprophylaxie quotidienne qui doit être poursuivie pendant la crise douloureuse. Une antibiothérapie à large spectre doit être débutée sur certains critères (cf. § V.2).

— *Kinésithérapie*

La spirométrie incitative, pratiquée toutes les 2 heures, a montré des bénéfices en termes de réduction du risque de syndrome thoracique aigu et d'atélectasie chez les patients souffrant de douleur thoracique, d'infection respiratoire et d'hypoxie (64).
La kinésithérapie pourrait jouer un rôle bénéfique en cas d'infection respiratoire en permettant une mobilisation dès la sédation de la douleur obtenue.

— *Autres traitements*

Il n'y a aucune donnée dans la littérature sur d'autres médicaments susceptibles de modifier l'histoire naturelle d'une crise douloureuse aiguë. L'hydroxyurée permet de réduire de façon significative la fréquence des crises douloureuses mais son rôle au cours d'un épisode aigu reste à déterminer. La méthylprednisolone a été utilisée chez l'enfant. Elle semble avoir un bénéfice dans le traitement de la crise douloureuse drépanocytaire, mais avec un taux élevé de rechutes, de sorte que l'indication est très controversée.

V.1.7. Complications aiguës

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

- syndrome thoracique aigu, avant tout ;
- anémie sévère, dont la séquestration splénique aiguë ;
- déshydratation ;
- complication neurologique (infarctus ou hémorragie cérébrale, accident ischémique transitoire, convulsions) ;
- cholécystite ;
- priapisme.

V.1.8. Approche psychologique et comportementale de la douleur

Parmi les études retenues par la revue de la *Cochrane Collaboration* déjà citée sur l'efficacité des psychothérapies chez l'enfant drépanocytaire (6), une étude chez 59 patients drépanocytaires âgés de 15 à 35 ans a montré l'efficacité d'une psychothérapie de type cognitivo-comportemental sur les aspects affectifs de la douleur (10).
Cette approche ne peut débuter qu'à distance de l'acmé d'une crise douloureuse. Elle est encore peu connue en France. Mais tout ce qui favorise le *coping*, c'est-à-dire la faculté de faire face à la douleur, est à favoriser (57).

V.1.9. Soins infirmiers

D'après les recommandations britanniques sur la prise en charge de la crise douloureuse drépanocytaire, publiées dans le *British Journal of Haematology* (BJH) (2), il existe un consensus sur l'importance d'une prise en charge infirmière adaptée et la nécessité d'études complémentaires dans ce domaine.
Il est recommandé que le personnel soignant prenant en charge des patients drépanocytaires bénéficie d'une formation professionnelle initale et continue à la prise en charge de la drépanocytose. Il doit pouvoir reconnaître et évaluer la douleur, aider le patient à la surmonter, reconnaître les signes de complications, identifier les problèmes psychosociaux, et recourir aux services sociaux adéquats. Cette formation doit également permettre d'appréhender de manière adaptée une éventuelle différence culturelle. Les infirmièr(e)s spécialisé(e)s peuvent jouer un rôle

important dans la mise en œuvre de certaines techniques, dans la formation infirmière et l'élaboration de protocoles de soins.

V.2. Prise en charge de l'infection chez l'enfant drépanocytaire

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1), complétées par les recommandations du consensus professionnel français multicentrique de 2001 déjà cité, et le groupe de travail.

L'infection est une complication majeure au cours de la drépanocytose. Des mesures préventives spécifiques anti-infectieuses existent, basées sur l'antibioprophylaxie et la vaccination élargie (cf. § IV).

V.2.1. Principes généraux

Dans la grande majorité des cas, devant une suspicion d'infection, le traitement antibiotique est démarré de manière empirique sans attendre les résultats des cultures bactériologiques. Le *tableau 8* résume les principaux germes à évoquer pour guider le choix antibiotique.

Tableau 8. Principaux germes pathogènes à évoquer d'après les recommandations du NIH, 2002 (1).

Traitement empirique	Principaux germes en cause	Autres germes
Fièvre isolée	*Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae*	Salmonelles Bacilles Gram négatifs d'origine digestive
Méningite	*Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae*	*Neisseria meningitidis*
Syndrome thoracique	*Streptococcus pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydiae pneumoniae*	Légionelles VRS
Ostéomyélite/ostéoarthrite	Salmonelle *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae*	
Infection urinaire	*Escherichia coli* Bacilles Gram négatifs d'origine digestive	

Devant une suspicion d'infection, il est recommandé de débuter un traitement antibiotique de manière empirique 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 efficace à la moindre suspicion de méningite ou en l'absence de site infectieux identifié) ;
- active sur les pneumocoques de sensibilité diminuée compte tenu du risque élevé d'infection fulminante à pneumocoque chez l'enfant drépanocytaire ;
- large pour être également efficace sur *Haemophilus influenzae* de type B et les salmonelles.

Dans l'état actuel des connaissances, les modalités de traitement antibiotique ne sont pas différentes chez l'enfant drépanocytaire par rapport à la population pédiatrique générale.

V.2.2. Conduite à tenir devant une fièvre isolée

Les patients drépanocytaires fébriles doivent être évalués et traités en tant que patients ayant une asplénie fonctionnelle. En pratique, cela implique une évaluation urgente et complète (clinique, biologique, bactériologique et radiologique) et l'indication à un traitement antibiotique empirique plus large que dans la population générale.

Du fait du risque élevé d'infection fulminante à pneumocoque dans une population pédiatrique où la répétition d'épisodes fébriles est banale, toute fièvre supérieure à 38,5 °C chez un enfant drépanocytaire impose une consultation médicale urgente et la réalisation des examens complémentaires suivants :

- un hémogramme ;
- une numération des réticulocytes ;
- un dosage de CRP ;
- une radiographie de thorax et/ou un examen des gaz du sang ;
- une hémoculture, une bandelette urinaire avec en cas de positivité un examen cytobactériologique des urines.

Une ponction lombaire est indiquée chez les enfants se présentant avec une altération de l'état général ou un tableau clinique de méningite.

Une hospitalisation s'impose pour un traitement en urgence 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 : dans ce cas l'administration de céfotaxime ou de ceftriaxone est recommandée avant la réalisation des examens complémentaires, s'ils risquent de retarder le traitement ;
- 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 :
  - radiographie de thorax ou saturation artérielle en oxygène anormale,
  - hyperleucocytose > 30 000/µl ou leucopénie < 5 000/µl,
  - thrombopénie < 150 000/µl,
  - anémie avec un taux plasmatique d'hémoglobine < 6 g/dl,
  - altération de l'état de conscience.

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 et sans intolérance digestive ;
- sans antécédent de septicémie, sans anomalie à la radiographie de thorax ou à la mesure de la saturation artérielle en oxygène ;
- avec des taux de polynucléaires, d'hémoglobine et de plaquettes 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 compliance 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 24 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 1re prise à l'hôpital.

V.2.3. Syndrome thoracique aigu et infection

Cf. § V.3 ci-dessous.

V.2.4. Douleur osseuse avec fièvre

La douleur osseuse aiguë est causée par l'ischémie médullaire. Quand la nécrose et l'inflammation s'associent à l'ischémie, le tableau peut se confondre avec celui d'une ostéomyélite ou d'une ostéoarthrite, et les paramètres tels que la fièvre, l'hyperleucocytose, les signes locaux ou l'imagerie ne sont parfois pas discriminants. Le chevauchement entre ces deux tableaux rend absolument nécessaire l'établissement d'un diagnostic bactériologique (cf. § V.5).
Une fois les prélèvements à visée bactériologique effectués, un traitement empirique basé sur les principaux germes habituellement en cause (cf. *tableau 8* ci-dessus et § V.5) peut être démarré.

V.2.5. Infections diverses

Se reporter au sous-chapitre « Anémie aiguë » pour les infections à érythrovirus (parvovirus) B 19 et au sous-chapitre « Complications hépato-biliaires » pour les hépatites virales.

V.3. Syndrome thoracique aigu et complications pulmonaires

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1), adaptées par le groupe de travail. Elles sont basées sur des petites séries de cas et sur des consensus professionnels de spécialistes du fait de la rareté dans la littérature d'essais contrôlés publiés.

Le poumon est une cible majeure des complications aiguës ou chroniques de la drépanocytose. Le syndrome thoracique aigu peut être isolé ou secondaire à une crise vaso-occlusive. La défaillance multiviscérale est souvent précédée ou concomitante d'une complication pulmonaire comme au cours de l'embolie graisseuse suivant un épisode osseux douloureux. Des affections bronchopulmonaires comme une crise d'asthme ou une pneumopathie peuvent aggraver un syndrome drépanocytaire majeur car une hypoxie locale ou générale favorise la polymérisation de l'hémoglobine S (1).

V.3.1. Le syndrome thoracique aigu

— *Définition*

Le syndrome thoracique aigu est une complication aiguë grave, associant, de façon variable, les signes cliniques suivants : signes respiratoires (tachypnée, anomalies à l'auscultation pulmonaire, hypoxie), fièvre, douleur thoraco-abdominale avec un foyer pulmonaire *de novo* sur la radiographie de thorax.
Il existe une variabilité des définitions rendant compte des résultats disparates dans la littérature sur la fréquence et la sévérité du syndrome thoracique aigu.
Il peut être isolé ou secondaire à une crise vaso-occlusive. Dans ce dernier cas, les troubles de conscience des patients sont souvent attribués à tort à un surdosage en morphiniques entraînant un retard à la prise en charge d'un syndrome thoracique aigu en progression.
Du fait du possible retard radiologique par rapport à la clinique, le diagnostic peut être initialement difficile.

— *Étiologies et facteurs favorisants*

L'hypoventilation et l'embolie graisseuse à partir d'un infarctus osseux sont les deux causes principales du syndrome thoracique aigu. L'hypoventilation peut être multifactorielle, liée à un infarctus osseux thoracique, un traumatisme, une intervention chirurgicale thoraco-abdominale, à la dépression respiratoire secondaire à l'analgésie, ou encore à une obstruction chronique des voies aériennes respiratoires.
Un des facteurs de risque majeurs favorisant le syndrome thoracique aigu est le génotype : la plus forte incidence est observée pour le génotype SS (12,8 événements/100 patients-années) et la plus faible incidence pour le génotype Sβ+ (3,9/100 patients années) (1).

— *Données épidémiologiques*

Le syndrome thoracique aigu est le deuxième motif d'hospitalisation chez les patients drépanocytaires et la principale complication au décours d'un acte chirurgical avec anesthésie générale. Les enfants ont une plus forte incidence de syndrome thoracique aigu (21/100 patients-années chez les enfants SS) mais une mortalité plus faible (< 2 %) que les adultes (8,7/100 patients-années ; mortalité : 4-9 %). Chez les patients SS l'incidence du syndrome thoracique aigu est corrélée à un taux faible d'hémoglobine fœtale et à un hématocrite élevé. Il n'y a pas de corrélation avec un trait α thalassémique associé. Il existe chez l'enfant une variation saisonnière du syndrome thoracique aigu : plus élevée en hiver où les infections respiratoires sont les plus fréquentes. Cette variation saisonnière est moins marquée chez l'adulte. Le syndrome thoracique aigu a généralement une évolution autolimitée mais l'évolution peut se faire vers l'insuffisance respiratoire avec œdème aigu pulmonaire non cardiogénique et hypoxémie sévère (1).

— *Manifestations cliniques et évolution*

Le groupe MACSS (65) a inclus 538 patients avec 671 épisodes de syndrome thoracique aigu dans une étude clinique ayant pour but d'élaborer un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique.
Dans cette étude, une définition stricte du syndrome thoracique aigu a été retenue :

- présence d'un infiltrat pulmonaire ;
- avec au moins un des critères suivants : douleur thoracique, fièvre supérieure à 38,5 °C, tachypnée, sibilants ou toux.

Le protocole comprenait un bilan bactériologique, virologique et sérologique ainsi que l'analyse des produits de broncho-aspiration obtenus après bronchoscopie.
Les résultats publiés portent sur le premier épisode de syndrome thoracique aigu chez 128 adultes et 409 enfants (82 % de patients SS). Dans 364 cas, toutes les données étaient disponibles.
Dans 108 cas (30 % du total des cas), les résultats du bilan mentionné ci-dessus étaient tous négatifs, ce qui a conduit au diagnostic (d'exclusion) d'infarctus pulmonaire. Dans 59 cas (16 %), le diagnostic d'embolie graisseuse pulmonaire a été porté sur la présence de macrophages contenant des particules lipidiques dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et 1/3 de ces situations d'embolie graisseuse s'accompagnaient de signes infectieux. Un épisode infectieux a été identifié 197 fois (54 % du total des cas) avec une grande variété d'agents infectieux. Le plus fréquent était *Chlamydiae pneumoniae* (48 fois, 13 %), mycoplasme (44 fois, 12 %) et les virus (43 fois, 12 %). Une bactérie (*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae)* a été isolée 30 fois (8,2 %).

Une précédente étude, CSSCD (*Cooperative Study of Sickle Cell Disease*) (66), avait inclus 252 adultes et 687 enfants (76 % de patients SS) avec un total de 1 722 épisodes de syndrome thoracique aigu définis par l'apparition d'un infiltrat pulmonaire sur la radiographie de thorax.

Le *tableau 9* page suivante résume les résultats de ces 2 études prospectives.

Clairement, l'étude du groupe MACSS a inclus des patients plus sévères comme l'attestent le recours plus fréquent à la transfusion sanguine, la durée plus longue d'hospitalisation et le taux plus élevé de mortalité, notamment chez l'adulte. Chez ces patients, l'atteinte multilobaire, les antécédents de maladie cardiaque et un faible taux de plaquettes étaient des facteurs prédictifs indépendants d'insuffisance respiratoire. La thrombopénie était également significativement associée à des complications neurologiques.

Tableau 9. Manifestations cliniques et évolution du syndrome thoracique aigu, d'après les études CSSCD et MACSS, reprises dans les recommandations du NIH, 2002 (1).

Symptômes de présentation (%)	CSSCD	MACSS
Fièvre	80	80
Toux	74	62
Douleur thoracique	57	44
Dyspnée	28	41
Tachypnée	2	45
Sibilants	11	26
Râles	46	76
Troubles de conscience	31	nr
Auscultation normale	35	nr
Examens complémentaires		
Atteinte multilobaire (adultes) %	36	59
Atteinte multilobaire (enfants) %	24	74
Réaction pleurale (adultes) %	21	27
Réaction pleurale (enfants) %	3	38
Hémoglobine moyenne (g/dl)	7,9	7,7
Variation Hb/taux de base	- 0,7	- 0,8
Leucocytes : moyenne/µl	21,1 x 10^3	23 x 10^3
PaO_2 moyenne(mmHg)	71	70
SaO_2 moyenne (%)	nr	92
Bactériémie associée (%)	3,5	nr
Évolution, traitement, mortalité		
Insuffisance respiratoire (recours à la ventilation- % d'adultes)	nr	22
Insuffisance respiratoire (recours à la ventilation- % d'enfants)	nr	10
Complication neurologique (% patients)	nr	11
Antibiothérapie (% patients)	nr	100
Bronchodilatateurs (% patients)	nr	61
Transfusion (% patients)	26	72
Culots globulaires(moyenne)	nr	3,2
Durée d'hospitalisation moyenne en jours- adultes	10	12,8
Durée d'hospitalisation moyenne en jours- enfants	5,4	9
Taux de mortalité adulte %	4,3	9
Taux de mortalité enfants %	1,1	< 2

nr : non rapporté

— *Traitement du syndrome thoracique aigu*

Transfusion

Deux études comparatives non randomisées ont étudié l'intérêt de la transfusion sanguine dans le syndrome thoracique aigu de l'enfant drépanocytaire (65,67). L'hypothèse était que la transfusion, en diminuant la proportion d'érythrocytes drépanocytaires, permettait de lutter contre l'hypoxie.

Tableau 10. PaO_2 moyenne en air ambiant avant et après transfusion.

Auteurs, année, référence	Avant transfusion	Après transfusion	p
Emre *et al*., 1995 (67)	65 mmHg	86 mmHg	0,0001 (n = 16)
Vichinsky *et al*., 2000 (65)	63 mmHg	71 mmHg	0,001 (n = 387)

A partir de ces données, le NIH a conclu que la transfusion sanguine est indiquée dans le syndrome thoracique aigu, avec comme objectif d'empêcher l'évolution vers l'insuffisance respiratoire aiguë (1).
Selon le NIH et le groupe de travail, une geste transfusionnel (transfusion simple ou échange transfusionnel en cas de taux d'hémoglobine > 9g/dl et/ou de défaillance viscérale) est à débuter dès le premier signe d'hypoxie (PaO_2 < 70 mmHg en air ambiant). Chez les patients en mauvais état général, aucun délai à ce geste ne doit être toléré.
Selon le groupe de travail, la transfusion est à pratiquer lentement, par exemple 2 à 3 ml/kg/h.

Antibiothérapie

Une antibiothérapie par voie intraveineuse à large spectre doit être instituée chez les patients fébriles ou avec une forme sévère de syndrome thoracique aigu du fait de la possible participation infectieuse primitive ou secondaire. Un macrolide doit toujours être associé du fait de la fréquence des germes atypiques. Le groupe MACSS (65) a eu recours à l'érythromycine et aux céphalosporines. Selon le groupe de travail, une association macrolides et céphalosporines injectables de 3^{e} génération (céfotaxime ou ceftriaxone) est recommandée.

Traitement antalgique et spirométrie

Un traitement antalgique optimal est essentiel pour prévenir la douleur et la complication classique de la douleur thoracique qu'est l'atélectasie.
Une étude contrôlée randomisée portant sur 38 épisodes de syndrome throracique aigu chez 29 patients drépanocytaires de 8 à 21 ans a étudié le rôle de la spirométrie (64). Elle a montré que la spirométrie réduisait de manière satistiquement significative la survenue d'une atélectasie ou d'infiltrats pulmonaires chez ces patients drépanocytaires hospitalisés pour une crise vaso-occlusive thoracique et dorsale.

Oxygénothérapie

Une oxygénothérapie par voie nasale est indiquée en cas d'hypoxémie (PaO_2 < 70-80 mmHg, SaO_2 < 95 %) à un débit adapté pour corriger ces anomalies. Les patients souffrant d'une hypoxémie chronique chez qui la PaO_2 à l'admission est comparable à la PaO_2 basale pourraient bénéficier également d'une oxygénothérapie du fait d'une possible mauvaise tolérance à une hypoxie surajoutée. Les patients présentant une aggravation de l'hypoxémie doivent être pris en charge en unité de soins intensifs pour une assistance cardio-respiratoire adaptée.

Hydratation

L'hydratation doit être instituée en limitant les volumes à 1,5 à 2 l/m^2/24 h sans dépasser 3 l/j chez l'enfant du fait des risques de surcharge pulmonaire.

Mesures associées

Le recours aux bronchodilatateurs doit être systématique en cas d'antécédent d'hyperréactivité bronchique et discuté dans les autres situations.
Des études complémentaires doivent être conduites avant de recommander l'usage de la déxaméthasone ou du monoxyde d'azote (NO) dans le traitement du syndrome thoracique aigu.

— *Pronostic du syndrome thoracique aigu*

Le pronostic à court terme du syndrome thoracique aigu avec atteinte pulmonaire et hypoxémie modérées est favorable. L'existence d'une relation entre la répétition de syndromes thoraciques aigus et la survenue d'une maladie pulmonaire chronique ou de séquelles repiratoires est controversée. En revanche, il existe une association entre la répétition des épisodes de syndrome thoracique aigu ou de crises douloureuses et la diminution de la durée de vie (1).

— *Prévention du syndrome thoracique aigu*

Selon les recommandations du NIH, la fréquence des syndromes thoraciques aigus peut être diminuée de 50 % avec un traitement par hydroxyurée.
L'étude *Stroke Prevention Trial in sickle-cell anemia* (STOP) a montré que les patients randomisés dans le groupe transfusé faisaient statistiquement moins d'épisodes de syndrome thoracique aigu (2,2/100 patients-années) que le groupe non transfusé (15,7/100 patients-années, p < 0,001) (68).
Un traitement par hydroxyurée ou un programme transfusionnel peut donc être proposé en prévention du syndrome thoracique aigu. Il existe un consensus pour le proposer après 2 épisodes de syndrome thoracique aigu. La décision des meilleures modalités de prévention relève de l'expertise de centres spécialisés dans la prise en charge de la drépanocytose (cf. § VI).

V.3.2. Syndrome thoracique aigu et obstruction des voies aériennes respiratoires

L'obstruction des voies aériennes respiratoires a été étudiée comme facteur déclenchant de crises vaso-occlusives (cf. § V.1). Dans une série portant sur 95 patients, la relation entre le nombre de crises douloureuses et les données cliniques, biologiques et l'étude du sommeil a été étudiée (63). En analyse uni et multivariée, une saturation nocturne basse en oxygène était significativement associée à une fréquence élevée de crises douloureuses (p < 0,0001). Les auteurs concluaient que le dépistage et le traitement de l'hypoxémie pourraient réduire la fréquence des crises douloureuses chez les enfants drépanocytaires. Étant donné

la fréquence de l'association entre crise vaso-occlusive et syndrome thoracique aigu, la recherche d'une obstruction des voies aériennes semble justifiée dans la prise en charge du syndrome thoracique aigu.
Un essai contrôlé est en cours en France pour étudier le bénéfice d'une oxygénation nocturne chez les enfants à risque.

V.3.3. Hyperréactivité bronchique

Dans les 2 grandes études prospectives sur le syndrome thoracique aigu déjà citées (études MACSS et CSSCD) la présence de râles sibilants a été constatée chez respectivement 11 et 26 % des patients à l'admission (65,66). Dans ce dernier groupe, le volume expiratoire moyen par seconde (VEMS) mesuré était de 53 % et 61 % des patients ont été traités avec des bronchodilatateurs. Vingt pour cent des patients avec un syndrome thoracique aigu se sont améliorés après traitement bronchodilatateur avec un VEMS amélioré de près de 15 %.
Comme dans la population générale, les patients drépanocytaires asthmatiques sont traités par bronchodilatateurs avec ou sans corticoïdes inhalés. En cas de crise sévère, la corticothérapie par voie orale n'est pas contre-indiquée mais expose au risque de survenue d'une crise vaso-occlusive.

V.4. Anémie aiguë

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1), adaptées par le groupe de travail.
L'aggravation de l'anémie chez le patient drépanocytaire constitue une cause significative de mortalité et de morbidité.

L'anémie aiguë chez l'enfant drépanocytaire est due le plus souvent à :
- la séquestration splénique aiguë ;
- l'érythroblastopénie aiguë transitoire liée à l'infection à érythrovirus (parvovirus) B 19.

V.4.1. La séquestration splénique aiguë

Par définition, on parle de séquestration splénique aiguë en cas de chute du taux d'hémoglobine plasmatique de plus de 2 g/dl par rapport au taux de base, avec une augmentation du volume de la rate et des stigmates biologiques d'érythropoïèse réactionnelle (augmentation du nombre des réticulocytes). Elle est due au blocage (*trapping*) intrasplénique des globules rouges entraînant une chute brutale de l'hémoglobine avec comme corollaire un risque de choc hypovolémique.
La séquestration splénique aiguë est une urgence absolue car elle met en jeu le pronostic vital. Elle demeure une des causes principales de mortalité chez l'enfant drépanocytaire.

La séquestration splénique aiguë survient le plus souvent chez les patients drépanocytaires SS mais près de 5 % des enfants SC auraient eu un épisode à l'âge moyen de 9 ans. Cette complication peut également toucher l'adulte SC et Sβ+-thalassémique.
Le premier épisode peut survenir très précocement dès 5 semaines de vie mais également chez l'adulte. Cependant le premier épisode chez le patient drépanocytaire SS survient dans la grande majorité des cas entre 3 mois et 5 ans.

Dans 2 cohortes, l'une jamaïcaine (69) et l'autre américaine (70), respectivement 30 % et près de 7,5 % des enfants drépanocytaires avaient eu un épisode de

séquestration splénique. Dans la cohorte jamaïcaine de 308 enfants drépanocytaires ayant présenté 132 épisodes de séquestration splénique aiguë, le taux de mortalité lors du premier épisode était de 12 %.

La récidive de séquestration splénique est habituelle. Dans une cohorte jamaïcaine ayant inclus 216 enfants dont 52 ont présenté au moins un épisode de séquestration splénique aiguë, le taux de récidive était de 41 % chez les enfants ayant survécu après le premier épisode et le taux de décès lors d'une récidive était d'environ 20 % (71).

Il n'y a pas de facteurs pronostiques clairement établis, bien qu'il ait été noté dans la cohorte sus-citée que le taux d'hémoglobine fœtale à 6 mois de vie était significativement plus bas ($p < 0,05$) chez les enfants secondairement victimes de séquestration splénique aiguë (71).

La survenue d'un épisode est souvent associée à une infection virale ou bactérienne. Dans la 1re cohorte jamaïcaine citée, 20 % des enfants présentaient un syndrome thoracique aigu concomitant à leur séquestration (69).

— *Manifestations cliniques*

Les manifestations cliniques habituelles sont une asthénie brutale, une pâleur, une tachycardie, une tachypnée et un ballonnement abdominal.

— *Traitement de la séquestration splénique aiguë*

Le traitement de la séquestration splénique aiguë vise à corriger en urgence l'hypovolémie et l'anémie par la transfusion sanguine. La séquestration splénique aiguë est une complication qui peut être fatale en quelques heures, ce qui en fait donc une urgence qui peut justifier une transfusion en sang O négatif.
Après transfusion, les globules rouges séquestrés par la rate sont remobilisés, la splénomégalie régresse et le taux d'hémoglobine s'élève, à un taux généralement supérieur au taux prévu. Le volume transfusé a donc pour objectif de ne pas dépasser un taux plasmatique d'hémoglobine post-transfusionnel de 11 g/dl (ou un hématocrite de 36 %).

— *Prévention des récidives*

Le risque de survenue d'une récidive conditionne la prise en charge ultérieure. Celle-ci peut reposer sur la surveillance seule, la transfusion chronique ou la splénectomie. Les indications de ces différentes modalités de surveillance ne sont pas clairement définies car les questions suivantes restent sans réponse :

- la splénectomie augmente-t-elle le risque d'infection invasive par opposition à l'asplénie dite fonctionnelle ?
- la splénectomie partielle permet-elle de garder une fonction splénique résiduelle ?
- la transfusion chronique restaure-t-elle la fonction splénique ?
- la transfusion chronique retarde-t-elle l'infarcissement splénique ?

Surveillance

Selon le NIH, compte tenu du risque létal lié à une récidive, les enfants qui ont présenté un épisode de séquestration splénique aiguë doivent faire l'objet d'une surveillance médicale étroite.

Transfusion chronique

Onze enfants (72) qui présentaient une séquestration splénique subaiguë ont été traités par un programme de transfusion chronique à court terme (de 1 à 3 ans). Sept patients ont eu une récidive après l'arrêt du programme vers l'âge de 5 ans et ont eu par conséquent une splénectomie. Il n'y a pas eu de décès. Les auteurs de la publication de cette série de cas ont conclu que le gain de temps obtenu grâce à ce programme était bénéfique en termes de réduction du risque de récidive et permettait une restauration temporaire de la fonction splénique.

Une autre étude chez un groupe de 23 enfants drépanocytaires SS issus de la cohorte américaine déjà citée (70) a comparé la transfusion chronique à court terme chez 12 enfants avec une simple surveillance chez 7 enfants et la splénectomie immédiate chez 4 enfants. Malgré la baisse de l'hémoglobine S en dessous du seuil de 30 % chez les enfants chroniquement transfusés, le risque de récidive de séquestration splénique n'était pas modifié par la transfusion (7 des 10 patients évaluables ont présenté une récidive pendant ou très rapidement après la fin du régime transfusionnel, 4 des 7 patients surveillés ont eu une récidive de séquestration). Au total, 61 % des enfants ont été splénectomisés. Les auteurs concluaient que la transfusion à court terme était peu bénéfique.

Dans la cohorte jamaïcaine de Topley *et al*. (71) déjà citée, il a été rapporté qu'un tiers des patients développaient un hypersplénisme après un épisode de séquestration splénique. Une des conclusions des auteurs est que la transfusion chronique pourrait ne faire que retarder les épisodes de séquestration à un âge plus tardif et ne permettait pas de restaurer la fonction splénique.

Splénectomie

Une revue systématique de la *Cochrane Collaboration* (73) a évalué si la splénectomie (totale ou partielle) dans la prévention de la séquestration splénique aiguë chez les patients drépanocytaires améliorait la survie et diminuait la morbidité en comparaison à un traitement par transfusion chronique. En pratique, il n'a été retrouvé aucune étude contrôlée randomisée étudiant la place de la splénectomie dans cette indication. Les auteurs ont conclu que la splénectomie totale prévient la récidive de séquestration splénique aiguë et que la splénectomie partielle pourrait prévenir le risque de récidive mais qu'il n'y a aucun argument permettant de penser que la splénectomie, comparée à la transfusion chronique, améliore la survie ou diminue la morbidité.

Une analyse rétrospective conduite par Wright *et al.* (74) portant sur 130 patients jamaïcains drépanocytaires SS traités par splénectomie (46 pour des récidives) appariés sur l'âge, le sexe et la durée du suivi à un groupe contrôle ne retrouvait pas de différence en termes de mortalité ou d'épisodes bactériémiques. Les crises douloureuses et les épisodes de syndrome thoracique aigu étaient plus fréquents dans le groupe splénectomisé. Les auteurs concluaient que la splénectomie n'entraîne pas un risque accru d'infection bactérienne ou de mortalité et par conséquent ne devrait pas être différée sauf contre-indication.

La splénectomie partielle est recommandée par le NIH pour les enfants présentant des récidives de séquestration splénique aiguë comme un moyen de prévention des récidives tout en maintenant une fonction splénique résiduelle. Cependant, le NIH mentionne qu'un décès par sepsis a été décrit chez un enfant dans le cadre de cette approche préventive (1).

Si une splénectomie est indiquée, une préparation transfusionnelle est recommandée, comme avant toute anesthésie générale (cf. § VI).

Conclusion

Les données de la littérature sur les meilleures modalités de prévention de la récidive de la séquestration splénique aiguë sont contradictoires.
Grover et Wethers (75) ont proposé une année ou plus de transfusion pour l'enfant de moins de 3 ans présentant une séquestration splénique aiguë et ont préconisé la splénectomie après le premier épisode de séquestration chez l'enfant de plus de 5 ans.
Selon le groupe de travail, après le 2e épisode, un programme transfusionnel (transfusions simples mensuelles) est recommandé jusqu'à l'âge où la splénectomie pourra être proposée (au minimum 2 ans).

— *Éducation des parents*

Un programme d'éducation parentale a été mis en place en Jamaïque (69) pour faciliter le diagnostic précoce de séquestration splénique aiguë. Ce programme qui concernait plus de 300 enfants drépanocytaires SS a conduit à une augmentation de l'incidence de la séquestration splénique aiguë de 4,6 à 11,3/100 patients-années, ce qui traduit la prise de conscience du problème. Dans le même temps la mortalité chutait de 29,4/100 événements à 3,1/100, une diminution spectaculaire résultant d'une meilleure prise en charge médicale et d'un diagnostic précoce.
Il est donc impératif que les parents sachent :

- suspecter le diagnostic d'une anémie aiguë chez leur enfant (pâleur, fatigue et altération de l'état général apparues brutalement) ;
- rechercher, soit une augmentation brutale de volume de la rate s'ils y sont entraînés, soit une augmentation du volume de l'abdomen devant des signes d'anémie aiguë,

et qu'ils consultent en urgence dès la survenue de ces signes.

V.4.2. L'érythroblastopénie aiguë

Du fait de la durée de vie réduite des globules rouges dans la drépanocytose, une suppression de l'érythropoïèse même brève peut entraîner une anémie sévère. L'érythroblastopénie aiguë transitoire est généralement précédée ou associée à un état fébrile. La nature infectieuse de l'érythroblastopénie aiguë est souvent attestée par la survenue en quelques jours de cas similaires dans des familles quand plusieurs sujets sont atteints d'anémie hémolytique (1).

— *Rôle de l'érythrovirus (parvovirus) B 19*

Soixante-dix à 100 % des cas d'érythroblastopénie aiguë transitoire sont causés par l'érythrovirus B 19 également responsable du mégalérythème épidémique ou 5e maladie. L'incidence chez l'enfant drépanocytaire a été récemment évaluée à 11,3 pour 100 patients-années et 47 % des 633 patients de la cohorte étaient infectés avant l'âge de 10 ans (76). L'aplasie est la conséquence directe du virus sur les précurseurs érythroïdes, bien que d'autres progéniteurs puissent être également affectés.

— *Manifestations cliniques*

Les manifestations cliniques habituelles associent des céphalées, une asthénie, une dyspnée et une aggravation de l'anémie avec une baisse du nombre des réticulocytes < 1 % ou 10 000/µl. L'affection peut également s'accompagner de

fièvre, de signes d'infection respiratoire ou gastro-intestinale. Les signes cutanés sont caractéristiquement absents chez l'enfant drépanocytaire. La réticulocytopénie débute en moyenne 5 jours après les premiers symptômes et dure de 7 à 10 jours. L'aggravation de l'anémie débute rapidement après le début de la réticulopénie. Le taux d'hémoglobine a pu atteindre un nadir moyen de 3,9 g/dl dans une série de 62 cas d'enfants drépanocytaires (77).
Les patients vus en phase de convalescence peuvent être considérés à tort comme ayant une hyperhémolyse du fait d'une aggravation de l'anémie avec hyper-réticulocytose. Le diagnostic d'infection à érythrovirus B 19 peut cependant être fait sur l'augmentation du taux des IgM sériques. Vingt pour cent des patients séropositifs pour l'érythrovirus B 19 ont eu une infection silencieuse sans anémie aiguë sévère. Au décours, la production d'IgG spécifiques de l'érythrovirus B 19 confère une immunité durable sans doute à vie. Selon les auteurs de la série de cas déjà citée, aucun cas de récidive d'infection à érythrovirus B 19 chez l'enfant n'a été rapporté dans la littérature (77).
La guérison s'accompagne d'une production massive de jeunes globules rouges nucléés. Bien que la majorité des adultes soient immunisée vis-à-vis de l'érythrovirus B 19, le personnel hospitalier au contact de patients présentant une érythroblastopénie aiguë transitoire sont à haut risque de mégalérythème épidémique nosocomial.
Des précautions d'isolement sont nécessaires pour les femmes enceintes si une infection à érythrovirus B 19 est suspectée du fait du risque d'*hydrops fetalis* et de mort *in utero,* notamment au cours du 2e trimestre de grossesse.
Du fait de la très forte contagiosité de l'érythrovirus B 19, la fratrie et les sujets en contact avec le patient infecté doivent être attentivement surveillés pendant une quinzaine de jours dans la crainte de survenue chez eux d'une érythroblastopénie.

— *Traitement*

Il n'existe pas d'étude dans la littérature traitant de la prise en charge de l'érythroblastopénie aiguë transitoire chez l'enfant drépanocytaire. Bien que la guérison soit généralement spontanée, une transfusion sanguine est indiquée dans la majorité des cas. En cas de réticulocytose débutante, la transfusion peut être évitée. Dans la série de cas déjà citée, sur 62 enfants drépanocytaires avec une érythroblastopénie aiguë transitoire (77), 87 % ont nécessité une transfusion sanguine.
Depuis une dizaine d'année, il apparaît qu'un certain nombre de complications liées à l'érythrovirus B 19 peuvent survenir chez le patient drépanocytaire. Dans une étude américaine de 2004 (76) portant sur 633 patients drépanocytaires, 19,1 % des épisodes d'érythroblastopénie aiguë transitoire liée à l'érythrovirus B 19 étaient associés à un épisode de séquestration splénique aiguë et 11,8 % à un syndrome thoracique aigu. Le traitement est alors le traitement de ces complications.

V.5. Complications osseuses et ostéo-articulaires

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1), adaptées par le groupe de travail.

Les manifestations musculo-squelettiques de la drépanocytose sont fréquentes et sont responsables d'une morbidité importante. Trois types de facteurs peuvent expliquer la survenus de ces manifestations :

- l'hyperplasie médullaire à l'origine d'une hypertrophie et d'une distorsion osseuse, notamment au niveau du crâne, des os longs et des vertèbres ;

- les crises vaso-occlusives conduisant à l'infarcissement de l'os métaphysaire, diaphysaire et juxta-articulaire ;
- l'infection bactérienne hématogène aboutissant à l'ostéomyélite et/ou l'arthrite septique.

V.5.1. L'hyperplasie médullaire osseuse

L'anémie hémolytique chronique dans la drépanocytose entraîne une hyperplasie médullaire osseuse. La prolifération cellulaire dans l'espace médullaire conduit à une déformation osseuse, notamment du crâne où l'os trabéculaire s'oriente de manière radiale, conduisant à une classique image en brosse. La distance entre la table interne et externe de l'os s'accroît, aboutissant à des bosses frontales. Les troubles de croissance mandibulaire peuvent entraîner une protrusion des incisives avec trouble de l'articulé dentaire.

Au niveau des os longs, il peut exister une ostéopénie prédisposant aux fractures pathologiques. Au niveau des corps vertébraux il existe un risque potentiel de tassement vertébral avec déformation secondaire cyphotique. La protrusion acétabulaire peut toucher la hanche de façon unie ou bilatérale et est attribuée à l'ostéopénie et à l'hyperplasie médullaire.

V.5.2. Les crises vaso-occlusives

— *Syndrome pied-main ou dactylite*

Le syndrome pied-main ou dactylite est un phénomène limité touchant le nourrisson et le jeune enfant. Il peut toucher une ou plusieurs extrémités simultanément. Il se présente comme un tableau douloureux touchant les métacarpes, les métatarses ou les phalanges des mains ou des pieds. Typiquement il existe un œdème du dos des mains ou des pieds qui s'étend aux doigts ou aux orteils. La radiographie peut montrer un décollement périosté et un aspect « grignoté » de l'os. L'évolution est habituellement simple en 1 à 2 semaines sans séquelles. Les parents doivent être rassurés et le traitement est symptomatique basé sur une hyperhydratation et une analgésie adéquate. L'antibiothérapie, la transfusion ou d'autres traitements ne sont pas nécessaires. Bien que rare, l'infection doit être envisagée si l'évolution n'est pas favorable.

— *Infarctus métaphysaires et diaphysaires*

Les os et les articulations sont le siège principal des crises vaso-occlusives. L'hypothèse évoquée est la relative hypoxie dans les sinusoïdes de l'espace médullaire qui prédispose à la falciformation érythrocytaire et à la thrombose. L'infarcissement brutal conduit à des symptômes aigus qu'il faut distinguer de ceux liés à une infection bactérienne. L'infarcissement peut toucher n'importe quel os mais certains sites sont plus fréquemment atteints comme le rachis, les os longs et le bassin. L'infarctus vertébral peut aboutir au tassement. Les os longs les plus touchés sont dans l'ordre : l'humérus, le tibia et le fémur. Le segment distal est le plus souvent atteint.

Un œdème, une rougeur et une sensibilité ainsi qu'une diminution de la mobilité de l'articulation adjacente sont les principaux signes locaux d'infarctus osseux. Par opposition à l'ostéomyélite, la fièvre est généralement absente ou modérée et les données de l'hémogramme ne sont pas contributives. L'aspiration osseuse à visée bactériologique (qui n'est pas pratiquée dans cette indication) reste stérile. La radiographie osseuse est normale à la phase aiguë. À la phase de cicatrisation, un remodelage osseux se produit et la radiographie peut montrer un épaississement

cortical. Les séquelles sont minimes dans les atteintes diaphysaires et métaphysaires des os longs.
Le diagnostic différentiel entre infarctus osseux et ostéomyélite est difficile, ce qui impose une surveillance attentive. Les hémocultures et les hémogrammes sont à répéter jusqu'à la confirmation diagnostique. Il n'est pas recommandé de pratiquer des examens d'imagerie en première intention.
Le traitement de l'infarctus métaphysaire ou diaphysaire est celui de la crise vaso-occlusive (cf. § V.1).

— *Ostéonécrose*

La nécrose ischémique de l'os juxta-articulaire résulte de la thrombose des vaisseaux endartériaux et peut conduire à une destruction douloureuse de l'articulation adjacente. Elle est évoquée devant des douleurs subaiguës ou chroniques de la hanche ou de l'épaule, sans fièvre. Les têtes fémorales et humérales sont les plus touchées.

L'ostéonécrose de la tête fémorale peut survenir chez tous les variants génotypiques drépanocytaires mais est plus fréquente chez les patients Sβ thalassémique. L'âge moyen au diagnostic varie en fonction du génotype. Chez les patients Sβ thalassémiques, l'âge moyen est de 28 ans, il est de 36 ans chez les patients SS et de 40 chez les patients SC.
La radiographie ou l'IRM permettent de confirmer le diagnostic.

L'histoire naturelle d'une hanche symptomatique traitée de manière conservatrice varie en fonction de l'âge de survenue. Chez l'enfant de moins de 12 ans chez qui le squelette est immature, le traitement symptomatique associant antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens permet habituellement la guérison avec remodelage de l'épiphyse de façon comparable à ce qui est observé dans la maladie de Legg-Perthes-Calves. En France, chez l'enfant, la mise en décharge de l'articulation est discutée. Les autres modalités de traitement possibles sont à discuter après avis orthopédique.

Par opposition, le traitement conservateur de l'ostéonécrose à la fin de l'adolescence ou à l'âge adulte aboutit le plus souvent à un échec. L'aplatissement puis l'écrasement de la tête fémorale conduisent à la dégénérescence arthrosique de la hanche. Le recours à des techniques chirurgicales préservant la hanche comme la décompression ou l'ostéotomie pratiquées avant le stade d'écrasement a été rapporté mais reste anecdotique. À ce jour, il n'existe aucune étude prospective contrôlée chez le patient drépanocytaire permettant d'évaluer l'efficacité et la sûreté de ces techniques.
L'arthroplastie de hanche est réservée aux patients qui ont une maladie évoluée et symptomatique. Dans les études récentes reprises dans les recommandations du NIH (1), les patients ont bénéficié de nouvelles techniques chirurgicales comme les prothèses sans ciment et d'une prise en charge périopératoire améliorée. Ces études rapportent des taux d'infection plus bas, des risques de réintervention moins élevés, et moins d'arthroplasties de sauvetage. Malgré ces résultats encourageants, les orthopédistes continuent de réserver l'arthroplastie par prothèse aux patients chez lesquels toutes les autres mesures ont été des échecs.

L'ostéonécrose de la tête humérale survient fréquemment dans la drépanocytose, notamment chez les patients qui ont une atteinte fémorale. Dans une étude française (78) portant sur 110 patients drépanocytaires adultes ayant à

l'interrogatoire un antécédent d'ostéonécrose de l'épaule dans l'enfance, des séquelles étaient retrouvées dans 48 % des cas. Le traitement de l'ostéonécrose humérale symptomatique est le même que celui de la tête fémorale mais comme les forces de pression sur cette articulation sont moindres, la morbidité est plus faible.

V.5.3. Infection hématogène

— *Ostéomyélite*

Les bactéries véhiculées par voie sanguine peuvent proliférer dans les sinusoïdes médullaires où le flux sanguin est ralenti. L'os infarci peut jouer un rôle d'environnement favorable pour l'infection bactérienne et la susceptibilité à l'infection pourrait être augmentée par une réponse immunitaire diminuée dans la drépanocytose. La prévalence de l'ostéomyélite est variable. Elle peut être rare ou bien élevée jusqu'à 61 % dans certaines séries reprises par les recommandations du NIH (1). Selon ces recommandations, la prédisposition à l'ostéomyélite à salmonelles est bien connue chez les patients drépanocytaires

La difficulté diagnostique entre la crise vaso-occlusive osseuse liée à un infarctus osseux et l'ostéomyélite a déjà été soulignée. Bien que l'infarctus osseux soit plus fréquent, la possibilité d'une ostéomyélite doit toujours être envisagée. Les signes inflammatoires locaux comme l'œdème, la chaleur ou la douleur ne sont pas discriminants. La fièvre est généralement plus élevée en cas d'infection. La polynucléose est habituelle au cours de la drépanocytose et une hyperleucocytose majorée peut se voir dans les deux tableaux. La polynucléose neutrophile est cependant plus l'apanage de l'infection. Des hémocultures positives sont fréquentes au cours de l'ostéomyélite et la culture positive de l'aspiration osseuse affirme le diagnostic.
La répétition d'hémocultures et d'hémogrammes est donc recommandée. La radiographie standard précoce est habituellement non contributive et peut montrer un œdème des parties molles.
Les indications de l'aspiration osseuse en France sont la constatation d'un abcès ou d'un épanchement sous-périosté (cf. § V.5.4).
Pour la prise en charge d'une ostéomyélite, la collaboration avec les orthopédistes est indispensable. Le traitement antibiotique par voie veineuse adapté au germe et à son profil de sensibilité est institué pour une durée de 4 à 6 semaines selon la gravité et le site d'infection. En l'absence de germes, l'association céfotaxime ou ceftriaxone et fosfomycine est recommandée pour être efficace sur les principaux germes habituellement en cause (salmonelles, *Staphylococcus aureus*, pneumocoques).
En cas de destruction osseuse, la mise en décharge et la pose d'un plâtre sont parfois nécessaires. L'infection chronique non diagnostiquée évolue vers l'extension.
Un traitement antalgique associé est toujours nécessaire (cf. § V.1.).

— *Arthrite septique*

L'arthrite septique peut être secondaire à la dissémination bactérienne par voie hématogène ou à partir d'un foyer osseux adjacent. Les manifestations cliniques classiques en sont des signes locaux marqués : douleur sévère, gonflement articulaire, chaleur locale, associés à une limitation de la mobilité articulaire. L'arthrite septique doit être distinguée des autres arthropathies que sont l'infarctus synovial, la synovite avec ostéonécrose contiguë, et la synovite aspécifique qui sont

des manifestations habituellement autolimitées ne progressant pas vers la chondrolyse, sauf en cas d'épanchement articulaire abondant.
En cas de suspicion d'arthrite septique, des hémocultures et des hémogrammes répétés sont recommandés. L'échographie articulaire est à discuter au cas par cas en milieu orthopédique (cf. § V.5.4). La ponction articulaire est systématiquement recommandée devant un épanchement articulaire initialement fébrile. L'indication de l'imagerie conventionnelle ou de l'imagerie par résonance magnétique est réservée à l'identification des autres causes d'arthropathies une fois le diagnostic d'infection éliminé par ponction articulaire (cf. § V.5.4).
La prise en charge d'une arthrite septique fait appel à une collaboration indispensable avec les orthopédistes.
Le drainage chirurgical reste le plus sûr moyen de laver la cavité articulaire complètement en libérant d'éventuelles cloisons qui pourraient secondairement faire le lit d'une infection chronique et d'une destruction articulaire. Une antibiothérapie intraveineuse doit être administrée et une immobilisation articulaire de courte durée mise en place, suivie d'une kinésithérapie de mobilisation. Un traitement antalgique associé est toujours nécessaire (cf. § V.1).

V.5.4. Imagerie de l'os et des articulations

La radiographie standard permet de visualiser les modifications osseuses de l'os au cours de l'infarctus osseux ou de l'ostéomyélite. Cependant ces modifications n'interviennent pas au stade précoce de sorte que l'utilité de la radiographie est limitée au stade diagnostique. La radiographie visualise les anomalies liées à l'hyperplasie médullaire, au remodelage osseux et aux troubles de croissance.
La scintigraphie osseuse n'est pas spécifique et ne différencie pas l'infarctus de l'infection. Au niveau médullaire cependant, il existe au cours des premières heures une hyperfixation au cours de l'infection contrastant avec une hypofixation dans l'infarctus. En pratique clinique cet examen est cependant de faible utilité car les enfants ne sont pas vus aussi précocement.
L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'échographie peuvent être utiles au stade aigu. L'échographie peut mettre en évidence des lésions des parties molles comme un abcès. Une étude prospective (79) portant sur 38 épisodes d'ostéomyélite suspectée a évalué la sensibilité et la spécificité de l'échographie des parties molles et concluait que la constatation d'un abcès sous-périosté de plus de 4 mm était statistiquement significative pour le diagnostic d'ostéomyélite.
Pour le groupe de travail, l'indication de ces examens radiologiques est idéalement discutée avec les othopédistes.

V.6. Accident vasculaire cérébral

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1) et complété par les données de l'ouvrage collectif français de 2003 déjà cité (3) ainsi que par les données de l'étude STOP (80,81).

L'accident vasculaire cérébral (AVC) constitue l'une des complications les plus redoutées de la drépanocytose. L'infarctus cérébral touche près de 10 % des enfants drépanocytaires SS. L'étude de cohorte CSSCD (*Cooperative Study of Sickle Cell Disease*) (82) a montré que l'incidence du 1er AVC pendant l'étude chez les patients de 1 à 19 ans était significativement augmentée chez les patients SS par rapport aux patients SC et Sβ thalassémiques (4 fois supérieure chez les patients SS comparés aux patients SC). Dans cette cohorte, il a également été montré que des lésions ischémiques infracliniques ou silencieuses étaient présentes

chez 13 % des patients asymptomatiques et que le risque d'AVC est augmenté chez ces patients (1).

La plupart des données disponibles sur la prévention de l'AVC concernent les patients SS (1). C'est pourquoi les recommandations concernant la prévention primaire de l'AVC s'appliquent pour le moment aux seuls patients SS. Les recommandations de traitement pour les patients symptomatiques ou pour la prévention de la récidive de l'AVC s'appliquent en revanche à tous les patients drépanocytaires.

V.6.1. Étiologie et physiopathologie

La lésion anatomopathologique centrale est représentée par une endartérite oblitérante fibreuse faisant avant tout de la drépanocytose une maladie rhéologique, une vasculopathie entraînant des sténoses artérielles cérébrales progressives. L'obstruction artérielle touche dans 40 % des cas les gros vaisseaux avec des occlusions souvent multiples : carotides internes dans leur segment distal, sylviennes et cérébrales antérieures dans leur segment proximal. Ces occlusions artérielles plus ou moins complètes peuvent entraîner la création d'une circulation locale de suppléance, avec développement de petites collatérales voire de néo-vaisseaux réalisant l'aspect de *moya-moya* (83).
L'occlusion vasculaire est un phénomène complexe et multifactoriel qui se produit dans un climat de modifications hémodynamiques réactionnelles à l'anémie chronique auxquelles viennent s'ajouter des troubles complexes de l'hémostase, au sens large du terme, et qui vont favoriser la survenue d'une thrombose au niveau des lésions endartéritiques cérébrales, complétant ainsi l'occlusion vasculaire (83).

V.6.2. Dépistage des enfants à risque de survenue d'AVC

Selon les recommandations du NIH (1), l'échographie-Doppler transcrânienne a clairement démontré son rôle dans le dépistage des enfants à risque.
L'échographie-Doppler transcrânienne est une technique basée sur la mesure de la vitesse sanguine dans les troncs artériels intracrâniens. L'augmentation de la vitesse dans une ou plusieurs artères cérébrales indique un rétrécissement de la lumière artérielle et a été démontrée comme étant un bon indicateur de risque d'AVC (83).
Un certain nombre d'autres approches ont été utilisées pour identifier les enfants à risque.

L'étude prospective de la cohorte du CSSCD (82), déjà citée, avait mis en évidence 5 facteurs de risque : antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT), faible taux d'hémoglobine de base, syndrome thoracique aigu récent, syndromes thoraciques aigus répétés, pression artérielle élevée.

L'étude plus particulière de la cohorte néonatale incluse dans l'étude CSSCD (56) avait mis en évidence que 3 événements précoces, survenant dans les 2 premières années de vie, étaient des facteurs prédictifs indépendants d'une évolution sévère de la drépanocytose, définie par le décès, la survenue d'un AVC, des épisodes douloureux fréquents ou des syndromes thoraciques récidivants :

- un épisode de dactylite : risque relatif (RR) : 2,55 - intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) : 1,39-4,67 ;
- l'anémie (taux d'hémoglobine plasmatique < 7 g/dl) : RR : 2,47, IC 95 % : 1,14-5,53 ;

- une hyperleucocytose : RR : 1,80, IC 95 % : 1,05-3,09.

En France, il existe un accord professionnel pour recommander d'évaluer annuellement le risque d'accident vasculaire cérébral grâce à l'échographie-Doppler transcrânienne à partir de l'âge de 12-18 mois.

V.6.3. Prévention de l'AVC chez les enfants drépanocytaires à risque

Selon une revue systématique de la *Cochrane Collaboration* (80), l'attention a surtout été portée sur la prévention de la récidive de l'AVC du fait de la méconnaissance à ce jour des facteurs de risque prédictifs d'AVC. Au fur et à mesure que les données sur les facteurs prédictifs émergent, la prévention de la survenue d'un AVC se développe, basée sur le dépistage par l'échographie-Doppler transcrânienne.

— *Prévention de la survenue de l'AVC*

La revue de la *Cochrane Collaboration* déjà citée (80) a évalué les risques et bénéfices d'un programme de transfusion chronique dans la prévention de l'AVC chez l'enfant et l'adolescent drépanocytaire SS. La transfusion sanguine, en diminuant la concentration d'HbS, peut réduire le risque de vaso-occlusion et d'anémie tout en augmentant le transport d'oxygène, ce qui explique la mise en place d'un tel programme dans l'objectif de prévenir l'AVC.

Les objectifs de la revue étaient de déterminer si la transfusion sanguine :
- diminuait la survenue d'AVC (prévention primaire) ;
- diminuait la récidive d'AVC (prévention secondaire) ;
- réduisait la mortalité ;
- réduisait les autres complications de la drépanocytose : crises vaso-occlusives, syndrome thoracique aigu, séquestration splénique ;
- était associée à des effets indésirables ou à des coûts inacceptables.

Tous les essais randomisés comparant un régime de transfusion chronique à d'autres régimes transfusionnels ou à l'absence de traitement ont été inclus.

Une seule étude a été sélectionnée par la *Cochrane Collaboration* : l'étude STOP 1998 (81).
Dans cette étude, étaient exclus du dépistage par échographie-Doppler transcrânienne les enfants et les adolescents ayant des antécédents d'AVC ou de greffe de moelle osseuse, une indication ou une contre-indication à la transfusion, une infection par le VIH, une grossesse en cours, un traitement anticonvulsivant ou un taux de ferritine sanguin > 500 µg/l.

Sur les 1 934 enfants et adolescents ayant bénéficié d'une échographie-Doppler transcrânienne, 206 ont été dépistés comme étant à risque d'AVC sur la base d'un examen anormal à deux reprises. Soixante-seize patients ont été exclus (inéligibilité, refus ou doute sur la compliance) et 130 enfants et adolescents drépanocytaires ont été randomisés en 2 groupes soumis l'un à un programme transfusionnel, l'autre à une surveillance habituelle. Le programme transfusionnel, pour 63 patients, avait comme objectif de maintenir une hémoglobine S en dessous de 30 %.
Les groupes n'étaient pas différents en termes d'âge, de sexe, de vitesses au niveau des flux cérébraux ou de données hématologiques en dehors du taux moyen

d'hémoglobine ou du taux moyen d'hématocrite qui étaient statistiquement différents :

- hémoglobine : 7,2 g/dl+/- 0,8 (écart-type) dans le groupe transfusé contre 7,6 g/dl+/- 0,7 dans le groupe contrôle (p = 0,001) ;
- hématocrite 20,4 % +/- 2,4 dans le groupe transfusé contre 21,7 % +/- 2,1 dans le groupe contrôle (p = 0,002).

En outre, le groupe contrôle présentait plus de lésions à l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (25/65) que le groupe transfusé (19/62) mais cette différence n'était pas statistiquement significative.
Dix patients du groupe transfusé ont arrêté l'étude (non compliance, inéligibilité, allo-immunisation ou autres raisons). Deux patients du groupe contrôle ont intégré le groupe transfusé, l'un pour hématome intracérébral subaigu au 2^{e} jour de l'étude, l'autre pour le traitement d'ulcères de jambes.
Dans le groupe transfusé ;

- 63 % ont eu une transfusion simple ;
- 12 % un échange transfusionnel ;
- et 25 % une combinaison des deux.

En moyenne les patients étaient transfusés tous les 25 jours.
Un groupe de 4 neurologues, experts en accidents vasculaires cérébraux de l'enfant et de l'adulte, a jugé en aveugle si un événement pouvait être considéré comme un AVC.

L'essai initialement prévu pour durer 30 mois a été suspendu 16 mois plus tôt lorsqu'une diminution de l'incidence des AVC de près de 92 % a été constatée dans le groupe transfusé. Le suivi total à la fin de l'étude était de 2 550 mois avec une médiane à 21,1 mois et une moyenne de 19,6 +/- 6,5 mois.
Aucun patient n'est décédé en cours d'étude.
Sur les 29 AVC suspectés, 12 ont été confirmés par le panel d'experts (10 infarctus cérébraux et un hématome intracérébral dans le groupe contrôle par opposition à un infarctus cérébral dans le groupe transfusé : RR : 0,1 - IC 95 % : 0,01-0,73).
Du fait de l'arrêt prématuré de l'étude, les deux groupes ont eu des périodes de suivi différentes avec un total de 1 229 mois dans le groupe contrôle contre 1 321 mois dans le groupe transfusé. Le taux d'AVC par patient-année de suivi était de 0,107 dans le groupe contrôle contre 0,0009 dans le groupe transfusé. La réduction du risque relatif d'AVC était de 90 % dans le groupe transfusé.
Les complications dans le groupe transfusé étaient de 10 allo-immunisations, 15 réactions secondaires modérées. Aucune infection liée à la transfusion n'a été constatée. La surcharge en fer s'est développée plus vite que prévu avec une ferritinémie moyenne à 1 804 +/- 773 ng/ml à 12 mois et 2 509+/- 914 ng/ml à 24 mois.
Au début de l'étude, 18 des 56 patients du groupe transfusé et 29 des 71 patients du groupe contrôle avaient eu un infarctus cérébral infraclinique. Durant l'étude un seul enfant du groupe transfusé a présenté un infarctus silencieux contre 11 dans le groupe contrôle et la différence était statistiquement significative avec un *odds-ratio* (OR) à 0,1 (IC 95 % : 0,01-0,79).
Dans le groupe transfusé 4 patients ont présenté un syndrome thoracique aigu contre 14 dans le groupe contrôle (OR : 0,25 - IC 95 % : 0,08-0,81). Le nombre de crises douloureuses était de 11 dans le groupe transfusé contre 13 dans le groupe contrôle ce qui n'est pas statistiquement différent.
Selon les conclusions de la revue de la *Cochrane Collaboration*, l'essai STOP 1 de 1998 a montré une réduction de près de 90 % du risque d'accident vasculaire cérébral chez les enfants et les adolescents à risque traités par transfusions sur une

période moyenne de suivi de 21,1 mois. Selon les auteurs, ces résultats doivent être pris en compte en fonction des risques et des coûts liés à la transfusion chronique (80).

Une étude en cours (STOP 2) évaluant la durée optimale du régime transfusionnel pour la prévention primaire de l'accident vasculaire cérébral chez l'enfant et l'adolescent drépanocytaire de 2 à 18 ans en se basant sur l'échographie-Doppler transcrânienne a été arrêtée 2 ans avant la date de fin des inclusions prévue après l'inclusion de seulement 79 patients. En effet, 14 des 41 patients qui avaient été inclus dans le groupe où les transfusions étaient suspendues ont présenté à nouveau un risque accru d'AVC et 2 ont présenté un AVC avéré, alors qu'aucun patient inclus dans le groupe poursuivant un programme de transfusions chroniques n'a montré d'anomalie à l'échographie-Doppler transcrânienne ou présenté d'AVC (84).

Il est donc recommandé de prévenir la survenue d'un accident vasculaire cérébral chez l'enfant drépanocytaire par un programme transfusionnel en cas de vitesse moyenne du flux sanguin cérébral > 200 cm/s à l'échographie-Doppler transcrânienne annuelle, confirmée lors d'un 2^{e} examen (grade B).
En France, il existe un accord professionnel pour que ce programme soit réalisé par des échanges transfusionnels mensuels (cf. § VI.1)
Une greffe de moelle osseuse peut être proposée 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.

— *Prévention de la récidive de l'AVC*

Aucun essai contrôlé randomisé n'a évalué l'efficacité de la transfusion sanguine dans la prévention de la récidive de l'AVC. Plusieurs études non contrôlées citées par les recommandations du NIH ont montré une réduction des récidives d'AVC sous programme transfusionnel lorsque l'hémoglobine S était maintenue en dessous de 30 % (1). Si la diminution du risque semble importante, il n'en reste pas moins que la récidive reste possible. En cas d'AVC sous programme transfusionnel, une vérification du taux d'hémoglobine S doit être faite mais la recherche de facteurs de risque autres que drépanocytaires ne doit pas être négligée (troubles de la coagulation, déficit en protéine S ou C, syndrome des antiphospholipides, homocystéinémie).

Le groupe de travail recommande de prévenir la récidive de l'accident vasculaire cérébral ischémique par un programme transfusionnel (échanges transfusionnels mensuels).
À ce jour, il n'y a pas de preuves établies dans la littérature pour recommander un arrêt de traitement. Les données de la littérature traitant de la récidive après arrêt de traitement sont en effet contradictoires. Le groupe de travail ne recommande pas l'interruption du programme transfusionnel, du fait du risque élevé de récidives.

L'hydroxyurée n'a pas fait actuellement la preuve de son efficacité comme alternative thérapeutique à la transfusion dans la prévention de la récidive d'AVC. Les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires n'ont pas été étudiés dans cette indication.
Une greffe de moelle osseuse est proposée en cas de donneur intrafamilial HLA compatible.

V.6.4. Accident vasculaire cérébral ischémique ou infarctus cérébral

Les infarctus cérébraux représentent 70 à 80 % des accidents tous âges confondus et s'observent surtout chez les enfants de moins de 15 ans (83). Les symptômes de l'ischémie cérébrale peuvent être une hémiparésie, des troubles visuels ou du langage, des convulsions, des troubles de conscience (1).
Selon le NIH (1), les besoins cérébraux en oxygène sont plus élevés chez l'enfant que chez l'adulte ce qui, associé à l'anémie significative, fait de l'enfant drépanocytaire un sujet à haut risque d'AVC ischémique.

— *AVC constitué*

Selon les recommandations du NIH (1), dès qu'une ischémie cérébrale est suspectée, un bilan exhaustif est recommandé en urgence. Une fois le malade stabilisé, un examen tomodensitométrique cérébral non injecté ou une IRM doit être pratiqué en urgence pour éliminer une origine hémorragique.
Au stade aigu (moins de 3 heures après l'AVC), l'examen tomodensitométrique cérébral peut être négatif ou montrer des signes très discrets. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de voir plus en détail le territoire de l'ischémie et les séquences de diffusion montrent des signaux hyperintenses quelques minutes après le début de l'ischémie. Une évaluation IRM précoce dans les quelques heures à quelques jours est recommandée pour évaluer ces anomalies très précoces, y compris des infarctus silencieux qui ne sont pas vus au scanner, mais cette évaluation ne doit pas différer l'institution du traitement. L'angio-IRM peut montrer une maladie occlusive des gros vaisseaux ou des anévrismes. L'électroencéphalogramme est recommandé s'il existe une suspicion clinique de convulsions.
Pendant la phase subaiguë, un nouveau bilan doit être entrepris pour déterminer la cause de l'AVC. Dans la majorité des cas, l'examen des vaisseaux intracrâniens va montrer une vasculopathie occlusive caractéristique de la drépanocytose. Cependant, d'autres causes ne sont pas à négliger, notamment s'il existe un antécédent de traumatisme crânien ou cervical (hématome sous-dural). En cas d'antécédents de tels traumatismes et si une dissection artérielle est suspectée, une acquisition adéquate est à prévoir au cours de l'IRM.
Les autres étiologies d'AVC, infectieuses, emboliques à point de départ cardiaque ou thrombo-emboliques comme par exemple au cours du syndrome des anti-phospholipides, voire toxiques, doivent également être envisagées, tout particulièrement s'il n'y a pas de signes focaux au premier plan.
Alors que les séquelles déficitaires comme l'hémiparésie ont souvent une évolution favorable, les déficits cognitifs sont souvent significatifs et durables (cf. § III.11.2). Leur évaluation est souvent nécessaire pour orienter la rééducation.

Au stade aigu d'infarctus cérébral le traitement habituel est l'hydratation associée à un geste transfusionnel mais il n'existe pas d'essai contrôlé évaluant ces mesures. La pratique d'un échange transfusionnel par opposition à une transfusion simple est préférée pour éviter le risque d'hyperviscosité sanguine qui peut accompagner une augmentation rapide de l'hématocrite. En France, l'échange transfusionnel est toujours recommandé sauf en cas d'anémie aiguë associée. L'échange transfusionnel a pour but de diminuer l'hémoglobine S en dessous de 30 %. Il faut cependant éviter l'hypotension qui peut aggraver l'ischémie cérébrale.

La fièvre doit être contrôlée car elle majore le métabolisme cérébral. Le traitement doit être conduit en unité de soins intensifs pour une surveillance adéquate. 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. Il n'y a pas de traitement neuroprotecteur ayant fait la preuve de son efficacité dans l'amélioration de la récupération neurologique.

— *Accidents ischémiques transitoires (AIT)*

L'AIT étant un facteur prédictif d'AVC dans tous les cas et notamment dans la drépanocytose, il est recommandé par le NIH (1) que les patients ayant présenté un AIT soient traités en prévention d'une récidive malgré le peu de données disponibles. Le diagnostic est souvent très difficile chez les jeunes enfants et des événements douloureux peuvent souvent mimer un tableau d'hémiparésie ou de paraparésie.
En cas d'AIT avéré ou fortement suspecté et si l'imagerie révèle une vasculopathie cérébrale significative, un programme transfusionnel est recommandé (cf. § V.6.3 et VI.1.2).
Si l'enfant n'a pas bénéficié du dépistage par échographie-Doppler transcrânienne, celui-ci doit être fait et le traitement discuté en fonction des résultats. Si les résultats évoquent un risque cérébral, une prévention par programme transfusionnel peut être mise en œuvre (cf. § V.6.3 et VI.1.2).
Peu de données sont disponibles sur l'efficacité des antiagrégants plaquettaires (aspirine, clodidogrel, et les associations dyprimadole/aspirine) dans l'indication drépanocytose.

V.6.5. Hémorragie intracrânienne

La présentation clinique de l'hémorragie intracrânienne est souvent dramatique, allant de céphalées sévères, vomissements, troubles de conscience jusqu'au coma. Cependant un tableau d'hémiparésie peut aussi être observé, notamment en cas d'hémorragie intraparenchymateuse. Selon le NIH (1), un enfant drépanocytaire présentant un tel tableau nécessite une évaluation rapide et minutieuse pour éliminer une méningite, un sepsis, une hypoxémie, une intoxication ou un trouble métabolique. Un examen tomodensitométrique cérébral sans injection pratiqué en urgence va permettre d'orienter la prise en charge en fonction du territoire hémorragique.

— *Hémorragie sous-arachnoïdienne*

La principale cause d'hémorragie sous-arachnoïdienne est la rupture d'anévrisme. Celui-ci peut ne pas être visualisé par l'examen tomodensitométrique cérébral mais suspecté sur la localisation de l'hémorragie. Une angiographie doit être pratiquée à la recherche d'un anévrisme ou d'une malformation artério-veineuse, particulièrement si une chirurgie est envisagée. L'angio-IRM n'est pas un outil très performant pour la mise en évidence d'anévrismes sauf si des techniques spécifiques d'acquisition sont utilisées.
La prise en charge de l'hémorragie sous-arachnoïdienne est la stabilisation en unité spécialisée neurochirurgicale. Le traitement par clip chirurgical et la résection de malformations artério-veineuses ont été pratiqués avec succès chez des patients drépanocytaires

— *Hémorragie intraparenchymateuse*

Si l'examen tomodensitométrique cérébral précoce montre une hémorragie confinée au parenchyme cérébral, la rupture d'anévrisme est peu probable sauf s'il existe un

saignement sous-arachnoïdien associé. Une malformation artério-veineuse reste possible.
L'hémorragie intraparenchymateuse peut être associée à la vasculopathie cérébrale, notamment en cas de *moya-moya*. Dans certains cas aucune anomalie des vaisseaux ne peut être mise en évidence à l'angiographie. Une évaluation par angio-IRM peut être suffisante s'il n'y a pas d'hémorragie sous-arachnoïdienne associée. Une meilleure évaluation est cependant donnée par l'angiographie conventionnelle.

— *Hémorragie intraventriculaire*

L'hémorragie intraventriculaire est rare mais peut survenir dans le cas d'une rupture de *moya-moya* localisé près d'un ventricule. L'enfant doit être évalué en urgence en neurochirurgie pour la mise en place éventuelle d'un drainage ventriculaire. Après stabilisation, une angiographie conventionnelle doit être pratiquée pour évaluation.

V.7. Priapisme

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des données issues de l'ouvrage collectif français de 2003 déjà cité (3), en particulier pour le protocole de traitement. Il a été complété par les recommandations du NIH (1).

Le priapisme, défini comme une érection douloureuse, prolongée et indépendante de tout désir, est une complication reconnue de la drépanocytose. C'est une manifestation de vaso-occlusion qui entraîne un obstacle au drainage veineux du pénis.
Selon une étude (85) portant sur 98 garçons âgés de 5 à 20 ans, la moyenne d'âge de survenue était de 12 ans et avant l'âge de 20 ans, près de 89 % des patients masculins drépanocytaires avaient eu un ou plusieurs épisodes de priapisme. Le nombre moyen d'épisodes de priapisme était de 15,7 (médiane : 1, écart-type de 1-100) et la durée moyenne d'un épisode était de 125 minutes.

Le priapisme est défini comme prolongé si sa durée est supérieure à 3 heures ou intermittent si sa durée est inférieure à 3 heures et la résolution spontanée ; les épisodes intermittents, cependant, peuvent récidiver et évoluer vers un priapisme prolongé. Le priapisme prolongé est une urgence absolue nécessitant une consultation urologique urgente. Des épisodes récurrents de priapisme peuvent conduire à la fibrose et l'impuissance malgré un traitement adéquat.

V.7.1. Information, éducation thérapeutique et aspect psychosocial

Dans l'étude citée précédemment (85), seuls 7 % des garçons drépanocytaires n'ayant jamais eu de priapisme connaissaient cette complication. Sur les 98 garçons interrogés, 6 avaient eu un ou plusieurs épisodes de priapisme mais n'avaient pas osé en parler. Ceci souligne l'importance d'une information précoce et systématique pour que les garçons et jeunes hommes sachent recourir à une consultation médicale pour permettre, outre le traitment antalgique, la préservation de la fonction érectile ultérieure.

Il est donc recommandé que les parents de garçons, puis l'enfant lui-même, soient :
- prévenus de la possible survenue d'un priapisme dès l'enfance ;
- informés de la nécessité d'une hospitalisation si le priapisme ne cède pas, d'autant plus que le début est souvent nocturne ;

- éduqués à éviter les facteurs déclenchants (vessie pleine, manque de sommeil, coucher tardif, activité sexuelle prolongée, infection, traumatisme, prise d'alcool, de drogues illicites, de testostérone ou de psychotropes).

En cas de survenue de plusieurs épisodes un traitement médical préventif peut être proposé (cf. § V.7.4).

V.7.2. Évaluation

L'évaluation d'un patient atteint de priapisme doit débuter par la détermination de l'heure de début de l'épisode ainsi que le facteur favorisant. L'examen physique révèle une verge en érection avec un gland non induré.

V.7.3. Traitement

Le but du traitement est de soulager la douleur, faire cesser l'érection et préserver la fonction érectile ultérieure. Si le traitement est donné dans les 4 à 6 heures, l'érection peut généralement être réduite avec un traitement médical et conservateur. La plupart des articles de la littérature traitent de cas anecdotiques et peu d'études randomisées contrôlées sont disponibles.
En France, un protocole pour l'adulte et l'enfant basé sur un consensus professionnel est appliqué mais il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé ayant validé ce traitement (86). C'est ce protocole qui est repris ci-dessous.

— *Priapisme débutant*

Le patient doit boire abondamment, prendre des antalgiques par voie orale et tenter d'uriner dès que possible. Si le priapisme ne cède pas en 1 heure, une hospitalisation en urgence est recommandée, pour une hydratation intraveineuse et une analgésie (inhalation de MEOPA puis relais par d'autres antalgiques, (cf. §.V.1.4). C'est une urgence absolue. Il est indispensable de mettre l'enfant en confiance pour débuter le traitement spécialisé en milieu chirurgical pédiatrique. Les examens complémentaires recommandés sont ceux prescrits devant une crise vaso-occlusive (cf. § V.1.4). Leur réalisation ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement spécialisé.
Le protocole français (86) propose, si le priapisme dure depuis moins de 3 heures, une injection isolée d'un alpha-agoniste de type étiléfrine (10 mg), sur le bord latéral du corps caverneux, en surveillant la tension artérielle pendant 20 minutes. La détumescence est obtenue après une latence moyenne de 5 minutes.

— *Priapisme de plus de 3 heures*

Selon le protocole français (86), il est recommandé un drainage sans lavage sous anesthésie locale, jusqu'à obtention de sang rouge, associé, après un garrot à la racine de la verge, à une injection intracaverneuse d'étiléfrine (10 mg) ; si la détumescence n'est pas obtenue au bout de 20 minutes, une seconde injection peut être faite.
En cas de détumescence partielle ou de récidive 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/24 h) sans dépasser 1 mg/kg/jour.
Le recours simultané à un échange transfusionnel pour réduire l'hémoglobine S à moins de 30 % peut également être envisagé, notamment si le drainage est un échec. Il n'est pas certain que la transfusion soit comparable à l'échange transfusionnel. La réponse clinique à l'échange transfusionnel est variable et les effets secondaires incluent des céphalées, convulsions voire un œdème aigu

pulmonaire nécessitant une assistance ventilatoire. L'association drépanocytose, priapisme, échange transfusionnel et complications neurologiques a reçu l'appellation anglo-saxonne ASPEN syndrome.
Si l'épisode de priapisme récidive malgré la ponction et l'instillation locale de drogue vaso-active, une anastomose chirurgicale est à discuter avec un urologue expérimenté.
Les complications secondaires du traitement du priapisme incluent l'hémorragie, l'infection, la nécrose cutanée, les lésions de l'urètre, les fistules et l'impuissance. Chez l'adulte, en cas d'impuissance prolongée de plus de 12 mois l'implantation de prothèse pénienne semi-rigide peut être envisagée.

V.7.4. Traitement préventif

Il n'y a pas d'études cliniques permettant de documenter la prévention du priapisme. Selon le protocole français, il est recommandé une surveillance étroite associée à une prescription systématique d'étiléphrine *per os* à la dose de 0,5 mg/kg /j en 1 à 2 prises. Le traitement est à poursuivre au moins 1 mois et peut être arrêté en l'absence de récidive (86).

V.7.5. Traitement des priapismes intermittents

Selon le protocole français, à partir de 2 accès de priapisme intermittents par mois, le traitement par étiléfrine orale est recommandé aux doses indiquées ci-dessus. Il est proposé qu'il soit discontinu et repris uniquement en cas de récidive des accès intermittents. Si les accès se répètent ou répondent mal à l'étiléfrine orale, les auto-injections intracaverneuses par la famille (plus rarement par l'adolescent) sont recommandées (86).
Le priapisme récurrent est fortement associé à la survenue d'une impuissance secondaire et certains protocoles font appel à un programme transfusionnel chronique (pour maintenir l'HbS à moins de 30 %) comme dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral. Selon les recommandations du NIH, ce programme doit être limité en durée (6 à 12 mois) et les patients fréquemment réévalués. Selon le groupe de travail, le recours à un programme transfusionnel est controversé et sera discuté en milieu spécialisé.

V.8. Complications hépato-biliaires

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1), adaptées par le groupe de travail.

Selon ces recommandations, les dysfonctions hépato-biliaires sont des complications fréquentes de la drépanocytose. Malgré de nombreuses publications au cours des 15 dernières années sur les manifestations hépato-biliaires de la drépanocytose, la fréquence et la physiopathologie de ces anomalies demeurent mal élucidées (1).
Les manifestations hépato-biliaires peuvent être séparées en plusieurs catégories selon qu'elles relèvent de l'hémolyse, de l'anémie, des conséquences transfusionnelles, de la falciformation, de la vaso-occlusion ou encore qu'elles soient sans rapport avec la maladie drépanocytaire. Ces complications sont plus fréquentes chez les malades drépanocytaires SS mais surviennent également chez les hétérozygotes composites SC et dans les syndromes Sβ thalassémiques. Toutes les complications hépato-biliaires sont majorées par la surcharge en fer.

V.8.1. Lithiase biliaire et boue biliaire (*biliary sludge*)

L'hémolyse chronique entraîne un catabolisme accru de l'hémoglobine conduisant à une fréquence élevée de calculs pigmentaires. Habituellement, le taux de bilirubine lié à l'hémolyse chez les patients drépanocytaires ne dépasse pas 4 mg/dL avec une fraction conjuguée inférieure à 10 %. La surveillance échographique chez les patients drépanocytaires permet d'estimer le début de survenue de la lithiase vésiculaire dès l'âge de 2 à 4 ans avec une prévalence qui augmente avec le temps. Environ 30 % des patients ont une lithiase vésiculaire à l'âge de 18 ans.
Un trait α thalassémique associé diminuerait l'incidence de la lithiase par le biais d'une moindre hémolyse. L'obstruction complète de la voie biliaire principale est peu fréquente du fait de la petite taille des calculs mais un tableau complet de cholestase peut néanmoins survenir. L'évacuation de la lithiase peut entraîner une pancréatite.

La boue biliaire (*biliary sludge*) est une matière visqueuse mise en évidence à l'échographie abdominale et pourrait être à l'origine de la formation de calculs. La ceftriaxone pourrait favoriser l'apparition de boue biliaire. Dans une série de 35 enfants drépanocytaires chez qui était retrouvée de la boue biliaire à l'échographie abdominale, 65 % avaient une lithiase au terme d'un suivi moyen de 2,1 ans (87). Cependant, d'autres études reprises par les recommandations du NIH ont montré que la boue biliaire était souvent associée à la présence de calculs mais que seule elle n'évoluait pas toujours, au moins à court terme, vers la formation de calculs.
Selon le groupe de travail, la présence de boue biliaire doit conduire à une surveillance échographique semestrielle.

V.8.2. Cholécystite aiguë et chronique

La fièvre, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales sont des symptômes cliniques fréquents dans la drépanocytose qui renvoient à de nombreux diagnostics différentiels hépatiques, gastro-intestinaux, pancréatiques, vertébraux, pulmonaires ou neurologiques. Une évaluation clinique et paraclinique attentive est donc indispensable pour le diagnostic.

Le traitement de la cholécystite aiguë chez le patient drépanocytaire ne diffère pas de celui de la population générale et fait appel aux antibiotiques et au traitement symptomatique habituel avant d'envisager la cholécystectomie au décours de l'épisode aigu.
La décision de cholécystectomie doit s'appuyer sur l'histoire naturelle des complications biliaires chez ces malades. Une cholécystectomie permet de réduire la morbidité de la cholécystite et d'éliminer ce diagnostic en cas de douleur de l'hypochondre droit. Chez les patients asymptomatiques, une attitude conservatrice peut être indiquée d'après les données de la littérature mais ceci reste éminemment controversé.
En France, il existe un accord professionnel pour recommander une cholécystectomie systématique dès la mise en évidence d'une maladie lithiasique même asymptomatique. La voie laparoscopique sur un patient préparé est maintenant la voie d'abord standard.
Toute anesthésie générale prolongée nécessite une préparation transfusionnelle, à discuter avec le médecin spécialiste de la drépanocytose.

V.8.3. Hépatites virales

L'hépatite virale aiguë chez le patient drépanocytaire a une présentation semblable à celle de la population générale avec néanmoins une hyperbilirubinémie plus élevée du fait de l'hémolyse.

Pour l'hépatite B, les études sur la prévalence sérologique reprises dans les recommandations du NIH montrent une disparité très nette de cette prévalence liée à une endémicité du virus et à des pratiques transfusionnelles hautement variables. L'hépatite fulminante survient chez 0,5 % des patients de la population générale et entraîne une mortalité élevée. Le passage à la chronicité est corrélé avec l'âge. La vaccination précoce dans l'enfance est fortement conseillée (1).
Une étude (88) portant sur la réponse post-vaccinale de 150 enfants drépanocytaires a mis en évidence un taux de séroconversion plus bas que la population générale (89 % *versus* 97 %, p = 0,002) conduisant à recommander un contrôle sérologique chez les enfants vaccinés, avec un rappel supplémentaire pour les enfants se révélant séronégatifs.

Les études de prévalence sérologique de l'hépatite C reprises par le NIH indiquent que cette infection est elle aussi très liée aux pratiques transfusionnelles et à la zone d'appartenance géographique. La prévalence de l'hépatite C n'est pas différente chez le patient drépanocytaire par rapport à la population générale. L'hépatite fulminante est inhabituelle, mais l'évolution vers la chronicité et la cirrhose survient dans près de 65 % des cas. Les anomalies hépatiques dans l'hépatite C chronique sont discrètes avec dans 25 % des cas des transaminases à 2 fois la normale. L'évolution cirrhotique peut également toucher le patient drépanocytaire, conduisant à poser, le cas échéant, l'indication de greffe de foie (1).
En France, le dépistage systématique des produits sanguins a considérablement réduit les risques d'hépatite C post-transfusionnelle.

Dans les études reprises par les recommandations du NIH portant sur des patients drépanocytaires présentant une augmentation persistante des transaminases, la biopsie hépatique montre invariablement une hépatite chronique. Les risques de complications de la ponction-biopsie sont accrus chez l'enfant drépanocytaire (1).
Les indications de traitement des hépatites chroniques reposent sur une collaboration étroite avec les hépatologues.

— *Hépatite auto-immune*

Une hépatite auto-immune doit être évoquée devant une augmentation persistante des transaminases et une hypergammaglobulinémie sans argument pour une cause virale. Un programme d'échanges transfusionnels a montré une certaine efficacité chez les patients drépanocytaires adultes. Selon le NIH, un traitement par prednisone et azathioprine pendant 24 mois permet l'induction d'une réponse d'abord clinique puis biochimique et enfin histologique.

V.8.4. Hémochromatose

La surcharge en fer est la conséquence des transfusions itératives bien qu'une hémochromatose génétique puisse également exister. La surcharge en fer peut être mesurée au niveau du foie par des dosages biochimiques (ferritine) ou par imagerie SQUID (*superconducting quantum interference device susceptometer*) qui n'est cependant pas un examen pratiqué en routine. L'imagerie par résonance magnétique compare l'intensité de signal du foie, du pancréas, et de la rate avec

l'intensité de signal du muscle pour détecter la surcharge en fer mais est actuellement en cours d'évaluation pour des mesures quantitatives. La diminution d'intensité de signal au niveau du pancréas est une indication très utile d'hémochromatose. Le taux de ferritine dans le sang peut être très variable et influencé par différents facteurs comme une inflammation, une cytolyse ou un déficit en vitamine C.

L'importance de la surcharge en fer a été illustrée par les résultats de l'étude de suivi des enfants transfusés en prévention de la récidive d'un accident vasculaire cérébral (89). La ferritinémie a été multipliée par 10 après un suivi moyen de 42 mois et cette augmentation était accompagnée d'une multiplication par 8 des transaminases.
Dans une étude portant sur des femmes drépanocytaires enceintes (90) transfusées au cours de leur grossesse, la biopsie hépatique pratiquée au décours d'une intervention chirurgicale a montré que près des 2/3 avaient une accumulation de fer intra-hépatique après avoir reçu en moyenne 13,6 unités globulaires.

Le traitement chélateur standard par voie sous-cutanée permet une chélation satisfaisante du fer en excès. Le problème des difficultés de compliance au traitement reste irrésolu.

V.8.5. Crise vaso-occlusive hépatique

Les complications hépatiques attribuées à l'occlusion vasculaire regroupent une variété de syndromes cliniques pour lesquels les liens entre les présentations cliniques, les données biochimiques et les résultats histologiques demeurent mal compris. Chez ces patients, il existe une augmentation permanente du volume du foie.
La crise hépatique ou RUQ chez les Anglo-Saxons (*Right Upper Quadrant Syndrome* ou syndrome de l'hypochondre droit) comprend une douleur de l'hypochondre droit, une fièvre, un ictère, une augmentation des transaminases et une hépatomégalie. Elle survient dans près de 10 % des cas de crise vaso-occlusive. La diminution rapide des transaminases permet de différencier ce tableau d'une hépatite aiguë virale où la normalisation des transaminases est beaucoup plus lente.
Dans une étude portant sur 30 patients (91), les bilans hépatiques pratiqués au moment d'une crise vaso-occlusive non compliquée puis 4 semaines après montraient un taux de phosphatases alcalines augmenté de 30 % durant la crise. Le taux d'ALAT (alanine amino transférase) était multiplié par 3 et le taux de bilirubine par 2 principalement à cause de la fraction conjuguée.
La douleur de l'hypochondre droit chez le patient drépanocytaire pose donc des difficultés de diagnostic différentiel. L'imagerie est souvent d'un appoint utile dans la démarche diagnostique. Le traitement de la crise vaso-occlusive hépatique est celui de toute crise vaso-occlusive (cf. § V.1.4).

V.8.6. Séquestration hépatique

La séquestration hépatique aiguë, complication rarement diagnostiquée de la crise vaso-occlusive, est caractérisée par une augmentation brutale du volume du foie concomitante d'une diminution du taux d'hémoglobine/hématocrite et d'une augmentation du taux de réticulocytes. Le foie est habituellement gros et mou. Il existe généralement une augmentation de la bilirubine sérique avec une prédominance de la fraction conjuguée et une augmentation inconstante des

phosphatases alcalines. Le taux de transaminases demeure généralement normal ou augmente très modérément. L'imagerie (échographie ou examen tomodensitométrique) montre une simple hépatomégalie. L'histologie met en évidence une dilatation massive des sinusoïdes du foie avec la présence de drépanocytes et une érythro-phagocytose dans les cellules de Küpffer. Une cholestase intra-hépatique avec des bouchons biliaires dans les ductules peut être observée. La récidive est fréquente.
Le traitement symptomatique ou la transfusion simple ou l'échange transfusionnel peuvent amender la séquestration hépatique. Selon les recommandations du NIH, chez un patient, la résolution d'une crise de séquestration hépatique après transfusion simple a abouti à une augmentation rapide du taux d'hémoglobine attestant d'un relargage d'hématies séquestrées dans la circulation systémique. Il en a résulté une hyperviscosité sanguine fatale (1). Ce risque fait actuellement préférer l'échange transfusionnel comme option thérapeutique et nécessite dans tous les cas une surveillance continue.
L'insuffisance hépatique aiguë a été rapportée dans différents cas de nécrose hépatique massive en l'absence de marqueurs d'hépatite virale. L'évolution a pu être toutefois rapidement favorable après traitement par échange transfusionnel.

V.8.7. Cholestase

Des syndromes de cholestase aiguë ou chronique ont été imputés à une grande variété d'entités cliniques chez l'enfant drépanocytaire.
Un tableau de cholestase bénigne a été décrit au cours duquel une augmentation marquée du taux de bilirubine contraste avec des taux normaux de phosphatases alcalines et de transaminases, sans insuffisance hépatique. Les patients sont asymptomatiques en dehors de la présence d'un ictère ou d'un prurit (la fièvre, la douleur abdominale ou les troubles digestifs sont absents). Il a été évoqué une origine médicamenteuse dans certains cas, et la recherche d'auto-anticorps peut parfois aider au diagnostic. L'évolution a été favorable en quelques mois en l'absence de traitement.

Par opposition, la cholestase progressive en l'absence de cirrhose a été rapportée dans un certain nombre de cas chez des patients adultes.

V.9. Complications ophtalmologiques

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1) adaptées par le groupe de travail et des données spécifiques à la pratique française (92).

Les complications vaso-occlusives de la drépanocytose peuvent toucher tous les territoires vasculaires de l'œil avec des conséquences dramatiques pour le pronostic visuel.
Les premières lésions sont habituellement asymptomatiques sur le plan visuel de sorte qu'il est nécessaire qu'un examen ophtalmologique systématique soit pratiqué. L'examen doit comprendre une mesure de l'acuité visuelle, une évaluation de la réactivité pupillaire, un examen attentif de la chambre antérieure au biomicroscope et un examen du fond de l'œil complété sur indication spécialisée par une angiographie à la fluorescéine pour évaluer la rétine périphérique et postérieure. Cet examen ophtalmologique doit être annuel et débuter dès l'âge de 6 ans pour les patients SC et 10 ans pour les patients SS (cf. § III.5.2).

V.9.1. Manifestations cliniques

On distingue les manifestations cliniques ophtalmologiques selon la présence ou l'absence de néovascularisation. Cette distinction est pertinente puisque c'est la présence de néovaisseaux rétiniens qui conditionne l'évolution vers les complications plus graves que sont l'hémorragie vitréenne et le décollement de rétine.

— *Maladie non proliférative*

Les manifestations n'impliquant pas un processus de néovascularisation comprennent les occlusions vasculaires conjonctivales, l'atrophie irienne, les hémorragies rétiniennes, les pigmentations rétiniennes ainsi que d'autres anomalies de la vascularisation rétinienne, maculaire, choroïdienne, ou du disque optique. Ces manifestations sont directement identifiées à l'examen ophtalmologique et sont provoquées par des événements vaso-occlusifs. Elles n'ont que très rarement un retentissement visuel.

— *Maladie proliférative*

La progression vers une néovascularisation implique la croissance de vaisseaux anormaux qui vont entraîner un risque d'hémorragie vitréenne et de décollement de rétine. L'événement déclenchant est probablement l'occlusion artériolaire à la périphérie rétinienne. L'ischémie locale résultant de la répétition d'épisodes vaso-occlusifs artériolaires favoriserait une néo-angiogénèse à travers la production de facteurs de croissance vasculaires endogènes comme le facteur de croissance vasculaire endothélial ou le *basic fibroblast growth factor*.
Goldberg a défini 5 stades de rétinopathie proliférative (93) (cf. *tableau 11*).

Tableau 11. Classification de Goldberg,1971 (93).

Stade I	Occlusions artériolaires périphériques
Stade II	Anastomoses artério-veinulaires
Stade III	Néovascularisations prérétiniennes périphériques
Stade IV	Hémorragies intravitréennes
Stade V	Décollement de rétine

Bien qu'une vaso-occlusion rétinienne ait pu être décrite dès l'âge de 20 mois, la maladie rétinienne au stade clinique s'observe en général entre 15 et 30 ans. La rétinopathie drépanocytaire est plus fréquente dans la forme SC mais reste fréquente dans la forme SS et Sβ thalassémique. De même les études de cohorte reprises par les recommandations du NIH (1) ont pu mettre en évidence que les stades IV et V étaient plus fréquents chez les patients SC que chez les patients SS.
Le diagnostic de rétinopathie proliférative nécessite un examen du fond d'œil par rétinoscopie après cycloplégie (sans sympathomimétiques). L'angiographie rétinienne permet l'évaluation du flux vasculaire. Tout patient drépanocytaire atteint de rétinopathie doit être suivi par un ophtalmologiste spécialisé dans la pathologie rétinienne.

V.9.2. Traitement

Le traitement n'est indiqué qu'en cas de rétinopathie proliférative du fait du risque de perte de vision lié à l'hémorragie et au décollement de rétine. En cas de maladie rétinienne non proliférative, les indications de traitement sont plus discutables du fait du taux élevé de régressions spontanées et de l'absence de progression dans certains cas.

Pour le NIH, un traitement est donc recommandé en cas d'atteinte proliférative bilatérale, d'hémorragie spontanée, d'une néovascularisation importante ou rapidement progressive, ou en cas de perte antérieure de la vision de l'œil controlatéral par attente proliférative.
Le but du traitement précoce est d'induire une régression du tissu néovasculaire avant que l'hémorragie vitréenne et le décollement de rétine ne surviennent. La cryo-application et la photocoagulation au laser argon ont été utilisées pour induire une involution de la néovascularisation. Parmi ces techniques, la photocoagulation au laser argon présente le moins d'effets secondaires.

En cas d'hémorragie vitréenne persistante ou de décollement de rétine une intervention chirurgicale est généralement nécessaire. Bien que les techniques actuelles de microchirurgie du vitré et de la rétine puissent améliorer le pronostic visuel dans ces rétinopathies drépanocytaires sévères, il n'en reste pas moins que cette chirurgie est à haut risque de complications périopératoires : ischémie oculaire sévère, hémorragie et hypertension intraoculaire.
Pour minimiser ces risques, il est recommandé de pratiquer un échange transfusionnel préopératoire mais il n'existe aucun essai contrôlé qui en ait démontré l'efficacité. En France, il existe un accord professionnel pour recommander cet échange transfusionnel préopératoire.

V.9.3. Indication d'une consultation ophtalmologique d'urgence

Une consultation d'urgence s'impose après toute constatation d'une anomalie visuelle chez un patient drépanocytaire.
L'occlusion de l'artère centrale de la rétine conduit généralement à la perte irrémédiable de l'œil et nécessite un traitement d'extrême urgence dès l'apparition des symptômes. Le traitement comprend un échange transfusionnel obligatoire combiné à un soulagement immédiat de la pression intraoculaire chirurgical ou médical.
La chute visuelle secondaire à une hémorragie vitréenne ou à un décollement de rétine constitue également une urgence ophtalmologique à traiter dans les 24 à 48 heures.
Tout traumatisme périoculaire ou oculaire chez un patient drépanocytaire doit conduire à une consultation d'urgence du fait du risque de glaucome secondaire à l'augmentation de la pression dans la chambre antérieure et du risque secondaire sur le pronostic visuel.

V.10. Ulcères de jambe

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1), adaptées par le groupe de travail.

Dix à 20 % des patients drépanocytaires SS développent au cours de leur vie des ulcères de jambes qui sont douloureux, inesthétiques et invalidants. Les ulcères apparaissent généralement dès l'âge de 10 ans et sont plus fréquents chez les patients masculins. Rares dans le génotype SC ou Sβ thalassémique et chez les enfants de moins de 10 ans, ils touchent également les patients thalassémiques majeurs.

V.10.1. Mécanismes physiopathologiques

Le mécanisme de l'ulcère de jambe est mal compris. Dans la drépanocytose, les hématies rigides pourraient induire une hypoxie et une ischémie cutanée,

notamment au niveau des chevilles. Une augmentation de l'hémoglobine fœtale pourrait diminuer ce mécanisme. Les traumatismes, l'infection, l'anémie sévère et la chaleur pourraient prédisposer à la formation d'ulcères. Une diminution du flux sanguin après guérison favoriserait la récidive.

V.10.2. Manifestations cliniques

L'ulcère drépanocytaire débute généralement par une petite excoriation croûteuse surélevée du tiers inférieur de la jambe au niveau sus-malléolaire interne ou externe. Rarement l'ulcère peut se situer au niveau de la face dorsale du pied ou sur le tibia. L'ulcère peut être unique ou multiple. L'évolution peut se faire vers la guérison rapide ou vers la chronicité ou bien encore la récidive au même endroit après guérison. La peau adjacente est généralement saine au début de l'évolution puis devient hyperpigmentée avec perte de la graisse sous-cutanée et dépilation. Ces ulcères peuvent être très douloureux et s'accompagnent fréquemment d'une cellulite réactionnelle et d'une adénopathie réactionnelle locale (inguinale).
Un examen clinique général doit rechercher d'autres causes d'ulcères de jambe qui sont cependant rares chez l'enfant, comme un diabète ou une insuffisance veineuse. La recherche d'une ostéomyélite associée par radiographie de jambe doit être pratiquée avant traitement bien qu'un épaississement du périoste soit fréquemment associé.

V.10.3. Traitement

Les études randomisées contrôlées de bonne qualité méthodologique concernant le traitement de l'ulcère de jambe sont peu nombreuses. Elles ont inclus peu de patients et leurs résultats n'ont pas été confirmés par des études ultérieures. Aucune étude portant sur l'enfant n'a été publiée. Les modalités de traitement considérées comme efficaces dans d'autres maladies (brûlures, insuffisance veineuse ou diabète) ont été utilisées dans l'ulcère de jambe, mais peu de preuves sont disponibles pour en confirmer l'efficacité. Le patient a souvent été utilisé comme propre témoin dans cette affection où pourtant la rémission et l'évolution sont considérées comme imprévisibles. De ce fait il existe peu d'arguments exploitables dans la littérature.

Les différents traitements proposés ont fait appel à des techniques aussi variées que l'application locale de miel ou de GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*), des pansements de pommade à l'oxyde de zinc ou de peau de porc lyophilisée, des *films* cicatrisants, des lambeaux cutanés, l'érythropoïétine par voie parentérale ou encore des concentrés intraveineux d'antithrombine III. L'infection locale est constante et le traitement anti-infectieux est également très variable, allant du pansement à l'acide acétique au débridement chirurgical jusqu'à l'antibiothérapie par voie générale.
L'anémie est bien sûr au cœur du problème. La plupart des approches thérapeutiques incluent la transfusion pour permettre une augmentation du taux d'hémoglobine et certains programmes plus radicaux ont proposé l'échange transfusionnel au long cours comme dans la prévention de la récidive d'accident vasculaire cérébral.
Il n'y a pas d'études permettant de comparer ces modalités de traitement. Dans l'évaluation spécifique de l'approche chirurgicale, il faut garder à l'esprit que le repos au lit permet en soi une guérison de l'ulcère ce qui peut être un facteur de confusion du fait de l'alitement obligatoire postopératoire après greffe de peau.

L'ulcère de jambe est douloureux et un traitement antalgique adéquat doit être prescrit. Le repos au lit et la surélévation des jambes favoriseraient la résorption œdémateuse mais ces recommandations ne sont pas toujours applicables en pratique. Les pansements humides, appliqués 2 ou 3 fois par jour, permettent une détersion en douceur. Le sulfate de zinc par voie orale (200 mg x 3/jour chez l'adulte) pourrait être utile si toutefois ce traitement est bien toléré sur le plan digestif (nausées).

L'ulcère de jambe est toujours colonisé par des bactéries pathogènes, généralement par *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et/ou des souches de streptocoques avec parfois une surinfection aiguë. Chez les patients colonisés, des antiseptiques topiques peuvent aider mais les antibiotiques locaux favorisent l'émergence de souches résistantes et doivent être évités. En cas de surinfection aiguë, un traitement antibiotique par voie systémique est indiqué.

Certains ulcères semblent ne pas évoluer vers la guérison. Selon les recommandations du NIH, un geste transfusionnel, même s'il n'a pas fait la preuve de son efficacité dans des études cliniques méthodologiquement correctes, pourrait, en corrigeant l'anémie, être utile. Un programme transfusionnel peut donc être envisagé pendant 3 à 6 mois en cas d'ulcère chronique ou récidivant après échec de traitement conventionnel. Il n'y a pas d'indication sur les objectifs post-transfusionnels à atteindre mais il semblerait qu'un taux d'hémoglobine d'environ 10 g/dL avec un taux d'hémoglobine S d'environ 50 % soit raisonnable (1). Pour le groupe de travail, cette indication d'un programme transfusionnel reste controversée (cf. § VI.1.2).

Si la greffe cutanée est envisagée une préparation préopératoire de l'ulcère est probablement importante. Des lambeaux musculo-cutanés par microchirurgie pourraient parfois réussir après échec de tout autre traitement.
Il semblerait logique d'inclure, dans le traitement de l'ulcère de jambe, les thérapeutiques permettant une augmentaion du taux d'hémoglobine F. Des perfusions intraveineuses d'arginine butyrate ont été rapportées comme ayant entraîné une guérison rapide de l'ulcère. L'hydroxyurée ne semble pas constituer un bon choix car la survenue d'ulcère de jambe chez des patients traités pour syndrome myéloprolifératif a été rapportée.

V.11. Anomalies rénales

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1), adaptées par le groupe de travail.

Le rein du patient drépanocytaire présente des anomalies structurelles et fonctionnelles tout le long du néphron. L'environnement de la médullaire rénale est caractérisé par son hypoxie, son acidose et son hypertonicité. Comme ces facteurs favorisent la polymérisation de l'hémoglobine S, cette zone médullaire est tout particulièrement vulnérable. Ces anomalies sont plus marquées chez les patients SS mais se retrouvent dans une moindre mesure chez les hétérozygotes composites SC ou Sβ thalassémiques et même chez les porteurs du trait S.

V.11.1. Hyposthénurie, énurésie

L'hyposthénurie, définie par la diminution du pouvoir de concentration des urines, est l'anomalie rénale la plus fréquente au cours de la drépanocytose. Chez les patients SS, l'hyposthénurie se manifeste typiquement au cours de l'enfance par une énurésie mais peut apparaître plus tardivement. D'après le groupe de travail, aucun traitement ne peut être recommandé et en particulier la desmopressine est inefficace. La restriction hydrique est contre-indiquée.

Du fait de cette diminution du pouvoir de concentration des urines, les patients drépanocytaires sont plus susceptibles de se déshydrater, ce qui peut précipiter la survenue de crises vaso-occlusives. Les patients drépanocytaires doivent donc être encouragés à boire abondamment et sans limitation pour compenser la perte liquidienne obligatoire liée à l'hyposthénurie.

V.11.2. Dysfonction tubulaire

Un défaut d'acidification urinaire est également décrit dans la drépanocytose. L'anomalie primitive est une acidose tubulaire rénale distale incomplète et la sévérité du défaut d'acidification des urines est liée, au moins en partie, au degré d'hyposthénurie.

Des troubles de l'excrétion du potassium ont été aussi observés. Ils sont souvent sans traduction clinique dans des circonstances normales.

Une sécrétion accrue de créatinine entraîne un taux sanguin de créatinine abaissé et de ce fait une surestimation du taux de filtration glomérulaire chez le patient drépanocytaire. Des différences de près de 30 % sont constatées dans la comparaison de la clairance de la créatinine et de l'inuline. En dépit d'une sécrétion augmentée d'acide urique, les patients drépanocytaires sont souvent hyper-uricémiques et sont à risque de goutte secondaire.

V.11.3. Hématurie

L'hématurie, anomalie rénale fréquente dans la drépanocytose, semble être secondaire à la falciformation érythrocytaire au sein de la médullaire rénale. Elle peut être la manifestation d'une nécrose papillaire. La plupart du temps le saignement provient du rein gauche. L'origine est rarement bilatérale. La réalisation d'une échographie rénale avec Doppler est indispensable.

Le traitement de l'hématurie comprend le repos au lit, le maintien d'un flux urinaire élevé en surveillant le bilan entrée-sortie, et en cas de perte sanguine importante une supplémentation martiale voire une transfusion. En cas de saignement prolongé menaçant le pronostic vital, une résection segmentaire doit être préférée à la néphrectomie. Une néphrectomie unilatérale ne doit être envisagée qu'en dernier recours du fait d'une possible récidive controlatérale.

D'autres causes d'hématurie doivent être envisagées en dehors de la falciformation intramédullaire : la lithiase ou plus rarement le carcinome médullaire rénal. Les recommandations du NIH mentionnent des cas décrits chez de jeunes patients drépanocytaires SS ainsi que chez des enfants porteurs du trait S (1).

V.11.4. Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë peut s'intégrer dans un tableau de défaillance multi-viscérale chez le patient drépanocytaire. Ce syndrome se caractérise par la survenue brutale d'une défaillance d'au moins 2 organes majeurs (par exemple rein, poumon, foie) au cours d'une crise aiguë vaso-occlusive. La physiopathologie semble être liée à une occlusion microvasculaire diffuse conduisant à une ischémie

tissulaire puis à une dysfonction organique. L'insuffisance rénale aiguë peut également être secondaire à la rhabdomyolyse concomitante. Un échange transfusionnel en urgence peut permettre de corriger cette défaillance multi-viscérale.

V.11.5. Anomalies glomérulaires et insuffisance rénale chronique

La protéinurie qui peut progresser jusqu'au syndrome néphrotique est la manifestation glomérulaire la plus fréquente chez l'enfant drépanocytaire. Dans une étude portant sur 102 enfants drépanocytaires (94), une microalbuminurie était retrouvée chez 26,5 % des enfants et plus spécifiquement chez 46 % des enfants âgés de 10 à 18 ans. Ce taux de prévalence est comparable à celui constaté chez les adultes et augmente avec l'âge (dans 40 % des cas, les patients drépanocytaires adultes qui ont une protéinurie évoluent vers l'insuffisance rénale terminale). Une protéinurie persistante doit conduire à une consultation en milieu néphrologique où sera discutée la pratique d'une ponction-biopsie rénale.

L'insuffisance rénale survient plus précocement chez les patients porteurs du génotype SS que chez ceux porteurs du génotype SC. Les facteurs prédictifs de la survenue d'une insuffisance rénale comprennent l'hypertension artérielle, la protéinurie, l'anémie sévère progressive et l'hématurie. Du fait de l'absence de traitement avéré de la néphropathie drépanocytaire, tout doit être tenté pour en atténuer la progression. Un contrôle efficace de la pression artérielle a été mentionné comme un moyen de diminuer la progression de l'insuffisance rénale terminale chez les patients drépanocytaires. En cas d'insuffisance rénale, l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens est à éviter parce qu'ils diminuent le taux de filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal.

L'hémodialyse, la dialyse péritonéale et la greffe rénale peuvent être proposées chez les patients drépanocytaires en insuffisance rénale terminale. La récidive de néphropathie drépanocytaire sur rein greffé a été décrite.

L'infection urinaire à l'origine de lésions rénales surajoutées est à rechercher et à traiter efficacement le cas échéant. Le suivi après traitement doit être prolongé.

L'hydroxyurée est excrétée par le rein et son utilisation chez le patient insuffisant rénal doit être surveillée.

V.12. Complications cardio-vasculaires

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1) adaptées par le groupe de travail et des données spécifiques à la pratique française (95).

V.12.1. Anomalies de la fonction cardiaque

Selon les recommandations du NIH, les résultats de l'examen cardiaque sont rarement normaux chez le patient drépanocytaire. Une cardiomégalie et un souffle systolique sont presque constamment retrouvés. La capacité à l'effort (*physical work capacity*) est diminuée chez près de la moitié des adultes et chez 60 à 70 % des enfants drépanocytaires. Cette diminution est corrélée au degré d'anémie. Le volume d'éjection ventriculaire (*cardiac output*) est élevé au repos et s'élève encore davantage à l'effort. L'électrocardiogramme montre des anomalies non spécifiques comme une hypertrophie ventriculaire. Au repos, l'index cardiaque est à 1,5 fois la

normale et augmente au cours de l'exercice. Cette anomalie n'est pas complètement expliquée par l'anémie et serait liée à une extraction tissulaire accrue de l'oxygène. La contractilité cardiaque est en revanche longtemps normale et l'insuffisance cardiaque avérée est rare, notamment chez l'enfant.

Une série de cas datant de 1972 (96) qui a étudié les causes de décès chez 226 enfants drépanocytaires n'a retenu l'insuffisance cardiaque comme cause de décès que dans 19 cas soit 8,4 %.

Une étude française, cependant (97), portant sur 23 enfants ayant une symptomatologie cardiaque a pu mettre en évidence une anomalie de perfusion myocardique chez 61 % d'entre eux.

Une étude (98) a évalué en échographie la fonction cardiaque de 200 patients drépanocytaires de 13 ans et plus. Comparés à des témoins normaux, les patients avaient une augmentation de taille des cavités ventriculaires droites et gauches et de l'oreillette gauche, une hypertrophie du septum interventriculaire et une contractilité normale. Ces variations de dimensions, excepté pour le ventricule droit, étaient inversement corrélées au taux d'hémoglobine et indiquaient une dilatation cardiaque. Celle-ci était également dépendante de l'âge.

V.12.2. Anomalies de la pression artérielle

Les patients anémiques, y compris les patients drépanocytaires, ont une pression artérielle systolique et diastolique plus basse que la normale. La physiopathologie de cette baisse est mal connue, le rôle d'une augmentation de la natriurèse est possible.
Cependant, la possibilité d'une hypertension « relative » chez les patients drépanocytaires a été évoquée à partir d'une étude qui a comparé la pression artérielle de 89 patients drépanocytaires SS, âgés de 6 à 44 ans, à celle 110 de patients β-thlassémiques, en tenant compte de l'âge, du sexe et du degré d'anémie. Elle a montré que, chez les patients drépanocytaires, la pression artérielle était plus élevée pour un hématocrite égal ou inférieur à celui des patients β-thlassémiques. La différence était statistiquement significative (99). Cette étude a également montré une relation statistiquement significative entre pression artérielle élevée, accident vasculaire cérébral et survie : l'augmentation de la pression artérielle était corrélée au risque d'accident vasculaire cérébral et inversement corrélée à la durée de survie.

V.12.3. Prise en charge des complications cardiaques

D'après le groupe de travail, il est recommandé de pratiquer un électrocardiogramme et une échographie cardiaque devant toute douleur thoracique atypique, isolée ou inexpliquée chez un enfant drépanocytaire. Il est également recommandé de pratiquer une échographie cardiaque lors du bilan annuel à partir de l'âge de 6 ans (cf. § III.5.2).

L'insuffisance cardiaque congestive chez le patient drépanocytaire est à traiter selon les méthodes habituelles. En théorie, les diurétiques pourraient favoriser les crises vaso-occlusives par le biais d'une hémoconcentration. En pratique leur usage n'est pas contre-indiqué. Ils sont utilisés dans la phase aiguë d'une insuffisance cardiaque. Ils ne sont indiqués de manière chronique qu'en cas d'insuffisance cardiaque teminale, rare chez l'enfant (95). La posologie doit être adaptée car l'effet

diurétique s'additionne à l'hyposthénurie obligatoire des patients drépanocytaires (1).
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont indiqués en cas de myocardiopathie (95), avec l'avantage de réduire une éventuelle protéinurie et de préserver la fonction rénale (1).
Dans la myocardiopathie ischémique, les β-bloquants peuvent être utilisés (95).

Une transfusion prudente peut être utile, selon le NIH, pour augmenter le taux d'hémoglobine chez les patients sévèrement anémiques en cas de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive ou d'angine de poitrine (1). En France, la transfusion n'est utilisée chez l'enfant drépanocytaire porteur d'une myocardiopathie ischémique qu'en cas d'anémie aiguë, afin de ne pas ajouter à la mycocardiopathie existante une myocardiopathie de surcharge liée à des transfusions itératives (95).

Actuellement, aucune étude clinique chez les patients drépanocytaires ne permet de définir quand mettre en œuvre un traitement antihypertenseur, quelles en sont les modalités, quels sont les objectifs tensionnels à atteindre et si la diminution de la pression artérielle réduit l'incidence de l'AVC ou augmente la survie de ces patients (1).

VI. TRAITEMENTS SPÉCIALISÉS

VI.1. Transfusion et drépanocytose

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1), adaptées par le groupe de travail.

La transfusion, quel que soit le geste transfusionnel utilisé, a pour but d'augmenter la capacité de transport en oxygène du sang et de diminuer le nombre de drépanocytes. Elle permet une meilleure perfusion microvasculaire des tissus. Utilisée à bon escient, elle peut prévenir les lésions tissulaires et sauver la vie des patients drépanocytaires. À l'inverse, la transfusion dans des indications mal posées peut conduire à des complications graves.

Deux modalités transfusionnelles peuvent être distinguées :
- soit le geste transfusionnel ponctuel (transfusion simple ou échange transfusionnel) qui a but de stabiliser ou traiter une complication ;
- soit le programme chronique dans lequel la transfusion ou l'échange transfusionnel sont utilisés à visée prophylactique dans la prévention de futures complications.

Une fois la décision prise de transfuser, le type de produits sanguins à transfuser est spécifié et les objectifs en termes d'hématocrite et de pourcentage d'hémoglobine S fixés. L'hématocrite post-transfusionnel est à maintenir en dessous de 36 % pour éviter une hyperviscosité sanguine dangereuse.

VI.1.1. Le geste transfusionnel ponctuel

Un geste transfusionnel, transfusion simple ou échange transfusionnel, a pour but de
- corriger l'anémie ;
- diluer les hématies drépanocytaires.

Les indications respectives de chaque geste dépendent donc :
- du taux plasmatique d'hémoglobine;
- de la situation clinique.

— *Transfusion simple ou ponctuelle*

Une transfusion sanguine simple est indiquée en cas de signes de mauvaise tolérance clinique de l'anémie aiguë : dyspnée, hypotension ou asthénie marquée. Ces signes de mauvaise tolérance clinique surviennent en général lorsque survient une diminution de 20 % du taux d'hémoglobine de base.

Les causes les plus fréquentes d'anémie aiguë grave sont la séquestration splénique aiguë et l'érythroblastopénie aiguë transitoire (cf. § V.4). Une autre cause fréquente est représentée par l'hyperhémolyse qui peut accompagner un syndrome thoracique aigu (cf. § V.3). ou un accès palustre.
Chez les patients hospitalisés pour des épisodes douloureux, l'hémoglobine peut chuter en dessous du taux constaté à l'admission. Si le patient est cliniquement stable et que le taux de réticulocytes est élevé (> 20 % ou > 250 000/µl), la transfusion sanguine peut être différée.

En cas d'atteinte cardiaque, selon le NIH, une transfusion prudente peut être utile pour augmenter le taux d'hémoglobine chez les patients sévèrement anémiques en cas de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive ou d'angine de poitrine. En France, la transfusion n'est utilisée chez l'enfant drépanocytaire porteur d'une atteinte cardiaque qu'en cas de d'anémie aiguë (cf. § V.12.3).

— *Échange transfusionnel*

L'échange transfusionnel est pratiqué pour diminuer le nombre de drépanocytes en les remplaçant par des globules rouges normaux sans augmenter l'hyperviscosité sanguine ou le stock de fer.

Le volume nécessaire est calculé à partir du poids du patient, de l'hémoglobine de départ, de l'hémoglobine souhaitée et du taux d'hémoglobine S souhaité. Le taux d'hémoglobine S doit être vérifié au décours de l'échange. Des volumes précis doivent être calculés pour la saignée et la transfusion pour ne pas entraîner des variations volémiques trop importantes.
L'érythraphérèse automatisée sur machine ne présente pas de danger et peut être préférée du fait de la moindre surcharge ferrique résultante. Cependant le coût est plus élevé, la consommation en produits sanguins plus grande et cette méthode nécessite un abord veineux de qualité.

En cas d'échange transfusionnel, l'hémoglobine finale doit se situer entre 10 et 12 g/dl pour éviter l'hyperviscosité sanguine et le taux d'hémoglobine S doit être en rapport avec l'objectif fixé. L'hématocrite post-transfusionnel doit être maintenu en dessous de 36 % pour éviter l'hyperviscosité sanguine, tout particulièrement au cours des premiers échanges.

En dehors du cas particulier de l'anémie aiguë et du syndrome thoracique aigu (en cas de taux d'hémoglobine plasmatique < 9 g/dl), l'échange transfusionnel doit être préféré à la transfusion simple notamment en cas de défaillance viscérale.

— *Geste transfusionnel et complication aiguë grave*

Les principales causes de mortalité dans les syndromes drépanocytaires majeurs, l'accident vasculaire cérébral, le sepsis ou la défaillance multiviscérale s'accompagnent fréquemment d'une chute du taux d'hémoglobine. Le geste transfusionnel peut alors permettre d'améliorer la perfusion tissulaire et peut donc limiter les zones de vaso-occlusion.
Il n'existe pas dans la littérature d'essais contrôlés randomisés évaluant le geste transfusionnel dans ces situations mettant en jeu le pronostic vital et les recommandations reposent surtout sur l'expérience et la pratique clinique.
Des études limitées, cependant, indiquent qu'une attitude transfusionnelle agressive, c'est-à-dire la pratique d'un échange transfusionnel, pourrait améliorer la récupération fonctionnelle et la survie dans la défaillance multiviscérale. L'objectif est de diminuer l'hémoglobine S en dessous de 30 %.

— *Geste transfusionnel et préparation à l'anesthésie générale*

La seule étude identifiée dans la littérature récente n'a inclus que des adultes. Cette étude multicentrique (100) a comparé les complications périopératoires chez 551 patients drépanocytaires devant subir une intervention chirurgicale lourde (cholécystectomie par exemple), en fonction du régime transfusionnel préopératoire. Pour chaque intervention (604 interventions au total), chaque patient a été randomisé soit dans un groupe recevant un régime transfusionnel préopératoire avec pour objectif un taux d'hémoglobine S < 30 %, soit dans un groupe recevant un régime transfusionnel limité pour obtenir un taux d'hémoglobine de 10 g/dl, avec un taux d'hémoglobine S autour de 60 %.
Il n'a pas été observé de différence en termes de complications périopératoires graves selon le régime transfusionnel (10 % de complications pulmonaires dans chaque groupe, ce qui a été considéré comme un taux très élevé par le groupe de travail), sauf pour le taux de complications liées à la tranfusion qui était 2 fois plus bas (7 %) dans le groupe recevant un régime transfusionnel limité que dans le groupe transfusé de manière plus « agressive » (14 %).
Dans cette étude, il n'avait pas été prévu de groupe non transfusé, car les auteurs, d'après les résultats d'études précédentes, ont considéré que le risque de complications était trop élevé en l'absence de transfusion.

En France, il existe un accord professionnel pour abaissser l'hémoglobine S en dessous de 40 %, ce qui est généralement obtenu par échange transfusionnel.
Bien qu'il n'existe pas de recommandations établies, il est généralement admis de ne pas transfuser en préopératoire les enfants drépanocytaires en cas d'intervention mineure (pose d'aérateurs transtympaniques, cure de hernie, adénoïdectomie, circoncision), sauf anémie aiguë.

VI.1.2. Les programmes transfusionnels chroniques

L'indication d'un programme transfusionnel chronique est justifiée lorsque la prévention d'une complication sévère justifie les risques d'allo-immunisation, de transmission virale et de surcharge en fer. L'objectif est de maintenir l'hémoglobine S entre 30 et 60 % selon les cas. La transfusion sanguine est programmée toutes les 3 ou 4 semaines. L'échange transfusionnel ou l'érythraphérèse permettent de limiter la surcharge en fer.

— *Indications d'un programme transfusionnel chronique*

Les indications d'un programme transfusionnel chronique sont la prévention de l'AVC (grade B) ou de sa récidive (accord professionnel).
Il peut être discuté en cas de récidive de crises douloureuses fréquentes ou de syndrome thoracique aigu après échec d'un traitement par hydroxyurée, en cas d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'insuffisance rénale chronique.
En France, en cas d'indication de programme transfusionnel chronique, il existe un accord professionnel pour recommander la pratique d'échanges transfusionnels sauf dans la prévention de récidive de séquestration splénique où la transfusion simple chronique est indiquée. En effet, dans cette indication, l'objectif n'est pas de diminuer l'hémoglobine S mais d'augmenter le taux d'hémoglobine.

— *Indications controversées d'un programme transfusionnel*

Certaines indications telles que le traitement du priapisme ou des ulcères chroniques de jambe ont été proposées mais les bénéfices d'un programme transfusionnel chronique n'ont pas été démontrés.

Préparation avant injection de produit de contraste

Jusquà récemment, les patients drépanocytaires étaient à risque de complications liées à la falciformation induite par des produits de contraste hypertoniques utilisés en radiologie. Actuellement les produits utilisés comme le gadolinium ou les produits de contraste non ioniques minimisent le risque.

Prise en charge des infarctus cérébraux silencieux et/ou du déficit neurocognitif

Les infarctus cérébraux silencieux révélés par l'imagerie par résonance magnétique sont associés à des déficits neurocognitifs. Ces patients semblent avoir une incidence plus élevée d'accident vasculaire cérébral, mais l'efficacité d'un programme transfusionnel chronique préventif n'a pas été évaluée.

VI.1.3. Indications inappropriées et contre-indications de la transfusion

Les situations cliniques suivantes ne sont pas *a priori* des indications de transfusion ou d'échange transfusionnel :

- l'anémie chronique stable : la plupart des patients drépanocytaires ont une anémie chronique asymptomatique et n'ont pas besoin de transfusion sanguine pour améliorer la diffusion d'oxygène ;
- les crises douloureuses non compliquées ;
- les infections ;
- la petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée ;
- l'ostéonécrose aseptique de hanche ou d'épaule ;

VI.1.4. Types de produits sanguins

En France (101), les produits sanguins indiqués pour la transfusion des patients drépanocytaires sont des culots de globules rouges (CGR) déleucocytés et phénotypés. Il est recommandé de pratiquer un phénotypage étendu (RH, KELL, Kidd, Duffy, MNS, etc.). On peut le plus souvent se limiter aux systèmes RH et KELL, car le risque d'allo-immunisation dans les autres systèmes apparaît faible chez les patients drépanocytaires. L'apparition d'un allo-anticorps doit conduire à étendre la compatibilité phénotypique des CGR transfusés.

Les culots irradiés doivent être envisagés pour les patients potentiellement candidats à une greffe de moelle osseuse. Les substituts de produits sanguins restent à ce jour d'usage expérimental et ne sont pas indiqués.

VI.1.5. Dossier transfusionnel

Le dossier transfusionnel doit inclure le phénotypage étendu du patient, un historique le cas échéant d'allo-immunisation, la traçabilité des culots transfusés, les résultats des dosages d'hémoglobine S, de la surveillance virologique et de l'hémochromatose post-transfusionnelle. Une carte de groupe sanguin avec phénotypage étendu doit être conservée en banque du sang pour optimiser la compatibilité et le patient doit également avoir sa propre carte.

VI.1.6. Complications de la transfusion

L'allo-immunisation, l'hyperviscosité sanguine et l'hypertension seraient plus fréquentes chez les patients drépanocytaires transfusés que dans la population générale.

— *Surcharge volémique*

Elle survient quand un volume sanguin trop important est transfusé trop rapidement. L'insuffisance cardiaque aiguë et l'œdème aigu pulmonaire surviendraient chez les patients ayant une dysfonction myocardique préexistante en cas de non-respect des objectifs transfusionnels.

— *Allo-immunisation et réactions hémolytiques*

L'incidence de l'allo-immunisation chez les patients drépanocytaires transfusés est plus élevée que dans la population générale et se situe autour de 20 à 25 %. Ceci engendre une plus grande difficulté à trouver des produits sanguins compatibles et entraîne une incidence élevée de réactions hémolytiques. Ces réactions surviennent 5 à 20 jours après la transfusion et sont liées à des anticorps indécelables le jour où sont pratiqués les tests de routine. Plus de 30 % de ces anticorps disparaissent avec le temps mais il peut persister une réponse anamnestique lors d'une transfusion ultérieure. Les réactions hémolytiques retardées peuvent être à l'origine d'une anémie sévère, de crises vaso-occlusives voire de décès. Pour prévenir plus efficacement l'hémolyse, il est recommandé, en France, de pratiquer systématiquement un test de compatibilité.
La plupart des réactions hémolytiques aiguës sont dues à une incompatibilité dans le groupe ABO et nécessitent une prise en charge immédiate visant à maintenir la pression artérielle et la filtration glomérulaire. La plupart de ces réactions peuvent être prévenues en évitant les erreurs d'identification de poche au moment du contrôle de compatibilité ou au cours du transport.
Toutes ces complications peuvent initier une crise douloureuse chez le patient drépanocytaire. Dans tous les cas une recherche d'anticorps doit être pratiquée par un immunohématologiste pour documenter la réaction. Le patient doit être informé et avoir une carte précisant le type d'allo-anticorps retrouvé.

Les réactions hémolytiques et l'allo-immunisation peuvent être réduites par :
- la tenue d'un dossier transfusionnel répertoriant les antécédents transfusionnels et leurs complications ;
- la limitation du nombre de transfusions ;
- la recherche d'agglutinines irrégulières 1 à 2 mois après chaque transfusion pour détecter les anticorps transitoires responsables de réactions retardées ;

- la réduction du risque d'une incompatibilité entre donneur et receveur par :
  - un phénotypage étendu avant toute transfusion,
  - un respect maximal de la compatibilité pour les patients allo-immunisés,
  - une incitation plus grande de la communauté africaine au don du sang (y compris la famille) du fait d'une plus grande similarité des phénotypes antigéniques sanguins.

— *Allo-anticorps plaquettaires ou aux protéines du sérum*

Les patients transfusés peuvent s'allo-immuniser contre des antigènes de surface des plaquettes. Ces anticorps entraînent des réactions fébriles. Ces anticorps, de même que ceux dirigés contre les protéines du plasma, peuvent être à l'origine de réactions allergiques. Celles-ci peuvent être évitées par l'usage d'antihistaminiques et le recours à des produits sanguins déplasmatisés.

— *Infections*

Si les infections virales transfusionnelles ont une incidence stable quelle que soit la pathologie, les conséquences peuvent être plus graves chez les patients drépanocytaires. Il est recommandé une surveillance des sérologies HIV, HCV 3 mois après un acte transfusionnel ou tous les 6 mois en cas de transfusions chroniques.
La transmission transfusionnelle de l'érythrovirus (parvovirus) B 19 est estimée à 1 pour 40 000 unités.
La transmission transfusionnelle d'une infection bactérienne est rare. Les patients polytransfusés sont à plus haut risque d'infection à *Yersinia enterocolitica* et de bactériémies liées à une mauvaise désinfection du point de ponction veineuse. Toute fièvre survenant au décours d'une transfusion nécessite un bilan immédiat afin de ne pas méconnaître une infection bactérienne.

— *Hémochromatose post-transfusionnelle et chélation*

La surcharge en fer chez les patients drépanocytaires peut être méconnue et non traitée car la plupart de ces patients, contrairement aux patients thalassémiques, reçoivent des transfusions épisodiques ou intermittentes tout au long de leur vie. Il n'existe pas de marqueurs simples de la surcharge en fer. Le taux de ferritine sérique est utile mais peu fiable du fait qu'il s'agit d'un marqueur de l'inflammation dont le taux peut varier en cas de maladie hépatique, d'inflammation ou bien encore en fonction des réserves de vitamine C. La ponction-biopsie hépatique est l'examen le plus précis pour le diagnostic d'une surcharge en fer mais demeure un geste invasif et potentiellement dangereux, particulièrement chez l'enfant drépanocytaire. La biopsie doit être de dimension adéquate et adressée à un laboratoire d'anatomopathologie avec une compétence en hémochromatose. Comme méthode non invasive, le SQUID (*superconducting quantum interference device*) permet une évaluation quantitative de la surcharge ferrique du foie. L'imagerie par résonance magnétique est à l'étude et semble intéressante mais elle n'est pas utilisée en pratique courante.
Selon un consensus professionnel repris par le NIH (1), l'indication d'une chélation est posée au mieux en fonction de la concentration hépatique du fer. La chélation est à débuter quand cette concentration atteint 7 mg/g de poids sec. A défaut de mesure de cette concentration, lorsque le cumul des transfusions atteint 120 ml d'hématies/kg de poids corporel, la chélation est indiquée. Un taux de ferritine

supérieur à 1 000 ng/ml, confirmé à plusieurs reprises, peut être également un indicateur utile de chélation, mais avec le risque de surtraiter ou de sous-traiter.

La chélation du fer et l'échange transfusionnel sont les deux seules méthodes pour la prise en charge des patients polytransfusés avec surcharge en fer. La dose initiale de deferoxamine est de 30-40 mg/kg/jour en perfusion sous-cutanée sur 8 heures. La dose et la durée d'administration peuvent varier en fonction de la surcharge en fer ou de l'âge. Une supplémentation en vitamine C à raison de 100 à 200 mg par jour peut augmenter l'excrétion du fer notamment chez les patients présentant un déficit avéré en vitamine C. D'autres voies d'administration (injections sous-cutanées biquotidiennes, injection parentérale sur dispositif central) sont en cours d'étude. Des effets secondaires à type d'oto-toxicité, de toxicité oculaire, de réactions allergiques, de retard de croissance, d'hypersensibilité broncho-pulmonaire, et certaines infections bactériennes rares ont été décrits. Une surveillance annuelle audiométrique, ophtalmologique et une surveillance constante de la croissance doivent être instaurées. La chélation du fer doit être suspendue au cours des infections intercurrentes.
D'autres chélateurs notamment par voie orale sont actuellement à l'étude.
Tous les patients présentant une surcharge en fer doivent être suivis dans un centre spécialisé.

VI.2. Hydroxyurée

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des données d'une revue systématique de la littérature réalisée par la *Cochrane Collaboration* (102), complétées par les recommandations du NIH (1) et celles du groupe de travail.

VI.2.1. Mécanismes d'action

L'augmentation de la concentration érythrocytaire en hémoglobine F permet d'inhiber la polymérisation de l'hémoglobine S et donc la falciformation des globules rouges. Il a été démontré que le taux d'hémoglobine F chez les patients drépanocytaires était inversement corrélé à la fréquence des crises vaso-occlusives. La recherche thérapeutique s'est donc naturellement tournée vers les drogues capables d'induire une augmentation du taux d'hémoglobine F. L'hydroxyurée est une drogue qui bloque la synthèse de l'ADN (inhibition de la ribonucléotide réductase), entraînant une myélosuppression. L'altération de la maturation de la lignée érythroïde favorise indirectement la production d'hémoglobine F. La première publication rapportant une augmentation du taux d'hémoglobine F sous hydroxyurée chez les patients drépanocytaires remonte à 1985 (103). Depuis, de nombreuses publications ont tenté d'élucider les mécanismes d'action, l'efficacité, les effets secondaires pour mieux définir les indications thérapeutiques de cette molécule.

VI.2.2. Efficacité de l'hydroxyurée dans la drépanocytose

Les objectifs de la revue de la *Cochrane Collaboration* étaient d'évaluer si l'hydroxyurée chez les patients drépanocytaires pouvait :

- modifier le schéma de survenue des complications aiguës ;
- prévenir, retarder ou inverser la dysfonction d'organe ;
- modifier le taux de survie et la qualité de vie ;
- entraîner des effets secondaires graves.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité de l'hydroxyurée en fonction du génotype, de l'âge des patients, de la durée de traitement, de la dose utilisée ou enfin du contexte d'utilisation du médicament.
Les critères d'inclusion des études étaient toutes celles concernant des essais contrôlés randomisés évaluant l'hydroxyurée *versus* placebo ou tout autre traitement de référence sur une durée supérieure à 1 mois dans le traitement de patients drépanocytaires de type SS, SC, Sβ0, Sβ+, indépendamment de l'âge et du sexe.

Vingt études ont été revues. Parmi celles-ci, 2 seulement répondaient aux critères d'inclusion (104,105) (cf. *tableau 12*) et ont permis l'évaluation de 324 adultes et enfants. Finalement une seule étude a pu permettre une analyse détaillée des données. Celle-ci (étude MSH États-Unis) (105) a montré que le traitement par hydroxyurée permettait une diminution statistiquement significative du nombre de crises douloureuses par an, du recours à la transfusion, des complications menaçant le pronostic vital (notamment le syndrome thoracique aigu). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Les auteurs ont conclu que l'hydroxyurée semble être un traitement efficace et sans danger chez les patients adultes porteurs d'une forme grave de drépanocytose évalués après une période de plus de 1 an de traitement. Des études supplémentaires apparaissent nécessaires dans d'autres sous-groupes de patients, notamment chez les enfants.

Tableau 12. Études d'efficacité de l'hydroxyurée dans la drépanocytose incluses dans la revue de la *Cochrane Collaboration* (102).

Auteur, année, référence	Type d'étude	Caractéristiques des patients inclus	Doses	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Charache *et al*., MSH 1995 USA (105)	Essai multicentrique contrôlé randomisé double aveugle HU *versus* placebo	SS n = 299	HU : de 15 mg/kg à DMT, 2 ans	CVO STA, AVC, priapisme, calendrier de douleur, HbF % Érythrocytes F	CVO totales : WMD : 2,8 (IC à 95 % : 4,74-0,86) STA : RR 0,44, IC à 95 % : 0,11-3,8) HbF, PNN, VGM	
Ferster *et al*., 1996 Belgique (104)	Étude randomisée *cross-over* HU *versus* placebo	SS Enfants de 2 à 22 ans (moyenne 9 ans) > 3 CVO/an n = 25	HU : 20 à 25 mg/kg *versus* placebo 6 mois puis *cross-over*	Nombre d'hospitalisations, FBC, HbF %	Moyenne de nombre de journées d'hospitalisation : 5,3 *vs* 15,2 HbF VGM	6 premiers mois considérés

HU : hydroxyurée, CVO : crise vaso-occlusive, STA : syndrome thoracique aigu, AVC : accident vasculaire cérébral, DMT : dose maximale tolérée, VGM : volume globulaire moyen PNN : polynucléaires neutrophiles, WMD : *weighted mean difference ou* différence moyenne pondérée.

VI.2.3. Indications de l'hydroxyurée

L'hydroxyurée, à la posologie initiale de 10 à 15 mg/kg/24 h, n'est recommandée que dans les formes graves de drépanocytose, chez l'enfant de plus de 2 ans (grade B).

En France, ses indications consensuelles sont :
- la survenue de plus de 3 crises vaso-occlusives hospitalisées/an ;
- et/ou plus de 2 syndromes thoraciques aigus.

Il est recommandé de discuter l'instauration d'un traitement par hydroxyurée avec un centre spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

VI.2.4. Tolérance et effets secondaires de l'hydroxyurée

La myélosuppression est un effet attendu de l'hydroxyurée.
À ce jour aucune étude de suivi de cohorte n'a rapporté d'effets secondaires graves imputables à l'hydroxyurée chez les patients adultes ou enfants drépanocytaires. Il n'a pas été rapporté d'effets secondaires sur le développement ou la croissance staturo-pondérale chez l'enfant. Il est cependant recommandé d'informer les familles et les enfants sur les risques d'azoospermie, la nécessité d'une contraception pour les adolescentes et les incertitudes à long terme de cette molécule, notamment sur l'oncogénèse
Les effets secondaires mineurs tels qu'alopécie, rash cutané, fièvre, douleurs abdominales n'étaient pas statistiquement plus élevés dans le groupe traité de l'étude MSH.

VI.2.5. Modalités de traitement

Selon les recommandations du NIH (1) adaptées par le groupe de travail, il n'y a pas d'arguments dans la littérature permettant d'établir les meilleures modalités de traitement. En revanche, une synthèse d'opinions d'experts est résumée dans le *tableau 13*. L'hydroxyurée est actuellement prescrite hors AMM dans la drépanocytose.

Tableau 13 Hydroxyurée et drépanocytose.

Indications	Enfants > 2 ans
	SS,Sβ,Sβ°,SC ; 3 CVO/an et/ou 2 STA et/ou anémie < 6 g/dl
Évaluation initiale	NFS, VGM, PNN, HbF, bilan hépatique, urée, créatinine
Posologie initiale	10-15 mg/kg/j
Poursuite du traitement	Augmentation des doses progressives jusqu'à 20-25 mg/kg/j sous couvert de NFS/2 mois
Objectifs	Diminution CVO et STA, augmentation HbF
Surveillance	Fonction hépatique, fonction rénale, NFS, grossesse, azoospermie

CVO : crise vaso-occlusive, STA : syndrome thoracique aigu, VGM : volume globulaire moyen, PNN : polynucléaires neutrophiles, HbF : hémoglobine fœtale

VI.3. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Ce sous-chapitre, sauf mention de références particulières, a été rédigé à partir des recommandations du NIH (1) et celles du groupe de travail.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques grâce à une allogreffe de moelle osseuse (ou éventuellement à partir de sang de cordon) est le seul traitement curatif de la drépanocytose à ce jour. Le but est d'éliminer les drépanocytes et leurs précurseurs en les remplaçant par des cellules souches pluripotentes de donneur AA ou AS qui permettront la production d'érythrocytes contenant une hémoglobine normale de manière à diminuer le taux général d'hémoglobine S. Cette possibilité de prévenir des complications, responsables d'une morbidité sévère voire mortelles, est à mettre en balance avec les complications propres à l'allogreffe de moelle osseuse.
À ce jour, l'allogreffe de moelle osseuse n'a été réalisée qu'à partir de donneurs HLA identiques issus de la fratrie du receveur, ce qui a considérablement limité le nombre de candidats à la greffe. De ce fait, il n'existe aucune étude randomisée contrôlée permettant de comparer cette option thérapeutique aux autres traitements de la drépanocytose.
Les premiers cas d'allogreffe de moelle osseuse chez des patients drépanocytaires concernaient des patients ayant par ailleurs d'autres troubles hématologiques ou génétiques justifiant l'indication d'une telle thérapeutique. C'est au décours de ces expériences initiales qu'a été constatée la disparition concomitante de la maladie drépanocytaire (106).

VI.3.1. Indications de l'allogreffe de moelle osseuse dans la drépanocytose

Le succès des premières séries notamment en Belgique, a permis des essais multicentriques de phase II aux États-Unis et en Europe et l'élaboration de critères d'inclusion (106,107).

En France l'allogreffe de moelle osseuse est réservée aux formes graves de drépanocytose. Selon le groupe de travail, les seules indications faisant actuellement l'objet d'un consensus professionnel sont :

- l'existence d'une vasculopathie cérébrale symptomatique ou non ;
- l'échec d'un traitement par hydroxyurée, défini par la récidive d'un syndrome thoracique aigu ou de crises vaso-occlusives malgré une bonne compliance au traitement.

Les autres indications ne sont pas consensuelles.
Elle ne peut être proposée qu'en cas de donneur HLA identique issu de la fratrie.

VI.3.2. Résultats

Selon les recommndations du NIH, la mortalité calculée à partir des différentes séries est évaluée aux États-Unis autour de 10 % (1).
Il y a environ 10 % d'échecs de transplantation médullaire. Chez les patients ayant une prise de greffe durable, aucune complication liée à la drépanocytose n'a été constatée et les atteintes cliniques préexistantes se sont stabilisées. Environ 85 % des patients survivants n'ont plus de complications liées à la drépanocytose ou à la transplantation avec une durée de suivi allant jusqu'à 16 ans. La survenue de convulsions a été fréquemment observée, ce qui a conduit à l'élaboration de protocoles de prévention. Certains patients ont développé un chimérisme hôte/donneur et ces patients étaient asymptomatiques. Environ 5 % des patients ont présenté une GVH (*graft versus host*) aiguë ou chronique. Une aménorrhée primaire

ou secondaire était habituellement constatée chez les filles. Le risque de cancer secondaire reste incertain et est estimé à moins de 5 %. La croissance était normale ou accélérée après transplantation médullaire chez la majorité des enfants.
À l'avenir, l'identification de facteurs de risque génétiques ou cliniques prédictifs d'une évolution péjorative de la maladie drépanocytaire permettra sans doute de sélectionner les candidats à la greffe de moelle osseuse avant la survenue de séquelles. Les efforts portent également sur l'élaboration de protocoles de préparation à la greffe s'appuyant sur une myélosuppression moins agressive pour permettre un chimérisme hôte-donneur stable mais à ce jour, les tentatives de réduction du conditionnement se sont soldées par des échecs (reconstitutions autologues).
En revanche, les greffes de sang de cordon qui exposent à un risque moindre de GVH semblent très prometteuses.
La série française (108) qui comporte 79 enfants greffés entre 1988 et 2004 (dont 12 à partir de sang placentaire) a montré que la survie sans drépanocytose est globalement de 86,1% à 5 ans avec des résultats meilleurs lorsque la greffe est effectuée avant 15 ans (92 % de survie sans drépanocytose à 5 ans).

Les familles d'enfants drépanocytaires devraient être informées de la possibilité de conservation de sang de cordon au décours des grossesses ultérieures. Un typage HLA de la fratrie doit être envisagé en cas de complications sévères chez un enfant en vue de proposer, le cas échéant, cette alternative thérapeutique.

VII. CONCLUSION ET PROPOSITIONS D'ACTIONS FUTURES

La santé de l'enfant drépanocytaire suppose un suivi attentif de l'enfant afin de prévenir la survenue de complications, de les diagnostiquer pour les traiter dans les meilleurs délais car beaucoup engagent le pronostic vital ou fonctionnel de l'organe atteint.
Ce suivi doit tenir compte du contexte culturel des enfants et de leur famille et des difficultés socio-économiques de familles parfois très défavorisées.
Il serait donc souhaitable de développer :

- une meilleure connaissance de la maladie hors des zones de France de forte prévalence ;
- une meilleure collaboration ville-santé scolaire-hôpital avec la constitution de réseaux ;
- une meilleure collaboration entre services spécialisés (chirurgie, anesthésie, radiologie, obstétrique), pédiatres et médecins d'adultes ;
- des actions structurées d'éducation thérapeutique de l'enfant et de sa famille,
- une évaluation sociale plus systématisée ;
- une information auprès des acteurs du milieu de vie de l'enfant (crèche, école, centres de loisirs) pour lutter contre la stigmatisation et l'isolement des enfants atteints et de leur famille.

RÉFÉRENCES

1.National Heart Lung and Blood Institute. The management of sickle cell disease. 4 ed. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2002.

2.Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. Br J Haematol 2003;120(5):744-52.

3.Girot R, Bégué P, Galacteros F. La drépanocytose. Paris: John Libbey Eurotext; 2003.

4.Hansen V, Cherbonnier A. Hémoglobinopathies en pratique médicale courante.http://www.cocof.irisnet.be/. Bruxelles: Commission communautaire française de la région de Bruxelles-Capitale; 2001.

5.de Montalembert M. Suivi d'un enfant drépanocytaire. Rev Prat Méd Gén 2003;17(628):1361-3.

6.Anie KA, Green J. Psychological therapies for sickle cell disease and pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002;Issue 2.

7.Boroffice OB. Self-help in sickle-cell disease in Nigeria. Health Promot Int 1991;6(4):241-6.

8.Broome ME, Maikler V, Kelber S, Bailey P, Lea G. An intervention to increase coping and reduce health care utilization for school-age children and adolescents with sickle cell disease. J Natle Black Nurses Assoc 2001;12(2):6-14.

9.Kaslow NJ, Collins MH, Rashid FL, Baskin ML, Griffith JR, Hollins L*, et al.* The efficacy of a pilot family psychoeducational intervention for pediatric Sickle Cell Disease (SCD). Fam Syst Health 2000;18(4):381-404.

10.Thomas VJ, Dixon AL, Milligan P. Cognitive-behaviour therapy for the management of sickle cell disease pain: an evaluation of a community-based intervention. Br J Health Psychol 1999;4(3):209-29.

11.Accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de la santé. Bulletin Officiel Educ Nat Rech Technol 1999;41.

12.Encart n° 34 du 18 septembre - Enfants et adolescents atteints de troubles de santé. Bulletin Officiel 2003;34.

13.Moro MR. Psychothérapie transculturelle de l'enfant et de l'adolescent. 2nd ed. Paris: Dunod; 2001.

14.Bonnet D. Au-delà du gène et de la culture. Hommes et Migrations 2000;1225:23-38.

15.Midence K, Fuggle P, Davies SC. Psychosocial aspects of sickle cell disease (SCD) in childhood and adolescence: a review. Br J Clin Psychol 1993;32 (Pt 3):271-80.

16.Treadwell MJ, Gil KM. Psychosocial aspects. In: Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N dir. Sickle Cell Disease: basic principles and clinical practice. New York: Raven Press; 1994. p. 517-29.

17.Reese FL, Smith WR. Psychosocial determinants of health care utilization in sickle cell disease patients. Ann Behav Med 1997;19(2):171-8.

18.Gil KM, Anthony KK, Carson JW, Redding-Lallinger R, Daeschner CW, Ware RE. Daily coping practice predicts treatment effects in children with sickle cell disease. J Pediatr Psychol 2001;26(3):163-73.

19.Seigel WM, Golden NH, Gough JW, Lashley MS, Sacker IM. Depression, self-esteem, and life events in adolescents with chronic diseases. J Adolesc Health Care 1990;11(6):501-4.

20.Iloeje SO. Psychiatric morbidity among children with sickle-cell disease. Dev Med Child Neurol 1991;33(12):1087-94.

21.Yang YM, Cepeda M, Price C, Shah A, Mankad V. Depression in children and adolescents with sickle-cell disease. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148(5):457-60.

22.Cepeda ML, Yang YM, Price CC, Shah A. Mental disorders in children and adolescents with sickle cell disease. South Med J 1997;90(3):284-7.

23.Lee EJ, Phoenix D, Brown W, Jackson BS. A comparison study of children with sickle cell disease and their non-diseased siblings on hopelessness, depression, and perceived competence. J Adv Nurs 1997;25(1):79-86.

24.Foster-Williams K, Hambleton IR, Hilton C, Serjeant GR. Psychological distress among younger siblings of patients with homozygous sickle cell disease in the Jamaican cohort study. West Indian Med J 2000;49(1):52-4.

25.Belgrave FZ, Molock SD. The role of depression in hospital admissions and emergency treatment of patients with sickle cell disease. J Natl Med Assoc 1991;83(9):777-81.

26.Udofia O, Oseikhuemen AE. Psychiatric morbidity in patients with sickle cell anaemia. West Afr J Med 1996;15(4):196-200.

27.Hilton C, Osborn M, Knight S, Singhal A, Serjeant G. Psychiatric complications of homozygous sickle cell disease among young adults in the Jamaican Cohort Study. Br J Psychiatry 1997;170:69-76.

28.Grant MM, Gil KM, Floyd MY, Abrams M. Depression and functioning in relation to health care use in sickle cell disease. Ann Behav Med 2000;22(2):149-57.

29.Segbena A, Buguet A, Sangare A. Drépanocytose et dépression : étude préliminaire avec l'échelle de dépression de Hamilton. Méd Trop 1994;54(1):47-52.

30.Wilson Schaeffer JJ, Gil KM, Burchinal M, Kramer KD, Nash KB, Orringer E*, et al.* Depression, disease severity, and sickle cell disease. J Behav Med 1999;22(2):115-26.

31.Lainé A. La drépanocytose. Regards croisés sur une maladie orpheline. Paris: Karthala; 2004.

32.van der Dijs FP, Fokkema MR, Dijck-Brouwer DA, Niessink B, van der Wal TI, Schnog J-J*, et al.* Optimization of folic acid, vitamin B_{12}, and vitamin B_6 supplements in pediatric patients with sickle cell disease. Am J Hematol 2002;69(4):239-46.

33.Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. Am J Clin Nutr 2002;75(2):300-7.

34.Ashley-Koch A, Murphy CC , Khoury MJ, Boyle CA. Contribution of sickle cell disease to the occurrence of developmental disabilities: a population-based study. Gen Med 2001;3(3):181-6.

35.Bernaudin F, Verlhac S, Fréard F, Roudot-Thoraval F, Benkerrou M, Thuret I*, et al.* Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. J Child Neurol 2000;15(5):333-43.

36.Steen GR, Miles MA, Helton KJ, Strawn S, Wang W, Xiong X*, et al.* Cognitive impairment in children with hemoglobin SS sickle cell disease: relationship to MR imaging findings and hematocrit. Am J Neuroradiol 2003;24:382-9.

37.Tursz A, Cook J, Crost M. L'adolescent atteint d'une maladie chronique douloureuse: comment améliorer sa prise en charge médicale, sa vie quotidienne et celle de sa famille. Rapport final à l'Institut UPSA de la douleur. Paris: INSERM; 2003.

38.Serjeant GR, Singhal A, Hambleton IR. Sickle cell disease and age at menarche in jamaican girls: observations from a cohort study. Arch Dis Child 2001;85:375-8.

39.Soliman AT, El Zalabany M, Amer M, Ansari BM. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. J Trop Pediatr 1999;45(1):23-30.

40.Leonard MB, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Plasma zinc status, growth, and maturation in children with sickle cell disease. J Pediatr 1998;132(3 Pt 1):467-71.

41.Soliman AT, Bererhi H, Darwish A, Alzalabani MM, Wali Y, Ansari B. Decreased bone mineral density in prepubertal children with sickle cell disease: correlation with growth parameters, degree of siderosis and secretion of growth factors. J Trop Pediatr 1998;44(4):194-8.

42.Viner R. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? Arch Dis Child 1999;81(3):271-5.

43.Riddington C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002;Issue 3.

44.Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, Bégué P, Belloy M, Benkerrou M*, et al.* Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. Eur J Haematol 2000;65(3):155-64.

45.Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Calendrier vaccinal 2004. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. BEH 2004;28-29:121-32.

46.John AB, Ramlal A, Jackson H, Maude GH, Sharma AW, Serjeant GR. Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. BMJ 1984;288(6430):1567-70.

47.Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G*, et al.* Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. N Engl J Med 1986;314(25):1593-9.

48.Falletta JM, Woods GM, Verter JI, Buchanan GR, Pegelow CH, Iyer RV*, et al.* Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic penicillin study II. J Pediatr 1995;127(5):685-90.

49.Bjornson AB, Falletta JM , Verter JI, Buchanan GR, Miller ST, Pegelow CH*, et al.* Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis. J Pediatr 1996;129(6):828-35.

50.Woods GM, Jorgensen JH, Waclawiw MA, Reid C, Wang W, Pegelow CH*, et al.* Influence of penicillin prophylaxis on antimicrobial resistance in nasopharyngeal *S. pneumoniae* among children with sickle cell anemia. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19(4):327-33.

51.Teach SJ, Lillis KA, Grossi M. Compliance with penicillin prophylaxis in patients with sickle cell disease. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152(3):274-8.

52.Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie : recommandations et argumentaire. Saint-Denis: AFSSAPS; 2001.

53.Adamkiewicz TV, Sarnaik S, Buchanan GR, Iyer RV, Miller ST, Pegelow CH*, et al.* Invasive pneumococcal infections in children with sickle cell disease in the era of penicillin prophylaxis, antibiotic resistance, and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. J Pediatr 2003;143(4):438-44.

54.Vernacchio L, Neufeld EJ , MacDonald K, Kurth S, Murakami S, Hohne C*, et al.* Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and young adults with sickle cell disease. J Pediatr 1998;133:275-8.

55.Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E*, et al.* Pain in sickle cell disease : rates and risk factors. N Engl J Med 1991;325(1):11-6.

56.Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ*, et al.* Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. N Engl J Med 2000;342(2):83-9.

57.Fournier-Charrière E. Traitement de la douleur des crises vaso-occlusives de l'enfant drépanocytaire. In: Girot R, Bégué P, Galacteros F, dir. La drépanocytose . Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 51-76.

58.Club Douleur Enfant Île de France, Fournier-Charrière E, Annequin D, Tourniaire B, Wood C, Pichard E, *et al.* Protocole de prise en charge en urgence de drépanocytaire sévère à l'hôpital. 2003. <http://www.pediadol.org/article..php3?id_article=28> [consulté le 2-9-0005].

59.Trentadue NO, Kachoyeanos MK, Lea G. A comparison of two regimens of patient-controlled analgesia for children with sickle cell disease. J Pediatr Nurs 1998;13(1):15-9.

60.Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation et stratégie de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. Paris: ANAES; 2000.

61.Robieux IC, Kellner JD, Coppes MJ, Shaw D, Brown E, Good C*, et al.* Analgesia in children with sickle cell crisis: comparison of intermittent opioids vs. continuous intravenous infusion of morphine and placebo-controlled study of oxygen inhalation. Pediatr Hematol Oncol 1992;9(4):317-26.

62.Zipursky A, Robieux IC, Brown EJ, Shaw D, O'Brodovich H, Kellner JD*, et al.* Oxygen therapy in sickle cell disease. Am J Pediatr Hematol Oncol 1992;14(3):222-8.

63.Hargrave DR, Wade A, Evans JP, Hewes DK, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. Blood 2003;101(3):846-8.

64.Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. N Engl J Med 1995;333(11):699-703.

65.Vichinsky EP, Neumayr LD , Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D*, et al.* Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. N Engl J Med 2000;342(25):1855-65.

66.Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B*, et al.* Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood 1997;89(5):1787-92.

67.Emre U, Miller ST, Gutierez M, Steiner P, Rao SP, Rao M. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. J Pediatr 1995;127(6):901-4.

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

69.Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. J Pediatr 1985;107(2):201-6.

70.Kinney TR, Ware RE, Schultz WH, Filston HC. Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell disease. J Pediatr 1990;117(2 Pt 1):194-9.

71.Topley JM, Rogers DW, Stevens MC, Serjeant GR. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. Arch Dis Child 1981;56(10):765-9.

72.Rao S, Gooden S. Splenic sequestration in sickle cell disease: role of transfusion therapy. Am J Pediatr Hematol Oncol 1985;7(3):298-301.

73.Owusu-Ofori S, Riddington C. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002;Issue 4.

74.Wright JG, Hambleton IR, Thomas PW, Duncan ND, Venugopal S, Serjeant GR. Postsplenectomy course in homozygous sickle cell disease. J Pediatr 1999;134(3):304-9.

75.Grover R, Wethers DL. Management of acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease. J Assoc Acad Minor Phys 1990;1(3):67-70.

76.Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka R, Kwiatkowski J, Cecil R. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. Blood 2004;103(2):422-7.

77.Goldstein AR, Anderson MJ, Serjeant GR. Parvovirus associated aplastic crisis in homozygous sickle cell disease. Arch Dis Child 1987;62(6):585-8.

78.Hernigou P, Allain J, Bachir D, Galacteros F. La "dystrophie" de l'épaule, une complication de la nécrose drépanocytaire de l'enfant. Rev Rhum 1998;65(1):30-6.

79.William RR, Hussein SS, Jeans WD, Wali YA, Lamki ZA. A prospective study of soft-tissue ultrasonography in sickle cell disease patients with suspected osteomyelitis. Clin Radiol 2000;55(4):307-10.

80.Riddington C, Wang W. Blood transfusion for preventing stroke in people with sickle cell disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002;Issue 1.

81.Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C*, et al.* Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. N Engl J Med 1998;339(1):5-11.

82.Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW*, et al.* Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood 1998;91(1):288-94.

83.Beauvais P, Verlhac S, Bernaudin F. Complications neurologiques et vasculopathie cérébrale au cours de la drépanocytose. In: Girot R, Bégué P, Galactéros F, ed. La drépanocytose. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 145-60.

84.National Heart Lung and Blood Institute. Clinical alert: NHLBI stops study testing how long children with sickle cell anemia should have blood transfusions to prevent stroke. 2004.
<http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/sickle_transfusion.html> [consulté le 2-9-2005].

85.Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR, Ewalt DH, Buchanan GR. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. J Pediatr Hematol Oncol 1999;21(6):518-22.

86.Bachir D, Virag R. Priapisme drépanocytaire. In: Girot R, Bégué P, Galactéros F, dir. La drépanocytose. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 183-94.

87.Al-Salem AH, Qaisruddin S. The significance of biliary sludge in children with sickle cell disease. Pediatr Surg Int 1998;13(1):14-6.

88.Hord J, Windsor B, Koehler M, Blatt J, Janosky J, Mirro J. Diminished antibody response to hepatitis B immunization in children with sickle cell disease . J Pediatr Hematol Oncol 2002;24(7):548-9.

89.Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, Williams R, Ferrell L, Moyer T*, et al.* Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. Blood 2000;96(1):76-9.

90.Yeomans E, Lowe TW, Eigenbrodt EH, Cunningham FG. Liver histopathologic findings in women with sickle cell disease given prophylactic transfusion during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;163(3):958-64.

91.Ojuawo A, Adedoyin MA, Fagbule D. Hepatic function tests in children with sickle cell anaemia during vaso occlusive crisis. Cent Afr J Med 1994;40(12):342-5.

92.Pelosse B. Manifestations ophtalmologiques au cours de la drépanocytose. In: Girot R, Bégué P, Galactéros F, dir. La drépanocytose. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 205-10.

93.Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. Am J Ophthalmol 1971;71(3):649-65.

94.Dharnidharka VR, Dabbagh S, Atiyeh B, Simpson P, Sarnaik S. Prevalence of microalbuminuria in children with sickle cell disease. Pediatr Nephrol 1998;12(6):475-8.

95.Acar P, Maunoury C. Le cœur chez l'enfant drépanocytaire. In: Girot R, Bégué P, Galacteros F, dir. La drépanocytose. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 195-204.

96.Seeler RA. Deaths in children with sickle cell anemia: a clinical analysis of 19 fatal instances in Chicago. Clin Pediatr (Phila) 1972;11(11):634-7.

97.Acar P, Maunoury C, de Montalembert M, Dulac Y. Anomalies de la perfusion myocardique dans la drépanocytose de l'enfant : étude par la tomoscintigraphie myocardique. Arch Mal Cœur Vaiss 2003;96(5):507-10.

98.Covitz W, Espeland M, Gallagher D, Hellenbrand W, Leff S, Talner N. The heart in sickle cell anemia. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD). Chest 1995;108(5):1214-9.

99.Rodgers GP, Walker EC, Podgor MJ. Is "relative" hypertension a risk factor for vaso-occlusive complications in sickle cell disease? Am J Med Sci 1993;305(3):150-6.

100.Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M*, et al.* A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. N Engl J Med 1995;333(4):206-13.

101.Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Saint-Denis: AFSSAPS; 2002.

102.Davies S, Olujohungbe A, Jones AP. Hydroxyurea for sickle cell disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001;Issue 2.

103.Veith R, Galanello R, Papayannopoulou T, Stamatoyannopoulos G. Stimulation of F-cell production in patients with sickle-cell anemia treated with cytarabine or hydroxyurea. N Engl J Med 1985;313(25):1571-5.

104.Ferster A, Vermylen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C*, et al.* Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. Blood 1996;88(6):1960-4.

105.Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, McMahon RP, Barton FB*, et al.* Design of the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea. Control Clin Trials 1995;16(6):432-46.

106.Walters MC. Bone marrow transplantation for sickle cell disease: where do we go from here? J Pediatr Hematol Oncol 1999;21(6):467-74.

107.Vermylen C, Cornu G, Ferster A, Brichard B, Ninane J, Ferrant A*, et al.* Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. Bone Marrow Transplant 1998;22(1):1-6.

108.Bernaudin F. Greffe de cellules souches hématopoïétiques : guérir la drépanocytose ? Rev Prat 2004;54(14):1565-7.