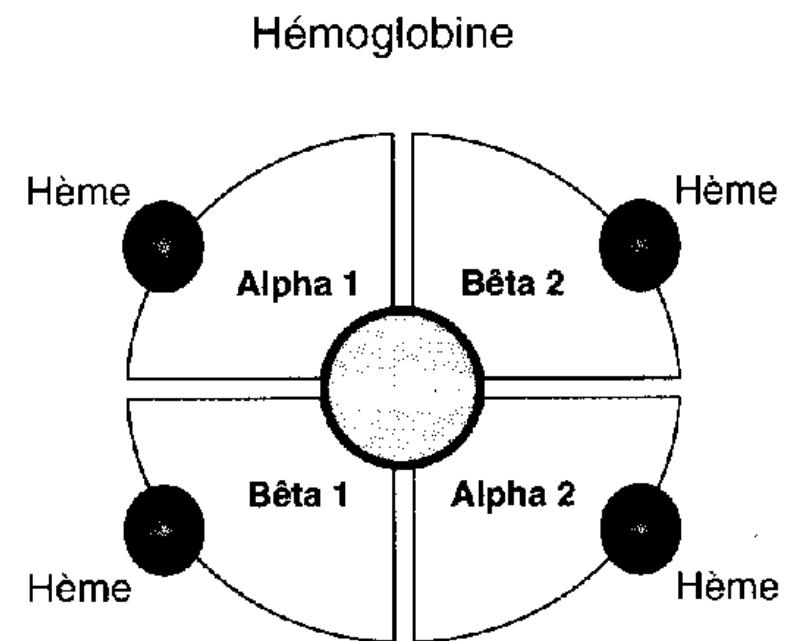
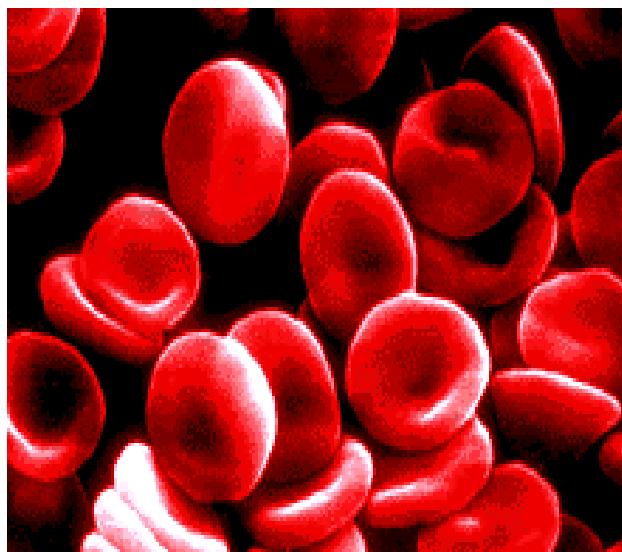


DRÉPANOCTOSE

AURÉLIE PHULPIN
ONCO-HÉMATOLOGIE PÉDIATRIQUE
HÔPITAL D'ENFANTS, NANCY



PHYSIOLOGIE DU GR



ANOMALIE CONSTITUTIONNELLE DE L'HÉMOGLOBINE

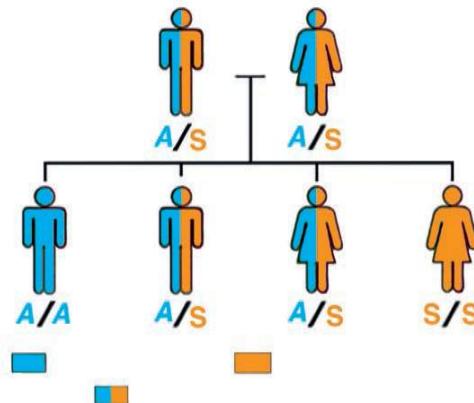
□ Qualitative : Drépanocytose

- synthèse d'une hémoglobine anormale (hémoglobine S)

→ Maladie génétique autosomique récessive

□ Quantitative : Thalassémie (alpha ou béta)

- Insuffisance de synthèse de l'hémoglobine



DRÉPANOCYTOSE

□ Répartition géographique

- zones d'endémie palustre

□ Diffusion récente Europe de l'Ouest et Amérique du Nord

- du fait des flux migratoires

□ Maladie génétique la plus fréquente en France et au monde

- ❑ Plus de 20 000 patients en France
- ❑ Moitié pédiatrie moitié adulte
- ❑ Tout praticien sera confronté à leur prise en charge
- ❑ Nombre important de malades et peut toucher tous les organes
- ❑ Recours fréquents aux soins de proximité et hospitalisations
- ❑ En France dépistage néonatal systématique, éligible DPN/DPI

DRÉPANOCYTOSE

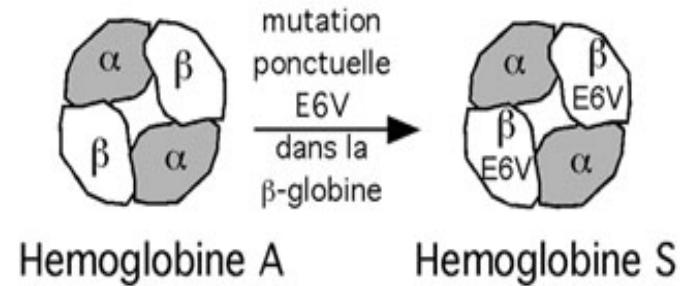
□ État normal

- Hb A
- Globules rouges petits
souples déformables

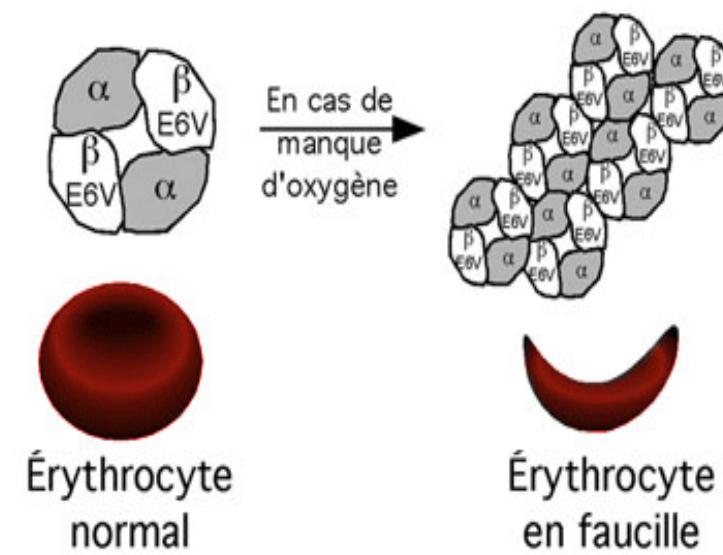


PHYSIOPATHOLOGIE

- Maladie génétique autosomique récessive
- Mutation génétique de la chaîne β globine (6 Glu \rightarrow Val)



- $\text{Hb A} \rightarrow \text{HbS}$
 - Modification des propriétés physico-chimiques Hb
 - Falcification en condition d'hypoxie
 - Fragile rigide gros



PHYSIOPATHOLOGIE

- Électrophorèse de l'Hémoglobine
- 3 principales formes de drépanocytose majeure
 - Homozygote S/S
 - Hb A → HbS (6 Glu→ Val)
 - Hétérozygote S/C
 - Hb A → Hb C (6 Glu→ Lys)
 - S/B0 et S/B+
 - Drepano B thal

DRÉPANOCYTOSE

□ Hémoglobinopathie?

- Anomalie de l'hémoglobine
- Atteinte érythrocytaire
- Fragilité et risque d'anémie

□ Vasculopathie?

- Rigidité
- Atteinte endothéliale

MANIFESTATIONS CLINIQUES AIGUES

4 complications Principales :

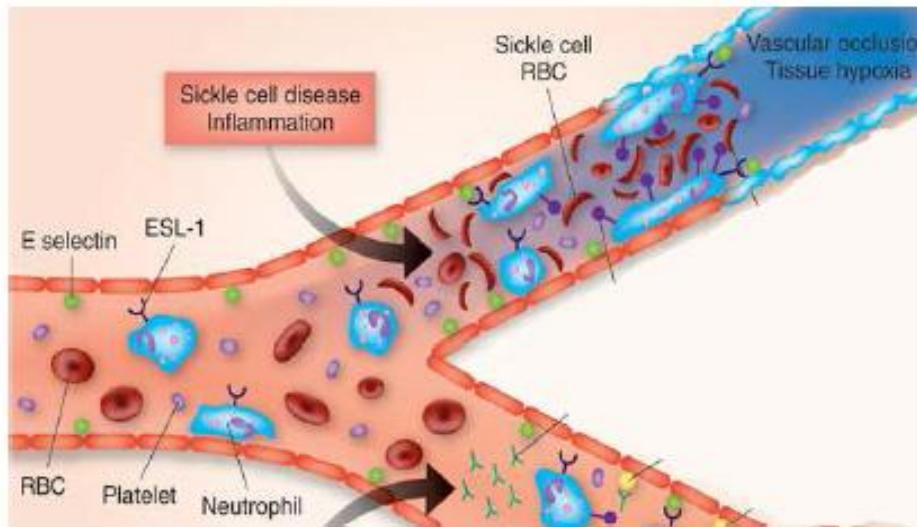
- Les Crises Vaso-Occlusives
- Les Infections
- L'anémie
- Les AVC

4 motifs de consultation aux urgences:

- Douleurs
- Fièvre
- Anémie aigue (pâleur, asthénie, splénomégalie)
- Symptôme neurologique aigu

Vaso-occlusion

Obstruction des vaisseaux sanguins (**veinules post-capillaires**) par des globules rouges falciformés, des leucocytes et des plaquettes activées, sur un endothélium inflammatoire



Circonstances déclenchantes:

- Hypoxie, déshydratation → *Falcification*
- Froid → *Vaso-constriction*
- Stress, Infections → *Activation leucocytaire/endothéliale*

Crises vaso-occlusives douloureuse

- Age de début très variable (6 mois-2 ans)
- Classiquement syndrome pieds/mains inaugural
- Douleurs +++ (ischémie)
 - Très intense: os broyé, sensation d'écrasement, de torsion
 - Début brutal ou progressif
 - Dure plusieurs jours
- Pouvant toucher 1 ou plusieurs sites en même temps
 - Os/articulations (membres, rachis, sternum,...): examen clinique pauvre
 - L'abdomen
 - Le thorax (basi-thoracique, sternale, costale,...), devant faire évoquer un Syndrome Thoracique Aigu (STA)
 - Le pénis: priapisme due à une CVO des corps caverneux.



Pièges et diagnostics différentiels de la CVO osseuse:

Infection ostéo-articulaire

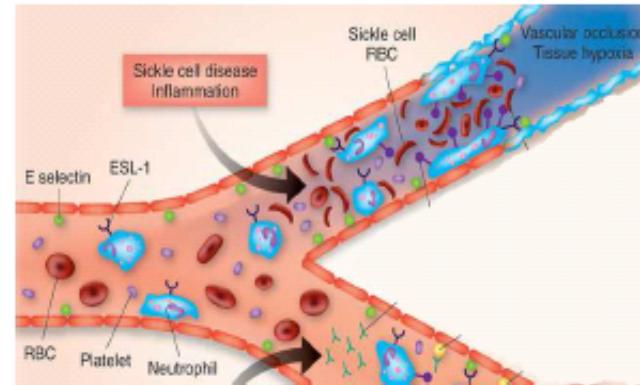
- Fréquentes chez l'enfant drépanocytaire
- Diagnostic différentiel très difficile avec la CVO
- Y penser en cas de douleur fixe, durable ± chaud, ± rouge, chez un enfant **fébrile**.
- **Examens complémentaires:** Echo articulaire ou osseuse si déformation +/- IRM
- **DD:** Décollement sous-periosté et épanchement articulaire inflammatoire au cours de la CVO
- **Seule certitude diagnostique:** ponction à visée bactériologique

Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale

- Fréquente chez l'adolescent drépanocytaire
- Douleur de hanche, de cuisse ou du genou (**irradiation**)
- **D'intensité moyenne**, le plus souvent trainante et résistant aux antalgiques
- **Avec douleur/raideur à la mobilisation de la hanche**
- **Examens complémentaires:** Radio de bassin +/- IRM à distance de la CVO

Prise en charge de la CVO: généralités

- Aucun traitement médicamenteux spécifique anti vaso-occlusion



- Installation confortable, réchauffé (bouillottes)

- Hydratation intraveineuse: 2l/m²/24h de polyionique

- Antalgiques

- Rapides

- Adaptés aux échelles de douleurs selon l'âge

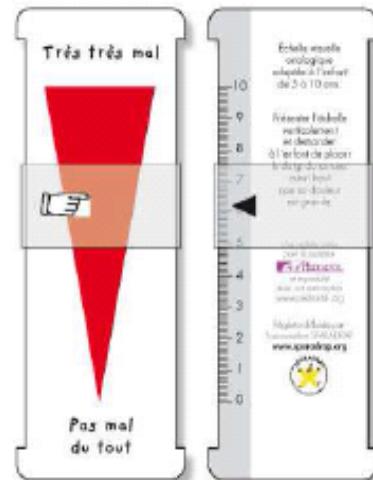
- Adaptés aux antalgiques pris à domicile

- NFS, réticulocytes, RAI

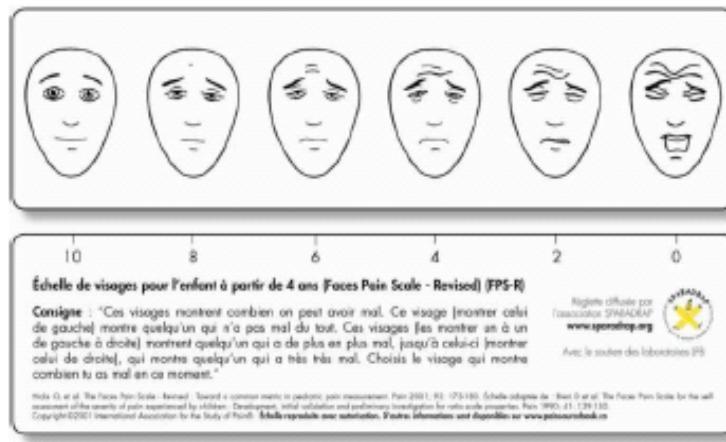
- Geste transfusionnel non systématique

Prise en charge de la douleur de l'enfant en CVO

> 6 ans:



> 4 ans:



Se méfier de l'enfant immobile, prostré, amimique (arrivée récente d'Afrique ++)

Multiplier les échelles en cas de doute

0-7 ans:
EVENDOL

Nom	Signe absent	Signe facile ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Evaluation à l'arrivée		Evaluations suivantes			
					Antalgique	Evaluation après antalgique ^a	au repos/ou calme (R)	à l'examen ^b ou la mobilisation (M)	R	M
Expression vocale ou verbale										
pleure et/ou crie et/ou gérit et/ou dit qu'il a mal	0	1	2	3						
Mimique										
o le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée	0	1	2	3						
Mouvements										
s'agite et/ou se raidit et/ou se crispe	0	1	2	3						
Postures										
o une attitude individualisée et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile	0	1	2	3						
Relation avec l'environnement										
peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'environnement	normale 0	diminute 1	très diminute 2	absente 3						
Remarques	Score total /15									
	Date et heure									
	Intitèle évaluateur									

Prise en charge de la douleur de l'enfant en CVO

Palier 1

- Paracétamol
- AINS: Ibuprofene (*vérifier fonction rénale et microalbuminurie*)

Palier 2

- Tramadol per os (*AMM 3 ans*)
- Nalbuphine iv (0.2 mg/kg/4h ou 1.2 mg/kg/24h) (*AMM 18m*)
- Nefopam ivc 1 à 2 mg/kg/24h (*co-antalgique morphinique ++*) (*AMM 15 ans*)

Palier 3

- Morphine pos LI (oramorph)
- Morphine iv, idéalement en PCA: titration par bolus de 100 µg/kg, puis débit continu 20µg/kg/24h et bolus 20µg/kg

Soulagement Rapide: MEOPA

Si EVA> 4: Passage au palier suivant en fonction des antalgiques déjà pris

Si EVA> 7 d'emblée: Oramorph et mise en place de la morphine IV

Particularité de la CVO abdominale

- Très fréquente chez le petit enfant (2-6 ans)
- Douleur diffuse, abdomen ballonné, distendu, tympanique, sensible dans son ensemble
- Souvent déclenché par la constipation+++

Pièges et diagnostics différentiels:

- **Splenomégalie** (séquestration splénique?): essayer de palper la rate +++
- **Lithiases biliaires** (rare avant 6 ans)

- Traitement antalgique rapide
- Epargne morphinique si possible (association de paliers 1 + Nefopam) pour limiter l'iléus réflexe
- Risque+++ d'évolution vers le STA par hypoventilation:
 - Kinésithérapie incitative
 - Antalgie suffisante pour rétablir une ventilation efficace
 - Traitement de la constipation
 - Discuter transfusion si mauvaise évolution clinique

Syndrome thoracique aigu

Toute gêne respiratoire et/ou douleur thoracique doivent faire évoquer un STA.

- = CVO des capillaires pulmonaires
- = Apparition d'un **infiltrat pulmonaire à la Radiographie de thorax** (unilatéral ou bilatéral, débutant le plus souvent aux bases)
 - Associé à une **gêne respiratoire** (dyspnée, signes de lutte, désaturation)
 - ± fièvre
 - ± douleur thoracique.
 - Peut être secondaire à une pneumopathie ou à une CVO d'un autre site (dos, abdomen,...).

Syndrome thoracique aigu



J1



J2



Normal (J0)



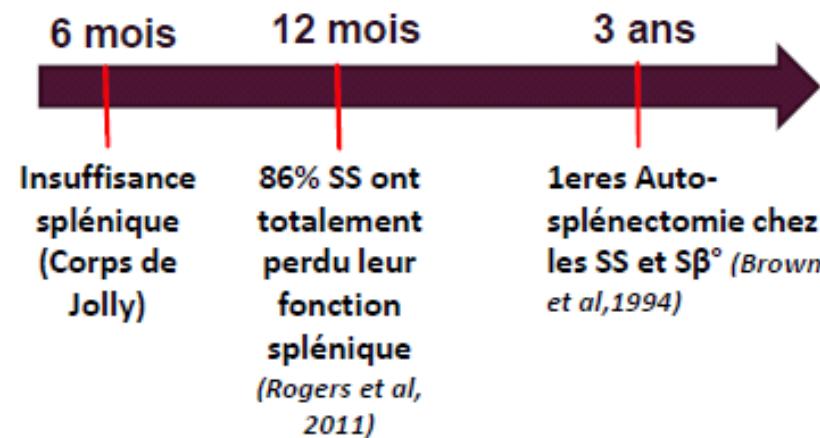
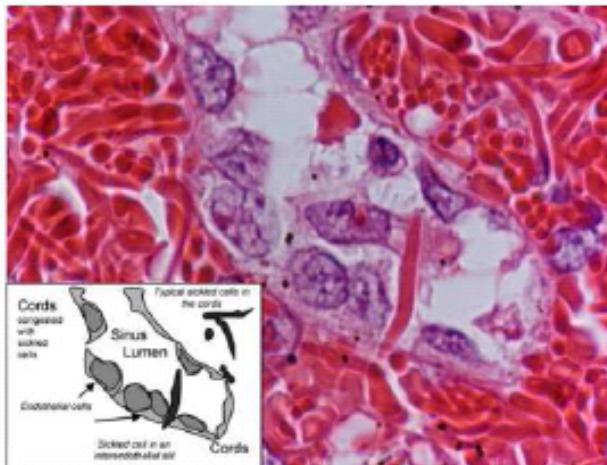
STA (J1)

Urgence thérapeutique pouvant menacer le pronostic vital

→ Discuter le transfert en USC pour ventilation (non invasive le plus souvent).

→ Discuter le geste transfusionnel (Transfusion si Hb < 8g/dl ou échange transfusionnel)

FIÈVRE DE L'ENFANT DRÉPANOCYTAIRE



→ Antibioprophylaxie par Oracilline dès l'âge de 2 mois (\rightarrow 10 ans)

→ Education parentale:
consultation URGENTE en cas de fièvre $> 38^\circ\text{C}$

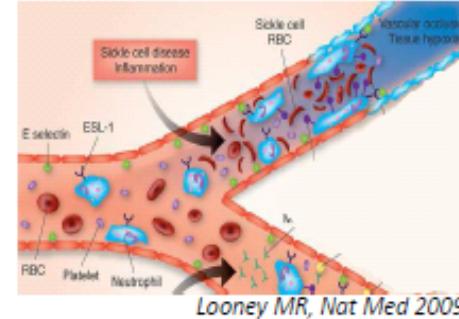
Risque infectieux

première cause de mortalité pédiatrique

Asplénie
précoce



Dysfonction
leucocytaire
(Neutrophiles +++)



Facteurs mécaniques

Perméabilité digestive
Sludge biliaire
Infarctus osseux

Risque d'infection à Pneumocoque:

→ **X 600** par rapport à l'enfant sain

→ Taux de mortalité de **35 à 50 %** en cas de bactériémie

Halasa, 2007

Fièvre chez l'enfant drépanocytaire

= Infection bactérienne jusqu'à preuve du contraire.

= Prescription d'une antibiothérapie, au minimum Amoxicilline per os

Mauvaise tolérance clinique de la fièvre

= HOSPITALISATION ET
ANTIBIOTHERAPIE
PARENTERALE

= C3G (+/- Macrolide)

Pièges et diagnostics différentiels:

Fièvre liée à la CVO?

→ Toute CVO peut donner de la fièvre, toute infection peut déclencher une CVO.



→ Mêmes règles concernant les antibiotiques à la phase initiale.

Accès palustre

→ Fièvre + anémie hémolytique et douleurs diffuses
→ Toujours interroger les patients sur un éventuel voyage récent

L'anémie dans la drépanocytose

Chronique: Anémie hémolytique

- **Anémie** d'apparition progressive dans les premiers mois de vie
- Régénérative (Réticulocytes élevés)
- Hemolytique: Bilirubine libre et LDH élevés, haptoglobine effondrée, Ictère conjonctival

Aigues: Causes variables

- = Baisse du taux d'hémoglobine **par rapport au taux d'hémoglobine de base**
- **Concomitante d'une CVO: hémolyse** (ictère, urines foncés), toujours régénérative.
- **Due à une séquestration splénique aigue: anémie régénérative**, aigue (-2 g/dl d'hémoglobine en moyenne), associée à une **thrombopénie** et à une augmentation du volume de la **rate** (+2 cm en moyenne).
- **Due à la primo-infection à Parvovirus B19: anémie AREGENERATIVE (réticulocytes<50 000/mm³)**, fébrile le plus souvent.

Indications transfusionnelles

Objectif:

Remonter le taux d'hémoglobine

Circonstances = **Anémie aigue**

- Hémolyse aigue (Crise Vaso-occlusive)
- Séquestration splénique
- Erythroblastopénie (Parvovirus B19)

→ **Transfusion simple de CG**

→ **Ne pas dépasser 10,5 g/dl (hyperviscosité++)**

Objectif:

Diluer la proportion d'HbS

Circonstances = **Hyperviscosité, vaso-occlusion**

- CVO grave (Syndrome thoracique)
- AVC, vasculopathie cérébrale
- Défaillance multiviscérale autre (infection sévère, ...)
- Préparation à la chirurgie

→ **Echange transfusionnel**

→ **Toujours Hb <10,5 g/dl**

→ **Hb S < 30%-40%**

Risques transfusionnels spécifiques

Allo-Immunisation

Difficultés de compatibilisation entre les populations de donneurs (caucasiens)

et des patients drépanocytaires (Afro-Antillais)

Transfusion de CG Phenotypes, compatible

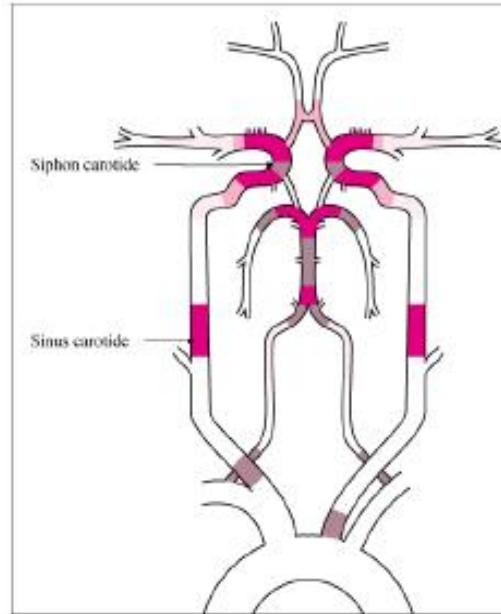
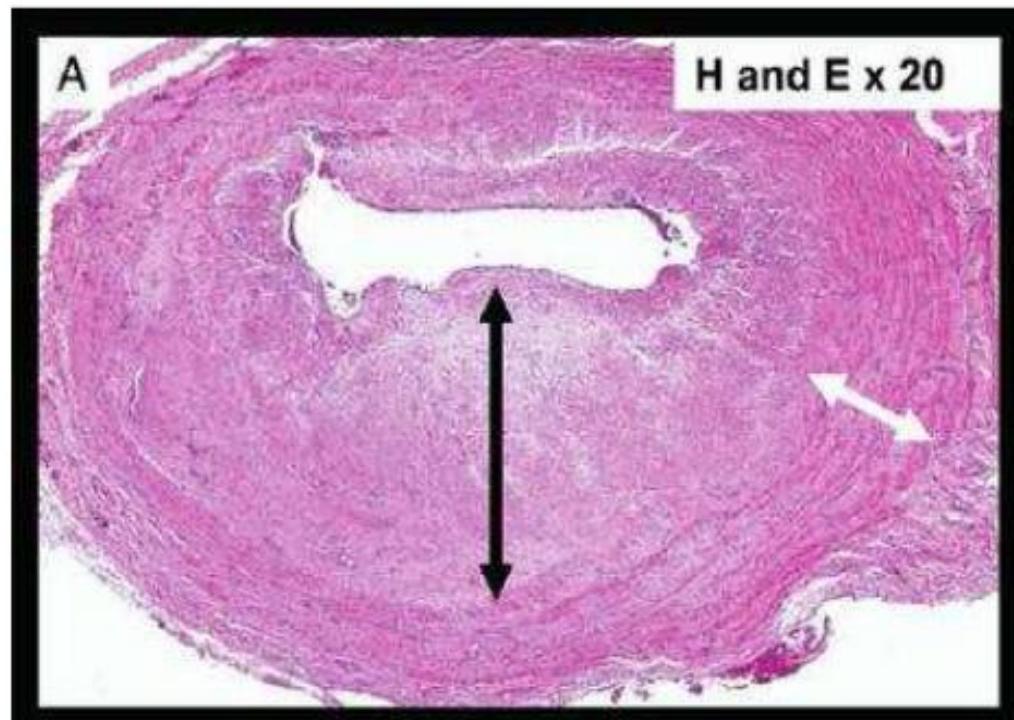
(+/- phenotypage élargit si ATCD de RAI positifs)

Syndrome d'hyper hémolyse retardé

- Hemolyse survenant 7-10 jours après une transfusion de CG
- Douleurs diffuses, gène respiratoire (pseudo-CVO, STA)
- Chute du taux d'hémoglobine
- Signes cliniques d'hémolyse aigue : ictere, urines foncées (« Coca-Cola », « Porto »)

Accidents Vasculaires cérébraux

- Atteinte des vaisseaux cérébraux (polygone de Willis + Carotides cervicales)
- **12% des enfants drépanocytaires entre 2 et 10 ans**



Sténose par
Hyperplasie de la Média des vaisseaux cérébraux !

AVC chez l'enfant drépanocytaire

Présentation clinique variée : céphalées intenses, déficit moteur, troubles visuels ou du langage, convulsions, troubles de la conscience,...

- Tout symptôme neurologique aigu chez un enfant drépanocytaire **doit faire évoquer l'AVC** (ischémique le plus souvent).
- Idéalement: imagerie cérébrale (Angio-IRM)

Si suspicion clinique:

Transfert en réa et Echange transfusionnel **en URGENCE**

Eventuellement débuter par une transfusion si Hb Basse

Objectif = Hb S < 30%, Hb max 10g/dl

Seul traitement pour limiter le risque de récidive

Conclusion: Messages clés pessimistes



Fièvre = **Infection bactérienne**
→ *Antibiothérapie*

Anomalie aigue de l'examen neurologique = **AVC**
→ *Echange transfusionnel ($HbS < 30\%$)*

CVO et/ou signes d'hémolyse 10 j après une transfusion =
Syndrome d'hémolyse Post Transfusionnel
→ *Vérifier % HbA, RAI*
→ *Ne pas retransfuser sauf urgence vitale*

HYDROXYURÉE: 25 ANS DE REÇUL

➤ Siklos®

Les points Saillants concernant l'HU dans le nouveau PNDS pédiatrique Mai 2024

Elargissement des critères d'éligibilité

1. après la première manifestation douloureuse de la drépanocytose, dès lors qu'elle a nécessité un recours médical pour confirmer le diagnostic de crise vasoocclusive (dactylite chez le nourrisson) ;
2. après le premier STA (syndrome thoracique aigu) ;
3. ou enfant ayant un taux d'Hb de base < 8 g/dl ;
4. ou enfant ayant un EDTC (écho doppler transcrânien) limite (intra- et/ou extra crânien).

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

Objectif : atteindre la DMT(dose maximum tolérée)

L'augmentation se fera par paliers de 2 à 5 mg/kg environ, à un intervalle de 1 mois minimum, jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée (DMT), c'est-à-dire la posologie à laquelle la NFS de contrôle à l'état basal montre un taux de polynucléaires neutrophiles aux environs de 2 000/mm³, sans descendre en-dessous de 1 000/mm³.

Initiation du traitement dès 9 mois

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

Augmentation de la dose initiale

Le traitement sera débuté à la dose de 20 mg/kg/j puis augmentée progressivement. Certains spécialistes préfèrent commencer à 15 mg/kg chez les patients S/β0 thalassémiques.

HU et patients SC

Dans le cas particulier des patients drépanocytaires SC, le traitement par HU peut être proposé en **cas de symptômes vaso-occlusifs fréquents et/ou sévères**, avec un traitement initié à la dose de 15 mg/kg/j puis augmenté de manière prudente jusqu'à stabilisation des symptômes, sans chercher à atteindre la DMT et en surveillant les signes cliniques et biologiques d'hyperviscosité

HYDROXYURÉE: 25 ANS DE REÇUL

- **Objectif: augmentation Hb F > 25%**
- **Vérification de l'observance: augmentation du VGM**
- **Variabilité d'efficacité d'un patient à l'autre**
- **Efficacité dans la prévention des atteintes d'organe non démontrée à ce jour**

HYDROXYURÉE: 25 ANS DE RECOLTE

- Bonne tolérance
- Myélotoxicité (NFS à surveiller)
- Mélanonychie (bandes noires ongles)
- Sécheresse cutanée
- Nausée et céphalée
- Pas d'augmentation du risque leucémogène
- Azoospermie réversible, CECOS avant mise en route, retentissement de la drépanocytose elle même

PROGRAMME D'ÉCHANGES TRANSFUSIONNELS

➤ Indications

- Séquestration splénique jusqu'à l'âge de la splénectomie
 - N'évite pas à 100% survenue mais diminue la sévérité
- Vitesses cérébrales accélérées au DTC et vx du cou
 - Sup 2m/sec
 - Risque 40% d'AVC dans les 3 ans
 - Programme d'échange réduit ce risque < 2%
- CVO ou STA fréquents
- priapisme

ALLOGREFFE MOELLE OSSEUSE

- A proposer aux formes graves de drépanocytose de l'enfant
- Vasculopathie cérébrale avec ou sans AVC (DTC, angioIRM)
- Échec SIKLOS (STA, crises douloureuses sévères à répétition)
- Indication programme TS au long cours
- Osteonécroses multiples
- Alloimmunisations compromettant l'avenir transfusionnel, groupes sanguins très rares
- Extension des indication aux adultes (RIC) (survie sans drépanocytose 87%)
- Développement des Greffes haploidentiques (survie sans drépanocytose 70%)

ALLOGREFFE MOELLE OSSEUSE

- **Résultats**
- Depuis les années 2000 en France 97% enfants et adultes jeunes greffés en génoidentiques guéris de la drépanocytose
- Qualité de vie satisfaisante
- Cryopréservation ovarienne ou testiculaire prégreffe
- Période initiale à risque (convulsions, PRESS syndrome)
- Puis évolution favorable de la vasculopathie cérébrale (absence de récidive d'AVC)

ANOMALIE CONSTITUTIONNELLE DE L'HÉMOGLOBINE

□ Qualitative : Drépanocytose

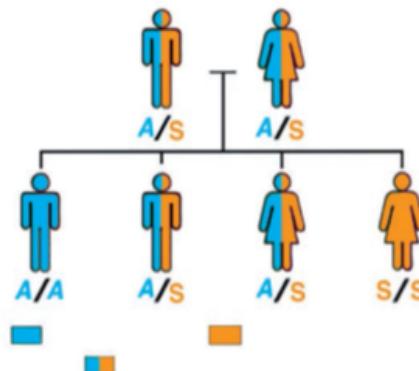
- synthèse d'une hémoglobine anormale (hémoglobine S)



Maladie génétique
autosomique récessive

□ Quantitative : Thalassémie (alpha ou béta)

- Insuffisance de synthèse de l'hémoglobine



THALASSÉMIE MAJEURE

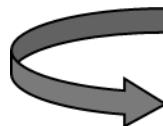
- Dépistage néonatal**
- début à quelques mois de vie**
- érythropoïèse inefficace et hémolyse prématuée des hématies dans la circulation**
- pâleur, ictere, hyperplasie des os plats (déformations), érythropoïèse extra-médullaire avec hépato-splénomégalie**
- anémie < 7g/dl, microcytaire, hypochrome, bilirubine libre augmentée**
- électrophorèse Hb = Hb F et Hb A2 augmentée, absence (béta°thal) ou diminution (béta+thal) Hb A**

ALLOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

- Seul traitement curatif actuellement possible**
- 1500 greffes pratiquées dans cette indication depuis 1982**
- Si donneur sain HLA identique dans la fratrie**
- Cryoconservation sang cordon**
- DPI/DPN**

TRANSFUSION

- Dès que diagnostic de forme majeure**
 - Hb en permanence < 7g
 - ou déformations crânio-faciales/ squelettiques
- CGR phénotypés après RAI**
 - Groupe sanguin avec phénotype étendu avant 1ère transfusion
- Objectif : Hb post TS à 14-15g pour Hb pré TS ~9-10g toutes les 3-4 semaines**
- prévention déformations osseuses et HSM**



Régime d'hypertransfusion

COMPLICATIONS DES TRANSFUSIONS

- Allo-immunisation**
- Transmission virale (vaccination VHB)**
- Surcharge en fer**
 - Foie (fibrose, cirrhose), glandes endocrines (thyroïde, parathyroïde, diabète, axe gonadotrope), cœur (insuffisance cardiaque congestive)
 - Ferritine : méthode la + simple même si pas la plus précise d'estimation de la surcharge
 - Evaluation annuelle de la surcharge par IRM foie-coeur (T2*)

DÉFÉROXAMINE (DESFERAL®)

- objectif chélation : ferritine < 1000 ng/ml**
- depuis 1960 a considérablement modifié l'espérance de vie**
- pompes SC à domicile 10-12h /j , voie IV plus efficace**
- Allergie, complications oculaires, complications auditives (acouphènes, vertiges, diminution acuité auditive), infection à Yersinia**
- Surveillance Opht et Orl (1/an)**

DÉFÉRIPRONE (FERRIPROX®)

- Depuis 2000
- Chélateur oral efficacité moindre sur surcharge hépatique, bonne sur surcharge myocardique
- effets secondaires arthralgies parfois sévères, risque agranulocytose (suivi 1 NF/semaine le premier mois et à chaque augmentation)...
- 3 prises par jour nécessaires

DÉFÉRASIROX (EXJADE®)

- Depuis 2006
- Une prise PO quotidienne
- Surveillance fonction rénale (1/sem pdt 1mois puis 1/mois) et hépatique (1/mois)
- Surveillance Opht et Orl (1/an)
- Troubles gastro intestinaux

AUTRES COMPLICATIONS DES THALASSÉMIES

□ Splénectomie

- ❑ si hypersplénisme (splénomégalie, augmentation des besoins transfusionnels)
- ❑ prévention vis à vis des infections à pneumocoque, pénicillinothérapie
- ❑ non nécessaire quand régime d'hypertransfusion bien conduit

□ Lithiase biliaire pigmentaire

- ❑ Echographie annuelle

□ Ostéoporose

- ❑ dysérythropoïèse, surcharge en fer, déficit endocrinien, toxicité chélateur
- ❑ Osteodensitométrie osseuse régulière à partir puberté