



La drépanocytose

Dr Jérôme NAUDIN, PH

Service de réanimation et surveillance continue pédiatriques

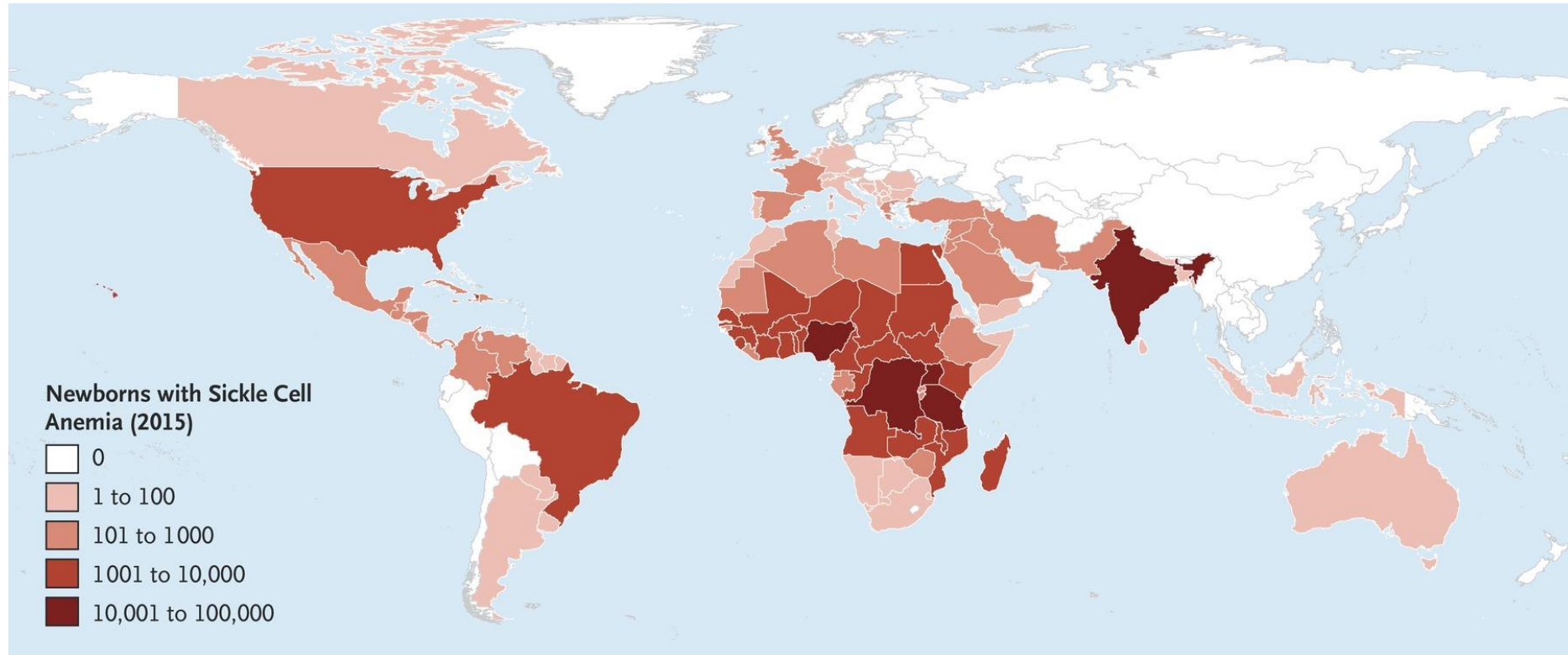
Hôpital Robert – APHP - Paris



Drépanocytose : rappel épidémiologique

Maladie monogénique la + fréquente dans le monde \approx 300 000 NN/an

En France : 400 NN/an soit 1 cas/2065 naissances vivantes

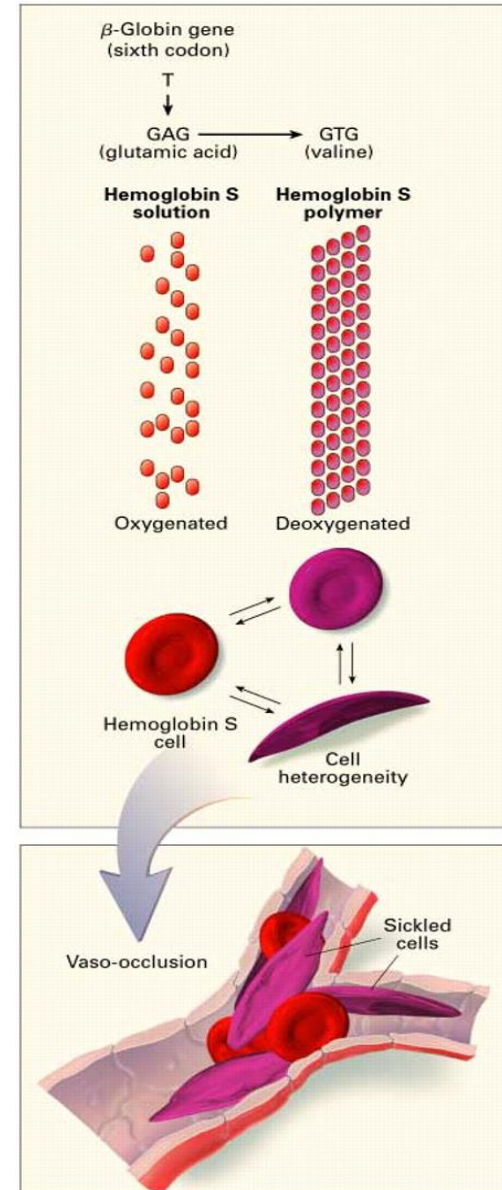


Nigeria, RDC, Indes

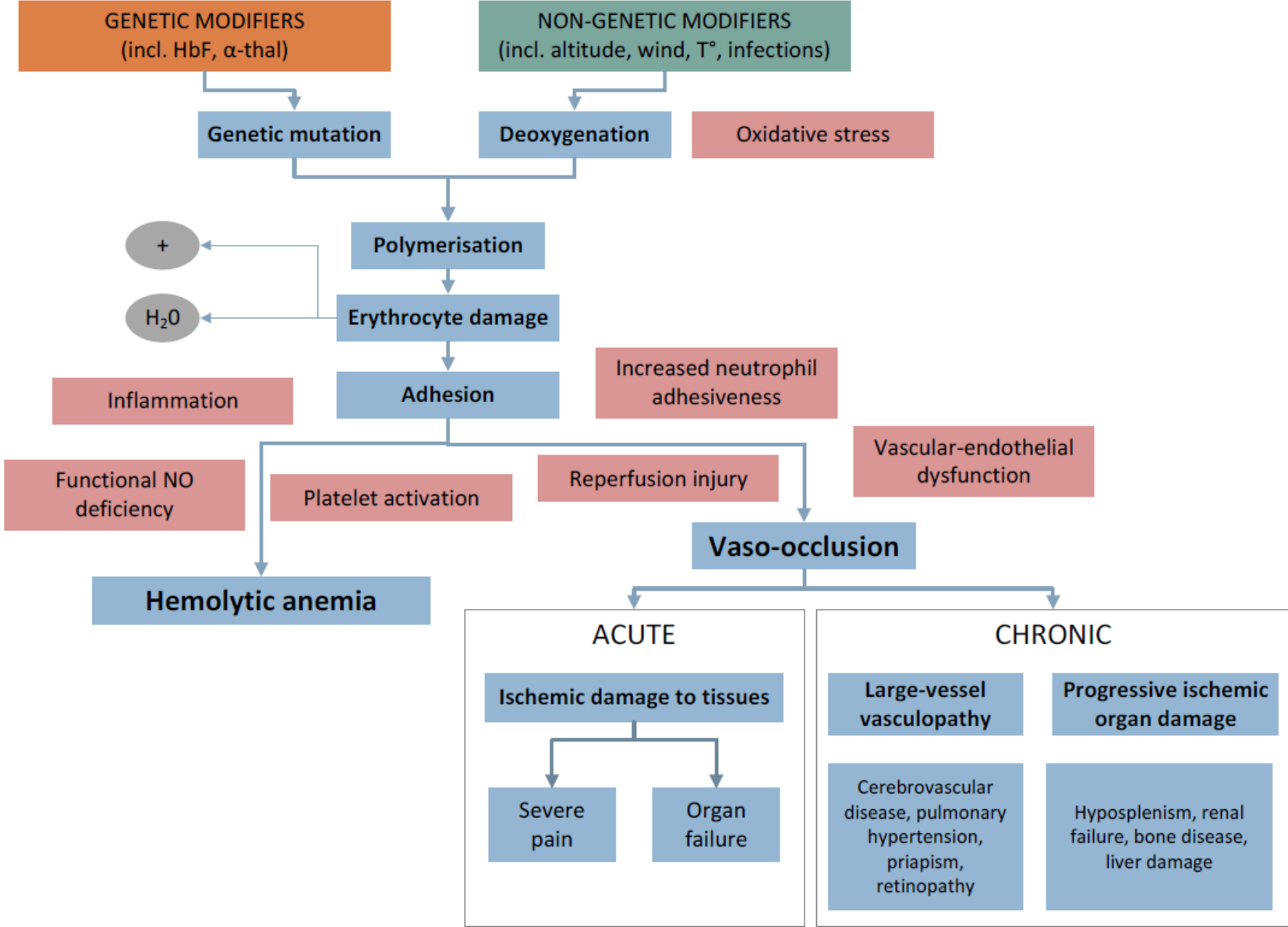
Piel, Steinberg & Rees - NEJM - 2017

Maladie génétique autosomique récessive

- Mutation ponctuelle de la β globine :
 - Hémoglobine A (normale) \rightarrow HbS (anormale)
 - Polymérisation de Hb S et
 - Formation de globules rouge en faucilles en situation désoxygénée
 - Grande variabilité phénotypique (peu comprise)
-
- En l'absence de prise en charge = 30 % de mortalité avant 5 ans
-
- Dépistage néonatal,
 - Vaccination,
 - Antibioprophylaxie,
 - Education,
 - Hydroxurée,
 - Dépistage vasculopathie cérébrale,
 - GMO
-
- Pays "développés" : Amélioration de l'espérance de vie
 - Mortalité infantile proche de la population générale
 - Médiane de survie à l'âge adulte > 60 ans



Drépanocytose : rappel physiopathologique et épidémiologique



France - 2015

Recommandations

Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015

French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update

A. Habibi^{a,*}, J.-B. Arlet^{d,e}, K. Stankovic^f, J. Gellen-Dautremer^a, J.-A. Ribeil^{e,g}, P. Bartolucci^{a,b}, F. Lionnet^{f,h}, centre de référence maladies rares « syndromes drépanocytaires majeurs »

USA - 2014

Management of Sickle Cell Disease Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members

Barbara P. Yawn, MD, MSc, MSPH; George R. Buchanan, MD; Araba N. Afenyi-Annan, MD, MPH; Samir K. Ballas, MD; Kathryn L. Hassell, MD; Andra H. James, MD, MPH; Lanetta Jordan, MD, MPH, MSPH; Sophie M. Lanzkron, MD, MHS; Richard Lottenberg, MD; William J. Savage, MD, PhD; Paula J. Tanabe, PhD, RN; Russell E. Ware, MD, PhD; M. Hassan Murad, MD, MPH; Jonathan C. Goldsmith, MD; Eduardo Ortiz, MD, MPH; Robinson Fulwood, PhD, MSPH; Ann Horton, MS; Joylene John-Sowah, MD, MPH

UK - 2015

bjh guideline

Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease

Jo Howard,¹ Nicholas Hart,² Marilyn Roberts-Harewood,³ Michelle Cummins,⁴ Moji Awogbade,⁵ and Bernard Davis⁶ on behalf of the BCSH Committee

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Recommandations pour la pratique clinique

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

SEPTEMBRE 2005

Drépanocytose : Recommandations

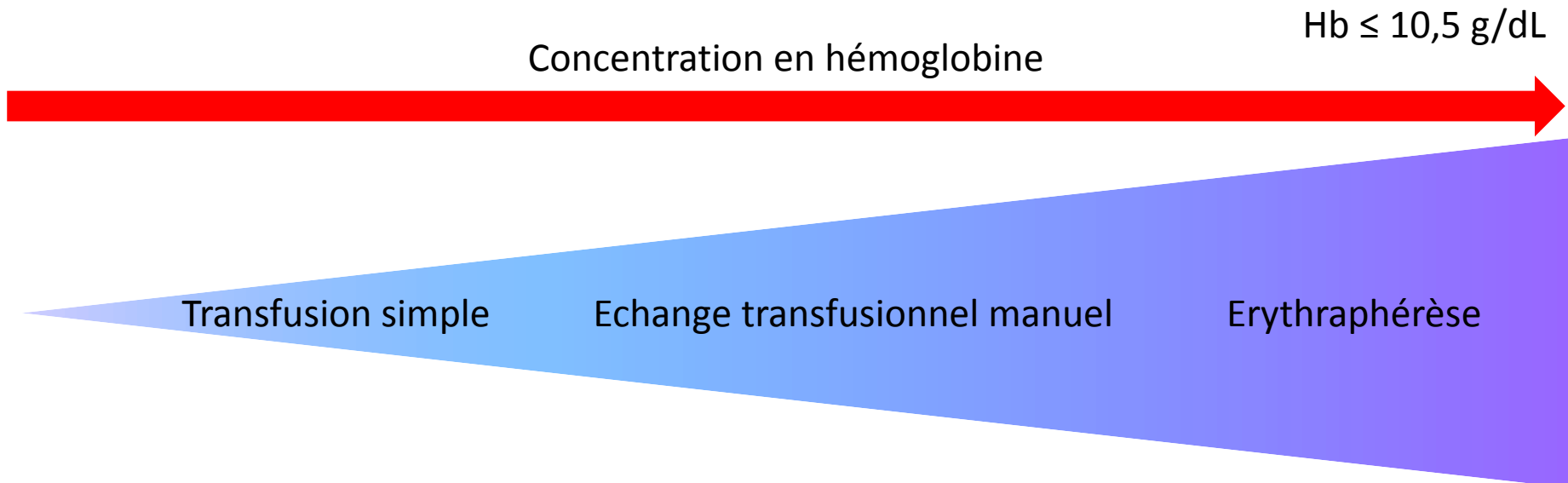
Table 1. Summary of Recommended Treatment Approaches for Sickle Cell Disease.*

Treatment Approach	Dose and Frequency	Duration	Recommendation	Evidence Quality	Availability in Low-Resource Areas
Prevention of infection					
Penicillin V	62.5–250 mg, twice daily	At least until 5 yr of age	Strong	Moderate	Available
Pneumococcal vaccines	Every 5 yr, starting at 2 yr of age	Lifelong	Strong	Moderate	Limited availability
Malarial prophylaxis when appropriate	Daily (e.g., proguanil), weekly (e.g., pyrimethamine), or intermittent (e.g., mefloquine–artesunate or sulfadoxine–pyrimethamine plus amodiaquine)	Lifelong (in malarious area)	Strong	Low	Available
Blood transfusion					
Acute care					
Treatment of anemia	Simple transfusion; target hemoglobin level, 10 g/dl	Limited	Strong	Low	Limited availability
Preoperative transfusion (if hemoglobin <8.5 g/dl)	Simple transfusion, performed once; target hemoglobin level, 10 g/dl		Strong	Moderate	Limited availability
Ongoing care					
Primary stroke prevention	Target HbS, <30%; transfusions every 3–6 wk	Indefinite	Strong	High	Very limited availability
Secondary stroke prevention	Target HbS, <30% or <50%; transfusions every 3–6 wk	Indefinite	Moderate	Low	Very limited availability
Prevention of additional silent cerebral infarctions	Target HbS, <30%; transfusions every 3–6 wk	Indefinite	Moderate	Moderate	Very limited availability
Hydroxyurea					
Universal use	20–35 mg/kg/day	Indefinite	Moderate	Moderate	Limited availability
Prevention of acute complications	15–35 mg/kg/day	Indefinite	Strong	High	Limited availability
Primary stroke prevention	15–35 mg/kg/day	Indefinite	Strong	Moderate	Limited availability

* Data on recommended treatments, the strength of the recommendation, and the quality of the evidence are from DeBaun et al.,¹⁰ Ware et al.,¹¹ and Yawn et al.¹² Data on availability in low-resource areas are from Bello-Manga et al.¹³ HbS denotes sickle hemoglobin.

Diminuer la proportion de GR-HbS :

- Transfusion simple de CG-HbA : obj = 10,5 g/dL qqsoit Hb de base
- Saignée ± Transfusion de CG-HbA
- Erythraphérèse (manuelle/machine selon poids et heure)

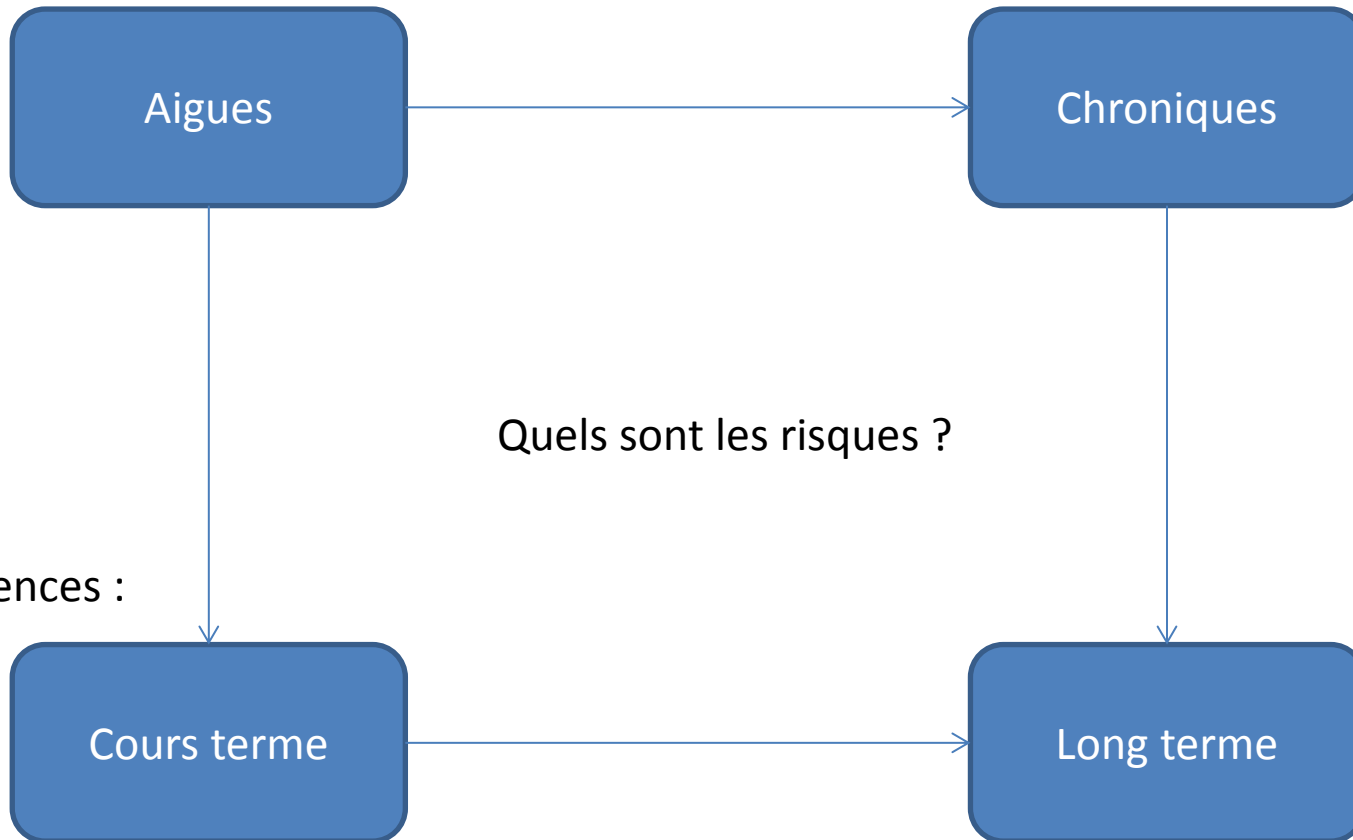


- Eviter d'augmenter la viscosité sanguine
- Eviter les variations volémiques durant l'échange transfusionnel

- Risques infectieux : (virus et bactérien)
- Surcharge martiale (hémochromatose)
- Delayed Hemolytic Transfusion Reaction (DHTR) :
 - Incidence sous estimée ++ (Ac pas tjs détectables)
 - **Alloimmunisations fréquentes** :
 - Augmentent avec le nombre de transfusion
 - Risque lié à une transfusion ponctuelle (aigue ou programmée) >>> programme de transfusions : rôle de l'inflammation...
 - Hémolyse difficile à anticiper
 - Risque vital potentiel
 - difficultés transfusionnelles majeures si multiples anticorps

Le 1^{er} allo-anticorps apparait le plus souvent après une transfusion simple
Un patient allo-immunisé une 1^{ère} fois est à haut risque de s'alloimmuniser encore

Impact de la prise en charge aiguë sur l'évolution chronique ?



Conséquences :

Quels sont les risques ?

Drépanocytose : Principaux enjeux en situation aigue

Vaso-occlusions

Anémies
aigues

Infections

Syndrome thoracique aigu
AVC ischémique
CVO diverses

Séquestration splénique
Parvovirus B19
Hémolyse post-transfusionnelle

Germes encapsulés
Ostéo-artrites

J, 12 ans drépanocytose homozygote SS se présente aux SAU pour douleurs abdominales.

Quelle complication devez-vous prévenir ?

Comment la prévenir ?

Le syndrome thoracique aigu

Drépanocytose : Syndrome thoracique aigu - définitions

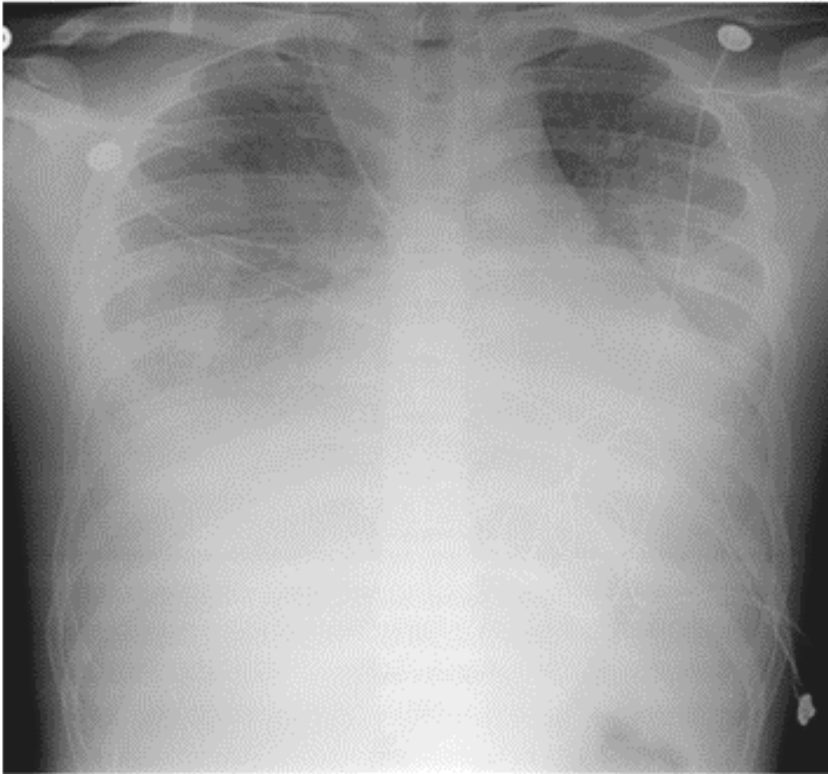
Risque d'évolution rapide vers l'insuffisance respiratoire aiguë et le décès

Bien repérer les 1 signes cliniques compatibles avec un STA débutant

	UK - 2015	US - 2014	France - 2005
Timing	Affection aiguë	Début brutal isolé ou 2 nd à une CVO	
Cliniques	Fièvre et/ou Symptômes respiratoires	Toux, ↘ ampliation thorax, signes de luttes, crépitants	Signes respiratoires : tachypnée, anomalies à l'auscultation, hypoxie, Fièvre, Douleur thoraco-abdominale
Radiologie	Nouveau infiltrat pulmonaire à la radio de thorax		

Pas de signes spécifiques clinique ou biologique
Radiographie de thorax initiale
Hypoxie = signe de gravité

Tout nouvel infiltrat pulmonaire à la radio de thorax



Opacités bilatérales



Opacités unilatérales

Réévaluation clinique fréquente (FR, SpO₂, Auscultation, augmentation du travail respiratoire).

Ne pas attendre la modification de la radio de thorax pour traiter un STA débutant et anticiper une transfusion de CG (phénotypage)

Tableau clinique pas toujours très bruyant au début

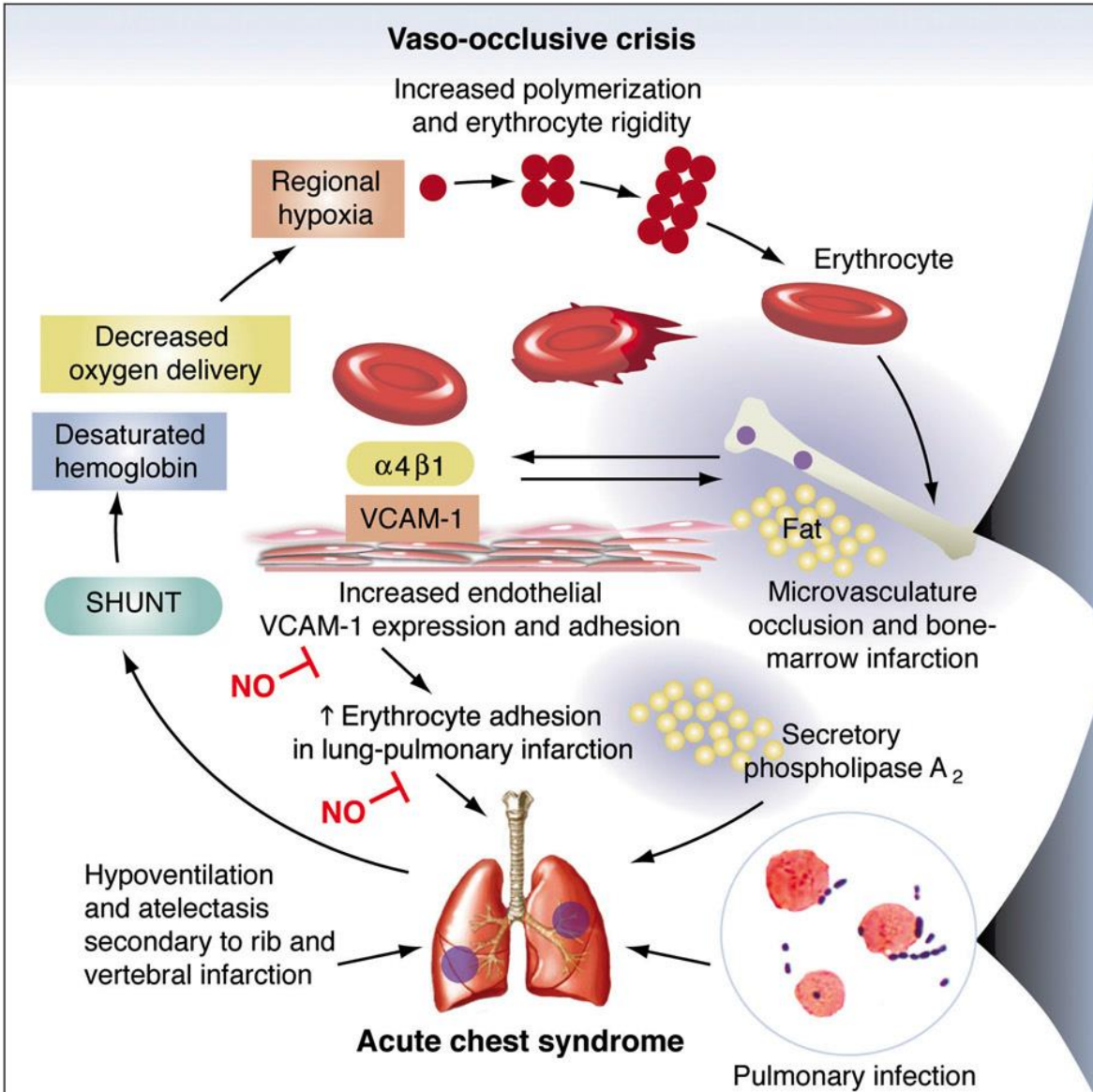
Table I. Signs and symptoms of acute chest syndrome in children and adults (data from Vichinsky *et al*, 1997, 2000).

	Children	Adults
Fever	+++	++
Cough	++	++
Chest pain	+	++
Dyspnoea	+	++
Tachypnoea	+	+
Wheezing	+	+/-
Intercostal recession/nasal flaring	+	+/-
Skeletal pain	+	++
Hypoxia	++	+++
Haemoptysis	+/-	+

+++ frequent (>80%), ++ common (50–79%), +less common (10–49%), +/- infrequent (<10%).

- 30 % des enfants drépanocytaires feront un STA (25 à 80 %)
- Récidivant dans 50 % des cas
- Pic entre 2 et 5 ans
- 2nd cause d'hospitalisation
- 1^{ère} cause de décès après 3 ans
- Mortalité = 2 % (vs 12 % chez l'adulte)

Drépanocytose : Syndrome thoracique aigu – physiopathologie



Pédiatrie : (Vichinsky, NEJM, 2000):
Infections retrouvées dans 38% des cas (dont 78% <20 ans)

- Pneumocoque
- 7.2% Chlamydia (5.8% avant 10 ans)
- 6.6% Mycoplasme (8.8% avant 10 ans)
- 6.4% virus (10.9% avant 10 ans): Parvovirus B19, Para-influenzae, VRS, rhinovirus, adénovirus

- Infections
- **Hypoventilation**
- Occlusions microvasculaires
- Embolie graisseuse

Attention : en cas OAP associé : penser au TRALI

Connaitre les situations à risque d'hypoventilation alvéolaire

Liées au Terrain

Respiratoires

- ATCD de STA ++++
- Hypoxie chronique (Nocturne++, Altitude)
- Hyper-réactivité bronchique et Asthme
- Carence en vitamine D

Hématologiques

- Hyperleucocytose
- HbF bas

Liées à la pathologie

Respiratoires

- Hypoxie aiguë (infection, asthme)
- Inflammation locale (Infection+++)
- AG non préparée (+ froid)

Hématologiques

- CVO dorsales, abdominales

Enfant drépanocytaire asthmatique:

- Risque de CVO et de STA **X2 à 5**

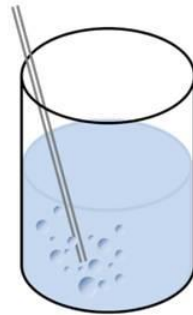
(Boyd Pediatr Pulmonol 04; Nordness Clin Mol Allergy 05; Knight-Maiden Thorax 05, Boyd Blood 06)

- Risque de vasculopathie cérébrale **X4**

- ↑ risque AVC *(Nordness Clin Mol Allergy 05, Sommet J BJH 2016)*

- ↑ Mortalité *(Boyd JH Haematologica 07, Knight –Madden JM, Lung 2013)*

- CVO abdominales ou thoraciques
 - Antalgiques opioïdes : restauration ventilation efficace
 - *(Needleman, Chest 2002)*
 - Réévaluation +++ de l'efficacité du traitement antalgique
 - Spirométrie incitative : maintien d'une ventilation efficace
 - *(Bellet NEJM 95)*



- Installation en position demi-assise
- Beta2-mimétiques inhalés à discuter

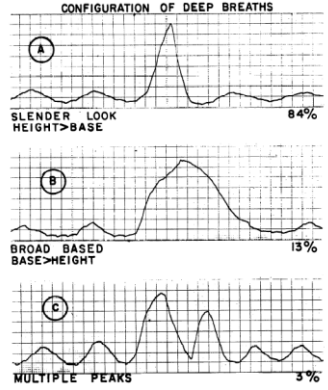
Drépanocytose : Syndrome thoracique aigu - prévention

Hypothèse : l'atteinte parenchymateuse pulmonaire (atélectasies et infiltrations) du STA est 2nd à des infarctus osseux thoraciques douloureux induisant une hypoventilation alvéolaire

Bellet-NEJM - 1995

Base physiologique :

Individu sain : inspiration profonde ou soupir 9 à 10 fois par heure
Prévient les collapsus alvéolaires et restaure la compliance pulmonaire
Phénomène diminué par la douleur et/ou les morphiniques

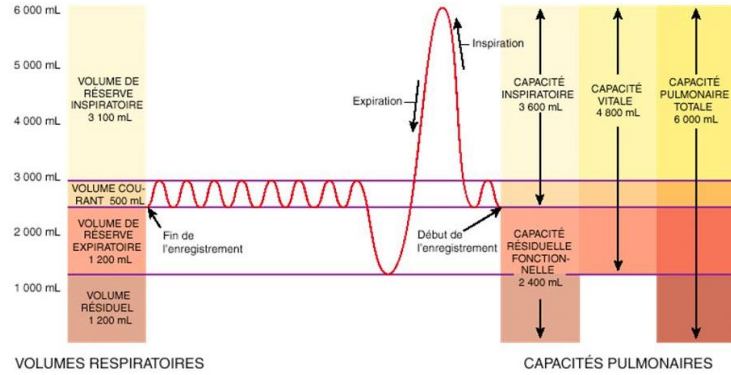


Bendixen - J Appl Physiol - 1964

Spirométrie incitative : 10 inspirations profondes/2h de 8h à 22h + à chaque réveil nocturne

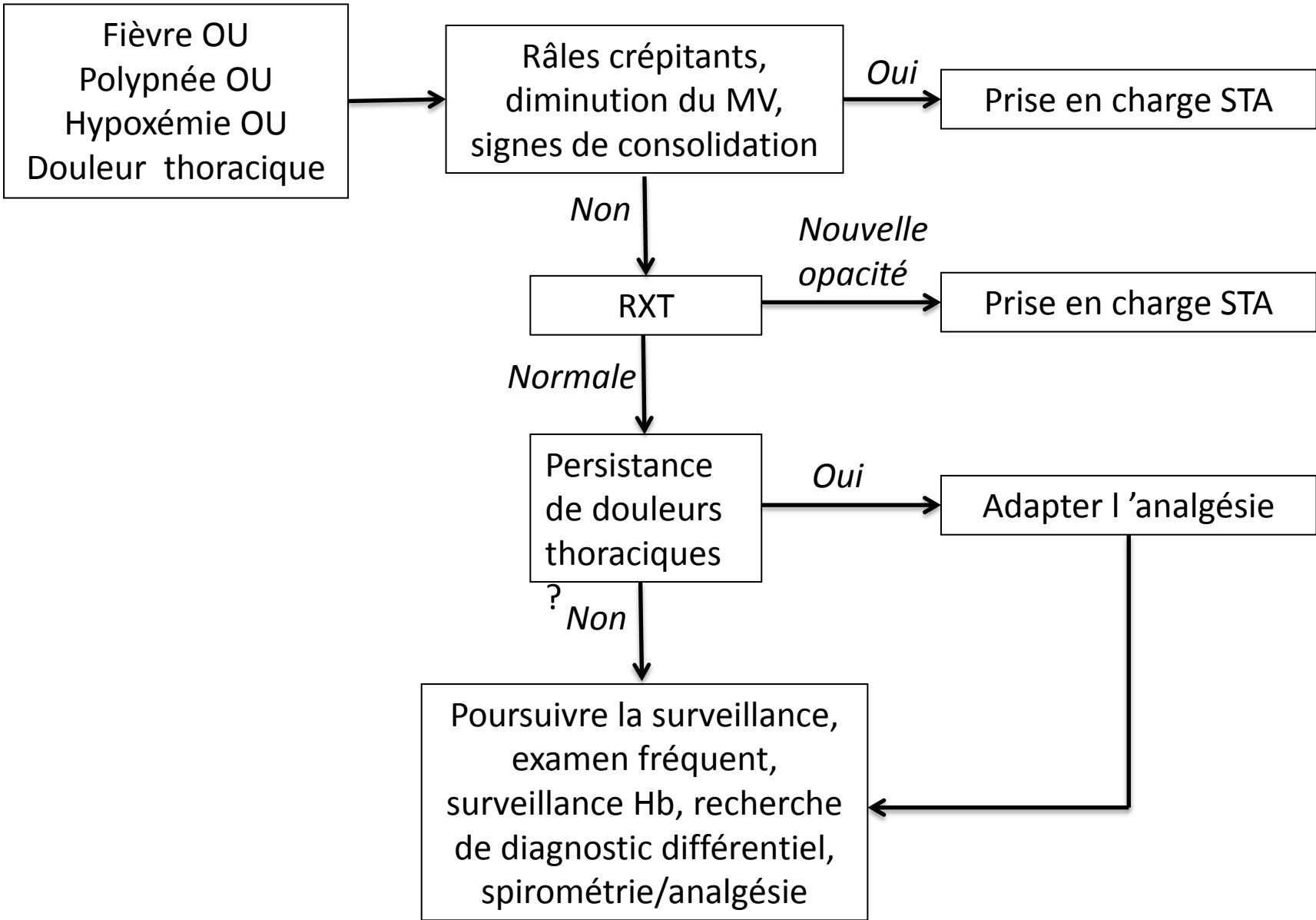
Observations :

- Capacité inspiratoire moyenne o/a ≈ 75 %
- Prévention apparitions nouvelles images pulmonaires
 - 1/19 vs. 8/19, p = 0.019.
- Même en cas d'infarctus osseux prouvé
 - 0/7 vs. 5/8, p = 0.025.
- Persiste après ajustement sur la quantité d'antalgiques
 - p = 0.02.



Bellet-NEJM - 1995

Drépanocytose : Syndrome thoracique aigu – Démarche diagnostique



- Antalgiques type morphinique = ni trop ni trop peu !
- Hydratation : 1.5 l – 2 l/m²/j
- Antibiotiques :
 - C3G (ex: Claforan 50 mg/kg/6h)
 - Macrolides (ex: Azithromycine 20mg/kg/j po)
 - A adapter si besoin
- Spirométrie incitative
- Bronchodilatateurs inhalés
- Corticoïdes inhalés (si ATCD asthme)
- Oxygénothérapie (Objectif : SpO₂ ≥ 98 %)
- Ventilation mécanique : non invasive +++

Attention, la clairance du Céfotaxime augmente de 22 % en cas de STA.

Une posologie de 100 mg/kg/6h paraît nécessaire pour cibler les CG+ et les BGN sensible.

Traitement Transfusionnel urgent

- En l'absence d'allo-immunisation ou de syndrome d'hyperhémolyse :
 - Stratégie transfusionnelle :
 - Si Hb < 8 g/dL = **Transfusion de CG**
 - **Objectif : Hb finale = 10,5 g/dL**
 - **Volume de CG à transfuser(ml) = $\Delta\text{Hb (g/dl)} \times 4 \times \text{Poids (kg)}$**
 - Si Hb > 9g/dl ou défaillance d'organe = **Echange transfusionnel**
 - **Objectif : HbS < 40 % et Hb finale = 10,5 g/dL**
 - **Volume échangé = 40 ml/kg**
 - Pas de saignée si Hb initiale < 8g/dl

Quand transférer en réanimation ?

Pas de recommandations claires :

- à l'hôpital RD,
- dans les reco françaises de l'HAS,
- dans les reco internationales (US et UK)

Oxygen via mask, nasal cannula or High Flow

SpO₂ 88-97% with oxygen supplementation at minimum flow²:

< 1 year: 2 L/min

1 – 5 years: 4 L/min

5 – 10 years: 6 L/min

>10 years: 8 L/min

- Aggravation de l'hypoxie (reco PALICC Group – PCCM - 2015)
- Rapidité d'évolution de la symptomatologie
- Les patients pour qui l'on souhaite éviter une transfusion de CG (ex : allo-immunisation) : VNI précoce ++
- Autres : Discussion **précoce** avec l'équipe de réanimation voir évaluation **répétée**

- Patient assis
- O₂ (LOHD ???)
- Spirométrie incitative
- VNI
- Ventilation invasive



=>

Objectifs :

SpO₂TC > 96 %

Diminuer W respiratoire

Diminuer atélectasies

Ventilation Non Invasive dans le STA de l'enfant

- Très utilisée, **jamais démontrée**
- Résultats **négatifs chez l'adulte**...mais très différent chez l'enfant
- Intérêt potentiel = **Limitation des transfusions en cas de prise en charge précoce ?**

Drépanocytose : Syndrome thoracique aigu – Démarche thérapeutique

Position ½ assise
Oxygénothérapie pour SpO2 > 94%
Spirométrie incitative
Hydratation
Antibiothérapie (C3G + macrolides)
Analgésie multimodale

Hb ≤ 8 g/dl

Non

Oui

Réévaluation toutes les 4 h

Transfusion
Surveillance 6 à 12h

Aggravation

Aggravation

Mise sous VNI à 2 niveaux de pression

Mise sous VNI à 2 niveaux de pression

Aggravation

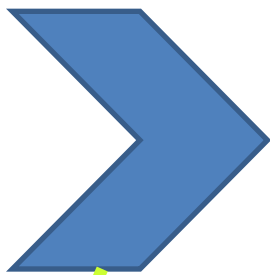
Aggravation

Nouvelle transfusion ou Echange transfusionnel pour HbS < 30%
Considérer VM

M.Levy, S.Dauger adapté de Miller – Blood - 2011

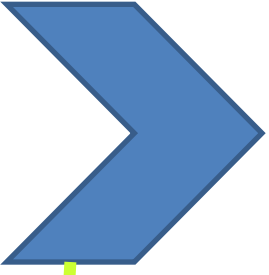
Drépanocytose : Cas clinique n°2

1^{er} décembre



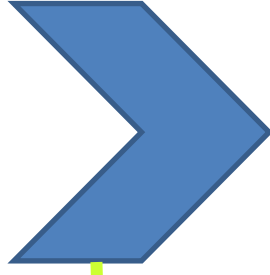
Fièvre à 38,5° C + toux
MT : Bronchite
Tt par Josacine 7 J
Arrêt de l'Oracilline

8 décembre



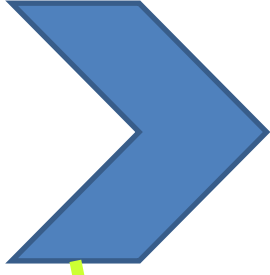
Arrêt de la Josacine
Fièvre à 38,5° C
Fatigué

9 décembre



Fièvre à 39° C
Difficile à réveiller
Choc septique

10 décembre



**J11 du début
de la fièvre**

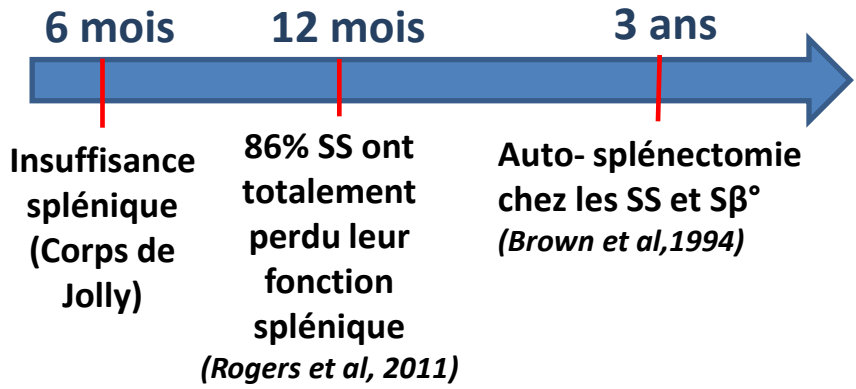
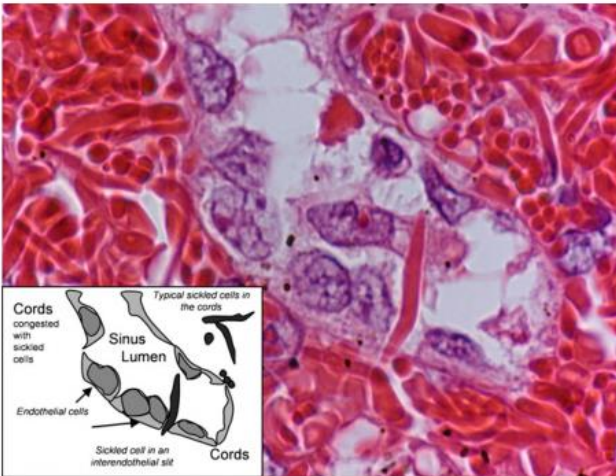


**Septicémie à
Pneumocoque
multisensible**

Nécrose des 4 membres

Amputation

Drépanocytose: Asplénie fonctionnelle secondaire aux processus vasoocclusifs



Sensibilité aux bactéries encapsulées
faiblement opsonisées: Elimination exclusivement splénique
S. pneumonia, N. Meningitidis et Hib +++

Risque d'infection à Pneumocoque : **X 600** par rapport à l'enfant sain
Taux de mortalité = **35 à 50 %** en cas de bactériémie
Halasa, 2007

Risque d'infection à Hib : **X 100** par rapport à l'enfant sain
Taux de mortalité = **20 %** en cas de bactériémie
Barrett-Connor, 1971

La drépanocytose augmente le risque d'infections....



...et les infections augmentent la survenue des complications de la drépanocytose

Tout enfant drépanocytaire fébrile ($> 38,5^{\circ}$ C) doit bénéficier :

- d'une consultation médicale urgente
- d'une antibiothérapie précoce (C3G IV +++)
- d'une réévaluation précoce

T, 21 mois, Drépanocytose SS, vaccins à jour, Oracilline, spéciafoldine

HDM:

Fièvre +Toux depuis 24h, refus biberon

Au SAU:

39°4 C, FC = 195/min, FR = 60/min, TA = 126/40, SpO2 = 99 %, TRC = 3sec

Geignard, hypotonique, pâle +++

Débord splénique = **10cm**, débord hépatique = 2cm,

Râles bronchiques

Rx thorax normale

Hb = **2.1g/dl**, rétic = 720 000/mm³, GB = 20 000/mm³, Plq = 80 000/mm³,

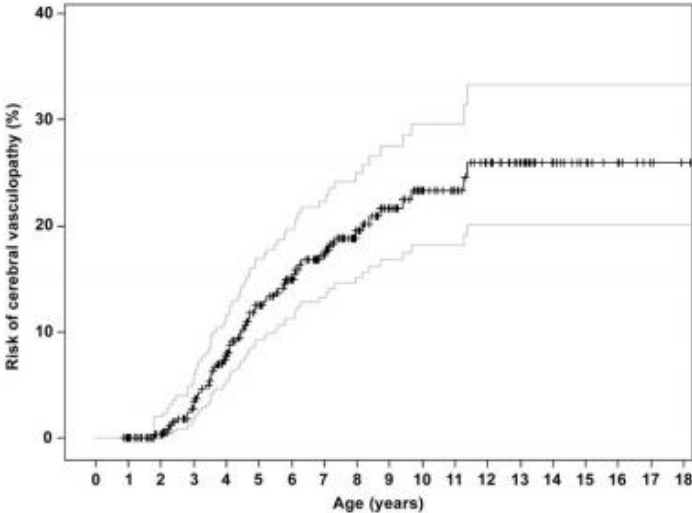
CRP = 52mg/l

Quel est votre diagnostic ?

Episode infectieux respiratoire → Séquestration Splénique Aigue

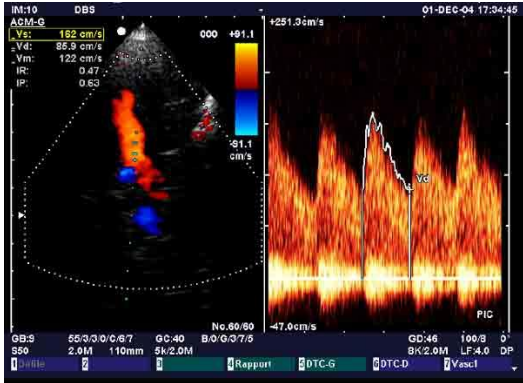
Drépanocytose : Vasculopathie cérébrale et risque d'AVC

- Le risque cumulatif de vasculopathie cérébrale est de 26 % à l'âge de 18 ans
- Le risque cumulatif d'AVC est de 11,5 % à l'âge de 18 ans
- Source de handicap psychomoteur majeure



Cumulative risk of cerebral vasculopathy in children with SCA (Sommet et al, 2016)

- Dépistage = vélocité sanguine anormalement augmentées au DTC
- Transfusion de CG x 1/mois – objectif : HbS entre 30-40 %
- Diminution du risque d'AVC de 90 % en cas de DTC pathologique



the Stroke Prevention (STOP) trial - 1998

70 séjours en Réa/USC pédiatrique soit 60 enfants

- **STA n = 39 séjours**

- CVO hyperalgiques n = 9

- Complications neurologiques n = 6 dont AVC = 2

- Complications infectieuses n = 6

- ET en urgences n = 2

- Priapisme n = 1

- Anémie aigue profonde post-transfusionnelle isolée n = 1

- Autres n = 5

- dont post-GMO n = 5 séjours

Conclusion

- Bien connaître les situations à risque d'évolution vers un STA
- Importance d'une analgésie efficace et précoce
- Réévaluation clinique fréquente
- Contact précoce avec la réanimation possible, en particulier si transfusion à éviter
- Connaître les bases de la stratégie transfusionnelle en l'absence de CI
- ATB facile et rapide (réévaluation)

Merci de votre attention