

SUIVI DES ENFANTS ET ADOLESCENTS AVEC DREPANOCYTOSE

- Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus basé sur les évidences (EBM) sur les modalités de suivi des atteintes organiques dans la drépanocytose, notamment à l'âge pédiatrique. Ces recommandations sont issues de discussions au sein de l'équipe d'hématologie pédiatrique et avec les différents spécialistes d'organes concernés, sur la base de la littérature à disposition, et sont régulièrement mises à jour en cas de modifications des connaissances.
- L'espérance de vie médiane des patients avec drépanocytose est actuellement d'environ 55 ans. A l'âge pédiatrique, les principales causes de décès sont les infections bactériennes sévères et les AVC. A l'âge adulte, les décès prématurés sont majoritairement en lien avec une(des) défaillance(s) d'organe(s). La plupart des défaillances d'organes restent longtemps asymptomatiques et ne peuvent être détectées que par un dépistage systématique précoce débutant dès l'enfance.
- L'hydroxyurée a un effet bénéfique en termes de prévention des atteintes organiques chroniques. L'efficacité et la sécurité des autres médicaments sont encore à évaluer.
- Le suivi des patients avec drépanocytose repose donc sur :
 - La prévention des complications infectieuses,
 - Un programme de dépistage et de suivi des potentielles complications organiques de la maladie, avec mise en place de mesures préventives quand elles sont possibles (prévention du risque d'AVC notamment, cf SOP spécifique),
 - Une éducation thérapeutique du patient et de ses parents,
 - La mise en place d'un traitement d'hydroxyurée (cf. SOP spécifique).

PREVENTION DES COMPLICATIONS INFECTIEUSES SEVERES

Les patients avec drépanocytose présentent un risque augmenté d'infection à germes encapsulés, en lien avec l'asplénie fonctionnelle et les dommages tissulaires et osseux. Le pneumocoque est le principal germe identifié dans les infections invasives des patients avec drépanocytose (1.9% des patients avec drépanocytose), devant l'*Haemophilus influenzae* et les autres bactéries encapsulées.

Le risque infectieux est plus important avant l'âge de 3 ans, puis il diminue avec l'âge. Les vaccins pneumococciques conjugués protègent contre les sérotypes invasifs les plus fréquents. Il existe en Suisse 2 vaccins conjugués, le Prévenar-13 et le Vaxneuvance qui protègent contre 13 et 15 sérotypes, respectivement ; mais seul le Prévenar-13 est autorisé chez les enfants. Avec plus de 100 sérotypes encapsulés décrits, la couverture vaccinale reste donc partielle, d'où la nécessité d'une antibioprophylaxie orale chez ces patients.

La prophylaxie par pénicilline a montré un bénéfice en termes de morbidité et mortalité. Après l'âge de 5 ans, il n'y a plus d'évidence pour un bénéfice de cette prophylaxie.

Plan de prévention des complications infectieuses sévères :

1. **Antibioprophylaxie : Oспен 50'000 UI/kg/j en 2 prises dès le diagnostic et jusqu'à l'âge de 5 ans minimum** (durée à adapter au cas par cas en cas d'antécédent d'infection invasive ou de splénectomie). En cas d'allergie ou indisponibilité, azithromycine 5 mg/kg 1x/jour, max. 250 mg/j.
2. **Vaccinations :**
 - **Pneumocoques :**
 - **Prevenar 13**
 - Nourrissons âgés de 2 à 5 mois : 3 doses à 0-2-8 mois
 - Nourrissons âgés de 6 à 11 mois : 3 doses à 0-1-8 mois
 - Enfants âgés de 12 à 23 mois : 2 doses à 0-2 mois

- Toute personne âgée de ≥ 2 ans: 1 dose unique
- Vaxneuvance (15 sérotypes) : attendu pour 2^{ème} trimestre 2024
- A suivre : possible arrivée du Prévenar 20
- **Méningocoques :**
 - **Menveo (sérogroupe ACYW) :**
 - 2–6 mois: 4 doses, 1re–3e dose à au moins 1 mois d'intervalle, 4e dose à l'âge de 12 à 16 mois (au minimum 6 mois après la 3e dose)
 - ≥ 7 mois : 2 doses à intervalle d'au moins 4 semaines (2e dose idéalement à partir de l'âge de ≥ 12 mois)
 - Rappel tous les 5 ans.
 - **Bexsero (méningocoque du groupe B) :** désormais autorisé et pris en charge pour tous les patients à risque
 - 2–11 mois: 3 doses, 1re et 2e dose à intervalle de 2 mois, 3e dose durant la 2e année (au minimum 6 mois après la 2e dose)
 - 2–23 mois: 3 doses, 1re et 2e dose à intervalle de 2 mois, 3e dose 12 mois après la 2e dose
 - ≥ 24 mois: 2 doses à intervalle de 2 mois
 - Rappel tous les 5 ans
- **Hépatite B :** selon plan de vaccination de base (vaccination 2-4-12 mois avec vaccin hexavalent, rattrapage selon calendrier vaccinal suisse)
- **Haemophilus influenzae :** selon plan de vaccination de base (vaccination 2-4-12 mois avec vaccin hexavalent, rattrapage jusqu'à l'âge de 5 ans)
- **Vaccination anti-grippale** saisonnière
- **Vaccinations en cas de voyage**

3. Education thérapeutique concernant la conduite à tenir en cas de fièvre

Références

- *Plan de vaccination suisse 2023*
- *Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023 (France)*
- *Comparison of pneumococcal vaccination response in children with sickle cell disease: HbSS and HbSC (X. Le Ng)*
- *Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Children with Sickle Cell Disease in England: A National Observational Cohort Study, 2010-2015 (G. Oligbu)*
- *Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease (Cochrane 2021)*

DEPISTAGE ET SUIVI DES POTENTIELLES COMPLICATIONS CHRONIQUES

SUIVI NEUROLOGIQUE

⇒ Cf. aussi SOPs « Evaluation et suivi du risque d'AVC chez un enfant avec drépanocytose » et « Drépanocytoses – AVC ».

Les patients avec drépanocytose sont à risque de présenter un accident vasculaire cérébral (AVC). Pendant l'enfance, il s'agit principalement d'AVC ischémiques, après l'âge de 20 ans d'AVC hémorragiques (Moya Moya).

Avant l'implémentation de stratégies préventives basées sur la surveillance du doppler transcrânien, l'incidence cumulée d'AVC était de 11% à l'âge de 18 ans, avec un pic d'incidence entre 5 et 10 ans. Ce risque dépend du génotype, mais existe quel que soit le génotype : incidence de 0.61/100 patients années pour le génotype SS, de 0.17/100 patients années pour le génotype SC, et de 0.11/100 patients années pour les génotypes Sβ0/Sβ+.

Le doppler transcrânien consiste en une mesure des vitesses au niveau des artères cérébrales antérieures et moyennes et de la carotide interne à travers la fenêtre osseuse temporale. Ces vitesses augmentent jusqu'à l'âge de 5 ans puis diminuent, et sont corrélées au risque d'AVC :

- Valeur moyenne ajustée des vitesses maximales > 200 cm/s : risque élevé (risque d'AVC à 36 mois : 40%)
- Valeur moyenne ajustée des vitesses maximales 170-199 cm/s : risque conditionnel (risque d'AVC à 36 mois : 7%)
- Valeur moyenne ajustée des vitesses maximales < 170 cm/s : normal (risque d'AVC à 36 mois : 2%)

Les vitesses sont plus basses en cas de génotype SC et les seuils probablement différents, non établis.

Les études antérieures ont montré une réduction drastique de l'incidence des AVC grâce à la mise en place de programmes transfusionnels en cas de risque élevé (études STOP-1 et STOP-2), ainsi qu'une possibilité de relais par hydroxyurée après 12 mois en prévention primaire (étude TWITCH).

Les patients avec drépanocytose peuvent également présenter des lésions cérébrales silencieuses (lésions ischémiques sur l'IRM sans corrélat clinique). Celles-ci sont associées à des atteintes cognitives et à un risque d'AVC constitué. Leur incidence est cumulative avec l'âge sans plateau (27% à 6 ans, 37% à 14 ans, 53% à 30 ans).

Enfin, on peut observer une diminution des performances cognitives chez les patients avec drépanocytose (diminution significative en comparaison avec des témoins sains ou avec la fratrie non atteinte). La réduction des performances significatives est aussi corrélée à la diminution de la saturation en oxygène nocturne et aux troubles respiratoires du sommeil.

Plan de dépistage et de prévention des complications neurologiques (prévention primaire)

- **Doppler transcrânien** 1x/an pour les patients SS et Sbeta0 (et autres génotypes ≠SC avec hémolyse comparable), de 2 ans à au moins 16 ans. Si pathologique, discuter avec référent médical drépanocytose sans délais (Dr C Adam, ou in absentia Dr Renella)
- **Bilan neuropsychologique** : systématique à 6 ans, si nécessaire évaluations brèves de suivi tous les 1-2 ans
- **Angio-IRM cérébrale en cas de :**
 - DTC pathologique (cf. SOP « Evaluation et suivi du risque d'AVC chez un enfant avec drépanocytose ») : vitesses > seuil conditionnel ou asymétriques ou flux turbulent
 - DTC incomplet (fenêtres temporales insuffisantes notamment)
 - Céphalées récurrentes ou aiguës sévères
 - Déficit neurologique aigu yc baisse de fonctionnement cognitif aigu/subaigu
 - Troubles cognitifs/scolaires sévères
 - Suivi des patients avec vasculopathie cérébrale

- Si troubles des fonctions cognitives, **polygraphie nocturne**

Références

- *How I manage cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease* (V. Brousse)
- *Transcranial Doppler in hemoglobin SC disease* (C. Vieira)
- *Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors* (K. Ohene-Frempong)
- *Why, Who, When, and How ? Rationale for Considering Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease* (F. Bernaudin)
- *Chronic organ injuries in children with sickle cell disease* (S. Allali)
- *Nocturnal oxygen desaturation and disordered sleep as a potential factor in executive dysfunction in sickle cell anemia* (M.J. Hollocks)
- *The Role of Neuropsychological Evaluation in Pediatric Sickle Cell Disease* (B. Daly)
- *American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults*

SUIVI UROLOGIQUE ET RENAL

La manifestation rénale la plus fréquente est l'hyposthénurie (diminution du pouvoir de concentration maximale des urines). Elle est quasi-universelle chez les enfants avec drépanocytose, conduisant à une énurésie souvent prolongée (énurésie nocturne : 75% à 5 ans, 15% à 15 ans).

Une hyperfiltration glomérulaire (secondaire à une augmentation du débit cardiaque donc du flux vasculaire rénal conduisant à une hypertrophie glomérulaire) est observée dès les 1ers mois de vie, elle concerne presque tous les enfants de > 2.5 ans. La créatinine est un mauvais marqueur de la fonction rénale chez les patients avec drépanocytose (du fait de l'hyperfiltration glomérulaire, de la masse musculaire souvent diminuée et de l'hypersécrétion tubulaire de créatinine) et la cystatine C doit donc lui être préférée. Une fonction rénale normale est un signal d'alarme chez l'enfant, chez qui la règle est une hyperfiltration glomérulaire. L'hyperfiltration glomérulaire augmente pendant l'enfance, se stabilise pendant l'adolescence et diminue ensuite progressivement avec l'installation de la néphropathie chronique drépanocytaire. Celle-ci est secondaire à des dommages glomérulaires progressifs, conduisant à l'apparition d'une microalbuminurie (20% des enfants, dès l'âge de 7 ans), puis une macro-albuminurie et enfin une insuffisance rénale (à l'âge adulte > 30 ans).

Des épisodes d'hématurie (microscopique ou macroscopique) peuvent également survenir suite aux phénomènes vaso-occlusifs, pouvant aller jusqu'à la nécrose papillaire.

Une étude a montré une prévalence du priapisme de 3.6% avant l'âge de 18 ans, plus fréquent en cas de génotype SS et après l'âge de 10 ans. Le priapisme peut être de type ischémique ou non ischémique (« stuttering » recurrent/intermittent priapism »). En cas d'épisodes récurrents ou sévères, le priapisme peut aboutir à une dysfonction érectile définitive.

Plan de dépistage des complications rénales et urologiques

- **Stix urinaire** 1x/an
- Spot urinaire avec **protéinurie, albuminurie et calciurie** dès 7 ans
- **Cystatine C** 1x/an (hyperfiltration précède albuminurie)
- Dépistage **énurésie nocturne** à l'anamnèse (75% à 5 ans, 15% à 15 ans)
- Dépistage **priapisme** à l'anamnèse

Références

- *Progression of albuminuria in patients with sickle cell anemia: a multicenter, longitudinal study* (O. Niss)
- *Hyperfiltration During Early Childhood Precedes Albuminuria in Pediatric Sickle Cell Nephropathy* (J.D. Lebensburger)

- *The spectrum of sickle hemoglobin-related nephropathy: from sickle cell disease to sickle trait (R.P. Naik)*
- *Prevalence of enuresis and its impact in quality of life of patients with sickle cell disease (K.M.A. Salih)*
- *The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil (P.S. Furtado)*
- *How I manage priapism due to sickle cell disease (A. Olujuhunge)*

SUIVI CARDIAQUE

Les 2 atteintes cardio-vasculaires principales de la drépanocytose sont l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la dysfonction ventriculaire gauche. Elles constituent les premières causes de décès chez les patients adultes (>30% des causes de décès). Elles sont rares chez l'enfant.

L'hypertension artérielle pulmonaire résulte de l'augmentation du débit cardiaque secondaire à l'anémie chronique, ainsi que de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (elle-même secondaire à l'hypoxie qui induit une prolifération des cellules musculaires lisses, donc une hyperplasie intimale et formation de microthromboses in situ). L'augmentation du débit cardiaque est la cause principale d'HTAP chez l'enfant, les résistances vasculaires restant généralement normales.

Les pressions artérielles pulmonaires sont estimées par la vitesse maximale de régurgitation tricuspide (Tricuspid Regurgitation Velocity) sur l'US cardiaque. Une TRV élevée est un facteur de risque de mortalité chez l'adulte avec drépanocytose. Chez l'enfant, le TRV n'a pas de valeur pronostique. Il a par ailleurs une faible valeur prédictive positive. En cas de TRV élevé, l'HTAP doit donc être confirmée par un cathétérisme cardiaque, s'il est > à 3 m/s de façon répétée (le TRV pouvant se normaliser spontanément). Il y a de plus une corrélation entre TRV élevé et hypoxémie nocturne.

La dysfonction ventriculaire gauche résulte de la dilatation ventriculaire gauche secondaire à l'anémie chronique, conduisant à une augmentation du stress pariétal, une augmentation de la masse ventriculaire gauche, une altération de la compliance ventriculaire, ainsi qu'à une fibrose myocardique. La dysfonction ventriculaire gauche survient généralement chez l'adulte ; chez l'enfant, on observe principalement des cardiopathies dilatées hyperkinétiques à fonction ventriculaire gauche normale. La dilatation du ventricule gauche est corrélée au degré d'anémie et à l'hypoxémie nocturne.

L'ischémie myocardique est liée, dans la drépanocytose, à des défauts de perfusion microvasculaire, plutôt qu'à des occlusions coronariennes. De rares cas d'ischémies myocardiques aiguës ou infracliniques ont été rapportés chez les enfants avec drépanocytose. Des défauts de perfusion ont été mis en évidence par SPECT scanner chez des enfants avec douleurs thoraciques ou anomalies à l'ECG ou échographiques. Ces anomalies étaient réversibles après 6 mois d'hydroxyurée.

La surcharge myocardique en fer est rare dans la drépanocytose, même chez les patients sous programme transfusionnel, d'autant plus chez l'enfant. Ceci s'explique en partie par le fait que, dans la drépanocytose, le fer est recyclé efficacement dans l'érythropoïèse ou capturé par les macrophages du fait de l'inflammation chronique.

Plan de dépistage des complications cardiaques

- **ECG et US** cardiaque entre 5 et 8 ans, avec mesure du **TRV**
- **Dépistage anamnestique des signes cliniques** d'HTAP ou d'insuffisance cardiaque
- En l'absence de symptomatologie, prochain **US cardiaque à l'âge de 18 ans** seulement.
- En cas d'anomalie clinique et/ou échocardiographique, discuter radiographie de thorax, fonctions pulmonaires, test de marche 6 minutes, épreuve d'effort, saturation nocturne, polysomnographie, BNP/NT-proBNP.

Références

- *Tricuspid regurgitation velocity and other biomarkers of mortality in children, adolescents and young adults with sickle cell disease in the United States: The PUSH study (M. Nouraie)*
- *NT-proBNP levels and cardiopulmonary function in children with sickle cell disease (L. Feld)*
- *What is the role of screening for pulmonary hypertension in adults and children with sickle cell disease? (S.M. Willen)*
- *Longitudinal Analysis of Echocardiographic Abnormalities in Children With Sickle Cell Disease (J.K. Harrington)*

- *Pulmonary hypertension in sickle cell disease children under 10 years of age (R. Colombatti)*
- *Chronic organ injuries in children with sickle cell disease (S. Allali)*
- *The association of nocturnal hypoxia and an echocardiographic measure of pulmonary hypertension in children with sickle cell disease (P. Mondal)*

SUIVI PULMONAIRE

Les complications pulmonaires représentent la 2^{ème} cause de mortalité chez l'adulte. Chez l'enfant, les syndromes obstructifs sont plus fréquents que les syndromes restrictifs.

Syndrome obstructif :

L'hyperréactivité bronchique est plus fréquente chez les enfants avec drépanocytose que dans la population générale (17-28% des enfants avec drépanocytose). Une association entre asthme et survenue de syndrome thoracique aigu et crise vaso-occlusive a été mise en évidence.

Syndrome restrictif :

Les épisodes microthrombotiques chroniques et les lésions séquellaires de syndromes thoraciques aigus peuvent conduire à des syndromes restrictifs. Chez l'enfant, une étude a trouvé 96% de fonctions pulmonaires normales à l'âge de 8 ans, avec un déclin progressif des volumes pulmonaires au cours de l'adolescence, menant à 19% de syndromes restrictifs à l'âge de 17 ans.

Plan de dépistage des complications pulmonaires

- **Fonctions pulmonaires complètes** (spirométrie, pléthysmographie, DLCO) :
 - Vers 9-10 ans (en tout cas pas avant 8 ans)
 - A la transition (17-18 ans)
 - Dans les 3-12 mois après un épisode de syndrome thoracique aigu (> 8 ans)
- **Consultation de pneumologie avec spirométrie (dès 5-6 ans) ou fonctions pulmonaires complètes (> 8 ans) si :**
 - Symptômes respiratoires (asthme, dyspnée d'effort, dyspnée chronique) (+/- test d'effort, test de marche)
 - Troubles respiratoires du sommeil
 - Syndromes thoraciques aigus récidivants (+/- saturation nocturne, test de marche, CT thoracique, puis fréquence du suivi des fonctions pulmonaires à définir selon évaluation initiale)
 - HTAP (bilan complet avec fonctions pulmonaires, saturation nocturne, test de marche, CT thoracique)

Références

- *NT-proBNP levels and cardiopulmonary function in children with sickle cell disease (L. Feld)*
- *Management of chronic respiratory complications in children and adolescents with sickle cell disease (M. Arigliani)*
- *Diagnostic value of spirometry vs impulse oscillometry: A comparative study in children with sickle cell disease (P. Mondal)*
- *Chronic organ injuries in children with sickle cell disease (S. Allali)*
- *Lung clearance index in children with sickle cell disease (E.M. Machogu)*

SUIVI OPHTALMOLOGIQUE

Les patients avec drépanocytose sont susceptibles de développer une rétinopathie périphérique drépanocytaire. Les lésions de la rétine périphérique sont secondaires à l'hypoxie rétinienne résultant de la vaso-occlusion, et aboutissant à une néovascularisation.

On distingue la rétinopathie au stade non proliférant de la rétinopathie au stade proliférant (néo-vaisseaux). Elle est asymptomatique avant la survenue des complications (hémorragie vitréenne, décollement de rétine) qui peuvent compromettre le pronostic visuel.

Le seul facteur de risque connu pour la rétinopathie est le génotype SC : 20-25% des enfants avec drépanocytose SC ont une rétinopathie non proliférante, 10-15% une rétinopathie proliférante, tandis que 10-15% des patients avec drépanocytose SS ont une rétinopathie non proliférante et moins de 1% une rétinopathie proliférante. La rétinopathie survient aussi plus tôt en cas de génotype SC (dès l'âge de 5-6 ans).

La rétinopathie non proliférante nécessite une simple surveillance, alors que la rétinopathie proliférante doit être traitée précocement (photocoagulation au laser). Les rétinopathies proliférantes ont été rapportées dès l'âge de 9 ans en cas de génotype SC, 13 ans en cas de génotype SS.

Les patients avec drépanocytose sont également susceptibles de développer une atrophie maculaire temporale, qui peut entraîner des conséquences sur la fonction visuelle, notamment sur la vision des couleurs et la sensibilité aux contrastes, même en cas d'acuité visuelle préservée. Elle est retrouvée chez environ 2/3 des patients, sans influence du génotype, et peut survenir dès l'âge de 5-6 ans. L'OCT est plus sensible que le fond d'œil pour le dépistage de l'atrophie maculaire temporale.

Plan de dépistage des complications ophtalmologiques

- **Examen ophtalmologique annuel dès l'âge de 6 ans** avec fond d'œil et OCT des nerfs optiques et de la macula, et dans la mesure du possible angioOCT à l'hôpital ophtalmique Jules Gonin ou au centre Rétin'Elysée (permet d'évaluer l'architecture vasculaire à plusieurs niveaux de la rétine).

Références

- *Prevalence and onset of pediatric sickle cell retinopathy (J. Li)*
- *Paramacular temporal atrophy in sickle cell disease occurs early in childhood (G.C. Martin)*
- *Visual Function in Asymptomatic Patients With Homozygous Sickle Cell Disease and Temporal Macular Atrophy (G.C. Martin)*
- *Funduscopy examination and SD-OCT in detecting sickle cell retinopathy among pediatric patients (R.L. Leitão Guerra)*
- *Chronic organ injuries in children with sickle cell disease (S. Allali)*

SUIVI OSTEO-ARTICULAIRE

Des anomalies du métabolisme osseux sont présentes dès l'enfance (augmentation de l'activité ostéoclastique, diminution de l'activité ostéoblastique), en lien avec les épisodes d'hypoxie-reperfusion répétés.

La surcharge en fer a également un impact sur la santé osseuse.

Les atteintes osseuses chroniques de la drépanocytose sont de 4 types :

- L'ostéopénie/ostéoporose
- Les nécroses avasculaires
- Les douleurs chroniques
- Les déformations osseuses

Ostéopénie/ostéoporose :

20% des patients pédiatriques ont une densitométrie osseuse faible ajustée à leur taille. A noter que chez l'enfant les valeurs doivent également être ajustées à l'âge osseux, au vu de la fréquence des retards pubertaires.

Une carence en vitamine D (vitamine D < 20 ng/ml soit < 50 nmol/l) est présente chez une grande majorité des patients (56.4 à 96.4% selon les études). La substitution en vitamine D a montré un bénéfice en termes d'augmentation de la densité osseuse, de diminution des douleurs osseuses chroniques, et d'augmentation de la qualité de vie. Par ailleurs, il a été démontré que la substitution à haute dose (4000 à 7000 UI/j) pendant 3 mois était non seulement sécuritaire, mais aussi augmentait significativement l'hémoglobine fœtale, et diminuait significativement les plaquettes et la CRP.

Nécroses avasculaires :

Elles surviennent le plus souvent au niveau des têtes fémorales. Sa prévalence augmente avec l'âge (1.3% des patients entre 5 et 9 ans, 4.6% des patients de 10 à 14 ans et 8.2% entre 15 et 24 ans).

Il est important de les diagnostiquer à un stade précoce, permettant encore des traitements conservateurs. Il n'y a cependant aucune mesure thérapeutique avant le stade symptomatique, une surveillance radiographie systématique du bassin n'est donc pas justifiée.

A noter qu'un MCHC > 330 g/l est associé à un risque relatif de 5x d'ostéonécrose des têtes fémorales.

Douleurs osseuses chroniques :

Un traitement de bisphosphonates est efficace en cas de douleurs osseuses chroniques chez l'enfant, et n'est pas associé à la survenue de complications de la drépanocytose.

Déformations osseuses :

Les fractures et déformations vertébrales sont plus fréquentes que l'ostéoporose chez l'adulte. Aucune mesure thérapeutique n'est nécessaire en l'absence de symptomatologie, la réalisation de radiographies de colonne systématique n'est donc pas

Plan de dépistage et de prévention des complications ostéo-articulaires

- **Substitution en vitamine D selon dosages 25OH-vitamine D** (dosage sanguin remboursé dans la drépanocytose en justifiant que cela prédispose à une ostéopénie) : au minimum 800 UI/j, jusqu'à 4000 UI/j en cas de carence sévère (< 10 ng/ml soit 25 nmol/l).

Spécialités faisant partie de la LS		
Produits	Dosages	Galénique
Vitamine D3 Sandoz	1000 UI 3200 UI 25000 UI	Caps Caps Caps (4 pièces/emballage)
Vitamine D3 Streuli	4000 UI/ml 20 000 UI	Solution buvable (pipette doseuse) Caps (4 pièces/emballage)
Viferol D3	25000 UI	Ampoules (4 pièces/emballage)
Vitamine D3 Spirig HC	2740 UI/ml soit 67 UI/gtt 800 UI	Solution buvable (gtt) Caps
Vi-De 3	24000 UI 4500 UI/ml soit 100 UI/gtt	Flacon unidose (1 pièce) Solution buvable (gtt)
Dibase	100 000/ml soit 200 UI/gtt	Solution buvable (gtt)
Calcium D3 Sandoz	500/440 500/1000 1000/880	Cpr à croquer ou poudre Cpr à croquer Poudre
Calcium D3 Mepha	1200/800	Cpr eff
Calperos D3	500/400	Cpr à sucer
Calcimagon D3	500/800 500/400 1000/800 (Forte)	Cpr à croquer Cpr à croquer Cpr à croquer
Kalcipos D3	500/800	Cpr pell

- **Densitométries osseuses** (noter sur le bon avec âge osseux, sera fait sur place à Nestlé) **uniquement si** :

- retard pubertaire
- surcharge ferrique
- fractures pour traumatisme à faible cinétique

N.B. : s'il y a une suspicion de fracture vertébrale, on peut cocher VFA sur le bon. Cela permet de voir les vertèbres mais avec une irradiation moindre par rapport à celle d'une radiographie de colonne.

- **Recherche active à l'anamnèse de douleurs des hanches chroniques ou intermittentes, examen des hanches au status : si anomalie, radiographie mais surtout IRM du bassin** (radiographie normale aux stades précoces).
- **Traitement par bisphosphonates* à discuter en cas de :**
 - **Douleurs osseuses chroniques**
 - **Ostéoporose** : définition chez l'enfant : densitométrie osseuse montrant valeurs basses pour l'âge ($< -2.5DS$) + 2 fractures os longs ou 1 fracture vertébrale

* = administration uniquement en présence d'un accord de l'assurance maladie (AI/LAMal) et après discussion avec référent médical drépanocytose (Dr C Adam, ou in absentia Dr Renella)

Références

- *Height-corrected low bone density associates with severe outcomes in sickle cell disease: SCCRIP cohort study results (O.O. Adesina)*
- *Development of Algorithm for Clinical Management of Sickle Cell Bone - Disease: Evidence for a Role of Vertebral Fractures in Patient Follow-up (L. De Franceschi)*
- *Hemoglobin to Hematocrit Ratio: The Strongest Predictor of Femoral Head Osteonecrosis in Children With Sickle Cell Disease (D. Worrall)*
- *Prevalence of Vitamin D Deficiency in Sickle Cell Disease: A Systematic Review (V.G. Nolan)*
- *Chronic organ injuries in children with sickle cell disease (S. Allali)*
- *Sickle cell bone disease and response to intravenous bisphosphonates in children (C. Grimby)*

SUIVI ENDOCRINOLOGIQUE

Les complications endocrinologiques de la drépanocytose sont :

- Les retards de croissance et les retards pubertaires
- L'hypothyroïdie pourrait être plus fréquente chez les patients avec drépanocytose (prévalence 2-6% chez l'adulte, quelques études de faible effectif chez l'enfant ont retrouvé des prévalences de 0 à 6%.
- L'insulinorésistance en cas de surcharge en fer

La surcharge en fer participe aussi aux troubles endocriniens.

Plan de dépistage des complications endocrinologiques

- **Croissance** : poids et taille à chaque consultation
- **Stade Tanner** annuel dès 10 ans.
- **TSH T4L** : 12, 14, 16, 18 ans

- **Consultation endocrinologique** : selon indications (retard pubertaire, retard de croissance, surcharge ferrique)
 - **Avec dosages hormonaux** si retard pubertaire (pas de poussée mammaire à 12 ans ; garçon : pas d'augmentation du volume testiculaire à 13 ans) ou retard de croissance
 - **Avec recherche insulino-résistance** (insuline et glycémie à jeun strict) si programme transfusionnel
 - **Avec densitométrie osseuse** si retard pubertaire

Références

- *Chronic anemia and thyroid function (T.S. Ashraf)*
- *Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study (V. Mandese)*
- *The Effects of Treatment with Blood Transfusion, Iron Chelation and Hydroxyurea on Puberty, Growth and Spermatogenesis in Sickle Cell Disease (SCD): A short update (A.T. Soliman)*

SUIVI DIGESTIF

Les complications chroniques digestives de la drépanocytose sont de nature hépato-biliaire.

La complication la plus fréquente est la cholélithiase, secondaire à l'hémolyse chronique. Elle touche 25% des enfants avec drépanocytose, dont 42% de cholélithiase compliquée. Les autres complications hépato-biliaires sont la surcharge hépatique en fer (3%), les hépatites virales (1.6%), les toxicités hépatiques des chélateurs en fer (0.8%), les cholangiopathies drépanocytaires (secondaires à une ischémie des canaux biliaires) (0.8%), les hépatites auto-immunes (0.5%).

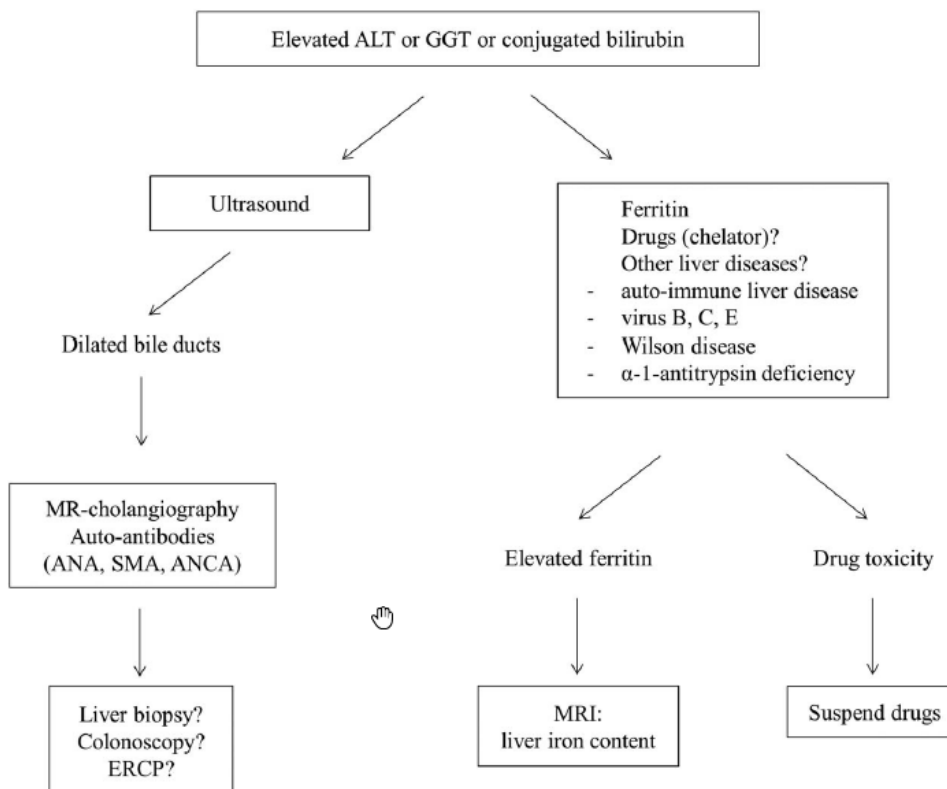


FIGURE 3. Chronic liver disease in sickle cell disease. ALT = alanine aminotransferase; ANA = antinuclear antibody; GGT = gamma-glutamyltransferase; MRI = magnetic resonance imaging; SMA = antismooth muscle antibody.

Plan de dépistage des complications digestives

- **Tests hépatiques (ALAT, GGT, bilirubine totale et conjuguée)** à chaque consultation et au minimum 2x/an

- **Ferritine, fer sérique transferrine** 1x/an
- **US abdominal** 1x à l'âge de 5 ans, puis tous les 2-3 ans ou selon anomalies retrouvées (p.ex. lithiase vésiculaire, organomégalie/s, etc.)
- **IRM T2* hépatique** 1x/an si programme transfusionnel

Références

- *The Liver in Sickle Cell Disease* (F. Lacaille)
- *Hepatobiliary Complications in Children with Sickle Cell Disease: A Retrospective Review of Medical Records from 616 Patients* (S. Allali)
- *Sickle Hepatopathy* (D.L. Praharaj)
- *Chronic organ injuries in children with sickle cell disease* (S. Allali)

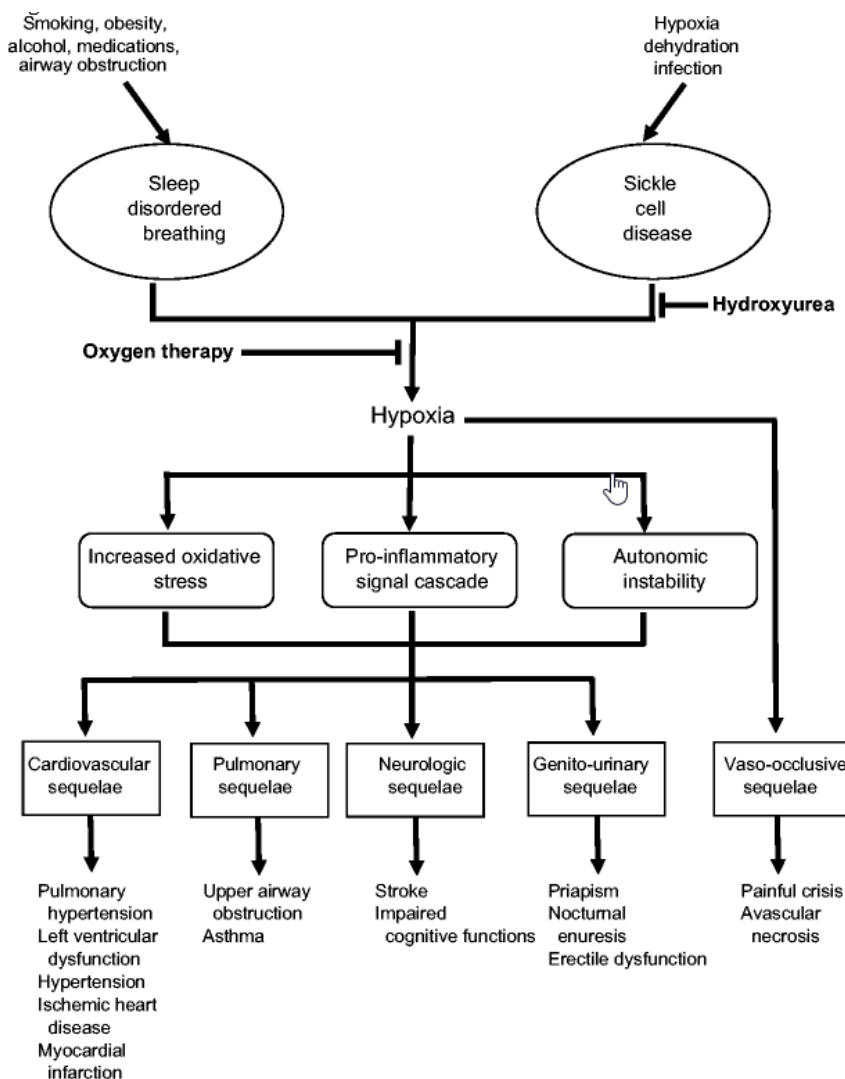
SUIVI ORL

Les troubles respiratoires du sommeil et les déficits auditifs sont significativement plus fréquents chez les enfants avec drépanocytose que dans la population générale.

Obstruction des voies aériennes supérieures /troubles respiratoires du sommeil :

79% des enfants avec drépanocytose ont des ronflements nocturnes (vs 25% dans la population générale). Des études rétrospectives ont retrouvé 69% d'apnées du sommeil parmi les enfants adressés pour polygraphie nocturne, 52% d'apnées obstructives du sommeil chez des enfants non traités par hydroxyurée et 38% chez des enfants sous hydroxyurée. La saturation nocturne en oxygène est aussi significativement plus basse chez les patients non traités par hydroxyurée.

Les troubles respiratoires du sommeil conduisent à des épisodes répétés d'hypoxie-réoxygénation, leur physiopathologie est donc similaire à celle de la drépanocytose, conduisant à une augmentation du stress oxydatif, une augmentation de la cascade pro-inflammatoire et une dysautonomie. De ce fait, les troubles respiratoires du sommeil participent à la morbidité de la drépanocytose en termes de complications cardiaques, pulmonaires, neurologiques, et urologiques.



Déficits auditifs :

Les déficits auditifs sont plus fréquents chez les enfants avec drépanocytose que dans la population générale, que ce soit de transmission ou de perception, avec une plus grande fréquence des surdités de transmission. Une méta-analyse a montré un risque relatif de 3.33 d'avoir un déficit auditif de perception, avec un âge moyen d'apparition de 9.6 ans, sans facteur de risque identifié.

Plan de dépistage des complications ORL

- Recherche active à l'anamnèse de symptômes d'obstruction des voies aériennes supérieures/d'apnées obstructives du sommeil : ronflements, respiration nocturne difficile, sudations nocturnes, somnolence diurne, agitation/irritabilité, céphalées matinales.... (cf tableaux ci-dessous).

Tableau I
Critères cliniques du syndrome d'apnées obstructives du sommeil chez l'enfant [3].

Les parents rapportent durant sommeil de l'enfant
Des ronflements ou une respiration difficile ou obstruée
Et au moins un des événements suivants
Mouvements paradoxaux de la cage thoracique à inspiration (peuvent être filmés)
Mouvements avec réaction d'éveil
Diaphorèse
Hyper-extension du cou durant le sommeil
Somnolence diurne excessive, hyperactivité ou comportement agressif
Croissance staturopondérale insuffisante
Céphalées matinales

Tableau II
Critères majeurs et mineurs du diagnostic de syndrome d'apnées obstructives du sommeil chez l'enfant d'après les données anamnestiques et des examens oto-rhino-laryngologique (ORL) et maxillo-facial.

	Symptômes nocturnes	Symptômes diurnes	Signes ORL et dento-faciaux
Critères majeurs	Ronflements : fréquents (> 3 nuits/semaine) ; sonores (porte fermée) ; durée (≥ 3 mois) Irrégularités respiratoires ou apnées Reprise inspiratoire bruyante Inquiétude des parents : ont fait un film ; ont secoué leur enfant	Troubles du comportement : agitation ; irritabilité Troubles de l'attention Troubles de la croissance staturopondérale	Examen ORL avec naso-fibroskopie : hypertrophie des végétations ; hypertrophie des amygdales Face longue, adénoïdienne Harmonie des 3 tiers du visage
Critères mineurs	Antécédent parental – tabagisme Plainte d'un encadrant adulte Respiration bruyante, difficile, buccale Sommeil agité Endormissement facile Réveils nocturnes brefs répétés Parasomnies Hypersudation Position anormale de sommeil Enurésie secondaire	Plainte d'un encadrant adulte Cernes Troubles des apprentissages Diminution des performances scolaires Troubles posturaux Réveils difficiles Céphalées matinales Somnolence diurne Respiration buccale Rhinite chronique, obstruction nasale	Rétromaxillie, rétromandibulie Déviation de la cloison nasale Respiration buccale Palais étroit Malposition dentaire Macroglossie Position de langue anormale Frein de langue court

- Consultation ORL avec audiogramme vers 6-7 ans (PEA plus tôt si retard de langage)
- Polygraphie nocturne si obstruction des VAS, symptômes SAOS, troubles des fonctions exécutives, hypoxie au repos

Références

- *Sleep-disordered breathing in patients with sickle cell disease (V.M. Raghunathan)*
- *Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children: Clinical diagnosis (G. Aubertin)*
- *Prevalence of Sensorineural Hearing Loss in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease: A Meta-analysis (D. Strum)*
- *The emergence and prevalence of hearing loss in children with homozygous sickle cell disease (A. Stuart)*
- *Childhood Hearing Loss in Patients With Sickle Cell Disease in the United States (H.K. Schopper)*
- *Hearing loss in children with sickle cell disease: A prospective French cohort study (E. Bois)*

EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT ET DE SES PARENTS

Les objectifs de l'éducation thérapeutique du patient ont été définis par l'OMS en 1998 :

- «Aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec leur maladie chronique»
- «Processus permanent, intégré dans les soins, et centré sur le patient»

- «Comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de l'autogestion, et de soutien psychologique, concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, le cadre hospitalier et de soins, les informations organisationnelles et les comportements liés à la santé et à la maladie»
- «Ceci a pour but de les aider à gérer leur traitement, prévenir les complications évitables, collaborer avec les soignants, tout en maintenant ou améliorant leur qualité de vie»
- «Afin de produire un effet thérapeutique additionnel à celui de toutes les autres interventions (thérapies médicamenteuses, physiques etc.)»
- «Elle est essentielle à l'autogestion efficace et à la qualité des soins de toute maladie chronique»
- “Contribue à réduire les coûts des soins à long terme pour les patients et la société”

En l'absence de programmes formalisés d'éducation thérapeutique, celle-ci doit être réalisée au moment de l'annonce diagnostique, et répétée au fil de chaque consultation, en incluant progressivement l'enfant dans cette éducation en s'adaptant à son développement et sa maturité.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique dans la drépanocytose sont les suivants :

- Connaissances et savoir-faire vis-à-vis des complications de la maladie
 - Comprendre, surveiller, reconnaître les signes d'alerte
 - Décider de la conduite à tenir (premiers gestes, consultation)
 - Savoir solliciter les différentes ressources du système de santé
- Connaissances et savoir-faire vis-à-vis du traitement
- Optimiser le parcours de soins du patient (respect du calendrier de suivi des examens annuels)
- Connaissances sur la prise en charge sociale (assurance invalidité, jours enfant malade, adaptation études ou activité professionnelle)
- Réaliser le conseil génétique pour le couple et évoquer une future nouvelle grossesse (risque de récurrence, possibilité de diagnostic prénatal)
- Favoriser l'expression du vécu du patient et de sa famille

Brochures disponibles dans l'unité pour l'éducation thérapeutique :

- L'hydroxyurée pour les enfants souffrant d'anémie falciforme de l'Association Canadienne d'Hémoglobinopathies (2017) : disponible sur <https://www.canhaem.org/wp-content/uploads/2018/09/can-haem-brochure-pediatrique-HU.pdf>
- Brochures du RoFSED : disponibles sur <https://drepanoclic.fr/p/brochures-rofsed> :
 - Drépanocytose et douleur
 - Fièvre
 - Priapisme
 - Voyage
 - Drépanocytose et scolarité
 - Activités physiques et sportives
- Bobby et ses 12 conseils sur la drépanocytose : disponible sur http://drepavie.org/wp-content/uploads/2020/04/bobby_brochure_rofsed.pdf
- Protocole drépanocytose à l'intention des infirmières scolaires et des enseignants

TABLEAU DE SUIVI DU PATIENT

Prise en charge de base	Résultat			
Electrophorèse de l'Hb / Génotype (SS/SC/Sbeta)/alpha-thal/G6PD				
Dépistage familial				
Typage HLA familial				
Groupe sanguin large				
Allo-anticorps				
Hb de base (g/l)				
Réticulocytes de base (G/l)				
LDH-bilirubine de base (UI/l-mcmol/l)				
HbF (%)				
Traitements				
ATCD transfusionnels				
Hospitalisations				
Examens de screening réguliers	Résultat	Date du dernier effectué	Fréquence	Prochain
HbF (%)			Min. 1x/an sous HU	
Doppler transcrânien			1x/an 2-16 ans SS/Sbeta0	
Bilan neuropsych			À 6 ans ou selon indication	
Stix urinaire/spot urinaire (prot-alb-Ca-crét)			1x/an (spot dès 7 ans)	
Cystatine C			1x/an	
Enurésie nocturne			1x/an	
Priapisme			1x/an	
ECG/US cardiaque			5-8 ans + 18 ans si indication suivi si symptômes	
Fonctions pulmonaires (> 8 ans) / spirométrie (> 5-6 ans)			9-10 ans + 17-18 ans 3-10 mois post STA si indication suivi si symptômes	
FO + OCT			1x/an dès 6 ans	
Vitamine D (Ca, Ph)			1x puis jusqu'à normalisation sous substitution	
Croissance			1x/an	
Tanner			1x/an dès 10 ans	
TSH T4L			12-14-16-18 ans	
ALAT, GGT, bilirubine T/D			2x/an min.	
Fer, ferritine, transferrine			1x/an	
US abdominal			1x/an dès 5 ans	
Cs ORL avec audiogramme			6-7 ans	

Dépistage anamnestique ronchopathie			1x/an	
Indiqués selon contexte clinique				
Angio-IRM cérébrale				
CT thoracique				
Tests de marche 6 minutes				
Epreuve d'effort				
Saturation nocturne				
Polygraphie nocturne				
Densitométrie osseuse				
Rx/IRM bassin				
Consultation endocrino avec dosages hormonaux				
Consultation endocrino avec recherche insulino-résistance				
IRM T2* hépatique				
PEA/audiogramme				
Vaccins				
Pneumocoques (Prevenar 13 ; Pneumo23 dès 2 ans)				
Méningocoques (Menveo ; Bexsero dès 11 ans)				
Grippe				
Hépatites (B selon recommandations générales, A si voyage)				
Haemophilus (recommandations générales)				

HISTORIQUE DES REVISIONS

Version	Raison de la révision	Auteur/Relecteur(s)	Validation	Diffusion
V01	1 ^{ère} version	C. Adam	R. Renella	date