

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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

Texte du PNDS

Filière de santé maladies rares MCGRE
Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse



Mars 2024

Sommaire

Liste des abréviations.....	6
Synthèse à destination du médecin traitant.....	8
Texte du PNDS.....	10
1 Introduction	10
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins et méthode d'élaboration.....	11
3 Diagnostic et bilan initial des syndromes drépanocytaires majeurs.....	11
3.1 Objectifs	11
3.2 Diagnostic	12
3.3 Professionnels impliqués et principes généraux de prise en charge	12
3.3.1 Collaboration ville/hôpital	12
3.3.2 Consultation de confirmation du diagnostic chez le nouveau-né dépisté	13
3.3.3 Information génétique	14
4 Prévention des complications chez les enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs	14
4.1 Prévention des infections	14
4.1.1 Antibioprophylaxie des infections à pneumocoque	15
4.1.2 Autre antibioprophylaxie	15
4.1.3 Calendrier vaccinal	15
4.2 Rythme de surveillance	18
4.2.1 Rythme de surveillance clinique	18
4.2.2 Rythme de surveillance paraclinique et contenu du bilan annuel	18
4.3 Éducation thérapeutique et information de l'entourage	20
4.3.1 Éducation thérapeutique des parents et des enfants	20
4.3.2 Information des enseignants et professionnels de la petite enfance	22
4.4 Aspects psychologiques, culturels, ethnologiques	22
4.5 Aspects sociaux	22
4.6 Régime alimentaire, supplémentation nutritionnelle et hydratation	22
4.7 Mode de vie	23
4.7.1 Mode de garde de l'enfant en âge préscolaire	23
4.7.2 Scolarité et orientation professionnelle	23
4.7.3 Activités sportives et de loisirs	23
4.7.4 Voyages	24
4.8 Aspects particuliers à l'adolescence	25
4.9 Précautions pour l'anesthésie	25
5 Traitement des complications de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent ...	28
5.1 Objectifs	28
5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	28
5.3 Signes cliniques imposant une consultation hospitalière en urgence	29
5.4 Crise douloureuse vaso-occlusive	30
5.4.1 Syndrome pied-main ou dactylite	30
5.4.2 Crise douloureuse vaso-occlusive en dehors des dactylites	30
▶ a. Traitement antalgique en ambulatoire	30
▶ b. Évaluation et conduite à tenir à l'hôpital	31
▶ c. Traitement antalgique à l'hôpital	32
▶ d. Mesures associées	36
▶ e. Complications aiguës	39

5.4.3	Prise en charge de la douleur à distance de la crise douloureuse / Douleur chronique	39
5.5	Infections	40
5.5.1	Principes généraux	40
5.5.2	Conduite à tenir devant une fièvre isolée	41
5.6	Infections ostéo-articulaires	42
5.7	Syndrome thoracique aigu	45
5.7.1	Traitement en urgence	45
5.7.2	Surveillance de l'évolution du STA	46
5.7.3	Prévention des récurrences	46
5.8	Anémie aiguë	47
5.8.1	Séquestration splénique aiguë	47
5.8.2	Erythroblastopénie aiguë transitoire liée à une infection à érythrovirus (parvovirus B19)	48
5.9	Ostéonécrose de la tête fémorale	48
5.10	Infarctus artériel cérébral (accident vasculaire cérébral, AVC)	48
5.10.1	Prévention primaire de l'AVC	48
▶	a. Dépistage systématique	48
▶	b. Aspects techniques et résultats du doppler	49
▶	c. C.A.T. en cas de doppler anormal	49
▶	d. C.A.T. en cas de doppler limite	51
▶	e. Patients SC et Sβ+	51
▶	f. P.E.C. des infarctus silencieux	51
▶	g. Dépistage et P.E.C. des troubles cognitifs	51
5.10.2	Traitement de l'infarctus artériel cérébral constitué	52
5.10.3	Prévention de la récurrence de l'infarctus artériel cérébral clinique	53
5.10.4	Accidents ischémiques transitoires (AIT)	53
5.10.5	Hémorragies intracérébrales	53
5.10.6	Prise en charge des séquelles d'un AVC	53
5.10.7	Autres complications neurologiques	53
5.11	Priapisme	54
5.11.1	Définition	54
5.11.2	Recommandations générales	54
5.11.3	Traitement initial	54
5.11.4	A l'hôpital	55
5.11.5	En cas de priapismes récidivants ou intermittents : traitement préventif	57
5.12	Complications hépato-biliaires	57
5.12.1	Complications biliaires	57
5.12.2	Complications hépatiques	57
5.13	Complications ophtalmologiques	59
5.13.1	Prévention	59
5.13.2	Traitement	59
5.14	Ulcères de jambe	60
5.15	Complications rénales	60
5.15.1	Hyposthénurie, énurésie	60
5.15.2	Hématurie	61
5.15.3	Insuffisance rénale aiguë	61
5.15.4	Insuffisance rénale chronique	61
5.16	Complications cardiaques	61
6	Indications des traitements spécialisés	62
6.1	Transfusion sanguine	62
6.1.1	Principes généraux	62
6.1.2	La transfusion sanguine simple ou ponctuelle est recommandée en cas :	62
6.1.3	L'échange transfusionnel	63
6.1.4	Un programme transfusionnel (PT), par transfusions simples ou échanges transfusionnels chroniques, est recommandé :	63
6.1.5	Choix entre transfusions simples et échanges transfusionnels en cas de PT	64
6.1.6	Traitement de l'hémochromatose post-transfusionnelle	64
6.1.7	Complications immuno-hématologiques liées à la transfusion	65

6.2	Saignées	66
6.3	Hydroxyurée	67
6.4	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	68
6.4.1	Chez l'enfant malade	68
6.4.2	Le bilan chez le donneur comprendra :	70
6.4.3	Conservation d'unités de sang placentaire à visée allogénique familiale	70
Annexe 1.	Liste des participants	71
Annexe 2.	Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	74
Annexe 3.	Score PPST	75

Liste des abréviations

AESH	Accompagnant des élèves en situation de handicap
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	Accident ischémique transitoire
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de longue durée
AME	Aide médicale d'État
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anti-HBs	Anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B
APOL1	Apolipoprotéine L1
ARM	Angiographie par résonance magnétique
AVC	Accident vasculaire cérébral
CGR	Concentré de globules rouges
CHF	Concentration hépatique en fer
CRIOAc	Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes
CRP	Protéine C réactive (<i>C-reactive protein</i>)
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CVI	Centre de vaccinations internationales
CVO	Crise vaso-occlusive
DHTR	<i>Delayed Hemolytic Transfusion Reaction</i> (= HPTR, hémolyse post-transfusionnelle retardée)
DLCO	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DMT	Dose maximale tolérée
DTC	Doppler transcrânien (= EDTC, échodoppler transcrânien)
EDTC	Echodoppler transcrânien (= DTC)
EVA	Echelle visuelle analogique
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
Gamma GT	Gamma glutamyltranspeptidase (gamma glutamyltransférase)
GPIP	Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique
GR	Globule rouge
GVHD	Maladie du greffon contre l'hôte (<i>Graft Versus Host Disease</i>)
Gy	Gray
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HbF	Hémoglobine fœtale
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire

HbS	Hémoglobine S
HC	Hydroxycarbamide (= HU, hydroxyurée)
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance (<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>)
HPTR	Hémolyse post-transfusionnelle retardée (= DHTR, <i>Delayed Hemolytic Transfusion Reaction</i>)
HTIC	Hypertension intracrânienne
HU	Hydroxyurée (= HC, hydroxycarbamide)
IOA	Infection ostéo-articulaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IS	Infarctus silencieux
IV	Intraveineuse (injection)
IVL	Intraveineuse lente (injection)
LDH	Lactate déshydrogénase
MCGRE	Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MEOPA	Mélange équimoléculaire oxygène protoxyde d'azote
NFS	Numération formule sanguine
ONAF	Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale
PAI	Projet d'accueil individualisé
PBH	Ponction-biopsie hépatique
PCA	<i>Patient Controlled Analgesia</i> (analgésie contrôlée par le patient)
PMI	Protection maternelle et infantile
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PT	Programme transfusionnel
RAI	Recherche d'anticorps anti-érythrocytes irréguliers
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RoFSED	Réseau Francilien de Soins des Enfants Drépanocytaires
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
STA	Syndrome thoracique aigu
TAMV	<i>Time-Averaged Mean Maximum Velocity</i> (moyenne des vitesses maximales)
TIA	Test indirect à l'antiglobuline
TP	Taux de prothrombine
TRV	<i>Tricuspid Regurgitant jet Velocity</i> (vitesse de régurgitation tricuspide)
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Les syndromes drépanocytaires majeurs sont très majoritairement de type SS, SC, et S/β thalassémies. Exceptionnellement, il peut s'agir de formes génétiques SO Arab, SD Punjab, SE. Environ 600 enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur naissent chaque année en France, dont les 2/3 résident en Ile-de-France et en Outre-Mer.
2. A partir de 2024-2025, le dépistage néonatal de la drépanocytose deviendra généralisé chez tous les nouveau-nés, alors qu'il était jusque-là ciblé sur les populations à risque en Métropole. Le dépistage néonatal permet une prise en charge dans les trois premiers mois de vie des enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur.
3. La confirmation du diagnostic de drépanocytose repose sur les examens biochimiques de l'hémoglobine (communément appelés électrophorèse de l'hémoglobine) qui révèlent une hémoglobine anormale majoritaire, l'HbS.
4. La drépanocytose associe avec une grande variabilité d'expression trois grandes catégories de manifestations :
 - une anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aigus ;
 - des phénomènes vaso-occlusifs ;
 - une susceptibilité aux infections bactériennes.
5. Les enfants atteints de drépanocytose doivent être suivis par un réseau de médecins associant des médecins de proximité et un centre de référence ou de compétence.
6. Le traitement préventif des complications de la drépanocytose associe une prévention des infections par la pénicilline quotidienne et les vaccinations élargies, au premier rang desquelles la vaccination antipneumococcique ; une supplémentation en acide folique, et une hydratation abondante. L'éducation des parents, puis dès que possible des enfants, est primordiale. Les parents doivent apprendre à reconnaître les signes précoces d'une complication grave, afin d'emmener en urgence leur enfant à l'hôpital. Une carte d'urgence spécifique pour la drépanocytose a été élaborée sous l'égide du ministère de la Santé puis de la filière MCGRE.
7. Les signes qui doivent conduire à une consultation aux urgences sont principalement une fièvre $\geq 38,5$ °C mal tolérée ou survenant chez l'enfant de moins de 3 ans (risque d'infection fulminante), l'apparition brutale d'une pâleur et d'une asthénie (risque d'anémie grave par séquestration splénique aiguë ou infection à érythrovirus [parvovirus B19]), des signes neurologiques, une douleur qui ne cède pas au traitement antalgique initial, une douleur thoracique.
8. La survenue d'un infarctus artériel cérébral (ou accident vasculaire cérébral, AVC), dont la drépanocytose est la première cause chez l'enfant, peut être prévenue par un dépistage précoce par échodoppler transcrânien et une prise en charge précoce par programme transfusionnel. Un échodoppler transcrânien annuel doit être réalisé de façon systématique dès l'âge de 18 mois et jusqu'à 16 ans chez tous les enfants atteints des formes SS et Sβ⁰.

9. Certains enfants peuvent nécessiter une intensification thérapeutique : traitement par hydroxyurée/hydroxycarbamide (= deux noms pour la même molécule), programme transfusionnel, greffe de cellules souches hématopoïétiques notamment. La décision d'intensifier le traitement et le choix du traitement doivent être discutés avec un centre de référence ou de compétence.
10. Un conseil génétique est proposé aux couples à risque de drépanocytose pour les aider dans leur choix reproductif.
11. Dans les pays où une prise en charge précoce est possible, la mortalité liée à la drépanocytose est inférieure à 5 % avant l'âge adulte.

Texte du PNDS

1 Introduction

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

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine due à la mutation du 6^e codon de la chaîne β -globine (β 6 Glu \rightarrow Val), à l'origine de la synthèse d'une hémoglobine modifiée : l'hémoglobine S (HbS). Les molécules d'hémoglobine drépanocytaire ont la propriété, sous leur forme désoxygénée, de polymériser pour former des cristaux intracellulaires qui déforment le globule rouge en lui donnant sa forme caractéristique en faucille, le drépanocyte. Le globule rouge ainsi déformé perd ses propriétés d'élasticité nécessaires pour progresser dans la microcirculation. Il est plus rapidement détruit qu'un globule rouge normal ce qui est responsable de l'anémie hémolytique. La rigidification et la déformation des globules rouges ainsi que l'augmentation de la viscosité sanguine expliquent les complications vaso-occlusives de la maladie, d'autant que les hématies drépanocytaires ont la propriété d'adhérer à l'endothélium vasculaire. Enfin, l'anémie hémolytique chronique chez ces patients entraîne un état inflammatoire chronique, responsable d'une hyperleucocytose et d'une thrombocytose à l'état basal, qui participent à l'hyperviscosité sanguine et aux manifestations vaso-occlusives. L'endothélium vasculaire est également lésé et activé en raison de l'hémolyse et de l'inflammation chronique. Il s'agit donc d'une maladie vasculaire diffuse, dont la manifestation la plus grave est la survenue de sténoses artérielles au niveau cérébral chez environ 10 % des enfants en l'absence de prévention, et qui participe aux atteintes chroniques d'organe à l'âge adulte.

La drépanocytose est une affection transmise selon le mode mendélien autosomique récessif. Les sujets hétérozygotes AS n'ont généralement pas les complications de la maladie : ce ne sont pas des personnes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur. Il existe un variant exceptionnel appelé S Antilles responsable de manifestations cliniques à l'état hétérozygote.

D'autres variants d'hémoglobine peuvent s'associer à l'HbS : l'hémoglobine C (maladie drépanocytaire SC), un variant β thalassémique (maladie drépanocytaire S/ β^0 thalassémie et S/ β^+ thalassémie), hémoglobines O Arab, D Punjab, E.

Cliniquement, les sujets SS et S/ β^0 thalassémiques ont une maladie de sévérité comparable, les patients SC et S/ β^+ thalassémiques ont en règle générale une hémolyse moins sévère et des complications vaso-occlusives plus rares et plus tardives.

L'ensemble des génotypes drépanocytaires, drépanocytose homozygote SS et les hétérozygoties composites SC, S/ β thalassémiques, SO Arab, SD Punjab, SE sont regroupés sous le terme de syndromes drépanocytaires majeurs.

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

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

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins et méthode d'élaboration

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

Le groupe de travail s'est largement appuyé sur les recommandations pour la prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent publiées par la HAS en septembre 2005, actualisées en juillet 2006, janvier 2010 et janvier 2014.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste (médecin du centre de référence ou de compétence, spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose) notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient. Si le PNDS décrit les principaux aspects de la prise en charge d'un enfant atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur, il ne peut cependant envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers... Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : <https://www.has-sante.fr/>).

Les grades des recommandations ont été établis conformément au tableau 2 du guide de la HAS intitulé « Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Etat des lieux » (avril 2013).

Ce PNDS actualise les recommandations de prise en charge avec des recherches bibliographiques portant sur les années 2005-2023 et par la prise en compte des versions les plus récentes des principaux guides de bonnes pratiques européens/internationaux.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière MCGRE (<https://filiere-mcgre.fr/>).

3 Diagnostic et bilan initial des syndromes drépanocytaires majeurs

3.1 Objectifs

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

3.2 Diagnostic

Pour les enfants nés en France, le dépistage systématique en période néonatale assure le repérage des malades avec une confirmation diagnostique réalisée lors de la consultation d'annonce. Pour les enfants qui ne sont pas nés dans un pays où le dépistage néonatal est systématique, le diagnostic peut être fait à l'occasion d'une complication aiguë ou chronique ou de façon systématique. Il repose sur l'étude biochimique de l'hémoglobine.

Le Centre national de coordination du dépistage néonatal pilote le dépistage néonatal de la drépanocytose depuis 2018. Le dépistage de la drépanocytose a été ciblé en Métropole jusqu'en 2023-2024 chez les nouveau-nés dont les parents étaient originaires des pays ou des régions à forte prévalence de la maladie, alors qu'il était fait chez tous les nouveau-nés dans les départements et régions d'outre-mer (DROM). Il sera généralisé à toutes les naissances en France en 2024. En 2021, 588 enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur ont été diagnostiqués à la naissance, dont la très grande majorité réside en région parisienne et dans les DROM.

3.3 Professionnels impliqués et principes généraux de prise en charge

3.3.1 Collaboration ville/hôpital

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

- le médecin et les puéricultrices de PMI, le médecin de crèche, puis le médecin et les infirmiers scolaires ;
- le pédiatre et/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 ;
- les assistantes sociales et les psychologues ;
- les anesthésistes et spécialistes (ORL, ophtalmologistes, chirurgiens).

Tous les intervenants dans ce réseau doivent assurer la continuité de la prise en charge et faire circuler l'information entre eux, grâce au carnet de santé, avec l'accord des parents et dans le respect du secret professionnel. En cas de difficultés à mettre en place le parcours de soins et de prévention, il est recommandé de mettre en place des procédures d'alerte et d'accompagnement des familles, en concertation avec l'ensemble des professionnels impliqués (recours précoce à la médiation transculturelle notamment).

Il est recommandé qu'avec l'accord des parents, et éventuellement sur un feuillet détachable, ou dans le dernier compte-rendu de consultation glissé dans le carnet de santé, le carnet de santé mentionne :

- le diagnostic ;
- le dernier taux d'Hb à l'état basal ;
- un éventuel groupe sanguin rare (au mieux, la carte de groupe est jointe) ;
- les autres données du dernier bilan annuel ;

- le dosage de G6PD ;
- la taille de la rate ;
- les traitements quotidiens ;
- la contre-indication à la corticothérapie par voie générale sans avis spécialisé ;
- les coordonnées du médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

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

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

- d'expliquer aux parents que leur enfant a été dépisté comme atteint d'une hémoglobinopathie, mais que cela demande à être confirmé par un prélèvement sanguin supplémentaire bien que les erreurs du dépistage néonatal soient exceptionnelles ;
- d'expliquer la physiopathologie et la prise en charge de la maladie ;
- d'informer les parents de leur statut de transmetteur (porteurs sains et/ou malades) et d'expliquer le risque de récurrence de la maladie à chaque projet de grossesse ;
- de réaliser chez l'enfant une étude de l'hémoglobine pour confirmer le diagnostic et de la proposer aux deux parents. Une enquête familiale, avec si besoin dépistage de la fratrie, est recommandée (NFS-réticulocytes, statut martial, étude de l'hémoglobine) (ou récupération des résultats de leur dépistage néonatal).

L'analyse moléculaire des gènes de globine est recommandée quand un des deux parents ne peut pas être prélevé, ou en cas d'hétérozygotie composite S/β thalassémique ou dès lors que l'étude de l'hémoglobine n'est pas univoque.

Cette consultation d'annonce est un événement important de la prise en charge de l'enfant. Elle s'effectue entre l'âge de 1 et 2 mois. Elle nécessite un rendez-vous programmé d'environ 1 h, idéalement en présence des deux parents, ou d'un parent et d'une personne ressource, et de deux professionnels de santé (médecin, infirmière, psychologue, par exemple, si nécessaire médiateur en santé). L'annonce peut aussi s'effectuer lors de deux consultations rapprochées pour pallier à la sidération inhérente au traumatisme de l'annonce de la drépanocytose de leur enfant et/ou répondre à des questions émergentes de la part des parents. Il sera également nécessaire d'accompagner les parents qui découvrent leur statut de porteur de la mutation à l'occasion de l'annonce.

L'assistante sociale et le/la psychologue du service peuvent être présentés dès cette première consultation, même si les parents ne font appel à eux qu'ultérieurement.

Il faudra :

- examiner le nouveau-né, l'examen à 2 mois est le plus souvent normal ;
- organiser avec les parents les modalités de la prise en charge médicale et sociale de l'enfant [ALD, complémentaire santé solidaire (C2S), AME...] ;
- remettre des documents d'information sur la drépanocytose et informer les parents de l'existence d'associations de parents d'enfants atteints de drépanocytose ;
- expliquer aux parents les signes cliniques qui doivent les amener à consulter en urgence, ces signes étant : la pâleur, le refus d'alimentation avec risque de déshydratation, la somnolence ou autres troubles neurologiques, la gêne respiratoire, la douleur non soulagée par les antalgiques oraux prescrits dans le plan d'action en cas de crise douloureuse, et la fièvre $\geq 38,5$ °C. En accord avec les parents, le circuit

d'urgence doit être défini, avec désignation du centre de proximité qualifié, et au besoin remise de documents écrits ;

- débiter les vaccinations ;
- débiter l'antibioprophylaxie antipneumococcique ;
- instaurer une supplémentation systématique en acide folique.

Le bilan recommandé lors de cette première consultation comprend :

- un hémogramme ;
- une numération des réticulocytes ;
- un groupe sanguin avec phénotype étendu, en mentionnant que l'enfant est suspect de drépanocytose. Il faudra deux nouvelles déterminations après l'âge de 6 mois pour permettre l'établissement de la carte de groupe définitive, dont un exemplaire sera remis aux parents et un sera conservé dans le dossier médical de l'enfant ;
- un dosage de G6PD avec dosage de pyruvate kinase ou d'hexokinase comme contrôle.

Ce bilan demande un prélèvement volumineux (5 ml) dont la nécessité doit être expliquée aux parents.

Il est recommandé de prévenir la douleur liée au prélèvement (sein, tétine sucrée, voire application de crème associant lidocaïne-prilocaine sur le site de ponction).

3.3.3 Information génétique

Les parents sont informés de la transmission génétique de la drépanocytose. L'intérêt de recourir à un conseil génétique est expliqué aux parents, au mieux dans le cadre d'une consultation de conseil génétique. Il est nécessaire de clarifier l'information sur le risque de récurrence de la maladie au sein du couple pour les projets parentaux ultérieurs : en rappelant que la naissance d'un enfant malade n'épargne pas les trois suivants de la maladie.

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

4 Prévention des complications chez les enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs

4.1 Prévention des infections

Les enfants drépanocytaires présentant une susceptibilité aux infections bactériennes en particulier pneumococciques, la prévention des infections associe une antibioprophylaxie quotidienne par pénicilline V, un calendrier vaccinal élargi et une éducation des familles sur la reconnaissance des complications imposant une consultation médicale urgente notamment en cas de fièvre.

4.1.1 Antibioprophylaxie des infections à pneumocoque

Une antibioprophylaxie antipneumococcique par pénicilline V (Oracilline) est fortement recommandée (grade A) :

- à partir de l'âge de 2 mois jusqu'à l'âge d'au moins 5 ans (grade A) et généralement jusqu'à 10 ans (consensus d'experts) – l'arrêt de l'Oracilline ne se fera que sous réserve de vaccination antipneumococcique à jour ;
- en cas de splénectomie, l'Oracilline sera poursuivie 5 ans après la splénectomie ;
- en cas d'antécédent de sepsis à pneumocoque, l'Oracilline sera poursuivie plus longtemps ;
- à la posologie de 100 000 UI/kg/j jusqu'à 10 kg, puis 50 000 UI/kg/j au-delà de 10 kg sans dépasser 2 millions d'UI par jour ;
- en au moins deux prises par jour.

En cas de pénurie de toutes les formes galéniques de pénicilline V, il peut être proposé une alternative par amoxicilline 10 mg/kg/12 h (max 500 mg/12 h) par voie orale pendant la période de difficultés d'approvisionnement.

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

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

4.1.2 Autre antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie identique à celle utilisée en prévention de l'endocardite infectieuse est recommandée en cas de soins dentaires à risque bactériémique (détartrage, traitement des dents à pulpe vitale, avulsion dentaire, freinectomie, soins orthodontiques à risque de saignement).

4.1.3 Calendrier vaccinal

Les enfants drépanocytaires doivent bénéficier de la protection vaccinale prévue par le calendrier vaccinal national pour la population générale. Ce calendrier est remis à jour chaque année par la Commission Technique des Vaccinations de la Haute Autorité de Santé et est disponible pour 2023 via le lien https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mai-juin23.pdf :

- Vaccins obligatoires : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, haemophilus influenzae de type b, hépatite B, pneumocoque, méningocoque de type C, rougeole, oreillons, rubéole ;
- Vaccins recommandés : tuberculose, méningocoque de type B, rotavirus, papillomavirus, varicelle chez les plus de 12 ans non immunisés.

En raison de l'asplénie fonctionnelle et des risques de complications de la drépanocytose en cas d'infection, des vaccins supplémentaires sont recommandés chez les enfants drépanocytaires (calendrier vaccinal 2023 et recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique de décembre 2014 dont l'actualisation est en cours) :

Vaccins fortement recommandés :

- antipneumococcique (dose supplémentaire de vaccin conjugué 13-valent à 3 mois, vaccin polysidique 23-valent à 2 ans et 7 ans) ; la nécessité de revaccinations ultérieures n'est pas établie à ce jour ; les recommandations chez l'enfant vont probablement évoluer dans les années à venir avec l'arrivée des vaccins conjugués 15-valent et 20-valent ;
- antiméningococcique ACYW (rappels tous les 5 ans) ;
- antiméningococcique B (rappels tous les 5 ans) ;
- antigrippal annuel dès le début de l'épidémie hivernale (vaccin tétravalent à partir de 6 mois) ;

Vaccins recommandés :

- anti-Covid-19 possible à partir de 6 mois (3 doses à S1-S3-S8 chez les 6 mois-4 ans jamais vaccinés ni infectés par le Covid-19, 1 dose annuelle à partir de 5 ans) ;
- anti-varicelle à partir de 1 an (non remboursé) : non recommandé officiellement mais conseillé afin d'éviter fièvre et surinfections cutanées responsables de complications de la drépanocytose ;
- anti-hépatite A à partir de 1 an (non remboursé) ;
- anti-amaril à partir de 1 an pour les voyageurs en zone d'endémie (autorisé en cas de traitement par hydroxyurée) (non remboursé) ;
- antityphique à partir de 2 ans pour les voyageurs en zone d'endémie (non remboursé).

Aucun vaccin ne dispense de l'antibioprophylaxie.

Les mêmes règles vaccinales et d'antibiothérapie préventive sont proposées aux différents génotypes de syndrome drépanocytaire majeur.

Le calendrier vaccinal utilisé à l'hôpital Trousseau et par les centres de PMI de Paris, élaboré par le groupe de travail Vaccins de la filière MCGRE (janvier 2024), est proposé ci-dessous (et sur le site de la filière MCGRE : <https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/documentation/>, rubrique « Vaccination ») :

CALENDRIER DE VACCINATION D'UN PATIENT DRÉPANOCYTAIRE		Naissance	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois	7 mois	8 mois	9 mois	10 mois	11 mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois	36 mois	42 mois	48 mois	54 mois	60 mois	66 mois	72 mois	78 mois	84 mois	90 mois	96 mois	102 mois	108 mois	114 mois	120 mois	Remarques	
Vaccins contre	Noms commerciaux	X																																
Tuberculose (BCG)	Vaccin AJVaccines (1 mois - 15 ans)	X																																
Diphthérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P), Haemophilus influenzae b (Hib), Hépatite B (Hep B)	Infanrix Hexa, Hexyon, Vaxelis		X	X				X																										
Diphthérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P)	Infanrix Tetra, Tetravac-acellulaire														X																			En période de pénurie, possibilité de réaliser un dTcAP sous réserve de switcher avec un dTcAP à 11 ans.
diphthérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P)	Boostrix Tetra, Repevax																			X														X
diphthérie (d), Tétanos (T), Poliomyélite (P)	Revaxis																				X	X	X	X										X
Pneumocoque conjugué 13-valent (VPC13)	Prevenar 13 (> 6 semaines)		X	X	X			X																										Sera prochainement remplacé par le VPC15 – Vanxevance.
Pneumocoque 23 valences (VPP23)	Pneumovax (> 2 ans)														X	X																	La nécessité de rappels VPP23 ultérieurs pourra être reconsidérée en fonction de la disponibilité des données d'efficacité de cette mesure.	
Pneumocoque conjugué 20-valent (VPC20)	Apexnax (> 18 ans)																				X													À partir de 18 ans : 1 dose avec un délai d'au moins 5 ans après la vaccination VPC13-VPP23. La nécessité de rappels ultérieurs n'a pas été établie.
Méningocoque ACYW conjugué	Nimenrix (> 6 semaines) MenQuadfi (> 1 an) Menveo (> 2 ans)			X	X			X			X	X	X	X																				1 rappel / 5 ans
Méningocoque B	Bexsero (> 2 mois)		X	X				X			X	X	X																				1 rappel / 5 ans	
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Priorix, M-M-RVaxPro (> 9 mois)									X	X																						18 mois : Possibilité de décaler l'injection entre 16 à 18 mois.	
Grippe tétravalent	Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra (> 6 mois) Efludea (> 65 ans)						X	X								1/an																	2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle en primovaccination chez l'enfant < 9 ans, puis 1/an.	
Covid	Comirnaty Omicron XBB 1.5 3 µg (6 mois-4 ans) Comirnaty Omicron XBB 1.5 10 µg (5-12 ans) Comirnaty Omicron XBB 1.5 30 µg (> 12 ans) Nuvaxovid XBB.1.5 (> 12 ans) (protéine recombinante)									X	X	X											1/an											- Pour les 6 mois - 4 ans : 3 doses S1-S3-S8 en primo-vaccination (si infection COVID-19 entre les injections, respecter un délai de 3 mois entre l'infection et l'injection) - Pour les 6 mois - 4 ans déjà primo-vaccinés ou infectés COVID-19 : 1 dose de rappel (respecter un délai de 6 mois après la dernière infection ou injection) - Pour les 5 ans et plus : 1 seule injection vaccinale (quel que soit le passé vaccinal du patient).
VRS (immunisation passive par anticorps monoclonal)	Beyfortus	X																																1 dose (0,5mL si <5kg, 1mL si >5kg) chez les nourrissons nés après le 06/02/2023 et au cours de leur 1 ^{re} saison de circulation du VRS, si possible dès la naissance avant la sortie de maternité.
Rotavirus oral	Rotarix (6 semaines - 24 semaines) RotaTeq (6 semaines - 32 semaines)		X	X	X																													2 doses (Rotarix) ou 3 doses (RotaTeq) à au moins 4 semaines d'intervalle ; la 1 ^{re} dose de vaccin doit être administrée avant 12 semaines (RotaTeq) ou 16 semaines (Rotarix), et la dernière dose avant 24 semaines (Rotarix) ou 32 semaines (RotaTeq).
Hépatite A (Hep A)	Havrix 720, Avaxim 80 (1 an - 15 ans révolus) Havrix 1440, Avaxim 160 (> 16 ans), Vaqta 50 (> 18 ans)									X	X																							2 doses à 6-12 mois d'intervalle (pas de délai max pour la 2 ^e dose).
Papillomavirus humains (HPV)	Gardasil 9 (> 9 ans)																							X	X									2 doses à 6-13 mois d'intervalle chez les 11 à 14 révolus ; 3 doses à M0 M2 M6 chez les 15 à 19 ans révolus ou HSH jusqu'à 26 ans révolus.
Varicelle	Varivax (> 9 mois) Varilrix (> 9 mois)																																	2 doses à 4-8 semaines (Varivax) ou 6-10 semaines (Varilrix) d'intervalle chez les adolescents 12 à 18 ans sans ATCD de varicelle et séronégatifs. Vaccin contre-indiqué pendant la grossesse et si immunosuppression. Contre-indication recommandée pendant 1 mois après vaccin.
Zona	Zostavax																																X	1 dose unique chez les personnes 65 à 74 ans révolus. Vaccin vivant contre-indiqué si immunosuppression. Arrivée prévue du vaccin inactivé Shingrix (deux doses).

Vaccins obligatoires chez tous les enfants

Vaccins supplémentaires recommandés chez les enfants et adultes drépanocytaires

Une infection bénigne ou une crise vaso-occlusive ne sont pas une contre-indication à la vaccination (possibilité de faire les vaccins en fin d'hospitalisation). La vaccination antipneumococcique ne dispense pas de la prise bi-quotidienne de l'antibioprophylaxie par Oraciline chez l'enfant.

Les vaccinations anti-pneumococcique, anti-méningocoque ACYW et B, antihaemophilus influenzae b (ACT-HIB une dose en l'absence de vaccination antérieure) et antigripale doivent être mises à jour (selon le calendrier de rattrapage) au minimum 2 semaines avant toute splénectomie programmée.

CALENDRIER DE RATTRAPAGE D'UN PATIENT DRÉPANOCYTAIRE		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	18 mois	24 mois	30 mois	36 mois	42 mois	48 mois	54 mois	60 mois	66 mois	72 mois	78 mois	84 mois	90 mois	96 mois	102 mois	108 mois	114 mois	120 mois	Remarques			
Vaccins contre	Noms commerciaux	IDR tuberculine / Quantiferon																																	
Tuberculose (BCG)	Vaccin AJVaccines (1 mois - 15 ans)																																		IDR tuberculine à faire si âge > 6 ans ou arrivée de l'étranger ou risque tuberculeux. Si possible, IDR tuberculine à faire avant 4 à 6 semaines après le vaccin BCG (diminution de la sensibilité à la tuberculine). Quantifier à faire avant ou 4 semaines après une IDR (risque de faux-positifs).
Diphthérie (D), Tétanos (T), Coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P), Haemophilus influenzae b (Hib), Hépatite B (Hep B)	Infanrix Quinta, Pentavac			X																															ou Hexavalent (hors AMM).
Diphthérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P)	Infanrix Tetra, Tetravac-acellulaire													X	X																			Uniquement si Ac antitétaniques 1 mois post-vaccinal < 0.1 UI/mL.	
diphthérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P)	Boostrix Tetra, Repevax													X	X																			Reprise du calendrier vaccinal selon l'âge avec un intervalle minimal de 2 ans avec la dose précédente.	
diphthérie (d), Tétanos (T), Poliomyélite (P)	Revaxis													X	X	X	X																	Reprise du calendrier vaccinal selon l'âge avec un intervalle minimal avec la dose précédente de 2 ans chez les 6-13 ans et 5 ans chez les > 14 ans. Si tension d'approvisionnement du Revaxis, ne pas hésiter à faire un dTcAP en remplacement. Reprise du calendrier vaccinal selon l'âge avec un intervalle minimal de 5 ans avec la dose précédente.	
Pneumocoque conjugué 13-valent (VPC13)	Prevenar 13 (> 6 semaines)					X*																												En l'absence de vaccination antérieure ou vaccination avec Pneumovax seul depuis > 1 an. Chez l'enfant 2-5 ans, faire 2 doses à M0 M2 (dans ce cas faire Pneumovax M4). Sera prochainement remplacé par le VPC15 – Vanxevance.	
Pneumocoque 23 valences (VPP23)	Pneumovax (> 2 ans)																X*																	En l'absence de vaccination antérieure ou vaccination avec Pneumovax seul depuis > 1 an. Délai d'au moins 5 ans après le dernier Pneumovax. La nécessité de rappels ultérieurs pourra être reconsidérée en fonction de la disponibilité des données d'efficacité de cette mesure.	
Pneumocoque conjugué 20-valent (VPC20)	Apexnax (> 18 ans)					X**																												Chez l'adulte, le VPC20 remplace le VPC13-VPP23. Faire 1 dose avec un délai d'au moins 1 an après un VPC13 seul ou un VPP23 seul, avec un délai d'au moins 5 ans après la séquence VPC13-VPP23. La nécessité de rappels ultérieurs n'a pas été établie.	
Méningocoque ACYW conjugué	Nimenrix (> 6 semaines) MenQuadfi (> 1 an) Menveo (> 2 ans)			X																														1 rappel / 5 ans	
Méningocoque B	Bexsero (> 2 mois)			X						X																								La sérologie est inutile car son résultat ne reflète pas l'immunité vaccinale. Vaccin contre-indiqué pendant la grossesse et si immunosuppression (mais il n'est pas nécessaire d'avoir le résultat d'une sérologie VIH négative pour vacciner). Contre-indication recommandée pendant 1 mois après vaccin.	
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Priorix, M-M-RVaxPro (> 9 mois)									X	X																							2 doses à 1 mois d'intervalle en primovaccination chez l'enfant < 9 ans.	
Grippe tétravalent	Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra (> 6 mois) Efludea (> 65 ans)																1/an																	Reprise du calendrier vaccinal selon l'âge avec un intervalle minimal de 2 ans avec la dose précédente.	
Covid	Comirnaty Omicron XBB 1.5 3 µg (6 mois-4 ans) Comirnaty Omicron XBB 1.5 10 µg (5-12 ans) Comirnaty Omicron XBB 1.5 30 µg (> 12 ans) Nuvaxovid XBB.1.5 (> 12 ans) (protéine recombinante)																							1/an											- Pour les 6 mois - 4 ans : 3 doses S1-S3-S8 en primo-vaccination (si infection COVID-19 entre les injections, respecter un délai de 3 mois entre l'infection et l'injection) - Pour les 6 mois - 4 ans déjà primo-vaccinés ou infectés COVID-19 : 1 dose de rappel (respecter un délai de 6 mois après la dernière infection ou injection) - Pour les 5 ans et plus : 1 seule injection vaccinale (quel que soit le passé vaccinal du patient).
Hépatite B (Hep B)	Engerix B10, HBVaxpro5 (enfants < 15 ans révolus). Engerix B20, HBVaxpro10 (> 16 ans)	VHB								X	X	X																						Uniquement si Ac antiHBs pré-vaccinal < 10 UI/L.	
Hépatite A (Hep A)	Havrix 720, Avaxim 80 (1 an - 15 ans révolus) Havrix 1440, Avaxim 160 (> 16 ans), Vaqta 50 (> 18 ans)	VHA										X	X																					Uniquement si sérologie pré-vaccinale négative.	
Papillomavirus humains (HPV)	Gardasil 9 (> 9 ans)																									X	X							Rattrapage jusqu'à 19 ans révolus ou HSH jusqu'à 26 ans révolus. M8 uniquement chez les > 15 ans.	
Varicelle	Varivax (> 9 mois) Varilrix (> 9 mois)	VZV								X	X																							Si sérologie pré-vaccinale négative et patient sans ATCD de varicelle. Vaccin contre-indiqué pendant la grossesse et si immunosuppression. Contre-indication recommandée pendant 1 mois après vaccin.	
Zona	Zostavax	VIH, VHC																																	1 dose unique chez les personnes 65 à 74 ans révolus. Vaccin vivant contre-indiqué si immunosuppression. Arrivée prévue du vaccin inactivé Shingrix (deux doses).

Vaccins supplémentaires recommandés chez les enfants et adultes drépanocytaires

* chez l'enfant ** chez l'adulte

Une infection bénigne ou une crise vaso-occlusive ne sont pas une contre-indication à la vaccination (possibilité de faire les vaccins en fin d'hospitalisation). La vaccination antipneumococcique ne dispense pas de la prise bi-quotidienne de l'antibioprophylaxie par Oraciline chez l'enfant. Les vaccinations anti-pneumococcique, anti-méningocoque ACYW et B, antihaemophilus influenzae b (ACT-HIB une dose en l'absence de vaccination antérieure) et antigripale doivent être mises à jour (selon le calendrier de rattrapage) au minimum 2 semaines avant toute splénectomie programmée.

4 injections espacées le même jour - Faire prioritairement Infanrix Quinta, Prevenar/Pneumovax, Nimenrix, Bexsero, Priorix. Ne pas faire sérologie et vaccination hépatite B le même jour (la sérologie risque d'être faussée par la vaccination). Si vaccinations antérieures connues mais schéma incomplet, se référer à la HAS pour rattrapage et fonction du nombre de doses reçues antérieurement.

QUE FAIRE SUR LE PLAN VACCINAL À L'ANNONCE D'UN VOYAGE EN ZONE INTERTROPICALE D'UN PATIENT DRÉPANOCYTAIRE ?

Il est conseillé d'attendre la finalisation du schéma vaccinal du nourrisson avant un départ (âge de 16-18 mois en général).
Le praticien évalue :
- La faisabilité du voyage, idéalement 2 à 3 mois avant le départ
- La nécessité pour être immunisé que le schéma vaccinal soit terminé 10 à 15 jours avant le départ (sauf rappel où le délai peut être plus court)
- La nécessité/possibilité d'une « consultation voyageur »
La consultation « voyageur », outre la mise à jour des vaccins, permet de discuter toutes les mesures de prophylaxie dont le traitement contre le paludisme si nécessaire, d'aborder les formalités administratives et d'orienter vers des structures locales si nécessaires pendant le séjour.

- (1) > Édition du Règlement Sanitaire International (RSI) : <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241589496>
- (2) Liste des pays qui exigent la vaccination Fièvre Jaune (FJ) et zones d'endémie : <https://www.who.int/publications/m/item/countries-with-risk-of-yellow-fever-transmission-and-countries-requiring-yellow-fever-vaccination-november-2022>
En 2023, les nouveaux pays pour lesquels il existe une recommandation vaccinale antiamarille sont : Djibouti, Philippines, Qatar. Les nouveaux pays pour lesquels il n'y a pas de recommandation vaccinale sont : Bélice, Irak, Géorgie du Sud et les Îles Sandwich du Sud, Jordanie, Kosovo, et (2bis) RCP Stamaril : <https://www.sanofipasteur-europe.com/fr/documents/RCPs-Notices/STAMARIL%20-%20RCP%20-%2011.01.2021.pdf>
- (3) Association vaccinale : les vaccins ROR et amariil peuvent être administrés de manière simultanée (dans des sites d'injections différents) ou de préférence à un mois d'intervalle (quel que soit l'ordre d'administration). Cependant, en cas de départ imminent en zone d'endémie amarille, les vaccins amariil et ROR peuvent être administrés à n'importe quel intervalle.
- (4) Sérologie fièvre jaune recommandée pour contrôler de l'immunité chez les patients sous Hydroxycarbamide avant une dose supplémentaire et (4bis) Tolérance efficace du vaccin de la fièvre jaune chez les enfants drépanocytaires sous Hydroxycarbamide : B Koehl et coll. June 2019, Médecine et Maladies Infectieuses 49(4):S123
- (5) Poliomyélite : la liste actualisée des pays où circulent les poliovirus sauvages et les poliovirus dérivés de souches vaccinales est à consulter sur le site polioeradication.org/
- (6) Arrêt commercialisation Imovax Polio courant 2023 ; faire alors un DTcP ou un dTcP suivant l'âge.
- (7) Tuberculose : parmi les pays à forte incidence tuberculeuse (> 40/100 000 habitants/an), ajout de la Roumanie. Nouveaux pays dont l'incidence de tuberculose est < 40/100 000 habitants/an : Koweït et Turquie.
- (8) Covid-19 : Compte tenu de l'évolution épidémiologique, les recommandations sanitaires pour les voyageurs internationaux sont à consulter sur le site du Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères, rubrique « Conseils aux voyageurs »
- (9) Grippe saisonnière : ajout du vaccin vivant atténué intranasal FluenzTetra® pour la vaccination des personnes âgées de 2 ans à 17 ans éligibles
- (10) Le nourrisson recevra 2 doses supplémentaires entre 12 mois et 18 mois conformément aux recommandations nationales

Vaccins exigibles pour les voyages
- Dans le cadre du RSI (1) :
FJ ou diphtérie
- Exigence particulière du pays d'accueil (pèlerinage à la Mecque et vaccination méningocoque ACYW)

Fièvre Jaune FJ : Stamaril®
- Séjour en zone d'endémie (même si non exigible) (2) (2bis)
- À partir de 9 mois (exceptionnellement 6 mois)
- Association vaccinale (3)

- Nécessité 2^e dose :
• Âge > 6 ans et 1^{ère} dose < 2 ans
• Vaccination > 10 ans chez les femmes ayant été vaccinées en cours de grossesse, les personnes vivant avec le VIH et les personnes immunodéprimées si elles satisfont aux conditions (HCSP 2014). Les personnes se rendant dans un pays où une circulation active du virus est signalée

- **Centre agréé de vaccination anti-amarille**
- Certificat international de vaccination

 Chez les patients traités par Hydroxycarbamide (Hydrea®, Siklos®), le vaccin amariil n'est pas contre-indiqué (4) (4bis)

Vaccins recommandés pour les voyages

Hépatite A
- Pays à bas niveau d'hygiène
- À partir de 1 an

Poliomyélite
- Séjour > 4 semaines dans pays à risque (5)
- À partir de 6 semaines (6)

Fièvre typhoïde
- Pays à bas niveau d'hygiène
- À partir de 2 ans

Hépatite B
- Voir calendrier vaccinal

BCG (7)
- Séjours fréquents ou > 1 mois dans pays à forte incidence
- À partir de 1 mois

Mise à jour du calendrier vaccinal « hors voyage »

En particulier :
- **Pneumocoque**
- **Méningocoque ACYW** (à partir de 6 semaines)
- **Méningocoque B** (à partir de 2 mois)

ROR
- Si voyage chez un nourrisson de 6 à 12 mois, faire ROR si zone d'endémie rougeole (10)

Vaccins nécessitant une consultation spécialisée

Rage
- Séjour en zone d'endozootie

Encéphalite japonaise
- Séjour en zone d'endémie (Asie, Pacifique occidental)
- À partir de 2 mois
- Si séjour à risque

Encéphalite à tiques
- Séjour en zone d'endémie
- Séjour à risque
- À partir de 1 an

Choléra
La vaccination contre le choléra n'est pas recommandée chez les voyageurs

 **Dengue**
Il est recommandé de ne pas vacciner les voyageurs contre la dengue (HCSP 2023)

Grippe (pour les personnes éligibles) (9) :
- Voir si hémisphère Nord ou Sud (procédure d'importation via e-Saturne)
- Recommandations spécifiques pour Mayotte (= hémisphère Nord)

Covid 19 : consulter recos (8)

Référence : HCSP Recommandations aux voyageurs Mai 2023
Liste des CVI (Centres de Vaccinations Internationales) : <https://www.medicine-voyages.fr/les-cvi/>
Liste des CVI en Ile-de-France : <https://www.iledelfrance.ars.sante.fr/fevre-jaune-trouver-un-centre-de-vaccination>
Liste des centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination contre la fièvre jaune (anti-amarille) : <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination-fevre-jaune>

En rouge :
Vaccins réalisés uniquement dans les CVI

4.2 Rythme de surveillance

4.2.1 Rythme de surveillance clinique

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

Les visites de surveillance et la surveillance de la croissance doivent être au minimum identiques à ceux de la population pédiatrique générale. Le rythme des visites médicales durant les deux premières années doit suivre le calendrier vaccinal élargi adapté à la pathologie (cf. supra). Au-delà, selon les possibilités, un rythme trimestriel est recommandé (avec par exemple une alternance médecin spécialisé et médecin traitant).

4.2.2 Rythme de surveillance paraclinique et contenu du bilan annuel

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

Son contenu varie selon l'âge de l'enfant et le contexte clinique. Le bilan annuel optimal comprend :

Un Examen clinique systématique recherchant un ictère, une pâleur, une splénomégalie, une hépatomégalie, un défaut de mobilité articulaire ou une douleur à la mobilisation de la hanche, une anomalie de l'examen neurologique, et évaluant le développement psychomoteur et statur pondéral et le développement pubertaire. La recherche de signes cliniques évocateurs d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) doit être

systématique et un avis ORL peut être demandé si besoin. Sont systématiques la mesure de la tension artérielle et de la saturation en oxygène par oxymètre de pouls. L'interrogatoire doit évaluer le retentissement de la maladie drépanocytaire sur la vie quotidienne de l'enfant [épisodes douloureux, prise de médicaments antalgiques, fatigabilité (troubles du sommeil, énurésie, levers nocturnes pour miction), recherche systématique d'absentéisme et de difficultés scolaires], et également pour les parents et la famille (emploi, stress).

Un Bilan sanguin et urinaire annuel

Hémogramme avec numération des réticulocytes et dosage de l'hémoglobine fœtale, bilan martial complet (avec systématiquement une mesure de la CRP pour pouvoir interpréter la ferritine).

Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, ionogramme sanguin, bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée, TP), LDH, sérologie érythrovirus (parvovirus B19) jusqu'à positivité, dosage 25-OH-vitamine D. Le dépistage de l'atteinte rénale se fait par l'évaluation du rapport microalbuminurie/créatininurie sur 1 miction. En cas de positivité, il faut éliminer une protéinurie orthostatique (miction au lever).

Recherche d'agglutinines irrégulières.

Sérologies VIH, VHB et VHC pour les enfants transfusés dans des pays à faible niveau de sécurité transfusionnelle (le bilan annuel permet une réévaluation du dossier transfusionnel). Bilan sérologique plus complet : anticorps anti-HBs, hépatite A (en vue d'une vaccination si voyage) et parvovirus B19 au minimum.

Typage HLA chez les patients SS et S/ β^0 thalassémiques, et si besoin de la fratrie/famille selon l'évolution clinique.

Et des Examens d'imagerie

Ils sont détaillés dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Examens d'imagerie et de laboratoire

Organe	Outils de dépistage	Calendrier
Cardiovasculaire		
Hypertension pulmonaire	TRV sur l'échographie cardiaque	Après l'âge de 5 ans Puis tous les 2-3 ans
Ischémie myocardique	ECG	Si symptômes ou signes évocateurs, considérer une IRM cardiaque
Poumons	EFR et DLCO +/- épreuve de marche	Après l'âge de 5 ans, puis en fonction du contexte
Reins Atteinte rénale	Tension artérielle Microalbuminurie/créatininurie sur 1 miction Si anormal, contrôler le rapport sur la première miction (au lever) pour éliminer une protéinurie orthostatique Si atteinte confirmée, rechercher polymorphisme APOL1 (biologie moléculaire)	Systematique/6 à 12 mois à partir de 5 ans
Cerveau		
Vasculopathie	Doppler transcrânien et extracrânien	Annuel entre les âges de 18 mois et 16 ans chez les patients SS et S/β ⁰ thalassémiques et S/β ⁺ avec moins de 15 % d'HbA
Infarctus silencieux et vasculopathie	IRM/ARM cérébrale et cervicale	Systematique après l'âge de 5-6 ans chez les patients SS et S/β ⁰ thalassémiques Puis tous les 3 à 5 ans
Foie		
Lithiase vésiculaire	Bilan hépatique Echo hépatique	Systematique/6 mois pour le bilan hépatique et /an pour l'échographie après l'âge de 5 ans
Surcharge en fer	Ferritine Concentration en fer à l'IRM hépatique	Systematique chez les patients multitransfusés (tous les 1 à 2 ans après 18 mois de programme transfusionnel mensuel)
Œil Rétinopathie	FO œil dilaté	Systematique à partir de l'âge de 10 ans (6 ans pour les formes SC) ; idéalement dès 5 ans pour certains experts Annuel
Hanche Ostéonécrose de la tête fémorale	Radiographie simple : bassin (face + Lauenstein) IRM si indiquée	Systematique après l'âge de 6 ans, puis selon la clinique, tous les 1 à 2 ans pour certains experts

4.3 Éducation thérapeutique et information de l'entourage

4.3.1 Éducation thérapeutique des parents et des enfants

Elle a pour but d'expliquer aux parents et aux enfants les facteurs favorisant les crises vaso-occlusives (CVO) douloureuses :

- hypoxie : effort excessif et inhabituel, altitude (à partir de 1 500 m environ), vêtements trop serrés, obstruction des voies respiratoires supérieures... ;

- refroidissement : baignade en eau froide, vêtements mouillés après le sport, application de glace suite à un traumatisme, ce qui est contre-indiqué... ;
- fièvre ;
- déshydratation : vomissements, diarrhée... ;
- prise de corticoïdes par voie générale ;
- stress ;
- prise d'excitants, d'alcool, de tabac ou de drogues illicites (essentiellement chez l'adolescent) ;
- émotions (tristesse, peur, colère) qui peuvent entraîner des difficultés respiratoires et des crises douloureuses.

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

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

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

- une douleur qui ne cède pas au traitement antalgique initial, une douleur thoracique ;
- une fièvre supérieure ou égale à 38,5°C ;
- des vomissements ;
- des signes d'anémie aiguë, c'est-à-dire l'apparition brutale :
 - d'une pâleur (conjonctives, paumes des mains et plantes des pieds),
 - d'une fatigue (pour les nourrissons, cela peut se traduire par un refus du biberon),
 - d'une altération de l'état général : somnolence, enfant peu réactif, changement de comportement ;
- une augmentation brutale du volume de la rate (pour les parents qui souhaitent être entraînés à palper la rate de leur enfant) ou du volume de l'abdomen ;
- un priapisme ;
- une anomalie neurologique d'apparition brutale ;
- une détresse respiratoire.

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

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

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

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

4.3.2 Information des enseignants et professionnels de la petite enfance

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

Un projet d'accueil individualisé (PAI) de l'enfant en crèche puis en milieu scolaire est à élaborer à la demande des parents en collaboration avec le médecin qui suit l'enfant et le médecin scolaire (téléchargeable sur <https://drepanoclic.fr/p/scolarité-pai>). Il précise les modalités de la vie quotidienne et les conditions d'intervention d'ordre médical au sein de l'école.

4.4 Aspects psychologiques, culturels, ethnologiques

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

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

4.5 Aspects sociaux

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

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

Le retentissement de la maladie peut justifier une reconnaissance du handicap (dossier MDPH). En pédiatrie elle permet de faciliter la mise en place d'aménagements sur le temps scolaire (exemple : AESH). Une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) est une décision administrative donnée par la MDPH qui permet de bénéficier d'un ensemble de mesures favorisant le maintien dans l'emploi ou l'accès à un nouvel emploi. Cela est aussi valable pour les étudiants en situation de handicap en stage ou en alternance.

4.6 Régime alimentaire, supplémentation nutritionnelle et hydratation

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

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

- une supplémentation quotidienne en acide folique de 1 mg/j semble suffisante. La présentation actuelle étant sous forme de comprimé de 5 mg, une prise de ½ cp par jour, ou 1 cp dix jours par mois, ou 1 cp un jour sur deux semble suffisante ;

- une supplémentation en vitamine D doit être donnée selon les recommandations en vigueur ;
- en cas de carence en fer avérée, une supplémentation martiale est recommandée ;
- une supplémentation quotidienne en zinc (10 mg de zinc/élément) peut être proposée en période prépubertaire car elle aurait un bénéfice sur la croissance staturo-pondérale ; en pratique, on trouve le zinc en pharmacie sous forme de gluconate de granions de zinc (ampoule de 2 ml contenant 15 mg) et de Rubozinc (gélule à 15 mg) (non remboursés).

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

La constipation est fréquente chez les enfants drépanocytaires, l'apport de fruits et de légumes est recommandé. Le traitement de la constipation est le même chez les enfants drépanocytaires que dans la population générale.

4.7 Mode de vie

4.7.1 Mode de garde de l'enfant en âge préscolaire

Il n'y a pas d'arguments pour contre-indiquer la collectivité à un enfant drépanocytaire. Les parents sont encouragés à communiquer le diagnostic aux personnes qui prennent en charge leur enfant mais sont aussi informés de leur droit au secret médical. De même, la mise en place d'un PAI est préconisée.

4.7.2 Scolarité et orientation professionnelle

Il est recommandé de tenir compte de la fatigabilité liée à la drépanocytose et de sensibiliser les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de l'enfant, les parents et les enseignants via les médecins scolaires et le PAI aux besoins scolaires spécifiques des élèves atteints de drépanocytose.

Des documents pratiques issus de la recherche DREPASCOL, destinés aux parents d'enfants atteints et aux professionnels de l'éducation, sont disponibles sur la page <https://www.firah.org/fr/drepascal.html>.

Des brochures sur la scolarité sont disponibles sur le site <https://www.rofsed.fr/> et www.tousalecole.fr/content/drepanocytose.

Apprécier les difficultés scolaires permet de mettre en place un soutien scolaire dès qu'il est nécessaire. Il existe des dispositifs permettant un accompagnement en milieu scolaire et des aménagements pour les examens/concours.

Il est recommandé d'informer les adolescents atteints de drépanocytose des contraintes de certains métiers (efforts physiques excessifs, position debout prolongée, rythme et horaires contraignants, exposition au froid) et de les accompagner vers un projet professionnel tenant compte de leurs compétences, leurs motivations, et de leur santé.

4.7.3 Activités sportives et de loisirs

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

La pratique du sport de haut niveau, du sport en apnée et de la plongée sous-marine est contre-indiquée. La baignade en eau froide est contre-indiquée. La baignade 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 séché et réchauffé dès sa sortie du bain. Le port d'une combinaison peut être utile pour limiter le refroidissement. Une durée limitée du bain par tranche de 20 à 30 min peut être recommandée en cas de bains réguliers (ex. : enfants vivants à proximité de la mer et qui se baignent très régulièrement).

4.7.4 Voyages

Les voyages à l'étranger doivent être anticipés afin d'orienter en priorité les patients et leur famille vers des centres de vaccinations internationales (CVI) ayant des professionnels formés sur la drépanocytose.

En avion pressurisé :

- il est recommandé 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 ;
- pour limiter le risque de rupture de traitement, il est conseillé aux parents de voyager avec les traitements sur eux et non en soute ; un certificat médical pour transporter les traitements en cabine devra être établi au préalable ;
- la nécessité d'un traitement par HBPM (héparine de bas poids moléculaire) doit être évaluée au cas par cas en cas de vol long-courrier (antécédent de thrombose, adolescent avec facteurs de risque...) ;
- il faut savoir contre-indiquer un voyage en cas d'événement intercurrent datant de moins de un mois (hospitalisation, chirurgie).

En bus, voiture ou train, il est recommandé de prévoir des temps de repos et des boissons abondantes.

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

Un voyage d'une durée supérieure à un mois dans des pays où la continuité de la prise en charge ne peut être assurée n'est pas recommandé. Une préparation éventuelle par transfusion ou échange transfusionnel doit être discutée avec le médecin assurant la prise en charge. De même, un séjour dans des régions à plus de 1500 mètres d'altitude doit être discuté au cas par cas. Enfin, la plongée sous-marine est contre-indiquée.

Il est proposé que le médecin spécialisé du centre de référence/compétence et/ou du CVI indique le nom d'un correspondant sur place, quand il existe. Le cas échéant, il est recommandé de prendre contact auprès du service médical de l'ambassade de France qui pourra orienter vers des structures partenaires si besoin (<https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/le-ministere-et-son-reseau/organisation-et-annuaires/ambassades-et-consulats-francais-a-l-etranger/>). Il est conseillé de souscrire une assurance annulation et rapatriement (vérifier les clauses du contrat car maladie chronique).

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, le dernier compte-rendu de consultation spécialisée, une copie de la dernière ordonnance et sa carte de groupe sanguin.

4.8 Aspects particuliers à l'adolescence

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

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

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

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

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

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

4.9 Précautions pour l'anesthésie

La drépanocytose est associée à un risque plus élevé de complications post-opératoires.

La prévention de ces complications nécessite une prise en charge dans un centre hospitalier spécialisé expérimenté dans la prise en charge anesthésique spécifique et dans la préparation transfusionnelle adaptée.

L'évaluation pré-opératoire repose sur les éléments suivants :

- le génotype drépanocytaire ;
- le taux d'Hb de base (taux récent, à l'état stable), le taux d'HbF ;
- le compte rendu du dernier bilan annuel de la drépanocytose, un examen clinique et un recueil exhaustif de l'historique médical : antécédents chirurgicaux, médicaux avec la fréquence des complications vaso-occlusives, des hospitalisations, antécédents de complications sévères (STA, AVC, hospitalisation en réanimation...), antécédents neurologiques, atteintes d'organe, asthme, complications chroniques connues, antécédents transfusionnels ;
- un recueil de l'histoire douloureuse du patient et de sa prise en charge pour adapter l'analgésie péri-opératoire ;
- le traitement en cours ;
- les examens complémentaires recommandés les plus récents doivent être disponibles (cf. chapitre 4.2.2), dont l'échodoppler transcrânien (EDTC) voire une IRM cérébrale chez les enfants atteints des formes SS/S β^0 . D'autres examens peuvent être guidés par le type de chirurgie ;
- un bilan biologique récent : NFS avec réticulocytes, ionogramme sanguin, bilan hépatique avec LDH, électrophorèse de l'Hb, RAI. Vérifier la disponibilité du groupe sanguin et phénotype étendu ;
- un bilan d'hémostase n'est indiqué qu'en fonction de l'âge de l'enfant, de l'interrogatoire des parents et du contexte clinique ;
- le capital veineux doit être évalué.

La décision de préparation transfusionnelle doit être individualisée. Celle-ci repose sur l'analyse des bénéfices et risques de la transfusion en fonction de l'évaluation pré-opératoire de l'enfant et du type de chirurgie. Elle tient compte :

- des éléments en faveur de la sévérité de la maladie basés sur le génotype drépanocytaire, la sévérité clinique de la maladie, une comorbidité importante, d'un EDTC pathologique ;
- du taux d'Hb de base, du taux d'HbF, du traitement d'intensification en cours ;
- de l'acte opératoire et du risque hémorragique lié à la chirurgie ;
- du risque transfusionnel (antécédents transfusionnels et immuno-hématologiques, groupe sanguin rare).

La préparation transfusionnelle est proposée dans le tableau 2.

Tableau 2 – Préparation transfusionnelle selon les groupes de chirurgie

(la classification des actes chirurgicaux dans les 3 groupes est donnée à titre indicatif, chaque acte peut être réévalué au cas par cas selon les pratiques et le contexte clinique)

<p>Groupe de chirurgie à risque intermédiaire</p> <p><i>Par exemple :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Amygdalectomie • Cholécystectomie • Dès lors que durée d'AG > 1 h 	<p>Préparation transfusionnelle recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfusion pour viser un objectif avant chirurgie d'Hb entre 9 et 11 g/dl • Echange transfusionnel à envisager si Hb prétransfusionnelle ≥ 9-10 g/dl <ul style="list-style-type: none"> - viser un objectif avant chirurgie d'HbS < 40-50 % et d'Hb entre 9 et 11 g/dl 	<p>L'absence de préparation transfusionnelle peut se discuter :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si taux d'Hb entre 8 et 11 g/dl, <ul style="list-style-type: none"> - et si maladie stable (pas d'antécédent de CVO/STA/transfusion dans les 6-12 mois précédents), - et en l'absence de complication cérébrale (EDTC datant de moins de 1 an normal dans les formes SS/Sβ⁰), - et en l'absence d'atteinte d'organe (AVC, insuffisance rénale, atteinte hépatique, lithiase biliaire compliquée). • Si antécédent d'HPTR ou groupe sanguin très rare.
<p>Groupe de chirurgie à risque élevé : chirurgie lourde, longue, douloureuse, à risque hémorragique, avec un retentissement sur les grandes fonctions (ventilation, hémodynamique, digestive)</p> <p><i>Par exemple :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Splénectomie • Chirurgie cardiaque, thoracique, vertébrale, neurochirurgie 	<p>Echange transfusionnel recommandé, quel que soit le génotype :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viser un objectif d'HbS < 30 % et d'Hb entre 9 et 11 g/dl 	
<p>Groupe de chirurgie à risque faible : chirurgie superficielle, de courte durée</p> <p><i>Par exemple :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adénoïdectomie • Laser (ophtalmologie) • Posthécotomie • Ponction articulaire isolée +/- arthrotomie 	<p>Transfusion simple à envisager :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si taux d'Hb < 8 g/dl <ul style="list-style-type: none"> - viser un objectif avant chirurgie d'Hb entre 9 et 11 g/dl 	<p>Préparation transfusionnelle NON RECOMMANDÉE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si taux d'Hb entre 8 et 11 g/dl, <ul style="list-style-type: none"> - et maladie stable (pas d'ATCD de CVO/STA/transfusion dans les 6-12 mois précédents), - et en l'absence de complication cérébrale (EDTC datant de moins de 1 an normal dans les formes SS/Sβ⁰), - et en l'absence d'atteinte d'organe (AVC, insuffisance rénale, atteinte hépatique).

Cependant lorsque les risques transfusionnels sont élevés [poly-allo-immunisation, antécédents d'hémolyse post-transfusionnelle retardée (HPTR, parfois aussi appelée *Delayed Hemolytic Transfusion Reaction*, DHTR), groupe sanguin très rare], la balance bénéfices/risques doit être évaluée. Un avis en RCP « Drépanocytose et situation transfusionnelle complexe » peut être demandé (<https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/les-rcp/>).

Certaines équipes rapportent des évolutions non compliquées après des chirurgies à risque moyen sans préparation transfusionnelle préalable, notamment chez des patients sous hydroxyurée. Cette pratique doit être évaluée plus largement et rester prudente.

En cas de nécessité d'intervention chirurgicale en urgence (comme une ponction articulaire ± arthrotomie) le type de préparation transfusionnelle sera adapté au type de chirurgie et au délai dans lequel la chirurgie peut être réalisée sans risque.

Dans tous les cas, une communication claire incluant le pédiatre référent de l'enfant, le chirurgien, l'anesthésiste voire le biologiste de la transfusion est nécessaire avant toute chirurgie chez l'enfant pour adapter la prise en charge transfusionnelle. Dans certains cas, la discussion doit inclure les réanimateurs.

Quel que soit le type d'anesthésie, il faut maintenir une hydratation adaptée en tenant compte du jeûne nécessaire à la chirurgie (une perfusion dès le jeûne est recommandée). Il faut également maintenir une oxygénation optimale et éviter une hypoxémie per- et post-opératoire (une oxygénothérapie par lunettes à oxygène en post-opératoire peut être systématique), prévenir l'hypothermie par l'utilisation d'une couverture chauffante avec monitoring de la température, lutter contre l'hypotension. L'installation du patient au bloc doit être rigoureuse afin d'éviter les points de compression pouvant favoriser des phénomènes locaux vaso-occlusifs.

Selon le type de chirurgie et le contexte clinique, une hospitalisation en unité de soins continus doit être largement proposée en post-opératoire.

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

5.1 Objectifs

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

5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

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

- Pour une prise en charge régulière : médecins généralistes et pédiatres, hématologues, radiologues, médecins spécialisés en explorations fonctionnelles vasculaires, psychologues et psychiatres, infirmiers, intervenants sociaux.

- Pour une prise en charge plus ponctuelle : anesthésistes, réanimateurs, chirurgiens viscéraux ou orthopédistes, pneumologues, cardiologues, hépatologues, ophtalmologues, ORL, hématologues spécialisés dans la transfusion et la transplantation, infectiologues, stomatologues, dermatologues, équipe douleur, psychomotriciens et kinésithérapeutes.

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

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

5.3 Signes cliniques imposant une consultation hospitalière en urgence

Les signes cliniques qui peuvent révéler une complication nécessitant un traitement urgent à l'hôpital sont principalement :

- une fièvre supérieure ou égale à 38,5 °C chez un enfant de moins de 3 ans, ou supérieure ou égale à 39 °C chez un enfant de plus de 3 ans, ou mal supportée quel que soit l'âge, ou associée à des signes cliniques compatibles avec une infection ostéoarticulaire ;
- une altération de l'état général ;
- des vomissements répétés ;
- des signes d'anémie aiguë, c'est-à-dire l'apparition brutale :
 - d'une pâleur (conjonctives, paumes des mains et plantes des pieds),
 - d'une fatigue (ou d'un refus alimentaire chez les nourrissons),
 - d'une altération de l'état général ;
- une augmentation brutale du volume de la rate ou du volume de l'abdomen ;
- l'apparition brutale d'une anomalie neurologique même transitoire (y compris vertige) ;
- un priapisme ;
- une boiterie ;
- une douleur qui ne cède pas au traitement antalgique donné à la maison, ou une douleur thoracique ;
- des signes de détresse respiratoire ;
- des signes d'hémolyse (urines foncées voire de couleur porto, majoration de l'ictère) dans le mois suivant une transfusion.

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

5.4 Crise douloureuse vaso-occlusive

5.4.1 Syndrome pied-main ou dactylite

Le syndrome pied-main ou dactylite qui survient chez le nourrisson et le jeune enfant se présente comme un œdème douloureux du dos, des mains ou des pieds, qui s'étend aux doigts ou aux orteils. La douleur peut précéder les œdèmes, l'impotence fonctionnelle peut être au premier plan (boiterie). Il n'est pas recommandé d'examen radiologique en première intention. Le traitement est symptomatique, basé sur une hydratation et un traitement antalgique.

Il est recommandé d'expliquer aux parents voire à l'enfant que l'évolution est le plus souvent spontanément favorable en une à deux semaines, sans séquelles. Une infection est à rechercher en cas d'évolution défavorable.

5.4.2 Crise douloureuse vaso-occlusive en dehors des dactylites

Une crise vaso-occlusive est à évoquer devant une douleur osseuse aiguë, parfois accompagnée de fièvre. Elle concerne le plus souvent les membres et les articulations mais elle peut être aussi abdominale ou thoracique touchant le rachis, les côtes et le sternum. Elle peut, dans de rares cas, toucher des zones plus atypiques comme la mandibule, ou le crâne.

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

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

Une crise vaso-occlusive avec une hémoculture isolant un germe est une ostéomyélite jusqu'à preuve du contraire.

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

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

► a. Traitement antalgique en ambulatoire

Le repos et des boissons plus abondantes qu'à l'habitude sont indispensables dès la survenue d'une crise douloureuse. Une bouillotte sur la zone douloureuse peut être utile. L'application de froid est contre-indiquée.

Lorsque la crise est superficielle (crête tibiale, dactylite, côte) une application de crème associant lidocaïne-prilocaine sur la zone douloureuse peut être un complément utile à l'antalgie par voie orale/IV [4 heures si patch EMLA (le temps nécessaire pour réaliser une anesthésie fiable de la peau intacte est de 1 à 2 heures, en fonction du type d'intervention ; la durée de l'anesthésie après l'application d'EMLA pendant 1 à 2 heures est d'au moins 2 heures après le retrait du pansement, excepté sur le visage où ce délai est plus court. Il convient de respecter les doses recommandées en fonction de l'âge de l'enfant – cf. EMLA 5 % crème - VIDAL Hoptimal), ou formes à action prolongée sur 12 heures (patch VERSATIS)].

Il est recommandé :

- une première prise de paracétamol par voie orale (30 mg/kg sans dépasser 1 g par prise). Si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 heures à la dose de 15 mg/kg sans dépasser 1 g par prise, en systématique pendant au moins 24 heures. La forme rectale n'est pas conseillée en première intention car moins efficace ;
- en cas de persistance de la douleur après trente à quarante-cinq minutes ou en cas de douleurs intenses d'emblée, l'ibuprofène (dès l'âge de 3 mois, en l'absence de déshydratation, d'infection virale ou bactérienne sévère, de douleur abdominale et de traitement par IEC) jusqu'à 30 mg/kg/j peut être associé au paracétamol.

Depuis avril 2013, la codéine n'est plus indiquée chez les enfants de moins de 12 ans. Chez les plus de 12 ans, elle n'est utilisée qu'après échec du paracétamol/AINS, à la plus faible dose efficace, pour la durée la plus courte possible. Elle est contre-indiquée dans la période post-opératoire d'une amygdalectomie ou chez les enfants présentant un SAOS sévère.

Depuis les limitations de prescription de la codéine, nombre de prescripteurs se sont reportés sur le tramadol. Le tramadol, antalgique de palier 2, peut être recommandé en alternative à la codéine chez l'enfant de plus de 3 ans, dans certaines situations cliniques de prise en charge d'une douleur intense d'emblée, ou en cas d'échec du paracétamol et de l'ibuprofène. Cependant son métabolisme suit en partie la même voie que la codéine par le cytochrome P450 2D6, et des événements indésirables graves peuvent survenir.

Le prescripteur doit donc porter une attention très particulière à la situation à risque que représente l'enfant souffrant de SAOS sévère, surtout en post-amygdalectomie ou toute situation entraînant une obstruction des voies aériennes ou une dépression respiratoire (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine).

Le tramadol ne doit jamais être associé à un autre antalgique de palier 2.

- en cas de douleurs abdominales, le phloroglucinol en lyophilisat oral peut être utilisé après l'âge de 2 ans. Si l'enfant ou l'adolescent est insuffisamment soulagé ou si sa douleur est intense d'emblée, une consultation aux urgences à l'hôpital est recommandée, après un contact si possible avec le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose ou un membre de son équipe.

Une application préventive de crème associant lidocaïne-prilocaine sur les deux meilleures veines est recommandée.

► b. Évaluation et conduite à tenir à l'hôpital

Il est recommandé :

- de prévoir un circuit de prise en charge rapide, évitant l'attente aux urgences, et de considérer le malade comme prioritaire ;
- d'évaluer la douleur dès l'arrivée par une échelle visuelle analogique (EVA) ou l'échelle des visages ou toute autre échelle d'hétéro-évaluation adaptée à l'enfant (toutes les échelles sont disponibles sur <https://pediadol.org/>) ;
- de penser aux difficultés d'abord veineux et de prévoir des mesures spécifiques (crème associant lidocaïne-prilocaine à titre antalgique préventif, mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote ou MEOPA). Une hydratation per os préalable à la recherche de pose de voies d'abord est fortement conseillée. Les jeunes patients se connaissant bien, ils savent quelles veines sont plus accessibles que d'autres : il est recommandé de s'appuyer autant que possible sur leur savoir pour guider la ponction veineuse ;

- de réchauffer l'enfant, de l'installer confortablement, au calme, de le réhydrater et de lui assurer un soutien par une présence réconfortante ;
- d'administrer le traitement antalgique dès que possible sans excéder les trente minutes suivant l'arrivée, en tenant compte des médicaments déjà pris à domicile, et d'un éventuel protocole personnalisé, dont l'élaboration est recommandée. Les jeunes patients se connaissant bien, ils peuvent participer à la discussion sur le choix des médicaments utilisés selon les effets bénéfiques ou les effets secondaires ressentis lors des épisodes précédents.
- d'évaluer la réponse au traitement antalgique, régulièrement toutes les vingt minutes :
 - l'intensité de la douleur (toujours via les échelles d'évaluation),
 - la fréquence respiratoire,
 - la saturation en O₂,
 - le degré de sédation ;
- de rechercher et de traiter le facteur déclenchant de la douleur.

Examens complémentaires

Les examens complémentaires recommandés sont :

- un hémogramme ;
- une numération des réticulocytes ;
- un ionogramme sanguin ;
- un dosage de protéine C réactive (CRP).

D'autres examens peuvent être indiqués en fonction du contexte clinique : radiographie de thorax, bilan hépatique, recherche d'agglutinines irrégulières, hémocultures, bandelette urinaire, examen cytbactériologique des urines, échographie abdominale, examen tomodensitométrique cérébral ou IRM cérébrale, recherche de Covid-19...

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.

► c. Traitement antalgique à l'hôpital

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

Il existe plusieurs protocoles :

— Certaines équipes utilisent en cas de douleur modérée la nalbuphine, 0,2 à 0,3 mg/kg en intraveineuse lente (chez l'enfant de plus de 18 mois sans dépasser 20 mg par dose) en surveillant le degré de sédation et la fréquence respiratoire dont la limite inférieure de la normale dépend de l'âge de l'enfant (10 chez l'enfant de plus de 5 ans, 15 entre 1 et 5 ans, 20 chez l'enfant de moins de 1 an).

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

Le patient est considéré comme soulagé en cas de diminution du niveau d'évaluation de la douleur d'au moins 2 points.

Il est nécessaire de consulter l'avis du patient en lui demandant s'il pense avoir besoin de plus de doses.

Aucun délai n'est nécessaire entre la nalbuphine et la morphine :

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

— D'autres équipes ne recourent pas à la nalbuphine et recourent d'emblée systématiquement à la morphine, généralement en commençant par de l'Oramorph. Une analgésie multimodale est recommandée.

Il est proposé d'associer à la nalbuphine ou à la morphine du paracétamol et un anti-inflammatoire non stéroïdien.

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

- la plupart des équipes utilisent l'ibuprofène par voie orale, 10 mg/kg toutes les six à huit heures (dose maximale 30 mg/kg/j) ;
- du kétoprofène injectable, en intraveineuse lente, 1 mg/kg, toutes les huit heures, chez l'enfant de plus de 6 ans (hors AMM [avec accord d'expert] chez l'enfant/adolescent de moins de 15 ans).

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

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

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

L'association de morphine à d'autres produits dépresseurs du système respiratoire (benzodiazépines) est contre-indiquée en dehors d'un service de soins intensifs. Un traitement co-antalgique par hydroxyzine peut être instauré, particulièrement en cas d'anxiété de l'enfant. La posologie est de 0,5 mg/kg toutes les huit à douze heures per os voire IV, sans dépasser 100 mg/j. Il arrive que l'hydroxyzine soit ressentie comme générant un état désagréable par les patients.

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

- une dose de charge de 0,4 à 0,5 mg/kg sans dépasser 20 mg de morphine à libération immédiate (comprimés ou sirop) ;

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

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

- une dose de charge de 0,1 mg/kg en intraveineuse lente (30 secondes minimum) sans dépasser 5 mg ;
- si insuffisant, titration avec injections répétées de 0,025 mg/kg en intraveineuse lente, toutes les 5 minutes jusqu'au soulagement de la douleur, sauf en cas de sédation excessive ;
- puis un relais :
 - soit par PCA (bolus de 0,02 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 souvent souhaitable initialement, ou en l'absence de débit de base, bolus d'au moins 0,04 mg/kg),
 - soit par voie intraveineuse continue (1 mg/kg/24 h, posologie moyenne à réévaluer régulièrement).

En cas d'absence de soulagement sous morphine, il peut être proposé :

- une rotation de morphinique (oxycodone par exemple) ;
- l'adjonction de co-antalgiques anti-NMDA (kétamine, acupan) (voir posologie page 34) ;
- certaines équipes proposent l'inhalation de MEOPA vingt à trente minutes, qui soulage temporairement, sans dépasser trois inhalations par jour ET sans dépasser 3-5 jours de traitement du fait d'une toxicité médicamenteuse documentée liée à l'usage répété et prolongé de ce médicament. En raison de son effet toxique sur le métabolisme de la vitamine B12 (exposition d'une durée supérieure à 24 heures ou répétitions brèves sur de courtes périodes d'inhalations de N₂O avec effet cumulatif), il est conseillé de compléter en vitamine B12 par voie orale (pas de seuil ni de durée fixés dans la littérature). Un contact verbal doit être maintenu avec l'enfant, il faut donc qu'un soignant soit présent lors de son administration.

La majoration des doses de morphine associée à une analgésie multimodale, l'augmentation rapide des doses de morphine doivent amener à prendre l'avis d'un praticien du service des soins continus et aussi du référent du centre expert de la drépanocytose.

Il est recommandé d'évaluer régulièrement :

- la douleur,
- le degré de sédation,
- la fréquence respiratoire et la saturation artérielle en oxygène,
- la température et la fréquence cardiaque.

Les effets indésirables de la morphine sont traités ou prévenus :

- par l'administration systématique de laxatifs,
- en cas de prurit, de rétention d'urine, de nausées ou de vomissements, par l'utilisation de naloxone (AMM chez l'enfant à partir de 3 ans) :
 - soit par voie intraveineuse continue sur vingt-quatre heures à la dose de 0,5 à 1 µg/kg/h,
 - soit en injection unique à la dose de 1 µg/kg en bolus, par exemple en cas de rétention d'urine, à renouveler si besoin toutes les cinq minutes jusqu'à miction,
- ou par l'utilisation de nalbuphine, 0,05 à 0,1 mg/kg/j en intraveineuse lente. Le recours au sondage urinaire pour traiter une rétention d'urine est exceptionnel après traitement par naloxone ou nalbuphine.

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

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

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

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

En cas de douleur sévère réfractaire malgré le traitement par morphiniques, la kétamine, à une dose sub-anesthésique (ou faible dose) en IV peut être associée, plusieurs études montrant une réduction des scores de douleur et de consommation d'opioïdes lors de son administration conjointe à la morphine. La kétamine peut être utilisée en bolus répétés ou en IV continue sur 24 h. Les doses habituelles se situent entre 0,1 et 0,3 mg/kg/h mais peuvent aller jusqu'à 1 mg/kg/h pour une durée courte (idéalement de moins de 5 jours). Les effets secondaires (hallucinations le plus souvent) étant fréquents pour les posologies > 0,3 mg/kg/h, son administration nécessite une surveillance en unité de soins intensifs/continus. En France les doses habituelles sont plus faibles que celles employées dans les autres pays, de l'ordre de 1 mg/kg/j.

L'utilisation de la kétamine seule comme traitement de palier 3 pour les CVO sévères est envisageable dans les pays où l'accès à la morphine est limité. L'utilisation prolongée de kétamine en continu nécessite une surveillance du bilan hépatique et rénal. Les effets secondaires de la kétamine peuvent être atténués par l'utilisation concomitante de benzodiazépines.

Le fentanyl est un opioïde dont l'utilisation dans le traitement de la CVO est en cours d'évaluation et qui nécessite probablement des précautions importantes du fait d'un effet shoot d'intensité variable selon la voie d'administration.

Des patch analgésiques locaux peuvent être associés pour des douleurs très localisées.

En recours lors de douleurs sévères, d'autres antalgiques peuvent être discutés avec des spécialistes (laroxyl, méthadone...).

Une CVO sévère qui persiste peut être le signe d'une infection osseuse qu'il faut penser à rechercher.

Cas particuliers :

- certains enfants peuvent bénéficier d'un protocole antalgique personnalisé ;
- en cas de douleurs osseuses intenses, l'association paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens et morphiniques est recommandée d'emblée ;
- une atteinte neurologique aiguë évolutive contre-indique l'usage de la morphine et du MEOPA.

► d. Mesures associées

Une hydratation est recommandée à raison de 1,5 à 2 l/m²/24 h, sans dépasser 2,5 l/j. En cas d'hydratation IV, on recommande un soluté isotonique.

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

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

L'antibioprophylaxie quotidienne doit être poursuivie. Une antibiothérapie à large spectre est à débiter sur certains critères (en arrêtant l'Oracilline le temps de l'antibiothérapie curative). En cas d'antibiothérapie, une attention particulière aux posologies doit être apportée du fait d'un métabolisme différent des médicaments. Des dosages pharmacologiques peuvent aider à guider le traitement.

Chez les patients pubères et alités, on recommande une anticoagulation préventive par HBPM. Elle peut être discutée chez les patients à risque thrombotique (obésité, génotype SC, porteurs d'un cathéter central, Covid-19) quel que soit l'âge.

L'hydroxyurée ne constitue pas un traitement en urgence de la crise douloureuse vaso-occlusive, mais ce traitement de fond doit néanmoins être poursuivi pendant la crise sauf en cas de cytopénie sévère.

Le rôle de la méthylprednisolone n'est pas prouvé et elle est potentiellement délétère (effet rebond à l'arrêt et/ou risque de déclencher un syndrome thoracique).

Pour certaines équipes, la transfusion de GR est indiquée (le plus souvent échange transfusionnel) en cas de CVO sévère, diffuse, hyperalgique, résistante à la morphine.

De nombreuses mesures associées non médicamenteuses peuvent participer à la prise en charge antalgique selon la disponibilité et les usages des services (relaxation, réalité virtuelle, massages, bouillottes sous réserve d'une attention particulière aux brûlures...).

Dans des équipes entraînées, certaines douleurs réfractaires peuvent faire discuter une anesthésie locorégionale.

Les soignants doivent être sensibilisés à la difficulté d'évaluation et de sédation de la douleur chez ces patients ainsi qu'aux spécificités de la prise en charge liées à la maladie (potentielle énurésie, contre-indication à l'antalgie par cryothérapie...).

Tableau 3 – Types de douleurs et prise en charge

	DOULEUR OSSEUSE	DOULEUR ABDOMINALE
ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome pied-main (dactylite) : nourrisson - Infarctus osseux : os longs, vertèbres, côtes, sternum (diagnostic différentiel : ostéomyélite, ostéonécrose de tête fémorale ou humérale) - CVO sévère (foyers multiples, intensité élevée, fièvre : difficile à prendre en charge, risque de complications rapides) 	<p>Ne pas oublier les autres diagnostics différentiels (appendicite...) Apparition progressive puis généralisation à tout l'abdomen</p> <p>LOCALISEE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypochondre G : séquestration splénique aiguë, infarctus splénique - Hypochondre D : colique hépatique (cholécystite), séquestration hépatique - Toute autre étiologie non drépanocytaire <p>DIFFUSE</p> <p>CVO abdominale, iléus réflexe dans les formes sévères</p> <p>Risques : STA, septicémie à point de départ digestif (bacilles Gram-)</p>
PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE	<p>Paracétamol Ibuprofène</p> <p>Codéine si > 12 ans et si besoin Tramadol si > 3 ans et si besoin pour la durée la plus courte possible Respect des contre-indications Prévention et traitement habituel de la constipation</p> <p>Si fièvre ou si douleur intense : se rendre à l'hôpital</p>	<p>Paracétamol Phloroglucinol</p> <p>Codéine si > 12 ans et si besoin Tramadol si > 3 ans et si besoin pour la durée la plus courte possible Respect des contre-indications Prévention et traitement habituel de la constipation</p> <p>Si fièvre ou si douleur intense : se rendre à l'hôpital</p>
PRISE EN CHARGE HOSPITALIERE	<p>Sans délai Patient prioritaire</p> <p>Evaluation</p> <p>Traitement systématique : MEOPA Nalbuphine ou morphine (orale, IV) Paracétamol Ibuprofène Hyperhydratation Oxygène si hypoxie (+ rechercher STA) Spirométrie incitative Antibiotiques si besoin</p>	<p>Sans délai Patient prioritaire</p> <p>Evaluation</p> <p>Traitement systématique : MEOPA Nalbuphine ou morphine (orale, IV) Paracétamol Hyperhydratation Oxygène si hypoxie (+ rechercher STA) Spirométrie incitative Antibiotiques si besoin</p>

Prise en charge de la douleur d'une CVO

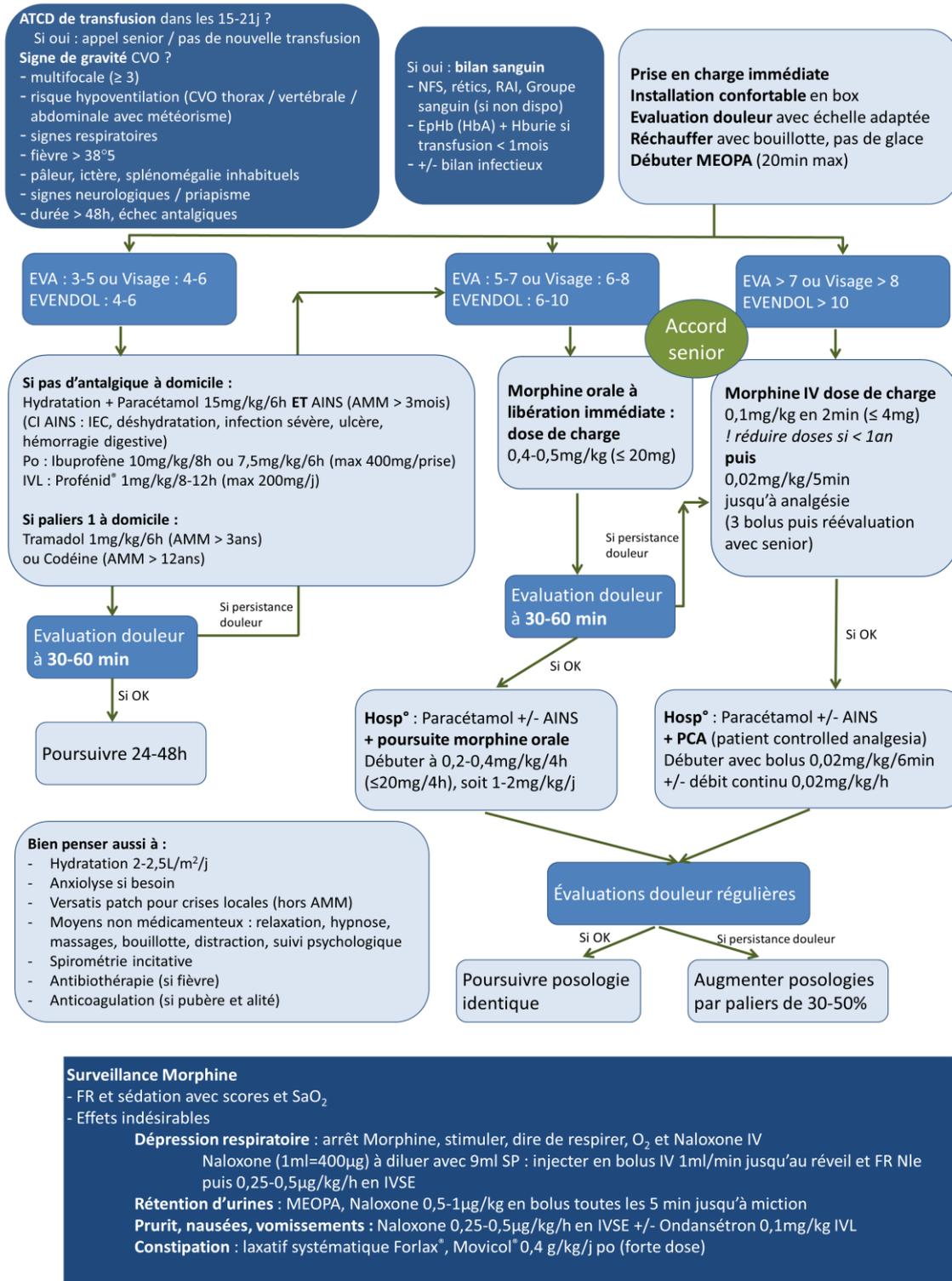


Figure 1 – Prise en charge de la douleur aiguë (www.trousseaudepoche.fr)

A noter : les experts du PNDS recommandent des apports hydriques de l'ordre de 1,5 à 2 l/m² par jour, donc inférieurs à ceux recommandés par le Trousseau de poche et une posologie maximale de la dose de charge de morphine ≤ 5 mg.

► e. Complications aiguës

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

- avant tout, STA ;
- anémie sévère, dont celle liée à une séquestration splénique aiguë ou lors d'une majoration de l'hémolyse ou d'une infection à parvovirus B19 ;
- déshydratation ;
- complication neurologique (déficit moteur, aphasie, trouble sensoriel aigu, convulsions, troubles de la conscience, céphalées violentes) ;
- cholécystite ;
- priapisme ;
- infection locale ou systémique ;
- hémolyse post-transfusionnelle retardée, si une transfusion a été faite dans les 4 semaines précédentes.

5.4.3 Prise en charge de la douleur à distance de la crise douloureuse / Douleur chronique

En plus de la douleur vaso-occlusive aiguë intermittente, certains patients développent des douleurs chroniques. La chronicisation de la douleur peut commencer dès l'enfance et sa prévalence augmente avec l'âge. Selon les calendriers de douleur renseignés par les patients, elle concernerait 1/4 des adolescents. Ces phénomènes douloureux génèrent un absentéisme scolaire conséquent, des symptômes dépressifs, une anxiété élevée ou des pensées catastrophistes, une qualité de vie altérée et un recours fréquent aux structures de soins. Une définition de la douleur chronique drépanocytaire a été proposée comme « une douleur continue présente la plupart des jours (≥ 15 jours par mois) au cours des 6 derniers mois et concernant 1 ou plusieurs localisations ». En raison de la présence possible de complications chroniques liées à la maladie, comme les ostéonécroses ou les ulcères de jambes, on distingue trois catégories de douleur chronique drépanocytaire :

- 1) douleur chronique isolée sans présence de complication ;
- 2) douleur chronique avec présence de complications liées à la maladie drépanocytaire ;
- 3) douleur chronique mixte.

Chez les adolescents, ce sont majoritairement des douleurs chroniques isolées dont l'étiologie organique ne suffit pas à expliquer la survenue, ce qui peut entraîner une défiance des soignants et une non-reconnaissance de leur plainte. Mais repérer ces douleurs chroniques est aussi l'occasion de s'assurer que les adolescents n'ont pas un mésusage de certains antalgiques de paliers 2 ou 3, qui auraient été pris à répétition pour soulager des douleurs différentes des douleurs des CVO habituelles, et dont les effets anxiolytiques ou sédatifs auraient entraîné un usage plus important. Pour dépister un mésusage, l'échelle POMI est disponible sur le site de l'OFMA (Observatoire français des médicaments antalgiques) : ofma.fr/echelles/echelle-pomi/.

La survenue d'un syndrome douloureux chronique chez certains patients drépanocytaires est multifactorielle (comme chez les patients non drépanocytaires douloureux chroniques) : elle est en partie secondaire à une sensibilisation du système nerveux périphérique et central, maintenant un état hyperalgésique et pouvant altérer la réponse au traitement dont le phénomène d'hyperalgésie induite par les opioïdes. Elle peut également être favorisée par des moments de vie difficile, en lien ou non avec la maladie. Un questionnaire de repérage

de la présence d'une souffrance psychologique chez l'adolescent douloureux chronique, REPERADO, peut être utile en consultation pour aborder les sujets difficiles. Il est disponible sur le site internet dolomio.org, qui traite des douleurs chroniques chez l'enfant et l'adolescent, sur la page : dolomio.org/professionnels-de-sante-2/aller-mal-avoir-mal/.

Les patients décrivent des douleurs de type nociceptif mais chez certains, il existe des composantes neuropathiques, à rechercher par le questionnaire DN4 pédiatrique (<https://pediadol.org/questionnaire-dn4-douleur-neuropathique/>).

L'échelle PPST (*Pediatric Pain Screening Tool*, cf. Annexe 3) analyse le retentissement physique et psychologique de la douleur chronique. Elle a été utilisée comme indice pour mesurer la sévérité de la douleur chronique voire prédire son pronostic (donc sélectionner les patients les plus à risque, nécessitant une prise en soins urgente multidisciplinaire intensive) dans des domaines variés de la douleur chronique.

La prise en charge des douleurs chroniques chez les patients drépanocytaires reste un défi. L'approche bio-psycho-sociale permet d'avoir un regard global et une prise en charge multimodale adaptée. Dans ces situations difficiles, il est important de croire les patients, de ne pas mettre en question leur parole (la douleur est un ressenti subjectif, seul le patient sait ce qu'il vit). La formation des soignants à la complexité et aux spécificités de la douleur drépanocytaire leur permet de mieux différencier les composantes de la douleur (nociceptive mais également émotionnelle et cognitive) et mieux accompagner les patients vers une prise en charge adaptée et pluridisciplinaire. Des ressources pour les patients et pour les soignants peuvent être utiles, parmi lesquelles le site dolomio.org.

Les morphiniques, très utilisés pour le traitement des CVO, ne semblent pas être les meilleures molécules pour traiter les patients douloureux chroniques. Les récentes recommandations américaines préconisent d'économiser la prescription des opioïdes et d'utiliser des molécules telles que la gabapentine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou encore des antidépresseurs tricycliques bien que les données scientifiques soient encore préliminaires quant à leur efficacité.

Dans ces situations difficiles, une consultation pluridisciplinaire incluant les médecins de la douleur est essentielle. Les approches non pharmacologiques (l'acupuncture, l'hypnose, les thérapies psycho-corporelles et psychothérapeutiques) ont montré également un potentiel analgésique et sont à promouvoir.

La mémorisation de la douleur commence dès la naissance. La prévention de la survenue des CVO est donc un autre axe d'action important et doit faire discuter une intensification thérapeutique dès que nécessaire (hydroxyurée, programme transfusionnel, greffe de moelle osseuse).

5.5 Infections

5.5.1 Principes généraux

Devant une suspicion d'infection, il est recommandé de débiter un traitement antibiotique probabiliste après les prélèvements à visée bactériologique (au minimum deux hémocultures même en l'absence de fièvre en respectant le volume de sang inoculé en fonction du poids de l'enfant : de 2 à 8 ml/flacon) mais sans attendre les résultats des cultures.

L'antibiothérapie probabiliste doit être :

- active sur les pneumocoques compte tenu du risque élevé d'infection fulminante à pneumocoque chez l'enfant drépanocytaire ;

- bactéricide et adaptée au site infectieux suspecté ou identifié (choisir un antibiotique avec un passage méningé) ;
- à spectre large pour être également efficace sur *Haemophilus influenzae* et les salmonelles.

Pour l'enfant drépanocytaire, les modalités du traitement antibiotique peuvent être différentes de celles de la population pédiatrique générale (posologie et durée supérieures) et nécessiter un dosage plasmatique des antibiotiques en particulier en cas d'infection avérée ou d'antibiothérapie prolongée.

5.5.2 Conduite à tenir devant une fièvre isolée

Toute fièvre chez un enfant drépanocytaire impose une consultation médicale urgente. En cas de fièvre égale ou supérieure à 38,5 °C chez un enfant de moins de 3 ans, ou égale ou supérieure à 39 °C chez un enfant de plus de 3 ans, ou en cas de fièvre mal tolérée, il est nécessaire de réaliser les examens complémentaires suivants aux urgences hospitalières :

- hémogramme ;
- numération des réticulocytes ;
- dosage de CRP ;
- hémoculture avec un volume de sang inoculé suffisant, bandelette urinaire avec, en cas de positivité, examen cyto bactériologique des urines ;
- recherche du paludisme si l'enfant revient d'une zone impaludée ; éventuellement de dengue si l'enfant revient d'une zone d'endémie de dengue ;
- si possible, PCR multiplex virale nasale (notamment en période d'épidémie de grippe ou de Covid-19).

L'hospitalisation s'impose avec un traitement probabiliste orienté par l'anamnèse : le plus souvent céfotaxime ou ceftriaxone par voie parentérale et à forte dose, amoxicilline si forte suspicion d'infection respiratoire :

- pour tout enfant de moins de 3 ans avec une fièvre égale ou 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 égale ou supérieure à 39,5 °C et/ou avec des signes de mauvaise tolérance de la fièvre ;
- pour tout enfant, quel que soit son âge, ayant une température inférieure à 39,5 °C sans altération de l'état général mais avec un antécédent de septicémie et/ou présentant l'une des anomalies suivantes :
 - foyer pulmonaire ou désaturation artérielle en oxygène,
 - CRP élevée et/ou hyperleucocytose marquée à polynucléaires neutrophiles,
 - majoration de 20 % de l'anémie chronique,
 - réticulocytes $\leq 50\ 000/\text{mm}^3$.

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

- sans altération de l'état général ou de la conscience et sans intolérance digestive ;
- sans antécédent de septicémie, sans foyer pulmonaire et sans désaturation ;
- avec des taux de polynucléaires neutrophiles, d'hémoglobine et de réticulocytes proches des taux habituels.

Ils pourront être traités et surveillés en ambulatoire à condition :

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

5.6 Infections ostéo-articulaires

L'infection ostéo-articulaire (IOA) de l'enfant drépanocytaire peut toucher les os (ostéomyélite), la cavité articulaire (arthrite septique), plus rarement le disque intervertébral, le corps vertébral ou son arc postérieur (spondylodiscite ou spondylite). Elle peut se présenter avec une atteinte unifocale ou d'emblée multifocale. Elle peut être aiguë ou chronique (> 28 jours d'évolution).

L'IOA de l'enfant fait suite à une bactériémie. Chez le patient drépanocytaire, les principales bactéries des IOA sont les salmonelles mineures (*Salmonella spp* non typhi). D'autres entérobactéries et *Staphylococcus aureus* sont plus rarement en cause. La fréquence des IOA à *Streptococcus pneumoniae* a diminué depuis la mise en place de la vaccination contre le pneumocoque chez l'enfant. *Salmonella typhi* peut également être responsable d'IOA chez le patient drépanocytaire primo-arrivant.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'IOA de l'enfant drépanocytaire est difficile et doit faire appel à une expertise multidisciplinaire associant pédiatre drépanocytologue, infectiologue, chirurgien orthopédique, radiologue et bactériologiste.

Diagnostic de l'IOA aiguë :

Le diagnostic d'IOA chez le patient drépanocytaire est difficile. Il doit être évoqué en cas de fièvre associée à une impotence fonctionnelle aiguë et des signes locaux. La principale difficulté est que le tableau clinique d'une IOA chez le patient drépanocytaire peut être similaire à celui d'une CVO osseuse et/ou articulaire. La douleur, l'impotence fonctionnelle, la fièvre, les signes inflammatoires locaux, l'élévation de la CRP peuvent être présents dans une IOA mais aussi dans une CVO et ne sont pas toujours discriminants. De même la valeur de la procalcitonine négative dans cette indication n'est pas suffisamment documentée. Une réévaluation clinique régulière est primordiale. Un faisceau d'arguments cliniques et biologiques permettront d'orienter le diagnostic en faveur d'une IOA plutôt que d'une CVO. Ainsi, une mauvaise évolution clinique sous traitement optimal de la CVO, la persistance des signes locaux, de la fièvre, de la leucocytose et de l'élévation de la CRP sont évocateurs d'une IOA. La confirmation du diagnostic d'IOA sera apportée par la positivité de la culture des prélèvements bactériologiques (importance des hémocultures avant antibiothérapie) dans un contexte évocateur d'IOA.

L'imagerie n'est pas spécifique et elle est peu contributive pour différencier une IOA d'une CVO :

- la radiographie standard initiale est le plus souvent normale au début de l'évolution ;
- l'échographie est utile en cas de signes inflammatoires locaux afin de rechercher : (1) une collection sous-périostée (significative si ≥ 4 mm d'épaisseur) pouvant correspondre à un abcès sous-périosté ou à un hématome sous-périosté ou (2) un épanchement articulaire pouvant correspondre à une arthrite septique ou à une CVO articulaire ;
- le scanner n'est généralement pas indiqué à la phase aiguë d'une IOA. Il peut cependant avoir un intérêt en urgence en cas d'inaccessibilité à l'IRM avec suspicion d'abcès profond avec retentissement clinique et possible indication chirurgicale de drainage. Il est utile dans le bilan préchirurgical d'une ostéomyélite chronique pour la mise en évidence de séquestres osseux ;
- l'IRM peut être réalisée sans injection de gadolinium si les séquences sans injection sont normales. Bien que d'interprétation difficile chez les patients drépanocytaires, l'IRM reste le meilleur examen pour préciser la localisation de l'atteinte et son étendue, tenter de différencier une ostéomyélite d'un infarctus osseux. Elle est surtout utile pour guider le geste chirurgical dans les IOA compliquées d'abcès sous-périosté ou intra-osseux ;
- la scintigraphie osseuse est le plus souvent inutile car elle ne permet pas de faire la différence entre une IOA et une CVO.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du germe grâce à :

- la réalisation d'hémocultures, indispensables avant début de l'antibiothérapie même en l'absence de fièvre, et qui doivent être répétées : 2 hémocultures en flacon aérobie sur la même ponction veineuse en respectant le volume de sang inoculé en fonction du poids de l'enfant ;
- la ponction d'un abcès ou d'un épanchement articulaire effectuée au bloc opératoire et sous anesthésie générale chez un enfant dont la nécessité de préparation transfusionnelle préchirurgicale a été évaluée en fonction du geste chirurgical. L'examen direct du pus avec la coloration de Gram est utile. En cas d'antibiothérapie préalable, il est utile de réaliser de la biologie moléculaire PCR (PCR 16S ou PCR multiplex) sur le liquide de ponction chirurgicale.

Modalités de prélèvement en pédiatrie	Hémocultures Ponction unique de 2 flacons aérobie -Si sepsis faire les 2 hémocultures avant les autres prélèvements -Flacon pédiatrique pour enfants < 14 kg. -Flacon adulte si poids > 14 kg -Volumes prélevés en fonction du poids/âge de l'enfant : - Pas moins de 2 ml de sang/flacon - > 4 kg : 4 ml/ flacon - > 4 ans : 5 ml/ flacon - > 8 ans : 8 ml/ flacon	Ponction articulaire Chez l'enfant la ponction articulaire est réalisée au bloc opératoire : • Prendre 3 tubes et 1 flacon d'hémoc : - 1 ml directement dans un flacon d'hémoculture aérobie - 5 gouttes sur 1 tube EDTA/hépariné (cytologie + PCR <i>K kingae</i>) - 5 gouttes dans 1 tube sec (microbiologie) - 5 gouttes dans un tube EDTA si biologie moléculaire

Mise au point de la SPILF (Société de pathologie infectieuse de langue française) sur les arthrites septiques de l'adulte et de l'enfant. Inf Dis Now 2023

Prise en charge de l'IOA aiguë :

L'ostéomyélite aiguë peut se compliquer à la phase initiale de l'infection d'un sepsis ou de complications suppuratives (abcès sous-périosté, abcès intramédullaire, arthrite septique de contiguïté).

La prise en charge est médicale (traitement de la CVO osseuse associée, antibiothérapie débutée en urgence par voie IV) et chirurgicale (ponction parfois suivie de drainage) en cas de complications suppuratives. L'immobilisation antalgique de courte durée n'est pas systématique.

Les enfants présentant une forte suspicion d'IOA ou une IOA grave d'emblée avec un sepsis ou avec une progression rapide de l'infection doivent être traités par une antibiothérapie immédiatement après la réalisation de 2 hémocultures.

L'antibiothérapie probabiliste est débutée par voie intraveineuse sans attendre le résultat des cultures. Elle cible les germes les plus fréquents (salmonelles, *S. aureus* sensible à la méticilline et pneumocoque) et doit être rapidement bactéricide avec une bonne diffusion osseuse. En pratique il s'agit d'une céphalosporine de 3^e génération en monothérapie et à forte dose : céfotaxime 300 mg/kg/24 h en 4 injections IVL. L'association avec un aminoside ou une quinolone n'est pas recommandée en traitement probabiliste.

Pour toute IOA confirmée chez un patient drépanocytaire, il est recommandé :

- de prendre avis auprès d'une équipe référente médicale et chirurgicale avec infectiologue ;
- d'adapter l'antibiothérapie au germe identifié, à son antibiogramme et à la détermination des CMI (concentrations minimales inhibitrices) ;
- d'optimiser l'antibiothérapie intraveineuse (utilisation de fortes doses d'antibiotiques, administration des bêta-lactamines en 6 injections par jour ou en perfusion intraveineuse continue après une dose de charge, dosages plasmatiques des antibiotiques et adaptation de l'antibiothérapie à ces dosages et à la sensibilité des bactéries identifiées).

Le relais antibiotique oral est envisagé dans un second temps quand l'évolution clinique est favorable (apyrexie, diminution franche des douleurs, absence de nécessité de reprise chirurgicale). Le choix de l'antibiothérapie dépend du germe identifié et de son antibiogramme. La posologie doit être élevée. La durée totale de l'antibiothérapie d'une ostéomyélite chez les patients drépanocytaires est de 6 semaines (voie intraveineuse + orale).

Si le diagnostic d'IOA n'est pas confirmé, l'antibiothérapie peut être stoppée.

Si le diagnostic d'IOA est confirmé même en l'absence de germe identifié, l'antibiothérapie orale de relais cible les bactéries les plus fréquentes (*Salmonella sp* et *S. aureus* sensible à la méticilline) avec l'association de l'amoxicilline-acide clavulanique ou la céfalexine et de la ciprofloxacine (en l'absence de déficit en G6PD).

Place de la chirurgie de l'IOA aiguë :

La chirurgie est indiquée à visée bactériologique (ponction d'un abcès ou d'un épanchement articulaire) et/ou à visée de nettoyage du foyer infectieux (lavage - drainage) dans les arthrites septiques et les abcès sous-périostés compliquant une ostéomyélite aiguë.

La chirurgie est effectuée au bloc opératoire et sous anesthésie générale. La préparation transfusionnelle est à discuter avant le geste chirurgical en fonction de la durée de l'anesthésie et de la lourdeur du geste chirurgical. En cas de délai nécessaire à la préparation transfusionnelle, une simple ponction articulaire sous anesthésie locale ou

locorégionale associée à une sédation peut éviter l'anesthésie générale en urgence. Le garrot doit être évité en l'absence de préparation transfusionnelle.

Diagnostic et prise en charge de l'ostéomyélite chronique :

L'ostéomyélite chronique est définie par une évolution depuis plus de 28 jours, qui peut être de plusieurs mois ou années, avec parfois une fistulisation à la peau du foyer osseux profond. Cette évolution est associée à la présence de signes radiologiques (pandiaphysite, ostéolyse, séquestre osseux...).

La prise en charge de l'ostéomyélite chronique du patient drépanocytaire est complexe, médico-chirurgicale et fait appel à des équipes médico-chirurgicales expertes, en lien avec un CRIOAc (Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes - <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/article/infections-osteo-articulaires-complexes>). Le bilan radiologique préopératoire complet nécessitera le plus souvent, en plus des radiographies standard, la réalisation d'IRM (précise extension des lésions, la présence d'abcès intra-osseux, de fistules) et de scanner de la zone touchée (recherche séquestres osseux).

Les ostéomyélites chroniques peuvent être mono- ou polymicrobiennes, dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques. Ainsi, la documentation bactériologique et l'antibiogramme de la (des) bactérie(s) responsable(s) de l'infection est indispensable pour la bonne conduite du traitement antibiotique IV et le relais oral. L'antibiothérapie de l'ostéomyélite chronique n'est pas une urgence ; elle ne sera débutée qu'après réalisation des prélèvements bactériologiques profonds et du nettoyage chirurgical du foyer infectieux osseux avec excision des fistules et des séquestres osseux et éventuellement curetage et drainage médullaire. Le traitement antibiotique est prolongé entre 6 et 12 semaines.

Il est souvent nécessaire de réaliser un programme transfusionnel avec pour objectif une HbS < 40 % pour une durée de 3 à 6 mois (à discuter en fonction du risque d'hémolyse post-transfusionnelle), et une éventuelle renutrition dans les formes sévères.

5.7 Syndrome thoracique aigu

Il peut être inaugural ou compliquer une crise vaso-occlusive, notamment thoracique ou abdominale.

Par définition, le STA associe de façon variable :

- les signes cliniques suivants : signes respiratoires (tachypnée, anomalies à l'auscultation pulmonaire, hypoxie), fièvre, douleur thoraco-abdominale ;
- sur la radiographie de thorax : un foyer pulmonaire *de novo* ;
- si elle est réalisée, l'échographie pleuro-pulmonaire montre la présence d'une zone de condensation pulmonaire.

5.7.1 Traitement en urgence

Le traitement recommandé comprend :

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

- une hydratation, en tenant compte des besoins de l'enfant et des risques de surcharge pulmonaire (soit 1,5 l/m²/j) sans dépasser 2l/j d'un soluté isotonique ;
- dans les STA sévères ou d'évolution rapide, une thérapeutique transfusionnelle est discutée, à moduler en cas d'antécédents de complications transfusionnelles chez le patient (allo-immunisation, antécédents d'hémolyse post-transfusionnelle retardée, groupe sanguin rare) :
 - soit une transfusion simple, lente, d'environ 10 ml/kg (à adapter au taux d'hémoglobine) si Hb < 9 g/dl,
 - soit (dans les cas les plus sévères, associés à une défaillance viscérale ou en cas de taux d'hémoglobine > 9 g/dl), un échange transfusionnel d'emblée ;
- une spirométrie incitative ou kinésithérapie respiratoire.

Chez l'adolescent pubère présentant un STA, la mise en place systématique d'une anticoagulation préventive en raison de l'immobilisation prolongée et du contexte inflammatoire est recommandée. L'anticoagulation est aussi à discuter chez les enfants plus jeunes, et chez les porteurs de cathéters centraux (PAC), du fait de la physiopathologie du STA qui inclut une part de thrombose in situ. Elle est très recommandée quel que soit l'âge en cas d'infection Covid-19.

Le recours aux β 2-mimétiques est à évaluer au cas par cas en cas de symptomatologie obstructive.

La mise en route d'une ventilation non invasive continue précoce dans un service de soins intensifs ou de réanimation doit être discutée (avis d'experts).

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

5.7.2 Surveillance de l'évolution du STA

La surveillance de l'évolution comprend :

- l'adaptation de l'antalgie multimodale à l'efficacité et à la survenue d'effets indésirables ;
- l'évaluation de la nécessité d'un support ventilatoire (non-invasif de première intention) ;
- la surveillance de l'apparition d'autres complications viscérales ;
- l'évaluation de la nécessité d'un ou plusieurs gestes transfusionnels.

Les examens radiologiques (radiographie de thorax, échographie pulmonaire) pourront être répétés afin de guider l'intensification des traitements, notamment ventilatoires.

5.7.3 Prévention des récives

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

Après un premier épisode de STA, le traitement par hydroxyurée (HU, synonyme : hydroxycarbamide) doit être instauré ou optimisé (dose, compliance ?).

En cas de nouveau syndrome thoracique sous traitement par HU bien conduit, un programme transfusionnel peut être envisagé au cas par cas. L'indication en sera posée par un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose.

5.8 Anémie aiguë

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

- une séquestration splénique aiguë ;
- une érythroblastopénie aiguë transitoire liée à l'infection à érythrovirus (parvovirus B19) ;
- une hyperhémolyse liée à une CVO ou à une infection ;
- une hémolyse post-transfusionnelle retardée.

Des épisodes d'anémie aiguë par myélotoxicité de l'HU peuvent être observés, notamment aux doses élevées d'HU et en cas de carence en fer associée.

5.8.1 Séquestration splénique aiguë

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

C'est une urgence absolue car elle met en jeu le pronostic vital. Il est donc recommandé que les parents d'un enfant drépanocytaire soient entraînés, dès l'annonce de la drépanocytose car la 1^{re} séquestration splénique peut survenir avant l'âge de 6 mois :

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

Une séquestration splénique aiguë impose la réalisation d'une transfusion sanguine pour corriger l'anémie et l'hypovolémie.

La transfusion vise à sortir du risque vital. On recommande de ne pas dépasser en post-transfusionnel 9 g/dl compte-tenu du risque de relargage secondaire dans la circulation générale des hématies séquestrées et de celui de la correction très rapide d'une anémie profonde. Dans l'attente du culot globulaire, dans les cas les plus sévères où l'hypovolémie menace le pronostic vital, un remplissage par soluté cristalloïde peut être réalisé. Dans les cas de séquestration sévère, le patient doit recevoir la transfusion dès sa prise en charge aux urgences, la transfusion ne devant pas être reportée après transfert.

Après la survenue d'un épisode de séquestration splénique aiguë, une surveillance accrue est à prévoir.

Après le second épisode, un programme transfusionnel est recommandé jusqu'à l'âge minimal à partir duquel la splénectomie peut être discutée (2-4 ans pour certaines équipes).

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

L'infection à érythrovirus entraîne une réticulopénie (réticulocytes ≤ 50 G/l). Elle peut s'accompagner de CVO/STA ou de pancytopenie, voire de nécrose médullaire et d'embols graisseux dans certaines formes sévères notamment chez les patients atteints de forme SC.

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

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

5.9 Ostéonécrose de la tête fémorale

La drépanocytose est la cause la plus fréquente d'ostéonécrose de la tête fémorale chez l'enfant et environ la moitié des patients drépanocytaires vont avoir une ostéonécrose épiphysaire à avant l'âge de 35 ans. L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale (ONAF) se manifeste le plus souvent par des épisodes douloureux, une boiterie et une limitation de l'abduction de la hanche à l'examen, à rechercher systématiquement. Un diagnostic précoce de la nécrose a un impact sur la prise en charge et l'évolution. Les radiographies sont normales dans la phase précoce dans 30 à 50 % des cas. L'IRM avec injection intraveineuse de gadolinium au mieux en mode dynamique est la modalité d'imagerie la plus sensible dans le diagnostic de l'ONAF et permet de préciser l'extension de la nécrose. Elle joue aussi un rôle dans le suivi qui sera fait en milieu orthopédique en association avec les radiographies. Notons que dans 30 à 50 % des cas, l'ONAF n'a pas de manifestation clinique ou les manifestations cliniques peuvent avoir été sous-estimées voire oubliées par le patient ou les parents. D'où l'importance de rechercher systématiquement une limitation de l'abduction de la hanche lors des consultations, de faire une première radiographie standard du bassin de face et en profil de Lauenstein en position couchée lors de la prise en charge d'un enfant drépanocytaire une première fois systématiquement après l'âge de 6 ans et bien entendu devant toute douleur de hanche, boiterie, limitation de l'abduction. La radio de bassin est répétée selon les experts en fonction de la clinique, ou tous les 1 à 2 ans.

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

L'ostéonécrose aseptique peut aussi concerner la tête humérale.

5.10 Infarctus artériel cérébral (accident vasculaire cérébral, AVC)

5.10.1 Prévention primaire de l'AVC

► a. Dépistage systématique

Il est recommandé d'évaluer le risque d'accident vasculaire cérébral grâce à l'échodoppler transcrânien (EDTC) annuel, systématique chez tous les enfants de génotype SS ou S β^0 à partir de l'âge de 2 ans jusqu'à l'âge de 16 ans (grade A). Compte tenu de la faisabilité de l'échodoppler et de cas rapportés d'EDTC anormal avant l'âge de 2 ans, il est suggéré de débiter la surveillance par EDTC dès 18 mois (avis d'experts). Il est recommandé d'associer à l'EDTC selon le même rythme de surveillance l'étude par échodoppler des artères carotides internes à l'étage cervical abordées par voie sous-mandibulaire (grade B).

Il est recommandé d'effectuer systématiquement chez tous les enfants de génotype SS ou $S\beta^0$ vers l'âge de 5-6 ans, quand il est possible de la faire sans sédation, une IRM/ARM cérébrale avec séquences d'angiographie en temps de vol du polygone de Willis et des artères carotides internes cervicales (grade B). L'ARM permet d'évaluer l'état des artères (sténoses, occlusions, néovaisseaux de suppléance, anévrysmes). L'IRM permet la détection des infarctus silencieux (IS) qui sont des hypersignaux FLAIR d'au moins 3 mm de grand axe généralement de la substance blanche. Il est suggéré de contrôler ensuite l'IRM/ARM cérébrale et cervicale tous les 3-5 ans ou de manière plus rapprochée en fonction de la clinique et des résultats de l'IRM et de l'EDTC ou avant modification thérapeutique (avis d'experts).

► b. Aspects techniques et résultats du doppler

L'échodoppler transcrânien doit être pratiqué chez un enfant en dehors d'une complication aiguë en particulier anémique et si possible à distance d'une transfusion. Il est réalisé avec un échographe doté des modalités de doppler couleur et pulsé avec une sonde en réseau phasé de basse fréquence (1,8-3 MHz). Il est important que l'opérateur ait bénéficié d'une formation spécifique à l'utilisation de l'EDTC chez les enfants drépanocytaires, pour garantir l'acquisition adéquate des spectres de vitesses, l'utilisation des bons paramètres de vitesses et une juste interprétation de l'examen dont découle directement la prise en charge thérapeutique (Tutoriel Doppler transcrânien et cervical et drépanocytose, 2023 : <https://1drv.ms/f/s!AriMYFO2uwGBpDRfElh197cwamp7?e=vnwRJr>).

L'examen comporte une étude des artères intracrâniennes par voie temporale avec de chaque côté l'enregistrement du spectre des vitesses de l'artère cérébrale moyenne avec exploration de toute la longueur du segment M1, en prêtant une attention particulière à son origine, de l'artère cérébrale antérieure à son origine, de l'artère carotide interne au niveau de sa terminaison et au niveau du siphon carotidien et de l'artère cérébrale postérieure dans son segment initial ainsi qu'une étude de la portion cervicale des artères carotides internes abordée par voie sous-mandibulaire avec balayage de l'artère de l'ostium à l'entrée dans le canal carotidien au niveau de la base du crâne. L'objectif est de rechercher une sténose artérielle « hémodynamique » par la détection d'une accélération anormale du flux sanguin. La moyenne des vitesses maximales (TAMV pour *Time-Averaged Mean Maximum Velocity*) la plus haute est recueillie pour chaque artère sans correction angulaire. L'examen est alors classé en 4 catégories : examen incomplet, normal, anormal, limite.

L'examen est dit incomplet lorsqu'il ne permet pas d'enregistrer le flux d'une ou des deux artères cérébrales moyennes. Parfois l'examen détecte une vitesse anormalement basse ≤ 50 cm/s dans une artère cérébrale moyenne. Dans ces deux cas, une IRM avec séquences d'angiographie en temps de vol (TOF) du polygone de Willis et des troncs supra-aortiques est indiquée afin de différencier une vasculopathie d'un problème technique.

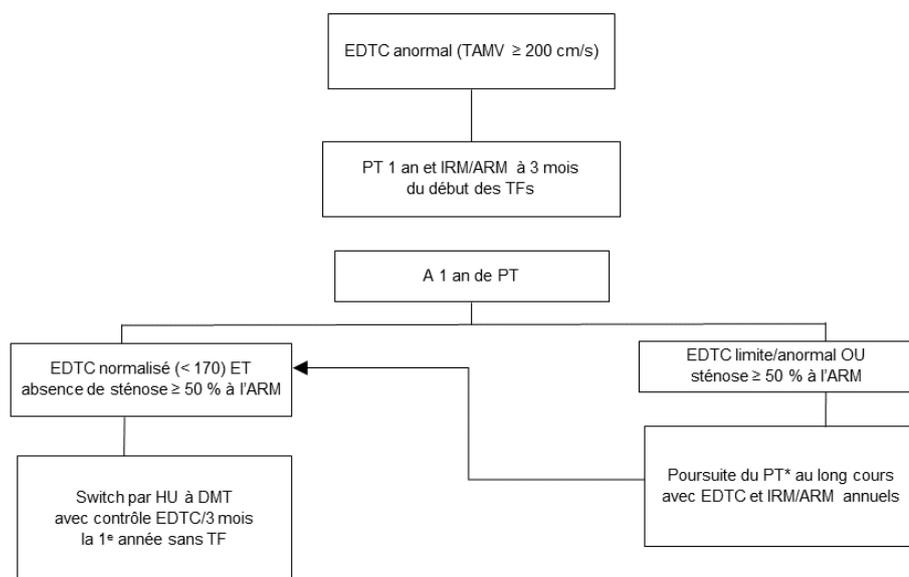
L'examen est normal lorsque la vitesse TAMV de toutes les artères est inférieure à 170 cm/s en intracrânien et à 160 cm/s en cervical.

► c. C.A.T. en cas de doppler anormal

L'EDTC est anormal quand la vitesse la plus haute recueillie dans au moins une artère intracrânienne est ≥ 200 cm/s. Le programme transfusionnel (PT) est alors indiqué avec pour objectif le maintien du pourcentage d'hémoglobine S en dessous de 30 % et du taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl (grade A). Après 3 mois de transfusion, l'IRM avec séquences d'angiographie en temps de vol (TOF) du polygone de Willis et des troncs supra-aortiques est effectuée. Les trois mois de transfusions permettent de sédaté en sécurité si nécessaire le jeune enfant pour l'IRM et d'améliorer les images en minimisant les artefacts de flux d'angiographie en TOF.

- Si les vitesses se normalisent (< 170 cm/s) au cours de la 1^{re} année (1^{er} contrôle proposé à 3-6 mois, systématique à 1 an) et qu'il n'existe pas de sténose significative à l'ARM ($\geq 50\%$), le PT après une durée d'au moins 1 an peut être relayé par l'HU avec chevauchement des deux traitements pendant 3-6 mois afin d'avoir atteint la dose maximale tolérée (DMT) avant l'arrêt des transfusions. L'EDTC sera surveillé tous les 3 mois dans l'année suivant l'arrêt des transfusions avant de reprendre le rythme de surveillance annuel. Toute récurrence de vitesse pathologique (≥ 200 cm/s) impose la reprise du PT.
- Si les vitesses restent ≥ 170 cm/s au cours de la 1^{re} année (1^{er} contrôle proposé à 3-6 mois puis systématique à 1 an) et/ou s'il y a une sténose significative en ARM ($\geq 50\%$), le PT est poursuivi au-delà d'1 an. L'HU est généralement associée à la poursuite des transfusions, certaines équipes l'associant systématiquement. Le PT est poursuivi tant qu'il existe une sténose significative et /ou des vitesses ≥ 170 cm/s aux contrôles EDTC et IRM annuels. Il pourra être relayé par l'HU à DMT avec chevauchement des deux traitements et contrôle trimestriel de l'EDTC l'année suivant l'arrêt des transfusions si les sténoses sont devenues $< 50\%$ et les vitesses < 170 cm/s.

La durée du programme transfusionnel dépendra donc de l'évolution des vitesses sous PT et des données de l'ARM. Le PT est relayé par l'HU à dose maximale tolérée ou par une éventuelle allogreffe de moelle osseuse.



*L'HU est en règle associée au PT et l'allogreffe discutée.

DMT : dose maximale tolérée ; EDTC : échodoppler transcrânien ; HU : hydroxyurée ; IRM/ARM : imagerie/angiographie par résonance magnétique ; PT : programme transfusionnel ; TAMV : *Time-Averaged Mean Maximum Velocity* (moyenne des vitesses maximales) ; TF : transfusions

Figure 2 – Prise en charge générale d'un EDTC anormal

Concernant le doppler cervical, si les vitesses cervicales sont ≥ 160 cm/s la pratique de l'IRM/ARM cérébrale et cervicale est indiquée. Si l'IRM doit être faite sous sédation ou anesthésie générale du fait du jeune âge du patient, les précautions d'hydratation préalable et de correction d'une anémie sévère sont préconisées. Il est proposé un programme transfusionnel quand les vitesses cervicales sont ≥ 200 cm/s ou si elles sont entre 160 et

< 200 cm/s et associées à une sténose significative ou à des infarctus silencieux. Dans les autres cas, la proposition thérapeutique actuelle est l'HU à DMT (avis d'experts).

► d. C.A.T. en cas de doppler limite

Pour les artères intracrâniennes, l'examen est limite lorsqu'au moins une vitesse est comprise entre ≥ 170 et < 200 cm/s. En cas de découverte d'un EDTC limite, le PT n'est pas recommandé. Un traitement par HU à DMT est recommandé (grade B), après réalisation d'une IRM/ARM éliminant une artériopathie significative (sténose $\geq 50\%$) et des IS. L'EDTC sera contrôlé tous les 3 mois jusqu'à sa normalisation. Si les vitesses restent limites sous HU à DMT l'introduction d'un PT est discutée.

Pour les artères carotides internes cervicales, l'examen peut être considéré limite lorsqu'au moins une vitesse est comprise entre ≥ 140 et < 160 cm/s. Il est indiqué de faire une IRM/ARM à la recherche de sténoses et de lésions ischémiques. Par analogie avec la prise en charge des vitesses limites intracrâniennes, la proposition thérapeutique actuelle est l'HU à DMT (avis d'experts).

► e. Patients SC et S β^+

La surveillance par EDTC n'est pas recommandée chez les patients SC et S β^+ si la mutation thalassémique permet une production d'HbA suffisante, généralement estimée à 15 %, pour réduire franchement le degré d'hémolyse (grade B). En effet ces patients ne sont pas à risque d'artériopathie sténotique. Il est proposé aux patients S β^+ avec mutation thalassémique sévère la même surveillance (EDTC et IRM/ARM) que celle des patients SS/S β^0 .

Chez les enfants SC, les AVC sont exceptionnels. Les IS sont moins fréquemment observés que dans la population SS mais cependant rapportés, suggérant la pratique d'une IRM en cas de troubles cognitifs ou difficultés scolaires, ou de symptômes d'hyperviscosité sanguine (troubles ORL, vertiges...).

Des accidents neurosensoriels à type de surdité brusque ou de vertige aigu peuvent survenir en particulier chez des patients dont le taux d'hémoglobine est élevé (SC, S β^+ , SS avec un taux d'Hb > 10 g/dl). Ils nécessitent une prise en charge en urgence : consultation ORL, élimination d'une urgence neurovasculaire et en parallèle hydratation, saignée(s) ou échange transfusionnel selon le taux d'Hb et la gravité de l'atteinte. En cas de surdité brusque les corticoïdes peuvent éventuellement être prescrits, si un échange transfusionnel est associé.

► f. P.E.C. des infarctus silencieux

La détection d'IS impose une surveillance accrue du développement cognitif, une surveillance plus rapprochée par exemple tous les 2-3 ans de l'IRM à la recherche de leur progression et une discussion de l'introduction ou de la modification d'un traitement intensifié de la maladie (HU, PT, greffe de CSH) qui prendra en compte le nombre, la taille et l'évolution des IS ainsi que les vitesses intracérébrales et cervicales (avis d'experts).

► g. Dépistage et P.E.C. des troubles cognitifs

Le dépistage systématique et la prise en charge spécialisée des troubles cognitifs sont recommandés chez tous les enfants drépanocytaires (avis d'experts). Les professionnels de santé (psychologues, neuropsychologues) seront sollicités dans toute la mesure du possible. Il existe des outils spécifiques d'accompagnement des professionnels et des familles ainsi que des outils d'évaluation des compétences scolaires et/ou des tests cognitifs

(DREPASCOL, RoFSED). En cas de troubles cognitifs, peuvent être mis en place un plan d'accompagnement personnalisé (PAP) à l'initiative des équipes pédagogiques des établissements scolaires, voire un projet personnalisé de scolarisation (PPS), dispositif relevant de la MDPH incluant éventuellement l'accompagnement à la scolarité par AESH. Par ailleurs en cas d'absences prolongées/répétées occasionnées par les complications de la maladie, le service d'assistance pédagogique à domicile (SAPAD) est un recours adapté. Les échanges d'informations entre les médecins scolaires, les enseignants qui sont les principaux professionnels en capacité de dépister une lenteur d'exécution, un défaut d'attention soutenue, une hyperactivité, et l'équipe soignante spécialisée sont indispensables pour une évaluation du retentissement global de la maladie sur la scolarité (psychique, organique et en termes d'absentéisme) et la mise en place d'éventuelles mesures de soutien scolaire.

5.10.2 Traitement de l'infarctus artériel cérébral constitué

Devant la survenue ou la suspicion d'un AVC ou d'un accident ischémique transitoire (AIT), il est recommandé :

- d'évaluer l'état de conscience, les déficits neurologiques ;
- d'effectuer un prélèvement sanguin pour hémogramme, RAI et groupe + phénotype étendu (si non fait antérieurement) et de laisser une voie d'abord ;
- d'hospitaliser l'enfant en unité de soins intensifs ;
- d'effectuer en extrême urgence une imagerie cérébrale de façon à éliminer un accident hémorragique pouvant éventuellement nécessiter un geste neurochirurgical. L'IRM sera préférée si disponible en urgence avec séquence de diffusion, séquence pondérée en écho de gradient T2*, séquence FLAIR et angiographie du polygone de Willis et des artères cervicales en temps de vol. Sinon, un examen tomodensitométrique sans injection sera pratiqué en urgence.

Une fois le diagnostic d'infarctus cérébral ischémique confirmé (ou fortement probable si l'imagerie en urgence ne peut être réalisée), le geste transfusionnel doit débiter au plus tôt et idéalement dans les 2 heures suivant l'admission. Il vise à obtenir un taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl et un taux d'hémoglobine S < 30 % (ou d'HbS + HbC < 30 %) par des transfusions/échanges manuels ou automatisés. En cas d'anémie ≤ 8 g/dl, il est recommandé de commencer par une transfusion de 10 à 15 ml/kg selon le taux d'Hb initial avant l'échange, lequel sera effectué idéalement en unité de soins intensifs.

Il faut éviter l'hypotension et les à-coups tensionnels qui peuvent aggraver l'ischémie cérébrale, contrôler la fièvre qui majore le métabolisme cérébral, corriger l'hypoxie et maintenir la glycémie normale.

Dans les AVC ischémiques étendus ou hémorragiques la surveillance doit comporter un avis neurochirurgical ainsi qu'un monitoring de la pression intracrânienne en milieu spécialisé. Le caractère non invasif (DTC, clinique, NIRS) ou invasif par capteur de Pression Intra Crânienne (PIC) de ce monitoring est à discuter au cas par cas, des signes d'HTIC pouvant révéler une urgence neurochirurgicale.

Le consensus international actuel est de ne pas recommander l'héparinothérapie ni les fibrinolytiques chez l'enfant SS du fait du risque d'hémorragie intracrânienne en cas de présence d'un réseau moyamoya.

5.10.3 Prévention de la récurrence de l'infarctus artériel cérébral clinique

Il est recommandé de prévenir la récurrence de l'accident vasculaire cérébral secondaire à une artériopathie sténosante par un programme transfusionnel à vie (échanges transfusionnels mensuels) avec pour objectif le maintien du pourcentage d'hémoglobine S (ou d'HbS + HbC) en dessous de 30 % et du taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl (grade B).

Une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est recommandée s'il existe un donneur HLA compatible dans la fratrie. Une greffe alternative peut être discutée. L'indication est posée par un service spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose et dans le cadre d'une RCP dédiée.

En cas d'AVC survenu en l'absence de vasculopathie sténosante, la durée du PT, généralement d'au moins 1 an, est à discuter en RCP nationale.

En cas d'ATCD d'AIT/AVC, la mise en évidence d'une artériopathie sténo-occlusive intracrânienne avec réseau vasculaire de suppléance de type moyamoya fait discuter en RCP une chirurgie de revascularisation, telle que proposée dans la maladie de moyamoya, particulièrement si les AVC sont récidivants et l'artériopathie évolutive malgré le PT. Cette chirurgie de revascularisation est en règle indirecte chez l'enfant, de type Encéphalo-Duro-Artério-Synangiose (EDAS) ou Encéphalo-Duro-Artério-Myo-Synangiose (EDAMS), et reste associée au PT.

5.10.4 Accidents ischémiques transitoires (AIT)

La survenue d'un accident ischémique transitoire avéré ou fortement suspecté (troubles neurologiques d'une durée inférieure à 1 heure sans AVC constitué) constitue un facteur de risque de survenue d'AVC clinique ultérieur. La prise en charge immédiate est en règle similaire à celle de l'AVC constitué.

5.10.5 Hémorragies intracérébrales

Une suspicion d'hémorragie intracérébrale impose un avis neurochirurgical en urgence. En plus de la discussion d'un traitement neurochirurgical, il est recommandé une hydratation et un échange transfusionnel ou une transfusion. La surveillance comportera le monitoring de la pression intracrânienne. À distance de l'épisode aigu, un programme transfusionnel sera discuté.

5.10.6 Prise en charge des séquelles d'un AVC

- Évaluation des séquelles psychomotrices ;
- rééducation fonctionnelle, kinésithérapie, orthophonie, orthèses ;
- correction des troubles orthopédiques ;
- soutien psychologique et scolaire.

5.10.7 Autres complications neurologiques

En dehors des atteintes neurologiques rencontrées dans la population générale (méningites, encéphalites...), des complications neurologiques plus rares sont également rapportées dans la drépanocytose. Elles peuvent être en relation avec un anévrisme, un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) ou un syndrome de vasoconstriction cérébrale, une embolie graisseuse, une thrombose veineuse cérébrale, voire un hématome sous-périosté extradural compressif secondaire à une CVO du crâne. L'examen clé est le

plus souvent l'IRM dont les modalités doivent être discutées avec le radiologue selon l'orientation diagnostique. Certaines de ces complications peuvent s'accompagner d'AVC ischémique ou hémorragique survenant en l'absence d'artériopathie sténosante.

Des épisodes neurologiques aigus peuvent aussi être d'origine pharmacologique lors de la prise en charge des CVO ou avec certains antibiotiques, il s'agit cependant d'un diagnostic d'élimination.

Les céphalées récurrentes et les migraines sont fréquentes chez les enfants et adolescents drépanocytaires surtout s'ils présentent une anémie chronique sévère ou de nombreuses CVO. Elles ne nécessitent en règle pas d'imagerie cérébrale supplémentaire. Leur prise en charge médicamenteuse prendra en compte le contexte drépanocytaire (en particulier les triptans sont déconseillés).

5.11 Priapisme

5.11.1 Définition

Il en existe deux types principaux : le priapisme ischémique, veino-occlusif ou de stase, et le priapisme artériel, non ischémique et à haut débit. Ce dernier type est beaucoup plus rare et en général peu douloureux. Le priapisme le plus souvent rencontré chez l'enfant, et dans la drépanocytose, est de type ischémique et ce paragraphe y sera consacré. Il s'agit d'une érection permanente, prolongée (> 1 heure), douloureuse le plus souvent, en dehors d'une stimulation sexuelle, ne disparaissant pas spontanément même après l'éjaculation. Elle touche les corps caverneux (le gland reste mou) par anomalie du retour veineux (stase). Le priapisme persiste tant que l'érection persiste, même si la douleur a disparu grâce aux antalgiques.

Un priapisme est à rechercher systématiquement devant toute douleur abdominale.

Il se distingue du priapisme intermittent, spontanément résolutif, < 1 heure, souvent nocturne.

5.11.2 Recommandations générales

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

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

5.11.3 Traitement initial

Il est recommandé que l'enfant :

- boive abondamment ;
- prenne des antalgiques de paliers 1 ou 2 ;
- fasse un effort musculaire visant à créer un vol vasculaire (membres inférieurs surtout : genuflexions, squats) ;

- tente d'uriner ;
- prenne un bain chaud.

Il ne faut pas appliquer de glace localement.

Si le priapisme ne cède pas au bout d'1 heure, une hospitalisation en urgence est recommandée.

5.11.4 A l'hôpital

La prise en charge est urgente car la prolongation du priapisme (> 4 heures) peut conduire à une dysfonction érectile irréversible.

- Evaluation de la durée d'évolution du priapisme ;
- recherche d'un facteur déclenchant et notamment d'une prise médicamenteuse ;
- examen physique complet ;
- bilan biologique (NFS réticulocytes, créatinine, LDH et CRP) sans retarder la prise en charge thérapeutique ;
- +/- doppler pénien en urgence si doute avec un priapisme artériel ;
- ANALGESIE type MEOPA et antalgiques : morphine si nécessaire. Certaines recommandations américaines préconisent l'utilisation de kétamine d'emblée qui favorise la détumescence ;
- mesures associées (cf. prise en charge de la CVO) : oxygénothérapie et hydratation ;
- patch EMLA sur le bord latéral d'un corps caverneux ;
- préparation du matériel pour injection intracaverneuse.

Priapisme évoluant depuis plus d'1 heure

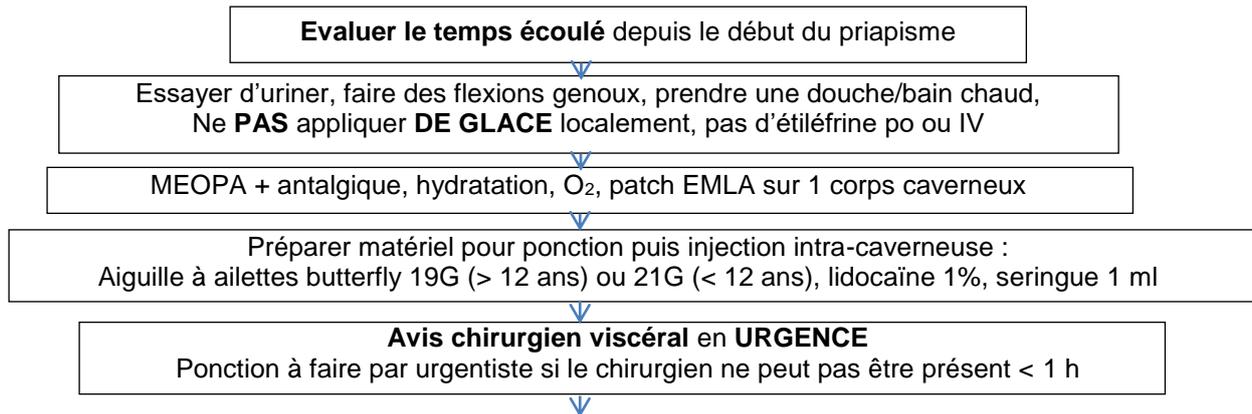
- Injection intracaverneuse d'un alpha-mimétique de type étiléfrine (chez l'enfant de plus de 2 ans, 5 mg/injection si < 30 kg, 10 mg/injection si ≥ 30 kg) sur le bord LATERAL d'UN corps caverneux. En cas d'inefficacité, l'injection peut être répétée 20 minutes après.
- Attention : **ne JAMAIS injecter d'étiléfrine en intraveineux mais uniquement en intracaverneux**
- En cas d'indisponibilité de l'étiléfrine, la phényléphrine peut être utilisée (100 microgrammes par injection chez l'enfant de plus de 11 ans) sans dépasser 1 mg au total si les injections sont répétées, et sous surveillance hospitalière en raison des risques d'ischémie systémique en cas de passage du produit dans la circulation générale.

Priapisme évoluant depuis plus de 3 heures ou inefficacité après 2 injections d'étiléfrine

- DRAINAGE sans lavage d'un des deux corps caverneux sous anesthésie locale (lidocaïne 1 %) sur le bord latéral de la verge avec une aiguille à ailettes. Il est important de prendre le temps d'un drainage complet jusqu'à obtention de sang rouge (20 à 30 minutes). Le drainage peut être associé à une injection locale d'un alpha-mimétique.
- Un échange transfusionnel (idéalement par érythraphérèse) est recommandé si un drainage est nécessaire. Il ne doit cependant pas retarder ce dernier qui reste la priorité immédiate.

En cas d'inefficacité :

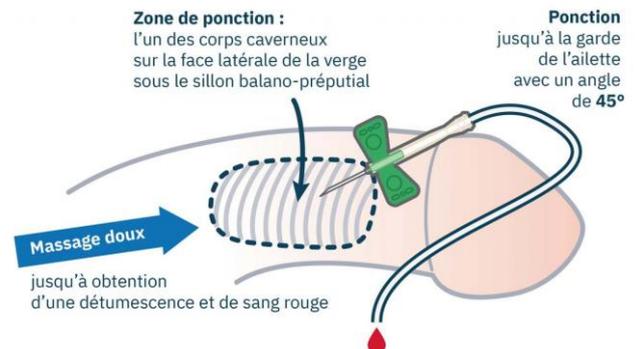
- TRAITEMENT CHIRURGICAL dont l'indication est à discuter entre médecins spécialistes de la drépanocytose et urologues : création d'un shunt caverno-spongieux pour obtenir la détumescence par vidange du sang caverneux (zone à hyperpression) vers les espaces sinusoides spongieux (zone à basse pression).



Ponction directe jusqu'à la garde de l'ailette (avec un angle de 45°), sous anesthésie locale (EMLA +/- lidocaïne) et MEOPA, dans l'un des deux corps caverneux sur la face latérale de la verge (zone hachurée sur le schéma) sous le sillon balano-préputial => Examiner l'aspect du sang et prélever un GDS (valeur pronostique = sang noir ischémique si pH < 7,25, pCO₂ > 60 mmHg)

Drainage sans lavage en évacuant le sang noir par pression manuelle douce sans aspirer ni laver, jusqu'à obtention sang rouge (20-30 min).

Suivi d'une injection **INTRACAVERNEUSE d'étiléfrine-Effortil** par l'ailette en place 10 mg = 1 ml (5 mg si < 30 kg) sous surveillance FC et TA pendant 20 min (risque hypoTA)



! Jamais d'étiléfrine en IV (haut risque d'AVC)

Si absence de détumescence complète après 10 min :
Echange transfusionnel en urgence
Anastomose caverno-spongieuse chirurgicale rarement nécessaire mais possible après échec des autres traitements

Si ok : Traitement préventif des récurrences ou des priapismes intermittents (1 à 3 mois)
Faire le diagnostic : éducation des parents et des médecins
Rechercher des facteurs favorisant notamment hypoxie nocturne
Etiléfrine (cp 5 mg) (sol buv 30 ml, 15 gtt = 7,5 mg) 0,25 à 0,5 mg/kg/j (max 30 mg/j) en 2 prises po (soir +++): enfant 2,5 à 5 mg/j (*hors AMM chez l'enfant de moins de 2 ans*), adulte : 30 mg/j
Discuter hydroxyurée, programme d'échanges transfusionnels ou programme de saignées

Figure 3 : Protocole priapisme « www.trousseaudepoche.fr »

5.11.5 En cas de priapismes récidivants ou intermittents : traitement préventif

Après un épisode de priapisme, un avis spécialisé est nécessaire. Le nombre d'épisodes de priapisme est également un facteur de risque de dégradation de la fonction érectile.

- Faire le diagnostic : éducation des parents et des médecins ;
- Recherche de facteur déclenchant (hypoxie nocturne : hypertrophie amygdalienne, apnées du sommeil, consommation de cannabis...);
- Etiléfrine (cp 5 mg, sol buv 30 ml, 1 ml = 15 gouttes = 7,5 mg, 1 goutte = 0,5 mg) par voie orale à la dose de 0,5 mg/kg/j (max 30 mg/j) en 2 prises/j (2^e prise au coucher) pendant 1 à 3 mois ;
- Programme de saignées en cas d'hyperviscosité sanguine (Hb >10 g/dl chez les patients SS et > 11 g/dl chez les patients SC) ;
- Le traitement de fond type HU est recommandé s'il n'a pas déjà été institué. En cas de récurrence malgré ce traitement, les échanges transfusionnels sont à discuter.

5.12 Complications hépato-biliaires

5.12.1 Complications biliaires

Les complications aiguës sont les lithiases vésiculaires, les cholécystites et les cholangites. Les lithiases peuvent être asymptomatiques et découvertes uniquement lors d'une échographie systématique ou peuvent se compliquer de douleurs abdominales, cholécyste et cholangite, migration lithiasique.

Une échographie abdominale est recommandée annuellement à partir de l'âge de 5 ans (voir l'argumentaire Bilan annuel). Un consensus professionnel fort est de la répéter 6 mois après en présence de boue biliaire.

Il n'existe pas de consensus international, mais une cholécystectomie par voie laparoscopique (coelioscopie) est recommandée en cas de mise en évidence de lithiasie vésiculaire, même asymptomatique (avis d'experts).

La prise en charge transfusionnelle préchirurgicale est discutée dans le chapitre dédié.

Il n'y a pas de recommandations spécifiques à la prise en charge des cholangiopathies chroniques drépanocytaires en dehors de celle d'optimiser la prise en charge de la maladie drépanocytaire. Un taux d'ALAT > 3 N hors épisode aigu et persistant, une élévation persistante des gamma GT nécessitent des explorations spécifiques.

5.12.2 Complications hépatiques

Crises vaso-occlusives hépatiques aiguës

Elles associent des douleurs de l'hypochondre droit, une hépatomégalie, une majoration de l'ictère. Les transaminases sont augmentées, ainsi que la bilirubine conjuguée le plus souvent. La diminution des facteurs de coagulation est un facteur de gravité immédiate. L'échographie hépato-biliaire est normale. Quand la cholestase est majeure, on parle de cholestase intra-hépatique ; quand le taux d'hémoglobine diminue de ≥ 2 g/dl et que la taille du foie augmente brutalement, on parle de séquestration hépatique.

La revue des séries de cas fait recommander de réaliser un échange transfusionnel en urgence pour enrayer le risque d'insuffisance hépatique, coma, défaillance rénale et décès. L'échange est recommandé quel que soit le taux d'HbS du patient. Tous les traitements

potentiellement hépatotoxiques doivent être arrêtés (ibuprofène, chélateurs du fer, paracétamol...). Un dosage sanguin de la paracétamolémie peut être indiqué en cas de suspicion de surdosage. La ponction-biopsie hépatique en urgence est formellement contre-indiquée. La transplantation hépatique en urgence n'est pas recommandée car elle a été associée à des évolutions fatales.

Hépatites virales

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

Hépatites auto-immunes

Elles sont plus fréquentes chez les patients drépanocytaires que dans la population générale. Les indications de la ponction-biopsie hépatique, les indications et modalités du traitement d'une hépatite auto-immune sont à discuter avec les hépatologues. Les risques de complications de la ponction-biopsie hépatique sont accrus chez l'enfant drépanocytaire. Les traitements corticoïdes exposent au risque de complications vaso-occlusives qu'il convient de prévenir par traitement transfusionnel, ou HU en cas de difficulté à organiser un programme transfusionnel.

Surcharge hépatique en fer post-transfusionnelle

La surcharge en fer est la conséquence des transfusions répétées et son importance est corrélée au nombre de concentrés érythrocytaires transfusés et au protocole transfusionnel. Les échanges transfusionnels réduisent la quantité de fer apportée par rapport aux transfusions simples. L'érythrophérèse peut éviter totalement la surcharge en fer si l'hématocrite de fin d'échange est fixée à la valeur pré-transfusionnelle. La notification dans le dossier transfusionnel des volumes transfusés exacts est importante car elle permet une appréciation objective du fer apporté. La mesure de la ferritine est le moyen le plus simple et le moins coûteux pour estimer la surcharge martiale bien que son taux puisse être très variable et influencé par de nombreux facteurs tels qu'une inflammation, une cytolyse, une hépatopathie ou un déficit en vitamine C.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique est la méthode non invasive de choix pour apprécier la concentration hépatique en fer (CHF) dont la valeur normale est inférieure à 3 mg/g de poids sec. La technique IRM qui sera préférée est la relaxométrie T2* avec acquisition d'une séquence unique en écho de gradient à échos multiples (environ 20 échos espacés de 1 ms à 18 ms). L'estimation de la CHF à partir du T2* du foie se fait en utilisant l'équation de calibration de Hankins [$Fe \text{ mg/g} = 0,028 \times (1000/T2^*) - 0,45$], valable pour des machines avec un aimant de 1,5 Tesla. A noter : pour passer des mg/g en $\mu\text{mol/g}$, il faut multiplier par 17,8.

Les traitements chélateurs sont discutés dans le chapitre consacré aux complications de la transfusion. L'IRM hépatique est plus fiable que les ferritinémies pour quantifier la surcharge, les ferritinémies étant souvent élevées dans la drépanocytose (inflammation, hémolyse). La surcharge en fer cardiaque est, quant à elle, très rare.

5.13 Complications ophtalmologiques

5.13.1 Prévention

Les complications oculaires de la drépanocytose chez l'enfant sont de plusieurs natures :

- les CVO orbitaires, se caractérisant par une exophtalmie aiguë douloureuse et pouvant se compliquer d'hématome sous-périoste de l'orbite ;
- les hyphémas (hémorragies de la chambre antérieure de l'œil, apparaissant sous la forme d'un niveau liquide rouge en avant de l'iris) post-traumatiques, pouvant survenir après un traumatisme même minime et pouvant se compliquer d'hypertonie oculaire et d'hématocornée ;
- la rétinopathie drépanocytaire périphérique proliférante, asymptomatique jusqu'à ce qu'elle se complique ;
- les atteintes rétinienne vasculaires maculaires (de la rétine centrale).

La prévention primaire des hyphémas traumatiques réside dans l'évitement des sports de contact avec risque de contusion oculaire.

La perte de vision par rétinopathie drépanocytaire périphérique est rare chez l'enfant ou l'adolescent ; elle résulte de l'histoire naturelle de celle-ci à ses derniers stades – stades IV et V de Goldberg : hémorragie intravitréenne et décollement de rétine – et concerne essentiellement des adultes jeunes. C'est la possibilité de prévention de ces complications par laser rétinien qui justifie les recommandations classiques de suivi annuel dans la drépanocytose – à partir de 6 ans pour les enfants SC et 10 ans pour les enfants SS en France. En effet, les principaux facteurs de risque de rétinopathie drépanocytaire périphérique sont : le génotype (SC > SS > S/β thalassémie), l'âge et le sexe (pic d'incidence de la rétinopathie proliférante : 15-24 ans pour les hommes SC ; 25-39 ans pour les femmes SC, les hommes et les femmes SS). L'imagerie rétinienne ultra-grand champ permet désormais de réaliser un bilan et un suivi très précis et confortable pour l'enfant, de ces rétinopathies.

Enfin, les atteintes rétinienne vasculaires maculaires, malgré leur prévalence élevée et leur fréquent retentissement sur la fonction visuelle, sont de description assez récente, ce qui explique qu'elles n'aient pas été prises en compte dans les recommandations classiques de suivi systématique. À l'inverse de la rétinopathie drépanocytaire périphérique, elles sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients SS. Elles sont d'apparition précoce (observables dès l'âge de 3 ans) et consistent en un amincissement, de mécanisme ischémique, de la rétine paracentrale, altérant le champ visuel ; plus rarement de la rétine centrale (fovéa), altérant alors l'acuité visuelle. Leur histoire naturelle est mal connue. Leur prévention rejoint probablement celle des accidents vasculaires cérébraux. Elles justifient, ne serait-ce qu'en raison de leur retentissement visuel, un suivi systématique annuel ophtalmologique spécialisé de tous les enfants drépanocytaires dès l'âge de 5 ans (avis d'experts).

5.13.2 Traitement

La prise en charge des hyphémas chez l'enfant drépanocytaire passe par une mise au repos, un traitement topique et parfois systémique spécifique, avec hospitalisation si nécessaire ; l'acétazolamide devra être utilisé avec prudence en raison du risque accru d'acidose métabolique.

Le traitement de la rétinopathie drépanocytaire dite proliférante intervient au stade III de Goldberg (néovaisseaux). Ceux-ci constituent en règle générale une indication à un

traitement par laser (photocoagulation rétinienne des lésions au laser argon), généralement réalisé en consultation et permettant de prévenir les stades IV (hémorragie intravitréenne) et V (détachement de rétine). En cas d'hémorragie vitréenne persistante ou de détachement de rétine, une intervention chirurgicale est à discuter. Cette chirurgie est à haut risque de complications péri-opératoires. Afin de minimiser ces risques, un échange transfusionnel pré-opératoire est souvent réalisé.

Les atteintes rétinienne vasculaires maculaires, du fait de leur nature ischémique, ne font pas l'objet de thérapies spécifiques (sauf dans les très exceptionnels cas d'occlusion vasculaire rétinienne aiguë, qui constituent une urgence neurovasculaire) ; leur prise en charge consiste en la rééducation et la réadaptation de la basse vision qu'elles engendrent parfois.

5.14 Ulcères de jambe

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

Les mesures suivantes sont proposées :

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

Toute plaie chez l'enfant drépanocytaire doit faire l'objet d'une surveillance très vigilante. Il est conseillé de protéger les chevilles et les tibias pendant le sport (chaussettes épaisses).

5.15 Complications rénales

5.15.1 Hyposthénurie, énurésie

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

- d'un risque de déshydratation, à prévenir par des boissons abondantes, jusqu'à obtention « d'urines aussi claires que possible » ;
- d'une énurésie, souvent prolongée jusqu'à l'adolescence, pour laquelle il n'existe pas de modalités de traitement spécifiques à la drépanocytose, en dehors du fait que la desmopressine est inefficace et la restriction hydrique contre-indiquée. Une meilleure répartition des apports hydriques au cours de la journée est recommandée. Les soignants qui prennent en charge les patients lors de séjours hospitaliers doivent être informés de la fréquence de l'énurésie dans la drépanocytose, afin que les soins de nursing soient adaptés et non stigmatisants.

5.15.2 Hématurie

Devant des urines rouges, une hématurie doit être confirmée par ECBU. L'aspect rouge sombre ou coca cola est plus en faveur d'une hémolyse. En cas d'hématurie macroscopique, il est recommandé de réaliser un bilan comportant une échographie vésico-rénale avec doppler. Le traitement recommandé associe repos au lit et maintien d'un débit urinaire élevé.

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

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

En cas de doute diagnostique, un scanner avec injection de produit de contraste iodé ou une IRM est réalisé(e).

5.15.3 Insuffisance rénale aiguë

Un échange transfusionnel ou une transfusion sont recommandés. Les médicaments potentiellement néphrotoxiques doivent être suspendus (AINS, chélateurs du fer...) et les médicaments à excrétion rénale adaptés.

Les apports de potassium (notamment dans les solutés de perfusion ou les repas) doivent être suspendus.

Un transfert en soins intensifs ou réanimation doit être discuté :

- quelle que soit la sévérité de l'insuffisance rénale si l'insuffisance rénale est associée à d'autres défaillances d'organe (défaillance multiviscérale) ;
- en cas de troubles ioniques menaçants pouvant nécessiter une épuration extrarénale.

5.15.4 Insuffisance rénale chronique

Il est recommandé de rechercher une fois/6 mois à une fois/an une microalbuminurie et une évaluation du rapport microalbuminurie/créatininurie sur une miction à partir de l'âge de 5 ans. En cas de rapport élevé, il est recommandé de contrôler le rapport microalbuminurie/créatininurie sur la miction au lever (afin d'éliminer une protéinurie orthostatique). L'existence d'une microalbuminurie incite à débiter, s'il n'a pas déjà été institué, ou à augmenter un traitement par hydroxyurée.

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

La recherche des polymorphismes d'APOL1 est nécessaire en cas de néphropathie.

5.16 Complications cardiaques

L'anémie chronique entraîne un débit cardiaque élevé, une tachycardie, des tensions artérielles systémiques souvent plus basses, une dilatation des cavités ventriculaires, laquelle n'est pas nécessairement associée à une dysfonction ventriculaire. L'hémolyse chronique peut entraîner une dysfonction endothéliale, une ischémie de la microcirculation, une fibrose, une élévation des résistances pulmonaires, une dysfonction diastolique, des

troubles du rythme, et une défaillance cardiaque, qui ne sont généralement rapportées que chez les adultes.

Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme en cas de douleur thoracique inexpliquée. Une IRM peut être demandée par les cardiologues spécialisés en drépanocytose.

Des études chez les adultes ont montré une augmentation de la fréquence des arythmies ventriculaires ou atriales pouvant conduire à des morts subites, suggérant la pratique large d'ECG, voire de Holter.

Une échographie cardiaque est recommandée lors du bilan annuel à l'âge de 5-6 ans, elle sera répétée environ tous les 2-3 ans, ou en fonction de la clinique. On contrôle systématiquement la fonction ventriculaire et le TRV. Une élévation du TRV au-dessus de 2,5 m/s implique de compléter le bilan par un ECG, des EFR avec un test de marche de 6 minutes, un test d'effort, un enregistrement de la saturation nocturne à la recherche d'apnées du sommeil, une mesure du BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) et du N-terminal-proBNP. Les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) chroniques sont exceptionnelles chez l'enfant. Un TRV au-dessus de 2,5 m/s est une indication à un traitement par HU s'il n'est pas déjà instauré.

Des HTAP aiguës peuvent survenir lors des STA sévères très hypoxiques et doivent faire rechercher une thrombose pulmonaire/embolie pulmonaire associée.

6 Indications des traitements spécialisés

6.1 Transfusion sanguine

6.1.1 Principes généraux

La transfusion peut avoir deux buts dans la drépanocytose :

- soit corriger l'anémie aiguë ;
- soit remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies normales lors de complications aiguës de la drépanocytose.

Ces buts peuvent être atteints par une transfusion simple ou par un échange transfusionnel. Les indications respectives de chaque geste dépendent donc :

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

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

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

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

- d'anémie aiguë mal tolérée, ou d'hémoglobine basse avec réticulocytose < 50 G/l, ou de séquestration splénique aiguë ;

- de complication de la drépanocytose sévère (cf. supra, listée dans les chapitres un par un) avec un taux d'Hb < 8 g/dl ;
- avant un échange transfusionnel en cas d'urgence thérapeutique, à condition que l'hémoglobine du patient soit ≤ 8 g/dl avant la transfusion (risque d'hyperviscosité si la transfusion est réalisée avec un taux d'hémoglobine supérieur).

Attention en cas d'ictère, d'urines foncées avec hémoglobinurie ou d'anémie survenant dans le mois suivant une transfusion ou un échange (risque d'HPTR).

6.1.3 L'échange transfusionnel

Il peut être réalisé suivant plusieurs modalités :

- saignée-transfusion ;
- échange manuel (qui correspond à une saignée-transfusion réalisée progressivement par aliquotes) ;
- érythrocytaphérèse (échange automatisé).

Le choix de la technique dépend :

- de l'indication et du caractère d'urgence ;
- de la disponibilité de la technique ;
- de la consommation de produits sanguins attendue pour chaque technique ;
- de la qualité de la voie d'abord disponible.

Dans tous les cas l'objectif est le plus souvent d'obtenir un taux d'HbS (ou d'HbS + C) < 30 % et un hématocrite = 30 ± 3 % (≤ 33 % pour éviter l'hyperviscosité).

Il est recommandé en cas :

- d'accident vasculaire cérébral, pour obtenir un taux d'HbS ≤ 30 % ;
- dans certains cas de préparation à la chirurgie (voir paragraphe dédié) ;
- de priapisme résistant à l'injection d'étiléfrine et au drainage ;
- de cholestase intra-hépatique aiguë ;
- de STA sévère en cas de taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl et/ou de défaillance pulmonaire ou viscérale ;
- pour certaines équipes, de CVO sévère, diffuse, hyperalgique, résistant à la morphine.

Cette liste n'est pas limitative.

6.1.4 Un programme transfusionnel (PT), par transfusions simples ou échanges transfusionnels chroniques, est recommandé :

- en prévention de la récurrence d'une séquestration splénique, après le second épisode, jusqu'à l'âge minimal à partir duquel la splénectomie peut être discutée (2 à 4 ans selon les équipes) ;
- en prévention primaire ou secondaire de l'accident vasculaire cérébral (voir chapitre correspondant) ;

- dans les suites d'un événement vaso-occlusif très sévère, pour une période de 6-12 mois ;
- pour certaines équipes également à la suite d'un accident infectieux sévère ;
- en seconde ligne, après HU, en cas de récurrence de STA ou de crises vaso-occlusives fréquentes et sévères (consensus d'experts).

6.1.5 Choix entre transfusions simples et échanges transfusionnels en cas de PT

Le choix de transfusions simples ou d'échanges transfusionnels en cas de programme de transfusions chroniques dépend de la faisabilité locale, du taux d'Hb à l'arrivée, du taux d'HbS ciblé et des voies d'abord.

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

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

6.1.6 Traitement de l'hémochromatose post-transfusionnelle

Une IRM hépatique annuelle est indispensable à la surveillance d'un PT chronique (mesure de la concentration hépatique en fer, valeur normale : 1 à 2 mg/g). Elle doit aussi être faite après 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie atteint 1 000 µg/l (ou ng/ml). La chélation du fer est indiquée quand la CHF est supérieure ou égale à 5 mg/g de foie sec (environ 90 µmol/g) (avis d'experts). Il faut adapter la posologie des chélateurs à l'importance des apports transfusionnels et aux résultats des ferritinémies et de l'IRM.

Le premier traitement chélateur a été la déféroxamine (DFO, Desféral®). Il induit une excrétion de fer à la fois urinaire et biliaire. La posologie est de 30-40 mg/kg/j (dose journalière moyenne) en perfusion sous-cutanée de huit à douze heures, 5 à 6 jours par semaine, par l'intermédiaire d'une pompe ou d'un infuseur portable.

Les deux principales difficultés du traitement sont :

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

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

La déféripone n'a pas d'AMM dans la drépanocytose, mais est toutefois utilisée par plusieurs équipes en cas d'échec ou d'effets indésirables du déférasirox.

Le déférasirox est indiqué chez les patients âgés de plus de 2 ans. C'est le traitement chélateur de première intention. Il induit une élimination majoritairement biliaire du fer et son efficacité est comparable à celle de la déféroxamine à la posologie de 14 à 28 mg/kg en une seule prise. La posologie initiale (de 7 à 20 mg/kg/j) est choisie en fonction de l'importance de la surcharge en fer et des apports transfusionnels puis ajustée en fonction de l'évolution de ces paramètres et de la tolérance. On arrête la chélation quand la CHF est inférieure à 3 mg/g.

Le déférasirox est bien supporté avec possibilité de troubles digestifs et cutanés. Une augmentation de la créatinine sérique est observée chez un tiers des patients. Certains experts recommandent que la bêta-2 microglobulinurie soit également surveillée, avec arrêt du traitement en cas d'élévation importante traduisant une toxicité tubulaire du déférasirox. De même, il a été constaté une élévation parfois franche des enzymes hépatiques pouvant nécessiter l'arrêt du traitement. Une surveillance d'abord toutes les une à deux semaines,

puis mensuelle de la créatinine, de la protéinurie, de la bêta-2 microglobulinurie, de la glycosurie et des transaminases est nécessaire. De même l'évaluation neurosensorielle doit être annuelle avec un audiogramme et un fond d'œil.

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

6.1.7 Complications immuno-hématologiques liées à la transfusion

Les complications de la transfusion les plus fréquentes dans la population drépanocytaire sont l'allo-immunisation (allo-anticorps retrouvés dans le sérum et dirigés contre des antigènes de groupe sanguin dont le patient est dépourvu), et les accidents hémolytiques post-transfusionnels retardés (HPTR), qui correspondent à une destruction préférentielle des globules rouges transfusés. Ceux-ci surviennent majoritairement après une transfusion en situation de complication aiguë inflammatoire, mais sont possibles en cours de programme transfusionnel. Ils doivent être suspectés devant TOUT symptôme quel qu'il soit survenant DANS LE MOIS après une transfusion.

Les règles à respecter dès lors qu'une transfusion est envisagée chez un patient atteint de drépanocytose sont :

- Suspecter systématiquement une HPTR si le patient a été transfusé dans le mois précédent.
- Prévenir l'EFS (ou le dépôt de sang) afin que les biologistes de la transfusion puissent anticiper la transfusion et trouver le(s) CGR le(s) plus adapté(s) en fonction du groupe sanguin et du résultat des RAI, préparer la compatibilisation, et demander des examens complémentaires éventuels.
- Porter une attention particulière à l'identitovigilance à la fois lors du prélèvement de groupe sanguin ou RAI et lors de la commande de produits sanguins.
- Vérifier que le groupe sanguin avec phénotype étendu (M/N, S/s, Jk^a/Jk^b, Fy^a/Fy^b) est disponible.
- Transfuser dans le respect systématique du phénotype ABO, Rhésus D, C/c, E/e, K, et après compatibilisation. Selon les antécédents immuno-hématologiques, notamment le génotypage Rhésus, d'autres consignes transfusionnelles peuvent être à respecter.
- Réaliser systématiquement une RAI (recherche d'anticorps anti-érythrocytes irréguliers) entre 3 semaines et 2 mois après une transfusion, dans un laboratoire hospitalier (RAI en ville à proscrire). En cas de mise en évidence d'allo-anticorps post-transfusionnels, il est impératif d'en tenir compte pour les prochaines transfusions, y compris en cas de négativation de la RAI. Ces anticorps peuvent être restimulés très rapidement et entraîner des hémolyses post-transfusionnelles. La non-réalisation systématique de RAI après une transfusion est une des causes évitables d'HPTR.
- En cas de transfert d'un autre centre, il est impératif de rechercher la notion de transfusion antérieure auprès du patient et de signaler au biologiste de la transfusion les lieux de prise en charge antérieurs. L'objectif est de rechercher des antécédents d'allo-immunisation (RAI positifs). La méconnaissance d'une allo-immunisation antérieure est une des causes évitables d'HPTR.
- Dans les 24-48 h après une transfusion, notamment en situation de complication aiguë, il est recommandé de réaliser un hémogramme et une analyse biochimique de l'Hb afin de disposer des taux d'Hb et d'HbA post-transfusionnels immédiats et d'être en mesure d'évaluer le rendement transfusionnel en cas de survenue ultérieure d'HPTR.

En cas de suspicion d'HPTR, à savoir devant TOUT symptôme quel qu'il soit (CVO, STA, fièvre, aggravation de l'anémie, ictère, urines foncées ou porto) survenant DANS LE MOIS après une transfusion, IL FAUT :

- En plus du bilan biologique habituel (NFS réticulocytes, ionogramme sanguin avec fonction rénale, bilan hépatique, LDH, CRP, voire bilan d'hémostase), ajouter systématiquement une recherche d'hémoglobine dans les urines (faire une BU à la recherche de sang, et si positive, demander un ECBU pour éliminer une hématurie) et une analyse biochimique de l'Hb afin d'évaluer le rendement transfusionnel. L'absence d'HbA ou un taux HbA plus faible que celui attendu (voir le normogramme, https://www.ile.com/fr/revues/hma/e-docs/un_nomogramme_diagnostique_dhemolyse_retardee_dans_la_drepanocytose_un_outil_indispensable_a_la_disposition_des_cliniciens_urgentistes_309157/article.phtml, cliquer sur « Figure 1 ») est en faveur d'une destruction préférentielle des globules rouges transfusés. Ces examens sont à répéter dans le temps.
- Déclencher une enquête immuno-hématologique en alertant systématiquement le biologiste du dépôt de sang ou de l'EFS et ce dès la suspicion d'HPTR. En plus de la RAI conventionnelle, faire EN SYSTEMATIQUE : RAI en techniques sensibilisées, Coombs direct et élution, l'objectif étant d'augmenter la possibilité d'identifier un anticorps. Ces examens sont à répéter SYSTEMATIQUÉMENT à 1 semaine puis 3-4 semaines après l'accident (laboratoire de ville à proscrire). Les biologistes du dépôt de sang ou de l'EFS assurent le lien avec le CNRGS (Centre national de référence pour les groupes sanguins) pour les RAI complexes et la recherche d'anticorps dirigés contre des antigènes privés.
- En cas de suspicion d'HPTR, il faut EVITER de retransfuser. La prise en charge de l'HPTR est à discuter en extrême urgence avec les centres experts, et toujours en lien avec les biologistes de la transfusion, et le CNRGS. Une RCP « Drépanocytose et situation transfusionnelle complexe », peut être sollicitée en urgence auprès des responsables (<https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/les-rcp/>). La RCP peut être également sollicitée à distance d'une HPTR, pour discuter du protocole et des consignes transfusionnelles ultérieures.

Il existe différents protocoles en cours, recourant aux immunoglobulines IV, aux corticoïdes, au rituximab. La place de l'éculizumab reste à évaluer. L'érythropoïétine peut être utile.

Toute HPTR doit faire l'objet d'une déclaration aux correspondants hémovigilance.

Le patient peut nécessiter un transfert en soins intensifs ou réanimation selon la profondeur de l'anémie associée à l'HPTR et l'existence de défaillances viscérales associées.

6.2 Saignées

Elles sont prescrites chez des enfants en règle ayant plus de 12 g/dl d'hémoglobine et des symptômes évocateurs d'hyperviscosité (vertiges, rétinopathie, crises douloureuses). Il s'agit presque toujours d'enfants de génotype SC. On pratique en règle des saignées de l'ordre de 5 ml/kg, avec une compensation isovolumétrique de sérum physiologique, à répéter jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit en-dessous de 11-12 g/dl. On peut organiser un programme de saignées mensuelles pour maintenir en permanence le taux d'Hb en dessous de 11-12 g/dl.

6.3 Hydroxyurée

L'hydroxyurée [HU, ou hydroxycarbamide (HC)] a prouvé son efficacité à réduire la fréquence et la sévérité des crises douloureuses ainsi que les récurrences de syndrome thoracique aigu chez l'enfant et l'adulte.

La spécialité Siklos® (comprimés sécables dosées à 100 et 1000 mg) a une AMM dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du STA, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique. Elle est inscrite sur la liste des spécialités remboursables en ville et est agréée aux collectivités dans cette indication. Il existe une autre spécialité à base d'hydroxyurée commercialisée en France dans des indications de syndromes myéloprolifératifs (Hydréa®, sous forme de gélules de 500 mg). Cette spécialité ne dispose pas d'une AMM dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes de la drépanocytose.

La recommandation actuelle est de proposer l'HU à tous les enfants SS et S/ β^0 thalassémiques :

- après la première manifestation douloureuse de la drépanocytose, dès lors qu'elle a nécessité un recours médical pour confirmer le diagnostic de CVO (dactylite chez le nourrisson) ;
- après le premier STA ;
- ou enfant ayant un taux d'Hb de base < 8 g/dl ;
- ou enfant ayant un EDTC limite (intra- et/ou extracrânien).

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

La prescription initiale doit être faite par un médecin expérimenté dans le traitement de la drépanocytose, après contrôle de l'hémogramme (avec numération des réticulocytes) et des fonctions hépatiques et rénales. 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/ β^0 thalassémiques. Chaque augmentation de dose sera précédée du contrôle de la NFS, d'un dosage des fractions de l'hémoglobine, afin de s'assurer de la bonne observance et de la bonne tolérance hématologique du traitement. 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.

La DMT se situe le plus souvent entre 20 et 30 mg/kg/j d'HU. Au-delà de 30 mg/kg/j sans atteindre la DMT, l'observance devra être questionnée. En cas de réponse clinique insuffisante (persistance de crises douloureuses, récurrence de STA), et après s'être assuré de la bonne observance du traitement, la posologie peut être exceptionnellement augmentée jusqu'à 35 mg/kg/j, sous réserve d'une surveillance hématologique rigoureuse.

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. En cas d'élévation du taux d'Hb supérieure à 2 g/dl par rapport au taux de base et/ou de mauvaise tolérance et/ou de symptômes d'hyperviscosité, un programme de saignées peut être associé au traitement par HU.

La surveillance du traitement par HU impose une consultation médicale et un bilan sanguin (hémogramme avec numération des réticulocytes, bilan martial, bilan rénal et hépatique) trimestriels. Une carence en fer doit être corrigée car elle limite l'efficacité de l'HU et peut

majorer la myélotoxicité. On contrôle environ/6 mois l'HbF, mais une faible élévation de l'HbF ne doit pas faire interrompre le traitement car l'efficacité est avant tout jugée sur l'évolution clinique et également sur le chiffre des neutrophiles.

En cas de myélotoxicité (neutrophiles $< 1\ 000/\text{mm}^3$ *et/ou* plaquettes $< 50\ 000/\text{mm}^3$ *et/ou* diminution du taux d'hémoglobine $< 6\ \text{g/dl}$ associé à des réticulocytes $< 80\ 000/\text{mm}^3$), le traitement doit être arrêté puis, après normalisation de la numération, repris au palier inférieur. La dose sera reprise à la même posologie quand la cytopénie est d'origine infectieuse.

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 (cf. recommandation actuelle ci-dessus).

Il est recommandé d'informer les patients et leurs parents sur les effets indésirables connus du traitement, principalement sur l'existence d'une azoospermie/oligospermie chez le garçon pubère, généralement réversible à l'arrêt du traitement, et sur la nécessité de discuter d'une contraception pour les jeunes filles sexuellement actives. Une cryopréservation du sperme est recommandée chez les garçons pubères avant le début du traitement.

6.4 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

6.4.1 Chez l'enfant malade

L'allogreffe familiale HLA-identique (en règle à partir d'un frère ou d'une sœur même père-mère) de cellules souches hématopoïétiques permet de stopper la progression de la maladie et ainsi de « guérir » plus de 95 % des patients. Réalisée après un conditionnement myéloablatif comportant une chimiothérapie à haute dose, busulfan en règle associé au cyclophosphamide (ou à de la fludarabine) et du sérum anti-lymphocytaire, la greffe expose à des complications aiguës parfois sévères [infectieuses, digestives, neurologiques, hépatiques, cardio-pulmonaires, maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)], mais le plus souvent régressives. La principale morbidité à long terme reste l'impact sur la fertilité, à laquelle s'ajoutent les séquelles liées à la maladie drépanocytaire présentes avant la greffe.

L'âge plus élevé à la greffe étant associé à une moins bonne survie globale, une moindre survie sans maladie et à une incidence plus élevée de GVHD chronique, des conditionnements d'intensité réduite sont développés chez le patient de plus de 15 ans, avec l'objectif de diminuer la toxicité liée à la greffe et de pouvoir greffer, sans toxicité limitante, des patients présentant des comorbidités dues à la drépanocytose. L'approche utilisant un conditionnement non myéloablatif associant de l'alemtuzumab (1 mg/kg dose totale), une irradiation corporelle totale à 3 Gy, un greffon de cellules souches périphériques et une immunosuppression post-greffe par sirolimus permet une survie sans maladie de 85 %, l'incidence de rejet étant plus fréquente qu'avec les conditionnements myéloablatifs.

Compte-tenu des connaissances actuelles sur l'histoire naturelle de la maladie drépanocytaire comme sur les résultats de la greffe familiale HLA-identique, la greffe doit être envisagée précocement et avant la survenue d'événements synonymes d'une maladie évolutive, avec la proposition de typage HLA familial chez tous les patients atteints de drépanocytose SS/S β^0 ou autre génotype avec un phénotype sévère.

Les informations concernant les résultats des greffes familiales HLA-identiques doivent être partagées précocement avec les parents/patients, au même titre que les résultats des autres thérapeutiques intensives (HU, transfusion chronique, nouveaux traitements en cours d'évaluation ou de commercialisation...). Ces informations peuvent être partagées à l'occasion d'une consultation dédiée dans un centre de compétence ou de référence.

En situation HLA-identique

En situation HLA-identique, les mêmes indications de greffe familiale sont proposées, quel que soit l'âge. Elles seront discutées en RCP nationale (<https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/les-rcp/>).

1. La persistance de manifestations vaso-occlusives sous traitement par HU à la dose maximale tolérée ;
2. Une anémie chronique < 7-8 g/dl ne répondant pas à l'HU à la dose maximale tolérée ;
3. Des complications cérébrales vasculaires constituées, une accélération persistante des vitesses au doppler transcrânien ou cervical (≥ 200 cm/s) ; la prise en charge des infarctus silencieux par greffe n'est pas consensuelle ;
4. Les atteintes chroniques d'organe : hépatique, cardiaque, rénale, osseuse (ostéonécroses multiples) seront discutées au cas par cas ;
5. La nécessité d'un programme transfusionnel prolongé ;
6. Une allo-immunisation ou un groupe sanguin rare entraînant des difficultés transfusionnelles.

Chez l'enfant, le conditionnement myéloablatif à base de busulfan, associé à du cyclophosphamide et du sérum anti-lymphocytaire reste la référence compte tenu des excellents résultats obtenus avec cette approche.

Chez les patients de plus de 15 ans, l'utilisation d'un conditionnement non myeloablatif (d'intensité réduite) est une alternative possible.

En l'absence de donneur familial HLA-identique

En l'absence de donneur familial HLA-identique, c'est l'approche de greffe haplo-identique à conditionnement réduit qui a été développée en France. Elle s'adresse à des formes sévères de drépanocytose, mais ne doit pas être discutée trop tard dans l'évolution de la maladie, car les complications drépanocytaires sont associées à une toxicité accrue de la greffe.

Etape de préparation à la greffe

L'instauration d'un programme transfusionnel court (3-6 épisodes transfusionnels/3-4 semaines) pour atteindre un taux d'HbS inférieur à 30 % au début du conditionnement est recommandé :

- afin de prévenir la survenue de complications drépanocytaires aiguës dans les mois qui précèdent la greffe et en cours de conditionnement ;
- afin d'organiser la préservation de la fertilité (cryopréservation ovarienne ou de pulpe testiculaire, cryoconservation ovocytaire après stimulation de l'ovulation ou cryopréservation de sperme après arrêt de l'HU si cryoconservation si non faite avant) ;
- afin de freiner l'érythropoïèse et potentiellement favoriser la prise de greffe.

En cas de difficultés transfusionnelles, il est recommandé d'en discuter précocement en RCP nationale « Drépanocytose et situation transfusionnelle complexe ». Dans certains cas, l'EFS devra constituer des réserves en sang pour assurer la période de préparation avant la greffe, et la période d'aplasie post-greffe. Le support transfusionnel prégreffe, tenant compte du groupe sanguin et du phénotype étendu du donneur, sera discuté. En plus des situations d'incompatibilité majeure ou mineure ABO, il peut exister des situations d'incompatibilité donneur/receveur sur d'autres antigènes de groupe sanguin.

Une RCP dédiée à la greffe des patients drépanocytaires est organisée pour discuter des indications et modalités de greffes pédiatriques et adultes (<https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/les-rcp/>).

Les modalités de la greffe et les spécificités de la greffe en situation de drépanocytose sont détaillées dans une revue issue d'un atelier conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC (Société Francophone de Greffe de Moelle osseuse et de Thérapie Cellulaire) (<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.06.003>).

6.4.2 Le bilan chez le donneur comprendra :

- un bilan standard (hémogramme avec réticulocytes, ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan martial, bilan d'hémostase) ;
- un phénotype hémoglobinique (un sujet hétérozygote AS, AC ou A/β thal peut être donneur) ;
- un groupe sanguin et phénotype étendu et RAI ;
- une étude des gènes de globine alpha et bêta ;
- la recherche d'un déficit en G6PD ;
- les sérologies CMV et EBV. Les autres sérologies virales prédon seront faites en centre greffeur.

S'il existe plusieurs donneurs HLA-identiques potentiels, le choix tiendra compte des paramètres biologiques ci-dessus, mais également de l'âge et du poids du donneur, du conditionnement et du type de greffon prévus (CSH périphériques ou moelle osseuse).

6.4.3 Conservation d'unités de sang placentaire à visée allogénique familiale

La conservation d'unités de sang placentaire à visée allogénique familiale, pour les familles dans lesquelles un enfant déjà malade pourrait bénéficier d'une allogreffe familiale de sang placentaire (drépanocytose SS/Sβ⁰ ou plus rarement autre génotype avec un phénotype sévère) doit être favorisée autant que possible, selon les recommandations de l'Agence de la biomédecine et du Réseau français de sang placentaire (2009 et 2011) et de la SFGM-TC (document disponible sur le site de la SFGM-TC, <https://www.sfgm-tc.com> : Ateliers d'harmonisation/ Période pré-greffe/ 2016 Conservation/congélation des greffons de CSH dans un contexte pédiatrique). Sont pris en compte : des critères géographiques (distance entre le lieu de vie de la famille et la maternité), les résultats du typage HLA de la fratrie (existence d'un donneur HLA identique déjà identifié), l'âge et le poids du receveur potentiel, les contre-indications potentielles (notamment maternelles virales) au don placentaire.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le professeur Mariane de Montalembert, Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse à l'AP-HP, hôpital Necker-Enfants malades à Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédactrices

- Pr Mariane DE MONTALEMBERT, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- Dr Maryse ÉTIENNE-JULAN, Centre intégré de la drépanocytose, CHU de Guadeloupe, Pointe-à-Pitre/Abymes
- Dr Corinne GUITTON, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Bicêtre, le Kremlin-Bicêtre
- Dr Bérengère KOEHL, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Marie-Hélène ODIÈVRE-MONTANIÉ, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Pr Corinne PONDARRÉ, Pédiatrie, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil
- Dr Isabelle THURET, Pédiatrie, AP-HM, Hôpital de La Timone, Marseille
- Dr Suzanne VERLHAC, Radiologie pédiatrique, AP-HP, hôpital Robert Debré, Paris
- Avec l'aide du Dr Béatrice QUINET, retraitée du service de pédiatrie, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris, pour la recherche bibliographique

Groupe de travail multidisciplinaire, relecteurs du PNDS

- Dr Slimane ALLALI, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- Mme Raphaëlle ANELKA, Présidente de l'association SICKeLINK by Sos Globi Paris, Paris
- Dr Marie Sylvaine BELLOY, Pédiatrie, Centre hospitalier intercommunal Robert Ballanger, Aulnay-sous-Bois
- Dr Valentine BROUSSE, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Béatrice BRUNEAU, Anesthésie-réanimation pédiatrique, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris
- Dr Carmen CAPITO, Chirurgie viscérale pédiatrique, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- Dr Marie-Pierre CASTEX, Pédiatrie, CHU de Toulouse, Hôpital des enfants, Toulouse
- Dr Abdourahime CHAMOUINE, Pédiatrie, Centre hospitalier de Mayotte, Mamoudzou
- Dr Pierre COUGOUL, Médecine interne, CHU de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole, Toulouse
- Dr Nathalie COUQUE, Génétique moléculaire, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris
- Mme Caroline CROSNIER-SCHÖDEL, Psychologue clinicienne – Psychothérapeute, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Dr Mady DENANTES, Médecine générale, Paris
- Mme Monique DUCHEL, Vice-présidente de l'association SOS GLOBI 94/Val-de-Marne
- Dr Sophie DUGUÉ, Médecine de la douleur pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris

- Dr Cécile DUMESNIL DE MARICOURT, Pédiatrie, CHU de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, Rouen
- Pr Narcisse ELENGA, Pédiatrie, Centre hospitalier de Cayenne
- Dr Stéphanie EYSSETTE-GUERREAU, Pédiatrie, Centre hospitalier René Dubos, Pontoise
- Pr Frédéric GALACTÉROS, Médecine interne, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- Dr Cécile GUILLAUMAT, Pédiatrie, Centre hospitalier sud francilien, Corbeil-Essonnes
- Dr Claire HEILBRONNER, Réanimation et surveillance continue médicochirurgicales, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- Pr Mathie LORROT, Infectiologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris – membre du GPIIP et du CRIOAc Pitié Salpêtrière-Trousseau
- Dr Perrine MAHÉ, Pédiatrie, CHU de Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier
- Dr Jehanne MALEK, Médecine de la douleur pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Dr Pierre MARY, Chirurgie orthopédique et réparatrice pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris – membre du CRIOAc Pitié Salpêtrière-Trousseau
- Dr Katell MICHAUX, Pédiatrie, CHU de Martinique, Fort de France
- Dr Assa NIAKATE-TALL, Médecine générale, Centre d'information et de dépistage de la drépanocytose (CIDD), et AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Pr Catherine PAILLARD, Pédiatrie, CHRU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg
- Dr Éléonore Marie PÉTRAS, Pédiatrie, CHU de Guadeloupe, Pointe-à-Pitre/Abymes
- Pr France PIRENNE, Hématologie, Transfusion sanguine, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- Dr Natacha REGENSBERG-DE ANDREIS, Médecine générale, Paris
- Pr Matthieu ROBERT, Ophtalmologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- Dr Camille RUNEL-BELLIARD, Pédiatrie, CHU de Bordeaux, Hôpital des Enfants, Groupe hospitalier Pellegrin, Bordeaux
- M. Constant VODOUHÉ, Président de l'association DORYS, Strasbourg

La partie « Infections ostéo-articulaires » a aussi été relue par des membres du GPIIP (Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique) et du CRIOAc (Centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes) Pitié Salpêtrière-Trousseau :

Relecteurs au titre du GPIIP :

- Pr Romain BASMACI, Pédiatrie générale et urgences pédiatriques, AP-HP, Hôpital Louis Mourier, Colombes
- Pr Camille BRÉHIN, Infectiologie pédiatrique, CHU de Toulouse, Hôpital des enfants, Toulouse
- Dr Marion CASERIS, Infectiologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Robert COHEN, Infectiologie pédiatrique, Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne, Créteil
- Dr Marie-Aliette DOMMARGUES, Infectiologie pédiatrique, Centre hospitalier de Versailles, Hôpital André Mignot, Le Chesnay-Rocquencourt
- Dr Marion FAVIER, Urgences pédiatriques, CHU de Bordeaux, Hôpital des Enfants, Groupe hospitalier Pellegrin, Bordeaux

- Pr Eric JEZIORSKI, Urgences et post-urgences pédiatriques, CHU de Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier
- Dr Luc PANETTA, Urgences et réanimation pédiatriques, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron
- Dr Didier PINQUIER, Pédiatrie néonatale et réanimation, CHU de Rouen, Maternité Charles-Nicolle, Rouen

Relecteurs au titre du CRIOAc Pitié Salpêtrière-Trousseau :

- Dr Manon BACHY-RAZZOUK, Chirurgie orthopédique et réparatrice pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Pr Hubert DUCOU LE POINTE, Radiodiagnostic et imagerie médicale, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris
- Pr Franck FITOUSSI, Chirurgie orthopédique et réparatrice pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les rédacteurs du PNDS, ainsi que les membres du groupe de travail multidisciplinaire, ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont consultables auprès de la filière MCGRE.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Centres de référence et centres de compétence

Les coordonnées des centres de référence et des centres de compétence de la filière de santé maladies rares MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse) sont présentées et maintenues à jour sur la page suivante du site internet de la filière : <https://filiere-mcgre.fr/ou-consulter/>

Associations de patients

Les coordonnées des associations de patients membres de la filière MCGRE sont présentées et maintenues à jour sur la page suivante du site internet de la filière : <https://filiere-mcgre.fr/le-parcours-patients/associations-de-malades/>

Annexe 3. Score PPST

L'échelle PPST (*Pediatric Pain Screening Tool*), publiée par Simons *et al.* en 2015, analyse le retentissement physique et psychologique de la douleur chronique. Elle a été utilisée comme indice pour mesurer la sévérité de la douleur chronique voire prédire son pronostic (donc sélectionner les patient.e.s les plus à risque nécessitant une prise en soins urgente multidisciplinaire intensive), dans des domaines variés de la douleur chronique.

<https://dolomio.org/professionnels-de-sante-2/aller-mal-avoir-mal/>

Traduction française du score PPST (*Pediatric Pain Screening Tool*)

En pensant aux deux dernières semaines, cochez vos réponses aux affirmations suivantes.

Pour les items 1 à 8, les répondants cochent « oui » ou « non ». Toutes les réponses « oui » sont cotées 1 point.

Pour l'item 9, les patients cochent les cases comportant une évaluation allant de « pas du tout » à « énormément ». Les évaluations « beaucoup » et « énormément » sont cotées 1, alors que les évaluations faibles « pas du tout », « un peu » et « quelquefois (ou moyennement) » sont cotées 0.

Les items du PPST (oui/non ; d'accord /pas d'accord)

Sous échelle physique

1. Ma douleur est dans plus qu'une partie du corps
2. Je ne peux marcher qu'une courte distance à cause de ma douleur.
3. C'est difficile pour moi d'être à l'école toute la journée.
4. C'est difficile pour moi de m'endormir et de rester endormi.e la nuit.

Sous échelle psycho-sociale

5. Ce n'est pas vraiment prudent pour moi d'être physiquement actif.ve.
6. Je m'inquiète beaucoup pour ma douleur.
7. Je sens que ma douleur est terrible et qu'elle n'ira jamais mieux
8. En général je ne m'amuse plus autant que j'avais l'habitude.
9. Dans l'ensemble, dans quelle mesure (ou à quel point) la douleur a-t-elle été un problème pendant les deux dernières semaines : pas du tout, un peu, quelquefois (ou moyennement), beaucoup, énormément. Les réponses « beaucoup » et « énormément » sont dans la colonne « d'accord » et sont codées comme une gêne dans l'échelle totale.

Source : <https://dolomio.org/wp-content/uploads/2023/01/traduction-fr-PPST-apre%CC%80s-contre-traduction-et-biblio-et-e%CC%81changes.pdf>

Traduction établie par Elisabeth Fournier-Charrière à partir des traductions de Alexandra Loisel, Pierre-Etienne Truelle, Orelle Soyeux et Johanna Arnadottir, janvier 2022

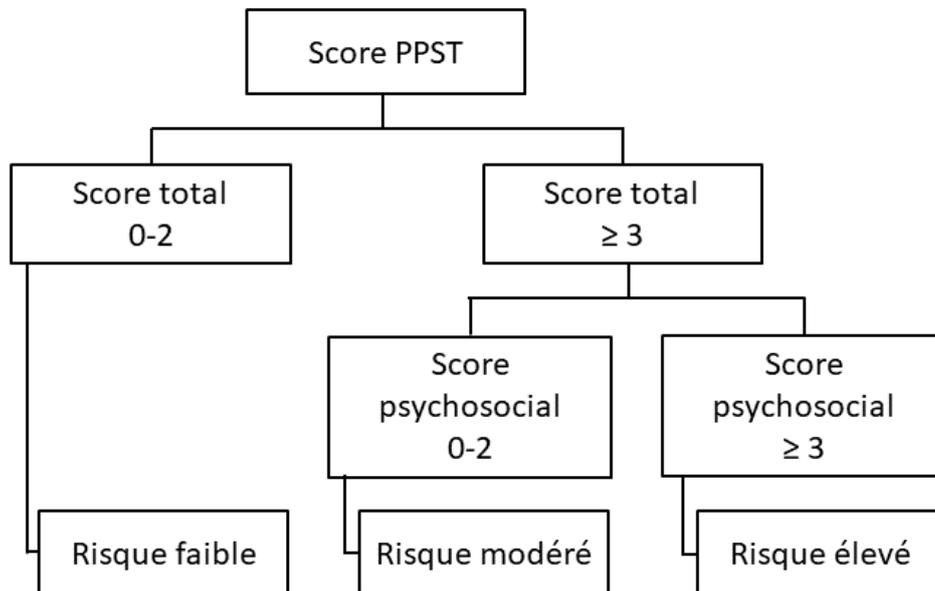
Contre-traduction du français vers l'anglais par Annina Riggenbach, Chantal Stheneur et Sylvie Le May, juillet 2022

Coordination Elisabeth Fournier-Charrière.

Site Dolomio : <https://dolomio.org>

Référence initiale : Simons LE, Smith A, Ibagon C, Coakley R, Logan DE, Schechter N, Borsook D, Hill JC. Pediatric Pain Screening Tool: rapid identification of risk in youth with pain complaints. *Pain*. 2015 Aug;156(8):1511-1518. doi: 10.1097/j.pain.000000000000199.

Interprétation du score PPST



Version traduite de la Figure 2 de Simons LE, Smith A, Ibagon C, Coakley R, Logan DE, Schechter N, Borsook D, Hill JC. Pediatric Pain Screening Tool: rapid identification of risk in youth with pain complaints. *Pain*. 2015 Aug;156(8):1511-1518.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504741/>