

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Année : 2023

N° : 175

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État  
Mention Pédiatrie

**PAR**

GERARD Pauline

Née le 17 mars 1994 à Paris 13<sup>ème</sup> (75)

**Prise en charge des patients drépanocytaires sévères en Réanimation Pédiatrique**  
**Polyvalente au CHU de Strasbourg**

Présidente de thèse : Professeure PAILLARD Catherine, PU-PH

Directeur de thèse : Docteur GUILBERT Anne-Sophie, PH



















### F1 - PROFESSEURS ENHÉRITES

1. **pour l'anthropologie (vacant)**  
 114994 (vac) (Chaire de psychogérontologie)  
 114995 (vac) (Chaire de psychogérontologie)
2. **pour l'histoire (sur approbation du 22/03/2018)**  
 114996 (vac) (Histoire de la technologie)  
 114997 (vac) (Histoire de la technologie)  
 114998 (vac) (Histoire de la technologie)  
 114999 (vac) (Histoire de la technologie)  
 115000 (vac) (Histoire de la technologie)  
 115001 (vac) (Histoire de la technologie)  
 115002 (vac) (Histoire de la technologie)  
 115003 (vac) (Histoire de la technologie)  
 115004 (vac) (Histoire de la technologie)
3. **pour l'histoire (sur approbation du 22/03/2018)**  
 115005 (vac) (Histoire de la technologie)  
 115006 (vac) (Histoire de la technologie)  
 115007 (vac) (Histoire de la technologie)  
 115008 (vac) (Histoire de la technologie)
4. **pour l'histoire (sur approbation du 22/03/2018)**  
 115009 (vac) (Histoire de la technologie)  
 115010 (vac) (Histoire de la technologie)

### F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

115011 (vac) 115012 (vac) 115013 (vac)

### F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

115014 (vac)	115015 (vac)
115016 (vac)	115017 (vac)
115018 (vac)	115019 (vac)
115020 (vac)	115021 (vac)
115022 (vac)	115023 (vac)
115024 (vac)	115025 (vac)
115026 (vac)	115027 (vac)



## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## REMERCIEMENTS

A Madame la Professeure Catherine PAILLARD, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse après m'avoir fait découvrir l'oncohématologie pédiatrique. Merci de juger ce travail, merci pour votre humour et comme vous le dites si bien, je pourrais me reconvertir dans la pâtisserie au besoin !

A Madame le Docteur Anne-Sophie GUILBERT, merci de m'avoir aiguillée tout au long de ce travail qu'est la thèse, depuis ce fameux dimanche soir de garde où tu m'as proposé ce sujet jusqu'à ce jour. Merci pour ta disponibilité, ta rigueur et ta confiance.

A Madame le Docteur Charlotte NAZON, merci de faire partie de ce jury, merci pour les gardes à tes côtés, avec ta bonne humeur et un banana bread !

A Madame le Docteur Françoise ZITVOGEL, merci d'avoir accepté de participer à mon jury, merci pour ta douceur et ta gentillesse.

A mes parents, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Merci pour votre exigence, votre patience et votre soutien sans faille. Merci de croire en moi !

A ma sœur Julianne et mon frère Pierre-Alexis, pour les fous rires, les moments de décompression, les repas post-garde ...

A mémère, mes grands-parents, tata Nelly et Patoche, parrain et marraine, présents ou partis, merci de toujours veiller sur moi.

A Laurent et Arthur, mes meilleurs amis. La médecine n'aurait pas été la même sans vous et sans nos soirées sous-colle avec accord mets et vins. Merci pour votre soutien, votre réassurance et nos week-end français ou suisses. A quand la prochaine aventure ? Une mention particulière à Laurent mon statisticien privilégié.

La première année d'internat est particulièrement marquante mais j'étais tellement bien entourée. Merci à Mym's, Shar'z, Claire, Yvan et Jeanne pour ces sept mois avec COVID.

A ma super promotion que sont les Razmokets pour la solidarité et les débriefs de stage : Camille, Manon, Armelle, Guillaume, Alice, Alicia, Pierre et Raphaël.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales ayant marqué mon internat et qui ont fait le docteur que je deviens aujourd'hui : le service des Nourrissons, le service de Néonatalogie à Haguenau, le service des Urgences Pédiatriques, le service d'oncohématologie Pédiatrique, le service des Grands Enfants, la Réanimation Néonatale et Pédiatrique.

Une attention particulière à l'équipe d'Hépto-Gastro-Nutrition Pédiatrique de Lyon qui m'a beaucoup appris avec bienveillance.

Deux rencontres tardives mais pas des moindres ! A Leïla, ma clermontoise qui accompagne toutes mes semaines de DU, merci pour ta gentillesse et ton soutien. A Fanny ma belge préférée, merci pour les fous rires et les bons verres de vin.

A mes coéquipières et coachs de Handball qui m'ont permis de me « vider » la tête tout au long de ce parcours : je ne compte pas arrêter !

Enfin, à Benoît, tout simplement, je t'aime.

**TABLE DES MATIERES**

I.	Introduction.....	20
A.	Définition.....	20
B.	Histoire .....	22
C.	Physiopathologie .....	25
D.	Génétique.....	31
E.	Epidémiologie .....	33
F.	Diagnostic .....	34
G.	Principales complications .....	36
H.	Prise en charge.....	40
1.	Education thérapeutique .....	40
2.	Suivi.....	41
3.	Traitement (25 ; 26 ; 27).....	43
II.	Matériel et méthodes .....	47
A.	Type d'étude.....	47
B.	Objectif de l'étude .....	47
1.	Objectif primaire.....	47
2.	Objectif secondaire .....	47
C.	Population d'étude.....	47

D.	Recueil des données.....	48
E.	Analyses statistiques .....	49
1.	Analyse descriptive de la population.....	49
2.	Facteurs prédictifs.....	49
3.	Analyse en sous-groupe.....	50
III.	Résultats .....	51
A.	Diagramme de flux .....	51
B.	Caractéristiques démographiques de la population .....	51
C.	Caractéristiques liées à l'hospitalisation .....	53
D.	Caractéristiques liées à la prise en charge thérapeutique.....	55
E.	Facteurs prédictifs .....	60
F.	Analyse en sous-groupe .....	62
1.	Patients hospitalisés ayant bénéficié d'un échange transfusionnel indépendamment du motif d'hospitalisation .....	62
2.	Patients hospitalisés pour STA avec échange transfusionnel.....	64
IV.	Discussion .....	66
V.	Conclusion.....	71
VI.	Annexes.....	73
VII.	Bibliographie.....	74

## LISTES DES ILLUSTRATIONS

### Figures

Figure 1. Représentation d'une molécule d'hémoglobine .....	25
Figure 2. Polymérisation d'une molécule d'HbS en contexte d'hypoxie.....	27
Figure 3. Physiopathologie de la drépanocytose, de la polymérisation des molécules d'HbS [aux conséquences] : vaso-occlusion et hémolyse.....	28
Figure 4. Génétique de la drépanocytose.....	32

### Tableaux

Table 1. Caractéristiques démographiques de la population.....	52
Table 2. Caractéristiques liées à l'hospitalisation.....	54
Table 3. Caractéristiques liées à la prise en charge thérapeutique.....	58

### Histogrammes

Histogrammes 1 et 2. Comparaison entre échange transfusionnel manuel et automatisé indépendamment du motif d'hospitalisation.....	63
Histogrammes 3 et 4. Comparaison entre échange transfusionnel manuel et automatisé parmi les patients hospitalisés pour STA.....	65

### Annexes

Annexe 1. Score de PRISM.....	73
Annexe 2. Score de PELOD.....	73

## ABREVIATIONS

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique  
**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral  
**C3G** : Céphalosporines de Troisième Génération  
**CGR** : Concentré de Globules Rouges  
**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire  
**CRIH** : Centre Régional d'Informatique Hospitalière  
**CVO** : Crise Vaso-Occlusive  
**DTC** : Doppler TransCrânien  
**EFR** : Explorations Fonctionnelles Respiratoires  
**G/L** : Giga par Litre  
**g/dL** : Gramme par déciLitre  
**GGT** : Gamma Glutamyl Transférase  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**HbF** : Hémoglobine Fœtale  
**HbS** : Hémoglobine S  
**HTIC** : HyperTension IntraCrânienne  
**HUS** : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
**IOT** : Intubation Oro-Trachéale  
**Kg** : Kilogramme  
**KT** : Cathéter  
**LHD** : Lunettes Haut Débit  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**mg/L** : Milligrammes par Litre  
**mL/kg** : MilliLitre par kilogramme  
**PELOD** : PEdiatric Logistic Organ Dysfunction  
**PNSD** : Protocoles Nationaux de Diagnostics et de Soins  
**PRISM** : Pediatric RIsk of Mortality  
**PTH** : Prothèse Totale de Hanche  
**Sβ0** : drépanocytose composite avec HbS et thalassémie β (0 pour déficit total)  
**STA** : Syndrome Thoracique Aigu  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
**VHC** : Virus de l'Hépatite C  
**VNI** : Ventilation Non Invasive  
**VRS** : Virus Syncytial Respiratoire

## **I. Introduction**

### **A. Définition**

La drépanocytose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive liée à une anomalie de structure de l'hémoglobine qui aboutit à la formation d'hémoglobine S (HbS). Ce mécanisme, à l'origine de la falciformation, diminue la déformabilité du globule rouge à l'état désoxygéné. Les manifestations cliniques sont liées à 3 phénomènes physiopathologiques :

- Anémie hémolytique chronique
- Phénomènes vaso-occlusifs
- Susceptibilité extrême aux infections.

L'anémie désigne un manque d'hémoglobine et se traduit par une pâleur, parfois un ictère, une sensation de faiblesse à l'effort et une grande fatigabilité. L'anémie chronique associée à la drépanocytose est causée par les polymères d'hémoglobine S qui fragilisent les globules rouges et favorisent leur destruction précoce (hémolyse). Alors que la durée de vie moyenne des hématies est normalement de 120 jours, elle tombe à une vingtaine de jours seulement chez les personnes atteintes de drépanocytose.

Les phénomènes vaso-occlusifs peuvent se traduire en crises douloureuses, autrement appelées « crises vaso-occlusives », s'exprimant en douleurs vives et brutales dans certaines parties du corps.

Elles sont les manifestations les plus fréquentes de la drépanocytose et sont favorisées par le stress, le froid, la déshydratation, l'altitude ou encore les efforts excessifs ou les infections.

Une sensibilité accrue aux infections est également un symptôme courant de la maladie à l'origine d'une fièvre voire d'un sepsis. Les occlusions vasculaires spléniques répétées et la séquestration splénique des drépanocytes altèrent le système immunitaire notamment dans la réponse aux germes encapsulés à l'origine d'ostéomyélite, de méningite et de sepsis. Les patients drépanocytaires sont donc suivis par un programme vaccinal particulier et une antibioprofylaxie par oracilline à vie.

## B. Histoire

La drépanocytose, ou anémie à cellules falciformes, est une maladie génétique héréditaire qui affecte l'hémoglobine.

La première description moderne de la drépanocytose remonte peut-être à 1846 avec la publication aux États-Unis de l'autopsie d'un esclave fugitif dépourvu de rate. Des cas d'esclaves montrant une résistance au paludisme et ayant tendance aux ulcères de la jambe ont également été décrits.

En 1874, un médecin Africain de l'armée Britannique originaire de Freetown « James Beale » Africanus Horton (1), décrit une « *rhumatic fever* », équivalent clinique de la drépanocytose, correspondant aujourd'hui à une crise vaso-occlusive osseuse, mais ce travail passa inaperçu.

Elle est finalement identifiée aux États-Unis par Ernest Irons et James Herrick (2) qui décrivent pour la première fois, en 1910, les caractéristiques anormales des globules rouges à partir du cas de Walter Clément Noel, étudiant originaire des Antilles, initialement traité pour une anémie puis pour des « rhumatismes musculaires » et des « attaques biliaires », avant de mourir d'une pneumonie en 1916. Ce patient souffrait de toux, de fièvre, de vertiges, de maux de tête, d'un état de faiblesse, et ressentait des palpitations et un essoufflement, comme certains membres de sa famille. L'observation d'un frottis sanguin montra des globules rouges de forme inhabituelle en faucille soit « falciformes ». Ainsi, 4 cas ont été rapportés jusqu'en 1922 et cette nouvelle maladie est qualifiée de « maladie des Noirs ». Quand la maladie est détectée chez quelques Blancs, on évoque alors une erreur de diagnostic ou un métissage lointain.

En 1917, Victor E. Emmel (3) parvint à reproduire la falciformation *in vitro* chez certains sujets cliniquement sains et conclut à l'existence de deux formes de la maladie. C'est en 1933 que les travaux de Lemuel Diggs (4) décrivent la drépanocytose et le trait drépanocytaire. La recherche sur la maladie a été exclusivement Américaine jusque dans les années 1940.

En 1949, James Neel (5) établit les propriétés génétiques de la maladie et l'existence d'une forme homozygote héritée de parents hétérozygotes. Après la Seconde Guerre mondiale, on trouve de plus en plus d'hémoglobine « S » dans des populations dites « blanches ». À partir des années 1960-1970, la recherche génétique montre que la maladie est due à des mutations indépendantes les unes des autres. La présence de l'hémoglobine « S » est indépendante de la couleur de peau.

La nature précise de l'altération moléculaire conduisant à l'hémoglobine S, c'est à dire la mutation d'un acide aminé sur la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine fut précisée en 1956 par le Britannique Vernon Ingram et John Hunt (6) puis en 1978, Tom Maniatis (7) isole le gène HBB de la chaîne bêta de l'hémoglobine sur le chromosome 11. Yuet Wai Kan (8) met au point un test génétique prénatal de la drépanocytose en 1980.

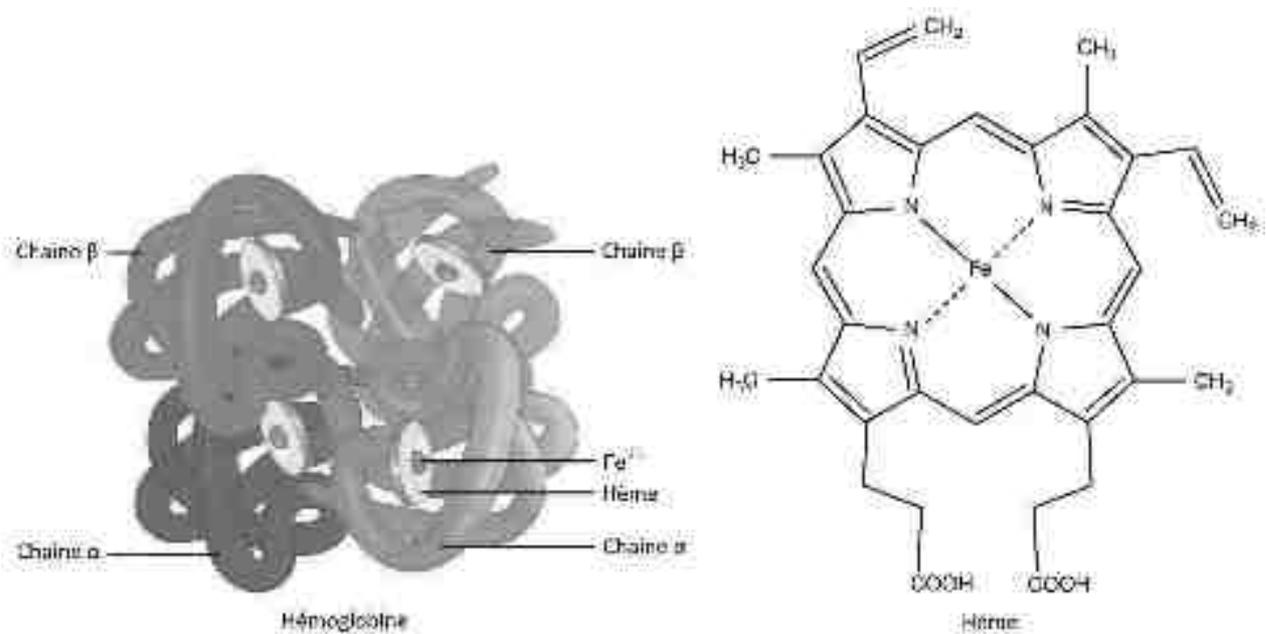
Enfin, la compréhension des liens entre paludisme et drépanocytose s'affine entre la fin des années 1940 et le début des années 1950 mais la preuve épidémiologique de la protection de la drépanocytose contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* fut apportée en 2002, confirmant ainsi l'hypothèse de Haldane en 1949 (9) qui s'appuyait sur des superpositions de cartes géographiques (fréquence de la drépanocytose et du paludisme).

La présence des gènes de la drépanocytose peut donc s'expliquer par une pression de sélection induite par le paludisme. C'est un avantage hétérozygote contre le paludisme, mais au risque de maladie sévère dans sa forme homozygote.

### C. Physiopathologie

L'hémoglobine est un complexe protéique constitué de quatre protéines agencées entre elles : deux sous-unités d'alpha-globine et deux de bêta-globine. La globine, apoprotéine de l'hémoglobine abrite l'anneau d'hème porteur de fer où se produit la fixation réversible de l'oxygène et permet à la molécule de fonctionner efficacement dans le transport de l'oxygène. Un seul érythrocyte peut contenir 300 millions de molécules d'hémoglobine et donc plus d'un milliard de molécules d'oxygène.

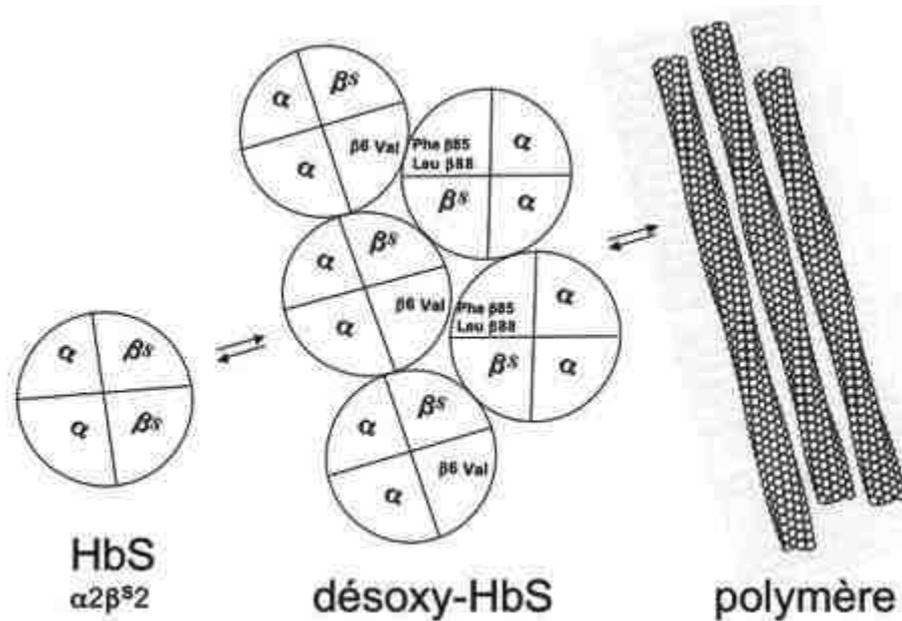
**Figure 1. Représentation d'une molécule d'hémoglobine (10)**



En 1949, les Américains Linus Pauling et Harvey Itano (11) décrivent la solubilité anormale de l'hémoglobine S et attribuent ces anomalies à la molécule d'hémoglobine elle-même. La discrimination entre hémoglobine S et hémoglobine A étant réalisée par électrophorèse des protéines ; ce fut la première description de la base moléculaire d'une maladie génétique.

La drépanocytose est due à une mutation unique et ponctuelle dans l'ADN du gène codant pour la bêta-globine, situé sur le chromosome 11. Cette mutation est liée à l'inversion d'une paire de base ( $A=T \rightarrow T=A$ ). Le sixième codon de la chaîne  $\beta$  de la globine [GAA] devient [GTA]. En conséquence, le sixième acide aminé, c'est à dire l'acide glutamique, chargé négativement est remplacé par une valine hydrophobe. Elle lui confère une structure modifiée qui permet à l'hémoglobine de former des chaînes dites polymères lorsque la concentration d'oxygène dans le sang est faible (hypoxie). En effet, via la valine hydrophobe, la molécule établit des liaisons hydrophobes avec d'autres résidus hydrophobes sur la chaîne  $\beta$  d'une autre molécule de désoxy-HbS. Le processus prend un certain temps à s'amorcer (delay time) et est inversement proportionnel à la concentration intracellulaire de l'hémoglobine.

**Figure 2. Polymérisation d'une molécule d'HbS en contexte d'hypoxie (12)**

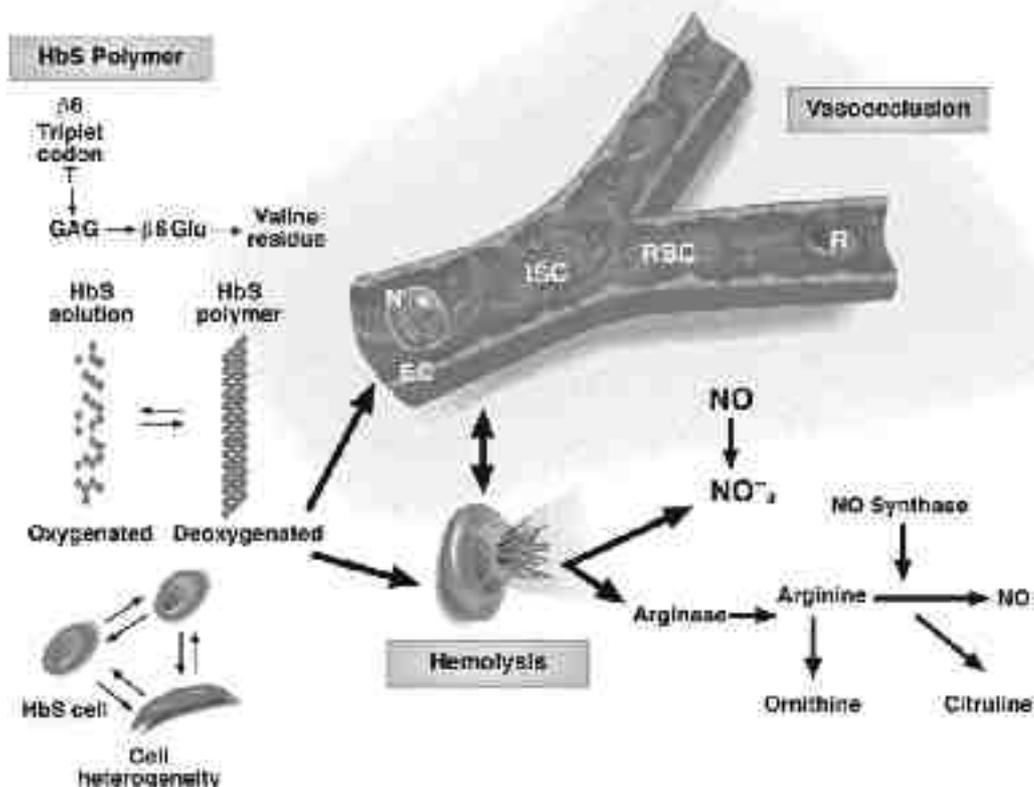


Lorsque les érythrocytes drépanocytaires pénètrent dans la microcirculation, la concentration en oxygène diminue, et crée des molécules de désoxyHbS dont la structure quaternaire diffère de celle de l'oxyHbS. Les molécules de désoxyHbS se transforment rapidement en un polymère structuré avec sept paires de fibres élémentaires donnant cette forme caractéristique de faucille. L'hémoglobine des sujets drépanocytaires est dite « hémoglobine S » pour « hémoglobine *Sickle* ». *Sickle* veut dire faucille en anglais. La surface du polymère d'HbS fournit alors de nouveaux sites de nucléation et le polymère se répand dans la cellule. Le polymère stable diminue la déformabilité des cellules réduisant ainsi leur capacité circulatoire à l'origine de la vaso-occlusion.

Toutefois, si la microcirculation est traversée avec succès, le retour de la cellule dans les poumons et son exposition à des concentrations élevées en oxygène permettent au polymère d'HbS de se “reverser”.

Mais les cycles de polymérisation et de dépolymérisation causent finalement des dommages irréversibles au cytosquelette de la membrane des érythrocytes drépanocytaires. Ces cellules ont une durée de vie réduite à l'origine de l'hémolyse.

**Figure 3. Physiopathologie de la drépanocytose, de la polymérisation des molécules d'HbS [aux conséquences] : vasoocclusion et hémolyse (13)**



La formation de ces grandes fibres de polymères entraîne une cascade d'autres anomalies cellulaires qui participent au mécanisme physiopathologique. Elle entraîne une dérégulation de l'homéostasie des cations avec activation des canaux ioniques, cotransport K-Cl et canal potassique dépendant du calcium à l'origine de la perte de potassium et d'une déshydratation cellulaire. Ainsi en augmentant la concentration intracellulaire en Hb, elle favorise la polymérisation de la désoxy-HbS créant des altérations membranaires, la libération de microparticules (fer, cytokines...) et favorise un microenvironnement oxydant.

Dès les années 80, les équipes de RP. Hebbel et de N. Mohandas (14 ; 15) ont également montré l'existence d'une adhérence accrue des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium.

Enfin, les polynucléaires neutrophiles semblent bien être des acteurs essentiels (16 ; 17). On sait qu'une hyperleucocytose est presque constante chez le drépanocytaire et que le nombre de polynucléaires neutrophiles est un élément péjoratif dans la drépanocytose (18). Du fait de leur volume, ils participent au ralentissement circulatoire initiateur de la vaso-occlusion. Le patient drépanocytaire à l'état basal se trouve donc dans un équilibre précaire pouvant basculer au moindre stress et déclencher par exemple une crise vaso-occlusive (CVO) lors d'une infection ou d'une chirurgie.

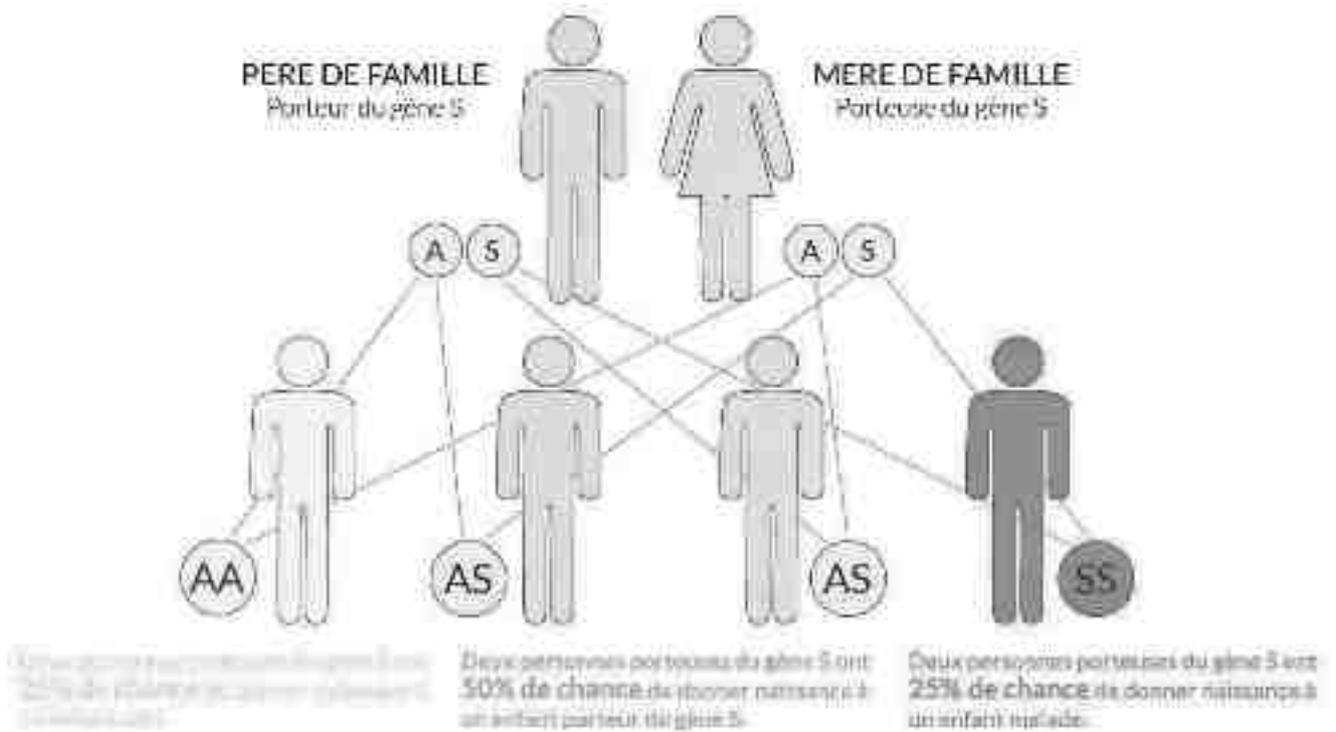
L'un des sites majeurs où peuvent s'observer ces phénomènes est la rate. Il s'agit d'un organe lymphoïde composé de deux compartiments : la pulpe rouge (75%) responsable essentiellement de la filtration des globules rouges via des micro vaisseaux et la pulpe blanche contenant les lymphocytes B et T pour les défenses immunitaires.

Les lymphocytes B peuvent initier une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T ou indépendante des lymphocytes T à l'origine de la phagocytose qui est primordiale pour les bactéries dites encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenza*). Les cellules falciformes ayant perdu leur déformabilité se bloquent dans la microcirculation de la rate provoquant une vaso-occlusion à l'origine d'une "congestion" puis d'une ischémie et d'une hémolyse. Ces dommages répétés sont responsables d'un asplénisme fonctionnel et donc d'un risque accru aux infections (19).

## **D. Génétique**

La drépanocytose est une maladie génétique héréditaire dite à transmission autosomique récessive. C'est à dire que chacun des parents doit transmettre le gène muté à l'enfant pour que la maladie se déclare chez ce dernier. Lorsqu'on a reçu un seul allèle muté, on est porteur sain. Ainsi, lorsque les deux parents sont porteurs sains, leur risque de concevoir un enfant souffrant de la maladie est d'un sur quatre. Lorsqu'un couple comporte un porteur sain et un malade, le risque est d'un sur deux. Il existe donc plusieurs formes de la maladie dont la plus fréquente, qui est aussi celle responsable des cas les plus graves est associée à la présence de deux copies du gène codant pour l'hémoglobine S : une sur chaque chromosome 11 (forme homozygote SS). Dans les autres formes de la maladie, les patients ne sont porteurs que d'une seule copie du gène codant pour l'hémoglobine S. La seconde copie porte une mutation différente. Nous traiterons ici des patients présentant la forme homozygote SS.

**Figure 4. Génétique de la drépanocytose (20)**



## E. Epidémiologie

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), 300 000 enfants naissent dans le monde chaque année avec une anomalie majeure de l'hémoglobine (21).

La prise en charge de la drépanocytose, première maladie génétique en France, concerne environ 11000 personnes actuellement en France et affecte principalement les personnes originaires d'Afrique, des Antilles, d'Amérique du Sud et d'Inde.

Le dépistage néonatal est systématique depuis l'année 2000 chez les nouveau-nés dont les parents ont des origines à risque. En 2020, parmi les 339 497 nouveau-nés testés, 557 ont été dépistés atteints de syndrome drépanocytaire majeur (464 en métropole et 93 en Outre-Mer).

Cela représente une incidence de :

- 1/1 323 sur toute la France ;
- 1/1 515 en France métropolitaine,
- 1/420 en Outre-Mer.

La proportion de nouveau-nés testés en France pour la drépanocytose a augmenté entre 2010 et 2020 avec, en 2020, plus de 45 % de nouveau-nés testés (34,2 % en 2010 ; 46,1 % en 2020).

Le nombre de nouveau-nés malades a lui aussi augmenté, dépassant 500 cas par an depuis 2018 (412 nouveau-nés malades en 2010 ; 557 nouveau-nés malades en 2020) (22). La mortalité pédiatrique a quasiment disparu, mais la maladie est encore grevée d'une morbidité importante.

## **F. Diagnostic**

En France, le dépistage néonatal systématique de la drépanocytose a d'abord été déployé aux Antilles Françaises (1984 en Guadeloupe, 1989 en Martinique) pour être élargi à partir de 1992 à l'ensemble des nouveau-nés des départements et régions d'Outre-mer. En Métropole, un dépistage ciblé de la drépanocytose a été introduit en 1995 en Île-de-France puis progressivement généralisé pour couvrir l'ensemble du territoire en 2000. Il est restreint aux nouveau-nés de parents originaires de régions à risque. Il est réalisé à la maternité à la 72ème heure de vie du nourrisson (dans le cadre plus large du dépistage des maladies rares), à partir d'un échantillon sanguin prélevé au niveau du talon du nouveau-né. Ce dépistage est un outil indispensable : plus la prévention est précoce plus elle permet de retarder la survenue et de réduire la fréquence des événements de santé délétères. La précocité du diagnostic conditionne le pronostic des patients.

Le diagnostic est aujourd'hui réalisé en premier lieu à partir d'un simple échantillon de sang analysé par différentes méthodes (électrophorèse, isoélectrofocalisation ou chromatographie) permettant de distinguer l'hémoglobine S de l'hémoglobine normale et des autres variants de l'hémoglobine sur la base de leurs différences physico-chimiques. Des tests rapides sont depuis peu disponibles : ils permettent d'obtenir un diagnostic en moins de 30 minutes et sans passer par un laboratoire.

Des tests génétiques révélant la présence du gène muté responsable de la maladie sont utilisés pour résoudre certains cas plus complexes ou lorsqu'un couple porteur de mutations souhaite un diagnostic prénatal au cours d'une grossesse dans le cadre d'un conseil génétique.

Il consiste à rechercher la mutation responsable de la maladie dès la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse à partir d'un prélèvement placentaire ou dans le liquide amniotique obtenu par amniocentèse vers la 16<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

## G. Principales complications

La drépanocytose est à l'origine d'une anémie, de crises vaso-occlusives douloureuses, d'un risque accru d'infections bactériennes sévères lié à l'asplénie fonctionnelle (pneumonies, méningites ou septicémies ...).

Les nourrissons sont en général asymptomatiques car ils bénéficient de la présence d'hémoglobine fœtale (HbF) qui sera ensuite remplacée par l'hémoglobine S jusqu'à l'âge de 6 mois environ. L'HbF inhibe la polymérisation de l'HbS.

L'anémie est souvent le premier signe de la maladie et se traduit par une pâleur, une asthénie, parfois un ictère (hémolyse) et une dyspnée. L'anémie chronique est liée aux globules rouges fragilisés (polymère d'HbS) responsables d'une hémolyse. Leur forme anormale les conduit à une destruction plus précoce par l'organisme au niveau de la rate divisant leur durée de vie par 6 (120 jours à 20 jours en moyenne). Cette anémie peut s'aggraver brutalement en cas de facteurs aigus surajoutés comme une séquestration splénique révélée par une splénomégalie aiguë ou une infection intercurrente à parvovirus B19 (érythroblastopénie aiguë transitoire).

Les crises vaso-occlusives sont liées à l'obstruction des petits vaisseaux sanguins par les globules rouges anormaux, rigidifiés en forme de faucille. Elles entraînent des douleurs aiguës souvent très intenses des os, articulations, dos ou thorax.

Chez les plus jeunes enfants, elles sont responsables d'un syndrome pied-main ou dactylite (gonflement douloureux des extrémités).

Les occlusions vasculaires associées à la drépanocytose peuvent être à l'origine de complications majeures.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont communs, généralement transitoires, surtout chez les enfants, avec diverses manifestations (paralysie, maux de tête, aphasie, trouble de l'équilibre...). Dans certains cas, ils laissent toutefois de graves séquelles intellectuelles et/ou motrices.

Le priapisme est également une complication fréquente de la drépanocytose, touchant 6% des enfants. Il se définit comme une érection permanente, très rarement secondaire à l'activité sexuelle. Il se manifeste selon deux modes : priapisme intermittent, spontanément résolutif en moins d'une heure et le priapisme aigu, prolongé de plus d'une heure. La prise en charge est une urgence, car la prolongation du priapisme peut conduire à une impuissance irréversible par ischémie, puis sclérose des corps caverneux.

La répétition des vaso-occlusions peut aboutir à la nécrose de certains tissus comme l'os (ostéonécrose de la tête fémorale) ou d'organes. Par ailleurs, très sollicitée pour assurer l'hémolyse des hématies falciformes, la rate des patients drépanocytaires fait ainsi partie des organes précocement lésés par les vaso-occlusions. Elle n'assure alors plus complètement son rôle, ce qui peut favoriser la survenue d'infections bactériennes.

Les infections sont responsables d'une part importante de la mortalité des patients drépanocytaires tant chez l'enfant que chez l'adulte. C'est un risque qui persiste mais qui diminue avec l'âge. La population pédiatrique y est plus sensible. Du fait de la survenue répétée d'occlusion vasculaire splénique (infarctus spléniques) et d'une séquestration splénique importante des drépanocytes, la rate perd progressivement sa fonction immunitaire et les

patients drépanocytaires deviennent particulièrement sensibles aux infections à germes encapsulés notamment aux méningocoques et pneumocoques. Les méningites et les septicémies sont les infections les plus graves car elles mettent en jeu le pronostic vital et peuvent laisser des séquelles majeures (complications neurologiques). Elles sont principalement dues aux pneumocoques.

La localisation osseuse des infections (ostéomyélite) est également fréquente chez le drépanocytaire, conséquences des salmonelles le plus souvent. L'*Haemophilus influenza* et les méningocoques viennent ensuite par ordre de fréquence, puis les staphylocoques et les germes à gram négatif.

Enfin, le syndrome thoracique aigu complique souvent en quelques jours l'installation d'une crise vaso-occlusive mais peut également survenir de novo. Il correspond même à la première cause de décès des patients atteints de drépanocytose. Dans ce cas, la vaso-occlusion affecte le poumon et compromet l'oxygénation de tout l'organisme. Cela se traduit par des difficultés respiratoires et des douleurs thoraciques, parfois accompagnées d'une fièvre. Le diagnostic repose sur la présence de signes respiratoires (tachypnée, anomalies à l'auscultation pulmonaire, hypoxie), de fièvre, de douleurs thoraco-abdominales et d'un foyer pulmonaire de novo à la radiographie de thorax (23 ; 24).

Au fil des ans, toutes ces manifestations de la maladie mettent l'organisme à rude épreuve. Les patients ont souvent un retard de croissance et une puberté plus tardive, puis diverses complications chroniques peuvent se déclarer chez l'adulte.

Elles sont susceptibles de toucher presque tous les organes notamment le rein (insuffisance rénale), le système ostéoarticulaire (arthrose, ostéoporose), l'œil (hémorragies intraoculaires), le foie, les poumons (hypertension artérielle pulmonaire) ou encore la vésicule biliaire (calculs).

## **H. Prise en charge**

### **1. Education thérapeutique**

Pour réduire le risque de crises vaso-occlusives une bonne hygiène de vie est essentielle avec une alimentation équilibrée et une bonne hydratation. Il faut éviter l'exposition à des températures extrêmes ou à des variations importantes de température et la déshydratation (vomissement, diarrhée). Les efforts trop intenses liés à la pratique de sports extrêmes et d'endurance sont à proscrire. Pour assurer un apport suffisant en oxygène, il est aussi recommandé aux patients d'éviter les pièces mal aérées et les séjours à plus de 1 500 mètres d'altitude où l'oxygène se raréfie. Les drépanocytaires doivent en outre porter des vêtements amples ne coupant pas la circulation sanguine et éviter la consommation d'excitants (alcool, tabac, produits illicites).

Il est également important d'apprendre à la famille à être attentive à la fièvre, aux changements de comportement de leur enfant (irritabilité, pleurs incessants...) et aux signes d'anémie devant les amener à consulter.

## 2. Suivi

D'immenses progrès ont été réalisés ces dernières années grâce à la création de centres de référence et de compétence dédiés. Un suivi médical régulier permet d'évaluer l'évolution de la maladie et les atteintes d'organes. Une échographie cérébrale (Doppler transcrânien) est régulièrement réalisée pour suivre les flux sanguins dans les artères du cerveau. Des flux trop rapides indiquent un risque d'AVC et entraînent la mise en place d'un programme transfusionnel de prévention.

### Les recommandations de l'HAS - PNDS (2010) (25) :

Les visites médicales durant les 2 premières années doivent suivre le calendrier vaccinal. Au-delà, selon les possibilités, un rythme trimestriel est recommandé. Il est recommandé, une fois par an, un bilan qui peut être fait en hôpital de jour pour dépister et traiter précocement certaines complications spécifiques de la maladie. Son contenu varie selon l'âge de l'enfant et le contexte clinique. Le bilan annuel peut comprendre :

- Un bilan biologique : hémogramme, numération des réticulocytes, dosage de l'hémoglobine fœtale, fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, calcémie, phosphorémie, ionogramme sanguin, bilan hépatique (transaminases, gamma glutamyl transférase (GGT), bilirubine totale et conjuguée), sérologie érythrovirus (parvovirus B19) jusqu'à positivation, dosage des anticorps anti-HbS pour vérifier l'efficacité de la vaccination, microalbuminurie ;
- Une recherche d'agglutinines irrégulières, des sérologies VIH et VHC pour les enfants ayant un antécédent transfusionnel (le bilan annuel permet une réévaluation du dossier transfusionnel) ;
- À partir de 12-18 mois : une échographie-Doppler transcrânienne ;

- À partir de 3 ans : une échographie abdominale, une radiographie de thorax ;
- À partir de 6 ans : une radiographie de bassin initiale, à répéter en fonction de la clinique, une échographie cardiaque avec mesure des pressions artérielles pulmonaires ;
- À partir de 6 ans chez les enfants SC et 10 ans chez les enfants SS : un bilan ophtalmologique avec un ophtalmologiste expert en pathologie rétinienne qui posera l'indication d'une éventuelle angiographie rétinienne ;
- À partir de 6 ans, épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) à répéter en fonction de la clinique.

### 3. Traitement (25 ; 26 ; 27)

Afin de prévenir l'anémie, un supplément en acide folique est prescrit pour renforcer la production des globules rouges. La transfusion sanguine est un outil important dans la prise en charge des patients drépanocytaires. Elle consiste à transfuser le malade avec le sang d'un donneur sain compatible, permettant ainsi de rétablir un taux acceptable de globules rouges en cas d'anémie aggravée et de « diluer » les globules rouges falciformes avec des globules rouges normaux.

Les transfusions réduisent notamment le risque d'AVC. Cependant, les transfusions répétées peuvent entraîner une allo immunisation érythrocytaire : le système immunitaire du malade se met à réagir contre le sang du donneur, considéré comme étranger. L'effet bénéfique de la transfusion (et des transfusions futures) est alors compromis. Ce phénomène se produit surtout lorsque les malades et les donneurs sont d'ethnies différentes, situation fréquente en France.

Sur le plan infectieux, la prophylaxie consiste à administrer préventivement des antibiotiques à partir de l'âge 2 mois jusqu'à l'âge de 5 ans au moins, et à renforcer le programme vaccinal, tout particulièrement chez les nourrissons et les jeunes enfants.

L'hydroxycarbamide (ou hydroxyurée) peut être prescrite chez l'enfant de plus de 2 ans afin de diminuer l'occurrence des crises vaso-occlusives en cas de survenue de plus de 3 crises vaso-occlusives ayant nécessité une hospitalisation et/ou plus de 3 crises hyperalgiques par an et/ou l'existence de plus de 2 syndromes thoraciques aigus. Ce médicament agit à plusieurs niveaux dans la prévention des vaso-occlusions. Il permet notamment d'augmenter la production de l'hémoglobine fœtale exempte de mutation et présente en faible concentration chez l'adulte puis réduit la polymérisation de l'hémoglobine S. Ce traitement a permis de

grandement améliorer la qualité de vie des patients drépanocytaires. Cependant son efficacité peut diminuer avec l'âge et tous les adultes n'y répondent pas. Par ailleurs, l'hydroxycarbamide peut conduire à des problèmes (réversibles) de fertilité chez les hommes.

En cas de crise vaso-occlusive établie, l'antalgie a un rôle primordial avec parfois nécessité d'hospitalisation et de palier 3 (Morphine).

En cas de complications graves, des échanges transfusionnels, aussi appelés échanges érythrocytaires, peuvent être mis en place : le sang du malade est partiellement « remplacé » par celui d'un donneur sain notamment en cas de taux plasmatique d'hémoglobine  $> 9$  g/dl et/ou de défaillance viscérale. Il existe deux méthodes d'échanges transfusionnels : manuel ou automatisé et différents protocoles existent selon les centres.

L'échange automatisé de globules rouges présente l'avantage d'atteindre et de maintenir plus efficacement et plus rapidement les objectifs d'HbS au niveau déterminé tout en préservant le plasma. Il permet également de travailler en isovolémie avec une substitution simultanée (flux continu) permettant une bonne tolérance hémodynamique. Toutefois, cette méthode nécessite davantage de ressources : équipement avec séparateur de cellules, personnel qualifié, utilisation de produits sanguins et peut nécessiter l'utilisation d'un cathéter veineux central.

L'échange manuel de globules rouges est également couramment utilisé dans de nombreux centres. Cette méthode a l'avantage d'utiliser moins de ressources, mais la capacité à atteindre l'objectif de fraction d'HbS et la capacité à contrôler la surcharge en fer sont plus variables. L'inconvénient est qu'il n'existe pas de méthode standardisée pour l'échange transfusionnel manuel (28 ; 29).

Le seul traitement curatif actuel est la greffe de moelle osseuse proposée dans les cas les plus sévères avec nécessité d'un donneur compatible. Ce traitement est très lourd et couteux mais permet d'offrir 95% de succès avec un donneur compatible dans 70% des cas. En France, une vingtaine de patients bénéficient d'une telle greffe chaque année (30).

Enfin, depuis 2016, les perspectives de guérison reposent sur les études de thérapie génique. Cette approche vise à s'amender de la lourdeur des greffes de moelle osseuse et la difficulté à trouver des donneurs compatibles. Il s'agirait de « greffer » un gène sain de la bêta-globine dans les cellules souches hématopoïétiques des malades drépanocytaires. Des essais encourageants ont été réalisés sur des modèles animaux de la maladie. Des essais cliniques ont été conduits en France comme à l'étranger, avec des résultats encourageants. Une cinquantaine de patients dans le monde sont aujourd'hui inclus dans des protocoles de ce type (31 ; 32)

Ainsi, les progrès dans la prise en charge de la maladie ont permis d'accroître significativement l'espérance de vie moyenne des personnes atteintes de drépanocytose : elle est aujourd'hui de plus de 40 ans alors qu'elle était inférieure à 20 ans avant les années 1980 (33 ; 34).

Cependant, il reste encore beaucoup à faire pour améliorer le quotidien et l'espérance de vie des malades. En effet, l'enjeu pour les années à venir est de réduire cette morbidité afin d'améliorer la qualité de vie et de prévenir les maladies chroniques qui surviennent majoritairement chez l'adulte (35).

Le travail de cette thèse a pour but de réaliser un état des lieux de la prise en charge des patients drépanocytaires sévères hospitalisés en Réanimation Pédiatrique Polyvalente au CHU de Strasbourg en analysant les caractéristiques de cette population, les pratiques cliniques et leur mise en œuvre ainsi que l'évolution de ces patients.

## **II. Matériel et méthodes**

### **A. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective et monocentrique.

### **B. Objectif de l'étude**

#### **1. Objectif primaire**

L'objectif primaire de l'étude est de réaliser un état des lieux en analysant les caractéristiques générales des patients drépanocytaires graves hospitalisés en réanimation pédiatrique au CHU Strasbourg au cours des dix dernières années.

#### **2. Objectif secondaire**

L'objectif secondaire de l'étude est d'analyser si il existe des facteurs prédictifs de sévérité, puis de comparer l'échange transfusionnel manuel et l'échange transfusionnel automatisé parmi tous les patients ayant bénéficié d'un échange transfusionnel ainsi que dans le sous-groupe « syndrome thoracique aigu » : délai de mise en place, efficacité thérapeutique et impact sur la durée d'hospitalisation.

### **C. Population d'étude**

Nous avons inclus tous les patients atteints de drépanocytose de la naissance à 18 ans révolus et hospitalisés en réanimation pédiatrique au CHU de Strasbourg entre 01/01/2012 et 31/12/2022. Les patients ont été exclus en cas d'hospitalisation programmée pré ou post opératoire.

## **D. Recueil des données**

Les données ont été collectées à partir du dossier médical informatique et/ou papier de chaque patient et ont été traitées sur un dossier Excel protégé, anonymisé, en application de la charte d'utilisation des systèmes d'information des HUS et de la note d'information relative à la mise en œuvre et à l'exploitation de bases de données non gérées par le CRIH.

Un document de non-opposition à l'utilisation des données est fourni à chaque titulaire de l'autorité parentale lors de l'admission de leur enfant en réanimation pédiatrique.

Les données descriptives recueillies chez ces patients concernaient les données démographiques : âge, poids, sexe, antécédents personnels, le suivi et le traitement dans le cadre de la drépanocytose. Nous avons également relevé les données en lien direct avec leur hospitalisation : motif et durée d'hospitalisation, bilan biologique à l'admission puis après traitement ainsi que les traitements symptomatiques et curatifs mis en place.

## **E. Analyses statistiques**

### **1. Analyse descriptive de la population**

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse descriptive de la population des patients drépanocytaires graves au cours des dix dernières années. Les variables quantitatives sont résumées par la médiane et l'intervalle interquartile tandis que les variables qualitatives sont résumées par la fréquence d'observation associée au pourcentage.

### **2. Facteurs prédictifs**

Dans un deuxième temps, ayant un nombre de variables supérieures au nombre de patients, une analyse multivariable à l'aide d'une régression de type LASSO a été mise en œuvre. En effet, cette méthode permet de pénaliser certains coefficients et de sélectionner le(s) facteur(s) prédictif(s) le(s) plus associé(s) aux critères suivants :

- Score PELOD,
- Score PRIMS,
- Durée d'hospitalisation en réanimation,
- Durée d'hospitalisation totale,
- Durée de ventilation,
- Mise en place d'une ventilation (IOT / VNI / LHD),
- Moyen de ventilation : air ambiant, lunettes simples ou ventilation lourde,
- Recevoir un échange transfusionnel.

Pour chaque facteur prédictif retrouvé, nous avons indiqué le coefficient associé après pénalisation. Un modèle logistique a été utilisé pour les critères binaires, un modèle multinomial pour les critères catégoriels et un modèle de Poisson pour les critères discrets. D'autre part, le paramètre de pénalisation a été obtenu à l'aide d'une validation croisée à l'aide de 10 blocs afin de réduire le risque de surajustement.

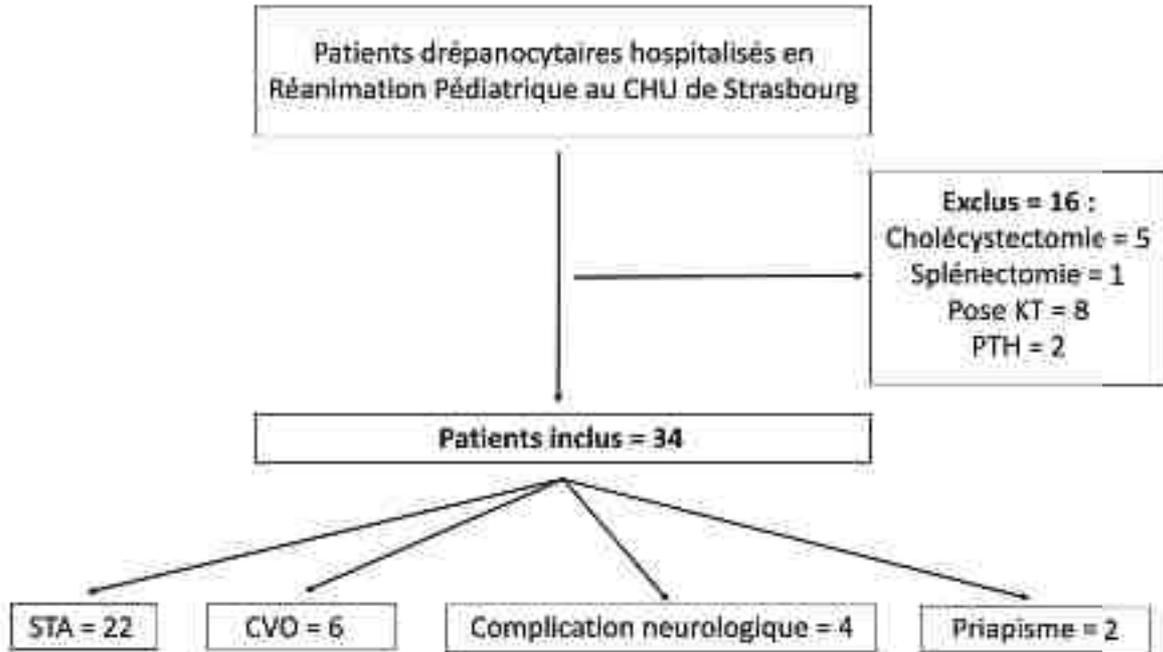
### **3. Analyse en sous-groupe**

Enfin, dans un troisième temps, une analyse en sous-groupe a été effectuée sur les données des patients recevant un échange transfusionnel tous motifs d'hospitalisation confondus puis parmi les patients hospitalisés pour STA. Un patient hospitalisé pour STA ayant bénéficié d'un échange manuel puis automatisé à la suite a été exclu de l'analyse.

Néanmoins, aucun test statistique n'a été réalisé. En effet, n'ayant à notre disposition que de faibles effectifs avec un déséquilibre numérique important, il n'était pas possible d'employer des tests statistiques sans risque d'erreur. C'est pourquoi, seule une analyse descriptive a été réalisée.

### III. Résultats

#### A. Diagramme de flux



#### B. Caractéristiques démographiques de la population

Trente-quatre patients ont été inclus dont 15 filles (44,1%) et 19 garçons (55,9%) d'âge médian 7 ans. Chaque séjour hospitalier comptait pour un patient. Tous les patients avaient une forme drépanocytaire hétérozygote SS sauf un patient avec une forme hétérozygote composite (S $\beta$ 0). Enfin, 7 patients (20,6%) avaient un antécédent notable dont 3 (8,8%) en lien direct avec la drépanocytose (cholécystectomie et/ou splénectomie).

**Table 1. Caractéristiques démographiques de la population**

Variable	n = 34
Sexe	
• Féminin	<b>15 (44.1)</b>
• Masculin	<b>19 (55.9)</b>
Age (année)	<b>7.0 [4.3 – 11.5]</b>
Poids (kg)	<b>23.0 [18.0 – 30.8]</b>
Type drépanocytose	
• S $\beta$ 0	<b>1 (2.9)</b>
• SS	<b>33 (97.1)</b>
Antécédents	
• AVC néonatal	<b>2 (5.9)</b>
• Cholécystectomie seule	<b>2 (5.9)</b>
• Cholécystectomie et splénectomie	<b>1 (2.9)</b>
• Rectocolite hémorragique	<b>1 (2.9)</b>
• Tuberculose pulmonaire	<b>1 (2.9)</b>

Les données sont présentées sous forme de nombre (%), nombre/nombre total (%) si nombre total différent de 34, ou médiane [intervalle interquartile]. La somme des pourcentages peut ne pas être égale à 100 en raison des arrondis.

### C. Caractéristiques liées à l'hospitalisation

Parmi les trente-quatre patients :

- 24 avaient déjà présenté un épisode de CVO (70,6%) et 10 patients (29,4%) avaient déjà été hospitalisés pour un STA.
- 25 patients (73,5%) avaient un suivi clinique et paraclinique récent.
- 25 patients (73,5%) bénéficiaient d'une prophylaxie par oracilline.
- 14 (41,2%) étaient traité par siklos.

L'hémoglobine de base des patients hospitalisés était à 8,4 g/dL [8.0 – 9.0].

Le principal motif d'admission en réanimation était le STA : 22 patients soit 64,7%.

Parmi ces 22 patients, seulement 2 ont consulté pour un tableau de STA d'emblée, les 20 autres patients avaient été hospitalisés en service conventionnel pour CVO.

Le délai médian de survenue du STA au cours de l'hospitalisation pour ces patients était de 3 jours.

En cas de CVO (6 soit 17,6%), la localisation préférentielle était abdominale (7/26 soit 26,9%) ou au niveau des membres (7/26 soit 26,9%).

Les scores de risque de mortalité PRISM/PELOD (cf annexe) étaient faibles.

**Table 2. Caractéristiques liées à l'hospitalisation**

Variable	n =34
Antécédents drépanocytaires	
• CVO	<b>24 (70.6)</b>
• STA	<b>10 (29.4)</b>
Suivi récent par DTC	<b>25 (73.5)</b>
Thérapeutiques	
• Oracilline	<b>25 (73.5)</b>
• Siklos folique	<b>14 (41.2)</b>
• Acide folique	<b>26 (76.5)</b>
Hémoglobine de base (g/dL)	<b>8.4 [8.0 – 9.0]</b>
Motif d'admission en réanimation	
• STA	<b>22 (64.7)</b>
• CVO	<b>6 (17,6)</b>
• Complication neurologique	<b>4 (11,8)</b>
• Priapisme	<b>2 (5,9)</b>
Type CVO à l'admission (pour CVO ou STA)	
• Membres	<b>7/26 (26.9)</b>
• Abdominale	<b>7/26 (26.9)</b>
• Thoracique	<b>3/26 (11.5)</b>
• Abdominale + thoracique	<b>4/26 (15.4)</b>
• Dorsale	<b>4/26 (15.4)</b>
• Lombaire	<b>1/26 (3.8)</b>
Délai STA (jours)	<b>3.0 [1.3 – 4.0]</b>
Scores	
• PRISM	<b>1.5 [0.0 – 6.7]</b>
• PELOD	<b>1.0 [0.0 – 1.0]</b>

Les données sont présentées sous forme de nombre (%), nombre/nombre total (%) si nombre total différent de 34, ou médiane [intervalle interquartile]. La somme des pourcentages peut ne pas être égale à 100 en raison des arrondis.

## **D. Caractéristiques liées à la prise en charge thérapeutique**

Les patients étaient hospitalisés en réanimation entre 1 et 4 jours avec une durée totale d'hospitalisation de 5 à 10 jours dont 2 décès rapportés suites à des complications neurologiques : hémorragie méningée et CVO cérébrale à l'origine d'une anoxo-ischémie avec HTIC sévérissime.

La durée médiane de séjour en réanimation en cas d'hospitalisation pour STA était de 2 jours pour une durée médiane totale d'hospitalisation de 8 jours.

S'agissant des patients hospitalisés dans un contexte de CVO, les durées médianes de séjour en réanimation puis totale étaient de 3 et 8 jours respectivement,

S'agissant des patients hospitalisés en contexte de priapisme, les durées médianes de séjour en réanimation puis totale étaient de 2 et 4,5 jours respectivement,

Enfin pour les patients hospitalisés en contexte de complication neurologique, les durées médianes de séjour en réanimation puis totale étaient de 2 et 8 jours respectivement dont 2 décès.

Concernant la prise en charge thérapeutique, parmi les 34 patients, 26 d'entre eux (76%) ont nécessité une ventilation d'une durée de 2 à 4 jours. Tous ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste avec utilisation majoritaire de C3G (28 patients soit 82,4%) sans aucune identification de germe bactérien à postériori et la présence de fièvre chez seulement 25 (73,5%) d'entre eux.

Ils ont également tous bénéficié d'une antalgie dont 12 (35,3%) avec des paliers 3 (morphiniques). On note une faible utilisation des AINS (8 patients soit 12,5%) et en majorité, un mode d'analgésie discontinu (19 patients soit 57,6%).

Enfin, 26 patients (76,5%) ont nécessité une transfusion de CGR avec la posologie de 10mL/kg dont 14 associés à un échange érythrocytaire mais 4 avec une transfusion post échange. Cinq patients ont bénéficié d'un échange érythrocytaire seul. Le délai médian de réalisation de l'échange transfusionnel était de 2,5 jours.

La diminution médiane d'HbS, toute prise en charge confondue était de 55,3%. Pour les patients ayant bénéficié d'une transfusion seule, le pourcentage de diminution médian d'HbS était de 31,5%, pour un échange seul de 58,5% et pour un échange associé à une transfusion de 78,3%.

Parmi les patients ayant bénéficié d'un échange seul :

- 1 patient était hospitalisé pour STA avec une Hb à l'admission en réanimation à 8,7 g/dL;
- 2 patients étaient hospitalisés pour CVO avec une Hb à l'admission en réanimation à 10,3 et 9,7 g/dL respectivement ;
- 2 patients étaient hospitalisés pour complication neurologique avec une Hb à l'admission en réanimation à 10,8 et 8,1 g/dL respectivement.

Parmi les patients ayant bénéficié d'un échange associé à une transfusion post-échange :

- 4 patients hospitalisés pour STA avec une Hb à l'admission en réanimation à 6,8 ; 8,5 ; 8,1 et 7 g/dL respectivement.

Il y a eu une majorité d'échange automatisé (12/19 soit 63,2%) avec une posologie médiane de 30 mL/kg.

**Table 3. Caractéristiques liées à la prise en charge thérapeutique**

<b>Variabes</b>	<b>n = 34</b>
Durée hospitalisation réa (jours)	2.0 [1.0 – 4.0]
• STA	2.0 [1.0 – 4.0]
• CVO	3.0 [2.3 – 3.8]
• Priapisme	2.0 [1.5 – 2.5]
• Complications neurologiques	2.0 [1.8 – 3.8]
Durée hospitalisation totale (jours)	8.0 [5.0 – 10.0]
• STA	8.0 [7.0 – 10.0]
• CVO	8.0 [5.0 – 8.8]
• Priapisme	4.5 [3.8 – 5.3]
• Complication neurologique	8.0 [1.8 – 14.0]
Décès	2 (5.9)
Durée ventilation (jours)	4.0 [2.0 – 4.0]
Ventilation	
• Air ambiant	8 (23.5)
• Lunettes simples	7 (20.6)
• Lunettes à haut débit	7 (20.6)
• Ventilation non invasive	9 (26.5)
• Intubation oro-trachéale	3 (8.8)
Leucocytes à l'admission en réanimation (G/L)	17.0 [13.5 – 23.2]
Fièvre	25 (73.5)
CRP max (mg/L)	147.0 [93.8 – 181.0]
Germe identifié	
• Adénovirus + entérovirus + rhinovirus	1 (2.9)
• Parainfluenzae + VRS	1 (2.9)
• Rhinovirus seul	2 (5.9)
• Aucun	30 (88.2)
Thérapeutiques – antibiotiques	
• C3G	28 (82.4)
• Macrolide	15 (44.1)
• Aminoside	10 (29.4)
• Glycopeptide	5 (14.7)
• Nitroimidazole	2 (5.9)
• Rifamycine	1 (2.9)
• Spiramycine	2 (5.9)

Les données sont présentées sous forme de nombre (%), nombre/nombre total (%) si nombre total différent de 34, ou médiane [intervalle interquartile]. La somme des pourcentages peut ne pas être égale à 100 en raison des arrondis.

**Table 3. Caractéristiques liées à la prise en charge thérapeutique - Suite**

Variables	n = 34
Thérapeutiques – antalgiques	
• Paracétamol	33 (97,1)
• AINS	8 (23.5)
• Nalbuphine	14 (41,2)
• Morphine	12 (35.3)
• Kétamine	1 (2.9)
Mode administration antalgiques	
• Continu	14/33 (42.4)
• Discontinu	19/33 (57.6)
Transfusion	26 (76.5)
Temporalité de la transfusion si transfusion + échange	14 (41.1)
• Pré échange plasmatique	9/14 (64.3)
• Post échange plasmatique	4/14 (28.6)
• Pré + post échange plasmatique	1/14 (7.1)
• Posologie (mL/kg)	10.0 [10.0 – 10.0]
Échange érythrocytaire	19 (55.9)
• Manuel	6/19 (31.6)
• Automatisé	12/19 (63.2)
• Manuel puis automatisé	1/19 (5.3)
• Délai avant échange (jours)	2.5 [1.0 – 6.8]
• Posologie (mL/kg)	30.0 [15.00 – 37.5]
○ Posologie mL/kg si échange automatisé	30.0 [25 – 40.0]
○ Posologie (mL/kg) si échange manuel	15 [10.0 – 17.5]
Evolution de l'hémoglobine	
• Hb à l'admission en réanimation (g/dL)	7.8 [6.8 – 8.4]
• HBs à l'admission en réanimation (%)	77.5 [66.0 – 82.9]
• HbF à l'admission en réanimation (%)	7.2 [4.4 – 11.4]
• Hb post échange et/ou transfusion (g/dL)	9.6 [8.6 – 10.7]
• HbS post échange/transfusion (%)	31.5 [17.4 – 45.3]
• % de diminution d'HbS post échange/transfusion	55.3 [35.7 – 78.8]
○ % de diminution d'Hbs si transfusion seule	31.5 [28.2 – 35.4]
○ % de diminution d'Hbs si échange transfusionnel seul	58.5 [56.9 – 60.2]
○ % de diminution d'Hbs si transfusion et échange transfusionnel associés	78.3 [44.3 – 80.8]

Les données sont présentées sous forme de nombre (%), nombre/nombre total (%) si nombre total différent de 34, ou médiane [intervalle interquartile]. La somme des pourcentages peut ne pas être égale à 100 en raison des arrondis.

## E. Facteurs prédictifs

L'analyse multivariable à l'aide d'une régression de LASSO ne retrouvait aucun facteur prédictif pour le score PELOD, pour les durées d'hospitalisation en réanimation, totale et de ventilation, ainsi que pour les échanges transfusionnels.

Pour les autres critères, on retrouvait :

- Recevoir une ventilation lourde :
  - Antécédent de cholécystectomie + splénectomie ( $-1.49$ ),
  - Absence de traitement par oracilline ( $-1.20$ ), par C3G ( $-8.44e-01$ ), ou aminosides ( $-7.14e-01$ ),
  - Être hospitalisé en réanimation pour une CVO ( $-2.29e-01$ ),
  - Hyperleucocytose ( $7.38e-02$ ),
  - Absence de germe identifié ( $-1.56e-01$ ),
  - Antalgie continue ( $3.35e-01$ ).
- Moyen de ventilation :
  - Globules blancs (G/L) ( $-1.33e-17$ ).
- Echange transfusionnel :
  - Antécédent de cholécystectomie ( $0.14$ ),
  - Motif d'hospitalisation CVO ( $-0.43$ ),
  - Délai STA ( $0.05$ ),
  - Ne pas avoir de fièvre ( $-0.46$ ),
  - Ne pas recevoir d'AINS ( $0.06$ ),
  - Hémoglobine à l'admission en réanimation ( $0.16$ ).

Nous retrouvons entre parenthèses, le coefficient de chaque facteur prédictif sélectionné. Des coefficients très faibles ne devraient néanmoins probablement pas être retenus.

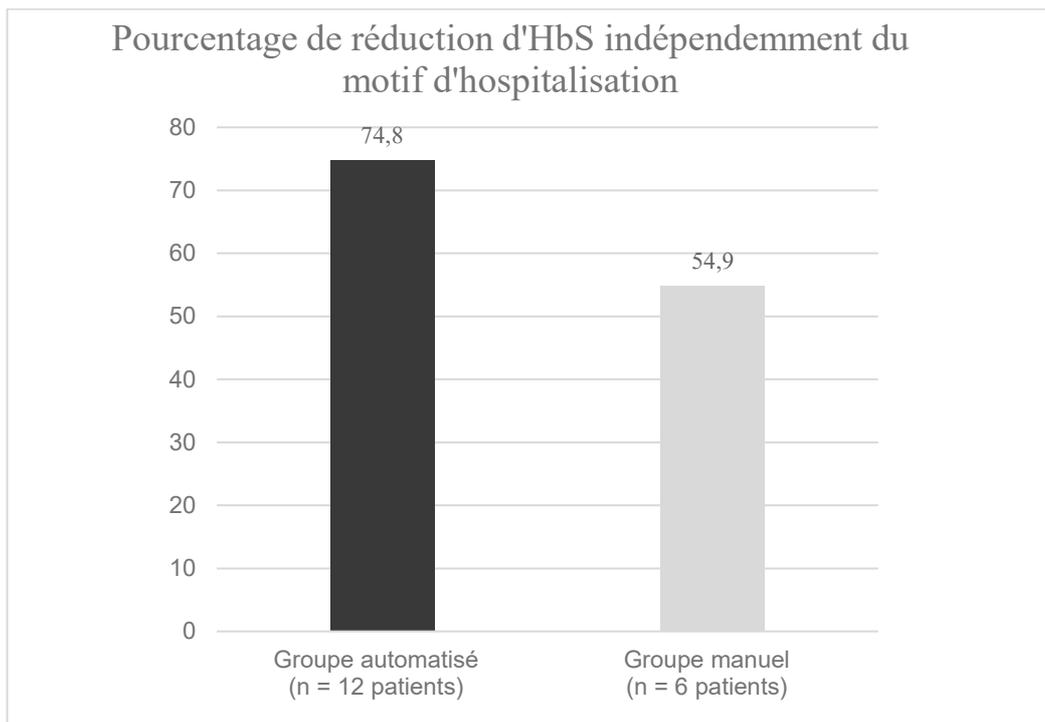
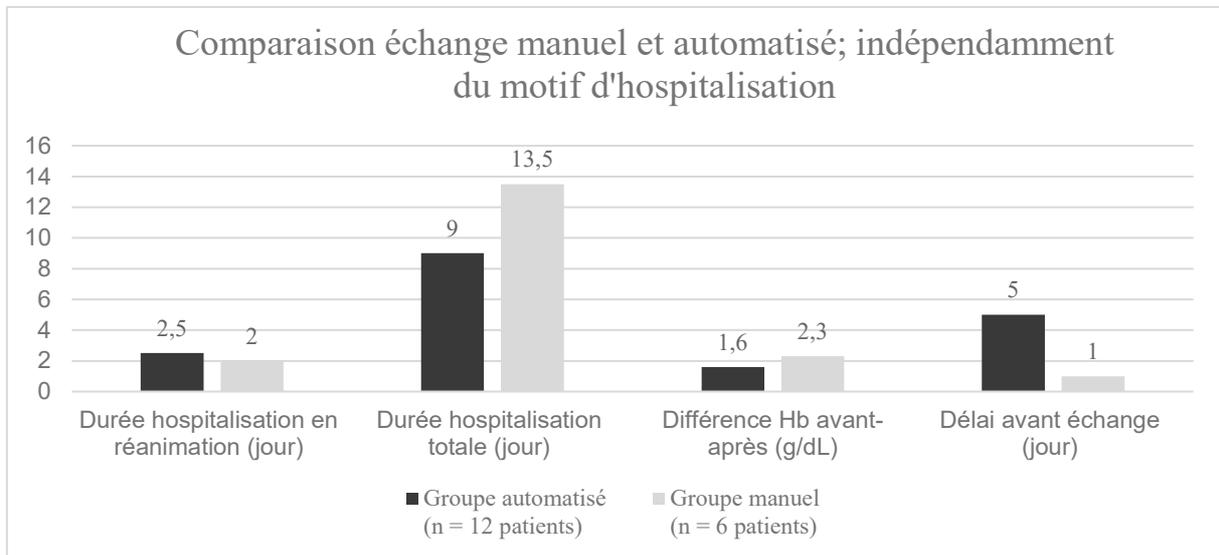
## **F. Analyse en sous-groupe**

### **1. Patients hospitalisés ayant bénéficié d'un échange transfusionnel indépendamment du motif d'hospitalisation**

Parmi les patients ayant bénéficié d'échanges transfusionnels, tout motif d'hospitalisation confondu, il semble que la durée d'hospitalisation en réanimation soit superposable : médiane de 2,5 jours pour le groupe échange automatisé contre 2 jours pour le groupe manuel. En revanche, la durée totale d'hospitalisation semble être plus importante chez les patients ayant bénéficié d'un échange transfusionnel manuel : médiane de 9 jours pour le groupe automatisé contre 13,5 jours pour le groupe manuel.

L'échange transfusionnel automatisé semble plus efficace sur le pourcentage de réduction d'HbS que l'échange transfusionnel manuel : médiane de 74,8 % contre 54,9% respectivement, mais plus long à mettre en place : médiane de 5 jours contre 1 jour respectivement.

### Histogramme 1 et 2. Comparaison entre échange transfusionnel manuel et automatisé indépendamment du motif d'hospitalisation

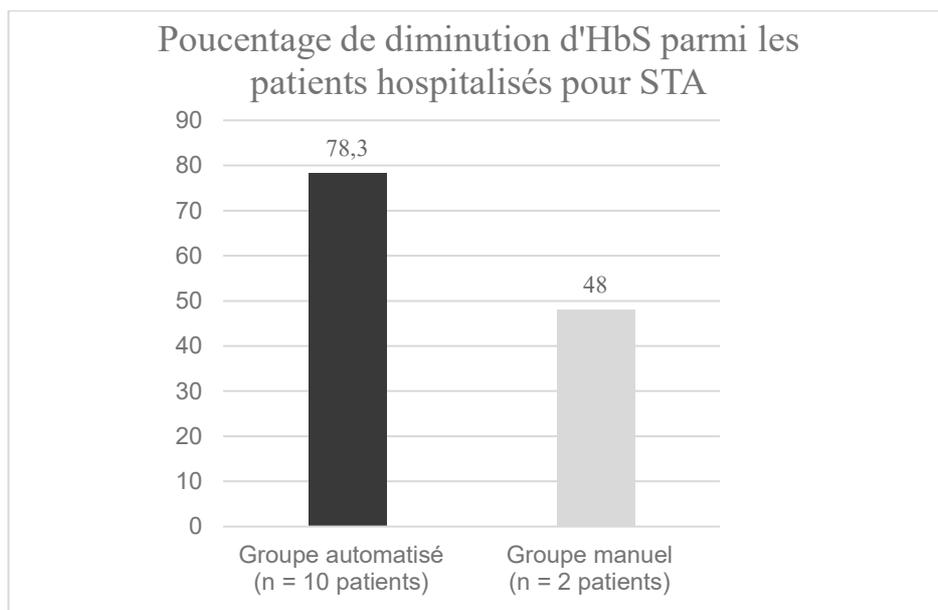
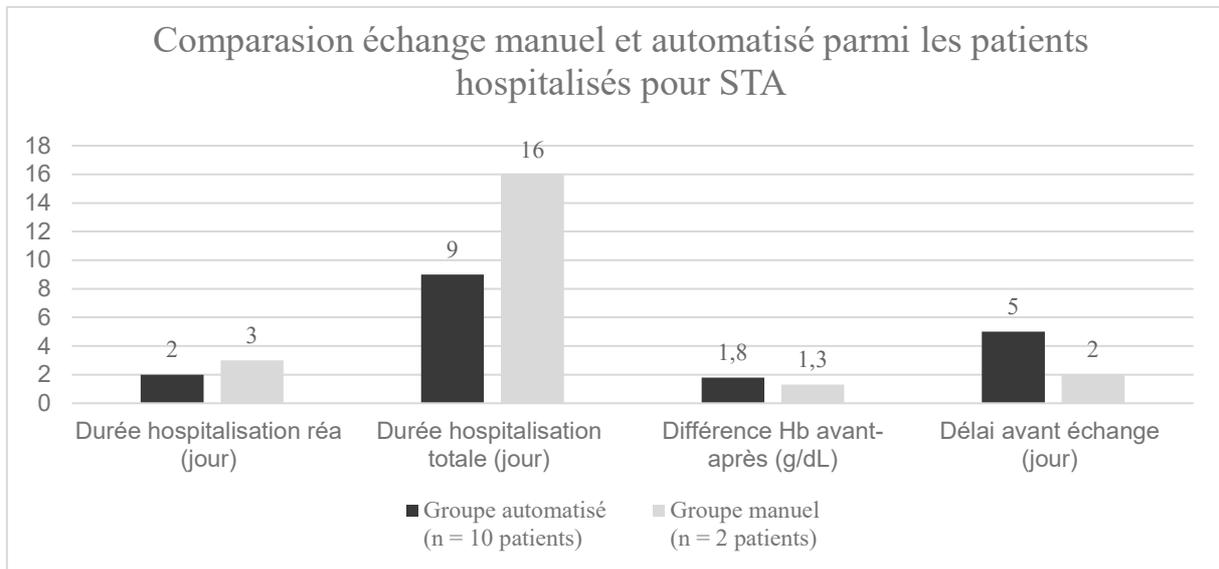


Les données sont présentées sous forme de médiane

## **2. Patients hospitalisés pour STA avec échange transfusionnel**

Parmi les patients hospitalisés pour STA, il semble également que les patients ayant bénéficié d'un échange transfusionnel automatisé aient une durée d'hospitalisation totale plus courte : médiane de 9 jours pour le groupe automatisé contre 16 jours pour le groupe manuel, sans réelle différence de durée d'hospitalisation en réanimation : médiane de 2 jours pour le groupe automatisé contre 3 jours pour le groupe manuel, avec une meilleure efficacité sur la diminution d'HbS : médiane de 78,3% pour le groupe automatisé contre 48% pour le groupe manuel malgré un délai plus long de mise en place : médiane de 5 jours pour le groupe automatisé contre 2 jours pour le groupe manuel.

### Histogrammes 3 et 4. Comparaison entre échange transfusionnel manuel et automatisé parmi les patients hospitalisés pour STA



Les données sont présentées sous forme de médiane [intervalle interquartile].

## IV. Discussion

Il s'agit d'un travail original car réalisé à notre connaissance pour la première fois au CHU de Strasbourg. Par ailleurs, la recherche bibliographique, ne retrouve que très peu d'études Françaises ou internationales s'intéressant à cette population de patients drépanocytaires sévères admis en réanimation pédiatrique. Il en est de même pour les études comparant l'échange manuel et automatisé en cas d'évènement aigu comme le STA.

La récente étude multicentrique rétrospective d'Ettinger et al. (35) portant sur les patients drépanocytaires admis dans des services de soins intensifs pédiatriques aux Etats-Unis relève une disparité de prise en charge et de mortalité selon les centres même si la mortalité globale reste faible (1,8% sur toute la cohorte et jusqu'à 10% dans certains centres). Dans notre cohorte, la mortalité est de 5,9%, mais nous ne parlons que des crises drépanocytaires sévères.

Les 34 patients de notre étude présentent des caractéristiques démographiques similaires à celles des cohortes existantes avec un sex ratio équilibré et un âge médian de 7 ans. La fréquence de survenue des évènements à type de CVO et de STA est plus importante chez les patients âgés de moins de 10 ans (36).

Des études précédentes (37 ; 38) rapportent que le motif principal d'hospitalisation en service de réanimation est le STA, coïncidant avec notre étude (22 patients sur 34) et que la durée d'hospitalisation moyenne totale était de 9,4 jours pour une médiane à 8 jours dans notre étude.

Enfin, la plupart des STA surviennent au décours d'une CVO avec un délai de 1 à 3 jours, délai retrouvé pour notre population (23).

Dans l'effectif de Bartram et al (38) incluant des patients de réanimation pédiatrique entre 2000 et 2008 et donc comparable à notre étude, 22% des patients avaient un antécédent de STA ; Castro et al (39) plutôt 29,2%, associant populations pédiatrique et adulte hospitalisées dans divers services dans les années 80 (pas nécessairement en réanimation). Dans notre étude, 10 patients sur 34 (29,4%) avaient un antécédent de STA, ce qui reste cohérent par rapport à la littérature.

Tous les patients ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste avec utilisation majoritaire de C3G et/ou macrolides selon les dernières recommandations HAS (40).

Concernant la prise en charge antalgique, Buchanan et al (41) ont suggéré que le choix des opioïdes pour le traitement des épisodes de CVO pouvait avoir un impact sur le développement du STA : les patients recevant de la Nalbuphine étant moins susceptibles de développer un STA. Cependant, les résultats n'étaient pas significatifs après ajustement sur le mode de délivrance de l'analgésie en continue. Malgré des coefficients très faibles ne pouvant être retenus dans notre étude, l'analgésie continue semblait être associée à une ventilation lourde. Une étude prospective serait essentielle pour comparer l'efficacité du contrôle de la douleur et l'influence sur le développement d'un STA en fonction de la molécule et du mode d'administration.

Parmi les 34 patients, 26 ont bénéficié d'une ventilation dont 9 à l'aide d'une VNI. Ces 9 patients étaient hospitalisés pour STA. Heilbronner et al (42) ont étudié la mise place de la VNI chez ces patients, comme traitement de première ligne : 67% des patients ont eu une évolution favorable sans transfusion ni échange transfusionnel mais les patients non transfusés avaient une Hb médiane à l'admission à 9g/dL contre 7,3g/dL pour le groupe transfusé. Des études complémentaires permettraient d'identifier précocement les patients à risque d'évolution défavorable pour lesquels le traitement repose sur la transfusion [+/-] l'échange transfusionnel, sous forme de score par exemple, ce qui avait été essayé chez les adultes (43).

Enfin, 19 patients ont bénéficié d'un échange transfusionnel dans notre étude dont 1 en contexte de priapisme : échange automatisé, 2 pour cause neurologique : échanges manuels, 3 en contexte de CVO hyperalgique : 2 manuels et 1 automatisé et 13 pour STA : 2 échanges manuels, 10 automatisés et un patient a bénéficié des 2 techniques consécutivement. Parmi les patients hospitalisés pour STA, 8 ont été transfusés avant échange et les 5 autres patients présentaient une Hb à l'admission en réanimation à 6,8 ; 7 ; 8,2 ; 8,5 et 8,7 g/dL respectivement dont 2 sous lunettes simples et 3 sous VNI.

Pour rappel, selon les dernières recommandations HAS 2005 (40), la transfusion sanguine simple ou ponctuelle est recommandée :

- En cas d'anémie aiguë, définie par une diminution de 20 % du taux plasmatique d'hémoglobine de base, surtout quand l'anémie est mal tolérée ;
- En cas de syndrome thoracique aigu avec un taux plasmatique d'hémoglobine < 9 g/dl et s'il n'existe pas de défaillance viscérale associée (la transfusion doit être lente, par exemple 2 à 3 ml/kg/h).

L'échange transfusionnel est recommandé en cas :

- D'accident vasculaire cérébral, pour obtenir un taux d'HbS < 30 % ;
- De syndrome thoracique aigu avec un taux plasmatique d'hémoglobine > 9 g/dl et/ou s'il existe une défaillance viscérale associée ;
- De crise douloureuse hyperalgique résistante à la morphine ;
- De priapisme résistant au drainage et à l'injection d'étiléfrine.

Ainsi, parmi les 13 échanges transfusionnels, 5 patients avaient des critères de transfusion en première intention et aurait peut-être pu surseoir à un échange transfusionnel. Rappelons que l'échange transfusionnel n'est pas dénué de risque. Il nécessite une à deux voies veineuses de bon calibre, voir centrales, exposant à des problématiques de voie d'abord. L'échange transfusionnel expose le patient à un plus grand nombre d'unités de sang avec un risque d'allo-immunisation compliquant les transfusions futures et d'hypovolémie, surtout pour l'échange manuel. En effet, nous pouvons échanger jusqu'à 50mL/kg quand la volémie totale d'un patient pédiatrique est de 80 mL/kg. Nous citerons également le risque infectieux viral et le risque de surcharge en fer au long cours.

Pour finir, il y a eu 12 échanges transfusionnels automatisés pour 6 manuels avec une posologie moyenne de 30mL/kg, toutes causes confondues. Malheureusement, il n'existe pas de protocole standardisé national pour ces derniers.

Le protocole de l'unité de Réanimation pédiatrique et Néonatale de l'hôpital Kremlin Bicêtre vise à obtenir un taux d'HbS arbitrairement fixé < 30-40 %, sans majorer l'hyperviscosité sanguine (l'hématocrite doit rester < à 35 % et Hb < 10 g/dl). Pour le STA l'indication d'échange en urgence est posée s'il n'y a pas d'amélioration par la transfusion

simple et un traitement symptomatique incluant la VNI. Les échanges transfusionnels indiqués en urgence mais qui ne menacent pas le pronostic vital sont réalisés en unité thérapeutique transfusionnelle aux heures ouvrables. Les échanges en urgence qui menacent le pronostic vital sont réalisés dans le service de réanimation de manière manuelle avec une déplétion totale de 50 ml/kg.

Le protocole de l'hôpital de Créteil réalise des échanges de 15 à 20 mL/kg selon si l'Hb est inférieure ou supérieure à 9g/dL respectivement.

Dans notre étude, la déplétion médiane concernant les échanges manuels était de 15mL/kg avec un pourcentage de diminution d'HbS de 54,9 %. Deux patients gardaient une HbS > 40% post échange manuel (44 et 46%). Cette part de la prise en charge thérapeutique mériterait également des études prospectives complémentaires afin de mettre en place un protocole d'échange manuel uniformisé sur le territoire national.

Notre travail présente bien-sûr des limites. En effet, il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique avec un faible effectif. Toutefois, les principales complications pédiatriques dans le cadre de la drépanocytose sont représentées par notre population. De plus, aucune donnée recueillie n'était manquante.

Il semble en tous cas nécessaire de proposer un travail prospectif national concernant la prise en charge de ces patients drépanocytaires sévères admis en soins critiques pédiatriques notamment afin d'uniformiser les protocoles de prise en charge de ces patients si fragiles, malgré un très probable effet centre qu'il faudra prendre en compte.

## V. Conclusion

Ainsi la drépanocytose, première maladie génétique en France, touche environ 11000 personnes actuellement. Même si la mortalité pédiatrique a quasiment disparu, la maladie est encore grevée d'une morbidité importante notamment à l'âge adulte. C'est pourquoi la prise en charge de ces patients doit être la plus optimale et efficace possible.

Notre étude observationnelle monocentrique et rétrospective visait à effectuer un état des lieux de la prise en charge des patients drépanocytaires sévères hospitalisés en Réanimation Pédiatrique Polyvalente à Strasbourg entre 2012 et 2022. Nous avons pu inclure 34 patients dont 15 filles (44,1%) et 19 garçons (55,9%) d'âge médian 7 ans. Le principal motif d'admission en réanimation était le syndrome thoracique aigu (22 patients, 64,7%).

Parmi les 34 patients, 26 d'entre eux (76%) ont nécessité une ventilation, tous ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste et d'une antalgie adaptée. Vingt-six patients (76,5%) ont nécessité une transfusion de CGR, associée pour 14 d'entre eux à un échange transfusionnel. Cinq patients ont bénéficié d'un échange transfusionnel seul. Il y a eu une majorité d'échange automatisé (12/19 soit 63,2%). Les faibles effectifs de notre étude ne nous ont pas permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs de sévérité de la maladie.

La prise en charge des patients drépanocytaires sévères hospitalisés en Réanimation Pédiatrique à Strasbourg semble plutôt corrélée aux dernières recommandations HAS (2005). En effet, tous les patients ont bénéficié d'une antalgie adaptée, d'une antibiothérapie probabiliste en cas de syndrome infectieux et/ou d'un support ventilatoire si nécessaire.

En revanche, en cas de STA, l'utilisation de la transfusion sanguine en première intention avant l'indication d'échange transfusionnel, (si Hb < 9g/dl, et/ou en l'absence de défaillance d'organe), n'a pas toujours été appliquée.

L'utilisation d'un échange manuel à 2 reprises dans les tableaux de STA est discutable, d'autant que les études rapportent une plus grande efficacité des échanges automatisés.

Ainsi, la prise en charge de ces patients doit être optimale au vu des comorbidités existantes à l'âge adulte. Une recommandation formalisée d'experts concernant la prise en charge thérapeutique des patients drépanocytaires adultes et pédiatriques devrait être publiée au cours de l'automne 2023. Il serait intéressant de réaliser dans quelques années une étude similaire, prospective et si possible multicentrique, pour observer l'adhésion à ces nouvelles recommandations et l'optimisation de la qualité de prise en charge de ces patients.

VU

Strasbourg, le 24/08/2023

La présidente du jury de thèse

Professeure PAILLARD Catherine

VU et approuvé

Strasbourg, le 29 AOÛT 2023

Le doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILLA

## VI. Annexes

### Score PRISM (44)

Scoring systems for ICU and surgical patients:  
PRISM (Pediatric Risk of Mortality)

Systolic Blood Pressure (mmHg) <input type="text" value="0"/>	Diastolic Blood Pressure (mmHg) <input type="text" value="0"/>	Heart Rate (beats/min) <input type="text" value="0"/>
Respiratory Rate (breaths/min) <input type="text" value="0"/>	Pa O <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub> (mmHg) <input type="text" value="0"/>	Pa CO <sub>2</sub> (mmHg) <input type="text" value="0"/>
PT - PTT <input type="text" value="0"/>	Total Bilirubin <input type="text" value="0"/>	Calcium <input type="text" value="0"/>
Potassium (mEq/L) <input type="text" value="0"/>	Glucose <input type="text" value="0"/>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L) <input type="text" value="0"/>
Pupillary Reactivity <input type="text" value="0"/>	PRISM <input type="text" value="0"/>	Glasgow (Full) <input type="text" value="0"/>
	Clear <input type="text" value="0"/>	

(Data are collected during the first 24 hours after ICU admission)

### Score PELOD (45)

Scoring systems for ICU and surgical patients:  
Score PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction)

Systemic Acidosis <input type="text" value="0"/>	Neurology Score by Glasgow (Age) <input type="text" value="0"/>	Systemic Hypotension <input type="text" value="0"/>
Base Excess (mEq/L) <input type="text" value="0"/>	Brainstem Reflexes <input type="text" value="0"/>	Time to Rebreath <input type="text" value="0"/>
Systemic Hypertension <input type="text" value="0"/>	Hematology Hematocrit <input type="text" value="0"/>	Echo Recruits <input type="text" value="0"/>
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <input type="text" value="0"/>	Platelets <input type="text" value="0"/>	Serum Creatinine <input type="text" value="0"/>
PaCO <sub>2</sub> <input type="text" value="0"/>	PT/INR <input type="text" value="0"/>	Serum Hemoglobin <input type="text" value="0"/>
Venous Microcirculation <input type="text" value="0"/>	P/STAT <input type="text" value="0"/>	Serum Hematocrit <input type="text" value="0"/>
Resil <input type="text" value="0"/>		Case Weightage Score PELOD/AVP <input type="text" value="0"/>
		Mortality Risk <input type="text" value="0"/>

LogP = 1.04 + 1.00(PELOD) + Probabil Mortality - 1 (C = 0.77)

## VII. Bibliographie

1. Horton JAB. The Diseases of tropical climates and their treatment, with hints for the preservation of health in the tropics, by J. A. B. Horton. Londres : J. and A. Churchill ; 1874, 669 p.
2. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. Yale J Biol Med. 2001 ;74(3) :179-84.
3. Emmel VE. A study of erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles .Arch Internal Medicine.1917 ;20 :586.
4. The New York Times [Internet]. Elliott JM. Lemuel W. Diggs, 95, a Leader in Study of Sickle Cell Anemia [en ligne]. Disponible sur : <https://www.nytimes.com/1995/01/28/obituaries/lemuel-w-diggs-95-a-leader-in-study-of-sickle-cell-anemia.html>. Consulté le 7 juin 2023.
5. Neel JV. The Inheritance of Sickle Cell Anemia. Science. 15 juill 1949 ;110(2846) :64-6.
6. Gladwin MT. Current and Future Therapies of Sickle Cell Anemia: An Historical Perspective. Hematology. 1 janv 2008(1) :176.
7. Fritsch EF, Lawn RM, Maniatis T. Molecular cloning and characterization of the human  $\beta$ -like globin gene cluster. Cell. 1 avr 1980 ;19(4) :959-72.
8. Hampton T. Yuet Wai Kan, MD. JAMA. 1 mars 2006 ;295(9):991.
9. Serjeant GR. One hundred years of sickle cell disease. British Journal of Haematology. 2010 ;151(5) :425.
10. Tortora G. J, Derrickson B. Anatomie et physiologie humaines. 6ème édition. Paris : De Boeck supérieur ; 2022,1280 p. <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/18-3-erythrocytes>
11. Pauling L, Itano HA, Singer S, Wells IC. Sickle Cell Anemia , a molecular disease. Science .1949 ;110 :543.

12. Elion J, Laurance S, Lapoum eroulie C. Physiopathologie de la dr epanocytose. *Med Trop.* 2010 ; 70 : 454-458.
13. Steinberg MH. Sickle Cell Anemia, the First Molecular Disease: Overview of Molecular Etiology, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *The Scientific World JOURNAL.* 2008 ;8 :1295-324.
14. Hebbel RP. Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium. *J Clin Invest.* 1997 ; 100 : S83-6.
15. Mohandas N, Evans E. Adherence of sickle erythrocytes to vascular endothelial cells: requirement for both cell membrane changes and plasma factors. *Blood* 1984 ; 64 : 282-7.
16. Chiang EY, Frenette PS. Sickle cell vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005 ; 19 : 771-84.
17. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007 ; 117 :850-8.
18. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1639-44.
19. El Hoss S, Brousse V. Considering the spleen in sickle cell disease. *Expert Review of Hematology.* 2019 ;12(7) :563-73.
20. APIPD. Epidémiologie [en ligne]. Disponible sur : <https://apipd.fr/drepanocytose/epidemiologie/>. Consulté le 7 juin 2023.
21. OMS. Prévalence de la dr epanocytose [en ligne]. Disponible sur :[https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA59/A59\\_9-fr.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59/A59_9-fr.pdf). Consulté le 7 juin 2023.
22. HAS. Avis n 2022.0060/AC/SESPEV du 10 novembre 2022 du coll ge de la Haute Autorité de santé relatif   la généralisation du dépistage de la dr epanocytose en France métropolitaine [en ligne]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3385427/fr/avis-n2022-0060/ac/sespev-du-10-novembre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-generalisation-du-depistage-de-la-drepanocytose-en-france-metropolitaine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385427/fr/avis-n2022-0060/ac/sespev-du-10-novembre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-generalisation-du-depistage-de-la-drepanocytose-en-france-metropolitaine). Consulté le 7 juin 2023.
23. Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 1 déc 2017 ;30(4) :191-201.

24. Charbonney E, Terrettaz M, Vuilleumier N, Lambert JF. [Acute chest syndrome in sickle cell disease and acute respiratory distress syndrome--from pathophysiology to therapy]. *Rev Med Suisse*. 13 déc 2006 ;2(91) :2852-7.
25. HAS. PNDS Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent [en ligne]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald\\_10\\_pnds\\_drepano\\_enfant\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf). Consulté le 7 juin 2023.
26. Beck CE, Trottier ED, Kirby-Allen M, Pastore Y. La prévention et la prise en charge des complications aiguës de l'anémie falciforme. *Paediatr Child Health*. Mars 2022 ;27(1) :50-62.
27. Ogu UO, Badamosi NU, Camacho PE, Freire AX, Adams-Graves P. Management of Sickle Cell Disease Complications Beyond Acute Chest Syndrome. *J Blood Med*. 2021 ;12 :101-14.
28. Mian HS, Ward R, Telfer P, Kaya B, Kuo KHM. Optimal Manual Exchange Transfusion Protocol for Sickle Cell Disease: A Retrospective Comparison of Two Comprehensive Care Centers in the United Kingdom and Canada. *Hemoglobin*. 2015 ;39(5) :310-5.
29. Giancesin B, Pinto VM, Casale M, Corti P, Fidone C, Quintino S, et al. Manual erythroexchange in sickle cell disease: multicenter validation of a protocol predictive of volume to exchange and hemoglobin values. *Ann Hematol*. Sept 2020 ;99(9) :2047-55.
30. 30.INSERM. Drépanocytose [en ligne]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/drepanocytose/>. Consulté le 7 juin 2023.
31. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2 mars 2017 ;376(9) :848-55.
32. Takekoshi KJ, Oh YH, Westerman KW, London IM, Leboulch P. Retroviral transfer of a human bêta-globin/delta-globin hybrid gene linked to beta locus control region hypersensitive site 2 aimed at the gene therapy of sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 mars 1995 ;92(7) :3014-8.
33. Gomes E, Castetbon K, Goulet V. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979- 2010). *Bull Epidémiol Hebd*. 2015;(8):142-50. [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/8/2015\\_8\\_2.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/8/2015_8_2.html)

34. Gomes E, Castetbon K, Goulet V. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979-2010). *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(8):142-50. [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/8/2015\\_8\\_2.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/8/2015_8_2.html)
35. Ettinger NA, Guffey D, Anum SJ, Fasipe T, Katkin J, Bhar S, et al. Multi-center retrospective study of children with sickle cell disease admitted to pediatric intensive care units in the United States. *Sci Rep.* 25 avr 2023 ;13 :6758.
36. Gill F, Sleeper L, Weiner S, Brown A, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease [see comments]. Blood.* 15 juill 1995 ;86(2) :776-83.
37. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 22 juin 2000 ;342(2) :1855-65.
38. Bartram JL, Thein SL, Gardner K, Egberongbe Y, D'Silva P, Height SE, et al. Outcome of children with sickle cell disease admitted to intensive care - a single institution experience. *Br J Haematol.* Sept 2010 ;150(5) :614-7.
39. Castro O, Brambilla D, Thorington B, Reindorf C, Scott R, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood.* 15 juill 1994 ;84(2) :643-9.
40. HAS. Recommandations pour la pratique clinique : Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent [en ligne]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose\\_reco.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose_reco.pdf). Consulté le 7 juin 2023.
41. Buchanan ID, Woodward M, Reed GW. Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 15 oct 2005 ;45(5) :716-24.
42. Heilbronner C, Merckx A, Brousse V, Allali S, Hubert P, de Montalembert M, et al. Early Noninvasive Ventilation and Nonroutine Transfusion for Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease in Children: A Descriptive Study. *Pediatr Crit Care Med.* Mai 2018 ;19(5) : e235-41.
43. Bartolucci P, Habibi A, Khellaf M, Roudot-Thoraval F, Melica G, Lascaux AS, et al. Score Predicting Acute Chest Syndrome During Vaso-occlusive Crises in Adult Sickle-cell Disease Patients. *EBioMedicine.* Août 2016 ;10 :305-11.

44. SFAR. Score de PRISM [en ligne]. Disponible sur : <https://sfar.org/scores2/prism2.php>. Consulté le 7 juin 2023.
45. SFAR. Score de PELOD [en ligne]. Disponible sur <https://sfar.org/scores/pelod.php>. Consulté le 7 juin 2023.

# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : GERARD Prénom : Pauline

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse ne mériterait alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Né pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

À STRASBOURG, le 23/08/2023

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.