



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com/en



Mise au point

## Vasculopathie cérébrale de l'enfant drépanocytaire : points clés et nouveautés

*Cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease: Key issues and the latest data*

V. Corvest<sup>a</sup>, S. Blais<sup>a</sup>, B. Dahmani<sup>a</sup>, M. De Tersant<sup>a</sup>, A.-C. Etienney<sup>a</sup>, A. Maroni<sup>a</sup>,  
C. Ormières<sup>a</sup>, A. Roussel<sup>a</sup>, C. Pondarré<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 3, avenue Victoria, 75004 Paris, France

<sup>b</sup>Université Paris-XII, centre hospitalier intercommunal de Créteil (CHIC), service de pédiatrie, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 15 février 2017

Accepté le 4 novembre 2017

Disponible sur Internet le xxx

Keywords:

Cerebral vasculopathy

Sickle cell disease

### ABSTRACT

Cerebral vasculopathy is a common and severe complication of sickle cell disease in children. The pathophysiology consists of progressive damage to the basal intracranial arteries and cerebral microcirculation, while chronic anemia worsens exposure to cerebral hypoxia. It results in stroke and subclinical or poorly symptomatic ischemic lesions. Many clinical, biological, and radiological risk factors have been identified. The prevention strategy through systematic transcranial Doppler screening of large-vessel vasculopathy has revolutionized the management of this disease and has greatly decreased the risk of developing stroke. MRI-MRA is a complementary diagnostic tool for anatomical analysis of parenchymal and vascular lesions, which is used for chronic disease monitoring or in the context of an acute neurological event. New exploration opportunities are offered by submandibular Doppler sonography and indirect evaluation methods of cerebral oxygenation and perfusion. If chronic blood transfusion therapy is used to prevent the occurrence and recurrence of cerebral complications of sickle cell disease, only allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can safely and definitively stop the transfusion program. It should therefore be proposed early, before irreversible cerebral or vascular lesions occur. Hydroxycarbamide treatment has recently emerged as a potential substitute for chronic transfusions for the maintenance of transcranial Doppler velocities, but only after an initial treatment by transfusions and provided there is close follow-up. In the long run, cerebral vascular damage can cause progressive cognitive impairment and disability, even in children without radiologically identified lesions, indicating the importance of systematic and repeated neuropsychological testing.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction et épidémiologie

En France, 466 enfants drépanocytaires sont nés en 2015 (un enfant atteint pour 1736 naissances). La drépanocytose, maladie dépistée à la naissance, ne devrait donc plus être considérée comme une maladie rare. Il s'agit d'une maladie chronique progressive et multiorganique. Néanmoins, la vasculopathie

cérébrale est l'une de ses complications précoces les plus redoutées. Elle touche majoritairement les enfants atteints des formes les plus sévères (homozygotes SS ou Sβ). Le risque d'infarctus artériel cérébral (IAC) et d'hémorragie cérébrale est multiplié par 220 à 330 par rapport à la population générale et la probabilité de survenue d'un premier épisode d'IAC est de 11 à 17 % avant l'âge de 20 ans, en l'absence de stratégie de prévention. L'IAC survient tôt et majoritairement au cours de la première décennie de vie, plus d'un tiers (37 %) survenant entre l'âge de 5 et 10 ans [1]. Le décès est rare, 98 % des enfants survivant à ce premier épisode, mais les séquelles, notamment cognitives, peuvent être

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : C.Pondarré<sup>b</sup>, corinne.pondarre@chicreteil.fr (C. Pondarré).

dramatiques [2]. Le dépistage systématique et précoce de la macrovasculopathie cérébrale par doppler transcrânien (DTC) régulier montre qu'elle est fréquente (près de 30 % des patients SS/S $\beta$  ont un DTC pathologique avant l'âge de 10 ans) et la prise en charge par programmes transfusionnels (PT) a permis de diminuer le risque cumulatif d'IAC à l'âge de 18 ans à 1,9 % [3]. Par ailleurs, la pratique systématique de l'imagerie cérébrale dans le suivi des enfants drépanocytaires a révélé des atteintes fréquentes mais non détectées auparavant, les infarctus silencieux (ou infra-cliniques), dont la physiopathologie certainement multifactorielle est progressivement élucidée. Leur probabilité de survenue est estimée à 37 % à 14 ans chez les patients SS/S $\beta$  [3] et progresse chez l'adulte [4]. Ces lésions dites « silencieuses » ne le sont pas, leur retentissement clinique, notamment sur les fonctions cognitives, ayant été maintenant démontré. Le retentissement cognitif est présent chez les enfants drépanocytaires, y compris sans antécédent d'infarctus silencieux, le rôle de l'hypoxie cérébrale chronique étant alors évoqué.

L'objectif de notre travail était d'apporter une revue de la littérature et une mise au point sur la vasculopathie cérébrale des enfants et adolescents atteints de syndrome drépanocytaire majeur. Ce travail tient compte de la mise au point déjà publiée dans cette revue et sur ce sujet par Kossorotoff et al. en 2014 [5], en reprend les points fondamentaux et rappelle les recommandations pratiques qui font aujourd'hui consensus, tout en apportant une mise à jour et un éclairage tout particulier dans les domaines suivants : la diversité et le rôle des explorations radiologiques dans la prise en charge, les dernières avancées thérapeutiques en particulier la place accordée aujourd'hui à la greffe de moelle osseuse, et la question importante et pourtant jusqu'à présent peu développée dans la littérature de l'impact cognitif à long terme de cette pathologie sur ces cerveaux en maturation.

## 2. Physiopathologie et clinique

### 2.1. Mécanismes physiopathologiques

La physiopathologie de la vasculopathie cérébrale du drépanocytaire a été abondamment décrite, et les hypothèses physiopathologiques sont nombreuses. Nous synthétisons dans cet article les principaux mécanismes en jeu.

Elle associe une atteinte proximale des grosses artères et une atteinte distale de la microcirculation. Dans 75 % des cas d'IAC cliniquement symptomatiques, la lésion principale retrouvée est une sténose progressive et circonférentielle des artères de la base du crâne touchant surtout le système carotidien. Au plan histologique, il s'agit d'une hyperplasie de l'intima et de la media. Dans sa forme la plus sévère, elle peut aboutir à une occlusion et s'accompagner du développement d'un réseau de collatérales fragiles (Moya-Moya). Moins fréquemment, dans 25 % des cas, aucune lésion vasculaire n'est retrouvée, suggérant un effet sludge (augmentation brutale de la viscosité sanguine), lui-même induit par la falciformation des globules rouges drépanocytaires [6]. Plus récemment, l'hypothèse d'une vasculopathie des petits vaisseaux avec défaut de réserve vasculaire a été émise : l'ischémie survient lors d'une baisse de la pression de perfusion ou lors d'un accroissement de la demande énergétique.

Le développement progressif de la vasculopathie implique la combinaison de plusieurs phénomènes : une adhérence anormale des cellules sanguines à l'endothélium vasculaire, un remaniement cicatriciel de la paroi vasculaire, une atteinte de la vasomotricité, et une hypercoagulabilité. Ces processus sont aggravés par les traumatismes chroniques liés aux vitesses élevées et aux turbulences du flux sanguin chez ces patients anémiques, ainsi qu'à la conformation des érythrocytes falciformés.

### 2.2. Conséquences cliniques

#### 2.2.1. IAC aigus

Ils résultent de l'interruption de la circulation sanguine dans un territoire cérébral donné entraînant un déficit neurologique focal aigu brutal. La symptomatologie est variable selon la localisation de l'infarctus. Elle peut se présenter sous la forme d'un déficit moteur, sensitif ou sensoriel – trouble du langage ou de la vision – et s'accompagner de céphalées, de convulsions, de troubles du comportement ou même de coma.

#### 2.2.2. Infarctus silencieux ou infra-cliniques

Il s'agit de lésion(s) ischémique(s) visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale sans signes neurologiques cliniques associés directement. Elles sont le plus souvent situées dans les régions frontières entre deux territoires artériels (atteinte dite jonctionnelle), touchant majoritairement la substance blanche sous-corticale [7]. Nous l'avons évoqué, ces lésions sont loin d'être « silencieuses » cliniquement.

#### 2.2.3. Hémorragies cérébrales

La formation d'anévrismes artériels intracrâniens n'est pas rare et peut être source d'hémorragies cérébrales ou sous-arachnoïdiennes graves.

Par ailleurs, la sténose et l'occlusion progressive de la terminaison des artères carotides internes et de leurs branches entraînent une ischémie cérébrale chronique et le développement d'un réseau de suppléance (syndrome de Moya-Moya). La présence de ces petits vaisseaux de néovascularisation favorise la survenue d'hémorragies cérébrales du fait de leur fragilité, mais ce phénomène reste tout à fait exceptionnel chez l'enfant.

### 2.3. Facteurs de risque

De nombreux facteurs de risque d'IAC clinique ont été identifiés. Ils sont détaillés dans la mise au point de Kossorotoff et al. [5] : génotypes SS et S $\beta$ , taux bas d'Hb, épisode récent (datant de moins de deux semaines) ou épisodes fréquents de syndrome thoracique aigu (STA), tension artérielle systolique élevée, hypoxémie nocturne, et antécédent d'infarctus aigu transitoire.

Le principal marqueur de risque de la vasculopathie cérébrale est cependant radiologique : l'accélération pathologique des vitesses dans les artères cérébrale moyenne, carotide interne, et cérébrale antérieure, mesurées au DTC [8]. Plusieurs facteurs favorisant des vitesses pathologiques au DTC ont été identifiés : une obstruction chronique des voies aériennes supérieures ou de l'arbre bronchique (HR 1,47 ; IC95 % [1,05–2,06] ;  $p = 0,03$ ) [9], une absence d'alpha-thalassémie associée (OR 6,45 ; IC95 % [2,21–18,87] ;  $p = 0,001$ ) [2], un déficit en G6PD associé (OR 3,36 ; IC95 % [1,10–10,33] ;  $p = 0,034$ ) [2], un taux bas d'Hb (OR 1,59 pour chaque diminution de 1 g/dL ; IC95 % [1,03–2,44] ;  $p = 0,038$ ) [2], des stigmates biologiques d'hémolyse élevés notamment le taux de lactate déshydrogénase (LDH) (OR 1,001 pour chaque augmentation de LDH de 1 UI/l ; IC 95 % [1–1,002] ;  $p = 0,047$ ) [2], et le taux de réticulocytes (HR 1,82 pour chaque augmentation de  $50 \times 10^9/L$  ; IC95 % [1,10–3,01] ;  $p < 0,01$ ) [9]. Ainsi, chez l'enfant drépanocytaire, les facteurs identifiés comme augmentant les vitesses intracrâniennes chez l'enfant non drépanocytaire, tels que l'hypoxie, l'hypercapnie et l'anémie, sont aggravants et peuvent conduire à des vitesses pathologiques.

Des facteurs de risque d'infarctus silencieux ont également été mis en évidence ces dernières années : un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 7 g/dL (HR 2,97 ; IC95 % [1,43–6,17] ;  $p = 0,004$ ) et la survenue d'épisodes d'anémie aiguë [10], une pression artérielle systolique supérieure à 113 mmHg (OR 1,73 ; IC95 % [1,18–2,54] ;

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8809234>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8809234>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)