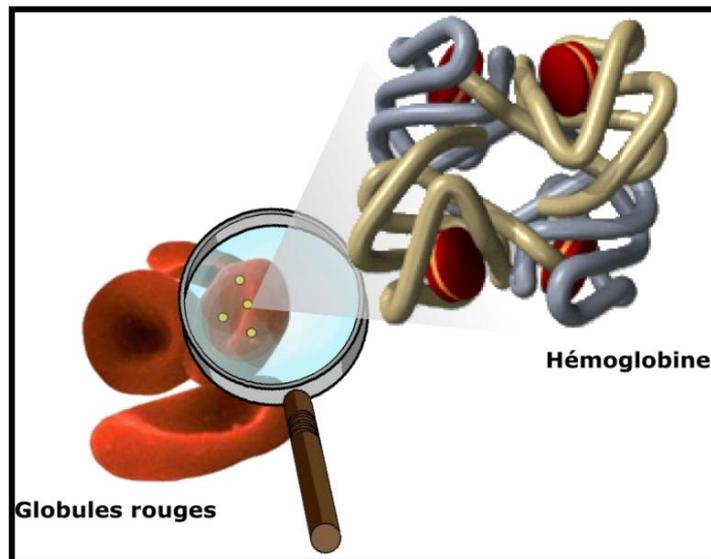




CENTRE DE REFERENCE
maladies rares



Complications neurologiques aiguës dans la drépanocytose: Diagnostic et prise en charge aux urgences pédiatriques

Pr. Corinne Pondarré
Centre pédiatrique de référence de la drépanocytose
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC)
Université Paris Est-Créteil

VIGILANCE ++++ DEVANT TOUT SYMPTOME NEUROLOGIQUE AIGU

Examen neurologique complet (Score de Glasgow, tonus, force motrice, oculomotricité, marche)

Enjeux

Reconnaissance précoce car risque de dégradation neurologique très rapide.

ANTICIPER transfusion de CGR/échange transfusionnel en urgence

Orientation diagnostique

Sp neurologique isolé?

Sd anémique aigu/STA?

CVO diffuse hyperalgique fébrile /STA ?

HTA (lors d'une CVO/STA ou via douleur intense)?

Érythroblastopénie (ParvoVB19?)

Type de drépanocytose (SS versus SC?)

Ttt en cours: Programme transfusionnel, Greffe, HU?

Transfusion récente? Cf protocole DHTR

Vasculopathie cérébrale connue? **ATCD ?**

Infarctus Artériel Cérébral (IAC), Vitesses accélérées au DTC, Sténoses vasculaires cérébrales? Moya moya, anévrisme?

Suivi erratique: facteur de risque++++

ALERTE NEURO

DISCUSSION RADIOLOGUE

ALERTE SENIOR DREPANOCYTOSE

ALERTE BIOLOGISTE transfusion



BILAN BIOLOGIQUE

NFP + rétic obligatoires: Hb; réticulocytes; GB; Plq : **A COMPARER** aux taux de base

RAI (+ vérification groupe sanguin et phénotype étendu disponibles + recherche ATCD transfusionnels, lieux antérieurs de prise en charge)

Iono + créat + CRP

Bilan hépatique TGO TGP GGT Bili + **LDH+ CPK**

2 hémocultures, ECBU si fièvre

+/- PL (si suspicion de méningite, si coma fébrile, faire imagerie avant PL)

+/- Rx thoracique selon contexte et si fièvre

PEC non spécifique

**Prévenir les ACSOS +++:
« Aggressions cérébrales
secondaires d'origine
systémique »**

Systémiques (extra-crâniennes)

- Hypotension artérielle (TAs < 90 mmHg)
- Hypoxémie (SaO₂ < 90%)
- Hypercapnie (PaCO₂ > 45 mmHg)
- Hypocapnie profonde (PaCO₂ < 26 mmHg)
- Hypertension artérielle (TAs > 160 mmHg)
- Anémie aiguë (Ht < 26%)
- Hypo- ou hyperglycémie (<4 ou >8 mmol)
- Hyperthermie

CAUSES A EVOQUER

Infarctus Artériel Cérébral (IAC)

Hématome extra dural (CVO osseuse crâne avec hématome juxta cortical)

Hémorragie cérébrale

PRES Syndrome "Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome"
"Oedème vasogénique"

Embolie graisseuse cérébrale

Thrombose veineuse cérébrale

Plus rare: Sd de vasoconstriction cérébrale réversible

Plus rare: Dissection artères cérébrales

POINTS CLES 1/2: cliniques, radiologiques et thérapeutiques

CLINIQUES

1/ Céphalées aiguës intenses

Hémorragie cérébrale
(Rupture Moya Moya,
anevrisme)

"Dg différentiel migraine"

2/ Céphalées
récurrentes/chroniques

Migraine
Moya Moya (ARM
récente ++)

3/ Céphalées
subaiguës

Thrombose veineuse
cérébrale

RADIOLOGIQUES

TDM en urgence
Angio TDM/AngioMR

Séquences d'
ANGIO
VEINEUSE
Scanner et/ou
IRM

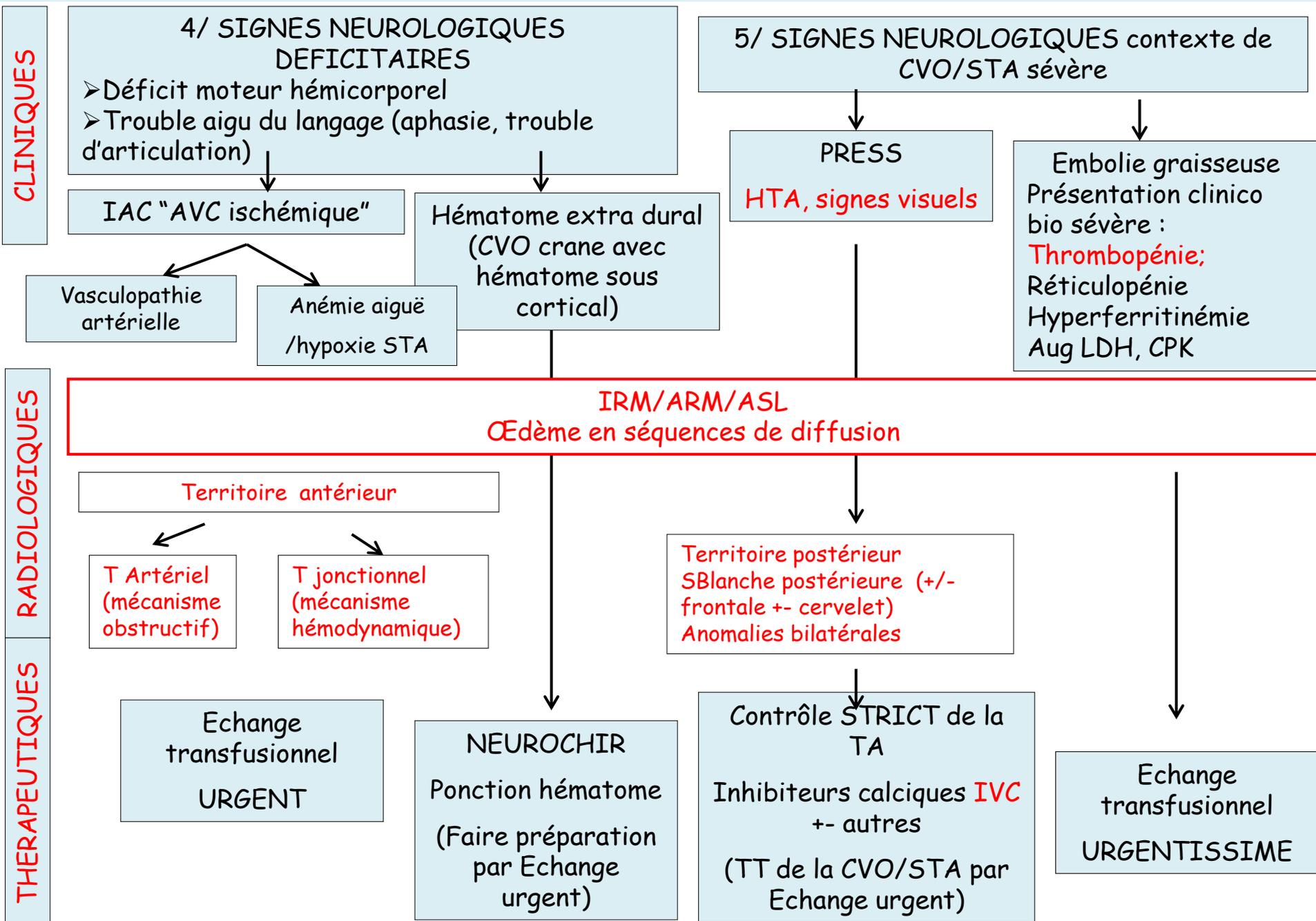
THERAPEUTIQUES

PEC NEUROCHIRURGICALE
+ Echange transfusionnel
URGENT

Dg différentiel "Céphalées coup de tonnerre"
Sd de vasoconstriction réversible
(sténoses artérielles multiples, T ant et post,
évoluant dans le temps +- lésions oedémateuses,
ischémiques, hémorragiques)

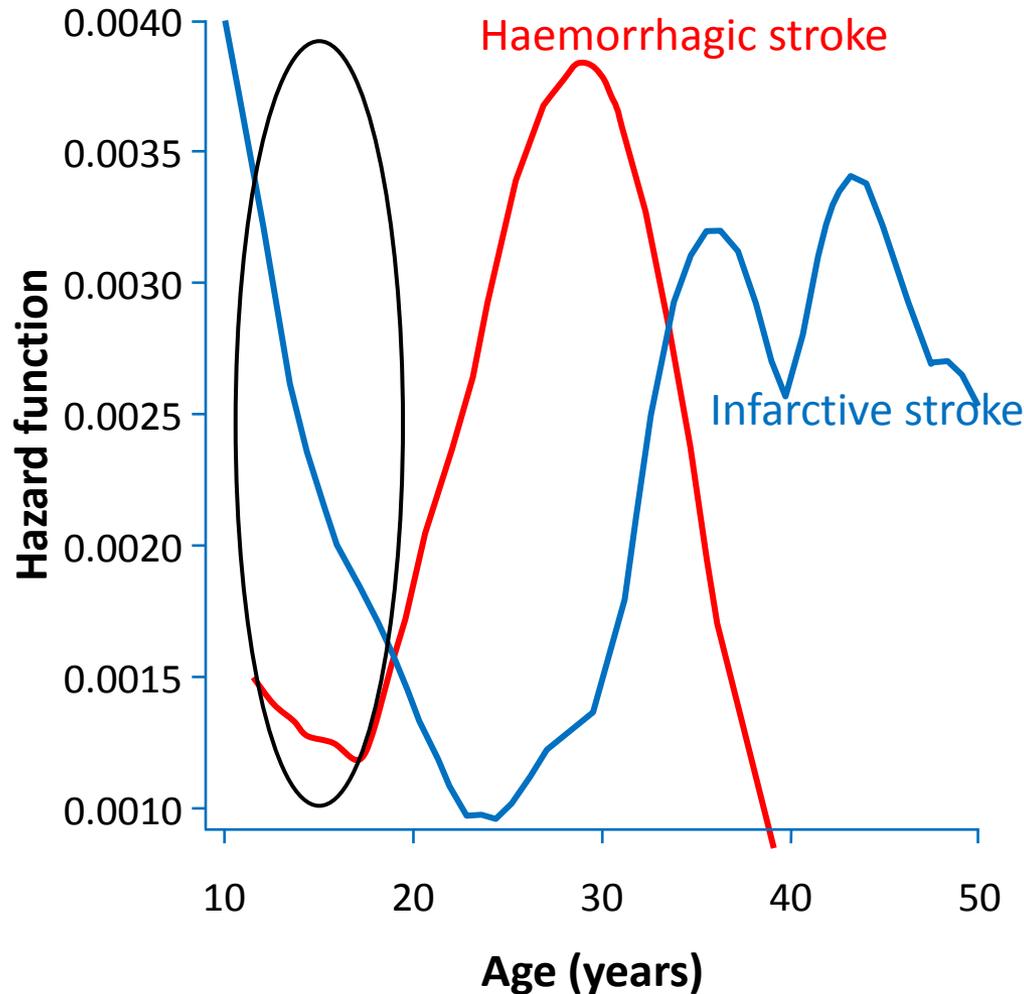
ANTICOAGULATION
CURATIVE

POINTS CLES 2/2: cliniques, radiologiques et thérapeutiques



Histoire naturelle de la vasculopathie cérébrale drépanocytaire

Atteinte vasculaire progressive



- Précoce
- Localisation
 - Territoires antérieurs
++++
 - Territoire artériel
(mécanisme « obstructif »)
 - Territoires jonctionnels
(mécanisme hémodynamique)
 - Infarctus « silencieux » :
S. Blanche, jonctionnel++

Hémorragie cérébrale par

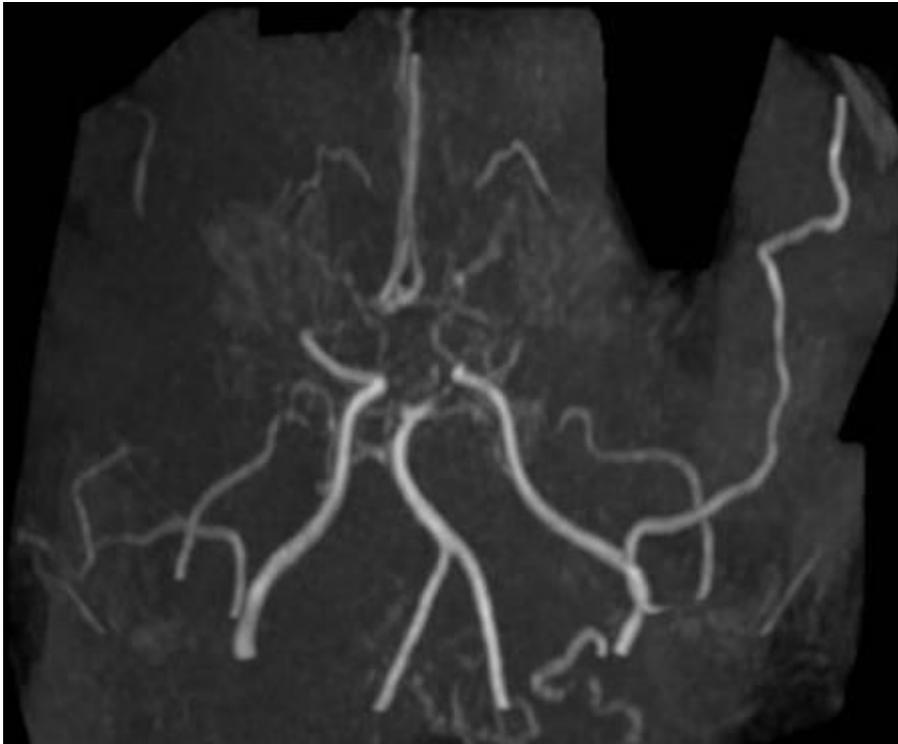
Rupture réseau vasculaire Moya-Moya

Syndrome de Moya Moya : réseau artériel anormal développé au niveau de la base du crâne, associé à une sténose progressive du système vasculaire de la base du cerveau (terminaison des artères Carotides internes intracérébrales et partie proximale du polygone de Willis).

Uni ou bilatéral

Aspect angiographique "en volutes de fumée"

Contexte: IAC précoces



Diagnostic:

TDM sans injection (rapide, Dg hémorragie)

Angioscanner, ou AngioIRM (visualisation des vaisseaux)

Artériographie cérébrale en préchirurgical (bilan vasculaire cérébral)

PRISE EN CHARGE NEUROCHIRURGICALE

Immédiate: Dérivation ventriculopéritonéale

REVASCULARISATION d'un territoire cérébral (à distance du saignement, et EN PREVENTION)

Objectifs

1/réduire le risque d'évènements ischémiques (en augmentant le débit sanguin cérébral au sein des territoires hypoperfusés.)

2/ réduire les contraintes hémodynamiques sur le réseau néovasculaire pour prévenir les évènements hémorragiques

STAFF PLURIDISCIPLINAIRE

Necker (CR AVC et CERCVO)

Dr. Kossorotoff: neuropédiatre

Dr. Blauwblomme : neurochirurgien

Drépanocytose et anévrisme cérébral

Intracranial Aneurysm in Patients with Sickle Cell Disease: A Systematic Review

Zhong Yao, Jin Li, Min He, Chao You

WORLD NEUROSURGERY 105: 302-313, SEPTEMBER 2017

ETUDE DESCRIPTIVE DES CAS PEDIATRIQUES ET ADULTES:

46 publications, 111 patients, 218 anévrysmes

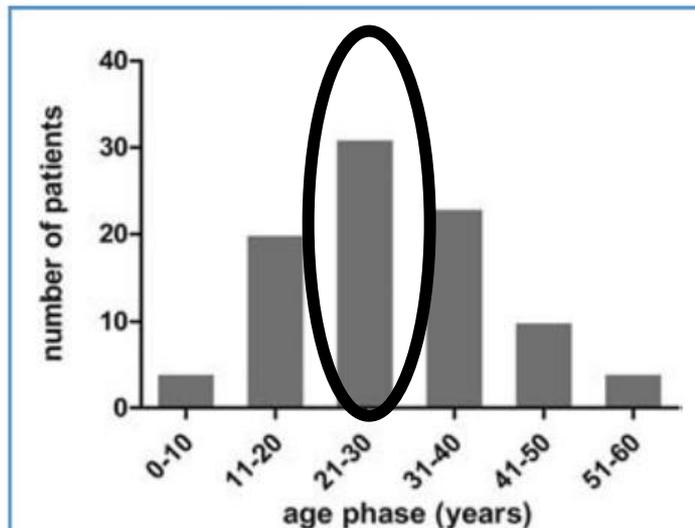


Figure 2. Age distribution of patients with sickle cell disease harboring aneurysm.

Incidence accrue

<0.2/100 000 enfants/an pop G

330/100 000 enfants/an drepanocytose

Pic d'incidence entre 21-31 ans

Age moyen= 27 ans [5-54]

Phénotype Hb: 86% des cas HbSS

Physiopathologie Anevrisme population drépanocytaire

Caractéristiques histopathologiques identiques à celles des A de la pop générale:

fragmentation de la lamina, hyperplasie de l'intima, hyalinisation media

Morphologie des Anévrismes

-90% des A sont de type sacculaire



Caractéristiques différentes des A de la pop générale

Prédilection vaisseaux de la circulation postérieure (1/3 des cas, versus <10% pop G)

Prédominance artère cérébrale postérieure

Pas d'association avec le Sd moyo-Moya

Dilatation du système vertébrobasilaire en réponse à l'anémie

Drépanocytose et anévrisme cérébral: risque d'hémorragie cérébrale

Table 3. Comparison of Children versus Adult Patients with Sickle Cell Disease

Characteristics	Children (n = 31)	Adults (n = 80)
Sex	n = 31	n = 75
Male	20 (64.5%)	32 (42.7%)
Female	11 (35.5%)	43 (57.3%)
Aneurysm	n = 31	n = 79
Rupture	13 (41.9%)	62 (78.5%)
No rupture	18 (58.1%)	17 (21.5%)

M/F= 0.96

Motif de découverte

-Découverte fortuite ARM
(formes asymptomatiques)

-Céphalées ou déficit
neurologique secondaire à la
compression des nerfs craniens

-Hémorragie méningée

Caractéristiques spécifiques

Characteristics	Children (n = 31)	Adults (n = 80)
Multiplicity of aneurysm	n = 31	n = 80
Single	20 (64.5%)	41 (51.3%)
Multiple	11 (35.5%)	39 (48.8%)
Size of aneurysm	n = 51	n = 81
Small	<4S (96.1%)	64 (79.0%)
Large	2 (3.9%)	15 (18.5%)
Giant	0	2 (2.5%)
Morphology of aneurysm	n = 34	n = 42
Saccular	32 (94.1%)	37 (88.1%)
Fusiform	2 (5.9%)	5 (11.9%)

Caractéristiques différentes des A de la pop générale

Petite taille

-86% des A sont de petite taille

96% enfants

79% adultes

Multiplicité des Anévrismes

-45% des patients ont des A multiples (20% PG)

-moyenne = 1.9 enfant; 2 adulte

-moyenne de 3.2 pr patients avec A multiples

Prise en charge multidisciplinaire

Characteristics

Children
(n = 31)

Adults
(n = 80)

Treatment*

n = 30

n = 80

Craniotomy

10 (33.3%)

44 (55.0%)

Endovascular

8 (26.7%)

15 (18.8%)

Conservation

< 12 (40.0%)

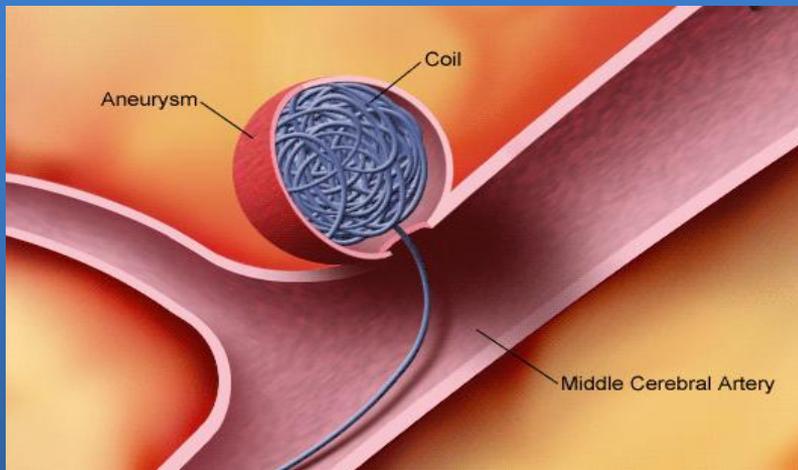
17 (21.2%)

SURVEILLANCE REGULIERE

Au delà de 4 mm, ou modification rapide de taille: discussion TTT chirurgical (prévenir saignement ou resaignement)

TTT endovasculaire (embolisation)
par voie artérielle.

Clipping (volet cranien)



(Encephalopathie Posterieure reversible) PRES Sd

REVIEW

Neurological PREsentations in Sickle Cell Patients Are Not Always Stroke: A Review of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Sickle Cell Disease

Pediatr Blood Cancer · © 2016¹

SIGNES NEUROLOGIQUES EVOCATEURS

- Céphalées brutales
- Convulsions
- Anomalies visuelles

CONTEXTE SOUS-JACENT

Douleur intense ; +++ HTA; CVO/ STA sévères
Médicaments (Corticoides, Ig, transfusion non contrôlée)
Contexte post greffe (Ciclosporine et Tacrolimus)

SIGNES RADIOLOGIQUES EVOCATEURS

Ex de référence : séquences de diffusion IRM
(différence œdème vasogénique/cytotoxique)
Séquences Flair (DWI/ADC)
ATTEINTE postérieure, bilatérale

Localisations possibles:
Régions antérieures
Cervelet

Physiopathologie: oedème vasogénique (rupture de la barrière hématoencéphalique)

PRISE EN CHARGE

Contrôle strict de la TA (Loxen IV)
Contrôlé hyperviscosité
Contrôle surcharge volémique

REVERSIBILITE non constante: lésions hémorragiques sous arachnoïdiennes, ou parenchymateuses (ponctiformes)

PRISE EN CHARGE

Transfusion/échange transfusionnel pour le traitement de la crise grave

Infarctus artériel cérébral

Prévention par programme transfusionnel
si DTC > 200 cm/sec
STOP I: Adams, NEJM, 1998

Transfusions Simples

Echanges manuels

Erythraphérèses

**Objectif : HbS <30% et Hb >8-9g/dl
en PRETRANSFUSIONNEL**

The mean interval between transfusions was
 25 ± 8 days. After the exclusion of the first 28 days

or transfusions. The goal in using transfusions was to reach the target hemoglobin S concentration (<30 percent of total hemoglobin) within a period of 21 days without exceeding a hemoglobin concentration of 12 g per deciliter and a hematocrit of 36 percent, measured before transfusion. Exchange or simple trans-



SIGNES NEUROLOGIQUES DEFICITAIRES

- Déficit moteur hémicorporel
- Trouble aigu du langage (aphasie, trouble d'articulation)

IAC "AVC ischémique"

Vasculopathie
artérielle

Anémie aiguë / hypoxie aiguë
STA

Territoire antérieur

**T Artériel
(mécanisme
obstructif)**

**T jonctionnel (mécanisme
hémodynamique)**

Echange transfusionnel
URGENT

CVO

Hématome extra dural (CVO osseuse
crâne avec hématome juxta cortical)

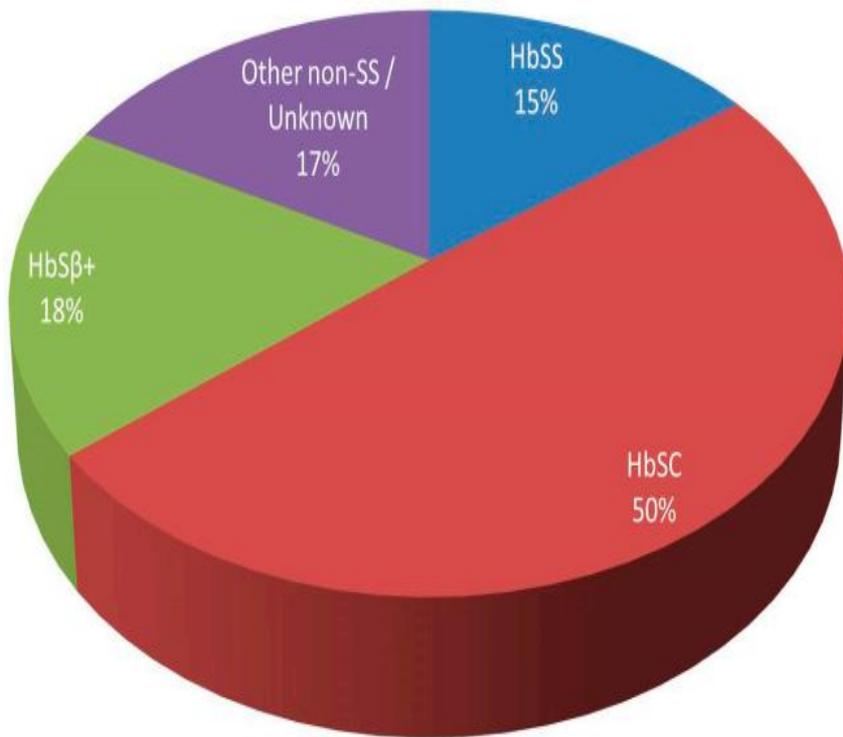
Atteinte du V et du VII (CVO osseuse
mandibule avec hématome juxta
cortical)

NEUROCHIR

Ponction hématome
+ Echange transfusionnel pour
le TTT de la CVO

EMBOLIE GRAISSEUSE CEREBRALE

Nécrose extensive de la moelle osseuse:
embols diffus (Cérébraux, pulmonaires, sous cutanés, musculaires)



Prédilection pour les phénotypes non SS

Décrit chez des patients peu symptomatiques
(ATCD vaso-occlusifs rares)

Présentation clinique : Douleur
anormalement sévère

Evolution rapide: Fièvre/DR/troubles de
conscience/ défaillance poly viscérale

Purpura pétéchiial

Figure 1. Distribution of fat embolism syndrome cases by sickle cell genotype.

	Baseline Mean (Range)	Presentation Mean (Range)	Max/Nadir Value Mean (Range)	Max/Nadir Hours Mean (Range)
Ferritin mcg/L	109 (10–214)	10,119 (2274–40,000)	18,172 (2274–50,014)	42 (0–76)
LDH U/L	298 (126–630)	2167 (678–5287)	3516 (1105–6852)	15 (0–37)
CRP mg/L	<5	52 (<5–235)	317 (196–493)	102 (38–198)
Haemoglobin g/L	113 (75–130)	108 (69–136)	86 (45–116)	31 (7–75)
Reticulocytes × 10 ⁹ /L	121 (75–165)	127 (78–196)	43 (12–81)	105 (7–267)
PLT × 10 ⁹ /L	246 (150–330)	236 (85–338)	110 (31–231)	46 (0–75)
Creatinine umol/L	70 (48–90)	82 (74–146)	284 (82–936)	84 (37–140)
ALP U/L	77 (48–100)	138 (43–410)	475 (283–774)	115 (16–246)
ALT U/L	21 (11–35)	88 (18–309)	2475 (18–11,262)	131 (0–397)
Bilirubin umol/L	23 (8–65)	40 (10–119)	156 (18–766)	66 (0–153)

Présentation biologique :

Thrombopénie

Réticulopénie

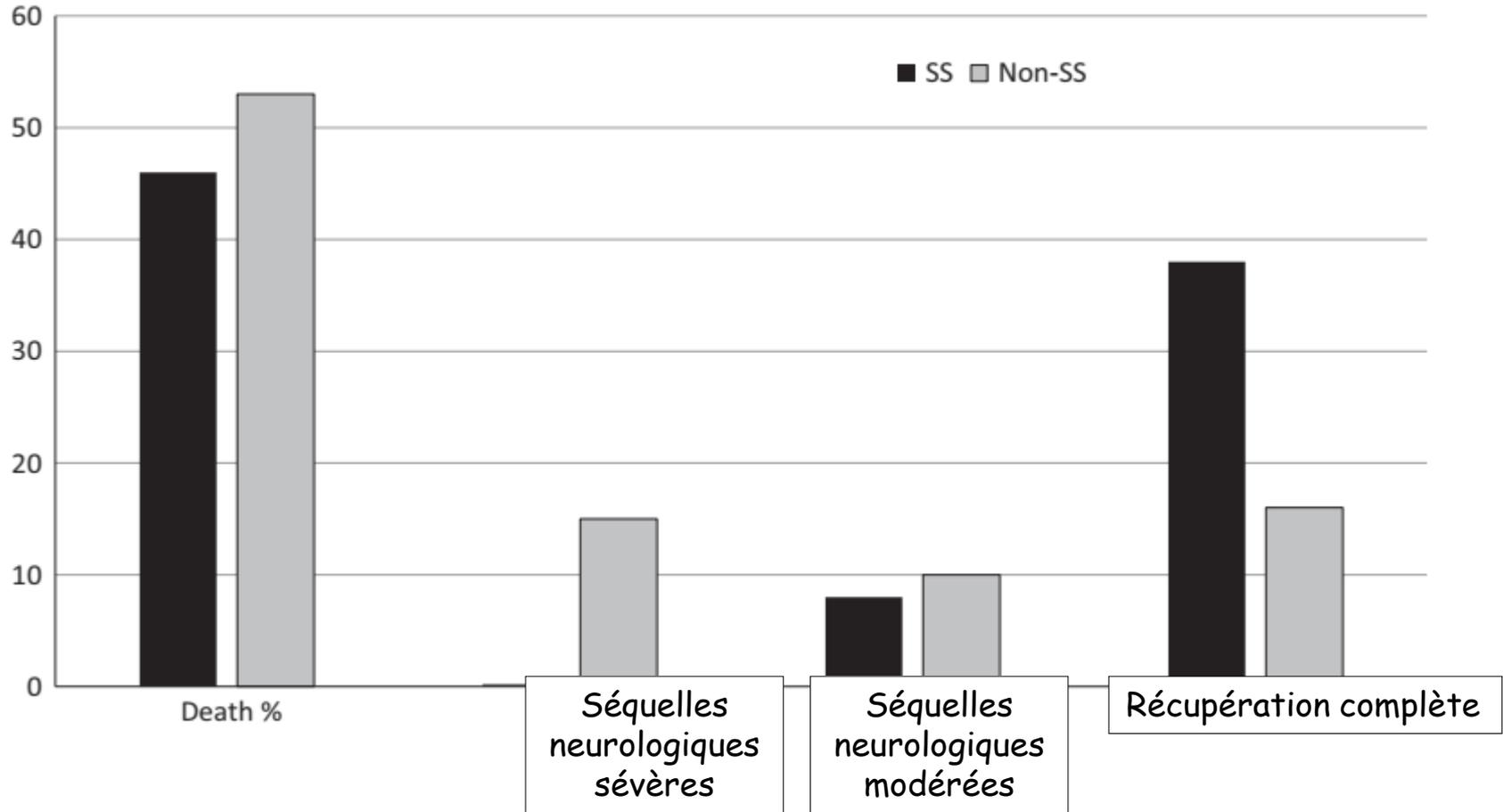
Hyperferritinémie

Élévation +++ des LDH, CPK

Association à l'infection par le
Parvovirus B19

EVOLUTION ET PRISE EN CHARGE

Meilleur pronostic des phénotypes SS



ECHANGE TRANSFUSIONNEL
URGENCE THERAPEUTIQUE!!!

+ - PLASMAPHERESE

Thrombose veineuse cérébrale

A sickle cell disease patient with dural venous sinus thrombosis: a case report and literature review

HEMOGLOBIN
2019, VOL. 43, NO. 3, 193–197

Case	Sex-Age	Type	Presentation
1	M-12	Hb S trait	8 days post-tonsillectomy, developed tonic-clonic seizures, headache, confusion
2	M-12	Hb S trait	8 hours post-operative from cryotherapy for lenticular degeneration of the eyes, developed right hemiparesis and aphasia
3	F-17	Hb S trait	8 week history of blurred and double vision, progressive headaches, vomiting; initial findings of papilledema, left-sided facial weakness; after initial high ICP therapy, developed DVST with associated hemorrhage
4	M-2	Hb S	5 day history of fever, upper respiratory symptoms; comatose on arrival at hospital
5	M-25	Hb S	4 day history of VOC with low back pain; developed vomiting and neck stiffness, became rapidly confused and comatose
6	F-12	Hb S	admitted with spinal pain from VOC; developed progressive headaches, vomiting lethargy over next 2 weeks; seizure x2, decreased level of consciousness
7	F-22	Hb S	admitted with chest, back and extremity pain from VOC; developed complex partial seizures, headache, vomiting after 8 days
8	M-21	Hb S	1 month history of progressive headaches, aphasia and right-sided facial weakness; obtunded on arrival
9	F-20	Hb S	1 week history of severe headache, vomiting, photophobia, phonophobia; mild confusion, papilledema, retinal hemorrhages on presentation
10	F-49	Hb S trait	3 day history of severe right-sided headache, vomiting
11	M-14	Hb S	1 day history of fever, myalgias, right orbital swelling, respiratory failure
12	M-22	Hb S	1 day history of thunderclap headache, vomiting, grand-mal seizure
13	M-18	Hb S trait	3 days of severe headache, photophobia, vomiting
14	F-24	Hb S	3 day history of facial and neck pain, vomiting

Physiopathologie: obstruction veineuse

- Défaut de résorption du LCR (signes d'HTIC)
- Oedème cérébral (manifestations ischémiques et hémorragiques)

Caractéristiques cliniques

Céphalées +++

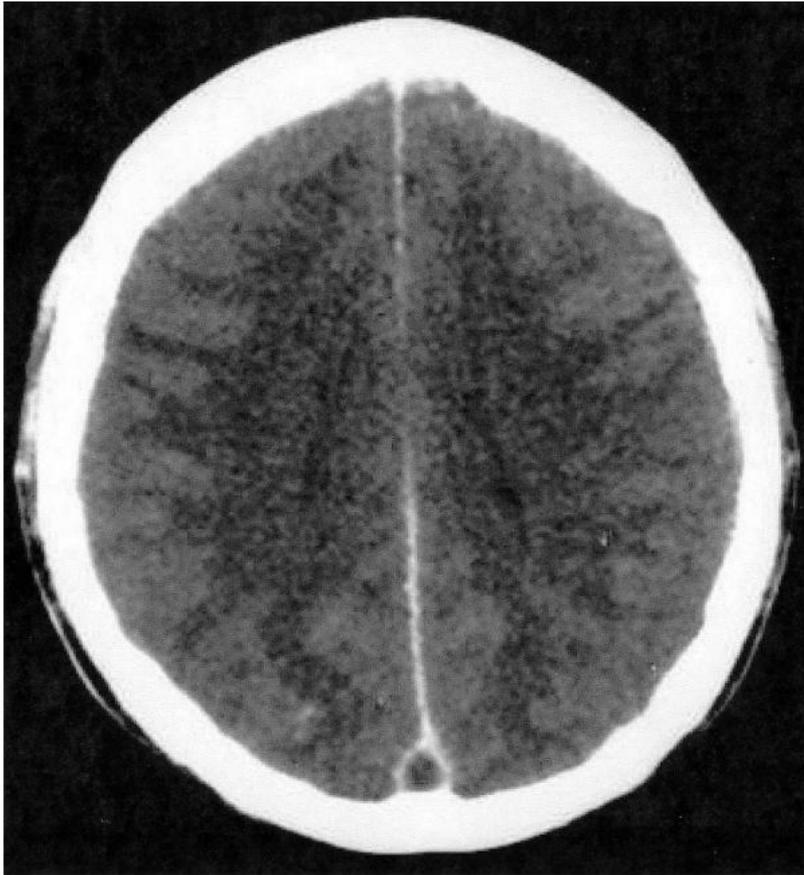
Début progressif (pls jours ou pls semaines)

Contexte

- De Novo

-Ou en cours de CVO/STA

IMAGERIE DE REFERENCE: séquences d'angio veineuse TDM/IRM



TDM sans injection: anomalies dans
30% cas seulement

Signe du triangle dense (partie
postérieure du sinus sagittal supérieur)

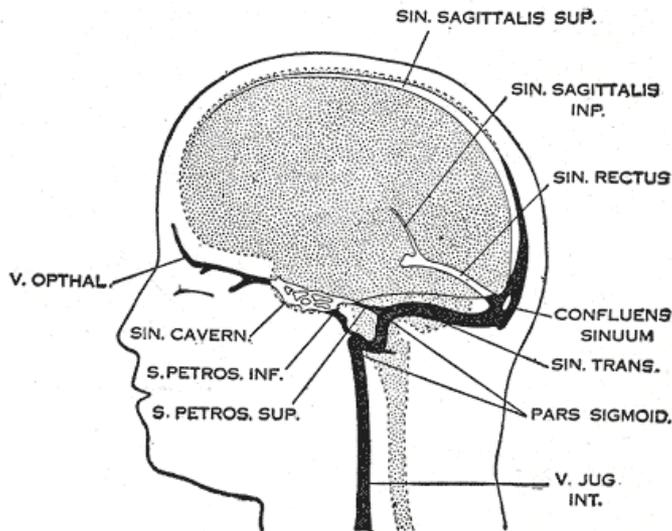
TDM avec injection +++ (angioscanner)

Le « signe du delta vide »

Figure 2. Scanner cérébral avec injection : signe du delta correspondant à une thrombose du sinus longitudinal supérieur.

Thrombose veineuse cérébrale

A sickle cell disease patient with dural venous sinus thrombosis: a case report and literature review



Caractéristiques thérapeutiques
ANTICOAGULATION

Occluded Vessels	Treatment
superior sagittal sinus	serial LP
superior sagittal sinus	none reported
superior sagittal sinus	exchange transfusion, serial LP, steroids, furosemide, acetazolamide
vein of Galen, right transverse sinus, partial superior sagittal sinus, partial straight sinus	IV heparin, transfusion, antibiotics
internal cerebral veins, inferior longitudinal sinus, right-sided sinuses	ASA, IV heparin
superior sagittal sinus (partial), left transverse sinus and sigmoid sinus	exchange transfusion, LMWH to warfarin
left sigmoid sinus	IV UFH to warfarin
superior sagittal sinus, right sigmoid sinus and transverse sinus	IV UFH, exchange transfusion, intradural sinus thrombolysis
right sigmoid sinus	LMWH, transfusion, steroids, acetazolamide
right transverse sinus and sigmoid sinus	IV heparin to warfarin
superior sagittal sinus	antibiotics
superior sagittal sinus	anticoagulant
left transverse sinus, sigmoid sinus, jugular bulb	LMWH to warfarin
right distal transverse, sigmoid and proximal internal jugular vein	LMWH to warfarin