

ELSEVIER
MASSON

CrossMark

Reçu le :
14 mai 2013
Accepté le :
13 janvier 2014
Disponible en ligne
12 mars 2014

Drépanocytose et atteinte vasculaire cérébrale chez l'enfant

Cerebral vasculopathy in pediatric sickle-cell anemia

M. Kossorotoff^{a,b,*}, D. Grevent^{c,d}, M. de Montalembert^{e,f}

^a Inserm UMR-SU765, faculté de pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

^b Centre national de référence de l'AVC de l'enfant, service de neuropédiatrie, hôpital Necker – Enfants Malades, AP-HP, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

^c Service de radiopédiatrie, hôpital Necker – Enfants Malades, AP-HP, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

^d Inserm U1000, hôpital Necker – Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

^e Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, service de pédiatrie générale, hôpital Necker – Enfants Malades, AP-HP, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

^f Université Paris Descartes, 75006 Paris, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Summary

In children with sickle-cell anemia, cerebral vasculopathy is a frequent and severe complication. It is attributed not only to erythrocyte sickling but also to multiple physiological modifications associated with sickle-cell anemia: platelet and leukocyte activation, endothelial injury and remodeling, coagulation activation, hemolysis and subsequent chronic inflammation, impaired vasomotricity, etc. Intracranial large-vessel remodeling leads to clinical cerebral infarction, whereas microvascular injury and impaired vasoreactivity lead to so-called silent infarcts, which are actually associated with impaired cognitive development. Primary prevention strategies have been developed to screen children for cerebral vasculopathy and to further reduce stroke risk. Annual transcranial Doppler beginning at 2 years of age is recommended, allowing risk stratification. Patients at high risk are enrolled in a monthly transfusion exchange program, which reduces the risk of a first stroke by 90%. Chronic transfusion therapy has also demonstrated efficacy in preventing a second stroke, as a secondary prevention strategy. Lifelong treatment is recommended, as recurrent stroke has been observed when transfusion is discontinued. The burden of chronic transfusion is heavy for patients. Furthermore, several studies have shown that, despite preventing clinically symptomatic stroke, chronic transfusion therapy may not be effective concerning silent infarct progression. Other therapeutic options are currently being explored to obtain better protection with reduced side effects.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

e-mail : manoelle.kossorotoff@nck.aphp.fr, mkossorotoff@yahoo.fr
(M. Kossorotoff).

Résumé

L'atteinte vasculaire cérébrale chez les enfants ayant une drépanocytose de type homozygote SS et hétérozygote composite S/ β^0 thalassémique est fréquente et grave. Elle se manifeste par des infarctus artériels cérébraux, se traduisant par des symptômes essentiellement moteurs ou cognitifs, ou des infarctus dits silencieux, mais statistiquement associés à une dégradation cognitive. Sa physiopathologie est multifactorielle et implique non seulement l'érythrocyte mais aussi les autres cellules sanguines, l'endothélium, l'activation de la coagulation et de l'inflammation, la vasomotricité... En phase aiguë d'un infarctus cérébral chez un enfant drépanocytaire, la prise en charge repose sur la réalisation urgente d'un échange transfusionnel, puis sur la mise en place d'une stratégie de prévention secondaire. Le dépistage de la vasculopathie cérébrale drépanocytaire se fait au moyen d'un doppler transcrânien annuel, systématique à partir de l'âge de 2 ans, ce qui permet une stratification du risque. Les enfants à risque élevé ont alors une prévention primaire reposant sur des échanges transfusionnels mensuels, qui ont pour effet de réduire drastiquement le risque d'accident vasculaire (AVC) clinique. La prévention secondaire après un premier AVC repose également sur la mise en place d'un programme d'échanges transfusionnels mensuels. Ces thérapeutiques efficaces sont néanmoins contraignantes et ont des effets secondaires importants, motivant la recherche de stratégies alternatives. De même, les infarctus silencieux peuvent progresser malgré les échanges transfusionnels et des études sont en cours afin d'évaluer d'autres stratégies thérapeutiques.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La drépanocytose est une maladie de l'hémoglobine transmise sur le mode autosomique récessif, due à une mutation du 6^e codon du gène de la chaîne β -globine ($\beta 6$ **GLU \rightarrow VAL**). Cette mutation est observée principalement chez les patients d'origine africaine (Afrique Noire) et des Caraïbes. Les molécules d'hémoglobine drépanocytaire (HbS) ont la propriété, sous leur forme désoxygénée, de **polymériser** pour former des fibres qui déforment l'érythrocyte en lui donnant sa forme caractéristique en faucille, le drépanocyte. La polymérisation des molécules d'HbS déforme la cellule, la **fragilise** et la **rigidifie**. Le drépanocyte a comme particularité d'avoir perdu ses propriétés de déformabilité et d'élasticité nécessaires pour passer à l'intérieur des petits vaisseaux de l'organisme, et d'être plus rapidement détruit qu'un globule rouge normal, ce qui rend compte de **l'anémie hémolytique**. En France, la drépanocytose est systématiquement dépistée à la naissance chez les nouveau-nés d'origine africaine, antillaise, d'Afrique du Nord, du Moyen- et Proche-Orient. En 2010, 409 enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur sont nés sur l'ensemble du territoire national (outremer inclus), selon les données de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Les syndromes drépanocytaires majeurs recouvrent différents génotypes selon que l'HbS est la seule hémoglobine anormale présente (patients homozygotes SS et hétérozygotes composites S/ β^0), ou associée à d'autres hémoglobines pathologiques (patients SC et S/ β^+). **Les formes SS et S/ β^0 sont les plus sévères**. Il existe en effet une production résiduelle d'hémoglobine normale chez les patients S/ β^+ qui limite la polymérisation de l'HbS. Les complications observées chez les patients atteints de syndromes drépanocytaires majeurs font intervenir plusieurs mécanismes : d'une part, des phénomènes « **viscosité-vaso-occlusion** » (crises vaso-occlusives [CVO] osseuses ou d'organes avec occlusion des micro-vaisseaux) et, d'autre part, des phénomènes « **hémolyse-dysfonction endothéliale** » (hypertension artérielle pulmonaire, priapisme). Une atteinte des vaisseaux systémiques est fréquente, d'installation progressive. Il s'agit d'une atteinte essentiellement micro-vasculaire, sous forme de **glomérulopathie**, **rétinopathie**, hypertension artérielle pulmonaire... Ces atteintes peuvent débuter dans l'enfance et sont donc régulièrement dépistées chez les enfants drépanocytaires homozygotes. À l'âge adulte, elles conduisent à une **athérosclérose précoce** avec un phénotype d'atteintes vasculaires pluriviscérales précoces. L'atteinte vasculaire au niveau cérébral, qui fait l'objet de cette mise au point, est elle aussi fréquente chez les enfants drépanocytaires homozygotes. Elle peut par ses conséquences être source de handicap sévère, d'où l'importance de son dépistage et de sa prise en charge.

2. Physiopathologie : l'atteinte des vaisseaux cérébraux et de leur contenu

Plusieurs éléments pathogéniques sont intriqués. La combinaison d'une activation cellulaire sanguine et endothéliale, d'une atteinte des petits et des gros vaisseaux intracérébraux (polygone de Willis et ses branches) et de l'altération de leur vasomotricité rend compte des lésions vasculaires cérébrales dans la drépanocytose [1]. Pour certains auteurs, la chronicité de ces différents mécanismes aggrave progressivement les lésions et le terme de « **cercle vicieux** » drépanocytaire a été employé pour décrire la progression dans le temps de l'atteinte vasculaire.

2.1. Activation des cellules sanguines et endothéliales

La drépanocytose est primitivement une atteinte de l'érythrocyte, mais cette atteinte a de très nombreuses conséquences physiopathologiques et l'atteinte vasculaire cérébrale est en réalité multifactorielle. Ainsi, même si la falciformation érythrocytaire et les anomalies rhéologiques en résultant ont un rôle physiopathologique important, les interactions des drépanocytes avec les autres cellules sanguines et avec l'endothélium jouent également un rôle majeur. **Les érythrocytes, les leucocytes, les plaquettes et l'endothélium vasculaire sont activés par l'hypoxie chronique liée à l'anémie, le stress oxydatif et l'inflammation chronique**. Cette activation est attestée par une augmentation de **l'expression de molécules d'adhésion** sur ces différentes cellules, ainsi qu'une augmentation des taux plasmatiques de microparticules plaquettaires et érythrocytaires [2,3]. **L'agression chronique de l'endothélium par l'hyperdébit lié à l'anémie et les lésions de reperfusion résultant d'événements occlusifs transitoires accentuent encore cet état d'activation**. L'ensemble favorise le remodelage vasculaire et la constitution d'une **hyperplasie intimale (sténose)**, la **prolifération de cellules musculaires lisses**, la **fragmentation de la limitante élastique** et **l'apparition d'une fibrose (perte d'élasticité)** [4].

2.2. Altération de la vasomotricité

À la perte mécanique d'élasticité s'ajoute une dysrégulation du tonus vasculaire, avec **diminution de l'oxyde nitrique (NO) disponible**. La production et la biodisponibilité de ce vasodilatateur endogène est en effet réduite du fait de l'hémolyse et de son rôle sur l'activité arginase plasmatique. Ces modifications ont été mises en évidence chez des patients drépanocytaires présentant une **hypertension artérielle pulmonaire**, qui est **statistiquement associée à une atteinte vasculaire cérébrale** [5].

2.3. Hypercoagulabilité

Un état d'hypercoagulabilité est décrit chez les patients drépanocytaires, lui aussi favorisé et entretenu par l'inflammation

chronique et l'interaction entre érythrocytes falciformés et endothélium vasculaire. Les principales modifications observées sont une **augmentation de l'activité du facteur VIII et de l'antigène du facteur Willebrand (Ag vWF)** avec augmentation des multimères de haut poids moléculaire, une **diminution de la protéine S**, une augmentation des marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse (complexes thrombine-antithrombine, fragments F1 + 2 de la prothrombine, D-dimères, complexes plasmine-antiplasmine), et une augmentation de l'expression du facteur tissulaire. L'adhésion plaquettaire est activée et une accumulation de plaquettes a été mise en évidence au niveau des sites de vaso-occlusion [6,7].

2.4. Mécanismes des accidents vasculaires cérébraux

À la différence des atteintes systémiques de la drépanocytose qui sont essentiellement **micro-vasculaires**, l'atteinte vasculaire **cérébrale touche les gros et les petits vaisseaux**. De ce fait, et du fait des altérations hémodynamiques (par défaut de vasomotricité notamment), deux types de mécanismes rendent compte des atteintes cérébrales observées. Un mécanisme d'obstruction des artères de gros ou moyen calibre engendre un infarctus du territoire propre de l'artère occluse, par exemple l'artère cérébrale moyenne (sylvienne). Ces infarctus touchent préférentiellement le cortex cérébral. A contrario, un mécanisme de nature plutôt hémodynamique, éventuellement favorisé par une sténose artérielle limitant le débit d'aval, par une réserve vasculaire perturbée et une atteinte micro-vasculaire, engendre un infarctus au niveau des zones les plus sensibles aux variations de débit de perfusion. Il s'agit des territoires dits jonctionnels, c'est-à-dire constituant une zone frontière irriguée par les dernières branches de division provenant à la fois de deux gros troncs artériels (par exemple : territoire jonctionnel antérieur aux confins des territoires de l'artère cérébrale antérieure et de l'artère cérébrale moyenne). Les infarctus dans ces zones touchent préférentiellement la substance blanche. Ce type d'atteinte liée aux mécanismes hémodynamiques et micro-vasculaires présente des similitudes physiopathologiques, histologiques et radiologiques avec l'atteinte micro-vasculaire cérébrale progressive observée de manière physiologique lors du vieillissement, et accélérée chez les sujets avec facteurs de risque vasculaires ou maladie génétique des micro-vaisseaux (micro-thrombi) [8-10].

Pour une raison encore inconnue, la vasculopathie cérébrale sténosante drépanocytaire atteint de manière **quasi exclusive les territoires antérieurs** (carotide interne et ses branches : artère cérébrale antérieure, artère cérébrale moyenne) alors que, chez les enfants non drépanocytaires, environ 15 % des infarctus cérébraux concernent la circulation vertébro-basilaire [1].

3. L'atteinte vasculaire cérébrale : une menace réelle avec des conséquences graves

Le risque vasculaire cérébral est une menace réelle qui pèse sur les enfants avec syndrome drépanocytaire majeur, essentiellement SS et S β ⁰, et ce **de manière précoce**. En effet, les infarctus cérébraux sont fréquents dans cette population. Une étude observationnelle longitudinale multicentrique américaine incluant plus de 4000 patients, la Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD), a permis d'évaluer le **risque spontané d'accident vasculaire cérébral symptomatique à 11 % avant l'âge de 20 ans** chez les patients SS, ces événements aigus **survenant pour la plupart avant l'âge de 10 ans, avec un pic entre 2 et 5 ans** [11]. Le risque est donc majeur, environ **300 fois supérieur à celui des enfants du même âge non drépanocytaires**, chez lesquels l'incidence des AVC est estimée à 2-3/100 000 enfants/an [12]. Les conséquences motrices et cognitives de ces accidents peuvent être dramatiques.

L'atteinte vasculaire cérébrale drépanocytaire est progressive. Elle se manifeste dans l'enfance par des accidents cliniques aigus, majoritairement des infarctus artériels cérébraux, mais aussi par des infarctus dits « silencieux », car les manifestations cliniques n'en sont pas toujours évidentes. Ces infarctus silencieux, correspondant à des lésions ischémiques de la substance blanche d'au moins 3 mm de plus grande longueur, sont présents chez 10 à 35 % des enfants drépanocytaires homozygotes. Ils sont déjà observés avant l'âge de 6 ans et **augmentent en nombre et en taille avec l'âge**. À l'âge de **14 ans, leur prévalence est de 37,1 %**, même avec les stratégies de prévention actuelles [13,14]. En réalité, ces lésions ne sont pas si « silencieuses » que cela, et sont notamment statistiquement associées à une dégradation cognitive [15,16]. Ainsi, les infarctus cliniquement symptomatiques et ceux dits silencieux ont en réalité tous deux des conséquences motrices et cognitives.

Lorsque l'atteinte vasculaire progressive est très sévère, elle peut aller jusqu'à la constitution d'un **syndrome de Moya-Moya radiologique, avec sténose progressive puis occlusion de la terminaison des carotides internes et de leurs branches, accompagnée du développement d'un réseau collatéral de néo-vaisseaux anormaux**. Ce tableau radiologique s'accompagne d'un risque majeur d'événements vasculaires cérébraux répétés ischémiques puis hémorragiques et de dégradation cognitive liée à l'ischémie cérébrale chronique [17]. Les atteintes précédemment décrites sont relativement spécifiques de l'âge pédiatrique puisque chez l'adulte jeune drépanocytaire homozygote ce sont les hémorragies intracrâniennes qui deviennent prédominantes. Les infarctus artériels cérébraux ne reviennent ensuite au premier plan **qu'après l'âge de 40 ans. Les hémorragies cérébrales sont essentiellement liées à la rupture des fragiles néo-vaisseaux** d'un syndrome de

Moya-Moya ou à la présence d'anévrismes intracrâniens (une cinquantaine de cas rapportés) [18,19]. Il est intéressant de remarquer que ces deux types d'atteinte vasculaire cérébrale, l'une avec sténose, l'autre avec dilatation, présentent des éléments anatomopathologiques comparables dans la drépanocytose et l'hypothèse d'une origine physiopathologique commune a donc été évoquée [20]. Les patients drépanocytaires SC et $S\beta^+$ peuvent présenter de rares complications cérébro-vasculaires, plutôt à l'âge adulte. Il n'a pas été mis en évidence de risque supplémentaire d'AVC chez les patients AS.

4. Outils de prédiction du risque

4.1. Cliniques

Plusieurs éléments cliniques ont été identifiés pour tenter de prédire le risque individuel des patients. En réalité, il s'agit d'éléments statistiques observés sur de grands échantillons d'enfants drépanocytaires homozygotes et leur valeur prédictive individuelle reste faible. Il reste néanmoins que le risque vasculaire cérébral n'est pas corrélé au nombre de CVO. L'anémie (risque relatif [RR] : 1,85 par g/dL de diminution du taux d'hémoglobine, IC 95 % : 1,32–2,59) et l'hypertension artérielle systémique (RR : 1,31 pour 10 mmHg d'augmentation, IC 95 % : 1,03–1,67) sont des facteurs de risque modérés, alors que des antécédents de syndrome thoracique aigu, notamment récents (RR : 7,03, IC 95 % : 1,85–26,7) sont des facteurs de risque plus notables [11]. Il semblerait que certains enfants puissent présenter un phénotype dit « hyper-visqueux » avec une fréquence importante de CVO, et d'autres un phénotype plus « hémolytique », avec un taux d'hémoglobine totale plus bas et des marqueurs d'hémolyse élevés. Ces derniers ne présentent pas le même type de complications : ils font moins de crises douloureuses, mais plus d'hypertension artérielle pulmonaire, et constituent un sous-groupe à risque neurologique plus élevé. L'hypoxémie diurne et nocturne a également été associée à un risque augmenté d'infarctus cérébral [21,22]. Le facteur de risque clinique principal d'AVC retrouvé dans la littérature est la survenue d'accidents ischémiques transitoires, mais ceux-ci sont en réalité le reflet d'une vasculopathie cérébrale chronique déjà avancée [11]. Enfin, l'âge est également un « facteur de risque » puisqu'une étude récente a montré qu'en l'absence de signe clinique ou radiologique de vasculopathie cérébrale à l'âge de 10 ans (notamment au doppler transcrânien), le risque de premier événement vasculaire cérébral dans l'adolescence était réduit [13].

4.2. Radiologiques

Les outils radiologiques sont aujourd'hui les plus précis pour prédire le risque d'accident vasculaire cérébral chez les enfants drépanocytaires. Grâce à une étude prospective réalisée aux États-Unis dans les années 1990 sur 190 enfants et jeunes adultes, il a été démontré que la vitesse moyenne dans

les artères du polygone de Willis, exprimée par la moyenne des vitesses maximales au cours d'un cycle cardiaque (TAMMV) et mesurée au doppler transcrânien (DTC), était un facteur prédictif fort du risque de survenue d'un infarctus cérébral. Une stratification du risque d'infarctus cérébral symptomatique en fonction de ces vitesses a été établie : risque très faible (moins de 1 % de risque d'AVC par an) pour une vitesse < 170 cm/s, risque élevé (plus de 20 % de risque d'AVC dans les 12 mois, plus de 50 % dans les 30 mois) pour une vitesse \geq 200 cm/s, risque intermédiaire pour des vitesses de 170 à 199 cm/s [23].

Le DTC étant opérateur-dépendant, d'autres techniques d'imagerie vasculaire ou parenchymateuse ont été évaluées mais aucune ne s'est révélée supérieure. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique parenchymateuse montre des lésions déjà constituées, qui sont les conséquences tardives d'une vasculopathie cérébrale drépanocytaire. L'angio-IRM cérébrale a une sensibilité inférieure au DTC car elle ne montre que des lésions artérielles constituées [24]. À l'opposé, les anomalies observées au DTC peuvent être le reflet de sténoses artérielles constituées ou bien de turbulences rhéologiques, conséquences des remaniements intravasculaires, alors même que l'angio-IRM est normale. En revanche, alors que les infarctus silencieux visibles en IRM sont un facteur de risque d'accident constitué symptomatique (RR : 14) [25], ils peuvent être observés sans anomalie au doppler. De même, les vitesses mesurées au DTC ne sont pas prédictives du risque de survenue de ces infarctus silencieux [26]. Ce point s'explique probablement par le fait que les infarctus silencieux, relevant en partie de l'atteinte des petits vaisseaux intracrâniens, ne sont pas explorés par le DTC du polygone de Willis.

4.3. Génétiques et biologiques

Sur le plan génétique, les drépanocytaires SS font plus d'AVC que les SC (cf. supra) [11]. Cependant aucun haplotype bêta-globine n'a été formellement associé à un risque majoré de vasculopathie cérébrale. Par ailleurs, plusieurs facteurs biologiques modificateurs du risque d'infarctus cérébral sont à l'étude : polymorphismes du promoteur du $TNF\alpha$ (*tumor necrosis factor-alpha*), certains allèles HLA (*human leukocyte antigen*), ainsi que de multiples autres gènes candidats. Mais leur rôle à l'échelle individuelle sera probablement très modeste et les résultats des études statistiques ne seront pas forcément applicables à la prévision du risque pour l'individu [27,28].

5. Stratégies thérapeutiques

5.1. Prévention primaire : comment éviter le premier AVC chez l'enfant drépanocytaire ?

5.1.1. Dépistage annuel par DTC

La stratégie de prévention primaire a été définie en s'appuyant sur les résultats des études démontrant la prédictivité

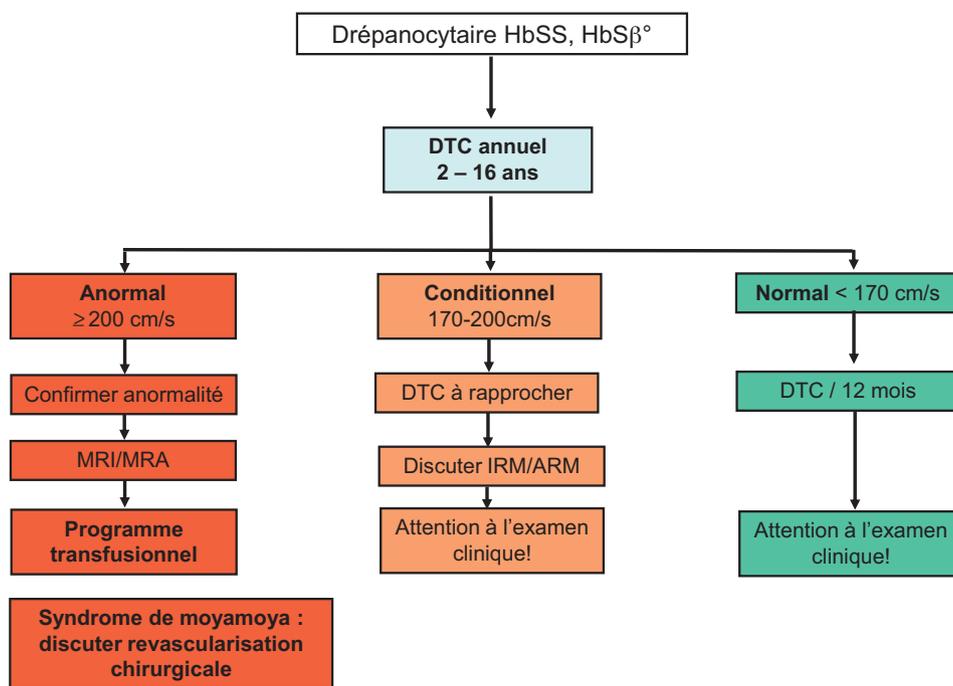


Figure 1. Stratégie actuelle de prévention primaire chez les enfants drépanocytaires SS et S/β°. DTC : doppler transcrânien ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; ARM : angio-IRM.

D'après les recommandations internationales (*The management of sickle cell disease*, Bethesda, MD, États-Unis : NIH publication No. 02-2117 ; 2002. Disponible sur Internet : URL : http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf) et nationales (recommandations de la Haute Autorité de santé [HAS] pour la pratique clinique : *Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent*. Paris ; 2005. Disponible sur Internet : URL : www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose_reco.pdf).

du DTC. Elle a fait l'objet de recommandations internationales et nationales [29]. Elle concerne tous les enfants drépanocytaires homozygotes à partir de l'âge de 2 ans et consiste en la réalisation d'un DTC annuel à partir de l'âge de 2 ans jusqu'à 16 ans avec stratification selon les vitesses observées au DTC (cf. « Radiologiques ») (fig. 1) :

- si les vitesses sont normales, le dépistage se poursuit avec un DTC annuel ;
- si une des vitesses est ≥ 200 cm/s, éventuellement contrôlée très rapidement (1 à 2 semaines) en l'absence de facteur favorisante (fièvre, déglobulisation aiguë), il y a indication à instaurer sans attendre un programme transfusionnel mensuel (transfusions simples ou échanges transfusionnels associant une saignée et une transfusion). Pour les vitesses ≥ 220 cm/s, le programme est instauré sans contrôle du DTC. Près de 10 % des enfants drépanocytaires ont ainsi un DTC pathologique ;
- si les vitesses sont dans la catégorie intermédiaire, un contrôle rapproché (à 3–6 mois) du DTC est recommandé. En cas de vitesse anormale ou intermédiaire, une imagerie cérébrale par IRM et une angio-IRM est également recommandée, mais de façon moins urgente.

L'examen clinique régulier et l'imagerie cérébrale en urgence en cas de signe neurologique focal aigu restent de mise quel

que soit le résultat du DTC car, même s'ils sont rares, des infarctus cérébraux peuvent survenir chez des enfants avec DTC normal [30]. L'efficacité de cette stratégie de prévention primaire a été étudiée dans plusieurs séries monocentriques, notamment dans la série française de Créteil, avec une cohorte de 217 enfants SS ou Sβ° ayant bénéficié d'un dépistage par DTC précoce annuel et d'une IRM tous les 2 ans après l'âge de 5 ans [13]. Lorsque ces enfants présentaient un DTC anormal ou une sténose à l'imagerie, ils étaient pris en charge par programme transfusionnel. À l'âge de 18 ans, le risque cumulatif d'infarctus cérébral était de 1,8 % versus 11 % dans l'histoire naturelle. L'efficacité de cette stratégie est donc tout à fait nette en termes de prévention des AVC symptomatiques. Elle est plus discutable en ce qui concerne les autres aspects de la vasculopathie cérébrale : dans cette même étude, la prévalence globale des sténoses intracrâniennes était de 22,6 % et celle des infarctus silencieux de 37,1 % à l'âge de 14 ans, soit un total de lésions cérébrales ou vasculaires estimé à 50 % à l'âge de 14 ans [13].

5.1.2. Problèmes posés par les échanges transfusionnels au long cours

Les contraintes et les conséquences à long terme du programme d'échanges transfusionnels chroniques sont non

négligeables et incitent à peser attentivement toute indication. Outre la contrainte d'une journée mensuelle en hôpital de jour pour la réalisation des échanges, les transfusions chroniques induisent une surcharge en fer. Cette surcharge en fer est évitée si on réalise des érythraphèses (automatisées), mais ces procédures sont coûteuses, nécessitent des voies d'abord de très bon calibre, rendant leur application limitée en pédiatrie. Dans les autres procédures transfusionnelles (transfusions simples, échanges manuels), la surcharge en fer est majeure, entraînant une hémochromatose potentiellement dangereuse et nécessitant l'utilisation quotidienne d'un chélateur du fer. Jusqu'aux années 2000, le chélateur majoritairement utilisé était la déféroxamine (Desferal®), très contraignante puisque administrée par voie sous-cutanée. Elle a maintenant, pour la plupart des indications, été remplacée par un chélateur oral, le déférasirox (Exjade®). Cependant, lorsque le déférasirox n'est pas bien toléré ou insuffisamment efficace, le retour à la déféroxamine sous-cutanée est nécessaire.

Ces conséquences sont d'autant plus importantes que la durée de programme transfusionnel est longue. La durée optimale du programme transfusionnel a donc été évaluée. Dans l'essai STOP 2, le programme a été arrêté de façon randomisée après au moins 30 mois chez des patients qui avaient retrouvé un DTC normal avec les transfusions. Plus d'un tiers des sujets ont alors eu à nouveau un DTC anormal et certains ont présenté un infarctus cérébral, motivant depuis lors l'indication du programme transfusionnel à vie [31]. Des stratégies alternatives ont également été étudiées.

L'hydroxyurée (Hydrea®, Siklos®) est une molécule qui présente des caractéristiques intéressantes pour la drépanocytose : réactivation de la synthèse d'hémoglobine foetale (HbF) qui limite la croissance du polymère d'HbS, réduction de l'adhésion des érythrocytes et des leucocytes à l'endothélium activé, action vasodilatatrice (donneur de NO) [32]. Il a été montré qu'en l'absence d'infarctus, elle diminuait les vitesses au DTC, quelles que soient leurs valeurs [33]. Cette molécule a initialement été évaluée dans le cadre de la prévention des récurrences d'AVC chez les enfants drépanocytaires. Un essai de grande envergure, SWITCH (*Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea*), a notamment été mené chez des enfants drépanocytaires ayant présenté un infarctus cérébral et ayant une hémochromatose liée au programme transfusionnel, en faisant le relais par hydroxyurée. Cette étude a dû être interrompue devant le nombre important des récurrences d'infarctus cérébraux sous hydroxyurée (7/67 soit 10 % dans le bras hydroxyurée versus 0 dans le bras poursuite des transfusions) [34]. Un essai est en cours, TWITCH (*Transfusions Changing To Hydroxyurea*), afin d'évaluer la possibilité de faire un relais par hydroxyurée pour les patients en programme transfusionnel en prévention primaire après au moins 1 an de transfusions. Actuellement, il est recommandé la mise en programme transfusionnel mensuel à vie des enfants avec DTC anormal.

5.2. Reconnaître et traiter l'AVC de l'enfant drépanocytaire à la phase aiguë

5.2.1. Évoquer et confirmer l'AVC à la phase aiguë : IRM en urgence

L'infarctus cérébral chez l'enfant drépanocytaire nécessite une prise en charge urgente et spécifique. Son diagnostic doit donc se faire le plus vite possible, dès les premiers signes cliniques. Ces signes sont similaires à ceux des enfants non drépanocytaires : il s'agit la plupart du temps d'une atteinte focale aiguë, sans trouble de conscience (peu d'atteintes de la fosse postérieure) à type d'hémiplégie, d'hémi-parésie ou de monoplégie, qui peut être accompagnée d'une paralysie faciale, de troubles sensitifs, d'une aphasie (qu'il faut penser à rechercher chez les plus petits). Une ou plusieurs crises épileptiques peuvent accompagner cette symptomatologie déficitaire. Ainsi, chez un enfant drépanocytaire homozygote, et ce quels que soient les résultats de ses DTC de dépistage, la survenue aiguë d'un ou de plusieurs de ces signes cliniques doit absolument faire évoquer en priorité le diagnostic d'infarctus cérébral. Le premier épisode survient presque toujours avant l'âge de 10 ans, les premiers infarctus chez l'adolescent étant rares [13].

L'évocation du diagnostic d'infarctus cérébral doit conduire à l'IRM en urgence afin de le confirmer et d'instaurer le traitement spécifique. L'IRM cérébrale avec séquence de diffusion au minimum et idéalement une séquence de perfusion confirme le diagnostic d'infarctus cérébral récent, dans un territoire artériel ou jonctionnel. L'imagerie (IRM + angio-IRM) permet également d'observer des lésions chroniques parenchymateuses et artérielles (fig. 2). Les lésions parenchymateuses peuvent être uniques ou multiples : aspect cicatriciel d'infarctus dans un ou plusieurs territoires artériels ou jonctionnels, corticaux ou sous-corticaux (avec éventuellement perte de substance, gliose, atrophie), lésions ischémiques de la substance blanche de taille variable (de punctiformes à étendues), hypersignaux vasculaires ou « flux lents » en séquence FLAIR (signant le ralentissement du débit artériel). Les lésions artérielles peuvent être des irrégularités de calibre, des sténoses, voire une occlusion.

5.2.2. Traitement : échange transfusionnel en urgence

Le traitement de l'infarctus cérébral chez l'enfant drépanocytaire homozygote est l'échange transfusionnel en urgence, manuel ou automatisé, avec un objectif d'hémoglobine $S < 30\%$. Lorsque la mise en place prévisible de l'échange transfusionnel est longue (nécessité d'un cathéter veineux central, de compatibilisation du sang...), une transfusion simple doit être réalisée sans attendre pour augmenter le taux d'hémoglobine autour de 10 g/dL. L'objectif est d'améliorer l'extraction d'oxygène sans trop augmenter la viscosité et de permettre la circulation d'érythrocytes non drépanocytaires. Cette prise en charge permet une amélioration rhéologique

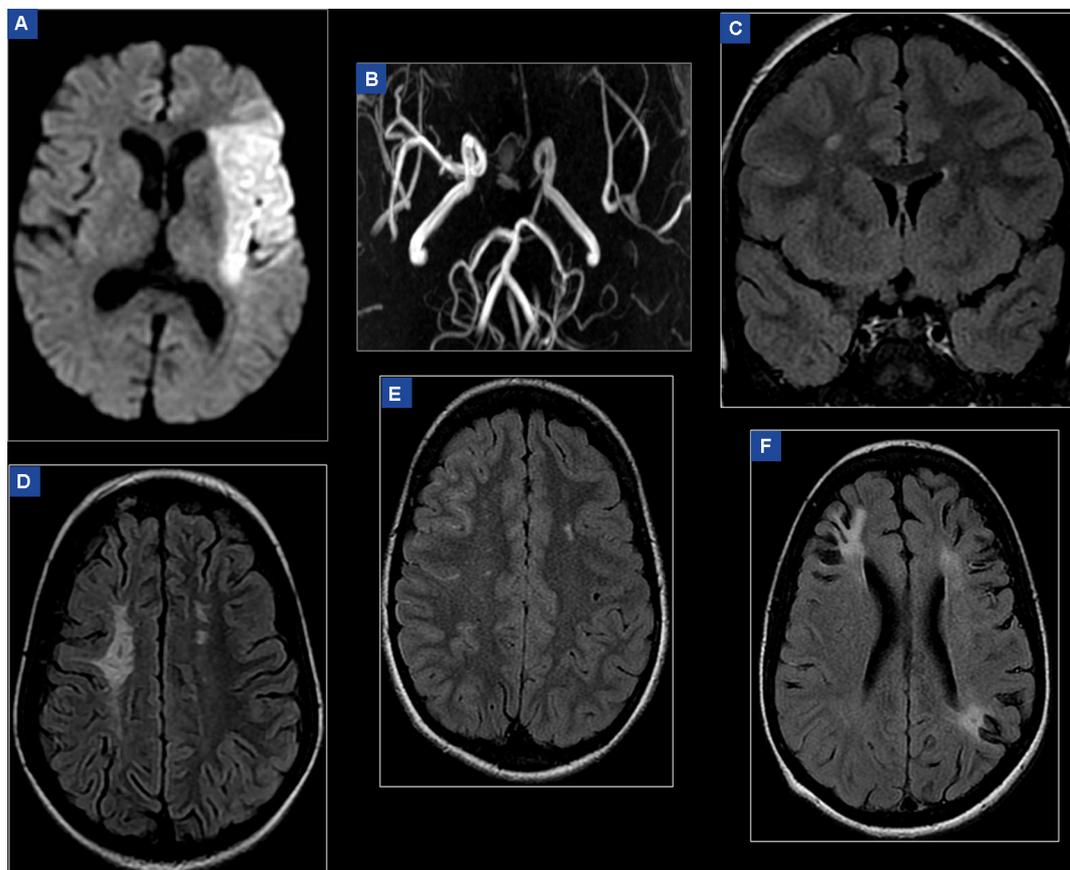


Figure 2. Aspects en imagerie par résonance magnétique (IRM) des lésions cérébrales vasculaires et parenchymateuses dans la drépanocytose. **A, B.** Infarctus sylvien gauche superficiel avec artériopathie sévère (phase aiguë). **A.** IRM : séquence de diffusion, lésion parenchymateuse ischémique récente en hypersignal. **B.** Angio-IRM : séquence 3DTOF, segments proximaux de l'artère cérébrale moyenne (sylvienne) gauche non visibles, occlusion probable. **C, D, E.** IRM : séquence FLAIR, lésions jonctionnelles de la substance blanche : infarctus silencieux. **C.** Coupe coronale, hypersignal punctiforme jonctionnel antérieur droit de plus de 3 mm. **D.** Coupe axiale, lésions bilatérales de la substance blanche jonctionnelle antérieure, étendue en plage à droite, hypersignaux multiples à gauche. **E.** Coupe axiale, multiples hypersignaux punctiformes bilatéraux et hypersignaux vasculaires (« flux lents ») à droite. **F.** IRM : séquence FLAIR, coupe axiale, infarctus cérébraux (AVC) anciens jonctionnels antérieur droit, postérieur gauche et plage d'hypersignal de la substance blanche jonctionnelle antérieure gauche.

rapide et la désagrégation de l'obstacle intravasculaire constitué essentiellement d'érythrocytes falciformés et de cellules sanguines activées adhérentes. L'utilisation d'un thrombolytique (rt-PA) n'est pas recommandée car ce type de produit fibrinolytique est utile pour des thromboses classiques essentiellement constituées de fibrine. De plus, il semblerait que le risque de transformation hémorragique soit augmenté chez les patients avec vasculopathie sévère type Moya-Moya [35].

La prise en charge rééducative ne doit pas être négligée, abordant à la fois les aspects moteurs mais aussi cognitifs, qui doivent être systématiquement recherchés dans ces circonstances. Les séquelles de ces infarctus cérébraux sont en effet fréquentes mais souvent sous-estimées, notamment les séquelles cognitives. Après un infarctus cérébral chez un enfant drépanocytaire, un programme de prévention secondaire doit être systématiquement mis en place, le risque de récurrence d'accident aigu étant évalué à 70 % dans les 2 à 3 ans sans prise en charge préventive [36,37].

5.3. Prévention secondaire : comment empêcher la survenue d'un deuxième AVC ?

5.3.1. Programme transfusionnel mensuel

La mise en place d'un programme transfusionnel mensuel chez tout patient drépanocytaire ayant présenté un infarctus artériel cérébral est aujourd'hui la stratégie recommandée. Elle repose sur des études observationnelles ayant montré une diminution de 90 % du risque de récurrence avec cette stratégie [38-40]. La surveillance du taux d'hémoglobine S pré- et post-transfusionnel permet d'adapter le délai inter-échange, car l'objectif est idéalement de maintenir cette HbS < 30 %. L'efficacité de cette prise en charge sur la récurrence des infarctus cérébraux est nette, celle-ci restant cependant autour de 10 % [39]. L'efficacité sur la progression de la vasculopathie et l'incidence des infarctus silencieux est moins nette. En effet, des suivis longitudinaux de patients transfusés régulièrement ont montré une possible progression de

l'atteinte vasculaire sur le TCD ou sur l'angio-IRM ainsi qu'une augmentation malgré le programme transfusionnel du nombre d'infarctus silencieux sur des IRM cérébrales systématiques [41-43]. Les contraintes et les conséquences du programme transfusionnel au long cours sont les mêmes qu'il s'agisse de prévention primaire ou secondaire. Les premiers essais d'arrêt des programmes transfusionnels ont montré un taux élevé de récurrence d'AVC et le maintien des transfusions à vie a alors été recommandé [44].

5.3.2. Alternatives au programme transfusionnel : place de l'hydroxyurée et de la greffe de moelle osseuse

Plusieurs stratégies alternatives ont été essayées en prévention secondaire des AVC de l'enfant drépanocytaire. Comme mentionné à propos de la prévention primaire, plusieurs études testant l'efficacité d'un relais du programme transfusionnel par l'hydroxyurée chez des enfants ayant présenté un AVC ont montré un **taux de récurrence supérieur avec l'hydroxyurée [32,34,45]. Les échanges transfusionnels avec chélation par déférasirox restent donc la stratégie de référence** en prévention secondaire des infarctus cérébraux chez l'enfant drépanocytaire homozygote. **L'hydroxyurée garde néanmoins un intérêt pour les patients non transfusables du fait d'un groupe sanguin rare ou, dans certains pays, de la non-disponibilité de produits sanguins sécurisés.**

La greffe de moelle osseuse a également été étudiée comme stratégie de prévention secondaire des infarctus cérébraux chez ces enfants. Il s'agit à ce jour du seul traitement curatif de la drépanocytose, les projets de thérapie génique n'ayant pas encore abouti. Après une greffe de moelle gémé-identique après conditionnement myélo-ablatif, **la survie sans effet indésirable est de 90 % environ et le patient est alors « guéri » de sa drépanocytose.** Il n'y a pas eu de récurrence d'infarctus cérébral dans les séries publiées et à l'imagerie on observe une stabilité ou une amélioration des lésions artérielles cérébrales et des infarctus silencieux, ainsi qu'une diminution des vitesses au DTC [46]. La stabilisation sans amélioration des lésions artérielles ne permet pas de considérer que les patients concernés sortent complètement du groupe à risque malgré la lourdeur de la thérapie. Une étude multicentrique française (Drépa-greffe) est actuellement en cours afin de comparer le devenir de patients ayant fait un infarctus cérébral et ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse avec arrêt ou non du programme transfusionnel. Par ailleurs, pour cette population d'origine afro-antillaise, les donneurs de moelle osseuse sur les fichiers européens sont rares car majoritairement caucasiens. Ainsi, une des difficultés est de trouver un donneur HLA compatible intrafamilial : frère, sœur, ou sang de cordon congelé d'un frère ou d'une sœur. Pour le moment, les greffes haplo-identiques de donneur ou de cordon ne sont pas réalisées en routine car le taux de rejet y est plus élevé. Ces contraintes limitent à ce jour le nombre de greffes qui peuvent être proposées aux enfants drépanocytaires les plus symptomatiques.

5.4. Prise en charge du syndrome de Moya-Moya

L'évolution des lésions artérielles cérébrales peut se faire dans les formes sévères vers un syndrome de Moya-Moya, avec un risque ischémique et hémorragique important, et des conséquences cognitives et motrices. La découverte radiologique d'un syndrome de Moya-Moya doit conduire à un avis neurochirurgical car le programme transfusionnel n'est généralement pas suffisant pour empêcher la survenue d'un nouvel AVC. Une revascularisation cérébrale chirurgicale est en effet possible. Elle s'appuie sur le fait que les vaisseaux provenant de la carotide externe ne sont pas touchés dans ce syndrome. Chez l'enfant, les techniques de revascularisation indirecte (multicraniostomie ou « trous de trépan multiples ») sont préférées aux techniques directes (pontage), plus difficiles techniquement. La technique de multicraniostomie permet de mettre en contact de petites branches vasculaires du scalp ou du périoste provenant de la carotide externe (donc saines) avec la surface cérébrale. Un appel chémo-attractant angiogénique stimulé par l'hypoxémie tissulaire favorise ainsi la constitution de néo-vaisseaux transdurax à partir de ces petites branches, permettant une revascularisation du parenchyme cérébral de façon centripète. Les indications chirurgicales dépendent de plusieurs facteurs, dont l'aspect angiographique et l'histoire clinique. En général, le programme transfusionnel est maintenu malgré la chirurgie. Très peu d'enfants drépanocytaires ont été opérés, mais les résultats postopératoires sont encourageants avec un taux très faible d'infarctus postopératoire et une stabilisation des lésions parenchymateuses en IRM [47].

6. Limites des stratégies actuelles et perspectives

Les stratégies actuelles de prévention primaire et secondaire reposent donc sur les programmes d'échanges transfusionnels, avec les contraintes et conséquences évoquées précédemment, ayant motivé l'évaluation de stratégies alternatives. Par ailleurs, la question de l'efficacité de ces stratégies reste discutée. En effet, si l'effet pour la prévention de la survenue d'un premier ou second AVC est net, on a vu précédemment que l'efficacité sur les infarctus silencieux et sur les troubles cognitifs est plus discutable.

6.1. Problème des infarctus silencieux

Si l'efficacité du programme transfusionnel est nette sur la prévention secondaire des infarctus cliniquement symptomatiques, celle sur l'évolutivité en imagerie de la vasculopathie et sur l'incidence des infarctus silencieux est beaucoup plus discutée. En effet, la progression radiologique de la vasculopathie se poursuit chez un certain nombre de patients, notamment lorsque cette vasculopathie était déjà évoluée à la mise en route du programme (sténose déjà constituée en

imagerie) [41-43]. L'efficacité de la mise en place d'un programme transfusionnel chez des enfants présentant des infarctus silencieux sans anomalie du DTC est en cours d'évaluation par l'étude SIT (Silent cerebral Infarct Trial), dont les résultats ne seront pas connus avant 2014 [48]. Cette question est importante car les infarctus silencieux sont associés à un risque élevé d'infarctus cliniquement symptomatique et à une dégradation cognitive [49].

Cette discordance des résultats pourrait être expliquée par le fait que les stratégies de prise en charge développées jusqu'alors s'appuient essentiellement sur des techniques détectant l'atteinte des artères des gros vaisseaux (polygone de Willis et carotides internes) pour prévenir des infarctus cliniquement symptomatiques (correspondant aux territoires des grosses artères intracrâniennes). Les infarctus silencieux, de mécanisme micro-vasculaire et hémodynamique, n'entrent pas dans ce cadre à proprement parler et nécessitent de développer des stratégies spécifiques.

6.2. Problème des troubles cognitifs

Les enfants drépanocytaire homozygotes présentent des difficultés scolaires plus fréquentes que leurs frères et sœurs non drépanocytaires, comparaison qui permet de s'affranchir du niveau socioculturel. Ces difficultés ont été objectivées sur des évaluations neuropsychologiques : il s'agit essentiellement de troubles des fonctions exécutives (programmation, stratégies) et d'attention. En réalité, ces difficultés sont présentes dès l'âge préscolaire puisque certaines études ont rapporté un développement cognitif significativement inférieur chez les très jeunes enfants [50]. Les éléments statistiquement associés à ces difficultés sont les mêmes que ceux associés à la vasculopathie cérébrale, ce qui suggère un mécanisme commun : taux d'hémoglobine totale bas, taux d'hémoglobine fœtale (HbF) bas, vitesse élevée au DTC, désaturations nocturnes, troubles du sommeil [51]. Ces associations sont statistiques et l'utilisation de ces données pour prédire l'évolution cognitive d'un enfant donné est très difficile. Ainsi l'indication d'un programme transfusionnel devant l'apparition ou l'aggravation de difficultés scolaires, objectivées sur un bilan neuropsychologique ou des bilans successifs, n'est pas retenue à ce jour. L'efficacité des transfusions sur les difficultés cognitives en dehors des DTC pathologiques n'a pas été évaluée.

6.3. Rôle des vaisseaux cervicaux

La plupart des études se sont focalisées sur les vaisseaux intracrâniens. Dans une étude prospective d'imagerie par IRM réalisée pour des indications variées chez des enfants et des adultes drépanocytaires (infarctus clinique, DTC anormal...), des lésions des carotides internes à l'étage cervical étaient présentes chez 15 % des patients. Pour ceux qui présentaient un infarctus cérébral récent ou ancien, l'image pouvait être compatible avec une dissection, et un mécanisme thromboembolique à partir du site de la dissection pouvait être

envisagé pour expliquer l'AVC [52]. La question est donc posée du rôle des anomalies des artères carotides à l'étage cervical dans la physiopathologie de certains infarctus cérébraux sans DTC anormal et sans vasculopathie intracrânienne ou avec des sténoses modérées. Là encore, il n'y a de consensus ni sur l'intérêt de dépister systématiquement les atteintes artérielles cervicales, ni sur leur valeur prédictive de survenue d'infarctus symptomatiques et silencieux, ni sur leur prise en charge thérapeutique.

6.4. Hémorragie cérébrale et lien avec la vasculopathie cérébrale drépanocytaire

Les hémorragies cérébrales sont rares chez l'enfant drépanocytaire. Leur prise en charge et leur lien avec la vasculopathie sténosante (risque ischémique) ne sont pas définis. De même que chez l'adulte jeune, d'exceptionnels anévrysmes intracrâniens ont été décrits chez l'enfant, avec des lésions anatomopathologiques similaires à celles observées dans la vasculopathie sténosante, sans qu'il soit possible à ce jour d'en déduire une conduite à tenir sur le long terme (indication d'échanges transfusionnels, de l'hydroxyurée ?).

6.5. Perspectives

Les données physiopathologiques de la vasculopathie cérébrale drépanocytaire permettent d'orienter les essais thérapeutiques vers des molécules dont le site d'action n'est pas l'érythrocyte mais qui visent à modifier les conséquences de la falciformation. Plusieurs molécules sont ainsi à l'étude, même si pour le moment aucune étude humaine n'a permis de valider leur efficacité, parfois suggérée chez l'animal. Plusieurs études ont même dû être interrompues précocement du fait d'effets secondaires importants (recrudescence des crises vaso-occlusives...). Face au déficit de vasodilatation périphérique et pulmonaire des enfants drépanocytaires, des molécules telles que le sildénafil ou le NO, connues par les cardiologues pour leurs effets vasodilatateurs pulmonaires et utilisées dans certaines situations d'hypertension artérielle pulmonaire en pédiatrie, ont été identifiées comme molécules candidates pour traiter la vasculopathie cérébrale. Une supplémentation en arginine, qui favoriserait la voie endogène de production du NO, a été étudiée chez l'animal, et est au stade préliminaire de son étude chez l'homme. Une des voies prometteuses est l'utilisation des statines, molécules connues par les médecins d'adulte et largement utilisées chez les patients à risque vasculaire pour leurs propriétés anti-inflammatoires et d'amélioration de la fonction endothéliale. Une étude préliminaire a montré une réduction de certains marqueurs biologiques, mais l'efficacité clinique n'a pas encore été évaluée [53]. Une étude bien conduite évaluant l'efficacité de l'aspirine chez les patients avec DTC anormal ou sténose avérée serait également intéressante. En effet, cette molécule simple et peu onéreuse, ayant une activité d'anti-agrégant plaquettaire reconnue comme efficace dans les

artériopathies cérébrales de l'adulte (athérosclérose...) paraît envisageable chez des patients drépanocytaires ayant des plaquettes activées. Pour le moment, il n'existe pas de recommandation quant à son utilisation car les études publiées étaient méthodologiquement insuffisantes, mais la perspective reste intéressante [54].

Des perspectives intéressantes sont aussi à envisager parmi les techniques d'imagerie cérébrale et notamment vasculaire, afin d'améliorer leur sensibilité diagnostique des anomalies vasculaires. Des techniques d'IRM peu invasives d'analyse de débit sans injection de produit de contraste, comme le marquage magnétique des spins (ASL), ou les mesures de variation de débit sanguin (BOLD) sont en cours d'évaluation dans ce contexte. D'autres techniques d'évaluation du débit sanguin cérébral ou de consommation énergétique pourraient également avoir des applications dans le domaine de la drépanocytose, comme la scintigraphie cérébrale (SPECT) ou la tomographie cérébrale par émission de positons (PET), qui ont été utilisées dans cette pathologie mais n'ont pas été comparées au DTC. Enfin, la sécurité des greffes de moelle osseuse ne cesse de s'améliorer, permettant d'envisager l'extension des indications. Des projets de thérapie génique pourraient également voir le jour.

7. Conclusion

La vasculopathie cérébrale est une complication fréquente et grave des syndromes drépanocytaires majeurs, avec des sanctions thérapeutiques lourdes. La stratégie de dépistage par le DTC et la prévention primaire et secondaire par les programmes d'échanges transfusionnels sont efficaces sur la survenue d'accidents symptomatiques. Les objectifs sont maintenant de mettre au point des prises en charge moins lourdes pour les patients et d'identifier et de traiter les atteintes plus discrètes cliniquement mais tout aussi redoutables, comme les infarctus silencieux ou les troubles cognitifs.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Aide financière : Le Dr Kossorotoff est financée par l'Inserm dans le cadre d'un poste d'accueil pour un projet de recherche concernant la vasculopathie cérébrale drépanocytaire.

Références

- [1] Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, et al. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006;5:501–12.
- [2] Kato GJ, Martyr S, Blackwelder WC, et al. Levels of soluble endothelium-derived adhesion molecules in patients with

- sickle cell disease are associated with pulmonary hypertension, organ dysfunction, and mortality. *Br J Haematol* 2005;130:943–53.
- [3] Frenette PS. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Curr Opin Hematol* 2002;9:101–6.
- [4] Platt OS. Preventing stroke in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2005;353:2743–5.
- [5] Morris CR, Suh JH, Hagar W, et al. Erythrocyte glutamine depletion, altered redox environment, and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood* 2008;111:402–10.
- [6] Ataga KI, Key NS. Hypercoagulability in sickle cell disease: new approaches to an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;1:91–6.
- [7] Lee SP, Ataga KI, Orringer EP, et al. Biologically active CD40 ligand is elevated in sickle cell anemia: potential role for platelet-mediated inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1626–31.
- [8] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672–713.
- [9] Elsharawy MA, Moghazy KM, Shawarby MA. Atherosclerosis in sickle cell disease – a review. *Int J Angiol* 2009;18:62–6.
- [10] de Montalembert M, Aggoun Y, Niakate A, et al. Endothelial-dependent vasodilation is impaired in children with sickle cell disease. *Haematologica* 2007;92:1709–10.
- [11] Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288–94.
- [12] Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008;39:2644–91.
- [13] Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 2011;117:1130–40.
- [14] Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood* 2002;99:3014–8.
- [15] Schatz J, Brown RT, Pascual JM, et al. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology* 2001;56:1109–11.
- [16] Bernaudin F, Verlhac S, Fréard F, et al. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *J Child Neurol* 2000;15:333–43.
- [17] Dobson SR, Holden KR, Nietert PJ, et al. Moyamoya syndrome in childhood sickle cell disease: a predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood* 2002;99:3144–50.
- [18] Brandão RA, de Carvalho GT, Reis BL, et al. Intracranial aneurysms in sickle cell patients: report of 2 cases and review of the literature. *Surg Neurol* 2009;72:296–9.
- [19] Moritani T, Numaguchi Y, Lemer NB, et al. Sickle cell cerebrovascular disease: usual and unusual findings on MR imaging and MR angiography. *Clin Imaging* 2004;28:173–86.
- [20] Oyesiku NM, Barrow DL, Eckman JR, et al. Intracranial aneurysms in sickle-cell anemia: clinical features and pathogenesis. *J Neurosurg* 1991;75:356–63.
- [21] Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, et al. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet* 2001;357:1656–9.
- [22] Tripathi A, Jerrell JM, Stallworth JR. Cost-effectiveness of adenotonsillectomy in reducing obstructive sleep apnea,

- cerebrovascular ischemia, vaso-occlusive pain, and ACS episodes in pediatric sickle cell disease. *Ann Hematol* 2011;90:145–50.
- [23] Adams R, McKie V, Nichols F, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992;326:605–10.
- [24] Abboud MR, Cure J, Granger S, et al. Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the STOP study. *Blood* 2004;103:2822–6.
- [25] Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, et al. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr* 2001;139:385–90.
- [26] Wang WC, Gallagher DM, Pegelow CH, et al. Multicenter comparison of magnetic resonance imaging and transcranial Doppler ultrasonography in the evaluation of the central nervous system in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:335–9.
- [27] Hoppe C, Klitz W, D'Harlingue K, et al. Confirmation of an association between the TNF(-308) promoter polymorphism and stroke risk in children with sickle cell anemia. *Stroke* 2007;38:2241–6.
- [28] Flanagan JM, Frohlich DM, Howard TA, et al. Genetic predictors for stroke in children with sickle cell anemia. *Blood* 2011;117:6681–4.
- [29] Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5–11.
- [30] Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* 2004;103:3689–94.
- [31] Adams RJ, Brambilla D, Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005;353:2769–78.
- [32] Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, et al. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWITCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1011–7.
- [33] Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, et al. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood* 2007;110:1043–7.
- [34] Ware RE, Helms RW, SWITCH Investigators. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWITCH). *Blood* 2012;119:3925–32.
- [35] Kossorotoff M, Meyer P, Lebas A, et al. Recommandations formalisées d'experts : prise en charge de l'AVC par le réanimateur. Particularités pédiatriques (nouveau-né exclu). *Rev Neurol* 2012;168:527–32.
- [36] Abboud MR, Atweh GF. Prevention and management of strokes in patients with sickle cell disease. *Curr Hematol Rep* 2006;5:15–22.
- [37] Powars D, Wilson B, Imbus C, et al. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med* 1978;65:461–71.
- [38] Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006;149:710–2.
- [39] Pegelow CH, Adams RJ, McKie V, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995;126:896–9.
- [40] Riddington C, Wang W. Blood transfusion for preventing stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD003146.
- [41] Bader-Meunier B, Verlhac S, Elmaleh-Bergès M, et al. Effect of transfusion therapy on cerebral vasculopathy in children with sickle-cell anemia. *Haematologica* 2009;94:123–6.
- [42] Brousse V, Hertz-Pannier L, Consigny Y, et al. Does regular blood transfusion prevent progression of cerebrovascular lesions in children with sickle cell disease? *Ann Hematol* 2009;88:785–8.
- [43] Hulbert ML, McKinsty RC, Lacey JL, et al. Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusion therapy after first strokes in children with sickle cell disease. *Blood* 2011;117:772–9.
- [44] Wang WC, Kovnar EH, Tonkin IL, et al. High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *J Pediatr* 1991;118:377–82.
- [45] Strouse JJ, Heeney MM. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease: efficacy, barriers, toxicity, and management in children. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:365–71.
- [46] Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007;110:2749–56.
- [47] Smith ER, McClain CD, Heeney M, et al. Pial synangiosis in patients with moyamoya syndrome and sickle cell anemia: perioperative management and surgical outcome. *Neurosurg Focus* 2009;26:E10.
- [48] Casella JF, King AA, Barton B, et al. Design of the silent cerebral infarct transfusion (SIT) trial. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:69–89.
- [49] Steen RG, Miles MA, Helton KJ, et al. Cognitive impairment in children with hemoglobin SS sickle cell disease: relationship to MR imaging findings and hematocrit. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:382–9.
- [50] Hogan AM, Kirkham FJ, Prengler M, et al. An exploratory study of physiological correlates of neurodevelopmental delay in infants with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2006;132:99–107.
- [51] Ruffieux N, Njamnshi AK, Wonkam A, et al. Association between biological markers of sickle cell disease and cognitive functioning amongst Cameroonian children. *Child Neuropsychol* 2013;19:143–60.
- [52] Telfer PT, Evanson J, Butler P, et al. Cervical carotid artery disease in sickle cell anemia: clinical and radiological features. *Blood* 2011;118:6192–9.
- [53] Hoppe C, Kuypers F, Larkin S, et al. A pilot study of the short-term use of simvastatin in sickle cell disease: effects on markers of vascular dysfunction. *Br J Haematol* 2011;153:655–63.
- [54] Charneski L, Congdon HB. Effects of antiplatelet and anticoagulant medications on the vasoocclusive and thrombotic complications of sickle cell disease: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:895–900.