

Le succès de la transition de la pédiatrie vers la médecine adulte dans la drépanocytose

Successful transition from paediatric to adult care in sickle cell disease

Vandergraesen T.¹, Dedeken L.¹, Efira A.², Lê P.-Q.¹, Huybrechts S.¹, Diallo S.¹, Devalck C.¹, Heijmans C.¹, Azerad M.-A.³ et Ferster A.¹

¹Département d'Héματο-Oncologie, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola,

²Département d'Hématologie, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB), ³Service d'Hématologie, CHU de Liège, Site Citadelle, Université de Liège (ULg)

RESUME

Introduction : La période de transition de la pédiatrie vers la médecine adulte est particulièrement critique pour les patients drépanocytaires. Le but de notre étude est d'évaluer si le système de transition mis en place est associé à une modification des complications et des traitements.

Méthode : Cette étude concerne des patients drépanocytaires majeurs nés après le 01/01/1980, suivis à l'HUDERF puis au CHU Brugmann avec un suivi en médecine adulte de minimum 2 ans. Les données des patients (génotype, démographiques, traitements, paramètres biologiques, examens complémentaires, complications cliniques, hospitalisations) ont été analysées avant et après la transition.

Résultats : Trente-huit patients ont été inclus. Le nombre d'événements cliniques et le nombre d'hospitalisations ne sont pas significativement différents avant et après la transition. Les paramètres biologiques sont comparables excepté la créatinine qui augmente chez l'adulte. La prise d'hydroxyurée reste stable dans le temps. Cependant, les paramètres cardiovasculaires se détériorent (augmentation de la vitesse de régurgitation tricuspide et de la tension artérielle, altération du test de marche de six minutes). Deux décès sont à déplorer après la transition.

Conclusion : Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, nous n'avons pas noté de recrudescence d'événements aigus ou d'hospitalisations après la transition. La prise d'hydroxyurée est restée stable, mais ne semble pas freiner la détérioration des paramètres cardiovasculaires. Ces résultats soulignent la qualité du système de transition mis en place dans cette maladie chronique dégénérative pour laquelle des nouvelles approches thérapeutiques sont en développement.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 495-501

Doi : 10.30637/2019.19-010

ABSTRACT

Introduction : The transition from pediatric to adult care is at high risk of morbidity and mortality, especially for young adults with sickle cell disease (SCD). We studied the outcome of patients beyond the transition and looked if it was associated with changes in complications and treatments.

Patients and methods : This study is focusing on sickle cell disease patients, born after January 1th 1980 and who were followed in paediatrics at HUDERF then in adult care at CHU-Brugmann for at least two years. Patients' data (demographic, genotype, therapies, biological and clinical data, acute clinical event, 6 minutes-walk test, cardiac echography) were analysed before and after the transition from paediatric to adult care.

Results : Thirty eight patients were included. The number of acute events and hospitalizations were not statistically different between both periods. Haematological data were similar but creatinine level which increased significantly. The hydroxyurea intake remains stable in time. However, cardio-vascular parameters worsen (tricuspid regurgitation velocity and blood pressure increased significantly over the time and the 6 minutes-walk distance decreased). Two patients died after transition period.

Conclusion : Unlike what is described in literature, we didn't notice any increase in acute events nor hospitalizations after the transition period. It seems that progressive cardio-vascular worsening might not be prevented despite a frequent use at recommended dose of hydroxyurea. Those results underline the quality of transition system in place in this chronic degenerative disease for which new therapeutic approaches are in development.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 495-501

Doi : 10.30637/2019.19-010

Key words : sickle cell disease, transition, hydroxyurea

INTRODUCTION

La drépanocytose transmise sur le mode autosomique récessif est la maladie héréditaire monogénique la plus fréquente au monde¹. Selon l'OMS, environ 300.000 enfants atteints d'une anomalie sévère de l'hémoglobine naissent chaque année, majoritairement dans les pays de faibles ou moyens revenus². En Belgique, un dépistage néonatal réalisé dans deux régions (Bruxelles et Liège) respectivement entre 2004 et 2017 et entre 2009 et 2017 a mis en évidence une prévalence globale de 1:2000, soit la pathologie génétique la plus courante dans notre pays également³.

La mutation nucléotidique responsable de ces syndromes engendre le remplacement d'un acide aminé dans la chaîne β de l'hémoglobine, l'acide glutamique étant substitué par la valine en position 6. Il en résulte une hémoglobine anormale dite " HbS " qui a la particularité de polymériser dans sa forme désoxygénée et de modifier les propriétés des hématies (hémolyse chronique, perte d'une partie de leur capacité de déformation, rigidification et augmentation d'adhérence à l'endothélium vasculaire), ensemble de modifications favorisant les crises vaso-occlusives. A côté de la forme homozygote (HbSS), les syndromes drépanocytaires majeurs comprennent les hétérozygotes composites (principalement HbSC et HbS β Thal).

Les principales complications drépanocytaires rencontrées dans l'enfance sont les crises douloureuses vaso-occlusives (CVO), les infections bactériennes, parfois sévères et les épisodes d'anémie aiguë. Les adultes, outre ces dernières, connaîtront des complications secondaires à l'atteinte chronique d'organes pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale chronique, l'hypertension artérielle pulmonaire, une rétinopathie sévère pouvant mener à la cécité, des ostéonécroses responsables de douleurs chroniques et d'handicaps fonctionnels... Ces complications ont une physiopathologie souvent très complexe.

Grâce à de nombreuses avancées médicales (dont le dépistage néonatal, la prophylaxie antibiotique, la vaccination généralisée contre *S. pneumoniae* et *H. influenza b* et le dépistage de la vasculopathie cérébrale), 93,9 % des enfants HbSS ou HbS β et 98,4 % des enfants HbSC ou HbS β + survivent actuellement à l'âge adulte⁴, transformant cette pathologie en une maladie chronique nécessitant un suivi à long terme⁵.

Le bénéfice de l'hydroxyurée (HU) sur la morbidité et la mortalité des patients drépanocytaires a été largement démontré. Le mode d'action de l'HU est complexe (augmentation de la production de l'Hb fœtale, augmentation du volume globulaire, amélioration de la biodisponibilité du NO, action sur l'endothélium vasculaire...)⁶. La transfusion chronique est une option thérapeutique pour les patients avec maladie cérébro-vasculaire ou non répondeur à l'HU.

La période de transition chez les patients

drépanocytaires, de la pédiatrie vers la médecine adulte, est une période particulièrement critique. La plupart des études^{5,7} menées à ce sujet traitent de l'âge idéal de transition, des facteurs favorisant une bonne transition ou, au contraire, de ceux qui en sont les principales causes d'échec. Il existe peu de littérature concernant les aspects cliniques de cette transition et le devenir des jeunes adultes. Néanmoins, certaines études mettent en évidence une majoration des complications au cours de cette période. Serjeant *et al.* ont décrit un certain nombre de complications (énurésie, ulcère des membres inférieurs, douleurs osseuses...) survenant majoritairement au cours de l'adolescence⁸ et Blinder *et al.* ont mis en évidence une augmentation de l'ensemble des complications au-delà de 16 ans et jusqu'à 28 ans ainsi qu'une diminution parallèle des transfusions chroniques qui correspondent à des abandons thérapeutiques⁹. Par ailleurs, plusieurs études ont révélé une augmentation de l'utilisation des soins d'urgence ainsi que du nombre d'hospitalisations ou réhospitalisations. Ainsi, selon Brousseau *et al.*, les plus hauts taux de fréquentation des services d'urgence et de réhospitalisations à 14 et 30 jours se rencontrent au sein de la population âgée de 18 à 30 ans avant de décroître progressivement¹⁰. Selon Hemker *et al.*, les populations les plus à risque d'un usage fréquent des services d'aide urgente, sans accroissement concomitant d'un suivi ambulatoire, sont les patients en cours de transition et les jeunes adultes en deçà de 30 ans¹¹. Kauf *et al.* ont mis en évidence une augmentation des coûts relatifs au système de santé (hospitalisations, visites aux urgences, durée des séjours) pour les patients drépanocytaires âgés de 20-29 ans par rapport aux patients de 10-19 ans¹². Enfin, Dickerson *et al.* ont montré que malgré des indications d'hospitalisation assez similaires, quel que soit le groupe d'âge, le taux d'hospitalisation est significativement plus important dans la population des 18-21 ans que dans celle des 13-17 ans (0,6 et 0,2 admission/patient/an respectivement)¹³.

Les objectifs de notre étude sont d'évaluer les complications rencontrées chez les patients drépanocytaires après transition vers la médecine adulte et de les comparer aux dernières années pédiatriques et ainsi évaluer la qualité du système de transition actuellement en place.

MATERIEL ET METHODES

Notre étude porte sur les patients drépanocytaires majeurs suivis longitudinalement, d'abord en pédiatrie à l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF) puis au CHU Brugmann et pris en charge selon des protocoles institutionnels communs standardisés. Cette étude a obtenu l'accord des comités d'éthique de l'HUDERF (dossier CEH n°64/15) et du CHU Brugmann (Réf. CE 2016/01).

Les critères d'inclusion étaient : a) être atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur confirmé ; b) être né en 1980 ou au-delà ; c) avoir bénéficié d'un suivi pédiatrique à l'HUDERF de minimum 2 ans et d)

avoir bénéficié d'un suivi adulte au CHU Brugmann de minimum 2 ans. Les patients ayant bénéficié d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques avec succès ont été exclus de l'étude.

La population étudiée représente l'ensemble des patients correspondant aux critères d'inclusion/exclusion. Les données ont été recueillies sur une période maximale de 5 années avant et après l'année de transition et jusqu'au 31/12/2015. Les données ont été collectées rétrospectivement à partir des dossiers pédiatriques et adultes. Ces données comprennent les variables démographiques, le génotype, les traitements modifiant la maladie, les dates de transition et de dernier suivi, les paramètres biologiques en " *steady-state* ", les résultats des examens complémentaires inclus dans le bilan périodique en " *steady-state* ", les complications cliniques et les hospitalisations. Les données collectées ont été comparées avant et après la transition. Les évaluations cardiovasculaires ont été réalisées par les mêmes équipes avant et après transition.

La compliance au traitement (hydroxyurée ou transfusions) a été définie (pour ce travail) comme bonne quand le traitement est pris quotidiennement, modérée quand il existe un oubli avoué une à deux fois par semaine, mauvaise en cas d'oubli fréquent ou d'arrêt de prise par le patient sans avis médical. La compliance au suivi ambulatoire est définie (pour ce travail) comme bonne quand tous les rendez-vous sont honorés, modérée quand plusieurs rendez-vous ont été annulés mais sans période de > 1 an sans suivi ambulatoire, mauvaise quand il existe une ou plusieurs périodes de > 1 an sans suivi ambulatoire.

Les résultats statistiques ont été obtenus à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 23. Les variables continues ont été analysées avec les tests t-Student et

Wilcoxon pour échantillons appariés. Quand les valeurs ont été obtenues pour l'ensemble des patients, les proportions ont été analysées en utilisant le test de McNemar. Les proportions sur des variables pour lesquelles on déplore des données manquantes ont été analysées par le test Chi² (éliminant les valeurs positives à la fois avant et après transition afin de rendre les échantillons moins dépendants). Le seuil de signification statistique est fixé à 5 % (p-valeur bilatérale, p < 0,05).

RESULTATS

Trente-huit patients correspondaient aux critères d'inclusion (un patient a subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans l'enfance mais a rejeté celle-ci), avec 71,05 % de femmes et 28,95 % d'hommes. Tous étaient homozygotes S et 8 étaient porteurs d'un déficit en Glucose-6-Phosphate (21,05 %). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1. Les indices de masse corporelle (IMC) sont statistiquement plus élevés au cours du suivi adulte (IMC médian avant transition : 20,39 kg/m² (étendue 14,47-28,96), IMC médian après transition : 21,01 kg/m² (étendue 14,81-34,41) ; p=0,014).

Concernant les événements cliniques aigus, 84,21 % et 73,68 % des patients, respectivement avant et après transition, ont eu une ou plusieurs CVO au cours des années étudiées. Le nombre de CVO, développées par patient avant ou après transition, n'est pas significativement différent (P=0,285), de même que le nombre de syndromes thoraciques aigus (STA) (p=0,406). Au total la moitié des patients ont présenté au moins un STA avant la transition de même qu'après la transition. Les valeurs en année-patient de ces événements aigus se trouvent dans le tableau 2. Au total de l'ensemble des événements, 7,89 % des

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

| | |
|--|---------------------|
| Nombre de patients | 38 |
| Sexe féminin, n (%) | 27 (71,05 %) |
| Origine Afrique centrale, n (%) | 32 (84,21 %) |
| Naissance en Belgique, n (%) | 16 (42,11 %) |
| HbSS, n (%) | 38 (100 %) |
| Age médian au diagnostic, années (Etendue) | 0,81 (0-7,95) |
| Age médian de début de suivi en Belgique (HUDERF), années (Etendue) | 3,88 (0,04-17,80) |
| Durée médiane de suivi en pédiatrie, années (Etendue) | 15,95 (3,3-25,15) |
| Age médian au début du recueil des données, années (Etendue) | 14,72 (12,53-21,27) |
| Age médian lors de la transition, années (Etendue) | 20,07 (18,02-26,83) |
| Age médian à la fin du recueil des données, années (Etendue) | 24,16 (19,41-32,03) |
| HbSS : Drépanocytose homozygote SS. Durée totale de suivi des patients en pédiatrie : 552,15 années Durée totale de recueil des données avant transition : 196,48 années Durée totale de suivi et de recueil des données après transition : 160,20 années | |

Tableau 2 : Comparaison des données cliniques et biologiques avant et après la transition.

| | Avant transition | Après transition | P-valeur |
|--|----------------------|-----------------------|----------------|
| Evénements aigus (moyenne) | | | |
| Nombre de CVO (par AP) | 0,81 | 0,91 | 0,638 |
| Nombre de STA (par AP) | 0,18 | 0,31 | 0,120 |
| Nombre d'hospitalisation (par AP) | 1,37 | 1,49 | 0,644 |
| Nombre de journées d'hospitalisation (par AP) | 9,08 | 12,44 | 0,111 |
| Modalités thérapeutiques | | | |
| Nombre de patients sous HU (%) | 33 (86,8) | 35 (92,1) | 0,688 |
| Dose médiane d'HU (mg/kg/jour) (Etendue) | 20,41 (15,39-32,40) | 19,70 (14,93-31,25) | 0,987 |
| Nombre de patients sous programme transfusionnel chronique (%) (Etendue) | 4 (10,53) | 6 (15,79) | NA |
| Données biologiques (médiane) | | | |
| Hémoglobine (g/dl) (Etendue) | 9,3 (6,2-12,4) | 9,3 (7,3-12,8) | 0,107 |
| VCM (fL) (Etendue) | 91 (65-125) | 90 (65-131) | 0,164 |
| Hémoglobine F (% de l'Hb totale) (Etendue) | 9,9 (0,2-28,0) | 11 (0,2-29,0) | 0,495 |
| Plaquettes (x10 ³ /µl) (Etendue) | 398,5 (122-1920) | 332 (98-998) | 0,272 |
| Réticulocytes (x10 ³ /µl) (Etendue) | 332,6 (134,1-751,1) | 287 (103-1321,8) | 0,113 |
| Leucocytose (x10 ³ /µl) (Etendue) | 9,78 (3,66-18,85) | 7,56 (3,45-20,18) | 0,138 |
| PNN (x10 ³ /µl) (Etendue) | 5,94 (1,10-12,40) | 4,40 (1,30-16,21) | 0,154 |
| Bilirubine totale (mg/dl) | 2,6 (1-9,2) | 2,25 (0,7-6) | 0,930 |
| LDH (en % de la limite supérieure) (Etendue) | 166,8 (93,54-311,88) | 162,08 (61,78-268,22) | 0,671 |
| Créatinine (mg/dl) (Etendue) | 0,59 (0,40-1,0) | 0,67 (0,50-1,41) | < 0,001 |
| Evaluation cardio-vasculaire | | | |
| Oxymétrie de pouls (%) (Etendue) | 99,5 (95-100) | 99 (91-100) | 0,172 |
| TM6M, distance parcourue (m) (Etendue) | 562,50 (477-612) | 490 (190-720) | 0,031 |
| VRT (m/sec) (Etendue) | 1,84 (1,30-2,88) | 2,16 (1,30-3,16) | 0,012 |
| TA systolique (mmHg) (Etendue) | 110 (93,20-123,25) | 115 (100-131) | 0,001 |
| TA diastolique (mmHg) (Etendue) | 63,25 (57-73) | 71 (60-80) | < 0,001 |

AP : année-patient (expression de l'incidence, taux d'incidence. La notion de personne-temps représente la durée totale de suivi des individus à risque dans la population à l'étude).

Hb : hémoglobine ; LDH : lactate déshydrogénase ; Nb : nombre de patients sur lesquels les données ont été recueillies ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; VCM : volume corpusculaire moyen ; CVO : crise vaso-occlusive ; STA : syndrome thoracique aigu ; TA : tension artérielle ; TM6M : test de marche de 6 minutes ; VRT : vitesse de régurgitation tricuspide ; HU : hydroxyurée.

A noter que le test de marche de six minutes n'a été effectué que par 8 patients avant la transition et 23 après la transition. La mesure du VRT avant et après transition a été faite chez 29 patients sur 38.

La valeur de la créatininémie n'est connue que pour 33 patients.

patients avant et 15,79 % des patients après transition n'ont jamais été hospitalisés au cours de la période d'étude. Le nombre d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation sont comparables avant et après la transition (tableau 2).

Concernant les traitements chroniques, l'âge médian du début de traitement par HU est de 6,62 ans

(étendue : 2,03-24,98) avec une durée médiane de traitement de 15,79 ans (étendue : 0,59-21,43). Le pourcentage de patients sous HU est de 86,84 % et 92,11 % respectivement avant et après transition (p=0,688) et la dose médiane prescrite n'est pas significativement différente entre ces deux périodes (p=0,987) (tableau 2). L'âge médian de début de traitement par transfusions chroniques est de

18,15 ans (7,85-22,59). Six patients ont bénéficié d'un traitement par transfusions chroniques au cours des années post-transition, dont 4 en bénéficiaient déjà durant l'enfance. Quatre de ces 6 patients ont nécessité l'introduction d'un chélateur martial en raison d'une hémochromatose post-transfusionnelle. Deux patients ont arrêté leur traitement transfusionnel au cours du suivi adulte en raison d'une hémochromatose sévère. La morphine a été utilisée de façon chronique pour un seul patient après transition et un patient a bénéficié de dialyse de courte durée après transition pour insuffisance rénale aiguë.

Les paramètres biologiques avant et après transition sont détaillés dans le tableau 2 et sont comparables entre les deux périodes excepté l'élévation significative de la créatinine après transition ($p < 0,001$). On remarque que 2 enfants et 4 adultes ont une ferritine > 1.000 ng/ml, cette différence n'est pas significative ($p=0,556$).

Concernant l'évaluation cardiovasculaire et pulmonaire, réalisée en " *steady-state* ", la SaO₂ moyenne à l'air ambiant n'est pas significativement différente entre les périodes étudiées. On observe, après transition, une augmentation de la tension artérielle (TA) moyenne systolique et diastolique ($p=0,001$ et $p < 0,001$ respectivement), une diminution de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (TM6M) ($p=0,031$) et une majoration de la vitesse de régurgitation tricuspide (VRT) ($p=0,012$) (tableau 2). Un seul patient avant transition et 3 après transition ont une VRT $> 2,5$ m/sec, un seul a réalisé un cathétérisme droit et celui-ci n'a pas mis d'hypertension pulmonaire en évidence. Pour les 29 patients pour lesquels nous avons une mesure de VRT juste avant et après transition, l'analyse des variations intra-individuelles indique que la VRT se majore de plus de 10 % chez 14 patients, diminue de plus de 10 % chez 3 d'entre eux et varie de moins de 10 % chez 12 d'entre eux.

D'autres complications sont également rencontrées chez les patients atteints de drépanocytose. Dix patients ont développé une ou plusieurs lésion(s) de nécrose aseptique de la tête fémorale ou humérale avant transition (11 lésions au total, toutes au niveau des têtes fémorales) ; 3 de ces patients ont développé des lésions supplémentaires après transition (5 lésions au total, 3 au niveau des têtes humérales, 2 au niveau des têtes fémorales). Deux patients ont développé une première nécrose aseptique de la tête fémorale après transition. Trois patients ont présenté une septicémie avant la transition et 5 après la transition. Les germes retrouvés ont été *Escherichia coli* et *Salmonella* avant transition, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia Coli*, *Corynebacterium amycolatum*, *Klebsiella pneumoniae* et Entérocoque après transition, dans un contexte de CVO fébrile, pyélonéphrite aiguë, infection de cathéter central ou STA. Un seul patient a développé un accident vasculaire cérébral hémorragique après la transition. On ne dénombre aucun ulcère des membres inférieurs.

Une évaluation subjective de la compliance au traitement et au suivi ambulatoire avant et après transition met en évidence une tendance à la diminution de la compliance à la fois au suivi et au traitement après passage au suivi adulte, sans être une différence statistiquement significative.

Quatre des patientes incluses ont accouché à un âge moyen de 21,84 ans. L'âge gestationnel moyen est de 37,14 semaines avec une naissance avec prématurité moyenne (35 6/7 semaines d'âge gestationnel). Le poids de naissance moyen est de 2,88 kg.

Deux décès sont à déplorer à l'âge de 25 et de 19,4 ans. Le premier patient, peu compliant, sous HU depuis l'âge de 5 ans, est décédé dans le cadre d'une CVO compliquée aggravée d'une défaillance multi-viscérale et d'une allo-immunisation sévère. Le second patient, sous HU depuis l'âge de 4,8 ans est décédé dans un contexte d'accident vasculaire cérébral hémorragique.

DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer si après la transition des patients drépanocytaires, la prise en charge se modifiait, si l'adhésion au traitement devenait moins bonne et si, comme décrit dans les études réalisées aux USA⁹, les hospitalisations et les complications aiguës se majoraient significativement. La prise en charge globale ne semble pas se modifier, comme en témoigne le nombre stable de patients traités par HU. Par ailleurs, la dose HU prescrite n'est pas différente. L'évaluation subjective de la compliance au traitement semble moins bonne après transition. Cette information collectée rétrospectivement à partir des dossiers des patients est difficile à interpréter car elle n'a pas été notifiée de manière uniforme lors des consultations de suivi. Cependant, la stabilité des valeurs hématologiques (Hb, VCM, HbF) au cours du temps montre une imprégnation stable à l'HU témoignant d'une adhésion thérapeutique identique. A noter également que notre cohorte se caractérise par une proportion élevée de patients traités par HU contrairement aux cohortes américaines dans lesquelles le traitement par HU reste marginal malgré les recommandations des associations scientifiques américaines¹⁴.

Bien que deux décès soient à déplorer, le nombre de CVO, de STA, d'hospitalisations, et de jours passés à l'hôpital, n'augmente pas après transition. Les nombres de CVO par année-patient sont comparables à ceux de la littérature (0,8 par année-patient ; Platt *et al.*¹⁵). Si le nombre de STA par année-patient avant la transition est semblable à celui d'une cohorte pédiatrique française¹⁶, le nombre de STA par année-patient après transition apparaît plus élevé que celui d'une cohorte américaine décrite par Castro *et al.*¹⁷. Cette différence peut s'expliquer par la faible taille de notre échantillon, par la définition du STA qui s'est modifiée ces dernières années sur base d'un consensus d'experts et par la différence génétique entre les

populations (en Belgique majoritairement d'origine congolaise alors que les patients afro-américains sont originaires d'Afrique de l'Ouest et ont une expression clinique moins sévère¹⁸).

L'excès de complications et d'hospitalisations des jeunes adultes retrouvé dans la littérature anglo-saxonne^{9-11,13} n'est pas mis en évidence dans notre cohorte et nous n'avons pas mis en évidence de changement dans la prise en charge thérapeutique des patients. Ceci s'explique d'une part par la cohérence de prise en charge autour de la transition dans nos institutions mais aussi par le système de santé belge qui garantit la continuité de l'accès aux soins au-delà de l'âge pédiatrique.

Bien que les événements aigus ne se majorent pas, les années qui suivent la transition sont marquées par une modification légère mais significative des paramètres cardiovasculaires mesurés en " *steady-state* " avec une majoration de la TA systolique et diastolique (les valeurs restant cependant dans les limites de la normale selon les standards en vigueur) et pouvant potentiellement être en partie expliquée par une variation physiologique liée à l'âge, une augmentation de la VRT en lien avec le risque d'hypertension artérielle pulmonaire et une altération de la capacité sub-maximale fonctionnelle mesurée par la distance parcourue au TM6M. Ceci s'observe en parallèle d'une élévation significative de la créatinine.

L'augmentation significative de la VRT ne s'accompagne néanmoins pas d'une proportion importante de patients ayant une VRT $\geq 2,5$ m/s (seuil associé à un accroissement de la mortalité à 2 ans¹⁹). Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature²⁰, très peu de patients de notre cohorte ont une VRT $\geq 2,5$ m/s (25 % vs < 10 %). Cette augmentation du VRT à 4 ans d'intervalle n'a pas d'implication clinique, mais est significative et confirme l'importance du suivi cardiovasculaire de ces patients. Par ailleurs l'élévation de la VRT se fait de manière parallèle à l'accroissement de la TA, ce que nous retrouvons également dans notre étude^{19,21}. Concernant le TM6M, bien que la distance parcourue diminue significativement avec le temps, elle est bien supérieure à celle des autres cohortes pédiatriques ou adultes^{22,23}. Bien que les paramètres cardiovasculaires et fonctionnels s'altèrent avec l'âge, notre cohorte se distingue des autres séries principalement américaines^{14,19,22} notamment par une moindre atteinte cardiovasculaire et fonctionnelle probablement en lien avec la proportion élevée des patients sous HU. Cependant, l'HU, telle que prescrite, n'empêche pas l'altération relativement rapide (4 ans) observée ici après transition. L'HU à dose élevée (ou dose maximum tolérée) pourrait freiner l'élévation de la créatinine sans cependant avoir d'effet démontré sur la VRT ou le dosage de la pro-BNP¹⁴.

Bien que deux décès aient eu lieu, le taux de mortalité est de 1,3 pour 100 années-patients après transition, ce qui est bien inférieur à celui décrit dans d'autres cohortes de jeunes adultes⁴. En effet, bien

que la mortalité pédiatrique se soit fortement réduite au cours des 2 à 3 dernières décennies, celle décrite chez les jeunes adultes ne s'est pas modifiée^{24,25}. Cette réduction de mortalité peut en partie être attribuée aux différents progrès évoqués et à la prescription d'HU. Notre cohorte est caractérisée par une prépondérance de femmes et ne comporte que des individus homozygotes S. Bien que les décès précoces soient plus fréquents chez les hommes²⁶, ceci n'en constitue certainement pas la raison. En effet la mortalité actuelle en Belgique, et en particulier à l'âge pédiatrique, est très faible (0,25 pour 100 années-patients²⁵) et 93,9 % des enfants drépanocytaires HbSS atteignent l'âge adulte⁴. L'efficacité de la transition chez les garçons (associée à un abandon thérapeutique) pourrait être moindre, comme montré par McPherson *et al.*²⁷ et expliquer la représentation minoritaire des garçons dans notre étude.

CONCLUSION

Nous n'observons pas chez l'adulte jeune d'excès d'événements aigus ou d'hospitalisations et l'adhésion thérapeutique reste bonne, ce qui souligne la qualité du système de transition actuellement en place par rapport au système anglo-saxon. Cependant, les paramètres cardiovasculaires et pulmonaires se modifient avec une tendance à l'augmentation, indiquant l'évolution potentielle vers une maladie chronique dégénérative.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick cell disease. *The Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
2. OMS. (Consulté le 13/04/2016). Centre des médias. Drépanocytose et autres hémoglobinopathies. Aide-mémoire N°11. 2011. [Internet]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/fr/>
3. Gulbis B, Lè PQ, Ketelslegers O, Dresse MF, Adam AS, Cotton F *et al.* Neonatal screening for sickle cell disease in Belgium for more than 20 years: an experience for comprehensive care improvement, *Int J Neonatal Screen*. 2018;4(4):37.
4. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115(17):3447-52.
5. Treadwell M, Telfair J, Gibson RW, Johnson S, Osunkwo I. Transition from pediatric to adult care in sickle cell disease: Establishing evidence-based practice and directions for research. *Am J Hematol*. 2011;86(1):116-20.
6. Ware R. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2010;115:5300-11.
7. de Montalembert M, Guitton C. Transition from paediatric to adult care for patients with sickle cell disease, *Brit J Haematol*. 2014;164:630-5.
8. Serjeant GR. The Natural History of Sickle Cell Disease. [Journal Article, Review] *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(10):a011783.

9. Blinder MA, Vekeman F, Sasane M, Trahey A, Paley C, Duh MS. Age-related treatment patterns in sickle cell disease patients and the associated sickle cell complications and healthcare costs. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(5):828-35.
10. Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, Panepinto JA, Steiner CA. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA*. 2010;303(13):1288-94.
11. Hemker BG, Brousseau DC, Yan K, Hoffmann RG, Panepinto JA. When children with sickle-cell disease become adults: Lack of outpatient care leads to increased use of the emergency department. *Am J Hematol*. 2011;86(10):863-5.
12. Kauf TL, Coates TD, Huazhi L, Mody-Patel N, Hartzema AG. The cost of health care for children and adults with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2009;84(6):323-7.
13. Dickerson AK, Klima J, Rhodes MM, O'Brien SH. Young adults with SCD in US children's hospitals: Are they different from adolescents? *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(5):741-5.
14. Fitzhugh CD, Hsieh MM, Allen D, Coles WA, Seamon C, Ring M *et al*. Hydroxyurea-Increased Fetal Hemoglobin Is Associated with Less Organ Damage and Longer Survival in Adults with Sickle Cell Anemia. *PLOS ONE*. 2015;10(11):e0141706.
15. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E *et al*. Pain in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 1991;325(1):11-6.
16. Lamarre Y, Romana M, Waltz X, Lalanne-Mistrih M-L, Tressieres B, Divialle-Doumou L *et al*. Hemorheological risk factors of acute chest syndrome and painful vaso-occlusive crisis in children with sickle cell disease. *Haematologica*. 2012;97(11):1641-7.
17. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P *et al*. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1994;84(2):643-9.
18. Powars DR, Meiselman HJ, Fisher TC, Hiti A, Johnson C. Beta-S gene cluster haplotypes modulate hematologic and hemorheologic expression in sickle cell anemia. Use in predicting clinical severity. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994;16(1):55-61.
19. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K *et al*. Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Death in Patients with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):886-85.
20. Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: Relevance to Children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24(3):159-70.
21. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol*. 2008;83(1):15-8.
22. Gordeuk VR, Minniti CP, Nouriaie M, Campbell AD, Rana SR, Luchtman-Jones L *et al*. Elevated tricuspid regurgitation velocity and decline in exercise capacity over 22 months of follow up in children and adolescents with sickle cell anemia. *Haematologica*. 2011;96(1):33-40.
23. Dedeken L, Chapusette R, Lê PQ, Heijmans C, Devalck C, Huybrechts S *et al*. Reduction of the Six-Minute Walk Distance in Children with Sickle Cell Disease Is Correlated with Silent Infarct: Results from a Cross-Sectional Evaluation in a Single Center in Belgium. *PLOS ONE*. 2014;9(10):e108922.
24. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C. Mortality Rates and Age at Death from Sickle Cell Disease: U.S., 1979-2005. *Public Health Rep*. 2013;128(2):110-6.
25. Lê PQ, Gulbis B, Dedeken L, Dupont S, Vanderfaeillie A, Heijmans C *et al*. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: Benefit from hydroxyurea treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(11):1956-61.
26. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999–2009). *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1482-6.
27. McPherson M, Thaniel L, Minniti CP. Transition of patients with sickle cell disease from pediatric to adult care: Assessing patient readiness. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(7):838-41.

Correspondance :

T. VANDERGRAESEN
 Avenue Paul Pastur, 48
 6001 Marcinelle
 E-mail : Tracy.Vandergraesens@ulb.ac.be

Travail reçu le 22 janvier 2019 ; accepté dans sa version définitive le 25 juillet 2019.