

Dépistage Néonatal des Hémoglobinopathies

Le point de vue des cliniciens

Dr Marie-Françoise Dresse (CHU Liège, Citadelle, ULiège)

Dr Alina Ferster (CHU St Pierre et HUDERF, ULB)

Pourquoi dépister à la naissance plutôt que au moment des 1^o symptômes?

- Age médian au diagnostic/ 1^o symptômes:
 - 5.1 ans aux Pays-Bas avant l'instauration du dépistage néonatal [J Pediatr Hematol Oncol. 2021 Oct 1;43\(7\):258-265](#)
 - 1.0 ans (0.1–15.3) [Registre Belge J Med Screen. 2018 Jun;25\(2\):57-63](#)
- Dans quelles conditions le diagnostic?
 - Infection invasive à Pneumocoque (incidence septicémie pneumo: 10/100 années-pts < 3 ans cf CCSG)
 - 1^o CVO
 - Anémie aigue
 - Découverte d'une splénomégalie, AVC
- Mais aussi mauvaise interprétation des complications cliniques (pneumonie, douleurs abdominales, affection orthopédique, etc...)

Complications inaugurales
potentiellement mortelles

Bénéfices du dépistage néonatal

- Prévenir les infections invasives et réduire la mortalité qui y est liée
- Prévenir le risque d'AVC par le dépistage précoce des enfants à risque
- Proposer de manière précoce des traitements modifiant la maladie pour limiter les ravages de la drépanocytose
 - Hydroxyurée
 - Greffe de moelle
 - Transfusion chronique
- Informer la famille quant aux divers choix de planification familiale
 - Diagnostic prénatal
 - Diagnostic préimplantatoire
 - Etc...

Risque et Prévention des infections invasives

Asplénie fonctionnelle

- débute dès l'âge d'un an

Blood 2011 Mar 3;117(9):2614-7.

Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial

- le pneumocoque est le premier germe retrouvé

- bénéfice de l'antibioprophylaxie par pénicilline

N Engl J Med 1986 Jun 19;314(25):1593-9.

A randomized trial an 84 percent reduction in the incidence of infection in the group treated with penicillin, as versus the group given placebo (13 of 110 patients vs. 2 of 105; P = 0.0025)

- antibioprophylaxie par pénicilline : minimum 5 ans

JAMA 2014 Sep 10;312(10):1033-48. Strong recommendations for preventive services include daily oral prophylactic penicillin up to the age of 5 years

Risque et Prévention des infections invasives

- Vaccination: enfant avec drépanocytose
- Vaccination de routine incluant vaccination contre
- le streptococcus pneumonie
- La grippe saisonnière
- *Le Neisseria meningitidis*
- *L'Haemophilus influenzae* type B,
- L'hépatite B virus
- ● People with SCD have increased morbidity and mortality from COVID-19, and COVID-19 vaccination (including booster doses) is recommended.
- ● Data from a large randomized trial of [hydroxyurea](#) use (the BABY HUG trial) are reassuring that the use of hydroxyurea does not interfere with the response to immunizations [17].

Risque et Prévention des infections invasives

Vaccination drépanocytose

Shéma vaccinal en Belgique

CALENDRIER DE VACCINATION

2022-2023

		Nourrissons					Enfants et adolescents				Adultes		
		8 sem. (2 mois)	12 sem. (3 mois)	16 sem. (4 mois)	12 mois	15 mois ¹	5-6 ans	7-8 ans ²	13-14 ans	15-16 ans	Femmes enceintes	Tous les 10 ans	65 ans
Poliomyélite	Hexavalent	✓	✓	✓	✓	✓							
Diphthérie	Hexavalent	✓	✓	✓	✓	✓							
Tétanos	Hexavalent	✓	✓	✓	✓	✓							
Coqueluche	Hexavalent	✓	✓	✓	✓	✓							
Haemophilus influenzae de type b	Hexavalent	✓	✓	✓	✓	✓							
Hépatite B	Hexavalent	✓	✓	✓	✓	✓							
Rougeole	RRO				✓								
Rubéole	RRO				✓								
Oreillons	RRO				✓								
Méningocoque(s) ²						✓							
Pneumocoques		✓	✓ ¹	✓	✓							✓	
Rotavirus (vaccin oral)		✓	✓	✓ ³									
Papillomavirus (HPV)							✓	✓ ⁴					
Grippe (Influenza)										✓ ⁵		✓ ⁶	

- ✓ Recommandé à tous et gratuit
- ✓ Recommandé à tous
- Vaccin combiné (une seule injection)

¹ Pour les bébés nés avant 37 semaines de grossesse, une dose supplémentaire de vaccin contre le pneumocoque est recommandée à 3 mois et les vaccins prévus à 15 mois seront administrés à 13 mois (hexavalent et méningocoque C).

- Hexavalent :** Vaccin qui confère une protection contre 6 maladies
- ² Depuis septembre 2020, la deuxième dose du vaccin RRO est administrée à 7-8 ans. Les enfants plus âgés qui n'ont pas encore reçu la vaccination peuvent être vaccinés à 11-12 ans.
 - ³ En 2 ou 3 doses en fonction du vaccin administré.
 - ⁴ Vaccination en 2 doses à 6 mois d'intervalle (minimum 5 mois d'écart).
 - ⁵ À partir de 24 semaines et idéalement avant 32 semaines de grossesse.
 - ⁶ Pendant la saison grippale, quel que soit le stade de la grossesse. Un vaccin contre le méningocoque C est disponible gratuitement dans le cadre du Programme.

Ce calendrier est susceptible d'être modifié au fil des ans. Votre médecin pourra éventuellement l'adapter à votre enfant, n'hésitez pas à discuter vaccination avec lui.

Pour plus d'infos : Consultez votre médecin traitant ou le site www.vaccination-info.be



Vaccination supplémentaire chez les drépanocytaires

4 doses de vaccin antipneumococcique conjugué à 2,3,4 et 11 mois, une injection de vaccin polysaccharide 23 valences (PVC23) à 2 ans
 Vaccination grippe annuellement
 Vaccination anti-covid 19 recommandée

[L'hydroxyurée ne réduit pas l'efficacité de la vaccination](#) BABY HUG trial

Risque et Prévention de l'AVC

- Génotype SS: 10% de risque d'AVC < 10 ans
- Pic d'incidence max: 2-8 ans
- Récidive > 50% à 2 ans

CVA IN SICKLE CELL DISEASE

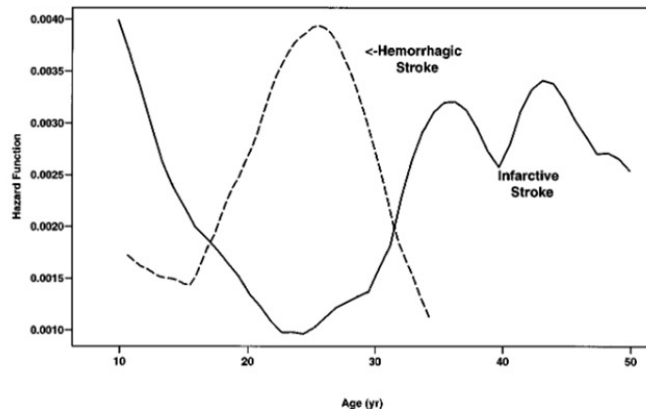


Fig 2. Smoothed hazard rates of infarctive and hemorrhagic stroke in SS patients by age. (—) Infarctive stroke; (---) hemorrhagic stroke.

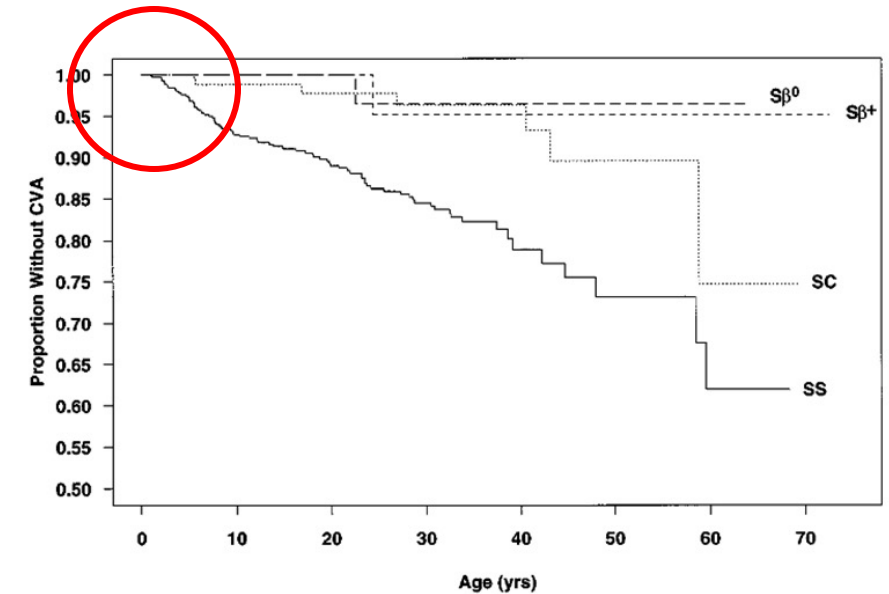


Fig 1. Age at first CVA by genotype. (—) SS; (···) SC; (---) S-β⁺ thalassemia; (-·-) S-β⁰ thalassemia.

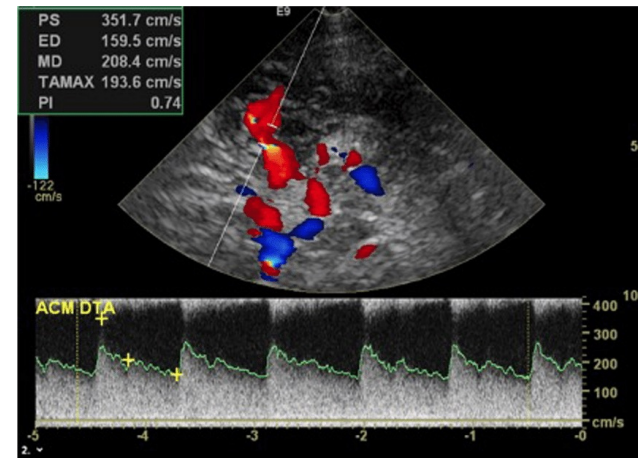
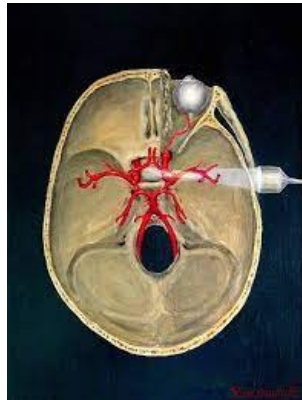
Blood, 1998

Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors

By Kwaku Ohene-Frempong, Steven J. Weiner, Lynn A. Sleeper, Scott T. Miller, Stephen Embury, John W. Moohr, Doris L. Wethers, Charles H. Pegelow, Frances M. Gill, and the Cooperative Study of Sickle Cell Disease

Risque et Prévention de l'AVC

- Vélocités \uparrow à l'échoDoppler Transcranien (TCD) prédit le risque d'AVC



- Si vélocités TAMX $>$ 170 cm/sec \rightarrow Risque AVC **X 44**

Adams et al. NEJM.1992

Risque et Prévention de l'AVC

- Vélocités \uparrow à l'échoDoppler Transcranien prédit le risque d'AVC

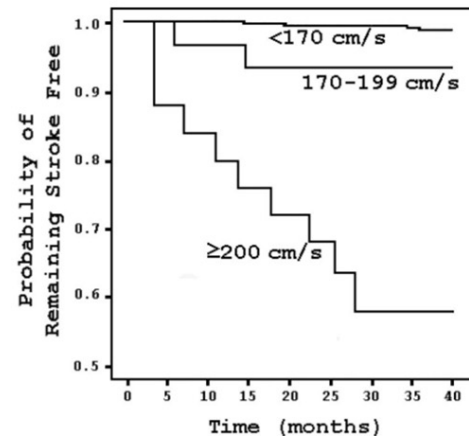
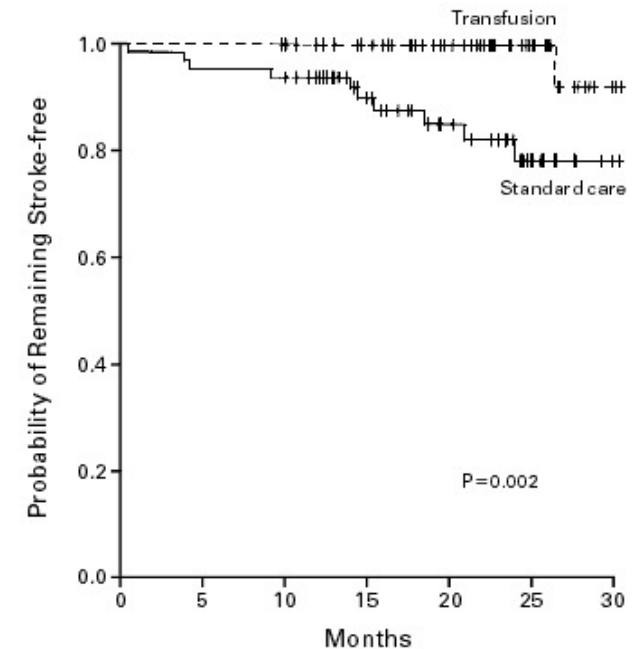


Figure 1. Kaplan-Meier survival analysis stratified by TCD result in SCD patients. Stroke risk increases with elevated TCD velocities but is most marked at 200 cm/s and higher. Adapted from Adams et al¹¹ with permission.

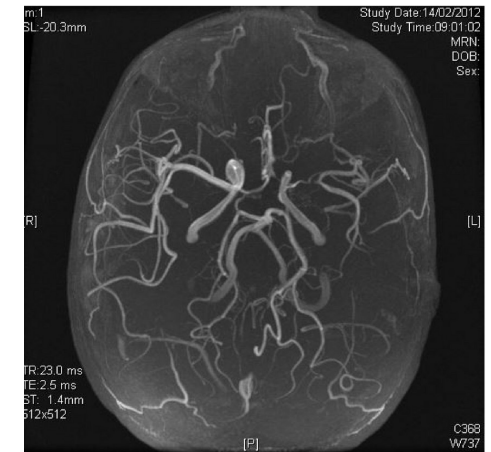
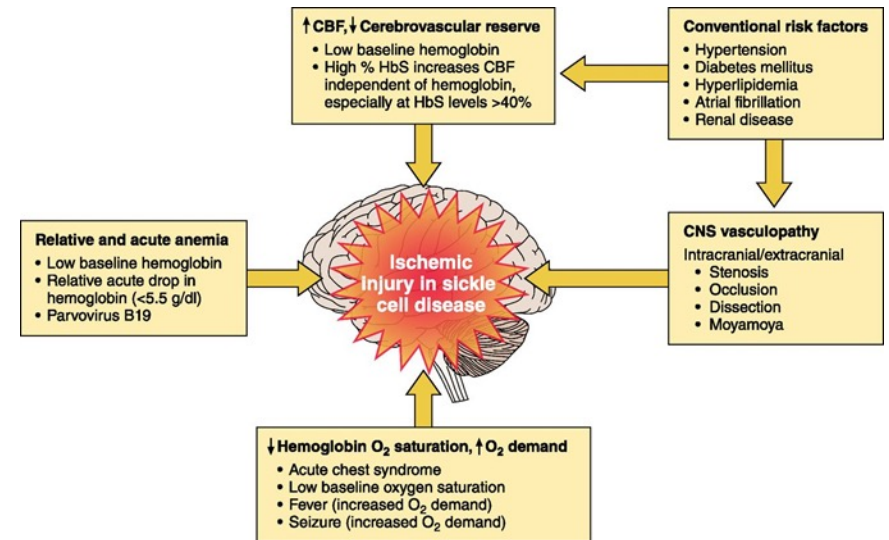


- La transfusion chronique chez les enfants à risque \downarrow le risque d'AVC de 90% *Adams et al. NEJM.1998*

Facteurs de risque d'AVC

Chez le jeune enfant

- Hémoglobine basale basse
- Chute ++ de l'Hb de base
- Majoration des besoins en O₂ (fièvre, ...)
- Diminution de l'oxygénation (STA, altitude, voyage en avion, ...)



Michael R. DeBaun, Fenella J. Kirkham, Central nervous system complications and management in sickle cell disease, *Blood*, 2016, Figure 2



American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

Introduction précoce de traitements modifiant la maladie

Lancet. 2011 May 14; 377(9778): 1663–1672. doi:10.1016/S0140-6736(11)60355-3.

A multicenter randomised controlled trial of hydroxyurea (hydroxycarbamide) in very young children with sickle cell anaemia

97 enfants dans chaque bras

- Hydroxyurée
- Greffe de moelle
- Transfusions chroniques

Baseline Characteristics of Hydroxyurea and Placebo Groups

Baseline Variable	Hydroxyurea (N=96)	Placebo (N=97)
Age – mo. (mean ± standard deviation)	13.6±2.7	13.5±2.8
Male sex -- no. (%)	44 (46)	40 (41)
Sickle Cell Disease type -- no. (%)		
Hb SS	94 (98)	93 (96)
Hb S β^0 thalassaemia	2 (2)	4 (4)

Introduction précoce de traitements modifiant la maladie

- Hydroxyurée
- Greffe de moelle
- Transfusions chroniques

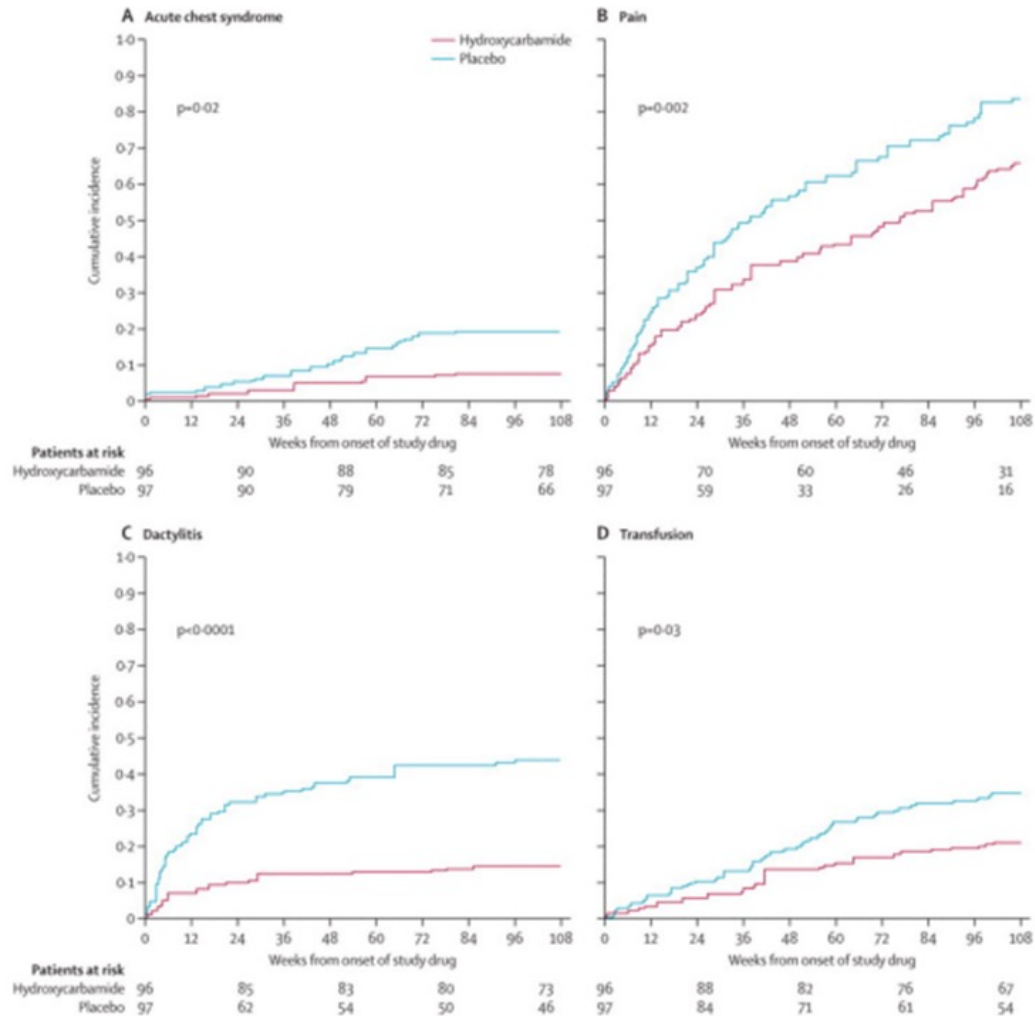


Figure 3. Cumulative probability of adverse events in Hydroxyurea Group vs. Placebo Group
The Hydroxyurea group is indicated by red lines (—); the Placebo group by blue lines (—). The cumulative probability curves were generated by the time to first event for acute chest syndrome (Panel A), pain (B), dactylitis (C), and transfusion (D). The differences in the events between the treatment groups were evaluated from the log-rank life test. The p-values for cumulative probability curves for ACS, pain, dactylitis, and transfusion were 0.02, 0.002, <0.001, and 0.03, respectively.

Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial

Courtney D. Thornburg,¹ Beatrice A. Files,² Zhaoyu Luo,³ Scott T. Miller,⁴ Ram Kalpatthi,⁵ Rathi Iyer,⁶ Phillip Seaman,⁷ Jeffrey Lebensburger,⁸ Ofelia Alvarez,⁹ Bruce Thompson,³ Russell E. Ware,¹⁰ and Winfred C. Wang,¹¹ for the BABY HUG Investigators

BLOOD, 22 NOVEMBER 2012 • VOLUME 120, NUMBER 22

Table 4. Clinical events in children who were asymptomatic at enrollment

Adverse event	Hydroxyurea, N = 32, patient-year = 100		Placebo, N = 49, patient-year = 96		Analysis	
	Events	Subjects	Events	Subjects	Hazard ratio (95% CI)*	P
Pain (all events)	61	30	128	31	1.3 (0.8, 2.1)	.35
Pain alone	31	17	46	24	1.6 (0.9, 3.0)	.14
Dactylitis	6	4	35	14	4.2 (1.4, 12.9)	.006
ACS	3	3	10	7	2.5 (0.7, 9.7)	.17
Hospitalization	80	31	149	43	1.9 (1.2, 3.0)	.006
Transfusion	11	6	27	14	2.7 (1.0, 6.9)	.04
Splenomegaly	37	12	42	17	1.6 (0.7, 3.3)	.24
Splenic sequestration	3	2	10	7	3.8 (0.8, 18.4)	.07
Sepsis	0	0	3	3		

ACS indicates acute chest syndrome; and CI, confidence interval.

*The hazard ratio (hydroxyurea vs placebo) and 95% CI were generated from a Cox model and the P value from the log-rank life test to compare the time to first event between the 2 treatment groups.

Table 1. Hydroxyurea effects on pain, dactylitis, ACS, and hospitalization

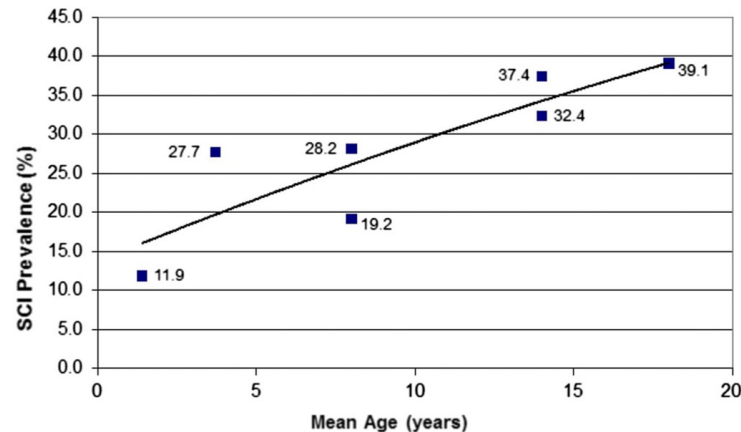
	Hydroxyurea, N = 96, n (%)	Placebo, N = 97, n (%)	P
Pain			< .001*
Total events	177	375	
Subjects with 0 events	34 (35)	22 (23)	
Subjects with 1 event	29 (30)	15 (15)	
Subjects with 2 or 3 events	20 (21)	19 (20)	
Subjects with 4+ events	13 (14)	41 (42)	
Dactylitis			< .001†
Total events	24	123	
Subjects with 0 events	82 (86)	55 (57)	
Subjects with 1 event	6 (6)	14 (14)	
Subjects with 2 events	6 (6)	8 (8)	
Subjects with 3 events	2 (2)	6 (6)	
Subjects with 4+ events	0 (0)	14 (14)	
ACS events			.03†
Total events	8	27	
Subjects with 0 events	89 (93)	79 (82)	
Subjects with 1 event	6 (6)	10 (10)	
Subjects with 2 or 3 events	1 (1)	8 (8)	
Hospitalizations			.008*
Total events	232	324	
Subjects with 0 events	27 (28)	13 (13)	
Subjects with 1 event	22 (23)	16 (17)	
Subjects with 2 or 3 events	26 (27)	28 (29)	
Subjects with 4+ events	21 (22)	40 (41)	

Introduction précoce de traitements modifiant la maladie

- Hydroxyurée
- Greffe de moelle
- Transfusions chroniques

Effet de l'hydroxyurée sur les troubles cognitifs?

Central nervous system complications and management in sickle cell disease. DeBaun et al. Blood 2016.



bjh commentary

Cognitive deficit in sickle cell disease: Is hydroxyurea part of the story?

Hyacinth I. Hyacinth¹ and Ibrahim M. Idris²

¹Aflac Cancer and Blood Disorder Center of Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, GA, USA and ²Department of Haematology, Blood Transfusion Aminu Kano Teaching Hospital, Kano, Nigeria

Infarctissements cérébraux et déclin cognitif

Les infarctissements silencieux augmentent avec l'âge
Ils prédisent un risque majoré d'accident vasculaire cérébral et de déclin cognitif

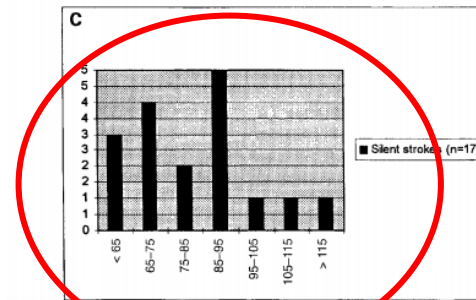
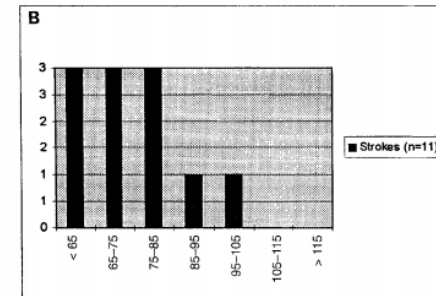
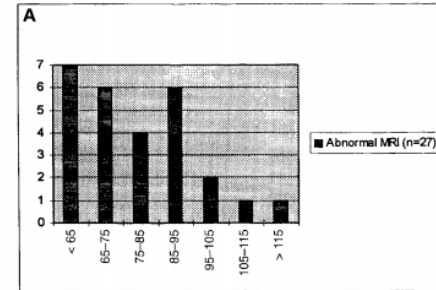
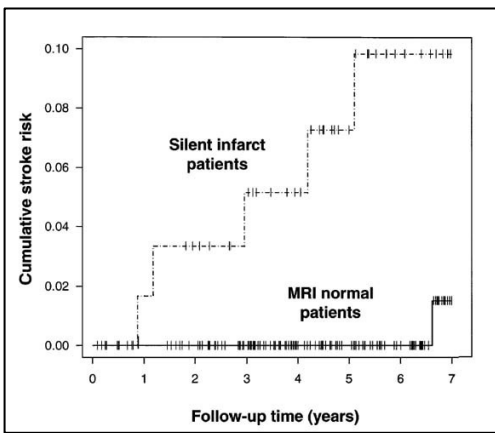
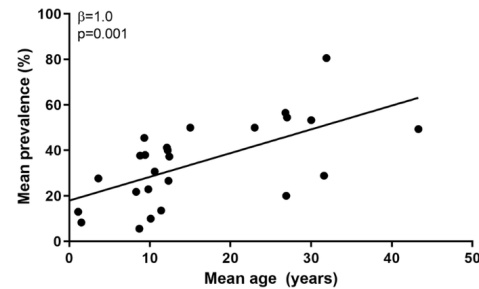
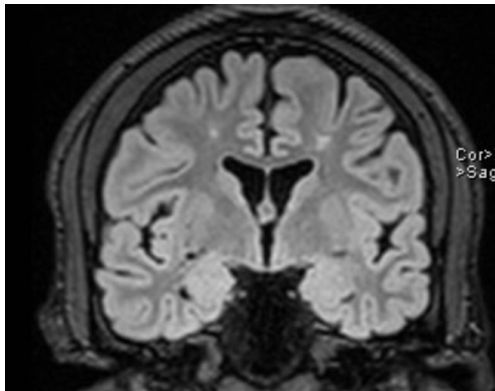


Figure 1. Distribution of Wechsler Full Scale IQ in patients with A, Abnormal magnetic resonance imaging (MRI); B, Overt; and C, Silent strokes.

Multicenter Prospective Study of Children With Sickle Cell Disease: Radiographic and Psychometric Correlation

F. Bernaudin, MD; S. Verlhac, MD; F. Fréard, CP; F. Roudot-Thoraval, MD; M. Benkerrou, MD; I. Thuret, MD; R. Mardini, MD; J.P. Vannier, MD, PhD; E. Ploix, CP; M. Romero, CP; C. Cassé-Perrot, CP; M. Helly, CP; E. Gillard, CP; G. Sebag, MD; H. Kchouk, MD; J.P. Pracros, MD; B. Finck, MD; J.N. Dacher, MD, PhD; V. Ickowicz, MD; C. Raybaud, MD; M. Poncet, MD; E. Lesprit, MD; P.H. Reinert, MD; P. Brugères, MD

Troubles cognitifs et hydroxyurée

Received: 26 April 2022 | Revised: 10 July 2022 | Accepted: 12 July 2022
DOI: 10.1002/ajh.26664

CORRESPONDENCE



Early hydroxyurea use is neuroprotective in children with sickle cell anemia

Age médian de 6 ans
14 mois sous HU
↓

bjh commentary

Cognitive deficit in sickle cell disease: Is hydroxyurea part of the story?

Hyacinth I. Hyacinth¹ and Ibrahim M. Idris²

¹Aflac Cancer and Blood Disorder Center of Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, GA, USA and ²Department of Haematology, Blood Transfusion Aminu Kano Teaching Hospital, Kano, Nigeria

Journal of Pediatric Psychology, 46(6), 2021, 710–718

doi: 10.1093/jpepsy/jsab015

Advance Access Publication Date: 11 March 2021

Original Research Article

OXFORD

Hydroxyurea Use Associated with Nonverbal and Executive Skills in Sickle Cell Anemia

Reem A. Tarazi,^{1,2} PhD, ABPP, Kristina E. Patrick,³ PhD, BCBA, Mary Iampietro,⁴ PhD, and Nataly Apollonsky,^{2,5} MD

Hydroxyurea and Cognition in SCD

715

Table II. Test Performance (z-score) for Patients on and not on Hydroxyurea.

Test	Hydroxyurea			NonHydroxyurea			p	g
	n	Mean	SD	n	Mean	SD		
Nonverbal Composite	9	0.51	0.88	28	-0.24	0.52	0.04	1.20
SB NVIQ	9	0.07	0.74	28	-0.68	0.79	0.02	0.97
NEPSY-II Designs I	8	0.71	1.15	28	-0.31	0.75	0.01	1.20
NEPSY-II Designs II	7	1.29	1.16	27	-0.07	0.79	0.001	1.56
DAS-II Recognition of Pictures	9	0.41	0.75	28	0.09	0.93	0.36	0.36
Verbal Composite	9	-0.09	0.35	28	-0.04	0.76	0.82	0.06
SB VIQ	9	-0.52	0.56	28	-0.38	0.93	0.68	0.16
WRAML2 Verbal Learning	8	0.04	0.28	27	0.22	0.99	0.41	0.20
WRAML2 Verbal Learning Del	8	0.17	0.50	27	0.06	0.93	0.76	0.12
Attention/Executive Composite	9	-0.14	0.50	28	-0.67	0.65	0.03	0.87
DAS-II Digits Forward	9	0.06	1.02	28	-0.25	1.07	0.45	0.29
DAS-II Digits Backward	8	0.08	0.62	27	-0.51	1.17	0.08	0.54
NEPSY-II Inhibition-Inhibition	8	-0.08	1.21	26	-1.13	1.10	0.03	0.93
K-CPT/CPT-II Omissions	9	-0.34	0.78	26	-1.26	1.56	0.10	0.65
K-CPT/CPT-II Commissions	9	-0.21	1.05	26	-0.07	0.66	0.72	0.18
K-CPT/CPT-II Reaction Time	9	-0.33	0.88	26	-0.73	1.04	0.32	0.39

Note: Z-scores have a mean of 0.0 and a standard deviation of 1.0.

Introduction précoce de traitements modifiant la maladie

- Greffe pré symptomatique discutable
- Greffes génoidentiques

- Hydroxyurée
- Greffe de moelle
- Transfusions chroniques

Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. Gluckman et al. Blood. 2017 Mar 16; 129(11): 1548–1556.

- 1000 patients greffés < 2012 et suivi median ± 50 Mo
- 846 enfants <16 ans (8 ans)
- 154 >16 ans (19 ans)
- 101 centres – 23 pays

Table 3. Multivariate analysis for EFS and OS

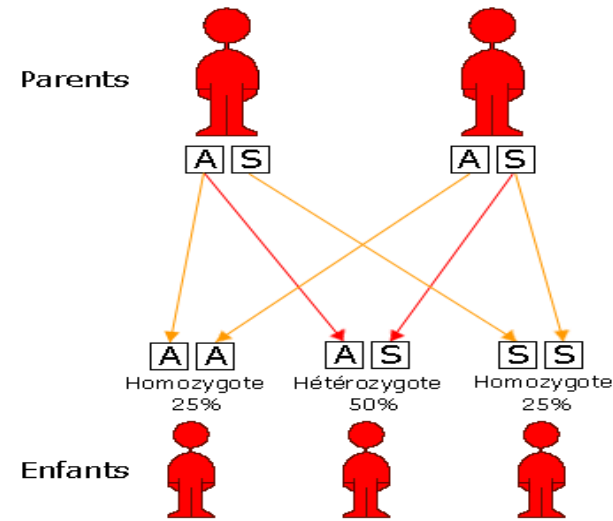
	EFS		OS	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
PB vs BM	1.93 (0.87-4.26)	.104	2.62 (1.17-5.89)	.019
CB vs BM	0.55 (0.13-2.31)	.412	Not applicable*	
Age	1.09 (1.05-1.12)	<.001	1.10 (1.06-1.14)	<.001
Transplant year, ≥2007 vs ≤2006	0.95 (0.90-0.99)	.013	0.96 (0.91-1.00)	.101
Conditioning regimen, RIC vs MAC	1.13 (0.46-2.81)	.793	0.83 (0.29-2.39)	.735
In vivo T-cell depletion, yes vs no	1.34 (0.63-2.82)	.445	1.10 (0.49-2.48)	.806

The adjusted Cox regression analysis was stratified by registry (EBMT and CIBMTR); age was considered as a continuous variable, and when considering the graft source, PB and CB were compared, separately, with BM (baseline) for the EFS.

*Not evaluable, as there was only 1 event in the CB group; therefore, for OS, the CB transplants were included with BM transplants.

Information des familles sur planification familiale

Conseil génétique
Diagnostic prénatal
Diagnostic préimplantatoire



A/A Aucun problème d'hémoglobinopathie

A/S L'enfant n'est pas malade; il est porteur sain comme ses deux parents. Il pourra transmettre soit le gène normal (A), soit le gène anormal (S) à ses propres enfants

S/S : Enfant drépanocytaire majeur.

Conclusions

- Le diagnostic néonatal offre l'opportunité de:
 - Réduire les décès d'origine infectieuse, en particulier chez le jeune enfant
 - De proposer un traitement précoce par HU pour réduire la morbidité (hospitalisations, transfusions) et le risque d'AVC
 - De les soutenir dans leur choix personnels de planification familiale
 - Mais aussi: d'amorcer le soutien et l'éducation thérapeutique dans un contexte clinique rassurant