

Les complications respiratoires de la drépanocytose chez les enfants : le syndrome thoracique aigu

Respiratory complications of sickle cell anemia in children : the acute chest syndrome

S. Bertholdt, P.Q. Lê, C. Heijmans, S. Huybrechts, L. Dedeken, C. Devalck, S. Schifflers et A. Ferster

Service d'Héмато-Oncologie, H.U.D.E.R.F.

RESUME

Le syndrome thoracique aigu (STA) est une des complications les plus fréquentes de la drépanocytose, surtout chez les jeunes enfants, et est responsable du quart des décès dans la population drépanocytaire jeune. Nous avons revu son impact dans les hospitalisations des enfants drépanocytaires suivis à l'H.U.D.E.R.F. (Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles) et les éléments associés au risque de développer un STA.

Les dossiers de tous les patients atteints de drépanocytose majeure âgés de moins de 18 ans et hospitalisés pour affection aiguë sur une période de 13 mois ont été revus. Deux groupes de patients ont été formés sur base de l'existence ou non d'un STA dans la période d'étude. Les données épidémiologiques, les antécédents et la présentation clinique à l'admission ainsi que les valeurs hématologiques en steady state, à l'admission et leur évolution ont été répertoriés pour un total de 96 hospitalisations et comparés. Les deux groupes sont identiques pour l'âge et le phénotype d'hémoglobine. La comparaison statistique a relevé une proportion plus importante de patients du sexe masculin, ayant déjà présenté un ou plusieurs STA dans le groupe des patients hospitalisés pour STA. La présence de douleurs thoraciques chez un patient drépanocytaire ne présentant pas la symptomatologie typique d'un STA à l'admission peut être un signe avant-coureur.

En conclusion, le sexe masculin, l'existence d'antécédents de STA et la présence de douleurs thoraciques à l'admission sont associés à un risque accru de STA et doivent attirer la vigilance du clinicien.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 138-44

ABSTRACT

The acute chest syndrome (ACS) is one of the most frequent complications of sickle cell disease. It affects mostly young children and counts for one quarter of mortality in the young sickle cell disease (SCD) population. This retrospective study evaluates the impact of ACS among hospitalizations for other complications of SCD in patients at the University Childrens' Hospital Reine Fabiola (Brussels, Belgium) in order to isolate clinical conditions associated with a high risk of ACS development.

The medical records of all SCD patients aged up to 18 years admitted for all SCD related acute complications over a period of 13 months have been reviewed. Two patient groups have been formed based on the presence of an ACS within the study period. Epidemiologic data, medical history, the clinical presentation at admission but also blood counts in steady state, at admission and along the hospital stay were compared for a total of 96 hospital stays.

There is no difference for age or hemoglobin phenotype between the two major patient groups. Male sex and having had a previous ACS episode in the past were significantly more important in the group of patients hospitalized for ACS. Thoracic pain in an SCD patient who doesn't show typical ACS symptoms should be interpreted as a risk factor for ACS.

In conclusion, male sex, medical history of at least one ACS and thoracic pain at hospital admission are associated with high risk of developing ACS.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 138-44

Key words : sickle cell disease, acute chest syndrome, thoracic pain

INTRODUCTION

La drépanocytose est une des maladies monogéniques sévères la plus répandue dans le monde¹ et une des hémopathies les plus fréquentes touchant majoritairement les populations en Afrique sub-saharienne². Selon l'O.M.S.³, 2 à 3 millions d'enfants présentant un syndrome drépanocytaire majeur naissent dans le monde chaque année. Jusqu'à présent, le nombre exact de personnes atteintes parmi la population belge n'est pas connu. Une étude épidémiologique⁴ avait évalué la population drépanocytaire en Belgique à 346 individus en 2005 et 2006. Actuellement, environ 20 enfants drépanocytaires majeurs naîtraient chaque année en Belgique⁵.

Les enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur présentent des complications multiples dont la fréquence, la sévérité et les conséquences cliniques varient d'un individu à l'autre⁶. Depuis la première description de l'anémie falciforme en 1910 jusqu'à la fin des années 80, la survie médiane des patients a largement augmenté de 14 à 42 ans⁷ aux USA.

Les complications les plus fréquentes sont le syndrome thoracique aigu (STA) et les crises vaso-occlusives (CVO) qui constituent les deux causes d'hospitalisation les plus fréquentes⁶⁻⁸. D'autres complications sont l'anémie aiguë et les infections.

En 2009, une nouvelle définition du STA a été proposée : il s'agit d'un tableau clinique associant la preuve radiologique d'un nouvel infiltrat pulmonaire avec fièvre, désaturation ou signes respiratoires⁹ (tableau 1). 50 % des patients drépanocytaires homozygotes présentent au moins un STA dans leur vie¹⁰ et cette affection aiguë est responsable du quart des décès précoces dans la population drépanocytaire⁷. Son incidence est plus élevée chez les jeunes enfants^{10,11} mais sa sévérité augmente à l'âge adulte. Par ailleurs, les patients qui présentent un STA ont un risque plus élevé de CVO répétées et sont à risque de présenter une pathologie pulmonaire obstructive chronique¹².

L'objectif de ce travail est de décrire l'importance du STA dans les hospitalisations des patients atteints

de drépanocytose suivis à l'H.U.D.E.R.F. (Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles) et de rechercher d'éventuelles caractéristiques cliniques et biologiques associées plus particulièrement au risque de présenter ou de développer un STA.

METHODES

Toutes les hospitalisations non programmées des enfants de moins de 18 ans suivis à l'H.U.D.E.R.F. pour syndrome drépanocytaire majeur (Hémoglobine SS, SC, S β ⁺ ou S β ⁰) entre le 01/09/2009 et le 31/09/2010 ont été prises en compte dans cette étude. Le projet d'étude a été approuvé par le Comité d'éthique de l'H.U.D.E.R.F. le 21/12/2010.

Les données recueillies dans le dossier des patients concernaient le phénotype drépanocytaire, l'activité de la G6PD (Glucose-6-Phosphate déshydrogénase) ; le traitement chronique ; les antécédents tels que splénectomie, cholécystectomie, vasculopathie cérébrale, ostéonécrose fémorale ou humérale ; le nombre de CVO par an sur les cinq dernières années ainsi que la présentation d'un STA dans le passé. Les valeurs hématologiques (admission, séjour, *steady state*), la présentation clinique, le traitement au moment de l'admission aux urgences ou en cours d'hospitalisation, la saturation transcutanée en oxygène et la durée de l'hospitalisation ont été répertoriés.

Les données cliniques et biologiques à l'admission ainsi que celles portant sur les antécédents des patients ayant présenté un STA (groupe STA) durant la période d'évaluation ont été comparées aux données de ceux qui n'ont pas présenté de STA (groupe non-STA). Dans un deuxième temps, le groupe non-STA a été comparé avec un sous-groupe des patients STA qui comportait tous les patients ne remplissant pas les critères du STA au moment de leur admission aux urgences (figure 1). Ces derniers ont également été comparés aux patients du groupe STA diagnostiqués à l'admission.

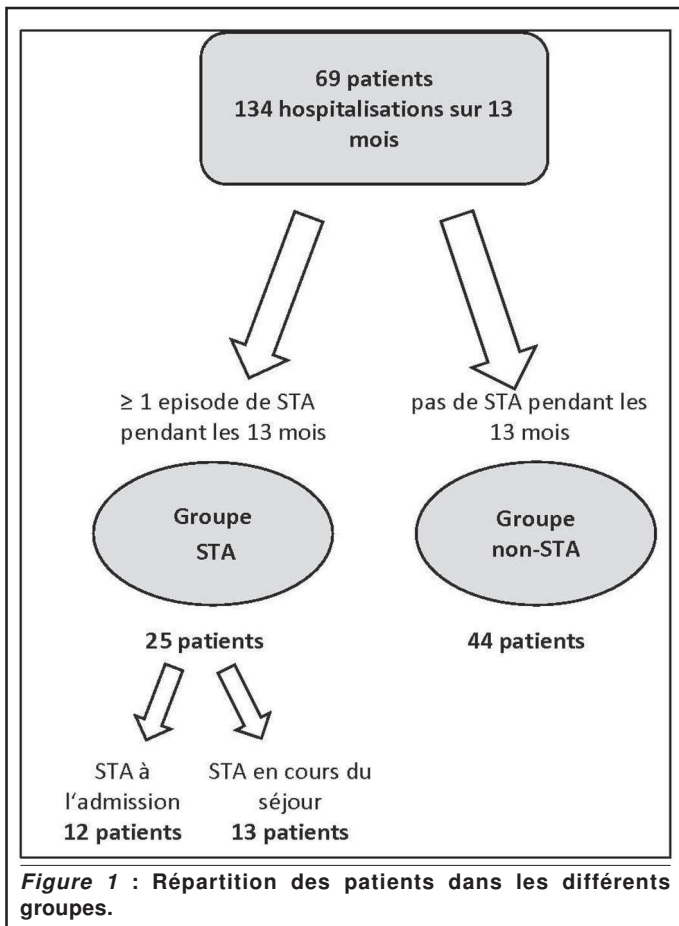
La comparaison statistique a été réalisée par un test de Student pour les variables continues à distribution gaussienne et un test de Mann-Whitney-U pour les variables continues ne suivant pas une distribution gaussienne. Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Chi-carré en premier abord. Dans le cas où ce test aboutissait à des valeurs observées inférieures à 5, la correction de Yates a été appliquée ; dans le cas de valeurs observées inférieures à 3, le test exact de Fisher a été calculé. Le seuil de signification statistique a été fixé à la valeur de 5 % ($P < 0,05$).

RESULTATS

134 séjours d'hospitalisation concernant 69 patients ont été répertoriés. Parmi ceux-ci, 25 patients ont présenté un ou plusieurs épisodes de STA (groupe STA) et 44 patients sont restés exempts

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome thoracique aigu (d'après Ballas et al.⁹).

Preuve radiologique d'un nouvel infiltrat pulmonaire ET au moins un des signes ou symptômes suivants :
<ul style="list-style-type: none">• Température > 38,5 °C.• Diminution de > 2 % de la saturation transcutanée en oxygène à l'air ambiant par rapport aux valeurs de base.• PaO₂ < 60 mmHg.• Tachypnée (ajustée par rapport à l'âge).• Rétractions intercostales ; battement des ailes du nez ou utilisation des muscles respiratoires accessoires.• Douleur thoracique.• Toux.• Wheezing.• Râles.



de STA (groupe non-STA) durant la période étudiée (figure 1). Lorsque plusieurs hospitalisations ont eu lieu pour un même patient durant la période de l'étude, une seule hospitalisation a été prise en compte : le premier épisode de STA pour le premier groupe ; la première hospitalisation dans la période d'observation pour le deuxième. Au total 69 hospitalisations ont été analysées (tableau 2).

L'âge médian des patients était de 8 ans dans le groupe STA et de 5,7 ans dans le groupe non-STA ($P = 0,11$). La proportion masculine dans le groupe STA était significativement plus élevée ($P = 0,03$) que dans le groupe non-STA. Dans les deux groupes, les patients étaient majoritairement des homozygotes S (22/25 patients du groupe STA *versus* 40/44 du groupe non-STA). Les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne le déficit en G6PD, la fréquence des CVO (en moyenne une par an) et les traitements hématologiques suivis tels la prise d'hydroxycarbamide (Hydréa®) ou d'un régime transfusionnel chronique. La proportion d'individus ayant déjà présenté au moins un épisode antérieur de STA était significativement plus grande dans le groupe des patients STA ($P = 0,00$). La proportion des patients cholécystectomisés était significativement plus importante dans le groupe des patients STA ($P = 0,02$). Les antécédents de splénectomie, d'accident vasculaire cérébral (AVC) silencieux ou d'ostéonécrose étaient comparables dans les deux groupes de patients.

Dans le groupe STA, le diagnostic a été posé aux urgences chez 52 % d'entre eux (nouvel infiltrat

pulmonaire avec toux, dyspnée, douleurs thoraciques, râles pulmonaires ou saturation transcutanée en oxygène ≤ 96 %). Les autres patients du groupe STA étaient admis pour CVO (40 %) ou suspicion d'infection (8 %) et ils ont développé un STA après une médiane de 2,5 jours d'hospitalisation (figure 2).

Les valeurs hématologiques, inflammatoires et les indicateurs d'hémolyse à l'admission ont montré des valeurs semblables dans les deux groupes. En cours d'hospitalisation, les polynucléaires neutrophiles (PMN) ont été significativement plus élevés dans le groupe STA avec une médiane de $12.100/\text{mm}^3$ ($P = 0,00$). Le taux de PMN à l'admission et le taux maximal durant l'hospitalisation étaient significativement plus élevés dans le sous-groupe de patients ayant développé le STA en cours de séjour par rapport au groupe non-STA (admission : $9.350/\text{mm}^3$ *versus* $6.100/\text{mm}^3$; $P = 0,04$; taux maximal : $15.570/\text{mm}^3$ *versus* $7.700/\text{mm}^3$; $P = 0,00$). Le recours à un traitement par transfusions ou exsanguino-transfusions était plus fréquent dans le groupe STA. Le nombre de patients ayant reçu un traitement antalgique à base de morphine était comparable dans les deux groupes mais la durée du traitement par morphine a été plus longue dans le groupe STA.

Les examens complémentaires ont permis d'établir un diagnostic d'infection associée à l'épisode de STA chez 48 % des patients du groupe STA (*Mycoplasma pneumoniae* : 3 ; *Chlamydia pneumoniae* : 3 ; Influenza A H1N1 : 1 ; VRS : 2 ; Parainfluenza : 2 ; Coronavirus : 1).

Les patients n'ayant pas développé de STA étaient majoritairement admis pour CVO ou pour infection (infection des voies respiratoires supérieures ou fièvre sans foyer) (figure 2). Au final, 16 des patients du groupe non-STA ont présenté une CVO, 20 une

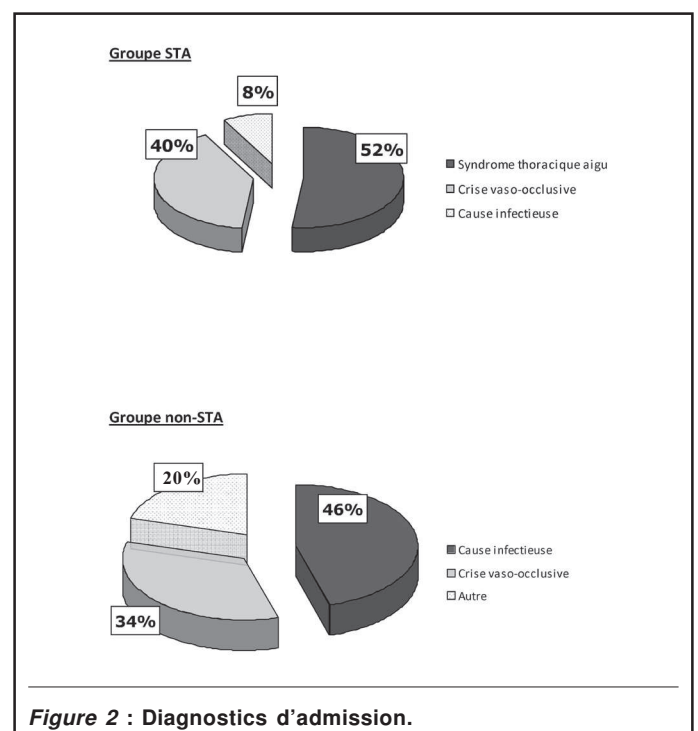


Tableau 2 : Comparaison du groupe STA avec le groupe non-STA.

	Groupe non-STA	Groupe STA	P
Nombre de patients (total)	44	25	
Age médian (années)*	5,7 (2,1-11,9)	8 (5,6-10,8)	0,11
Sexe masculin	18 (40,91 %)	17 (68 %)	0,03
Phénotype			
- HbSS ou HbSβ ⁰	42 (95,45 %)	22 (88 %)	0,33
- Déficit en G6PD	4 (9,09 %)	3 (12 %)	1,00
Antécédents			
- Splénectomie	2 (4,55 %)	1 (4 %)	1,00
- Cholécystectomie	1 (2,27 %)	5 (20 %)	0,02
- AVC silencieux	4 (9,09 %)	0 (0 %)	0,29
- STA	14 (31,82 %)	18/24 (75 %)	0,00
Paramètres et clinique à l'admission			
- Douleurs	25 (56,82 %)	18/24 (75 %)	0,14
- Douleurs thoraciques	1/43 (2,33 %)	14/24 (58,33 %)	0,00
- Douleurs osseuses	23/43 (53,49 %)	13/24 (54,17 %)	0,96
- SaO ₂ transcutanée*	100 (99-100) [42]	99 (93-100) [23]	0,04
Valeurs hématologiques à l'admission			
- Hémoglobine (g/dl)*	8,3 (7,3-9,5) [42]	8,3 (7,5-9,1)	0,74
- MCV (fl)*	81 (77-90) [40]	86 (77-94)	0,59
- Plaquettes (10 ³ /mm ³)*	6,1 (4,42-11,9) [40]	9 (6,45-13,05)	0,17
- Polynucléaires neutrophiles (10 ³ /mm ³)*	6,1 (4,42-11,9) [40]	9 (6,45-13,05)	0,05
- CRP (mg/dl)*	1,2 (0,5-2,5) [39]	3,5 (0,5-7,9) [24]	0,06
- Bilirubine totale (mg/dl)*	2 (1,2-2,8) [37]	1,9 (1,4-3) [24]	0,90
- LDH (UI/l)*	1.063 (931-1.346) [30]	983,5 (832-1.363) [22]	0,42
Traitement à l'admission			
- Morphine IV	4 (9,09 %)	7/24 (29,17 %)	0,07
Valeurs hématologiques, paramètres et traitement en cours de séjour			
- Hémoglobine minimale (g/dl)*	7,4 (6,6-8,6) [42]	7,3 (6,7-8,0) [24]	0,88
- PMN maximaux (10 ³ /mm ³)*	7,7 (4,85-11,85) [41]	12,1 (8,25-18,05) [24]	0,00
- Transfusion érythrocytaire	9 (20,45 %)	11 (44 %)	0,04
- Exsanguino-transfusion	1 (2,27 %)	9/24 (37,5 %)	0,00
- SaO ₂ transcutanée < 96 %	4 (9,09 %)	12/24 (50 %)	0,00
- Morphine IV	6 (13,64 %)	8/24 (33,33 %)	0,11
- Morphine IV (jours)	1 (1,0-3,5) [5]	7 (2,5-9) [8]	0,04
Hospitalisation			
- Durée du séjour (jours)	3 (2,0-4,75)	7 (4,5-10,5)	0,00

* médiane (espace interquartile) ; [x] médiane d'un effectif de x des patients ; /x nombre de patients dont les données ont été considérées (si différent de l'effectif du groupe).

infection, 2 une séquestration splénique, 2 une crise aplasique sans identification du germe responsable, mais aussi un accident ischémique transitoire, un malaise vagal, des troubles de la marche après alitement prolongé et un hydrops vésiculaire (figure 3).

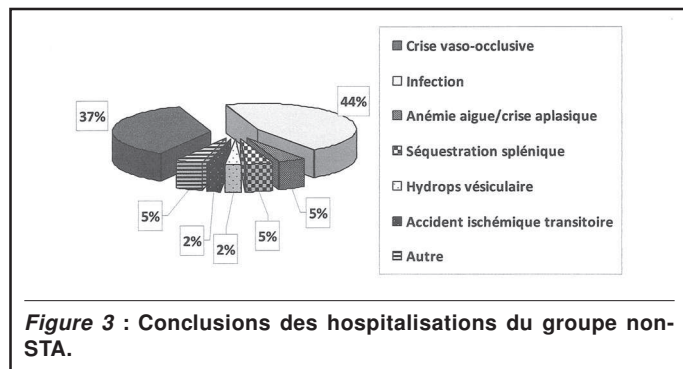


Figure 3 : Conclusions des hospitalisations du groupe non-STA.

La durée du séjour à l'hôpital était significativement plus élevée chez les patients atteints d'un STA avec une médiane de 7 jours. Le nombre de patients ré-hospitalisés dans le mois ou les 3 mois suivant leur sortie d'hospitalisation était comparable dans les deux groupes.

Les patients dont le diagnostic de STA a été posé en cours d'hospitalisation avaient à l'admission - par rapport au groupe non-STA - plus de douleurs thoraciques (67 % versus 3 % ; P = 0,00) et osseuses (92 % versus 54 % ; P = 0,04) et ont reçu plus souvent aux urgences de la morphine (59 % versus 9 % ; P = 0,00).

DISCUSSION

Le syndrome thoracique aigu est une complication potentiellement grave qui requiert une surveillance et une prise en charge spécifique (figure 4). Trois phénomènes physiopathologiques distincts sont impliqués dans sa genèse : l'infection pulmonaire, la séquestration érythrocytaire dans la vascularisation pulmonaire et l'embolisation graisseuse⁶. La survenue d'un STA chez les enfants serait soumise à une variation saisonnière avec des pics en hiver lorsque les infections respiratoires sont plus fréquentes¹³. En effet, l'infection pulmonaire serait la cause prépondérante chez les jeunes enfants entre 1 et 3 ans^{13,14}. Les germes les plus fréquemment associés au STA sont *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* et le virus respiratoire syncytial¹⁵, ce qui correspond aux germes documentés dans notre étude. Dans le cadre de notre étude, une étiologie infectieuse associée à l'épisode aigu a été documentée dans 48 % des STA et moins souvent dans le groupe non-STA. Des infections à germes atypiques représentent 50 % des infections documentées du groupe STA. Ces résultats confirment l'importance de ces bactéries dans les STA et justifient une antibiothérapie empirique adaptée.

L'infection microbienne avec inflammation locale mais également la vaso-occlusion font partie des événements physiopathologiques enclenchant le cercle vicieux du STA². Il est souvent difficile de déterminer

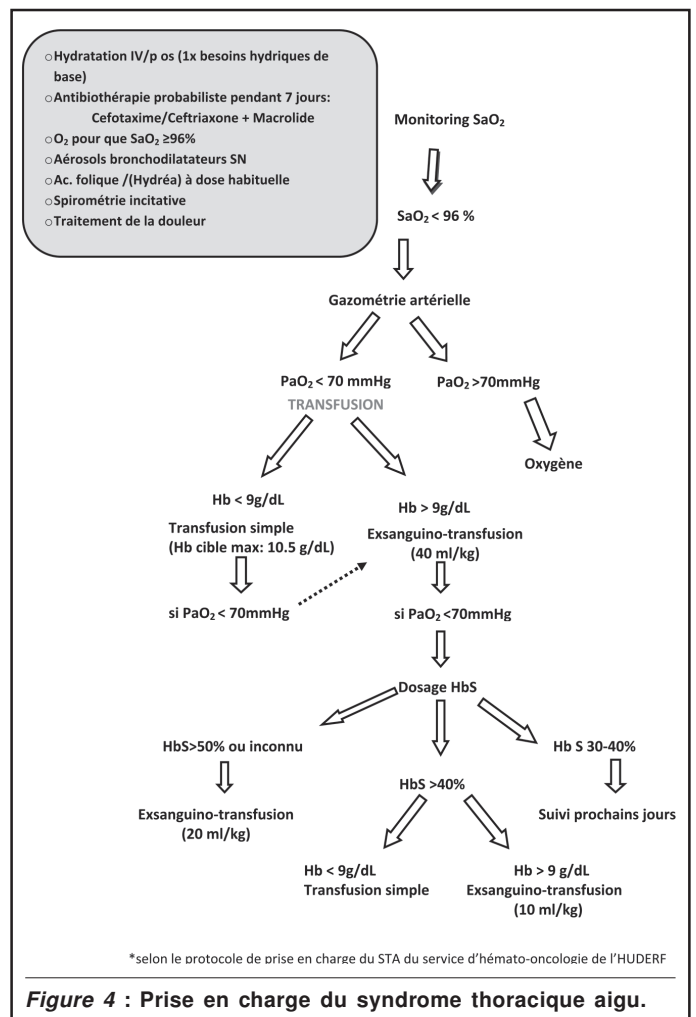


Figure 4 : Prise en charge du syndrome thoracique aigu.

l'étiologie exacte pour chaque épisode de STA. Dans leur étude, Vichinsky *et al.*¹⁵ ont su attribuer 38 % de 671 épisodes de STA à une cause donnée.

Dans notre revue, 40 % des patients avec un STA avaient été admis et pris en charge comme une CVO en raison de douleurs osseuses et thoraciques avant de développer un STA. La proportion de patients présentant des douleurs thoraciques était beaucoup plus marquée dans le groupe STA, y compris chez les patients qui ont développé le STA en cours de séjour. Les douleurs thoraciques sont considérées comme signe précoce ou facteur initiateur d'un STA^{13,15}. La présence d'une respiration anormale et superficielle liée aux douleurs thoraciques favoriserait le STA par hypoventilation et atelectasie¹⁶. Une analgésie correcte par la morphine pourrait améliorer la respiration et diminuer la fréquence de STA¹⁶⁻¹⁸ bien que le risque de sédation et d'hypoventilation lié au surdosage en opioïdes soit également initiateur de STA^{17,19}. L'influence de la douleur sur le *pattern* respiratoire et ses conséquences chez un patient drépanocytaire justifient un traitement antalgique agressif¹⁸.

La détection précoce du STA est difficile et, comme retrouvé dans notre étude, la moitié des patients sont hospitalisés au départ pour une raison autre qu'une pathologie pulmonaire¹⁵.

De manière générale, le risque de développer un

STA est légèrement plus élevé dans le sexe masculin¹⁵, ce qui concorde avec les données issues de notre étude. Une étude⁷ évaluant l'impact des complications de la drépanocytose sur la survie ainsi que le rôle de divers facteurs associés à une mortalité précoce, a montré une survie inférieure chez les garçons.

Le risque de STA varie également avec le phénotype d'hémoglobine et est le plus important chez les porteurs d'hémoglobine SS suivi de l'hémoglobine Sb⁰ et SC puis Sb⁺^{10,11}. Avoir eu un premier épisode de STA est un facteur de risque d'en développer d'autres dans le futur. Les travaux de Castro *et al.* ont montré que dans la " *Cooperative study of sickle cell disease* " (CSSCD)¹⁰ plus de la moitié de la population drépanocytaire étudiée (44 %) a présenté au moins deux épisodes de STA. Parmi les autres facteurs de risque pour le développement d'un STA figurent le jeune âge, une hémoglobine élevée, une concentration basse en hémoglobine fœtale et une leucocytose basale élevée^{7,10}. Dans notre étude, la médiane d'âge des enfants du groupe STA était plus élevée que celle du groupe non-STA mais non significative. Alors que la comparaison des valeurs hématologiques de base (en *steady-state*) entre ceux qui ont présenté un STA et ceux sans STA durant la période analysée n'a pas montré de différence significative, le taux plus élevé de PMN en cours d'hospitalisation pour le groupe STA, et à l'admission ainsi qu'en cours d'hospitalisation pour le sous-groupe développant le STA en cours de séjour, suggère la présence d'une infection comme facteur initiateur ou précipitant dans le développement du STA. La présence d'une leucocytose élevée est délétère dans la drépanocytose et associée au risque de décès et de survenue d'un AVC²⁰. Les PMN sont impliqués dans la genèse de la CVO. Ils expriment des molécules d'adhésion qui interagissent avec la cellule endothéliale (VCAM-1, ICAM-1, E-Selectine et P-Selectine), les érythrocytes, les plaquettes et la fibronectine provoquant l'occlusion vasculaire et donc la CVO²¹. Segel *et al.*²¹ suggèrent que la neutrophilie jouerait un rôle important dans la morbidité des patients drépanocytaires. Dans ce contexte, la présence d'un taux de PMN plus élevé dès l'admission dans le sous-groupe des patients STA ne remplissant pas encore les critères du STA à l'admission par rapport au groupe non-STA acquiert une importance toute particulière.

La proportion plus importante de cholecystectomisés dans le groupe STA pourrait s'expliquer par une forme plus sévère de la maladie avec un phénotype hémolytique plus marqué. Kato *et al.*²² ont évoqué le concept de 2 sous-groupes de phénotypes au sein de la population drépanocytaire. Le phénotype hémolytique est ainsi marqué par une diminution de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO). L'inhibition des fonctions effectrices découlant du NO serait également responsable d'une dysfonction endothéliale. Les patients " hémolytiques " auraient un taux d'hémoglobine bas associé à un taux élevé de marqueurs d'hémolyse (LDH, réticulocytes, bilirubine, arginase). L'hypertension artérielle pulmonaire, le priapisme, les ulcères des jambes et l'AVC silencieux en seraient les

conséquences. Le phénotype vaso-occlusif serait par contre marqué par un taux d'hémoglobine plus élevé, un taux d'hémolyse limité, plus de CVO, d'ostéonécroses et des STA. Il n'y aurait par contre pas de séparation nette entre ces deux phénotypes mais un *continuum* clinique variable.

Les limites de cette étude résident dans son caractère rétrospectif en dépit du fait que les patients soient suivis régulièrement en consultation hématologique à l'H.U.D.E.R.F. et que leurs antécédents, traitements et leur évolution soient bien documentés. Par ailleurs, la prise en charge des enfants atteints de STA mais aussi des autres complications de la drépanocytose est standardisée par des protocoles précis (figure 4), ce qui permet une bonne comparabilité.

En conclusion, le STA est une complication fréquente et dangereuse de la drépanocytose. Nous conseillons d'augmenter la vigilance face à un patient drépanocytaire masculin se présentant avec des douleurs osseuses ou thoraciques, ayant un taux de PMN d'emblée élevé ou évoluant à la hausse même si les critères diagnostiques du STA ne sont pas encore remplis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weatherall D, Hofman K, Rodgers G, Ruffin J, Hrynokow S : A case for developing North-South partnerships for research in sickle cell disease. *Blood* 2005 ; 105 : 921-3
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT : Sickle cell disease. *Lancet* 2010 ; 376 : 2018-31
3. World Health Organization : Management of hemoglobin disorders. Report of joint WHO-TIF meeting. Nicosia, Cyprus, November 2007 [en ligne]. http://www.who.int/genomics/WHO-TIF_genetics_final.pdf
4. Gulbis B, Ferster A, Vermeylen C *et al.* : An estimation of the incidence and demographic picture of the major hemoglobinopathies in Belgium (from a confidential inquiry). *Hemoglobin* 2008 ; 32 : 279-85
5. Gulbis B, Cotton F, Ferster A *et al.* : Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium. *J Clin Pathol* 2009 ; 62 : 49-52
6. Gladwin MT, Vichinsky E : Pulmonary Complications of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2254-65
7. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF *et al.* : Mortality in sickle cell disease : life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1639-44
8. Murtaza LN, Stroud CE, Davis LR, Cooper DJ : Admissions to hospital of children with sickle cell anemia : a study in south London. *B M J* 1981 ; 282 : 1048-51
9. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ *et al.* : Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2010 ; 85 : 6-13
10. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B *et al.* : The Cooperative Study of Sickle Cell disease. The acute chest syndrome in sickle cell disease : incidence and risk factors. *Blood* 1994 ; 84 : 643-9
11. Johnson CS : The Acute Chest syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005 ; 19 : 857-79

12. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C : Sick cell chronic lung disease : prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine* 1988 ; 67 : 66-76
13. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B : Acute chest syndrome in sickle cell disease : Clinical presentation and course. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood* 1997 ; 89 : 1787-92
14. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W : Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics* 1989 ; 8 : 500-8
15. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN *et al.* : Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1855-65
16. Needleman JP, Benjamin LJ, Sykes JA, Aldrich TK : Breathing patterns during vaso-occlusive crisis of sickle cell disease. *Chest* 2002 ; 122 : 43-6
17. Buchanon ID, Woodward M, Reed GW : Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Pediatric Blood & Cancer* 2005 ; 45 : 716-24
18. Finkelstein Y, Schechter T, Garcia-Bourneisson F *et al.* : Is Morphine exposure associated with acute chest syndrome in children with vaso-occlusive crisis of sickle cell disease ? A 6-year case-crossover study. *Clinical Therapeutics* 2007 ; 29 : 2738-43
19. Palmer J, Broderick KA, Naiman JL : Acute lung syndrome during painful crisis - relation to site of pain and narcotic requirement. *Blood* 1983 ; 80 : 833-40
20. Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC *et al.* : Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia : A risk factor analysis. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics* 1999 ; 103 : 640-5
21. Segel GB, Halterman MW, Lichtman MA : The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. *J Leukoc Biol* 2011 ; 89 : 359-72
22. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH : Deconstructing sickle cell disease : Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007 ; 21 : 37-47

Correspondance et tirés à part :

A. FERSTER
 Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
 Service d'Hémo-Oncologie
 Avenue J.J. Crocq 15
 1020 Bruxelles
 E-mail : alina.ferster@huderf.be

Travail reçu le 16 janvier 2012 ; accepté dans sa version définitive le 17 avril 2012.