

Options thérapeutiques dans la drépanocytose

Hydratation, prévention des infections, antalgiques... sont la base en apparence simple du traitement de la drépanocytose, mais des traitements beaucoup plus lourds (transfusions, hydroxyurée...) peuvent aussi être prescrits. Une panoplie thérapeutique que la précarité des patients et la chronicité de la maladie rendent parfois difficile à mettre en œuvre.

Mariane de Montalembert*

La drépanocytose a une expression extrêmement variable suivant les patients. L'ischémie, l'hémolyse, l'infection s'associent plus ou moins, sous l'influence de l'âge et de facteurs qui, pour certains déterminants génétiques et environnementaux, commencent à être identifiés. La gravité de la maladie chez un patient peut être classée en fonction de la fréquence des crises vaso-occlusives, des antécédents ou non d'accidents vaso-occlusifs sévères (syndrome thoracique aigu, accident vasculaire cérébral, priapisme), des besoins transfusionnels, des complications infectieuses. De rares malades n'ont aucune de ces manifestations, une minorité accumule les événements graves, la plupart sont confrontés à plusieurs d'entre elles.

Il existe un « tronc commun » de traitements, préventifs et curatifs, universels aux malades, qu'ils soient peu ou très symptomatiques. Les traitements préventifs, tels l'antibiothérapie quotidienne prescrite aux nourrissons ou les traitements précoces d'altérations viscérales dépistées aux bilans annuels,

améliorent très remarquablement le pronostic de la maladie.

Des mesures simples d'hygiène de vie, une hydratation abondante, l'éviction de facteurs risquant de provoquer une crise (stress physique et psychique...) peuvent avoir un impact majeur sur l'évolution de la drépanocytose. Malheureusement, l'application de ces mesures d'hygiène est parfois limitée par les conditions réelles d'existence de patients vivant trop souvent dans des conditions précaires. L'assistance sociale et psychologique est une part entière et constante de la prise en charge.

Il existe par ailleurs des thérapeutiques destinées aux patients affectés des complications les plus graves : transfusions, hydroxyurée, greffe de moelle (*v. encadré, page 1565*). Enfin, les progrès récents dans la compréhension de la maladie, en grande partie liée à l'étude des modèles murins transgéniques, ouvrent la voie à des espoirs thérapeutiques (présentés en conclusion). Il faut se souvenir toutefois que l'applicabilité à l'homme des mécanismes enregistrés chez les souris doit toujours rester très prudente.

* Service de pédiatrie générale, hôpital Necker-Enfants malades, 75743 Paris Cedex 15.
Courriel : mariane.demontal@nck.ap-hop-paris.fr

PRINCIPES GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT : UNE ATTITUDE PRÉVENTIVE

L'hyperhydratation

Cette consigne simple d'hygiène de vie doit être expliquée dès les premiers mois de vie et est applicable à tout âge. Une hydratation abondante doit encore être majorée en cas d'effort sportif, de réchauffement du climat, d'infection concomitante. Dès les premiers signes évocateurs d'un début de crise douloureuse, les apports hydriques doivent être augmentés à 3 L/m² chez l'enfant, 50 mL/kg chez l'adulte.

La prévention des infections pneumococciques

Les infections invasives à pneumocoque sont la première cause de mortalité chez les enfants drépanocytaires. L'instauration d'une prévention précoce de ces infections a considérablement amélioré le pronostic. La stratégie actuelle repose sur : 1. le dépistage systématique de la maladie chez les nouveau-nés issus de familles originaires d'Afrique, des Antilles, d'Afrique du Nord ; 2. l'administration préventive quotidienne de pénicilline V (Oracilline : 50 000 à 100 000 U/kg/j, en 2 à 3 prises) ; 3. la vaccination par vaccin antipneumococcique conjugué (Prevenar) aux 2^e, 3^e, 4^e mois, avec un rappel par le même vaccin vers 16-18 mois, puis des rappels de vaccin anti-pneumocoque par le vaccin Pneumo 23. Celui-ci est renouvelé tous les 3 à 5 ans tout au long de la vie. La prévention par Oracilline est instaurée dès le diagnostic posé. Le portage du pneumocoque dans la gorge étant rare chez l'adulte, il paraît inutile, sauf cas particuliers, de poursuivre cette antibioprophylaxie passé l'adolescence.

Un programme vaccinal élargi

On préconise d'ajouter au calendrier vaccinal des patients drépanocytaires le vaccin contre la méningite C et le vaccin antigrippal (tableau 1).

Vaccinations recommandées chez le patient drépanocytaire

■ Vaccin anti-pneumococcique
■ Vaccin anti-méningocoque C
■ Vaccin anti- <i>Haemophilus</i>
■ Vaccin anti-hépatite B
■ Vaccin DTPolio
■ Vaccin antigrippal
■ Un traitement antipalustre est systématique en cas de voyage dans les pays à risque.

Tableau 1

La supplémentation en acide folique

Elle se justifie tout au long de l'évolution de la maladie. Sa posologie repose surtout sur un relatif consensus professionnel : 1 comprimé à 5 mg tous les 2 jours chez l'enfant, 1 à 2 comprimés tous les jours chez l'adulte.

La recherche de facteurs déclenchant une crise douloureuse et le traitement dès les premiers symptômes

Certains facteurs sont plus fréquemment responsables de crises douloureuses : les changements de température, les bains en eau froide, la déshydratation (sueurs, diarrhée...), les infections concomitantes, l'hypoxie (altitude, avion mal pressurisé), les stress physiques et psychologiques. Un accompagnement est souvent nécessaire pour permettre aux patients et à leur famille de ne pas se laisser « déborder » par ces événements douloureux et anxiogènes et de pouvoir utiliser au domicile sans panique les médicaments antalgiques prescrits.

Le dépistage des complications viscérales par des bilans systématiques

Il est souhaitable de systématiser la pratique du doppler transcrânien à partir de l'âge de 1 an. Cet examen non invasif explore le flux sanguin des artères cérébrales, des carotides internes et du tronc basilaire. Une accélération du flux est prédictive du risque de constitution d'un accident vasculaire cérébral.¹ Le doppler doit être renouvelé annuellement chez l'enfant dès l'âge de 1 an.

Une politique préventive amène aussi à pratiquer des bilans annuels à la recherche de complications viscérales infracliniques. Il n'y a pas de consensus sur la limite inférieure d'âge pour commencer ces bilans, sachant qu'ils sont tout à fait souhaitables après l'âge de 10 ans. Ils incluent, outre les examens hématologiques et biologiques de routine, une radio de thorax, une radio de bassin de face, un électrocardiogramme, une échocardiographie, une échographie hépatique, une angiographie rétinienne, et tout autre examen indiqué par la clinique (épreuves fonctionnelles respiratoires...).

LA TRANSFUSION SANGUINE

Elle tient une place considérable dans l'arsenal thérapeutique puisqu'elle permet aussi bien de corriger le déficit quantitatif en transporteur d'oxygène que d'apporter des hématies déformables, capables de se rendre dans des sites ischémiés par les occlusions vasculaires. De ce fait, chaque patient doit être « transfusable » : 1. posséder des documents transfusionnels suffisants et actualisés ; 2. avoir une évaluation régulière de son capital veineux (une chambre implantable ou une fistule artério-veineuse peuvent être nécessaires chez certains patients).

Les indications transfusionnelles en urgence sont abordées dans le chapitre sur les complications aiguës de la drépanocytose (v. article B. Godeau page 1548), nous nous limiterons donc aux transfusions programmées et (ou) itératives.

Dans toutes ces situations, l'objectif principal est de diminuer la proportion d'hémoglobine drépanocytaire afin d'éviter ou d'enrayer la falciformation. Le chiffre d'hémoglobine post-transfusionnelle ne doit pas être supérieur au taux habituel du patient afin de ne pas majorer la viscosité sanguine.² On a en effet observé des accidents vaso-occlusifs, voire des accidents vasculaires cérébraux, secondaires à une augmentation post-transfusionnelle franche du taux d'hémoglobine au-dessus de sa valeur habituelle. De ce fait, il est généralement préférable de pratiquer un échange transfusionnel, associant de façon isovolémique une saignée à une transfusion, plutôt qu'une transfusion simple.

L'échange transfusionnel ponctuel

Préparation à un acte chirurgical

Le risque de complications postopératoires, vaso-occlusives ou infectieuses, est élevé chez les patients drépanocytaires. La pratique des équipes spécialisées est de procéder à un échange transfusionnel préparatoire abaissant le taux d'HbS en dessous de 30 à 40 %, selon la longueur du temps d'anesthésie. Selon les cas et les possibilités locales, une transfusion simple ou un échange transfusionnel sont pratiqués.³

Cas particulier de la femme enceinte

La grossesse est une situation à risque, tant pour le bébé que pour la mère drépanocytaire. Un consensus existe sur l'intérêt de la transfusion systématique à partir de la 22^e semaine d'aménorrhée, voire dès la fin du 1^{er} trimestre chez les patientes ayant les antécédents les plus graves ; en revanche, la ligne de conduite est moins claire chez les patientes peu ou pas symptomatiques.⁴

Les échanges transfusionnels au long cours

Des programmes d'échanges transfusionnels maintenant en permanence le taux d'HbS en dessous de 30 à 40 % sont proposés dans certains cas : après un accident vasculaire cérébral ; lors d'une détérioration viscérale sévère (insuffisance respiratoire, rénale, hépatique, cardiaque) ; à des patients ayant des épisodes de priapisme invalidants non réductibles par étiléfrine.² Des programmes d'échanges pendant 6 à 12 mois ont été proposés chez des adolescents ayant un retard staturo-pondéral, ou des patients souffrant d'ulcères de jambe persistant malgré les soins locaux, ou en attente de greffe d'organe. L'efficacité de cette thérapeutique dans ces différentes indications n'a pas été prouvée par des études randomisées.

La majorité des publications concernent les accidents vasculaires cérébraux, où l'on a décrit la raréfaction des

CE QUI EST NOUVEAU

- La prévention des complications grâce :
 - au dépistage en période néonatal ;
 - à la prévention des infections pneumococciques chez l'enfant ;
 - à la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez l'enfant ;
 - aux bilans annuels chez l'enfant et l'adulte.
- Le traitement des formes graves par l'hydroxyurée et la greffe de moelle.

récidives lors d'un programme d'échanges transfusionnels, et la fréquence des nouveaux accidents quand on arrête les transfusions.

Une diminution de la fréquence des crises douloureuses a été objectivée chez des patientes qui étaient transfusées en raison de leur grossesse.⁴

En règle générale, on observe chez la quasi-totalité des patients soumis à des transfusions itératives une raréfaction des événements douloureux quand le pourcentage d'HbS est abaissé en dessous d'un seuil, variable selon les patients, autour de 40 à 50 % environ.

Cas particulier de la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez l'enfant

La prise en charge des enfants chez qui un doppler transcrânien a mis en évidence une élévation de la vitesse des flux, indicateur d'un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral, ne fait pas encore l'objet d'un consensus. Une étude randomisée incluant 130 enfants drépanocytaires chez qui les vitesses des flux des artères carotides internes ou cérébrales moyennes excédaient 200 cm/s a montré que ceux bénéficiant de transfusions mensuelles avaient très significativement moins de risque de faire un accident vasculaire cérébral que le groupe contrôle non transfusé ($p < 0,001$).¹ La mise sous échanges transfusionnels au long cours (ou la greffe de moelle si l'enfant a un donneur intrafamilial HLA-compatible) est donc assez consensuelle si l'enfant a un flux supérieur à 200 cm/s et une sténose avérée à l'artériographie ou à l'angio-IRM (imagerie par résonance magnétique). En revanche, quand le flux vasculaire est plus modérément accéléré (entre 170 et 200 cm/s) et que l'imagerie ne montre pas de remaniement vasculaire sévère, il n'existe pas encore de consensus. Certains discutent aujourd'hui un traitement par hydroxyurée. Des protocoles d'étude sont en cours d'élaboration.

Complications de la transfusion

Si les transfusions chroniques sont la thérapeutique la plus constamment efficace (greffe de moelle exclue), elles ont cependant des risques qui en limitent les indications. La surcharge en fer était jusqu'à présent la conséquence la plus inéluctable. Elle ajoute sa morbidité et sa mortalité

propres au pronostic des formes graves de drépanocytose qui relèvent de transfusions répétées.⁵ La pratique de l'érythrophérèse (échange transfusionnel à l'aide d'une machine séparatrice de cellules) paraît éviter cet inconvénient grave, mais elle requiert deux accès veineux de gros calibre ou, à défaut, la création d'une fistule artério-veineuse. En cas d'apports transfusionnels manuels, la surcharge en fer est retardée quand des échanges sont pratiqués plutôt que des transfusions simples, mais elle est quand même observée après 1 an environ d'échanges transfusionnels manuels et impose un traitement spécifique.

Le risque de transmission virale a été considérablement réduit, mais de nombreux patients ont été infectés ces dernières années par les virus des hépatites B et C. La contamination virale la plus fréquente aujourd'hui dans les pays industrialisés est l'hépatite C, qui affecte 10 % des patients drépanocytaires adultes aux États-Unis. L'ajout de la ribavirine à l'interféron, selon le protocole classique, doit être prudent puisque la ribavirine majore l'hémolyse. L'hépatopathie liée à l'infection virale peut être aggravée par l'hémochromatose post-transfusionnelle.

Enfin, une minorité de patients acquiert une allo-immunisation complexe réduisant considérablement la probabilité de trouver des concentrés érythrocytaires compatibles. Ces risques thérapeutiques (celui d'hémochromatose post-transfusionnelle surtout) amènent à limiter le plus possible le nombre de patients soumis à des transfusions mensuelles. Hormis la vasculopathie cérébrale évoluée, où la transfusion reste la thérapeutique de choix (ou la greffe de moelle quand elle est réalisable), l'hydroxyurée est aujourd'hui la thérapeutique proposée en premier aux patients souffrant de douleurs sévères répétées ou d'insuffisance viscérale progressive. Les programmes de transfusion chronique sont effectués chez les patients qui ne souhaitent pas être traités par hydroxyurée de même que ceux chez qui ce traitement est inefficace d'emblée ou secondairement.

La chélation du fer

Quoique la ferritinémie soit un marqueur assez peu spécifique de la surcharge en fer chez les patients drépanocytaires, car sa valeur est augmentée en cas de cytolysse, d'inflammation et (ou) d'infection, c'est néanmoins l'indicateur de surcharge martiale le plus utilisé. On a montré chez les patients thalassémiques qu'une ferritinémie régulièrement supérieure à 2 500 ng/mL était un facteur pronostique important de complication cardiaque. Une ferritinémie supérieure à 1 000 ng/mL nécessite un traitement chélateur.

Le chélateur du fer le plus efficace reste la déféroxamine. On l'administre le plus souvent par voie sous-cutanée pendant 8 à 10 h, à la dose de 40 mg/kg/j. Elle peut être délivrée par une seringue reliée à une pompe portable, ou par un diffuseur, ce dernier dispositif ayant un volume de perfusion plus important et permettant donc de réduire le nombre d'injections par semaine. Il faut tou-

tefois veiller à ne pas dépasser la dose d'environ 80 mg/kg/injection, pour éviter la toxicité du produit, qui est essentiellement neurosensorielle (lésions de la rétine, perte d'audition...). On surveille l'efficacité de la chélation en mesurant la ferritinémie, qui doit être maintenue entre 500 et 1 000 ng/mL, et sa toxicité en contrôlant annuellement la vue et l'audition. Par ailleurs, la déféroxamine doit être interrompue chez les patients ayant une fièvre d'origine inexpliquée, une diarrhée, des douleurs abdominales tant qu'une infection par *Yersinia enterocolitica* n'a pas été éliminée, puisque cette bactérie dépourvue de sidérophore détourne à son profit la capacité de la déféroxamine de capter du fer, élément qu'elle utilise pour sa propre croissance.

La chélation du fer est une thérapeutique extrêmement contraignante et difficile à appliquer. L'observance au traitement est souvent médiocre. La lourdeur de ce traitement justifie qu'on considère que les situations nécessitant des échanges transfusionnels mensuels sont autant d'indications en pédiatrie à discuter une greffe de moelle, si l'enfant ou l'adolescent dispose d'un donneur HLA-intrafamilial. Le choix thérapeutique sera peut-être modifié prochainement si les molécules chélatrices du fer pouvant être prises par voie orale (actuellement en cours d'évaluation), confirment les données initiales encourageantes en termes de pouvoir chélateur et de tolérance à court et moyen terme.

L'HYDROXYURÉE

Les premiers essais cliniques utilisant l'hydroxyurée chez les malades drépanocytaires ont découlé de l'observation que les patients ayant spontanément des taux élevés d'hémoglobine fœtale (HbF) (les nouveau-nés par exemple) avaient des formes atténuées, voire silencieuses de drépanocytose. Cet effet atténuateur est dû à la non-intégration de l'HbF dans le polymère de désoxyhémoglobine.

Indications de l'hydroxyurée chez les adultes drépanocytaires atteints de formes graves

EFFICACITÉ DÉMONTRÉE	CONSENSUS PROFESSIONNEL (alternative aux transfusions)
<ul style="list-style-type: none"> ■ 3 crises vaso-occlusives ou plus hospitalisées par an ■ Syndromes thoraciques aigus répétés 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Défaillance organique débutante (rein, cœur...) ■ Anémie sévère symptomatique ■ Maladie auto-immune associée ■ Priapisme ■ Patient SC sévère

Tableau 2

Indications de l'hydroxyurée chez les enfants drépanocytaires atteints de formes graves

EFFICACITÉ DÉMONTRÉE	CONSENSUS PROFESSIONNEL	INDICATIONS NON VALIDÉES
■ 3 crises vaso-occlusives ou plus hospitalisées par an	■ plus de 2 syndromes thoraciques aigus ■ anémie sévère	■ vasculopathie cérébrale ■ ischémie myocardique ■ cholestase intrahépatique

Tableau 3

globine S. L'hydroxyurée étant la molécule réactivatrice de la synthèse d'HbF la mieux tolérée, son utilisation s'est révélée intéressante. Au fil des ans, d'autres mécanismes d'action ont été suggérés, notamment la réduction de l'adhésion excessive des réticulocytes drépanocytaires à l'endothélium et la modulation des processus inflammatoires.⁶ Les essais cliniques se sont multipliés depuis 1995.

Chez l'adulte drépanocytaire, l'étude la plus importante, randomisée contre placebo, est la *Multicenter Study of Hydroxyurea*, menée entre 1992 et 1995 chez 299 patients atteints de formes sévères.⁷ La dose initiale était de 15 mg/kg/j, augmentée progressivement jusqu'à 40 mg/kg/j, en l'absence de myélotoxicité. La dose maximale ne produisant pas de toxicité hématologique (*maximum tolerated dose*) est maintenue pendant le reste de l'étude. Sous traitement, la médiane des crises douloureuses est passée de 4,5 à 2,5 crises/an ($p < 0,001$), les syndromes thoraciques aigus et les transfusions ont été significativement réduits (p respectifs inférieur à 0,0001 et égal à 0,001). La tolérance à court terme a été bonne. Dix grossesses chez des patientes traitées ou des partenaires de patients ont donné naissance à des bébés normaux. À la fin de cette étude, les patients ont eu le choix de continuer le traitement, d'arrêter, ou de commencer l'hydroxyurée.

Une 2^e étude observationnelle a été menée entre 1996 et 2001.⁸ Après 9 ans de suivi, elle a montré que la mortalité était réduite chez les patients sous hydroxyurée ($p = 0,035$) par rapport à ceux qui ne l'étaient pas. La survie est corrélée au taux d'HbF et à la fréquence des épisodes vaso-occlusifs.

La seule étude randomisée chez l'enfant a été menée en *crossover* contre placebo. Les 22 enfants âgés en moyenne de 8 ans, traités 6 mois par 20 mg/kg/j d'hydroxyurée, ont eu sous traitement une réduction significative du nombre de jours d'hospitalisation pour crise douloureuse ($p = 0,0016$).⁹ La même équipe a montré la pérennité de cet effet bénéfique chez les patients traités au moins 5 ans.¹⁰ Ainsi, les indications de l'hydroxyurée chez les patients drépanocytaires atteints de formes graves peuvent être regroupées dans les tableaux 2 et 3.¹¹ L'hydroxyurée est, en particulier, souvent prescrite chez les patients drépanocytaires atteints de maladies auto-

immunes relevant de corticothérapie, car celle-ci favorise la survenue de crises vaso-occlusives parfois graves.

Cependant l'hydroxyurée n'a toujours pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication drépanocytose en 2004. Un traitement par hydroxyurée ne se conçoit que dans le cadre d'un suivi en centre de référence.

Indications de l'hydroxyurée

Indications où l'efficacité clinique a été démontrée

On propose l'hydroxyurée aux patients ayant plus de 3 crises vaso-occlusives par an chez qui une hospitalisation est nécessaire, et à ceux souffrant de syndromes thoraciques aigus répétés (en extrapolant chez l'enfant le report d'efficacité chez l'adulte).

Indications reposant sur un consensus professionnel

Toutes les études convergent pour rapporter une élévation du taux d'hémoglobine totale chez les patients sous hydroxyurée. Ce taux augmente en moyenne de 0,5 à 1,5 g/dL. Certaines équipes prescrivent donc l'hydroxyurée chez des adultes ayant une anémie symptomatique ; d'autres étendent cette prescription aux patients dont le taux d'hémoglobine basal est inférieur à 7 g/dL, arguant du caractère péjoratif des anémies sévères sur le pronostic vital et neurologique.¹²

Indications non validées

Vasculopathie cérébrale : l'hydroxyurée ne paraît pas prévenir efficacement une récurrence d'accident vasculaire cérébral, puisque des accidents ont déjà été constatés chez des patients traités. Une étude a récemment tenté d'utiliser l'hydroxyurée après avoir interrompu les transfusions mensuelles chez des enfants ayant fait un accident vasculaire cérébral. Un recul encore faible et un nombre significatif de récurrences (3 sur 16 enfants inclus) conduisent à considérer cette étude comme encore préliminaire.¹³ Un accident vasculaire cérébral chez un enfant ayant un risque élevé de récurrence est avant tout une indication d'échanges transfusionnels mensuels ou de greffe de moelle.

En revanche, la constatation d'un flux sanguin cérébral accéléré sans évidence de sténose vasculaire à l'imagerie cérébrale traduit peut-être un stade précoce de vasculopathie, susceptible d'amélioration sous hydroxyurée. L'efficacité de cette thérapeutique reste à démontrer.

Alternative aux programmes de transfusion chronique chez les patients ayant une défaillance organique progressive : aucune étude contrôlée ne confirme le bien-fondé de cette pratique, que des observations isolées étaient toutefois. Ainsi, on rapporte l'amélioration d'hépatopathie¹⁴ ou de myocardiopathie¹⁵ ischémique chez des patients sous traitement. Un bénéfice clinique a été aussi rapporté chez des patients adultes souffrant d'une tubulopathie distale, parfois en association avec l'érythropoïétine.¹¹

Tolérance de l'hydroxyurée

À court et à moyen terme

Une cohorte française suivie régulièrement depuis 1991, et qui en 2000 a inclus 133 enfants traités en moyenne 32 ± 2 mois, témoigne de bonnes tolérances à court et à moyen terme.¹⁶ Des épisodes de myélotoxicité (neutropénies et [ou] thrombopénies), modérés le plus souvent, s'amendent à la diminution des doses, parfois après un arrêt transitoire du traitement. Quelques événements indésirables sont signalés : mélanonychie, ulcères de jambe, aménorrhée, alopecie, rash cutané, nausées et céphalées en début de traitement ; ils ne conduisent pas en règle générale à arrêter le traitement. La croissance staturale et l'acquisition des signes pubertaires ne sont pas modifiées. Chez l'adulte, on a surtout rapporté des ulcères de jambe (où la responsabilité de l'hydroxyurée est discutée, puisque les ulcères sont une complication de la drépanocytose elle-même), et des azoospermies.

Des observations de neurotoxicité en cas d'administration précoce chez l'animal font préférer attendre l'âge de 2 ans avant de débiter un traitement par hydroxyurée.

À long terme

En mars 2004, 5 maladies hématologiques malignes ont été rapportées chez des patients drépanocytaires sous hydroxyurée. Deux (une leucémie aiguë lymphoblastique, une maladie de Hodgkin) sont survenues dans les 6 premiers mois suivant le début du traitement, ce qui réduit la probabilité que l'hydroxyurée soit responsable de l'événement. Trois (des leucémies aiguës myéloblastiques après 6, 8 et 8 ans de traitement) engagent à une grande prudence, l'imputabilité de l'événement étant cependant impossible à établir. Un registre des cancers chez 16 613 malades drépanocytaires américains dénombre 52 cancers chez 49 patients. Trois surviennent chez des patients traités par hydroxyurée : une leucémie aiguë lymphoblastique chez une adolescente de 14 ans après 3 mois de traitement, un cancer du testicule chez un homme de 39 ans, un cancer du sein chez une femme de 47 ans. Là aussi, la responsabilité de l'hydroxyurée est impossible à établir.¹⁷

Hydroxyurée et fertilité

Des azoospermies sont classiquement décrites sous hydroxyurée, en général réversibles ; la congélation du sperme peut être proposée aux adolescents et aux adultes. L'exposé du risque d'hypofertilité est un motif assez fréquent de refus de traitement chez de jeunes patients d'origine africaine. On a observé des anomalies chez des fœtus d'animaux traités en laboratoire. Aucune anomalie n'a été décrite chez des enfants de femmes prenant de l'hydroxyurée, mais une contraception est formellement conseillée. L'hydroxyurée est contre-indiquée chez les femmes enceintes et doit être interrompue dès le diagnostic de grossesse établi.

Mauvais et non-répondeurs

La diminution des phénomènes douloureux est quasi constante chez l'enfant, moins systématique chez l'adulte. L'effet du traitement s'épuise chez certains patients, sans qu'on puisse identifier les mécanismes déterminant la qualité de la réponse à l'hydroxyurée, initialement ou secondairement. En cas d'échec, la majorité des patients est mise ou remise sous programme d'échanges transfusionnels mensuels.

RECHERCHES THÉRAPEUTIQUES

Réactivateurs de la synthèse d'hémoglobine fœtale

D'autres molécules partageant ce mécanisme d'activité avec l'hydroxyurée, mais dépourvues a priori de sa toxicité potentielle, ont été évaluées. Le butyrate et ses dérivés paraissent pour l'instant assez décevants, tant du fait de leur assez mauvaise tolérance que de leur faible efficacité. Un dérivé administrable par voie sous-cutanée, le 5-aza-2'-déoxycytidine, a eu des résultats prometteurs sur le plan clinique et biologique chez 8 patients drépanocytaires résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.¹⁸

Inhibiteurs de la déshydratation érythrocytaire

La falciformation est favorisée par la déshydratation intra-érythrocytaire. Deux mécanismes ont été particulièrement étudiés pour tenter de limiter la sortie d'eau : le cotransport K-Cl dont l'activité est liée au taux de magné-

Conditions de travail Contre-indications

- Stations debout prolongées
- Port de charges lourdes
- Efforts physiques important
- Changement de température

Tableau 4

Options thérapeutiques chez les patients souffrant de drépanocytose sévère

HYDROXYURÉE	TRANSFUSION CHRONIQUE	GREFFE DE MOELLE (< 20 ANS)
■ Douleurs et syndromes thoraciques aigus répétés (STA)		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Efficacité dans la majorité des cas ■ Inefficacité initiale ou secondaire non rare ■ Incertitudes sur tolérance à long terme 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Efficacité constante sur la douleur : très probable sur STA ■ Surcharge en fer ■ Accès veineux 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Guérison ■ Mortalité ~10 % ■ Nécessité d'un donneur
■ Atteinte neurologique		
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Efficacité dans plus de 90 % des cas ■ Surcharge en fer 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Guérison ■ Mortalité ~10 % ■ Nécessité d'un donneur

Tableau 5

sium intra-érythrocytaire, et le canal Gardos. Une amélioration clinique sous traitement par magnésium per os a été observée dans une étude non contrôlée chez des adultes drépanocytaires.¹⁹ La preuve de l'efficacité clinique reste à apporter par des études contrôlées. Un dérivé ICA-17043, inhibiteur du canal Gardos, s'est montré actif chez la souris transgénique drépanocytaire ; il est en cours d'essai clinique de phase II.

Le monoxyde d'azote et son précurseur (l'arginine)

Il existe chez les patients drépanocytaires un déficit en monoxyde d'azote (NO) par défaut de production et par inactivation, notamment liée à sa complexification avec l'hémoglobine libre libérée par l'hémolyse. Les actions vasodilatatrice, anti-agrégante plaquettaire et anti-inflammatoire du NO en font un candidat de choix pour le traitement de la drépanocytose. Une première étude sur le NO inhalé, randomisée contre placebo, chez l'enfant drépanocytaire souffrant d'une crise vaso-occlusive²⁰ montre une réduction de la consommation d'antalgiques dans le groupe traité. Des essais utilisant la L-arginine (précurseur du NO) per os sont en cours.

CONCLUSION

Le traitement de la drépanocytose repose avant tout sur des mesures apparemment simples, respect d'une hygiène de vie, hydratation abondante, supplémentation en acide folique, prévention des infections pneumococques et des accidents vasculaires cérébraux chez l'enfant, éviction des foyers infectieux dentaires, oto-rhino-laryngés..., suivi régulier en centre spécialisé permettant le dépistage précoce des complications et leur traitement. L'application de ces mesures n'est pas si simple dans des familles économiquement précaires, chez des patients démotivés par la chronicité de leur maladie et les difficul-

POUR LA PRATIQUE

- La prise en charge de tous les malades drépanocytaires repose sur un tronc commun de mesures : hygiène de vie, hydratation abondante, supplémentation en acide folique, prévention des infections, traitements antalgiques au domicile.
- Certains patients souffrent de formes graves et doivent bénéficier de traitements de fond lourds, transfusions mensuelles, hydroxyurée, greffe de moelle, dont les indications relèvent de l'expertise de centres spécialisés.

tés psychologiques et sociales qu'ils affrontent (tableau 4). Une minorité de patients souffre d'une forme sévère de la maladie, relevant de traitements de fond plus lourds : transfusion mensuelle, hydroxyurée, voire greffe de moelle chez les enfants et adolescents ayant un donneur compatible.

Le choix d'un de ces types de traitement repose sur une multiplicité de facteurs, dont les critères médicaux ne peuvent être parfaitement décisionnels, faute d'étude randomisée. Il n'existe en particulier aucune étude contrôlée comparant la transfusion à l'hydroxyurée, dans aucune des indications où ces thérapeutiques sont mises en balance. Le tableau 5 synthétise très schématiquement les recommandations actuelles chez les patients souffrant des complications majeures de la maladie, crises douloureuses répétées, syndrome thoracique aigu, atteinte neurologique. ■

L'auteur remercie le Dr Dora Bachir pour sa relecture attentive et amicale du manuscrit.

SUMMARY Management of sickle cell disease

Hypoxia, hemolysis and infection are more or less associated in patients affected with sickle cell disease. Treatment is based on a programme including regular lifestyle, hydration, folic acid supply, prevention of pneumococcal infections and cerebrovascular events in children, regular follow-up in specialised centres allowing precocious screening and treatment of organ deficiency. Some patients exhibit a severe form and need intensive preventive care, such as chronic transfusion, hydroxyurea or bone marrow transplantation for children and adolescent with an HLA-identical sibling. The choice between these strategies is multifactorial, excepted in patients with a severe cerebral vasculopathy, for whom chronic transfusion or bone marrow transplantation are preferable. We usually propose hydroxyurea as a first line treatment to patients with recurrent pain crises or acute chest syndromes. In cases of refusal, initial or secondary failure (which occur more frequently in adults), or intolerance of hydroxyurea, patients with a severe disease are chronically transfused, which leads them most of the time to necessitate iron chelation.

Rev Prat 2004 ; 54 : 1557-67

RESUMÉ Options thérapeutiques dans la drépanocytose

L'hypoxie, l'hémolyse et l'infection s'associent plus ou moins chez les malades drépanocytaires. Le traitement repose donc sur un tronc commun de mesures : respect d'une hygiène de vie, hydratation abondante, supplémentation en acide folique, prévention des infections pneumococciques et des accidents vasculaires cérébraux chez l'enfant, éviction des foyers infectieux dentaires, oto-rhino-laryngologiques..., suivi régulier en centre spécialisé permettant le dépistage précoce des complications et leur traitement. Certaines formes graves nécessitent des traitements de fond plus lourds : transfusions ou échanges transfusionnels mensuels, hydroxyurée, voire greffe de moelle pour les enfants et adolescents ayant un donneur HLA-identique dans leur fratrie. Le choix de l'une ou l'autre de ces thérapeutiques est dans la majorité des cas multifactoriel, hormis en cas de vasculopathie cérébrale évoluée où un traitement transfusionnel chronique ou une greffe de moelle sont préférables. Il est habituel de proposer l'hydroxyurée en première intention chez les patients ayant des crises vaso-occlusives ou des syndromes thoraciques aigus répétés. En cas de refus, d'échec primitif ou secondaire (situation plus fréquente chez l'adulte), ou d'intolérance de l'hydroxyurée, les patients atteints d'une forme grave sont transfusés mensuellement, ce qui crée le plus souvent la nécessité d'un traitement chélateur du fer.

RÉFÉRENCES

- 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.
- Wayne AS, Keyv SV, Nathan DG.** Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 1993 ; 81 : 1109-23.
- Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L et al.** A comparison of conservative and aggressive transfusion regimen in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 206-13.
- Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J.** Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1447-52.
- Ballas SK.** Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001 ; 38 : 30-6.
- de Montalembert M.** Traitement de la drépanocytose par l'hydroxyurée. *Hematologie* 2002 ; 8 : 28-34.
- Charache S, Terrin ML, Moore RD et al.** Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1317-22.
- Steinberg MH, Barton F, Castro O et al.** Effects of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia. *JAMA* 2003 ; 289 : 1645-51.
- Ferster A, Vermynen C, Cornu G et al.** Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia : a pediatric clinical trial. *Blood* 1996 ; 88 : 1960-4.
- Ferster A, Tahriri P, Vermynen C et al.** Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2001 ; 97 : 3628-32.
- de Montalembert M, Bachir D.** Traitement de la drépanocytose par l'hydroxyurée. In : Giro R, Bégue P, Galactéros F (eds). *La drépanocytose*. Paris : John Libbey Eurotext, 2003.
- Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH et al.** Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 83-9.
- Ware RE, Zimmerman SA, Schultz WH.** Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood* 1999 ; 94 : 3022-6.
- Jeng MR, Rieman MD, Naidu PE et al.** Resolution of chronic hepatic sequestration in a patient with homozygous sickle cell disease receiving hydroxyurea. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2003 ; 25 : 257-60.
- de Montalembert M, Maunoury C, Acar P, Brousse V, Sidi D, Lenoir G.** Myocardial ischemia in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 2004 ; 89 : 359-62.
- de Montalembert M, Bégue P, Bernaudin F, Thuret I, Bachir D, Micheau M.** Preliminary report of a toxicity study of hydroxyurea in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1999 ; 81 : 437-9.
- Schultz WH, Ware RE.** Malignancy in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2003 ; 74 : 249-53.
- Sauntharajah Y, Hillery CA, Lavelle D et al.** Effects of 5-aza-2'-déoxycytidine on fetal hemoglobin levels, red cell adhesion, and hematopoietic differentiation in patients with sickle cell disease. *Blood* 2003 ; 102 : 3865-70.
- de Franceschi L, Bachir D, Galactéros F et al.** Oral magnesium supplements reduce erythrocyte deshydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest* 1997 ; 100 : 1847-52.
- Weiner DL, Hibberd PL, Betit P et al.** Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *JAMA* 2003 ; 289 : 1136-42.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques : guérir la drépanocytose ?

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement potentiellement curateur permettant d'espérer une disparition complète et définitive des crises douloureuses et des symptômes liés à l'anémie, mais sa toxicité potentielle immédiate et à long terme l'a, jusqu'à maintenant, réservée aux enfants atteints de formes sévères et ayant un donneur génodentique.

Environ 250 patients drépanocytaires ont été allogreffés jusqu'à maintenant dans le monde.¹⁸ Les résultats à court et à long terme de la greffe doivent être comparés aux autres traitements actuellement disponibles, tels que l'hydroxyurée et les programmes d'échanges transfusionnels, et à ceux probablement disponibles à court et à moyen terme tels que la thérapie génique.

PRINCIPE DE LA TECHNIQUE

La greffe consiste à remplacer les globules rouges du sujet drépanocyttaire SS par les globules rouges sains du donneur qui peut être AA, AS ou β thal hétérozygote, mais la greffe de cellules souches hématopoïétiques remplace en fait tous les éléments

figurés du sang (hématies, leucocytes, plaquettes) par ceux du donneur. Les cellules souches hématopoïétiques du donneur peuvent être médullaires et recueillies sous anesthésie générale par ponction des ailes iliaques, ou provenir du sang placentaire simplement recueilli à l'accouchement et cryopréservé.

La réussite de la greffe nécessite de préparer le receveur par un « conditionnement » et la compatibilité HLA. On parle de greffe génodentique lorsque donneur et receveur ont les mêmes antigènes d'histocompatibilité HLA (A-B-DR-DQ). La chance d'être HLA identique est de 1 sur 4, entre frère ou sœur. Même en cas d'identité HLA, des différences mineures inexploables existent, pouvant exposer au risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH [*graft versus host*]) éventuellement responsable de signes cutanés, digestifs... nécessitant le recours à des traitements immunosuppresseurs plus intenses fragilisant le malade et le rendant plus susceptible aux infections et aux complications ultérieures.

À la différence des leucémies pour lesquelles la GVH, en stimulant le système

immunitaire dans son ensemble, augmente l'effet antileucémique du greffon (GVL [*graft versus leukemia*]), la GVH n'a ici aucun intérêt pour le malade et tout doit être fait pour diminuer son risque. L'intérêt des greffes de sang placentaire réside dans un risque moindre de GVH et dans l'absence de risque anesthésique pour le donneur. Le dilemme de la greffe est d'exposer à un risque vital potentiel immédiat, en vue d'une possible guérison, tout en sachant que les résultats sont significativement meilleurs lorsqu'elle est réalisée avant l'âge de 15 ans.

INDICATIONS

Les indications (v. tableau) ont varié au cours du temps : l'hydroxyurée, utilisée depuis 1992 en France, est le traitement de première intention des formes avec crises vaso-occlusives fréquentes et (ou) syndromes thoraciques aigus récidivants.^{9,10} La présence d'une vasculopathie cérébrale,^{11,15} révélée par la survenue d'un accident vasculaire cérébral ou détectée par le doppler transcrânien et confirmée par angio-IRM (imagerie par résonance magnétique) ou artériographie, reste l'indication majeure de greffe, d'autant que l'hydroxyurée dans cette indication peut se révéler dangereuse.^{16,17}

CONDITIONNEMENT

Le conditionnement associe un traitement myélo-ablatif (busulfan), visant à faire de la place au greffon, à un traitement plus immunosuppresseur (cyclophosphamide), visant à réduire le risque de rejet. Le sérum antilymphocytaire, ajouté secondairement en France, réduit encore le risque de rejet.

PROPHYLAXIE DE LA GVH

La ciclosporine est donnée dès la veille de la greffe et pendant environ 6 mois. Dans les greffes de sang placentaire elle est donnée seule, mais elle est associée au méthotrexate « court » J1, J4, J6 et J11 en cas de greffe médullaire.

Indications habituelles de greffe

Patients SS ou $S\beta^0$ -thal de moins de 16 ans ayant un donneur HLA identique dans la fratrie et ayant fait une ou plusieurs des complications suivantes :

■ vasculopathies cérébrales :

- accident vasculaire cérébral clinique
- vitesses anormalement élevées au doppler transcrânien
- lésions ischémiques IRM

■ syndromes thoraciques récidivants

■ crises vaso-occlusives fréquentes ou priapismes récidivants

Autres indications moins courantes

■ maladie pulmonaire stade 1-2

■ néphropathie : filtration glomérulaire 30-50 %

■ ostéonécroses multiples

■ allo-immunisation érythrocytaire avec au moins 2 anticorps

■ patient de 16-25 ans avec les complications ci-dessus

► Greffe de cellules souches hématopoïétiques : guérir la drépanocytose ? (suite)

RÉSULTATS

La série française, à ce jour, a concerné 79 patients greffés entre 1988 et 2004 à l'âge médian de 8,7 ans (extrêmes : 2,2 et 22 ans). Le suivi médian est de 4 ans. La mortalité liée à la greffe a concerné 6 patients : 1 seul est décédé en aplasie, 4 sont décédés d'infections en rapport avec une GVH sévère et 1 d'accident vasculaire hémorragique alors qu'il était sorti d'aplasie ; la mortalité liée à la greffe est de 7,6 %.

Le risque global de rejets/non-prises observés a été de 6,3 %, mais l'adjonction de sérum antilymphocytaire dans le conditionnement a permis de diminuer très significativement ce risque ($p = 0,01$), en l'abaissant de 23,5 à 1,6 %. La « survie sans événement » (ni décès, ni rejet) globale a été de 86,1 % (fig. 1). Les résultats ont été significativement meilleurs en cas de greffe effectuée avant l'âge de 15 ans : ainsi, chez les patients conditionnés avec du sérum antilymphocytaire ($n = 62$), la « survie sans événement » chez les moins de 15 ans ($n = 52$) a été de 92,3 % contre 70 % chez les plus de 15 ans ($n = 10$) ; p non significatif mais égal à 0,058 [fig. 2].

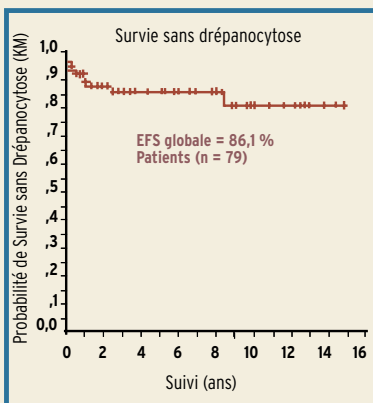


Figure 1 Estimation par méthode Kaplan-Meier (KM) de la probabilité de survie sans drépanocytose (ni décès, ni rejet). Expérience française (novembre 1988 à mars 2004) SFGM-TC. EFS *event free survival* (survie sans événement).

Des convulsions ont été fréquemment observées^{8,18} et doivent être prévenues par la poursuite de la prophylaxie anticonvulsive pendant la durée du traitement par ciclosporine.

Parmi les 30 patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, seuls 2 d'entre eux ont eu une récurrence : ainsi, le risque de récurrence post-greffe n'a été que de 2,5 % avec un suivi médian de 5,6 ans,⁸ alors qu'en absence de traitement, ce risque est de 67 % dans les 3 ans et de 10 % sous programme transfusionnel.

La GVH a été à l'origine de 4 décès, mais aucun des patients vivants n'a une GVH invalidante. Les patients ont la même électrophorèse d'hémoglobine que leur donneur AA ou AS ou β thal mineure et ont la vie transformée, ne faisant plus aucune crise et pouvant pratiquer un sport normalement.

Certaines atteintes organiques ont été améliorées : une récupération au moins partielle de la fonction splénique a été observée avec disparition des corps de Jolly^{4,16,19} et l'évolution des ostéonécroses a été le plus souvent favorable.^{4,20}

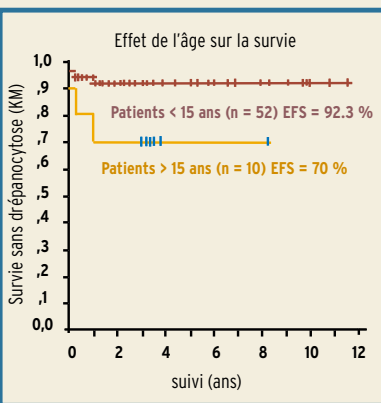


Figure 2 Comparaison de la survie sans drépanocytose (ni décès, ni rejet) selon l'âge à la greffe (plus ou moins 15 ans) chez les patients conditionnés avec sérum antilymphocytaire.

DISCUSSION

Les résultats globaux français sont comparables à ceux déjà publiés, mais il est important de souligner qu'ils se sont très nettement améliorés au cours des dernières années du fait de plusieurs facteurs : le risque de rejet a été significativement diminué par l'adjonction de sérum antilymphocytaire dans le conditionnement, mais aussi très probablement par l'utilisation systématique de la déleucocytation des culots transfusés permettant de prévenir l'immunisation anti-HLA.

Pour diminuer la toxicité liée à la greffe, des essais de conditionnement plus légers dits non myéloablatifs ont été menés par des équipes américaines mais se sont malheureusement soldés par des échecs sous forme de rejets.²¹

De toute façon, le risque vital observé est en fait lié au risque de GVH : il convient donc de proposer la greffe avant l'âge de 15 ans et d'avoir recours, dans la mesure du possible, au sang placentaire avec lequel le risque de GVH est significativement moindre.^{8,22}

Le seul problème à long terme est l'insuffisance gonadique, chez les filles, qui rend nécessaire un traitement substitutif hormonal, avec un risque de stérilité. Cela justifie de proposer une cryopréservation ovarienne avant la greffe.⁸ Les garçons font, en revanche, normalement leur puberté ; le recul est encore trop court pour apprécier leur fertilité.

La thérapie génique, dont les premiers essais dans les hémoglobinopathies commencent en principe fin 2004, pourra être proposée à des patients n'ayant pas de donneur compatible et plus âgés, mais elle nécessitera également un conditionnement myéloablatif.

CONCLUSION

La greffe géno-identique permet d'obtenir la guérison de la drépanocytose dans plus de 90 % des cas lorsqu'elle est faite

dans l'enfance, et les séquelles sont d'autant plus faibles qu'elle est faite tôt. L'évaluation des facteurs prédictifs de gravité doit donc être précoce.

D'importants progrès ont été faits récemment dans ce domaine,^{23,25} et il est démontré que l'anémie sévère (inférieure à 7 g), l'hyperleucocytose (supérieure à 15 000/mm³) à l'état basal, la survenue précoce de la 1^{re} manifestation (avant l'âge de 1 an) et des vitesses anormalement élevées au doppler transcrânien sont des facteurs de risque de gravité devant encourager la cryopréservation des sangs de cordon de la fratrie à venir, et faire discuter une éventuelle allogreffe. Une étude prospective comparative devra être entreprise chez ces patients à haut risque.

Françoise Bernaudin

Centre hospitalier intercommunal de Créteil,
94010 Créteil Cedex
Courriel : francoise.bernaudin@chicreteil.fr

1. Vermylen C, Fernandez Robles E, Ninane J, Cornu G. Bone marrow transplantation in five children with sickle cell anaemia. *Lancet* 1988 ; 1 (8600) : 1427-8.
2. Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP *et al* for the SFGM. Bone marrow transplantation in 14 children with severe sickle cell disease: the French experience. *Bone Marrow Transplant* 1993 ; 12 : 118-21.
3. Walters MC, Patience M, Leisering W *et al*. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 369-76.
4. Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP *et al* for the SFGM. Sickle cell disease (SCD) and BMT: report of the French experience concerning 26 children transplanted for severe SCD. *Bone Marrow Transpl* 1997 ; 19 : 112-5.
5. Vermylen C, Cornu G, Ferster A *et al*. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant* 1998 ; 22 : 1-6.
6. Walters MC, Storb R, Patience M *et al*. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood* 2000 ; 95 : 1918-24.
7. Bernaudin F. Greffe et Drépanocytose. In *La drépanocytose*. Paris : John Libbey Eurotext, 2003 : 267-73.
8. Bernaudin F, Vernant JP, Vilmer E *et al*. Results of myeloablative allogeneic stem cell transplant for severe sickle cell disease in France. *Blood* 2002 ; 100 (abstract 4).
9. Charache S, Terrin ML, Moore RD *et al*. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1317-22.
10. de Montalembert M, Belloy M, Bernaudin F *et al*. Three-year follow-up of hydroxyurea treatment in severely ill children with sickle cell disease. The French study group on sickle cell disease. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1997 ; 19 : 313-8.
11. 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.
12. Verlhac S, Bernaudin F, Tortrat D *et al*. Detection of cerebrovascular disease in sickle cell disease children by transcranial doppler sonography. Correlation with MRI and MRA and conventional angiography. *Pediatr Radiol* 1995 ; 25 : S14-S19.
13. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA *et al*. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998 ; 91 : 288-94.
14. Bernaudin F, Verlhac S, Fréard F *et al*. A multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation PHRC 95. *J Child Neurol* 2000 ; 15 : 333-43.
15. Bernaudin F, Verlhac S, Brugieres P *et al*. Early cerebral exploration with transcranial doppler (TCD) in patients with sickle cell disease (SCD): effects of age and risk factors on velocities. *Blood* 2001 ; 98 : 784.
16. Vichinsky EP, Lubin BH. A cautionary note regarding hydroxyurea in sickle cell disease. *Blood* 1994 ; 83 : 1124-8.
17. Ware RE, Zimmerman SA, Schultz WH. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood* 1999 ; 94 : 3022-6.
18. Walters MC, Sullivan KM, Bernaudin F *et al*. Neurologic complications after allogeneic marrow transplantation for sickle cell anemia. *Blood* 1995 ; 85 : 879-84.
19. Ferster A, Bujan W, Corazza F *et al*. Bone marrow transplantation corrects the splenic reticuloendothelial dysfunction in sickle cell anemia. *Blood* 1993 ; 81 : 1102-5.
20. Hernigou Ph, Bernaudin F, Reinert P *et al*. Favorable evolution of sickle cell disease (SCD) related osteonecrosis after bone marrow transplantation. *J Bone Joint Surg* 1997 ; 79A : 1726-30.
21. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ *et al*. Failure of a minimally toxic non-myeloablative regimen to establish stable donor engraftment after transplantation for sickle cell anemia and β -thalassaemia. *Blood* 2002 ; 100 (abstract 161).
22. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F *et al*. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassaemia and sickle cell disease. *Blood* 2003 ; 101 : 2137-43.
23. 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.
24. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH *et al*. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 83-9.
25. Bernaudin F, Barrette S, Coïc L *et al*. Baseline laboratory parameters and risk factors of severity in sickle cell disease. *Blood* 2002 ; 100 : 455a.

**Abonnez-vous ou réabonnez-vous
en ligne* à La Revue du Praticien**

sur son site Internet www.33docpro.com

* Paiement par carte bancaire « secteur bancaire sécurisé »

