

Clinique et génétique de la drépanocytose

LA CLINIQUE EST DOMINÉE CHEZ L'ENFANT
PAR TROIS ÉVÉNEMENTS : L'ANÉMIE LIÉE
À L'HÉMOLYSE, LES INFECTIONS
ET LES ACCIDENTS VASO-OCCLUSIFS.

Françoise BERNAUDIN
Centre hospitalier intercommunal de Créteil

La drépanocytose, première maladie monogénique à avoir été caractérisée dès 1949, n'a pourtant pas encore livré tous ses mystères concernant la variabilité de son expression clinique, qui dépend de nombreux facteurs polygéniques : l'association ou non à une alpha-thalassémie, le génotype des chaînes alpha et bêta par exemple (17, 21). La période de l'enfance est dominée par les risques infectieux, le risque de séquestration splénique, la survenue de crises douloureuses vaso-occlusives et le risque de vasculopathie cérébrale, tandis que, chez l'adulte, surviennent des problèmes de défaillance organique. Grâce à un dépistage néonatal ciblé (généralisé à toute la France depuis peu), nous savons que 210 nouveaux cas, en moyenne, sont découverts chaque année, en France (métropolitaine et DOM-TOM), dont 110 en région parisienne (12). Le dépistage rend possible la mise en route précoce de la prophylaxie anti-pneumococcique et l'éducation parentale, permettant d'éviter bon nombre de complications. La prise en charge thérapeutique s'est beaucoup modifiée au cours des dernières années avec, à côté des programmes transfusionnels de longue durée, l'utilisation de thérapeutiques intensives telles que l'hydroxyurée et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Par ailleurs, dans un avenir assez proche, les espoirs de thérapie génique

devraient pouvoir se concrétiser. Les efforts portent donc actuellement sur la détection chez l'enfant de critères de sévérité pouvant justifier le recours à ces thérapeutiques intensives et sur le maintien des fonctions organiques.

CARACTÉRISATION GÉNÉTIQUE

La drépanocytose est une maladie génétique autosomale récessive dans laquelle l'hémoglobine A normale ($\alpha_2\beta_2$) est remplacée par l'hémoglobine S ($\alpha_2\beta^s_2$), produit d'une mutation génique sur le gène de la globine bêta, substituant dans le sixième codon une thymidine à une adénine, ce qui aboutit au remplacement d'un acide glutamique par la valine ($\beta^{Glu} \rightarrow \text{val}$).

Dans sa forme homozygote SS, les parents sont généralement tous deux porteurs AS, asymptomatiques, et ont 25 % de risque d'engendrer un enfant SS à chaque conception. Les patients SS ne fabriquent pas d'HbA1 mais seulement de l'HbF ($\alpha_2\gamma_2$) en quantité variable et de l'HbA2. L'union d'un parent AS avec un parent porteur d'une β^0 -thalassémie mineure (hétérozygote) risque également d'engendrer dans 25 % des cas un enfant atteint de thalasso-drépanocytose (S/ β^0 -thalassémie), ne fabriquant pas non plus d'HbA1, remplacée par de l'HbS, avec une symptomatologie équivalente à celle d'une forme SS. On classe également dans les syndromes drépanocytaires majeurs les formes SC provenant de l'union d'un parent AS et d'un parent AC (risque de 25 % d'enfant SC), et les formes S/ β^+ -thalassémie provenant de l'union d'un

parent AS avec un porteur de β^+ -thalassémie mineure. Il se trouve que les porteurs AS ont une résistance accrue aux formes de neuropaludisme, ce qui a contribué au maintien et même à l'avantage sélectif de cette mutation dans les pays impaludés. Ainsi, 500 000 nouveaux bébés atteints de drépanocytose SS naissent chaque année dans le monde, en particulier en Afrique, dans certaines régions méditerranéennes, au Moyen-Orient et en Asie (Inde), ainsi qu'aux Antilles et Amériques.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'hémoglobine S a comme caractéristique majeure de polymériser en situation déoxygénée, conduisant à la formation de fibres rigides déformant (en faucille : falciformation), rigidifiant et lésant le globule rouge drépanocytaire, diminuant ainsi sa durée de vie. En dehors de l'hypoxie, les autres facteurs favorisant la polymérisation de l'HbS sont la déshydratation et l'acidose. Dans un premier temps, la situation est réversible et l'HbS peut être resolubilisée par apport d'oxygène, hydratation et alcalinisation, qui seront largement utilisés sur le plan thérapeutique.

La symptomatologie est liée à l'association hémolyse-anémie (ictère, asthénie, hypotrophie, souffrance tissulaire par hypoxie chronique...) et aux épisodes aigus de vaso-occlusion générateurs de crises douloureuses. Les drépanocytes générés par les conditions d'hypoxie adhèrent anormalement à l'endothélium, en particulier dans les veinules, les granulocytes et les macrophages y sont activés, ce qui engendre une obstruction aiguë de la microcirculation avec réaction inflammatoire. Les phénomènes vaso-occlusifs peuvent toucher tous les organes (infarctus osseux, pulmonaires, priapisme, rétinopathie, AVC...), mais ils surviennent tout particulièrement au niveau splénique et sont responsables de l'asplénie fonctionnelle observée dès les premiers mois de vie dans les formes SS. Cette asplénie fonctionnelle est à l'origine du risque infectieux majeur dans cette pathologie : la septicémie foudroyante, en particulier à pneumocoques, mais aussi à salmonelles, hémophilus, et plus rarement à bacilles gram-négatifs, et du risque accru d'infections à mycoplasmes. Les complications infectieuses peuvent être associées aux infarctus, et leur diagnostic est souvent difficile du fait de la réaction inflammatoire présente au cours de toute crise. Seuls les prélèvements bactériologiques permettront d'apporter la preuve de la surinfection.

MODULATION GÉNÉTIQUE DE LA SYMPTOMATOLOGIE

Chez l'hétérozygote AS, à l'intérieur du globule rouge, la présence d'HbA à côté de l'HbS inhibe la polymérisation de celle-ci, et ces patients sont tout à fait asymptomatiques dans les conditions standard de vie ; ils ont une espérance de vie normale. Seules des conditions extrêmes d'exercice et d'hypoxie sont susceptibles de déclencher des crises.

Les patients SC et S β^+ -thal. sont moins anémiques que les patients SS et n'ont pas de risque de vasculopathie cérébrale des gros vaisseaux, mais ils ont un risque accru de rétinopathie et d'ostéonécroses.



L'hémoglobine A normale est remplacée par l'hémoglobine S en raison d'une mutation génétique.

L'hémoglobine fœtale (HbF), lorsque sa concentration dépasse 20 % environ, a le pouvoir d'inhiber la polymérisation de l'HbS. Cela explique

que les nourrissons soient asymptomatiques en principe dans les premiers mois de vie et que certaines formes avec persistance héréditaire de l'HbF soient très peu symptomatiques. C'est le but recherché avec les traitements par hydroxyurée, qui stimulent de nouveau la production de l'HbF.

L'association à une alpha-thalassémie (délétion de un ou deux gènes alpha) modifie le volume de globules rouges (microcytose) et diminue l'intensité de l'hémolyse et de l'anémie (17) et le risque d'accident vasculaire cérébral (2). L'étude du polymorphisme génétique de la chaîne bêta (17, 21) permet de distinguer les formes « Bantou » des formes « Sénégal » et « Bénin » : les formes « Bantou » sont les plus anémiques et en général les plus sévères.

Hématologie. Drépanocytose**CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES CRISES**

La clinique va être dominée chez l'enfant par les trois aspects : hémolyse, anémie ; accidents vaso-occlusifs ; infections. Chez l'adulte, l'anémie chronique et les accidents vaso-occlusifs sont responsables d'atteinte multi-organique progressive. Les dernières statistiques publiées (20) font état, en pays développé, d'une espérance de vie de 42 ans pour les hommes et de 48 ans pour les femmes.

Chez le nourrisson

Le risque de manifestations précoces avant l'âge de 1 an ne concerne pratiquement que les patients SS, et elles sont un témoin de sévérité de la maladie (14).

Avoir à l'esprit les deux grands dangers chez le nourrisson :

- le risque de pneumococcie fulminante (asplénie fonctionnelle),
- le risque de séquestration splénique.

• **Le risque de séquestrations spléniques** existe dès les premiers mois (il en a même été observé dès l'âge de 1 mois) : il s'agit d'une complication redoutable pouvant être fatale. Les drépanocytes sont séquestrés dans la rate, qui grossit brutalement, entraînant ainsi une anémie majeure pouvant provoquer la défaillance cardiaque. Les signes cliniques d'appel sont la pâleur, l'anorexie, l'asthénie, et il est capital d'avoir éduqué préalablement les parents à la palpation de la rate et de leur avoir demandé de venir à l'hôpital rapidement pour un contrôle sanguin en cas de doute. Seule la transfusion simple va permettre de renverser ce phénomène en remettant en circulation les drépanocytes séquestrés (la splénomégalie régresse très rapidement à la suite de la transfusion). Le risque de récurrence est majeur et peut faire discuter la mise en route d'un programme transfusionnel jusqu'à l'âge de la splénectomie. L'hydroxyurée s'est révélée inefficace pour la prévention de ce risque, qui existe même lorsque le taux d'HbF est encore élevé.

• **Le risque d'infection précoce existe également, l'asplénie fonctionnelle pouvant survenir dès les premiers mois de vie.** Il s'agit surtout d'un risque de septicémie foudroyante, associée ou non à une atteinte méningée à pneumocoque. Ce risque justifie d'une part l'ensemble des mesures préventives prises, consistant à introduire dès l'âge de 2 mois la prophylaxie par pénicilline orale (15), et la vaccination par le Prevenar, désormais disponible ; ce vaccin conjugué, dirigé contre les 7 valences les plus pathogènes, est en effet immunogène dès les premiers mois de vie, à la différence du Pneumo 23, qui n'est réellement efficace qu'à partir de l'âge de 2 ans (mais protège contre 23 valences). De plus, ce risque de septicémies foudroyantes impose de faire venir systématiquement à l'hôpital tous les nourrissons fébriles (température > 38,5 °C) pour faire pratiquer une exploration

sanguine avec hémoculture et une antibiothérapie intraveineuse (efficace contre les pneumocoques et les salmonelles..., et la *ceftriaxone* est souvent choisie), l'expérience ayant montré qu'il était insuffisant et imprudent de se fier à la clinique et même aux signes biologiques et que seule une attitude systématique permettait d'éviter les drames.

Toute fièvre supérieure à 38,5 °C doit a priori faire craindre une pneumococcie et faire décider l'hospitalisation pour antibiothérapie intraveineuse.

• **Les premières crises vaso-occlusives surviennent le plus souvent sous la forme du syndrome pieds-mains.** Il s'agit d'une crise douloureuse des extrémités avec un gonflement du dos des mains et des pieds associé fréquemment à un gonflement des doigts (dactylite) ; plus ces crises surviennent tôt, plus elles sont un signe de sévérité (14). Elles ne nécessitent pas forcément une hospitalisation en absence de fièvre importante, et le plus souvent les mesures d'hydratation orale et les antalgiques associant *paracétamol*, *ibuprofène* et *codéine* suffisent dans un premier temps. En revanche, la survenue secondaire d'une fièvre ou l'apparition de symptômes pulmonaires imposent l'hospitalisation, toute crise vaso-occlusive étant susceptible de se compliquer secondairement du syndrome thoracique tant redouté.

Chez l'enfant

• **Les crises douloureuses vaso-occlusives dominent le tableau.** Souvent déclenchées par un effort physique trop intense, une séance de piscine, elles peuvent aussi survenir spontanément ou à l'occasion d'une obstruction naso-pharyngée. Elles concernent le plus souvent les membres et les articulations, mais elles peuvent aussi être abdominales ou thoraciques, touchant les côtes et le sternum. La douleur est isolée ou associée à une tuméfaction, érythémateuse avec augmentation de chaleur locale ne traduisant pas forcément une surinfection. Pour les crises douloureuses des membres isolées et sans tuméfaction, le traitement est commencé à la maison par l'apport de boissons abondantes (un quart de Vichy ou Coca, trois quarts d'eau, plus *paracétamol*, *ibuprofène*, voire *codéine*), mais l'hospitalisation est nécessaire pour les crises trop intenses (nécessité de recourir à une hydratation intraveineuse et à la *morphine*), les crises avec tuméfaction (de façon à éliminer une ostéomyélite) et celles qui durent depuis plus de quarante-huit heures ou s'accompagnent de fièvre supérieure à 38,5 °C ou surtout de symptômes thoraciques (douleur thoracique, toux, dyspnée, polypnée). Outre la surinfection (ostéomyélite... en fait rare), il existe d'autres complications plus fréquentes.

Hématologie. Drépanocytose

• **Le syndrome thoracique aigu.** Il est défini par l'apparition d'un infiltrat radiologique pulmonaire associé à un ou plusieurs des signes suivants : toux, polypnée, dyspnée, douleur thoracique, hypoxie, fièvre. Il correspond à un phénomène vaso-occlusif aboutissant à un infarctus pulmonaire. L'occlusion vasculaire peut être due à une embolie graisseuse à partir du lieu de la crise vaso-occlusive osseuse, à une thrombose favorisée par l'hypoventilation (elle-même en rapport avec la douleur thoracique ou au contraire avec la sédation morphinique). Par ailleurs, les crises vaso-occlusives s'accompagnent très fréquemment de déglobulisation régénérative et d'hyperleucocytose, mais réticulocytes et polynucléaires actifs sont particulièrement adhérents, contribuant ainsi largement à la vaso-occlusion. Le traitement comportera une antibiothérapie associant une érythromycine (*clarythromycine* de préférence) à l'amoxicilline ou à une céphalosporine, l'oxygénothérapie, une hydratation modérée, de 2 l/m², et le plus souvent une petite transfusion de 10 ml/kg sera prescrite avant de discuter un éventuel échange si l'infiltrat et les signes cliniques progressent.

• **Les accentuations de l'anémie.** Il est indispensable de connaître pour chaque patient sa numération-formule sanguine de base. Les patients drépanocytaires SS ou Sβ0 ont une hémoglobine autour de 8 g, alors que les SC et Sβ+ sont plus proches de 10 g. L'anémie est jusqu'à un certain degré bien supportée par le patient drépanocytaire, à la différence du patient thalassémique, chez lequel il faut maintenir l'hémoglobine au-dessus de 9 g pour une bonne croissance. Cependant, des études récentes montrent que les sujets drépanocytaires avec anémie intense chronique et hémoglobine inférieure à 7 g ont un haut risque de déficience cognitive (6) et sont exposés à un plus grand nombre de risques (décès précoce, risque accru d'AVC) (18, 20). De façon aiguë, l'anémie peut s'accroître par hémolyse accrue, en particulier au cours des crises vaso-occlusives, ou par crise arégénérative comme on l'observe surtout lors des infections à Parvovirus : le taux de réticulocytes des patients SS se situe autour de 250 000 en moyenne, et tout taux inférieur à 100 000 doit faire évoquer le Parvovirus, vis-à-vis duquel l'apparition d'IgG protège ensuite pour la vie. Cette crise arégénérative va être responsable d'une intensification de l'anémie nécessitant dans la grande majorité des cas une, voire deux transfusions, d'autant que cette infection est souvent responsable de l'apparition d'une crise vaso-occlusive, voire d'un syndrome thoracique aigu ou d'une séquestration splénique. Une vaccination serait très souhaitable, mais elle n'est pas disponible à l'heure actuelle.

• **Le risque d'accident vasculaire cérébral clinique** ne concerne heureusement que 10 % environ des enfants SS, Sβ0 chez lesquels peuvent survenir convul-

sions, hémiparésies, paralysies crâniennes... de façon spontanée ou surtout au cours d'une crise vaso-occlusive ou au décours d'un syndrome thoracique aigu (18). Le plus souvent, les signes neurologiques moteurs et sensitifs régressent, mais des séquelles cognitives persistent et, en l'absence de traitement adapté, le risque de récurrence est très important (67 %) avec alors un risque de séquelles motrices très important. En revanche, la mise en route d'un programme transfusionnel majeur visant à maintenir le taux d'hémoglobine S au-dessous de 50 % permet une réduction du risque de récurrence à 10 % (22). Dans la grande majorité des cas (75 %), ces accidents vasculaires cérébraux sont de nature ischémique et en rapport avec une vasculopathie des artères cérébrales (sylviennes et cérébrales antérieures) détectable par doppler transcrânien (1, 3, 24) : cet examen est devenu indispensable dans le suivi des enfants SS et Sβ0, et ce dès l'âge de 1 an, puisque la vasculopathie peut apparaître dès cet âge.

• **Le risque de priapisme** concerne tous les garçons SS, SC et Sβ-thal. ; il est heureusement assez rare dans l'enfance mais pourvoyeur d'un risque fonctionnel ultérieur majeur ; il se traduit par une érection anormale, parce que douloureuse et prolongée, nécessitant une prise en charge hospitalière rapide.

SURVEILLANCE ET THÉRAPEUTIQUE DE FOND Standard pour tous

Les enfants drépanocytaires reçoivent en traitement de fond une prophylaxie anti-pneumococcique dès l'âge de 2 mois par Oracilline (Pénicilline V) : 50 000 à 100 000 UI/kg en deux prises (consensuel jusqu'à 5 ans, mais recommandé au-delà, le risque allant en diminuant avec l'âge, avec l'apparition des anticorps, mais ne disparaissant jamais...), et la vaccination anti-pneumococcique par le Prevenar. En revanche, c'est le Pneumo 23 qui sera fait à 2 ans, puis tous les trois ans. L'hémolyse chronique entraîne une érythropoïèse compensatrice qui nécessite des besoins accrus en folates (prescrire 1 comprimé de Speciafoline (acide folique) par jour, absence de risque de surdosage). La supplémentation en zinc améliore la trophicité et les défenses immunitaires. Les parents doivent disposer au domicile d'une prescription d'antalgiques (*paracétamol*, *ibuprofène*, *codéine*).

La surveillance comprendra la recherche d'un déficit en G6-PD éventuel, l'établissement du groupe phénotypé étendu, le recueil des données sanguines basales après l'âge de 12-18 mois (après diminution du taux d'hémoglobine F), à distance d'une crise vaso-occlusive et d'une transfusion éventuelle. Le doppler transcrânien sera fait une fois par an dès l'âge de 12-18 mois dans les formes SS et Sβ0 et chaque trimestre en cas d'anomalie. À partir de l'âge de 5 ans, il est conseillé de faire annuellement une

Hématologie. Drépanocytose

échographie abdominale à la recherche de lithiases vésiculaires, et d'envisager la cholécystectomie dès confirmation des lithiases. La recherche de rétinopathie est conseillée à partir de l'âge de 5 ans dans les formes SC et S β ⁺, et après 10 ans dans les formes SS et S β 0. De même, il faut savoir que les patients SC et S β ⁺ ont un plus grand risque d'ostéonécroses avasculaires des têtes humérales et fémorales que les patients SS et S β 0.

Thérapeutiques intensives : description, indications

Avant de considérer le recours à des thérapeutiques intensives, il convient toujours, chez un enfant ayant de nombreuses crises vaso-occlusives, de s'assurer qu'il n'a pas d'obstruction de la filière naso-pharyngée pouvant favoriser leur survenue, et il ne faut pas hésiter à réaliser adénoïdectomie et amygdalectomie si nécessaire, après une préparation préanesthésique. De même, l'éventuel terrain atopique doit être traité. Les mesures préventives simples des crises vaso-occlusives doivent être réexpliquées : boissons abondantes, éviter les écarts de température et les efforts physiques intenses, contre-indiquer la compétition, le sprint et l'endurance, encourager l'éducation physique modérée, contre-indiquer l'apnée, les séjours en altitude à plus de 1 500 mètres et expliquer l'éventuel danger d'un voyage en avion.

Les traitements intensifs dont on dispose actuellement dans la drépanocytose sont le programme transfusionnel de longue durée, l'hydroxyurée et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

• **Programme transfusionnel de longue durée.** Il consiste à maintenir le taux d'hémoglobine S au dessous de 40 % ou 30 % selon les indications grâce à un apport transfusionnel mensuel ou, mieux, avec des échanges manuels ou par machine, qui permettent de retarder la surcharge en fer problématique, imposant à long terme un traitement chélateur par Desféral sous-cutané à la pompe nocturne, très astreignant. Ce programme s'impose chez les enfants ayant eu un accident vasculaire cérébral, surtout si celui-ci est en rapport avec une vasculopathie proximale confirmée par doppler transcrânien et angio-IRM, voire artériographie. En dehors de cette indication, un programme de quelques mois peut être indiqué pour encadrer les interventions orthopédiques, guérir d'ostéomyélite, attendre l'âge de la splénectomie pour un nourrisson ayant eu des séquestrations spléniques, mettre à l'abri des crises vaso-occlusives pour une période intensive d'examen importants..., le maintien strict du taux de l'hémoglobine au-dessous de 40 % permettant d'empêcher très efficacement la survenue des crises.

• **Hydroxyurée (Hydrée).** Nous disposons maintenant d'un recul de dix ans d'expérience dans la drépanocytose (7, 8), et cela fait partie des progrès essentiels accomplis

dans la prise en charge de cette pathologie. Ce traitement oral agit dans la drépanocytose en stimulant de nouveau la fabrication de l'hémoglobine F, dont la présence dans le globule rouge a pour effet de diminuer très activement la polymérisation de l'hémoglobine S ; cela entraîne une diminution de l'hémolyse et une amélioration de l'anémie associée à une diminution des leucocytes et des plaquettes, bénéfique pour la rhéologie sanguine. Une étude américaine randomisée versus placebo a montré une réduction de 50 % du nombre de crises vaso-occlusives, de syndromes thoraciques aigus et des besoins transfusionnels (7). L'introduction progressive du traitement en deux à trois mois, jusqu'à la dose habituelle utilisée en France de 160 mg/kg par semaine (environ 25 mg/kg par jour), permet d'éviter la myélotoxicité et d'améliorer l'état de la plupart des patients (8). Si sa bonne tolérance à court et moyen terme est certaine, il persiste des doutes quant à son innocuité à très long terme chez l'enfant : en effet, dans des maladies préleucémiques telles que la polyglobulie de Vaquez et la thrombocythémie essentielle, l'Hydrée augmente le risque de transformation et d'apparition d'une délétion 17p (16, 25) ; en revanche, dans la drépanocytose, où l'Hydrée est utilisée depuis dix ans, un seul cas de leucémie semblant lui être imputable a été rapporté jusqu'à maintenant (10). Ses éventuels risques leucémogène et gonadique en limitent les indications : on le réserve aux patients ayant de nombreuses crises vaso-occlusives (plus de trois par an pendant au moins deux années) et/ou un syndrome thoracique aigu ou dont l'anémie est très sévère (< 7 g). Le résultat est extrêmement variable d'un patient à l'autre, certains voyant leur vie réellement transformée favorablement, avec le plus souvent des taux d'hémoglobine F supérieurs à 25 %, tandis que d'autres ont simplement une amélioration et que d'autres encore, heureusement peu nombreux, n'en tirent aucun bénéfice. Ce traitement doit être réservé en principe aux enfants de plus de 4 ans et est en tout cas contre-indiqué avant l'âge de 2 ans.

• **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.** Il s'agit du seul traitement potentiellement curatif, permettant d'espérer le remplacement pour la vie de toutes les cellules hématopoïétiques par celles du donneur. À ce jour, plus de 200 greffes ont été réalisées dans le monde, dont 60 en France, à partir d'un donneur familial HLA-identique de la fratrie AA ou AS (4, 5, 25, 26, 27). Dans une fratrie, la chance d'être identique est de 25 % pour chaque frère ou sœur. Le greffon peut être soit la moelle osseuse, recueillie par ponction sous anesthésie générale, soit le sang placentaire (15). Ce traitement lourd, nécessitant une hospitalisation de six semaines en moyenne et un suivi étroit de une année, a permis l'obtention d'un taux de guérisons de 85 % avec un risque vital de 10 % en rapport principalement avec l'éventuelle réaction du greff-

Hématologie. Drépanocytose**L'ESSENTIEL**

■ **La drépanocytose**, première maladie monogénique décrite, a une expression clinique variable dépendant de facteurs polygéniques. Sa symptomatologie est dominée par le risque infectieux lié à l'asplénie fonctionnelle et au risque thrombotique lié à la polymérisation de l'hémoglobine S.

■ **La prise en charge** nécessite une bonne collaboration « ville-hôpital » incluant, pour combattre le risque infectieux, la vaccination antipneumococcique précoce associée à la pénicillinothérapie préventive par Oracilline et aux consignes strictes d'hospitalisation et d'antibiothérapie intraveineuse, en cas de fièvre, dans l'hôpital de proximité.

■ **L'éducation des parents et des professionnels de santé** est fondamentale pour la détection précoce et la mise en route rapide du traitement des séquestrations spléniques. La survenue d'un syndrome thoracique doit être crainte et recherchée au cours des crises vaso-occlusives.

■ **Un suivi régulier spécialisé est indispensable** pour la détection de l'éventuelle vasculopathie cérébrale, par doppler transcrânien, et des autres facteurs de risque pouvant faire discuter la mise en route d'un traitement intensif tel que l'Hydréa, un programme transfusionnel ou la greffe de cellules-souches hématopoïétiques.

fon contre l'hôte et un risque global de rejet (retour à la maladie antérieure) de 5 %. Ce traitement est envisagé lorsque la maladie elle-même expose à un risque jugé supérieur à long terme. En plus de la correction sanguine, la greffe permet une amélioration dans plusieurs atteintes organiques préexistantes : une amélioration indiscutable de la fonction splénique, la prévention des récurrences d'accident vasculaire cérébral et la disparition complète des crises vaso-occlusives et du syndrome thoracique aigu (5, 27). En dehors du risque vital, l'inconvénient principal est son risque gonadique : cela encourage la recherche de conditionnements moins toxiques et la cryopréservation ovarienne et testiculaire pré-greffe. Les greffes de sang placentaire sont très prometteuses dans cette indication (15), car elles exposent à un risque de réaction du greffon

contre l'hôte significativement moindre, et réduisent considérablement le risque de décès lié à la greffe. Elles permettent par ailleurs d'espérer, grâce aux banques mondiales, d'envisager de greffer des patients n'ayant pas de donneur dans leur famille.

■ **Enfin, la thérapie génique**, non encore accessible pour les patients dans cette indication, vient de faire une avancée fondamentale (19) chez la souris, en intégrant (mais avec des vecteurs rétroviraux) dans les érythroblastes un gène codant pour une bêta-globine humaine modifiée « antidrépanocytaire » et inhibant suffisamment la polymérisation de l'hémoglobine S.

CONSEIL GÉNÉTIQUE

Les couples parentaux doivent être étudiés par électrophorèse de l'hémoglobine (de préférence dans le laboratoire du dépistage), numération-formule sanguine (hémoglobine, VGM, réticulocytes) et bilan ferrique pour ne pas passer à côté des thalassémies mineures. Les couples à risque (AS/AS, AS/AC, AS/ β -thal. hétéro., β -thal/ β -thal.) doivent être informés par un généticien connaissant bien le problème des hémoglobinopathies, des possibilités de diagnostic anténatal par amniocentèse ou par ponction trophoblastique (plus précoce) et de leurs droits au recours à l'interrup-

tion thérapeutique de grossesse, tout en étant informés par un spécialiste du suivi des hémoglobinopathies des espérances actuelles de vie des enfants atteints. Il faut également informer les couples éprouvés par d'éventuelles interruptions thérapeutiques de grossesse des possibilités actuelles de diagnostic préimplantatoire (11) permettant une sélection des embryons non atteints et même, dans certains pays, éventuellement HLA-compatibles avec l'enfant malade.

CONCLUSION

Le dépistage néonatal ciblé, généralisé à la France entière, permet une prise en charge précoce de la prévention antipneumococcique, l'éducation parentale et la mise en route d'une surveillance systématique spécialisée qui

Hématologie. Drépanocytose

rend possible la détection de formes sévères pouvant éventuellement justifier des thérapeutiques plus intensives. Une bonne coordination interdisciplinaire est indispensable, ainsi qu'une collaboration étroite entre les pédiatres hospitaliers de proximité et les centres plus spécialisés dans la prise en charge de cette pathologie, de façon à agir au plus vite en cas d'urgence infectieuse et à tenir les parents parfaitement informés des progrès récents survenus dans la prise en charge et la prévention. ■ 406040

AUTEUR

F. Bernaudin, prat. hosp., serv. pédiatr., centre hospitalier intercommunal, 40, av. de Verdun, 94010 Créteil

RÉFÉRENCES

1. Adams R, McKie V, Nichols F et coll. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 605-610.
2. Adams RJ, Kuttar A, McKie V et coll. Alpha thalassemia and stroke risk in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 1994; 45: 279-282.
3. Adams RJ, McKie V, Hsu L et coll. 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.
4. Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP et coll. for the SFGM. Bone marrow transplantation in 14 children with severe sickle cell disease: the french experience. *Bone Marrow Transpl* 1993; 12: 118-121.
5. Bernaudin F. Résultats et indications de la greffe dans la drépanocytose. *Pathol Biol* 1999; 4: 39-64.
6. Bernaudin F, Verhaec S, Fréard F et coll. A multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation PHRC 95. *J Child Neurol* 2000; 15: 333-343.
7. Charache S, Terrin ML, Moore RD et coll. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-1322.
8. De Montalembert M, Belloy M, Bernaudin F et coll. Three-year follow-up of hydroxyurea treatment in severely ill children with sickle cell disease. French Study Group on Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 313-318.
9. De Montalembert M, Bégué P, Bernaudin F, Thuret I, Bachir D, Micheau M. Preliminary report of a toxicity study of hydroxyurea in sickle cell disease. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Arch Dis Child* 1999; 81: 437-439.
10. De Montalembert M, Davies SC. Is hydroxyurea leukemogenic in children with sickle cell disease? *Blood* 2001; 98: 2878-2879.
11. De Rycke M, Van de Velde H, Sermon K et coll. Preimplantation genetic diagnosis for sickle cell anemia and for β -thalassemia. *Prenat Diagn* 2001; 21: 214-222.
12. Galactéros F. Détection néonatale de la drépanocytose en France métropolitaine. *Pathol Biol* 1999; 47: 13-18.
13. Gaston MH, Verter JL, Woods G et coll. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1593-1599.
14. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH et coll. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 83-89.
15. Miniero R, Rocha V, Sarucci P, Locatelli F et coll. Cord blood transplantation (CBT) in hemoglobinopathies. *Eurocord. Bone Marrow Transplant* 1998; 22 (suppl. 1): S78-S79.
16. Nafean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997; 9: 3370-3377.
17. Nagel RL. Severity, pathobiology, epistatic effects and genetic markers in sickle cell anemia. *Semin Hematol* 1991; 28: 180-201.
18. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 9: 288-294.
19. Pavliuk R et coll. Correction of SCD in transgenic mouse models by gene therapy. *Science* 2001; 294: 2368-2371.
20. Platt OS et coll. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330: 1639-1644.
21. Powars DR. Sickle cell anemia: β -s-gene-cluster haplotypes as prognostic indicators of vital organ failure. *Semin Hematol* 1991; 28: 202-208.
22. Russell MO, Goldberg HL, Hodson A et coll. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1984; 63: 162-169.
23. Sterkers Y, Pseudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, Bordessoule D, Bouteux F, Fenaux P. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood* 1998; 91: 616-622.
24. Verhaec S, Bernaudin F, Tortrat D et coll. 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.
25. Vermynen C, Fernandez Robles E, Ninana J, Cornu G. Bone marrow transplantation in five children with sickle cell anaemia. *Lancet* 1988; 1: 1427.
26. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews DC, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 369-376.
27. Walters MC et coll. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. *Blood* 2000; 95: 1918-1924.

Extrait du numéro 8 du 5 mars 2003

Le Concours médical, Sarl au capital de 151 424 €, d'une durée de 75 ans — Siège social: 2, cité Paradis, 75010 Paris.
Gérant: Dr Philippe Leduc — Associés principaux: Éditions J.B. BAILLIERE SA, Panorama du Médecin SA.
R.C. Paris 632037784 B — Dépôt légal à parution — ISSN 0010-5309 Membre du CESSIM. C.P.P.A.P.: n° 0404 T 81575.
Impression: RAS, 95400 Villiers-le-Bel.
Le Concours médical, publication hebdomadaire fondée en février 1879. Directeur de la publication: Dr Philippe Leduc.

Toute reproduction ou représentation, intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, de la présente publication sans autorisation est illicite et constitue une contrefaçon. L'autorisation de reproduire un article dans une autre publication doit être obtenue auprès de l'éditeur, le Concours médical. L'autorisation d'effectuer des reproductions par reprographie doit être obtenue auprès du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC).