

# 03 Hémoglobinopathies

## 03-01 Développement d'un modèle carotidien 3D personnalisé pour l'étude de la vasculopathie cérébrale drépanocytaire

KA. Nguyen<sup>\*1</sup>, I. Vignon-Clementel<sup>2</sup>, F. Segonds<sup>3</sup>, L. Lenoir<sup>3</sup>, P. Vedel<sup>3</sup>, V. Amar<sup>2</sup>, G. Nahas<sup>2</sup>, N. Akcay<sup>4</sup>, M. Seguin<sup>4</sup>, C. Kassassey<sup>4</sup>, P. Connes<sup>5</sup>, JF. Gerbeau<sup>2</sup>, S. Verlhac<sup>6</sup>, P. Bartolucci<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Institute imagine, paris, France, Inserm-U955, Équipe 2, Institut Mondor - Établissement Français Du Sang Mondor, Créteil, France, Créteil ; <sup>2</sup> Équipe Réo, Inria, Paris ; <sup>3</sup> LCPI, Arts et métiers ParisTech, Paris ; <sup>4</sup> Recherche, Établissement français du sang, IMRB-U955, Équipe 2, Créteil ; <sup>5</sup> Laboratoire Cris EA647, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne ; <sup>6</sup> Imagerie pédiatrique, centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, Hôpital Robert Debré, Paris ; <sup>7</sup> Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, hôpital Henri Mondor, AP-HP ; Upec, IMRB-U955, Équipe 2 émergente : Transfusion et maladies du globule rouge, Institut Mondor, Créteil

**Introduction.** La drépanocytose est la maladie monogénique la plus fréquente en France et dans le monde. La vasculopathie cérébrale (VC) drépanocytaire est la première cause d'accidents vasculaires cérébraux chez l'enfant et l'adulte jeune. Ce risque persiste tout au long de la vie et pourrait être partiellement réduit par les échanges transfusionnels. Cependant certains patients ne sont pas répondeurs, ce qui nécessite une meilleure compréhension de la physiopathologie afin de développer de nouveaux traitements curatifs tels que la thérapie génique. Par conséquent, le projet multidisciplinaire SI-BRAIN est élaboré pour 1) développer un modèle carotidien personnalisé *in silico* et imprimé en 3D pour les études VC drépanocytaires, 2) déterminer la physiopathologie de la VC et 3) estimer l'effet protecteur de la thérapie génique sur le développement et l'évolution de la VC.

**Matériels et méthodes.** Des reconstructions en 3D de l'artère carotide interne, cérébrale moyenne et cérébrale antérieure de patients drépanocytaires ont été générées à partir d'angiographie par résonance magnétique (MIMICS & 3Matics). Les simulations d'écoulement en 3D dans des géométries spécifiques aux patients ont été effectuées pour calculer les vitesses d'écoulement (TMMV) et la contrainte de cisaillement (WSS) dans différentes zones de la carotide.

La carotide est ensuite imprimée en 3D (logiciel CATIA). Les prochaines étapes consisteront à 1) perfuser la carotide 3D des patients avec le liquide mimant le sang (BMF) en utilisant leurs paramètres Doppler puis mesurer le TMMV et le WSS dans différentes zones de la carotide, 2) incorporer des plaquettes dans le BMF pour évaluer l'impact d'un WSS élevé sur la dégranulation des plaquettes et 3) développer une coculture de cellules musculaires lisses (CML) et de cellules endothéliales (HUVEC) sur la paroi carotidienne et les analyser dans différentes zones de la carotide.

**Résultats.** Nos résultats du modèle *in silico* montrent que le débit d'entrée carotidien est responsable des vitesses pathologiques intracrâniennes. À un débit d'entrée carotidien élevé, des zones alternées de WSS élevé et faible sont apparues chez les enfants, en faveur d'un écoulement turbulent qui pourrait entraîner des dommages à la paroi artérielle.

La carotide imprimée en 3D reproduit exactement celle de patient drépanocytaire. Le matériau utilisé est compatible avec la culture cellulaire et l'expérience fluide à haut débit. En Doppler, les vitesses mesurées dans différentes sections de la carotide étaient comparables aux données du patient et ces vitesses ont été modifiées en fonction des variations du débit d'entrée.

**Conclusion.** En modifiant les conditions d'*input*, notre modèle 3D personnalisé peut prédire les zones de vitesses vasculaires élevées ou faibles permettant d'observer des processus physiopathologiques parvenus à l'interface entre le flux anormal et les cellules sur la paroi carotidienne, suggérant certains mécanismes impliqués au développement de la CV. Ce modèle innovant pourrait être un outil pertinent pour évaluer individuellement l'efficacité de nouvelles stratégies thérapeutiques chez les patients drépanocytaires. De plus, ce travail peut constituer une preuve de concept transposable à d'autres maladies (**brevet déposé par Inserm transfert**).

## 03-02 Évaluation des répondeurs au luspatercept dans l'étude BELIEVE portant sur le luspatercept chez des patients adultes atteints de $\beta$ -thalassémie nécessitant des transfusions régulières de globules rouges

O. Hermine<sup>\*1</sup>, F. Galacteros<sup>2</sup>, I. Thuret<sup>3</sup>, V. Viprakasit<sup>4</sup>, A. Taher<sup>5</sup>, P. Georgiev<sup>6</sup>, KHM. Kuo<sup>7</sup>, T. Coates<sup>8</sup>, E. Voskaridou<sup>9</sup>, A. Laadem<sup>10</sup>, PG. Linde<sup>11</sup>, A. Piga<sup>12</sup>, J. Porter<sup>13</sup>, MD. Cappellini<sup>14</sup>

<sup>1</sup> Service d'hématologie, Hôpital Necker, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, et Institut Imagine, Paris ; <sup>2</sup> Unité des maladies génétiques du globule rouge, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>3</sup> Service d'hématologie pédiatrique, Hôpitaux de La Timone, Marseille ; <sup>4</sup> Hôpital Siriraj, Université Mahidol, Bangkok, Thaïlande ; <sup>5</sup> Département de médecine interne, Centre Médical de l'Université Américaine de Beyrouth, Beyrouth, Liban ; <sup>6</sup> Service d'hématologie, Université de Plovdiv, et Hôpital Universitaire St George pour traitement actif, Plovdiv, Bulgarie ; <sup>7</sup> Division of Medical Oncology and Hematology, Department of Medicine ; University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada ; <sup>8</sup> Children's Center for Cancer and Blood Diseases, Children's Hospital Los Angeles, et USC Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, États-Unis ; <sup>9</sup> Centre pour la thalassémie et la drépanocytose, l'Hôpital Général Laiko, Athènes, Grèce ; <sup>10</sup> R&D clinique, Bristol-Myers Squibb, Summit, NJ ; <sup>11</sup> Medical research, Acceleron Pharma, Cambridge, MA, États-Unis ; <sup>12</sup> Département des sciences cliniques et biologiques, Université de Turin, Turin, Italie ; <sup>13</sup> Haematology Department, University College London ; University College London Hospitals, Londres, Royaume Uni ; <sup>14</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico Hospital, Université de Milan, Milan, Italie

**Introduction.** Le luspatercept est le premier représentant d'une classe d'agents de maturation érythroïde qui se lie à plusieurs ligands de la superfamille du TGF- $\beta$  pour diminuer la signalisation Smad2/3 et renforcer le stade final de l'érythropoïèse. Nous avons cherché à évaluer le nombre de réponses, la durée du bénéfice clinique et la sécurité chez les répondeurs au luspatercept de l'étude de phase 3 BELIEVE (NCT02604433).

**Patients et méthodes.** Les patients éligibles (âgés d'au moins 18 ans, atteints de  $\beta$ -thalassémie ou de thalassémie à hémoglobine E/ $\beta$ , ayant nécessité des transfusions régulières [six à 20 unités de globules rouges (GR)] au cours des 24 semaines précédant la randomisation sans période exempte de transfusion  $\geq 35$  jours) ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir du luspatercept à la dose de 1,0 mg/kg (augmentation progressive jusqu'à 1,25 mg/kg) ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les trois semaines pendant  $\geq 48$  semaines. On a évalué l'obtention d'une réponse (réduction  $\geq 33\%$  par rapport à sa valeur initiale du nombre de transfusions de GR sur toute période de 24 semaines consécutives), le nombre d'épisodes distincts de réponse, la durée du bénéfice clinique (définie comme le délai entre première réponse et abandon) et la sécurité.

**Résultats.** À la date seuil du 7 janvier 2019, 101 patients sur 224 (45,1 %) randomisés pour recevoir le luspatercept étaient parvenus à une réduction  $\geq 33\%$  du nombre de transfusions de GR sur toute période de 24 semaines ; parmi ces répondeurs au luspatercept, 74 (73,3 %) ont présenté  $\geq 2$  réponses distinctes. Onze (10,9 %) répondeurs au luspatercept ont présenté plusieurs épisodes de réponse sur toute période de 24 semaines. La durée médiane du bénéfice clinique chez les répondeurs au luspatercept a été de 76,3 semaines ; cinq répondeurs sont parvenus à l'indépendance vis-à-vis des transfusions de GR pendant  $\geq 24$  semaines (médiane 94,6 semaines). La réduction moyenne par rapport à sa valeur initiale du nombre d'unités de GR chez les répondeurs au luspatercept a été de 6,69 unités sur toute période de 24 semaines et de 8,36 unités chez les patients nécessitant  $> 15$  unités/24 semaines.

Les douleurs osseuses, les arthralgies et les étourdissements ont été plus fréquents dans le groupe luspatercept. La nouvelle apparition de ces effets indésirables a été le plus souvent transitoire et non associé à un arrêt du traitement.

**Discussion.** La plupart des répondeurs au luspatercept ont présenté plusieurs épisodes de réduction significative du nombre de transfusions et un bénéfice clinique durable.

**Conclusion.** Le luspatercept est un nouveau traitement pour les patients adultes atteints de  $\beta$ -thalassémie nécessitant des transfusions régulières de GR.

### 03-03 Effets du luspatercept sur la surcharge en fer et impact pour les répondeurs au traitement par luspatercept : résultat de l'étude BELIEVE

O. Hermine<sup>\*1</sup>, I. Thuret<sup>2</sup>, F. Galacteros<sup>3</sup>, A. Taher<sup>4</sup>, P. Georgiev<sup>5</sup>, KHM. Kuo<sup>6</sup>, T. Coates<sup>7</sup>, E. Voskaridou<sup>8</sup>, A. Laadem<sup>9</sup>, PG. Linde<sup>10</sup>, J. Porter<sup>11</sup>, A. Piga<sup>12</sup>, V. Viprakasit<sup>13</sup>, MD. Cappellini<sup>14</sup>

<sup>1</sup> Service d'hématologie, Hôpital Necker, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, et Institut Imagine, Paris ; <sup>2</sup> Service d'hématologie pédiatrique, Hôpitaux de La Timone, Marseille ; <sup>3</sup> Unité des maladies génétiques du globule rouge, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>4</sup> Département de médecine interne, Centre Médical de l'Université Américaine de Beyrouth, Beyrouth, Liban ; <sup>5</sup> Service d'hématologie, Université de Plovdiv, et Hôpital Universitaire St George pour traitement actif, Plovdiv, Bulgarie ; <sup>6</sup> Division of Medical Oncology and Hematology, Department of Medicine, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada ; <sup>7</sup> Children's Center for Cancer and Blood Diseases, Children's Hospital Los Angeles, et USC Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, États-Unis ; <sup>8</sup> Centre pour la thalassémie et la drépanocytose, l'Hôpital Général Laiko, Athènes, Grèce ; <sup>9</sup> R&D clinique, Bristol-Meyers Squibb, Summit, NJ, États-Unis ; <sup>10</sup> Medical research, Acceleron Pharma, Cambridge, MA, États-Unis ; <sup>11</sup> Haematology Department, University College London Hospitals, Londres, Royaume Uni ; <sup>12</sup> Département des sciences cliniques et biologiques, Université de Turin, Turin, Italie ; <sup>13</sup> Hôpital Siriraj, Université Mahidol, Bangkok, Thaïlande ; <sup>14</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico Hospital, Université de Milan, Milan, Italie

**Introduction.** L'étude de phase 3 BELIEVE évalue l'efficacité et la sécurité du luspatercept, le premier représentant d'une classe d'agents de maturation érythroïde, chez des patients adultes atteints de  $\beta$ -thalassémie nécessitant des transfusions régulières de globules rouges (GR) (NCT02604433). Nous rapportons ici les effets du luspatercept sur surcharge martiale et l'impact du taux de fer initial sur la réponse au luspatercept.

**Patients et méthodes.** Les patients éligibles étaient des adultes atteints de  $\beta$ -thalassémie ou de thalassémie à hémoglobine E/ $\beta$  nécessitant des transfusions régulières de six à 20 unités de GR au cours des 24 semaines précédant la randomisation (sans période sans transfusion > 35 jours). 336 patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir 1,0 mg/kg de luspatercept (augmenté progressivement jusqu'à 1,25 mg/kg) ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les trois semaines pendant  $\geq$  48 semaines.

**Résultats.** Au cours des 24 semaines précédant la 96<sup>e</sup> semaine, la modification moyenne par rapport à leur valeur initiale du taux de ferritine sérique et de la concentration en fer hépatique était respectivement de  $-412,16 \mu\text{g/L}$  et  $-0,38 \text{ mg/g}$  de poids sec pour les patients recevant du luspatercept contre  $+94,92 \mu\text{g/L}$  et  $+1,86 \text{ mg/g}$  de poids sec pour les patients recevant le placebo. Chez les 130 (78,8 %) répondeurs traités au luspatercept et les 38 (37,6 %) répondeurs traités par placebo (réponse définie comme une réduction  $\geq$  33 % du nombre d'unités de GR transfusées avec une réduction de  $\geq$  2 unités de GR pendant toute période de 12 semaines au cours des premières 48 semaines), la modification moyenne par rapport à sa valeur initiale de la ferritine sérique a été respectivement de  $-490,21 \mu\text{g/L}$  et  $+161,65 \mu\text{g/L}$ . La modification moyenne de la concentration en fer hépatique a été de  $-1,33 (8,22) \text{ mg/g}$  de poids sec chez les répondeurs au luspatercept. La valeur initiale du fer myocardique et sa modification moyenne en cours de traitement a été faible et n'a donc eu qu'une faible signification clinique. Il n'y a pas eu de réduction significative par rapport à sa valeur initiale de la dose journalière moyenne de traitement de chélation du fer entre les patients traités par luspatercept et par placebo.

**Discussion.** Le traitement par luspatercept a engendré une réduction significative de la ferritine sérique, et on a constaté une tendance à une réduction de la concentration du fer hépatique.

**Conclusion.** Le luspatercept est une nouvelle option thérapeutique pour les patients adultes atteints de  $\beta$ -thalassémie nécessitant des transfusions régulières de globules rouges.

### 03-04 Rétention de mitochondries dans les globules rouges de patients drépanocytaires

S. Martino<sup>\*1</sup>, JB. Arlet<sup>2</sup>, MH. Odièvre<sup>3</sup>, M. Ostuni<sup>1</sup>, S. Lefevre<sup>1</sup>, C. Le Van Kim<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Biologie intégrée du globule rouge (UMR S1134), Institut national de la transfusion sanguine (INTS), Paris ; <sup>2</sup> Médecine interne, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris ; <sup>3</sup> Service de pédiatrie, Hôpital Universitaire Armand Trousseau, Paris

**Introduction.** La drépanocytose est une hémoglobinopathie caractérisée par une anémie hémolytique chronique. La mitophagie, qui est le processus d'élimination spécifique des mitochondries, tout comme

l'énucléation, est un élément clé de l'érythropoïèse tardive, contribuant à la production de globules rouges (GR) matures fonctionnels. En effet, une fois les mitochondries éliminées, la capacité de l'hémoglobine à transporter l'oxygène est optimisée. Cependant, chez certains patients drépanocytaires, il a été observé des GR matures contenant des mitochondries [Jagadeeswaran et al., 2017]. Jusqu'à présent, cette population n'a pas été caractérisée et le mécanisme à l'origine de ce phénomène reste inconnu. Notre objectif a été de montrer dans une cohorte de patients (génotype SS) que les GR matures contiennent des mitochondries, de les caractériser et de comprendre le mécanisme.

**Patients et méthodes.** Nous avons réalisé, entre 2018 et 2019, une étude prospective sur une cohorte de patients adultes drépanocytaires SS, traités ou non par Hydroxyurée. Les patients inclus sont à distance de plus de trois mois d'un événement transfusionnel. Nous avons utilisé pour l'analyse statistique, le test de Mann-Whitney.

**Résultats.** La présence de mitochondries non fonctionnelles dans les GR matures a été détectée par cytométrie en flux et microscopie électronique. Nous avons observé la présence de 2-11,5 % de GR contenant des mitochondries chez 12 adultes sur 24. Les patients contrôles AA ayant systématiquement moins d'1 % de GR contenant des mitochondries, nous avons donc utilisé le seuil de 1 % pour distinguer deux groupes de patients. Le groupe > 1 % présente une réticulocytose ( $p = 0,05$ ), une hyperbilirubinémie totale ( $p = 0,032$ ) et une microalbuminurie ( $p = 0,05$ ) correspondant à un sous-phénotype hémolytique biologique. De plus, le taux d'hémoglobine fœtale (Hb F) est plus bas dans le groupe > 1 % ( $p = 0,013$ ), avec un traitement par hydroxyurée comparable dans les deux groupes. Par contre, les complications cliniques sont similaires dans les deux groupes. L'activation des voies de mitophagie a été étudiée par Western-Blot en examinant les protéines PINK1 et NIX, qui jouent un rôle majeur dans le recrutement des membranes de l'autophagosome. La diminution significative de PINK1 ( $p = 0,04$ ) et NIX ( $p = 0,02$ ) dans les cellules érythroïdes totales du groupe > 1 % indique fortement un défaut d'activation de la mitophagie. L'expression de la protéine chaperonne HSP90 a été étudiée pour comprendre les mécanismes régulant la quantité de PINK1 à la membrane des mitochondries. Dans le groupe > 1 %, elle est augmentée ( $p = 0,04$ ).

**Conclusion.** En résumé, nos résultats montrent la présence de mitochondries dans des GR matures chez un sous-groupe de patients drépanocytaires SS, présentant un sous-phénotype hémolytique avec un faible taux d'Hb F. Nous avons montré pour la première fois un niveau d'expression plus élevé d'HSP90 dans le groupe > 1 %. HSP90 inactive la ciclophiline D et empêche la dépoliarisation de la membrane externe mitochondriale. Or, l'induction de la mitophagie par PINK1 et NIX en est dépendante. L'ensemble de ces données suggère que le mécanisme de rétention des mitochondries serait lié à une surexpression de la protéine HSP90. Ce processus de mitophagie anormale constituerait un mécanisme nouveau dans la physiopathologie de la drépanocytose.

### 03-05 La quantification de l'hémoglobine fœtale par globule rouge permet de déterminer des seuils de protection biologique et clinique dans la drépanocytose

N. Hebert<sup>\*1</sup>, MG. Rakotoson<sup>1</sup>, G. Bodivit<sup>1</sup>, E. Audureau<sup>2</sup>, N. Oubaya<sup>2</sup>, S. Pakdaman<sup>1</sup>, M. Sakka<sup>3</sup>, G. Di Liberto<sup>1</sup>, P. Chadebech<sup>1</sup>, B. Vingert<sup>1</sup>, F. Pirene<sup>1</sup>, F. Galacteros<sup>4</sup>, M. Cambot<sup>5</sup>, P. Bartolucci<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Établissement français du sang, IMRB-U955, Équipe 2 : Transfusion et maladies du globule rouge, Institut Mondor, Créteil ; <sup>2</sup> Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux De Paris, Créteil ; <sup>3</sup> Hôpital Henri Mondor laboratoire de biochimie, Assistance Publique-Hôpitaux De Paris, Créteil ; <sup>4</sup> Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, hôpital Henri Mondor, AP-HP ; Upec, IMRB-U955, Équipe 2 : Transfusion et maladies du globule rouge, Institut Mondor, Créteil ; <sup>5</sup> Biologie intégrée du globule rouge (UMR S1134), Institut national de la transfusion sanguine (INTS), Paris

**Introduction.** L'expression de l'hémoglobine fœtale (HbF) est un modulateur majeur de la sévérité de la drépanocytose en diminuant la polymérisation de l'HbS. Cependant, la distribution de l'HbF dans les globules rouges (GR) des patients est hétérogène. Dans l'hypothèse d'un « seuil » d'HbF dans les GR permettant l'inhibition de la polymérisation de l'HbS, la mesure précise de la teneur en HbF dans chaque globule rouge (HbF/GR) est requise. Nous avons développé une nouvelle méthode permettant la mesure directe du contenu en HbF par GR. Nous avons ensuite analysé la distribution en HbF dans des globules rouges de patients atteints de drépanocytose avant et après six mois de traitement par hydroxyurée (HU). Pour déterminer si un seuil d'HbF/GR pourrait moduler par lui-même les manifestations de la maladie, nous avons analysé les associations entre le pourcentage de GR atteignant différents seuils d'HbF, avec les paramètres biologiques et l'incidence des crises vaso-occlusives (CVO).

**Patients et méthodes.** 14 patients atteints de drépanocytose ( $\beta\text{S}/\beta\text{S}$  ou  $\beta\text{S}/\beta\text{O}$ ) ont été inclus pour étudier la distribution de l'HbF pendant le

traitement par HU sur une période de six mois. Des globules rouges ont été collectés lors de chaque consultation externe (jour 0, jour 15, mois 1, mois 4 et mois  $\geq 6$ ). La teneur en HbF a été mesurée dans les GR par cytométrie en flux en utilisant un anticorps monoclonal anti-HbF. L'intensité de la fluorescence normalisée de chaque GR a ensuite été convertie en picogrammes d'HbF en utilisant l'association linéaire entre le contenu moyen d'HbF et la fluorescence moyenne de GR de sujets présentant une distribution homogène d'HbF. Les GR ont été rangés selon leur contenu en HbF et comparés avant et pendant le traitement par HU pour caractériser la réponse. Nous avons analysé les associations entre les seuils d'HbF/GR (pourcentage de GR contenant au moins 2, 4, 6, 8, 10 ou 20 pg d'HbF) et les paramètres biologiques avant et après  $\geq 6$  mois de traitement. Enfin, les seuils d'HbF/GR mesurés au jour 0 ont été comparés à l'incidence des CVO hospitalisés dans les trois ans avant J0, et les seuils d'HbF/GR mesurés au mois  $\geq 6$  ont été comparés à l'incidence des CVO hospitalisés dans les trois ans après six mois sous une dose stable d'HU.

**Résultats.** Après six mois d'HU, le pourcentage moyen d'HbF, évalué par HPLC, a augmenté de 6,16 % ( $\pm 3,5$ ) à 15,2 % ( $\pm 8,7$ ) (moyenne  $\pm$  écart-type). L'analyse quantitative de l'HbF/GR a révélé une diminution moyenne significative entre J0 et  $\geq M6$  de 24 % des GR contenant moins de 2 pg ( $p = 0,0015$ ) et une augmentation moyenne significative de 100 % du pourcentage de GR contenant entre 2 et 4 pg d'HbF ( $p = 0,0025$ ) (Friedman). Pour les paramètres biologiques, nous avons observé une augmentation moyenne du pourcentage d'HbF, du VGM et de la TCMH ainsi qu'une diminution moyenne du nombre de GR significativement associées au pourcentage de GR contenant au minimum 2 pg d'HbF/GR ( $p < 0,001$ , Spearman). L'incidence des CVO sur trois ans n'était pas statistiquement associée au pourcentage d'HbF évalué par HPLC ( $p = 0,856$ , Spearman). En revanche, nous avons observé une association statistiquement significative entre l'incidence des CVO sur trois ans et le pourcentage de GR contenant au minimum 4 pg d'HbF/GR ( $p = 0,006$ , Spearman).

**Conclusion.** Nos résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle le pourcentage de globules rouges au-dessus d'un seuil d'HbF est le paramètre important à mesurer dans la drépanocytose. Ces résultats, à reproduire sur une cohorte plus large, ouvrent des perspectives pour l'analyse de nouvelles thérapeutiques, y compris la thérapie génique et les inducteurs de l'HbF.

### 03-06 Efficacité de rituximab en prévention d'hémolyse post-transfusionnelle chez des adultes drépanocytaires ; à propos de 58 cas

F. Zanchetta-Balint<sup>1</sup>, F. Pirenne<sup>2</sup>, M. Michel<sup>3</sup>, A. Mekontso-Dessap<sup>4</sup>, M. Mahevas<sup>3</sup>, C. Guillaud<sup>3</sup>, K. Razazi<sup>5</sup>, E. Fois<sup>1</sup>, F. Galacteros<sup>2</sup>, P. Bartolucci<sup>2</sup>, A. Habibi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ; <sup>2</sup> Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, hôpital Henri Mondor, AP-HP ; Upec, IMRB-U955, Équipe 2 émergente : Transfusion et maladies du globule rouge, Institut Mondor, Créteil ; <sup>3</sup> Service de médecine interne, centre de référence national des cytopénies auto-immunes, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>4</sup> Réanimation médicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>5</sup> Service de réanimation médicale, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil

**Introduction.** L'hémolyse post-transfusionnelle retardée (HPTR) est la complication transfusionnelle la plus redoutée. Les patients ayant un ATCD de HPTR ont souvent une allo-immunisation qui restreint les indications transfusionnelles. Dans ce contexte l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur afin de permettre une transfusion ponctuelle semble être une option thérapeutique possible afin d'éviter la formation de nouveaux alloanticorps. Nous rapportons notre expérience sur une série de patients traités par rituximab (RTX) en prévention d'un HPTR dans un contexte d'antécédents connus de HPTR.

**Patients et méthodes.** Dans cette étude rétrospective observationnelle nous rapportons les données de 58 administrations de RTX chez 44 patients drépanocytaires ayant des antécédents prouvés de HPTR avec alloanticorps suivis à l'hôpital Henri Mondor. Nous avons recueilli les données médicales et biologiques avant et après perfusion de RTX ainsi que le rendement transfusionnel à 15 jours et 30 jours calculés à partir du nomogramme de Mekontso Dessap. Nous avons également recueilli les données relatives aux complications infectieuses dans l'année qui a suivi la perfusion. Le protocole d'administration était de une à deux perfusions de 1 g de RTX à deux semaines d'intervalle associées à une dose réduite de Solu-Médrol (10 mg).

**Résultats.** Nous avons divisé les patients en trois groupes, le premier était constitué de patients ayant nécessité une transfusion dans un contexte d'intervention programmée. Le second est constitué de patients ayant eu une perfusion de RTX dans un contexte d'urgence. Le troisième groupe comportait les patients ayant eu une perfusion de RTX lors d'un HPTR. Dans le premier et second groupe l'hémoglobine A (HbA) n'était

pas disponible dans 11,1 % des cas. **A 15 Jours** de la transfusion 67 % des patients n'avaient pas de HPTR, 15 % avaient un HPTR intermédiaire et 3 % un HPTR. **A 30 jours** de la transfusion 55 % des cas n'avaient pas de HPTR, 15 % avait un HPTR intermédiaire et 12 % un HPTR biologique. Dans le troisième groupe (données indisponibles pour deux cas), aucun des cas n'avait de HPTR 15 jours après la transfusion et 67 % avaient un HPTR intermédiaire. **A 30 jours** de la transfusion 50 % des patients avaient un HPTR intermédiaire et 17 % un HPTR. Les infections ayant nécessité une hospitalisation ou l'administration d'antibiotiques intraveineux ont été observées dans 19 cas/58 (32,7 %) (73,7 % de documentation bactérienne). Les patients présentaient souvent de nombreux facteurs de risques infectieux. La médiane d'apparition des infections était de 28 jours [1,5-46,5]. Nous rapportons quatre décès (6,8 %), deux secondaires à un syndrome hyperhémolyse avec défaillance multiviscérale pré-existant et deux liés à des cancers avancés, aucun des décès n'était imputable au RTX.

**Conclusion.** Le rituximab peut être préventivement utilisé lorsqu'une transfusion est décidée chez les patients ayant un antécédent de HPTR avec alloanticorps. Le rendement transfusionnel est médiocre à 30 jours et semble moindre chez les patients en HPTR actif cependant cela permet de surmonter des situations difficiles. Il faut souligner que des mesures adjuvantes, introduction d'Hydroxyurée, injections de Fer et d'EPO pourraient permettre une épargne transfusionnelle. Dans cette série lorsqu'une transfusion a été décidée le phénotype des clots a été élargi.

### 03-07 Analyse des facteurs prédictifs des complications dégénératives chez les drépanocytaires homozygotes

I. Boumaida<sup>1</sup>, N. Zidani<sup>2</sup>, M. ARIBI<sup>2</sup>, C. Abouara<sup>3</sup>, M. Belhani<sup>3</sup>, N. Boudjerra<sup>3</sup>, Z. Kaci<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ; <sup>2</sup> hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ; <sup>3</sup> Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie

**Introduction.** La drépanocytose reste l'hémoglobinoopathie la plus redoutable dans le monde, au grand polymorphisme d'expression, avec des complications aiguës et chroniques d'origine ischémique souvent sévères chez le patient homozygote. Les complications dégénératives de la maladie drépanocytaire correspondent à une atteinte organique le plus souvent irréversible générant un handicap chronique fonctionnel ou sensoriel, malgré l'amélioration de la prise en charge.

**Résultats.** Sur les 90 patients (pts) drépanocytaires homozygotes suivis à l'HDJ d'hématologie, 36 pts (38 %) ont présenté des complications (CPC) dégénératives. L'âge actuel médian est de 31 ans (19-54). Sex-ratio 1,1 (20 H/16 F), nombre de crises est moins de trois CVO/an chez 34 pts et plus de trois CVO/an chez deux pts, le type de complication dégénérative on retrouve une ostéonécrose aseptique chez 11 pts soit 31,5 % (10 pts fémoral et un huméral), AVC chez sept pts (20 %) dont deux ont récidivé, ulcère cutané chez six pts (15 %) dont cinq ont récidivé, néphropathie drépanocytaire chez trois pts (9 %), une atteinte cardiaque chez trois pts, un priapisme récurrent chez trois pts, une ostéoporose chez deux pts et une rétinopathie proliférante chez un pt. Parmi les facteurs prédictifs, l'âge moyen de survenue des différents sites de CPC dégénératives est de 25 ans (6-48), l'HbF moyen 3 % (0-22) et l'Hb de base moyenne 8,1 g/dL (6-10). 30 pts (85 %) étaient sous Hydrée, 16 pts (55,2 %) étaient sous programme transfusionnel. Vingt-trois pts (79,3 %) ont bénéficié d'un traitement médical spécifique et sept (20 %) d'un traitement chirurgical (cinq pts PTH et un drainage du corps caverneux). Trois patients sont décédés (un CIVD post-ABRT, une complication cardiaque et le troisième d'une cause indéterminée).

**Discussion.** La fréquence des complications dégénératives est différemment appréciée selon les séries. Sur les 90 patients drépanocytaires homozygotes de notre étude, 38 % ont présenté des complications dégénératives (CD).

Les ostéonécroses aseptiques et les accidents vasculaires cérébraux sont les CPC les plus fréquentes dans notre série. Les CVO après l'âge de 20 ans deviennent plus rares. Ces données rejoignent celles de la littérature. L'analyse des facteurs prédictifs des CD :

- on note un taux élevé plus de la moitié des patients sous programme transfusionnel ayant développé des CD avec une moyenne d'Hb à 8,1 en pré transfusionnelle ce qui a engendré une hyperviscosité probablement avec un taux d'Hb > 10 g/dl en post-TSF ceux qui va entretenir et aggraver les perturbations circulatoires en majorant l'hyperviscosité sanguine liée à l'hémoglobinoopathie et exposer ainsi à des atteintes organiques,
- la sévérité du tableau clinique,
- le taux d'Hb F est moins de 10 % chez la majorité des patients.

**Conclusion.** Les complications dégénératives restent fréquentes chez les patients drépanocytaires, intérêt d'une analyse plus approfondie sur les facteurs de risque afin de les prévenir.

### 03-08 Le priapisme chez les patients drépanocytaires : aspects cliniques, thérapeutiques et pronostiques

N. Zidani\*<sup>1</sup>, H. Remila<sup>2</sup>, I. Boumaïda<sup>1</sup>, M. ARIBI<sup>1</sup>, M. Belhani<sup>3</sup>, N. Boudjerra<sup>3</sup>, Z. Kaci<sup>3</sup>

<sup>1</sup> hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Béni Messous, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie ; <sup>3</sup> Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie

**Introduction.** Le priapisme drépanocytaire est une urgence médico-chirurgicale qui menace la virilité. Il est défini par une érection prolongée, douloureuse et irréductible, survenant en dehors de toute stimulation sexuelle et n'aboutissant pas à une éjaculation. Il représente 5,9 % des complications aiguës de la drépanocytose.

**Patients et méthodes.** Nous avons étudié les cas de priapisme survenu chez les drépanocytaires, suivis au service d'hématologie. Le recueil des données est fait sur dossier médical, interview des patients à l'aide d'un questionnaire préétabli.

**Résultats.** Parmi 55 pts drépanocytaires huit pts (14,5 %) ont présenté un priapisme. L'âge médian est 24,5 ans (17-33), six cas ont un âge compris entre 21 et 30. Douze pour cent des patients étaient sous Hydréa. Le priapisme était aigu chez 62,5 % et intermittent chez 37,5 %. Les facteurs déclenchants sont le sommeil dans 75 % et l'infection dans 25 %. Le délai de consultation est  $\leq 6$  h chez 12,5 %, entre 6 et 12 h chez 25 % et  $> 48$  h chez 62,5 %. Tous les pts ont signalé des ATCD de priapisme intermittent (PI). L'Hb moyenne était de 9,11 g/dL (7-11,3) et une hyperleucocytose et une thrombocytose seulement chez quatre pts. Le traitement a consisté en une hyperhydratation et échanges transfusionnels, deux cas ont reçu de l'Effortil, deux ont bénéficié d'une ponction lavage du corps caverneux. On observe une perte de virilité chez 50 % des pts qui ont consulté après 48 h. Aucun d'entre eux n'a bénéficié d'une prothèse pénienne.

**Discussion.** Le taux de priapisme est sous-estimé dans notre étude, 40 % ont été rapportés dans la littérature. La majorité des patients ne signalaient pas cette complication. Le sommeil est un facteur déclenchant le plus fréquent, ce qui rejoint les données de la littérature ceci s'explique par la diminution de la pression partielle de l'oxygène du sang au cours du sommeil.

La négligence de PI, sa durée prolongée et le retard de consultation favorise l'ischémique à l'origine d'une perte de virilité avec un impact psychologique important surtout en l'absence de mise en place d'une prothèse pénienne. L'aspect tabou de la sexualité, le manque d'éducation thérapeutique du patient et la non-disponibilité du traitement EFFORTIL ont pour conséquence une perte de la virilité chez le drépanocytaire.

**Conclusion.** Le priapisme est une urgence médico-chirurgicale nécessitant la vigilance du médecin, l'éducation des patients et une collaboration entre urologues et hématologues.

### 03-09 Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux dans la drépanocytose homozygote

M. Aribi\*<sup>1</sup>, N. Zidani<sup>2</sup>, C. Aboura<sup>1</sup>, I. Boumaïda<sup>3</sup>, A. Adouane<sup>1</sup>, I. Kada<sup>1</sup>, M. Belhani<sup>1</sup>, N. Boudjerra<sup>1</sup>, Z. Kaci<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie ; <sup>2</sup> hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Béni Messous, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie

**Introduction.** La drépanocytose homozygote est une maladie chronique caractérisée par la survenue de complications imprévisibles, dominées par les crises douloureuses et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Les infarctus cérébraux silencieux sont la forme la plus fréquente des atteintes neurologiques chez l'enfant drépanocytaire. Objectif : évaluation clinique et thérapeutique des patients (pts) drépanocytaires homozygotes compliqués d'un AVC.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, faite à partir des dossiers médicaux et des fiches de consultation de tous les pts suivis pour drépanocytose homozygote. Le diagnostic d'AVC a été confirmé à l'imagerie (TDM cérébrale±angiogramme). Les paramètres étudiés étaient : l'âge, le sexe, l'âge de survenue, les troubles neurologiques, le type d'AVC, le traitement, les séquelles et la récurrence.

**Résultats.** Sur les 90 pts suivis pour drépanocytose homozygote, nous rapportons 11 cas compliqués d'un AVC, âge médian = 33 ans [19-59 ans], sex-ratio H/F = 1,2, âge médian au diagnostic de l'AVC = 16 ans [06-48 ans], dont trois enfants et huit adultes, taux d'HbS = [80%-96 %]. Les troubles neurologiques étaient à type de : hémiparésie (3), paralysie des membres (2), amnésie (1), troubles de la conscience (1), céphalées (1), troubles visuels (1), convulsion (1),

raideur de la nuque (1). Le doppler transcrânien a été fait chez un pt, l'AVC était ischémique dans huit cas, hémorragique dans un cas, ischémie+AIT dans un cas et AIT dans un cas. Un programme d'échange transfusionnel a été institué chez neuf pts avec embolisation anévrysmale chez un pt. Une amélioration de l'état clinique a été notée chez les 11 pts avec récupération totale chez neuf pts cependant deux pts ont présenté des séquelles neurologiques, le traitement par hydroxyurée a été prescrit chez deux pts et la récurrence après deux mois a été notée chez un pt.

**Conclusion.** Les AVC mettent en jeu à court terme le pronostic vital (15 % de mortalité), et à plus long terme le pronostic fonctionnel, exigeant un échange transfusionnel en urgence. L'IRM ou le doppler transcrânien doivent faire partie du bilan de suivi des drépanocytaires, en particulier chez l'enfant. La fréquence élevée de récurrence, de l'ordre de 50 % dans les trois années après un premier AVC, pose le difficile problème du traitement ultérieur, programme transfusionnel prolongé en particulier  $\geq 6$  mois pour maintenir le taux d'HbS  $\leq 30$  % avec  $\pm$  l'utilisation d'hydroxyurée.

### 03-10 L'ostéoporose dans la $\beta$ -thalassémie homozygote

N. Zatout\*<sup>1</sup>, S. Hamdi<sup>2</sup>, H. Hamouda<sup>3</sup>

<sup>1</sup> hématologie, CHU Saadna Abdenour de Sétif, Sétif, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, CHU Saadna Abdenour Sétif, Sétif, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, CHU Saadna Abdenour Sétif, Sétif, Algérie

**Introduction.** L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse osseuse avec risque de fractures pathologiques, OMS a défini l'ostéopénie par une densité osseuse entre -1 et -2 SD au-dessous de la normale et l'ostéoporose par une densité osseuse inférieure à -2,5 SD au-dessous de la normale. Elle touche 40 à 50 % des patients atteints de  $\beta$ -thalassémie majeure. C'est une complication multifactorielle, l'hypogonadisme reste le facteur majeur.

L'objectif : évaluation de l'ostéoporose, étudier les facteurs favorisants chez des malades adultes présentant une  $\beta$ -thalassémie homozygote majeure ou intermédiaire.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 35 patients présentant une  $\beta$ -thalassémie homozygote (21 pts : forme majeure et 14 pts : forme intermédiaire), les hommes sont au nombre de 17 et les femmes au nombre de 18 avec un sex-ratio (F/H) : 1,05, l'âge moyen à la première consultation à notre service est de 21 ans (6-50 ans), l'âge moyen actuel est de 27 ans (17-52 ans). Le délai moyen (diagnostic-évaluation) est de 21 ans (2-32 ans). L'évaluation du statut osseux (2018-2019) est faite par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) ou par l'interprétation des clichés (radiographie standard). L'évaluation des facteurs favorisants (l'anémie chronique, l'hyperplasie érythroïde, endocrinopathies, carences en vit D, la surcharge en fer) est faite par un bilan de complication clinico-biologique.

**Résultats.** La DMO faite chez 24 pts objective une ostéoporose sévère dans 17 cas (T-score moyen : -3,44 [-2,5 et -5,5] et Z-score moyen : -5,44 [-2,5 et -5,3]), une ostéopénie dans quatre cas, la DMO est normale dans trois cas, un bilan radiologique standard fait montrant une ostéoporose dans quatre cas, bilan radiologique non fait dans sept cas, parmi les 21 cas d'ostéoporose, 17 pts présentent une forme majeure et quatre pts une forme intermédiaire, parmi les quatre cas d'ostéopénie, trois pts présentent une forme majeure et un pt une forme intermédiaire, la DMO est normale chez deux pts qui présentent une forme intermédiaire et chez une patiente qui présente une forme majeure. L'examen clinique dans les 25 cas qui présentent une ostéoporose ou ostéopénie objective : une DCF dans 24 cas (96 %) (évidente dans huit cas, modérée dans 11 cas, légère dans cinq cas), un retard de la croissance staturale chez 15 pts (60 %), des douleurs osseuses chez 13 pts (52 %), le bilan biologique retrouve : un taux d'hémoglobine moyen est 7,6 g/dL (4,9-9,9), un taux d'Hb de base inférieur à 7 g/dL dans cinq cas, une ferritinémie (ng/dL)  $< 600$  dans huit cas, entre (600-1 000) dans cinq cas, entre (1 000-2 000) dans huit cas,  $> 2 000$  dans quatre cas, une hypothyroïdie dans huit cas (32 %), une hypoparathyroïdie dans cinq cas (20 %), une hyperparathyroïdie dans deux cas (8 %), un diabète dans un cas (4 %), une insuffisance gonadique (dosage hormonal) dans 17 cas (68 %), une carence en vit D dans 22 cas (88 %), une calcémie normale dans 23 cas, hypocalcémie dans deux cas (hypoparathyroïdie associée), une phosphorémie normale dans 21 cas, hyperphosphorémie dans quatre cas (hypoparathyroïdie associée). Le traitement reçu est les biphosphonates po (si ostéopénie) ou Zométa inj (une inj).

**Conclusion.** L'ostéoporose émerge comme une importante cause de morbidité, sa prise en charge repose sur le dépistage (Une recherche systématique de signes d'ostéoporose à chaque visite avec un DMO un fois/an à partir de l'âge de 8 ans) et sur le dépistage et la lutte contre les facteurs de risque de l'ostéoporose.

### 03-11 Complications vaso-occlusives drépanocytaires après administration de corticoïdes à propos de 12 cas

C. Noizat<sup>\*1</sup>, P. Bartolucci<sup>2</sup>, E. Fois<sup>3</sup>, G. De Luna<sup>4</sup>, M. Michel<sup>5</sup>, K. Razazi<sup>6</sup>, A. Mekontso-Dessap<sup>7</sup>, A. Habibi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centre de référence syndromes drépanocytaires majeurs, Hôpital Henri Mondor AP-HP, Créteil ; <sup>2</sup> Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, hôpital Henri Mondor, AP-HP ; Upec, IMRB-U955, Équipe 2 émergente : Transfusion et maladies du globule rouge, Institut Mondor, Créteil ; <sup>3</sup> Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ; <sup>4</sup> Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Créteil, France, Créteil ; <sup>5</sup> Service de médecine interne, centre de référence national des cytopénies auto-immunes, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>6</sup> Service de réanimation médicale, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ; <sup>7</sup> Réanimation médicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil

**Introduction.** La corticothérapie a été proposée dans la prise en charge des crises drépanocytaires afin de réduire la cascade inflammatoire induite par l'ischémie locale survenant au cours de CVO compliquées secondairement de syndromes thoraciques aigus (STA). Des cas de complications vaso-occlusives ont été également rapportés à l'introduction ou lors des changements de posologie de cette thérapeutique dans les maladies systémiques.

**Patients et méthodes.** Nous rapportons les cas de 12 patients adultes drépanocytaires S/S, S/Bêta+, ou S/C suivis à l'hôpital Henri Mondor ayant présenté une CVO ou un STA dans les 30 jours suivant l'administration d'une corticothérapie. La voie d'administration était systémique ou locale (inhalation, topique, infiltration intra-articulaire). Les données collectées sont : le phénotype clinique (atteintes d'organes) et biologique, l'utilisation d'hydroxyurée (HU) au long cours, le nadir d'hémoglobine durant la CVO, le taux de leucocytes totaux, le type de crise (CVO ou STA), le transfert en réanimation, le délai entre l'administration de la corticothérapie et la survenue de la CVO, l'indication de la corticothérapie, sa voie d'administration, un facteur déclenchant associé, le recours préalable à un échange transfusionnel (ET) ou pendant la crise, la durée de la crise, les complications durant la crise.

**Résultats.** Nous avons pu analyser 12 dossiers. L'âge moyen était de 44 ans (19-66 ans), il y avait huit femmes pour quatre hommes, la plupart S/S. Deux patients étaient drépanocytaires S/C, et un S/Bêta+. Les phénotypes des patients décrits étaient sévères avec la présence d'atteintes d'organes chroniques chez tous. Six patients bénéficiaient d'un traitement de fond par HU, un par ET et un par saignée mensuelle. Les indications de corticothérapie étaient : eczéma, atteintes ORL, atteintes rhumatologiques, polyarthrite rhumatoïde, pneumopathie interstitielle diffuse. Six patients ont développé un STA. La localisation de la CVO ne dépendait pas du site d'administration. Le délai de survenue des CVO variait entre 24 h et 12 jours. Six patients ont bénéficié d'une antibiothérapie et cinq d'un ET. Cinq patients ont été transférés en réanimation. L'hyperleucocytose était constante et retrouvée entre 13,7 G/L et 34,7 G/L. Deux patients sont décédés : l'un suite à une infiltration intra-articulaire dans un contexte de STA compliqué d'une hémolyse retardée post-transfusionnelle (DHTR) et le second suite à une administration systémique pour une bronchite provoquant un STA grave qui a nécessité plusieurs échanges alors qu'il présentait des antécédents de DHTR.

**Discussion.** Le mécanisme physiopathologique pouvant expliquer la survenue de CVO graves est complexe et pourrait être en rapport avec l'augmentation de la viscosité sanguine et l'externalisation de protéines d'activation endothéliale.

**Conclusion.** La dangerosité des corticoïdes chez les patients drépanocytaires reste encore méconnue et devrait faire partie intégrante de l'éducation thérapeutique. Son utilisation doit rester prudente et discutée au cas par cas et de façon pluridisciplinaire en fonction des possibilités transfusionnelles : un échange peut être indiqué au préalable ou en cas de complication. Cette vigilance est d'autant plus importante qu'elle concerne une population de patients présentant des atteintes rhumatologiques fréquentes (ostéonécrose) sinon auto-immunes.

### 03-12 Déficits cognitifs chez les enfants et adolescents vivant avec la drépanocytose homozygote

L. Ngolet<sup>\*1</sup>, HC. Ibovi<sup>2</sup>, J. Diatawa<sup>2</sup>, PM. Ossou<sup>2</sup>, A. Elira Dokekias<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Brazzaville, Brazzaville, République du Congo ;

<sup>2</sup> Neurologie, CHU Brazzaville, Brazzaville, République du Congo ;

<sup>3</sup> Hématologie, CHU de Brazzaville (CHU), Brazzaville, République du Congo

**Introduction.** La drépanocytose est la pathologie génétique la plus répandue dans le monde. Près d'un tiers des enfants vivant avec la drépanocytose dans sa forme homozygote présentent des déficits cognitifs responsables d'échec scolaire et ultérieurement des difficultés d'insertion professionnelle. En Afrique subsaharienne et plus particulièrement au Congo, les conséquences de la drépanocytose dans le domaine cognitif ne sont pas connues.

**Patients et méthodes.** Il s'est agi d'une étude multicentrique à visée descriptive et analytique de six mois (de mars à septembre 2019) menée au sein du Centre national de référence de la drépanocytose et du service de pédiatrie grands enfants du CHU de Brazzaville. Quarante-trois patients âgés de 6 à 16 ans ont été inclus. Les fonctions cognitives ont été évaluées par le test de Wechsler.

**Résultats.** Il y avait 43 garçons et 40 filles âgés en moyenne de  $10,93 \pm 2,83$  ans. Parmi eux, cinquante-trois (63,86 %) présentaient un déficit cognitif. Les fonctions cognitives altérées étaient le langage, l'attention et les fonctions exécutives avec des moyennes d'indices de 65,63 pour la compréhension verbale ; 67,81 pour le raisonnement fluide et 67,03 pour le raisonnement quantitatif. En analyse bivariée, les déficits cognitifs apparaissent à l'âge de la préadolescence et de l'adolescence ( $p = 0,001$ ), responsables d'un retard scolaire chez 12 enfants (14,45 %). L'altération des fonctions exécutives était associée à un taux d'hémoglobine inférieur à 6 g/dL ( $p < 0,05$ ). Le développement des déficits cognitifs n'était pas corrélé au nombre de polynucléaire neutrophile ( $p = 0,032$ ). La mémoire et les habilités visuospatiales étaient relativement préservées ( $p = 0,008$ ). L'intelligence était préservée avec un quotient intellectuel moyen de 88,39.

**Conclusion.** Les déficits cognitifs sont fréquents chez les enfants et adolescents vivants avec la drépanocytose homozygote. Le lien entre leur développement et l'âge est prouvé. La caractérisation des indices altérés permet d'adapter et d'individualiser les méthodes pédagogiques pour une intégration scolaire des sujets atteints.

### 03-13 Drépanocytose et accident vasculaire cérébral : à propos d'une série de 31 cas

M. Benchikh<sup>\*1</sup>, A. Djenouni<sup>2</sup>, F. Grifi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Annaba, Hôpital Dr Dorban, Annaba, Algérie ;

<sup>2</sup> Hématologie, Faculté de médecine, Annaba, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, Faculté de médecine, Algiers, Algérie

**Introduction.** Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la principale cause d'atteinte neurologique de la drépanocytose et requièrent une prise en charge spécifique. Ils sont récidivants et conduisent souvent à des séquelles neurologiques persistantes et invalidantes. Ils associent une mortalité d'environ 10 %.

L'objectif de notre travail est de déterminer les caractéristiques clinico-biologiques, évolutives et d'analyser la prise en charge thérapeutique des AVC chez nos patients drépanocytaires.

**Patients et méthodes.** Une étude descriptive, transversale, rétrospective, ayant intéressé 31 patients, sur une période s'étalant de janvier 1995 à décembre 2019.

**Résultats.** La prévalence de l'AVC dans notre série est de 3,87 %. L'âge moyen de survenue était de 13,25 ans avec une prédominance masculine. Il s'agissait d'AVC ischémique dans 92 % des cas. Différents paramètres biologiques étaient étudiés : le taux de globules blancs, taux de plaquettes, taux d'hémoglobine et le taux de l'hémoglobine fœtale.

La majorité de nos patients avait une vasculopathie (91 %) cette dernière s'accompagnait d'un Moya Moya chez cinq des patients.

La prise en charge thérapeutique s'est basée en phase aiguë sur les échanges transfusionnels puis le relais par :

- échanges transfusionnels à long terme,
- intensification : association hydroxyurée et échange transfusionnel,
- hydroxyurée seule.

L'évolution :

- sous programme d'échange transfusionnel régulier, on n'a colligé aucune récurrence,
- deux récurrences étaient colligées sous Hydroxyurée,
- 32 % des patients avaient gardé des séquelles motrices, mentales et épileptiques,
- on déplore un décès (3 %).

**Conclusion.** Le dépistage précoce systématique de la vasculopathie cérébrale chez les drépanocytaires, permet de prévenir la survenue de l'AVC. Il est possible dès l'enfance par la mesure des vitesses moyennes de flux dans les artères intracérébrales (carotide interne et artères cérébrales) par le Doppler transcrânien.

### 03-14 Évaluation à long terme de traitement par l'hydroxyurée dans les syndromes drépanocytaires majeurs

B. Cherifa<sup>\*1</sup>, A. Rebouh<sup>1</sup>, AZ. Ahmed<sup>1</sup>, F. Lamraoui<sup>2</sup>, MT. Abad<sup>3</sup>, M. Bradai<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, Hématologie, EHS ELCC CAC Université Blida 1, Blida,

Blida, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, CAC Centre anticancer, Rouïba, Algérie ;

<sup>3</sup> Hématologie, EHS ELCC CAC Université Blida 1, Blida, Algérie ;

<sup>4</sup> Hématologie, CHU Blida, Blida, Algérie

**Introduction.** La drépanocytose est une affection monogénique caractérisée par un polymorphisme clinique et un large éventail de

sévérité ; 10-15 % des patients présentent une forme sévère à grave pouvant être fatale. Le traitement conventionnel basé sur les transfusions, a permis de prolonger la survie des patients. L'hydroxyurée (HU), utilisée depuis plus de 30 ans, a montré son efficacité à réduire la morbidité et à long terme la mortalité, liée à la maladie.

Notre objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'HU chez une cohorte de patients drépanocytaires sévères.

**Patients et méthodes.** Cinquante patients (pts) sont inclus parmi 235 pts suivis pour syndrome drépanocytaire majeur, 27 SS, 22 S $\beta$ -thalassémie, et un SC. L'âge moyen à l'inclusion 11,5 ans (3-43), sex-ratio : 27 M/23 F ; 19 splénectomisés dont 11 avant l'inclusion, les motifs étaient : crise vaso-occlusive sévère (CVO) et/ou syndrome thoracique aigu (STA) répétés (30/10), anémie sévère (Hb  $\leq$  6 g/dl) 6, priapisme aigu récidivant 2, hémolyse post-transfusionnel retardé 1, sarcoïdose évolutive 1. La posologie moyenne 15 mg/kg/j (10-20 mg/kg/j).

**Résultats.** Avec un recul moyen de 13,4 ans, on note une réduction significative ( $P < 0,001$ ) des CVO sévères et/ou des STA (4 vs 1), réduction annuelle des transfusions (de 21 vs 3,8) et des jours d'hospitalisation par an (24,4 vs 5 j). Le gain en hémoglobine total est de 2 g/dL. Pour les deux pts inclus pour priapisme n'ont pas présenté de récurrence, un enfant inclus pour CVO a présenté un épisode de priapisme aiguë sous traitement.

A long terme : reprise de la croissance staturale-pondérale, aucun déficit n'a été noté, pas de trouble pubertaire, six patients ont procréé (deux F-4 H) après suspension de l'HU, un patient a toujours une azoospermie. Des complications dégénératives : ostéonécrose des têtes fémorales 11 (cinq SS, six S $\beta$ ), cardiomyopathie dilatée 4, aucun accident vasculaire cérébral. Sept patients décédés (un leucémie aiguë survenue après quatre ans de traitement par HU, septicémie, péritonite, trois STA, une insuffisance rénale chronique), quatre perdus de vue. L'observance est acceptable, des cas d'arrêts transitoires sont enregistrés (pour cytopénie). Un échec primaire a été noté chez deux patients.

**Conclusion.** A l'instar des résultats publiés l'HU a été très efficace chez nos patients, cette efficacité est maintenue à long terme. La mortalité liée à la maladie semble réduite et la tolérance est acceptable. L'association de l'HU aux nouvelles drogues récemment approuvées (L-glutamine, voxelotor, crizanlizumab) peut améliorer la qualité de la prise en charge.

### 03-15 L'éosinophilie au service d'accueil des urgences prédit l'hospitalisation et l'évolution vers un syndrome thoracique aigu chez les patients drépanocytaires majeurs

N. Forgeard<sup>1</sup>, A. Santin<sup>1</sup>, S. Mattioni<sup>1</sup>, H. Goulet<sup>2</sup>, M. Djibre<sup>3</sup>, F. Lionnet<sup>1</sup>, O. Steichen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médecine interne, Hôpital Tenon AP-HP, Paris ; <sup>2</sup> Service des urgences adultes, Hôpital Tenon AP-HP, Paris ; <sup>3</sup> Service de réanimation et USC médico-chirurgicale, Hôpital Tenon AP-HP, Paris

**Introduction.** Le syndrome thoracique aigu (STA) est un événement menaçant le pronostic vital qui se développe dans les suites d'un épisode douloureux aigu et implique le plus souvent une infection pulmonaire. Il a été montré qu'un taux d'éosinophiles bas est associé à la survenue d'infections bactériennes chez les patients consultant au service d'accueil des urgences (SAU). Notre objectif était d'évaluer la valeur pronostique de l'éosinophilie chez les patients drépanocytaires consultant au SAU, au travers du possible lien avec le STA.

**Matériels et méthodes.** Les patients drépanocytaires adultes ayant été hospitalisés au moins une fois dans notre centre via le SAU entre le 4 octobre 2013 et le 6 juillet 2017 ont été inclus. Les données cliniques et biologiques ont été collectées prospectivement dans l'entrepôt de données de santé et analysées de manière rétrospective.

**Résultats.** Cinq cent sept patients ont été inclus. Le nombre de passages au SAU était de 3 348, dont 1 932 (58 %) ont mené à une hospitalisation. En analyse multivariée, un taux d'éosinophiles  $< 0,03$  G/L au SAU était associé à tous les événements étudiés : l'hospitalisation avec un odds ratio (OR) de 1,75 [IC95 % 1,34, 2,27,  $p < 0,001$ ], le STA avec un OR de 2,16 [IC95 % 1,53, 3,04,  $p < 0,001$ ], et le transfert en réanimation avec un OR de 1,67 [IC95 % 1,16, 2,42,  $p = 0,006$ ]. L'éosinophilie était aussi associée de manière significative à une durée moyenne de séjour plus longue chez les patients hospitalisés : 7,3 (écart-type 4,5) vs 6,3 jours (écart type 5,1,  $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** L'éosinophilie chez les patients drépanocytaires consultant au SAU est associée à des taux plus élevés d'hospitalisation, de STA et de transfert en réanimation ainsi qu'à des durées de séjour plus longues, et pourrait être utilisée comme un critère additionnel pour l'évaluation pronostique de ces patients.

### 03-16 Prise en charge de 75 parturientes au cours des syndromes drépanocytaires majeurs au CHU Annaba (Algérie)

S. Bentorki<sup>1</sup>, A. Djenouni<sup>2</sup>, F. Griffi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Annaba, Annaba, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, Faculté de médecine, Annaba, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, Faculté de médecine, Algiers, Algérie

**Introduction.** Problème de santé publique, la drépanocytose est une pathologie systémique représentant un groupe hétérogène d'hémoglobinopathie, caractérisée par une grande variabilité d'expression et une évolution émaillée de complications. La survenue d'une grossesse au cours de la drépanocytose constitue une situation à haut risque fœto-maternel justifiant une prise en charge multidisciplinaire.

L'objectif de notre travail est de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives des parturientes présentant un syndrome drépanocytaire majeur.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude descriptive, transversale, prospective, menée au service d'hématologie CHU Annaba, s'étalant sur trois années (janvier 2016 à décembre 2018), ayant concerné 75 gestantes drépanocytaires.

#### Résultats.

– L'âge moyen de nos patientes était de 32 ans [24-45] avec 48 % de formes homozygotes (S/S). Il s'agissait de 32 primipares et 43 multipares.

– Les antécédents : STA (n = 06), CVO à répétition (n = 8), néphropathie (n = 6), Cardiopathie (n = 3), lithiase de la VB (n = 21), ONTF (n = 10), hépatites C (n = 9) et 3 cas d'allo-immunisation.

– Durant la grossesse : le délai moyen de consultation de nos parturientes était de 20 SA [5-38SA]. Les complications survenues : déglobulisation (n = 11), CVO (n = 6) STA (n = 3), infections (n = 3), pré-éclampsie (n = 4) et HTA gravidique (n = 2). Un programme transfusionnel était engagé, selon les nouvelles recommandations, chez 69 patientes, en moyenne à partir de 29 SA [10-39].

– L'accouchement : le taux d'Hb moyen de 8 g/dl [6,2-11,9] et un taux d'HbA1 moyen de 49,5 %. Les modalités d'accouchement : Voie basse (n = 18) et voie haute (n = 42) sous rachianesthésie dans 55 % des cas dont les 3 cas d'allo-immunisation.

– En post-partum : plus de la moitié des patientes étaient asymptomatiques. Une hospitalisation était nécessaire chez six : CVO avec déglobulisation (n = 4), STA (n = 2). Sur le plan fœtal, on déplore : mortalité (5 %), hypotrophie (5 %).

**Discussion.** Dans notre série, les complications survenues pendant la grossesse sont moindres que dans la série de Djenouni : CVO (8 %/28%), déglobulisation (14 %/35%), infections (4 %/28%), pré-éclampsie (5 %/14%).

Le taux de césariennes est élevé (56 %) d'indications obstétricales dans 40,5 %, résultat comparable à la série de Leborgne-Samuel. Elles étaient réalisées sous rachianesthésie (55 %) afin d'éviter les potentielles complications lors d'une anesthésie générale.

Le taux de mortalité fœtale (5 %) est nettement inférieur à celui de la série de Djenouni (21 %). Aucun cas de décès maternel n'est colligé.

**Conclusion.** Il est capital que la gestion des gestantes drépanocytaires soit précoce et surtout pluridisciplinaire pendant la grossesse et en période périnatale, vu le risque accru de morbidité-mortalité fœto-maternelle.

### 03-17 Association de l'hémoglobine S avec d'autres variants de l'hémoglobine affectant les chaînes de $\alpha$ - ou de $\beta$ -globines : étude rétrospective sur 10 ans

N. Mouri<sup>1</sup>, M. Diop<sup>2</sup>, M. Sakka<sup>3</sup>, B. Funalot<sup>1</sup>, S. Moutereau<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Département de biochimie, biologie moléculaire, pharmacologie et génétique médicale, Hôpital Henri Mondor AP-HP, Créteil ; <sup>2</sup> Département de génétique, CHU Hassan II, Fez, Maroc ; <sup>3</sup> Service de biochimie métabolique, HU Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, AP-HP, Paris

**Introduction.** Notre laboratoire réalise l'identification de variants de l'hémoglobine par des méthodes d'études phénotypiques des protéines depuis de nombreuses années. L'origine des patients pour lesquels une étude de l'hémoglobine est demandée est cosmopolite et contient une forte proportion dont l'origine géographique est africaine (Afrique centrale, Afrique de l'ouest, Maghreb). Nombre de ces patients sont porteurs d'hémoglobine S, celle-ci étant parfois associée à un autre variant de l'hémoglobine pouvant avoir un effet péjoratif sur l'évolution clinique.

**Matériels et méthodes.** Dans cette étude rétrospective, incluant toutes les études de mars 2007 à décembre 2018, l'identification des variants de l'hémoglobine a été réalisée par l'utilisation combinée de plusieurs techniques : Isoélectrofocalisation, chromatographie liquide à haute pression (HPLC) en condition standard, HPLC en phase inverse, électrophorèse capillaire (avec et sans dénaturation protéique), électrophorèse sur gel d'agar en condition acide, test d'Itano.

**Résultats.** 43 840 nouveaux patients ont été étudiés durant cette période. Parmi ceux-ci, 12 660 avaient de l'HbS. Cette HbS était associée à un autre variant dans 3047 cas (HbS/HbC 91,3 %, HbS/HbE 0,6 %, HbS+ autre variant  $\beta$  5,5 %, HbS+ variant  $\alpha$  2,3 %, autres (HbS + variant  $\alpha$  et variant  $\beta$ , HbS + variant gamma) 0,3 %).

**Conclusion.** La plupart des variants associés avec l'HbS sont facilement identifiables par des méthodes simples présentes dans de nombreux laboratoires (HbC, HbE). Cependant d'autres variants plus rares, parfois associés à l'HbS, peuvent également conduire à l'apparition d'un syndrome drépanocytaire majeur (Hb O-Arab, Hb D-Punjab, Hb

Lepore...). Leur identification rapide est importante afin d'assurer une prise en charge clinique optimale.

### 03-18 Marqueurs de fonctionnalité splénique chez 76 patients adultes souffrant de drépanocytose

C. Roussel<sup>\*1</sup>, A. Fricot-Monsinjon<sup>1</sup>, L. Joseph<sup>2</sup>, S. Manceau<sup>2</sup>, H. Coignard<sup>3</sup>, PA. Ndour<sup>1</sup>, E. Canoui<sup>4</sup>, M. Dussiot<sup>5</sup>, A. Lefort<sup>4</sup>, O. Lortholary<sup>3</sup>, O. Hermine<sup>6</sup>, M. Cavazzana<sup>2</sup>, P. Buffet<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Umr-s 1134, Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris ; <sup>2</sup> Service de biothérapie, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris ; <sup>3</sup> Service des maladies infectieuses, Hôpital Necker, Paris ; <sup>4</sup> Médecine interne, Hôpital Beaujon AP-HP, Clichy ; <sup>5</sup> Grex, Université Paris Descartes, Paris ; <sup>6</sup> Hématologie, Hôpital Necker, Paris

**Introduction.** Par sa fonction de filtre, la rate contribue à l'intégrité microcirculatoire. Elle élimine les globules rouges (GR) rigides et expulse les inclusions intra-érythrocytaires sans hémolyse (épépinage ou *pitting*). La fonction filtrante splénique est évaluée par la quantification des GR contenant des corps de Howell-Jolly ou des inclusions cytoplasmiques (*pitted* ou *pocked cells*). Les *pocked cells* sont 30 fois plus abondantes que les GR contenant des corps d'Howell-Jolly et prédisent le degré d'hyposplénisme avec une meilleure sensibilité et spécificité. La rate est atteinte de manière très précoce chez l'enfant souffrant de drépanocytose et la dysfonction splénique contribue à la physiopathologie de la maladie. Cependant, la persistance d'un certain degré de fonctionnalité splénique et sa corrélation avec la gravité clinique chez l'adulte n'ont été que peu étudiées. Par ailleurs, des études préliminaires ont montré qu'une restauration de la fonction splénique pouvait apparaître rapidement après certains traitements (notamment après greffe de cellules souches hématopoïétiques).

**Patients et méthodes.** Chez 76 patients adultes suivis pour un syndrome drépanocytaire majeur, 48 sujets sains et 41 patients splénectomisés sans pathologie érythrocytaire, nous avons quantifié les corps de Howell-Jolly par comptage manuel sur frottis colorés au Giemsa et les *pocked cells* par comptage à fort grossissement ( $\times 1\ 000$ ) au microscope à contraste de phase interférentiel (Nomarski). La taille de la rate a été évaluée échographiquement chez les patients drépanocytaires sans antécédent de splénectomie.

**Résultats.** Chez les contrôles et les patients splénectomisés sans pathologie érythrocytaire, le pourcentage moyen de *pocked cells* étaient de 0,5 % et 28,4 % respectivement. Chez les patients drépanocytaires, le pourcentage de GR contenant des corps d'Howell-Jolly était en moyenne de 0,4 % ( $\pm 0,8$ ) tandis que le pourcentage de *pocked cells* était en moyenne de 22,7 % ( $\pm 16,2$ ), avec des extrêmes allant de 0 à 57,7 %. Cette variabilité interindividuelle était bien plus importante que chez les patients splénectomisés sans pathologie érythrocytaire suggérant une atteinte splénique d'intensité variable chez le sujet drépanocytaire, même adulte. Enfin, le pourcentage de *pocked cells* en circulation était corrélé de manière significative à la taille de la rate évaluée par échographie chez ces patients.

**Conclusion.** La quantification des *pocked cells* a un pouvoir discriminant plus élevé que la quantification des corps de Howell-Jolly. Notre étude suggère que la dysfonction splénique chez l'adulte drépanocytaire est d'intensité variable et qu'il est probable que certains sujets conservent, même à l'âge adulte, un degré de fonctionnalité splénique. La suite de notre étude devra déterminer si la conservation d'une fonction splénique est associée à une expression clinique plus modérée de la maladie et à une moindre fréquence des complications infectieuses chez ces patients.

### 03-19 Détermination des intervalles de référence des fractions d'hémoglobine du sang du cordon

S. Zitouni<sup>\*1</sup>, H. Ouragini<sup>2</sup>, S. Menif<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie moléculaire et cellulaire, Institut Pasteur de Tunis, Tunis ; <sup>2</sup> Laboratoire d'hématologie Moléculaire et Cellulaire, Institut Pasteur de Tunis, Tunis-Belvedere ; <sup>3</sup> Laboratoire hématologie, institut pasteur, Tunis, Tunisie

**Introduction.** En biologie médicale, les intervalles de référence (valeurs usuelles) sont des outils importants pour l'interprétation des résultats. Leur établissement et leur présentation font l'objet de recommandations internationales. Ces valeurs de référence dépendent de divers facteurs tels que : le groupe ethnique, l'âge, le sexe, le statut socio-économique et la méthode statistique utilisée...

Chez les nouveau-nés, les valeurs de référence ne sont pas toujours disponibles en raison de considérations éthiques justifiées concernant le

prélèvement de sang de nouveau-nés sains à des fins de recherche uniquement. Pourtant, ces valeurs sont très importantes pour la prise en charge des nouveau-nés, en particulier dans le cas d'une anémie hémolytique héréditaire.

Notre travail a eu pour objectif d'étudier l'expression du profil hémoglobinique chez les nouveau-nés sains tunisiens et de déterminer les intervalles de référence des différentes fractions d'hémoglobine à partir du sang du cordon.

**Patients et méthodes.** Durant la période 2018-2019, 328 échantillons de sang de cordon ont été collectés après avoir obtenu le consentement maternel, en vue d'une électrophorèse capillaire de l'hémoglobine. Tous les échantillons issus de prématurés ou avec des fractions anormales (HbS, HbC/O, Hb Bart) ou une HbA  $\leq 20$  % ont été exclus. La méthode non paramétrique a été utilisée pour déterminer les valeurs de référence.

**Résultats.** Au total, 154/328 échantillons avec sex-ratio M/F (69/85) ont été utilisés pour établir les valeurs de référence des fractions d'hémoglobine. Nos résultats ont conclu (HbF =  $73,1 \pm 5,76\%$ , HbA =  $26,77 \pm 5,70\%$ , HbA2 =  $0,11 \pm 0,52\%$ ). Aucune différence significative (p-value = 0,29, p-value = 0,29, p-value = 0,08) des taux des hémoglobines n'a été observée entre les filles et les garçons. Par contre, l'origine géographique des nouveau-nés influe sur l'expression de HbA et HbA2 (p-value =  $9,20e-05$ , p-value = 0,03) : les nouveau-nés des zones urbaines présentent les taux les plus élevés de ces fractions. D'autre part, l'analyse de l'expression du profil hémoglobinique en fonction des semaines d'aménorrhée (SA) de 37 SA à 42 SA a montré que l'expression de HbA et HbA2 augmentent respectivement de 24,04 % à 34,50 % et de 0,1 % à 0,7 %, en fonction des semaines de grossesses. En revanche, le taux de l'HbF diminue de 75,10 % à 63,5 %.

**Conclusion.** Notre étude a permis de montrer que l'âge gestationnel est à prendre en compte dans l'interprétation des analyses des fractions d'hémoglobine chez le nouveau-né. Ces valeurs de références permettent d'identifier le type et la sévérité de l'anémie dans le cas du diagnostic néonatal des anémies hémolytiques héréditaires.

### 03-20 Déclenchement de l'éryptose et l'émission des microparticules plasmatiques dans la drépanocytose

I. Mounni<sup>\*1</sup>, M. Elothemani<sup>1</sup>, S. Ines<sup>1</sup>, M. Barmat<sup>1</sup>, D. Chaouachi<sup>1</sup>, M. Ben Khaled<sup>2</sup>, M. Ouederni<sup>2</sup>, S. Menif

<sup>1</sup> laboratoire d'hématologie moléculaire et cellulaire, institut pasteur de Tunis, Tunis, Tunisie ; <sup>2</sup> Immunohématologie pédiatrique, centre national de greffe de moelle osseuse de Tunis, Tunis, Tunisie

**Introduction.** La drépanocytose est une hémoglobinopathie de transmission autosomique récessive, c'est une maladie génétique très fréquente, elle est devenue le paradigme d'une maladie monogénique et plusieurs recherches sont menées pour comprendre la variabilité phénotypique de la maladie. Ce qui nous oriente vers l'étude des phénomènes cellulaires impliqués dans l'apparition de l'hémolyse. Le but de ce travail est de déterminer le rôle de l'éryptose et les microparticules plasmatiques (MP) dans l'hémolyse drépanocytaire. Le dépistage précoce de ces facteurs pourrait éviter les complications inhérentes du syndrome drépanocytaire.

**Patients et méthodes.** Notre travail est effectué sur des prélèvements des patients drépanocytaires homozygotes (SS) et des témoins adultes sains. Ces prélèvements ont fait l'objet d'une étude cellulaire par cytométrie en flux pour évaluer le nombre des microparticules circulantes ainsi que leur origine cellulaire par triple marquage à l'Annexine V/Ac anti-CD41/Ac anti-CD235a et explorer l'éryptose par la détermination des paramètres de viabilité des globules rouges : l'aspect de leur morphologie, l'exposition de la phosphatidylsérine à la surface des globules rouges, la détermination de la concentration intracellulaire du calcium et l'accumulation des espèces réactifs à l'oxygène (ERO).

**Résultats.** Les résultats obtenus ont montré que l'éryptose est accélérée chez les sujets drépanocytaires homozygotes. L'entrée massive du calcium est le stimulateur principal de l'externalisation de la Phosphatidylsérine chez les patients drépanocytaires SS ce qui suggère que l'accélération de l'éryptose se fait majoritairement par la voie calcium dépendante. Nous avons également vérifié que le stress oxydatif est un stimulateur potentiel aussi de l'éryptose d'où l'instauration de l'anémie hémolytique chez le patient.

Concernant l'émission des MP, on a trouvé que les MP d'origine érythrocytaires et plaquettaires sont élevés chez les patients drépanocytaires, avec une prédominance des EMP par rapport aux PMP. On suggère que l'augmentation des EMP est impliquée dans la survenue du risque des crises vaso-occlusives chez les drépanocytaires.

**Conclusion.** L'éryptose chez les patients drépanocytaires est déclenchée essentiellement par l'entrée du calcium et le stress oxydatif. Pour l'étude des MP, l'augmentation des EMP suggère qu'elles pourraient contribuer aux crises vaso-occlusives chez les patients drépanocytaires.

### 03-21 Nouvelle méthode spectroscopique pour le dosage de l'hémoglobine et l'hème plasmatiques issus de l'hémolyse dans la drépanocytose et la $\beta$ -thalassémie

L. Kiger<sup>\*1</sup>, S. Adypagavane<sup>1</sup>, L. Bencheikh<sup>2</sup>, S. Pakdaman<sup>2</sup>, M. Colard<sup>3</sup>, N. Hebert<sup>2</sup>, S. Moutereau<sup>4</sup>, MC. Marden<sup>1</sup>, C. Schmitt<sup>5</sup>, Y. Beuzard<sup>1</sup>, F. Galacteros<sup>3</sup>, F. Pirene<sup>6</sup>, P. Bartolucci<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Inserm, IMRB-U955 équipe 2, université Paris-Est, Créteil, Laboratoire d'excellence GR-EX (Paris), Créteil ; <sup>2</sup> Établissement français du sang, Ile-de-France Mondor, IMRB-U955, équipe 2 : Transfusion et maladies du globule rouge, Institut Mondor, Créteil ; <sup>3</sup> Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, hôpital Henri Mondor, AP-HP, Inserm, IMRB-U955 équipe 2, université Paris-Est, Créteil ; <sup>4</sup> AP-HP, Laboratoire de biochimie, hôpital Henri-Mondor, Créteil ; <sup>5</sup> Inserm U1149, université Paris Diderot, Paris ; <sup>6</sup> Établissement français du sang, Ile-de-France Mondor, IMRB-U955, équipe 2, université Paris-Est, Laboratoire d'excellence GR-EX (Paris), Créteil

**Introduction.** L'hémolyse est une caractéristique essentielle de la drépanocytose (SCD) et reste peu étudiée dans la  $\beta$ -thalassémie. Elle possède trois composantes : intravasculaire, tissulaire et liée à la dysérythropoïèse qui sont majoritairement responsables du niveau de l'anémie. L'hémolyse induit un stress oxydatif et des processus d'inflammation causant un dérèglement de la fonction endothéliale et une perte d'intégrité de nombreux organes. En conséquence la mesure précise de biomarqueurs de l'hémolyse est nécessaire pour assurer un suivi des patients ou encore pour évaluer l'efficacité d'un traitement thérapeutique. Pour ce faire nous avons développé une nouvelle méthode analytique basée sur les propriétés d'absorption de la lumière par le plasma/sérum afin de mesurer les biomarqueurs de l'hémolyse à savoir : l'hémoglobine (oxygénée, carboxylée et oxydée méthb), l'hème lié à l'albumine et à l'hémopexine, l'hémopexine totale et la bilirubine totale.

**Patients et méthodes.** Après obtention des consentements écrits de patients à l'état stationnaire deux échantillonnages de prélèvements sanguins ont été réalisés sur 77 patients SCD et 23 patients  $\beta$ -thalassémiques. Les patients SCD, SS ou SbO-thalassémiques, ont également été analysés en fonction de la présence ou non d'un traitement à l'hydroxyurée (HU). Enfin les échantillons de patients ont été comparés avec ceux de volontaires sains. Les variables continues sont exprimées en médianes avec écarts interquartiles. Les biomarqueurs de l'Hb et ses dérivés sont comparés aux autres marqueurs biochimiques de l'hémolyse. La méthode de dosage est basée sur une mesure d'absorbance du plasma/sérum. Les différentes espèces sont mesurées en utilisant une analyse mathématique appropriée du signal à l'aide des spectres de référence qui dépendent de l'état de liaison et redox du fer de l'hème.

**Résultats.** Les niveaux d'Hb libre plasmatique ( $\mu$ M) sont statistiquement plus élevés ( $p = 0,001$ ) chez les patients hétérozygotes SCD 6,3 [3,4-11] comparés aux patients  $\beta$ -thalassémiques 2,6 [1-5,4] et les volontaires sains 1,7 [0,5-3]. Les niveaux d'hème plasmatique sont plus élevés ( $p = 0,0001$ ) chez les patients  $\beta$ -thalassémiques 10,5 [3,5-24] comparés aux patients SCD 1,05 [0,05-3] et les volontaires sains ( $\leq 0,2 \mu$ M niveau de détection). Une corrélation négative est trouvée entre les niveaux d'hème et d'hémopexine dans les deux maladies ( $p < 0,0001$  ;  $r = 0,85$ ). Aucune différence significative des paramètres de l'hémolyse Hb, hème et hémopexine est mesurée chez les patients SCD  $\pm$  HU.

**Conclusion.** L'Hb plasmatique est un dosage plus précis de l'hémolyse intravasculaire que le sont les autres biomarqueurs parfois non spécifiques car biaisés par d'autres conditions pathologiques. Nos résultats à partir de l'Hb plasmatique montrent que l'hémolyse intravasculaire est plus prononcée chez les patients drépanocytaires en comparaison avec les patients  $\beta$ -thalassémiques. À l'inverse dans la  $\beta$ -thalassémie l'hème plasmatique est plus élevé ce qui pourrait refléter l'inefficacité de l'érythropoïèse associée à une voie d'exportation de l'hème cellulaire ou après phagocytose des GR anormaux par les macrophages mettant en jeu la clairance de l'hème après complexation à l'hémopexine.

### 03-22 Hydroxyurée et drépanocytose homozygote : efficacité et tolérance

A. Zouitene<sup>1</sup>, A. Djenouni<sup>\*1</sup>, I. Slimani<sup>1</sup>, F. Grifi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Annaba, Annaba, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, Faculté de médecine, Algiers, Algérie

**Introduction.** Au cours de la drépanocytose, l'hydroxyurée (HU) est le premier traitement fondé sur la physiopathologie propre de la maladie. Son bénéfice est attribué à de multiples processus : la réactivation de la synthèse d'hémoglobine fœtale et la réduction de l'adhésion excessive des érythrocytes à l'endothélium. L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par Hydroxyurée chez les patients drépanocytaires homozygotes.

**Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude monocentrique descriptive, transversale, rétrospective, s'étalant depuis le recrutement des

patients jusqu'à avril 2019. Population d'étude : 118 patients drépanocytaires homozygotes mis sous Hydroxyurée.

**Résultats.** L'utilisation de l'HU, dans notre service, chez les patients drépanocytaires a débuté en 1995.

Dans notre cohorte, l'âge moyen du début de l'HU est de 34 ans [10-70 ans] avec une dose de 20 mg/kg/j. Les indications sont : une aggravation de l'anémie chronique (35 cas) avec besoin transfusionnel (26 cas), plus de trois CVO sévères/an (38 cas), la survenue de STA (10 cas), d'AVC (13 cas), de priapismes récidivants (quatre cas), d'ulcère de jambe (huit cas), d'une néphropathie (42 cas), d'une HTAP (six cas).

Après un recul moyen de 47 mois [03-168 mois], on note :

– sur le plan clinique :

- réduction de la fréquence des CVO (à 0,9 CVO/patient/an) ( $p = 0,001$ ),

- réduction des hospitalisations à 1,9 (hospitalisation/patient/an) ( $p < 0,001$ ),

- une diminution de la fréquence des STA de (1,8 à 0,33/patient/an) ( $p = 0,002$ ),

- absence de récurrence d'AVC ischémiques et de priapisme,

– sur le plan biologique :

- un gain moyen en hémoglobine de 1,28 g/dl (0,1-2,8) ( $p < 0,001$ ),

- réduction des besoins transfusionnels de 69 %,

- amélioration des chiffres de la protéinurie chez 38,94 % des cas.

La tolérance hématologique est bonne chez tous les patients, on déplore huit cas de toxicité dermatologique.

**Discussion.** Chez nos patients l'observance du traitement est bonne dans 90,6 % des cas, ce qui est retrouvé dans les études d'Oliveri, Vichinsky et Mellouli.

On note une nette diminution de la fréquence des CVO et de l'STA, avec un gain en hémoglobine et une réduction des besoins transfusionnels comme il est retrouvé dans la littérature. On assiste, par ailleurs à une augmentation du taux de l'Hb F de 13,6 %, chez 19 de nos patients, ce qui rejoint les données de la littérature.

La tolérance est bonne, aucun cas de toxicité hématologique n'a été noté, contrairement aux séries pédiatriques.

Mais huit de nos patients ont développé une toxicité dermatologique, ce qui est rapporté aussi dans l'étude de Dumont-Wallon.

**Conclusion.** L'hydroxyurée améliore la qualité de vie des patients, en réduisant la fréquence des complications, elle doit de ce fait avoir une large utilisation chez les patients drépanocytaires. Il a été démontré dans diverses études qu'elle ne pose pas de problème à court et à moyen terme, mais des études de tolérance à long terme devraient être entreprises.

### 03-23 Devenir maternel et fœtal chez la femme drépanocytaire S homozygote

FO. Galiba Atipo Tsiba<sup>\*1</sup>, C. Itoua<sup>2</sup>, C. Ehourossika<sup>2</sup>, Y. Ngakengni<sup>3</sup>, G. Buambo<sup>2</sup>, S. Sekangue<sup>2</sup>, A. Elira Dokekias<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, CHU de Brazzaville, Brazzaville, République du Congo ; <sup>2</sup> Gynécologie obstétrique, CHU de Brazzaville (CHU), Brazzaville, République du Congo ; <sup>3</sup> Pédiatrie, CHU de Brazzaville, Brazzaville, République du Congo ; <sup>4</sup> Hématologie, CHU de Brazzaville (CHU), Brazzaville, République du Congo

**Introduction.** La drépanocytose est la première maladie génétique au monde. Sur le plan clinique, elle associe, dans sa forme homozygote S, une anémie hémolytique chronique, des complications vaso-occlusives et une susceptibilité aux infections. Il est bien connu que l'association grossesse et drépanocytose favorise la survenue de complications parfois mortelles de la maladie drépanocytaire et réciproquement. L'objectif de ce travail était d'étudier le mode d'accouchement et le devenir maternel et fœtal chez les femmes drépanocytaires.

**Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude cas-témoin menée dans quatre maternités sur une période de deux ans (juillet 2017-juin 2019). Le groupe cas était constitué de parturientes drépanocytaires atteintes de la drépanocytose S homozygote. Le groupe témoins était constitué de parturientes indemnes de toute maladie. Chaque cas était apparié à deux témoins. Ont été exclues de cette étude, toutes les femmes qui ont accouché avant 28 semaines d'aménorrhée et/ou en dehors des quatre maternités présélectionnées. Les paramètres analysés étaient les suivants : mode d'accouchement, morbidité et mortalité maternelle et fœtale. Les tests statistiques utilisés étaient les suivants : Chi-carré, Student, Mann Whitney, Odds Ratio avec son intervalle de confiance à 95 % pour un seuil de significativité  $p < 0,05$ .

**Résultats.** Au total, 65 parturientes drépanocytaires avaient été retenues pour 130 parturientes en bonne santé. Le taux de césarienne était : 63 % vs 35,4 % ( $p < 0,05$ ). Les morbidités observées étaient : prématurité (75,4 % vs 30,8 %,  $p < 0,05$ ), infections maternelles (29,3 % vs 4,6 %,  $p < 0,05$ ) ; petit poids de naissance (52,3 % vs 16,1 %,  $p < 0,05$ ). Le taux de décès néonatal était : 21,5 % vs 4,8 % ( $p < 0,05$ ). Le taux de décès maternel était : 6,2 % vs 5,4 % ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion.** Le risque de complications obstétricales au cours de la grossesse est significativement plus important chez les patientes atteintes de drépanocytose S homozygote.

### 03-24 Facteurs génétiques et polymorphisme clinique de la drépanocytose en Afrique subsaharienne

AK. Dembélé<sup>1</sup>, C. Lapoumeroulie<sup>2</sup>, M. Diaw<sup>3</sup>, O. Tessougué<sup>4</sup>, L. Offredo<sup>5</sup>, S. Ferdinand<sup>6</sup>, DA. Diallo<sup>7</sup>, S. Diop<sup>8</sup>, J. Elion<sup>2</sup>, PL. Tharaux<sup>9</sup>, Y. Colin Aronovicz<sup>2</sup>, X. Jouven<sup>10</sup>, M. Romana<sup>11</sup>, B. Ranque<sup>12</sup>, C. Le Van Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose, CRLD, Bamako, Mali ; <sup>2</sup> INTS, université de Paris, UMR\_S1134, BIGR, Inserm, F-75015, Paris ; <sup>3</sup> Laboratoire de physiologie humaine, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD), Dakar, Sénégal ; <sup>4</sup> Usttb, CRLD, Bamako, Mali ; <sup>5</sup> UMR\_s970, Inserm Paris Descartes, Paris ; <sup>6</sup> Hôpital Ricou, Inserm UMR S 1134, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe ; <sup>7</sup> Hématologie, Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose, Bamako, Mali ; <sup>8</sup> Hématologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal ; <sup>9</sup> Centre de recherche cardiovasculaire de Paris, UMR 970, Paris ; <sup>10</sup> Cardiologie, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris ; <sup>11</sup> UMR S1134, Inserm, le moule ; <sup>12</sup> Médecine interne, UMR\_S970, Inserm Paris Descartes, Paris, France, Paris

**Introduction.** Bien que très fréquente en Afrique subsaharienne, la présentation clinique de la drépanocytose y reste mal décrite. Ses manifestations cliniques présentent une hétérogénéité phénotypique marquée. Le taux d'hémoglobine fœtale (HbF) et l' $\alpha$ -thalassémie modulent l'expression de la maladie. Chez les patients drépanocytaires, le déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD), enzyme clé de la voie des pentoses monophosphates, a été décrit comme aggravant l'anémie. Dans la présente étude, nous avons analysé le polymorphisme de gènes associés à l'hémoglobine fœtale, au déficit en G6PD ainsi que le statut de l' $\alpha$ -thalassémie, et leur association avec des complications vasculaires chroniques de la maladie.

**Patients et méthodes.** Cette étude transversale castémoin, nichée dans la cohorte CADRE (Cœur Artère Drépanocytose, NCT03114137), repose sur l'inclusion de 196 adultes drépanocytaires SS, recrutés dans deux centres Africains : Bamako (Mali) et Dakar (Sénégal). La population étudiée était composée de 52 cas de vitesse de régurgitation tricuspéenne > 3 m/s, 75 cas de microalbuminurie, 26 ulcères de jambe, 35 priapismes, 41 ostéonécroses aseptiques, 28 rétinopathies et 33 patients sans complication vasculaire apparente. Les paramètres hématologiques ont été à partir d'automates et l'HbF quantifiée par HPLC. L'ADN génomique a été extrait à partir d'échantillons de salive. Les délétions  $\alpha$ -thalassémiques (- $\alpha$ 3,7 et - $\alpha$ 4,2) ont été déterminées par GAP-PCR. Les polymorphismes des gènes BCL11A (rs4671393), HBS1L-MYB (rs28384513, rs489544 et rs9399137), HBG2 (rs748214) et G6PD (G6PD A-202 et Betic) ont été étudiés par la technique de SNPshot. Les analyses statistiques uni et multivariées (ajustement sur le sexe et le centre recruteur) ont été réalisées sur le logiciel R.

**Résultats.** Aucune différence statistique significative des paramètres hématologiques entre les patients drépanocytaires présentant les complications étudiées et ceux indemne de celles-ci n'a été détectée. Nous avons observé une association entre le taux d'HbF et le nombre d'allèles des gènes BCL11A, HBS1L-MYB et HBG2 étudiés (OR = 13,1,  $p < 0,001$ ). Ces allèles, regroupés entre trois classes (zéro, un, deux ou plus d'allèles associés à une expression augmentée d'HbF) apparaissent comme facteur protecteur de la microalbuminurie ( $p = 0,022$ ) tandis que la classe associée au plus fort taux d'HbF présente une fréquence plus élevée dans le groupe de patients sans complication apparente, comparé au groupe toute complication confondu ( $p = 0,001$ ). Le déficit en G6PD semble être un facteur de risque d'ulcère de jambe (OR = 5,18,  $p = 0,038$ ) mais sans lien avec l'anémie. L' $\alpha$ -thalassémie, significativement associée à une diminution du volume globulaire moyen ( $< 0,001$ ), n'est pas associée avec les complications étudiées.

**Conclusion.** Cette étude constitue une première étape dans la caractérisation des facteurs génétiques impliqués dans la modulation de l'expression clinique de la drépanocytose dans cette cohorte d'Afrique subsaharienne.

### 03-25 La prise en charge de 26 grossesses sur drépanocytose homozygote au service d'hématologie de Beni Messous

I. Boumaïda<sup>1</sup>, N. Zidani<sup>2</sup>, I. Kada<sup>3</sup>, C. Aboura<sup>4</sup>, M. ARIBI<sup>2</sup>, M. Belhani<sup>4</sup>, N. Boudjerra<sup>4</sup>, Z. Kaci<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ; <sup>2</sup> hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ; <sup>4</sup> Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie

**Introduction.** La grossesse chez la femme drépanocytaire représente une situation à haut risque tant pour la mère que pour le fœtus. Elle aggrave la maladie sur ses trois versants (anémique, douloureux et infectieux) et la

drépanocytose influence le déroulement et l'issue de la grossesse. Une prise en charge spécifique est nécessaire afin d'éviter les risques materno-fœtaux.

**Patients et méthodes.** Ont été retenues dans notre étude, toutes les femmes drépanocytaires SS ayant eu une grossesse. La source des données est basée sur les dossiers médicaux. Les paramètres étudiés sont : le bilan préconceptionnel avant 10 SA ; prise d'Hydréa avant la grossesse ; un bilan de suivi, les complications, les hospitalisations ; déroulement de l'accouchement ; surveillance clinique ; biologique et la prophylaxie en post-partum.

**Résultats.** Vingt six grossesses ont été suivies chez neuf femmes drépanocytaires homozygotes. L'âge médian des patientes était de 28 ans. Un bilan préconceptionnel a été réalisé dans huit cas. La prise d'Hydréa et son arrêt avant la grossesse dans un seul cas. La transfusion simple (TS) a été indiquée dans quatre cas avant 22 SA en raison de la survenue d'une CVO avec un taux d'HB < 8 g/dL et dans quatre cas après 22 SA, l'échange transfusionnel (ET) dans deux cas avant 22 SA et six cas après 22 SA. Nous rapportons 13 hospitalisations dont 11 durant le troisième trimestre pour CVO associé à une aggravation de l'anémie et deux cas pour infection urinaire. Le bilan biologique mensuel a été effectué dans six cas. L'accouchement par voie basse a été noté dans un cas, la césarienne dans 19 cas dont deux dans le cadre de l'urgence suite à une souffrance fœtale et six avortements. L'indication de l'antibiothérapie, de l'héparinothérapie et de l'hyperhydratation a été retrouvée dans 15 cas, une TS dans deux cas suite à une hémolyse aiguë. Un décès est survenu suite à un ABRT compliqué d'une CIVD. Dix enfants sont nés bien portants, un prématuré et deux retards de croissance intra-utérins.

**Discussion.** Nos résultats rejoignent ceux de la littérature qui confirment que la grossesse chez la femme drépanocytaire est marquée par un risque de morbidité élevé aussi bien chez la mère que chez l'enfant. La surveillance et la vigilance doivent être accrues pendant toute la grossesse mais aussi pendant l'accouchement et le post-partum.

**Conclusion.** La nécessité d'une prise en charge spécifique, pluridisciplinaire est capitale pour l'amélioration du devenir des grossesses chez les patients drépanocytaires.

### 03-26 Analyse du profil psychologique des patients drépanocytaires

I. Boumaïda<sup>1</sup>, N. Zidani<sup>2</sup>, M. ARIBI<sup>2</sup>, M. Belhani<sup>3</sup>, N. Boudjerra<sup>3</sup>, Z. Kaci<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ; <sup>2</sup> hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ; <sup>3</sup> Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie

**Introduction.** La drépanocytose du fait de son caractère génétique affecte la vie familiale. Elle bouleverse la vie sociale de l'enfant et de l'adulte malade. Elle est caractérisée par la survenue d'une douleur physique, une des plus intenses qui puisse être décrite, semble d'emblée résumer le vécu de la drépanocytose, il en est une autre, psychique, plus diffuse qui s'étend à l'ensemble de l'existence du patient, le passage obligatoire à l'hôpital se voit comme un lieu qui peut calmer sa douleur physique mais aussi psychologie.

**Résultats.** L'analyse a porté sur 20 patients (pts), âge médian : 27 ans (19-53), sex-ratio (H/F) : 1,06 ; tous les pts sont originaires d'Alger, niveau d'instruction élevé : 10 pts (50 %), moyen : neuf pts (45 %), bas : un pt (5 %). Profession des pts : étudiants (09), fonctionnaires (06), SP : (05). Niveau des parents est moyen : neuf cas (45 %). Habitat favorable 15 pts (75 %). Retenissement scolaire ou professionnel 12 pts (60 %). Notion d'absentéisme très fréquente. Taux annuel moyen de consultations : neuf (1-20), taux moyen d'hospitalisations : 2 (1-4), taux moyen de crise CVO : cinq (1-12). Notion de décès dans la famille pour la même pathologie huit cas (40 %). Recours aux antalgiques majeurs 13 pts (65 %), mineurs : sept pts (35 %), dépendance aux dérivés morphiniques quatre pts (20 pts). Étude du profil psychologique des pts : déni de la maladie (un pt) reconnaissance de la maladie (16 pts), méconnaissance : trois pts, conviction que les complications (CPC) pourraient être prévenues avec un bon suivi : 18 pts (90 %) ; bonne adhésion à une éducation thérapeutique (ET) : 16 pts (80 %). Acceptation de la maladie : 19 pts (95 %), perception de la maladie surestimée : six pts (30 %). Conviction pour un Tt préventif des CVO : 15 pts (75 %), conviction très faible voire nulle : cinq pts (25 %). L'efficacité des transfusions est admise chez neuf pts (45 %), perçue comme dangereuse chez 11 pts (55 %), l'intérêt d'un Tt par Hydréa\* quatre pts (20 %) mais relève les effets indésirables : neuf pts (45 %) culpabilité : sept pts (35 %) ; endurcissement précoce de la personnalité 10 pts (50 %) ; méconnaissance des différents types de CPC et les moyens de prévention 19 pts (95 %) et cinq pts (25 %).

**Discussion.** Le niveau d'instruction des patients était élevé (universitaire) chez la moitié des cas et moyen chez les parents. Le type d'habitat était favorable dans 75 % des cas. Le retenissement scolaire ou professionnel était retrouvé dans 60 % des cas. L'absentéisme est retrouvé chez 12 pts, qui peut être justifié par un nombre moyen de consultations élevé par an (neuf fois), et CVO/an (12 fois), ce qui a pour conséquence dans 65 % des

cas un recours aux antalgiques majeurs avec une dépendance aux dérivés morphiniques à 20 %. L'analyse du profil psychologique a objectivé une reconnaissance de la maladie chez la majorité des patients mais avec une surestimation chez 16 pts d'où l'acceptation de l'adhésion à une éducation thérapeutique. La conséquence de la maladie sur la personnalité enrichie les deux pôles ; le positif en permettant un endurcissement précoce de la personnalité chez la moitié de nos patients, et le pôle négatif en augmentant le sentiment de culpabilité, par conséquent la dépression et cela va entretenir le profil sévère de la maladie et augmenter la fréquence des CVO, ce qui fait entrer les patients dans un cercle vicieux.

**Conclusion.** L'efficacité d'une prise en charge repose sur des rapports privilégiés soignant-soigné, une facilité d'accès aux soins, la coopération et la compréhension de la maladie par les parents puis progressivement par l'enfant lui-même.

### 03-27 Les décès chez les drépanocytoses

I. Boumaida<sup>\*1</sup>, N. Zidani<sup>2</sup>, N. Harchaou<sup>3</sup>, C. Aboura<sup>4</sup>, M. ARIBI<sup>2</sup>, M. Belhani<sup>4</sup>, N. Boudjerra<sup>4</sup>, Z. Kaci<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ; <sup>2</sup> hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie ; <sup>4</sup> Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie

**Introduction.** La drépanocytose est une hémoglobinopathie congénitale dont l'évolution est émaillée de complications aiguës et chroniques ; qui compromet le pronostic fonctionnel et vital.

**Patients et méthodes.** Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les patients atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur type S/S, suivi au service d'hématologie CHU Beni Messous. Sur 90 patients :  
– nous avons répertorié huit décès,  
– nous avons analysé les causes de décès,  
– aigus : syndrome thoracique aigu, crise vaso-occlusive sévère, hémolyse aiguë,  
– thromboembolique ; syndrome infectieux ; chronique.

**Résultats.** Sur les dossiers étudiés huit (8,8 %) décès ont été rapportés dans notre service avec âge médian de 36 ans (17-55) et sex-ratio 3/5, avec moyenne de survie de 25 ans.

Parmi les malades décédés cinq aux antécédents d'hospitalisation (STA ; syndrome infectieux ; CVO sévère), hémoglobine moyen entre 7 et 10 g/dL, trois patients décédés par syndrome infectieux (pneumopathie, deux foyer non précisés) aucun ne présentait une complication chronique. Trois patients décédés par complication thromboembolique (embolie pulmonaire, choc hémorragique postavortement, cardiaque) parmi eux deux aux antécédents de nécrose aseptique de la tête fémorale et cardiopathie l'autre sans antécédents. Un décédé par hémolyse aiguë, qui ne présentait aucun antécédent. Un patient décédé par cause non identifiée. Parmi les huit décès deux bénéficiaient d'un traitement par hydroxyurée, trois bénéficiaient d'un programme transfusionnel régulier (AVC, grossesse, plus de trois CVO/an). Aucun ne présentait une hémochromatose.

**Discussion.** Il apparaît que le syndrome infectieux et complications thromboemboliques sont les causes les plus fréquentes de décès chez les drépanocytoses S/S, par contre l'étude retrouve aucune cause de décès par complications chroniques ce qui est discordant avec les données de la littérature.

**Conclusion.** La mortalité des patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur S/S est associée à la survenue d'infection sévère et complication thromboembolique.

Cette étude souligne l'importance de la mise en place d'une stratégie thérapeutique précoce et adéquate afin de prévenir les infections sévères et les complications thromboemboliques.

### 03-28 Caractéristiques biologiques des variants de l'hémoglobine diagnostiqués au laboratoire d'hémobiologie du CHU de Tizi Ouzou

N. Si Smail\*, S. Rahli, F. Berdous, S. Amrouche, C. Boumrar

Service d'Hémobiologie, CHU Nedir Mohamed, Tizi Ouzou, Algérie

**Introduction.** Les hémoglobines anormales sont le résultat de la mutation d'un gène  $\alpha$  ou  $\beta$  de globine, qui se traduit par la synthèse d'une protéine altérée. L'objectif de notre étude est d'évaluer les paramètres biologiques des variants de l'hémoglobine diagnostiqués au service d'hémobiologie du CHU de Tizi Ouzou.

**Patients et méthodes.** Notre étude a concerné tous les patients adressés par les différents services du CHU de Tizi Ouzou (services d'hématologie, de pédiatrie, etc.), à titre externe ou dans le cadre d'une enquête familiale au laboratoire d'hémobiologie entre 2014 et 2015. Nous avons réalisé pour chaque patient ; une anamnèse (fiche de renseignements) ; un hémogramme (NFS, frottis sanguin, taux de

réticulocytes) ; un test de Coombs direct et une électrophorèse capillaire sur automate Capillarys 2 Sebia.

**Résultats.** L'étude électrophorétique capillaire de l'hémoglobine a révélé la présence de 79 porteurs d'hémoglobine anormale soit une prévalence de 12 % sur un total de 687 patients. La drépanocytose représente le variant le plus répandu (63,3 %) avec un taux moyen de l'Hb S de 38,3 % chez les hétérozygotes et de 76 % chez les homozygotes ; suivi de l'Hb C (21,5 %) avec un taux moyen de l'Hb C de 35 % chez les hétérozygotes. Les hétérozygotes composites occupent la troisième position (8,9 %). Les variants  $\alpha$  (5,1 %) et l'Hb instable (1,3 %) constituent des variants rares avec des taux plus faibles du variant.

**Discussion.** La prévalence hospitalière des patients porteurs d'hémoglobine anormale trouvée dans notre étude, soit 12 % est identique à celle obtenue par une étude faite par Dr Khidjetou BA à Nouakchott avec une différence non significative (DNS). La présence de formes hétérozygotes chez nos patients est due aux mariages consanguins et l'absence de dépistage systématique dans notre pays.

**Conclusion.** Notre travail nous a permis de constater une fréquence relativement importante des anomalies de l'hémoglobine. La détection de ces variants permet de dépister les couples à risque et de leur proposer un conseil génétique. D'autre part, l'utilisation de la technique d'électrophorèse capillaire s'avère être d'une grande utilité, elle permet l'identification précise de nombreux variants de l'hémoglobine notamment les plus rares.

### 03-29 Évaluation des connaissances, attitudes et pratiques de la population de la région Lomé commune sur la drépanocytose

E. Padaro<sup>\*1</sup>, H. Magnang<sup>2</sup>, Ml. Kueviakoe<sup>3</sup>, K. Mawussi<sup>4</sup>, K. Agbetiafa<sup>5</sup>, Y. Layibo<sup>6</sup>, A. Vovor<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, CHU Campus, Lomé, Togo ; <sup>2</sup> Centre National de Transfusion Sanguine, Centre National de Transfusion Sanguine, Lomé, Togo ; <sup>3</sup> CHU Sylvanus Olympio, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo ; <sup>4</sup> CNTS, Centre National de Transfusion Sanguine, Lomé, Togo ; <sup>5</sup> Hématologie, Service des laboratoires du CHU Campus de Lomé, Lomé, Togo ; <sup>6</sup> CHU Campus, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo ; <sup>7</sup> CHU SO, faculté des sciences de la santé - université de Lomé, Lomé, Togo

**Objectif.** Évaluer les connaissances, les attitudes et les pratiques de la population vis-à-vis de la drépanocytose afin de réduire sa prévalence.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une enquête de terrain réalisée du 22 avril au 22 juin 2019 soit une période de deux mois. La collecte des données était réalisée à l'aide d'un questionnaire qui a permis d'évaluer 200 ménages dans quatre localités de la région sanitaire Lomé commune.

**Résultats.** Au total 200 personnes ont été questionnées dont 117 hommes et 83 femmes. L'âge moyen était 33,17 (extrême de 18 et 68 ans), 90 personnes étaient mariées, 8 % étaient des analphabètes, 36,5 % étaient étudiants, 73,5 % des enquêtés ne connaissaient pas leur phénotype hémoglobinique. La majorité (88 %) avait validé les douleurs ostéoarticulaires comme manifestations de la drépanocytose ; 55,5 % connaissaient l'existence de plusieurs formes de la drépanocytose. Pour 85 %, le froid est le facteur déclenchant de la maladie ; 78 % des enquêtés savaient que le diagnostic se fait par des tests sanguins ; 62 % pensaient que la drépanocytose n'est pas curable ; 59,5 % n'ont entendu parler de la drépanocytose que par des rumeurs. La quasi-totalité des enquêtés (99,5%) pensait que la drépanocytose est une maladie évidente. Les structures sanitaires (93,5 %) seraient leur premier recours et le motif de choix de ce premier recours était pour la bonne prise en charge (93 %).

**Conclusion.** Il existe une connaissance acceptable de la drépanocytose au sein de la population. Néanmoins, plus de la moitié des personnes enquêtées ignorait toujours le moyen de diagnostic ainsi que la prévention de cette maladie. Les campagnes d'information doivent être poursuivies.

### 03-30 Accidents thromboemboliques au cours de la drépanocytose

C. Aboura\*, N. Zidani, R. Bouaziz, L. Metidji, I. Boumaida, M. Belhani, N. Boudjerra, Z. Kaci

Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie

**Introduction.** Le risque de survenue d'une maladie thromboembolique (MTE) veineuse ou artérielle dans la drépanocytose homozygote est bien défini comme complication fréquente, secondaire à l'état d'hypercoagulabilité et d'hyperviscosité. Elle est associée à un taux de mortalité non négligeable.

L'objectif de ce travail est d'Analyser les facteurs de risque, les caractéristiques cliniques et évolutives des patients drépanocytaires avec ATE, et identifier des stratégies de prévention.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, portant sur les patients suivis à notre niveau pour drépanocytose homozygote S/S. Une fiche d'exploitation préétablie réalisée pour

recueillir les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives à partir des dossiers de malades.

**Résultats.** Nous avons colligé 88 S/S, dont 15 pts (17 %) ont présenté un ATE. L'âge médian est de 30,5 ans [13-48 ans]. le Sex-ratio H/F est de 2.

Nous avons identifié comme facteur de risque : le traitement par EPO chez un patient, une thrombocytose chez un cas sous Hydréa, un cas d'ACFA sous Aspégic.

Cliniquement : deux patients ont consulté pour douleurs et œdème du membre inférieur, cinq pts Déficit moteur de l'hémicorps. Les autres étaient asymptomatiques.

Le siège de la thrombose était : cérébral avec un AVC dans 11 cas (73 %) dont un était hémorragique, membre inférieur dans deux cas (13 %) à type de thrombose veineuse profonde, un cas de thrombose rétinienne et un cas d'embolie pulmonaire.

Le diagnostic d'ATE était évoqué par la clinique, confirmé par l'imagerie. Sur le plan biologique : le taux d'hémoglobine de base : entre 07-10 g/dL avec une moyenne de 8,5 g/dL.

La prise en charge de l'ATE était basée sur la mise en route d'un traitement anticoagulant (HBPM) chez quatre patients (26 %) qui avaient une TVP et EP. Les AVC ont été tous mis sous-programme d'échange transfusionnel. L'évolution était marquée par : le décès d'un cas d'AVC, la récurrence de TVP dans un cas, séquelles neurologiques chez un seul patient.

**Conclusion.** L'incidence des thromboses chez les patients drépanocytaires homozygotes est élevée ; un tableau clinique évocateur chez ces patients et la présence de FDR thromboemboliques doit influencer la décision thérapeutique de mettre le traitement anticoagulant et instaurer un programme d'ET.

L'indication et la durée de l'anticoagulation à visée thérapeutique ou préventive chez ces patients doivent être discutées attentivement au cas par cas, vu le risque hémorragique et de récurrence.

### 03-31 Le statut martial : carentiel et précarentiel des sujets vivant avec la drépanocytose homozygote approche diagnostique en Afrique subsaharienne

L. Ngolet<sup>1</sup>, J. Nziengu<sup>2</sup>, I. Ondzotto<sup>1</sup>, S. Talomg<sup>2</sup>, A. Elira Dokekias<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Brazzaville, Brazzaville, République du Congo ;

<sup>2</sup> Hématologie, CHU de Brazzaville (CHU), Brazzaville, République du Congo

**Introduction.** La drépanocytose est la pathologie génétique la plus répandue dans le monde. Elle est responsable de complications anémiques aggravées par la carence en fer. La carence en fer contrairement à la surcharge en fer est peu explorée dans la population drépanocytaire. Son diagnostic et sa prise en charge précoces permettraient d'augmenter le taux d'hémoglobine de base, par conséquent diminuer les besoins transfusionnels. Le but de cette étude est d'évaluer la fréquence de la carence en fer chez les sujets vivant avec la drépanocytose et de la redéfinir selon notre contexte pour lequel le diagnostic se limite à l'exploration de la ferritinémie et de l'hémogramme.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude à visée descriptive de 24 mois. L'échantillonnage a été exhaustif et a intéressé tous les dossiers des sujets vivant avec la drépanocytose homozygote dont les caractéristiques étaient les suivantes :

- être en période intercritique et pas transfusés depuis au moins trois mois,
- pas de pathologies inflammatoires associées,
- absence de supplémentation en fer,
- taux de ferritinémie inférieur à 50 ng/ml associé à une microcytose et hypochromie notées à l'hémogramme.

Pour chaque dossier, nous avons collecté les paramètres épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs.

Le statut martial était défini précarentiel lorsque le taux de ferritinémie était compris entre 49 et 20 ng/ml, carentiel lorsqu'il était inférieur à 20 ng/ml.

Deux mille cent vingt-six dossiers ont été analysés. Quarante-sept dossiers (2,2 %) ont été inclus dans notre étude.

**Résultats.** L'âge moyen était de 19,5 ans (extrêmes trois et 50 ans). Le nombre moyen d'épisode transfusionnel était de 0,5 (extrêmes 0 et 1). Le taux moyen d'hémoglobine était de 8,6 g/dL (extrêmes 5 et 11,9 g/dL). Les valeurs moyennes des constantes hématimétriques étaient de 77,4 fl (extrêmes 62 et 78 fl) pour le volume globulaire moyen et 24,1 pg ((extrêmes 22 et 261 pg) pour la teneur corpusculaire moyen en hémoglobine. La valeur moyenne de la ferritinémie était de 48,12 ng/ml (extrêmes 18 et 47,73 ng/ml). Le statut carentiel était diagnostiqué chez trois patients (7,3 %) et précarentiel chez 44 (92,7 %). Dans les deux cas une supplémentation en fer de courte durée (quatre semaines) a permis une augmentation de l'hémoglobine de base de 0,97 g/dL en moyenne.

**Conclusion.** La carence en fer est rare chez les sujets vivant avec la drépanocytose homozygote. Elle doit être soupçonnée chez tout sujet peu ou pas transfusé en concentrés érythrocytaires. Elle est confirmée par une ferritinémie inférieure à 20 ng/ml et prévenue en cas d'état précarentiel.

### 03-32 Drépanocytose et priapisme : à propos d'une série de 35 cas

M. Benchikh<sup>1</sup>, A. Djenouni<sup>2</sup>, F. Grifi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Annaba, Hôpital Dr Dorban, Annaba, Algérie ;

<sup>2</sup> Hématologie, Faculté de médecine, Annaba, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, Faculté de médecine, Algiers, Algérie

**Introduction.** Les patients drépanocytaires sont particulièrement exposés au risque de priapisme, qui est une érection prolongée, douloureuse et irréductible survenant en dehors de toute stimulation sexuelle et n'aboutissant pas à une éjaculation. Sa fréquence est de 40 %. Il s'agit d'une urgence à la fois hématologique et urologique. Une prise en charge urgente est indispensable afin de réduire le risque de séquelles fonctionnelles graves.

L'objectif de notre travail est d'analyser les aspects cliniques et thérapeutiques du priapisme chez nos patients drépanocytaires.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude descriptive, transversale, rétrospective intéressant 35 patients adultes suivis à notre service ayant présenté un priapisme, sur une période s'étalant de janvier 1995 jusqu'à décembre 2019.

**Résultats.** L'âge moyen de survenue était de 24,28 ans. L'incidence des épisodes de priapisme était de 0,028 épisode/patient/an. Ces épisodes étaient associés dans 26 % aux infections urinaires et 15 % aux infections ORL et pulmonaires.

Le délai de consultation était retardé avec une moyenne de 46 h.

Des épisodes de priapismes intermittents ont été signalés par la plupart de nos patients qui ignoraient son lien avec la drépanocytose.

Différents paramètres biologiques étaient étudiés : le taux de globules blancs, taux de plaquettes, taux d'hémoglobine et le taux de l'hémoglobine fœtale.

Sur le plan thérapeutique, différentes armes étaient utilisées : ponction des corps caverneux, hydratation, Effortil (chlorhydrate d'étiléfrine), échanges transfusionnels.

L'évolution était favorable dans l'immédiat chez tous les patients, mais avec une tendance à la récurrence (n : 19 patients). Sept de nos patients ont développé une impuissance sexuelle avec un impact psychologique important.

**Conclusion.** Le priapisme représente une urgence thérapeutique car il peut conduire à une impuissance sexuelle irréversible.

Un programme d'information, d'éducation et de communication des patients drépanocytaires hommes doit être instauré pour permettre une prise en charge urgente afin d'éviter les séquelles.

### 03-33 La drépanocytose homozygote et le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : une association fréquente en Arabie Saoudite

H. Bellaq<sup>1</sup>, M. Manal<sup>1</sup>, K. Abelhamid<sup>2</sup>, A. Allani<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Service d'hématologie, hôpital Mouwasat Riyadh, Riyadh, Arabie Saoudite ;

<sup>2</sup> Hématologie, hôpital Mouwasat Riyadh, Riyadh, Arabie Saoudite ;

<sup>3</sup> Hématologie, hôpital Mouwasat Riyadh, Riyadh, Arabie Saoudite

**Introduction.** La drépanocytose et le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) sont des anomalies génétiques du globule rouge, responsables d'anémie hémolytiques. Elles sont portées par des chromosomes différents, donc transmises de façon indépendante. Cependant, ces deux pathologies peuvent se trouver associées. On observe une plus grande prévalence du déficit en G6PD chez les patients drépanocytaires, notamment en région endémique telle que l'Arabie Saoudite.

**Patients et méthodes.** Nous avons étudié les caractéristiques diagnostiques et hématologiques des patients adultes drépanocytaires et déficitaires en G6PD, pris en charge à l'hôpital Mouwasat Riayadh Durant l'année 2019.

**Résultats.** Nous avons colligé 13 homes et quatre femmes avec une médiane d'âge de 21 ans (12-62 ans). Les 2/3 des maladies étaient originaires de l'est du pays à majorité chiite. Une splénomégalie a été signalée dans 11 % des patients atteints tous de SB thalassaemia. La crise drépanocytaire était le motif de consultation le plus fréquent, note dans 70 %. Un facteur déclenchant infectieux ou médicamenteux était constamment signalé. La totalité des maladies avaient une anémie avec une moyenne de 8,2 g/dL (6,7-11,4). Ils présentaient tous un taux élevé de réticulocytes et de LDH avec des valeurs moyennes respectivement de 12 % et 520 UI. L'évolution sous traitement symptomatique a été favorable dans 94 % des cas dont la moitié ont nécessité une transfusion sanguine. Un seul patient est décédé par syndrome thoracique aigu associé à une hémolyse sévère et insuffisance rénale.

**Conclusion.** On observe chez les patients porteurs des deux anomalies une accélération des crises hémolytiques dans les situations aiguës (médicaments oxydants, états infectieux). Il reste difficile d'affirmer que le déficit en G6PD influence le profil évolutif des patients drépanocytaires.

L'association entre ces deux maladies comporte des risques potentiels et il s'avère utile de dépister cette enzymopathie chez les sujets drépanocytaires afin d'en déduire les mesures préventives et thérapeutiques.

### 03-34 Évaluation de deux tests d'orientation diagnostique des hémoglobinoses S et Cv

L. Adje<sup>1</sup>, Hye. Kassi Kablan\*<sup>2</sup>, M. Yayo-Ayé<sup>2</sup>, M. Sangaré-Bamba<sup>2</sup>, S. Bognini<sup>3</sup>, M. Meledje<sup>3</sup>, M. Gnemagnon<sup>3</sup>, E. Eponon<sup>4</sup>, AE. Adjambri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CHU Yopougon, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire ; <sup>2</sup> Hématologie, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire ; <sup>3</sup> CHU Yopougon, Ministère de la Fonction Publique, Abidjan, Côte d'Ivoire ; <sup>4</sup> Hématologie, u, Abidjan, Côte d'Ivoire, Côte d'Ivoire

**Introduction.** Le développement d'outil diagnostique des hémoglobinoses ne nécessitant ni équipement ni électricité, pourrait favoriser l'extension du dépistage de ces affections génétiques répandues en Afrique. Le but de cette étude est d'évaluer les performances analytiques de deux tests rapides de détection de l'hémoglobine S et C.

**Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude transversale effectuée en mars 2019 au CHU de Yopougon. Étaient inclus, les sujets suivis pour une hémoglobinoïse venus en consultation ainsi que les sujets chez qui l'électrophorèse de l'hémoglobine avait été demandée. Nous avons effectué l'hémogramme, l'électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin (méthode de référence) et les deux tests rapides à évaluer. Ces tests, dont l'un est en cassette et l'autre en bandelette, sont des tests qualitatifs, immunochromatographiques, incorporant des anticorps monoclonaux pouvant détecter les hémoglobines A, S et C afin de déduire le phénotype hémoglobinique.

**Résultats.** L'étude a porté sur 134 individus dont les phénotypes de l'hémoglobine à l'électrophorèse étaient : AA2 (5), AS (2), CC (2), SAFA2 (19), SC (27), SCF (1), SFA2 (36) et SS (42).

Le test en cassette a détecté les hémoglobines A, S et C avec respectivement une sensibilité de 100 %, 99 % et 97 % ; une spécificité de 99 %, 88 % et 99 %. La bandelette a retrouvé ces trois types d'hémoglobine avec respectivement une sensibilité de 100 %, 99 % et 80 % ; une spécificité de 98 %, 88 % et 100 %.

Le rapport de vraisemblance positive de la cassette pour les hémoglobines A, S et C était respectivement de 109, 8 et 101 ; le rapport de vraisemblance négatif était de zéro, 0,01 et 0,03. En ce qui concerne, la bandelette, la vraisemblance positive pour les hémoglobines A et S était respectivement de 54 et 8 ; aucun faux positif pour l'hémoglobine C. La vraisemblance négative était respectivement de zéro, 0,01 et 0,21 pour les hémoglobines A, S et C.

**Conclusion.** Les caractéristiques intrinsèques obtenues font du test en cassette un intéressant outil de dépistage des hémoglobinoses S et C ; tandis que l'intérêt du test en bandelette serait limité à l'hémoglobinoïse S. Toutefois, la détermination exacte du phénotype hémoglobinique nécessite la réalisation de méthodes analytiques électrophorétiques.

### 03-35 Facteurs prédictifs de survenue de l'énurésie nocturne chez l'enfant drépanocytaire

N. Guirat-Dhouib

Service d'immunohématologie pédiatrique, Centre national de greffe de moelle Osseuse de Tunis, Tunis, Tunisie

**Introduction.** L'énurésie est une complication fréquente chez l'enfant drépanocytaire. L'objectif de travail est d'évaluer les facteurs de risque de survenue de l'énurésie nocturne chez l'enfant Tunisien porteur de syndrome drépanocytaire majeur.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective enrôlant 90 enfants suivis pour syndrome drépanocytaire majeur d'âge moyen 13 ans. L'énurésie est définie par une miction active complète, involontaire et inconsciente sans lésion de l'appareil urinaire chez un enfant de plus de cinq ans. Deux groupes sont individualisés ceux qui ont présenté une énurésie nocturne et ceux qui ne l'ont pas. Une analyse statistique est réalisée à l'aide du test de khi deux de Pearson ;  $p < 0,05$  est retenu comme seuil de signification.

**Résultats.** La prévalence de l'énurésie nocturne retrouvée dans notre série est de 31 % (28 parmi 90 malades). Elle est beaucoup plus fréquente chez les patients homozygotes : 20 S/S et 8 S/β ( $p = 0,04$ ) avec une nette prédominance masculine (sex-ratio = 1/2). Elle est associée aux formes sévères de la maladie ( $p = 0,01$ ).

**Conclusion.** L'énurésie est une complication fréquente chez l'enfant drépanocytaire. Elle touche essentiellement les enfants homozygotes et les plus gravement atteints de la maladie.

### 03-36 Profil sociodémographique des volontaires au dépistage de la drépanocytose dans un Centre de référence de la drépanocytose d'Afrique subsaharienne

T. Boubacari Ali\*<sup>1</sup>, A. Guindo<sup>1</sup>, YS. Sarro<sup>1</sup>, AB. Mohamed<sup>2</sup>, O. Tessougé<sup>1</sup>, M. Diallo<sup>1</sup>, G. Pierre<sup>2</sup>, M. Gory<sup>2</sup>, S. Kéné<sup>2</sup>, M. Kanta<sup>1</sup>, A. Traoré<sup>1</sup>, DA. Diallo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ustib, CRLD, Bamako, Mali ; <sup>2</sup> Hématologie, Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose, Bamako, Mali

**Introduction.** En Afrique subsaharienne, on estime entre 8 et 10 % la mortalité infantile directement ou indirectement attribuable à la drépanocytose. À défaut de moyens curatifs, le dépistage précoce et volontaire couplé à un conseil génétique et éventuellement un suivi médical régulier constitue la meilleure démarche de lutte contre la maladie.

**Patients et méthodes.** La technique de dépistage utilisée a été la chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplée à l'hémogramme et dans une moindre mesure au dosage de la ferritine sérique.

**Résultats.** Cinq cents dossiers de volontaires repartis entre 312 de sexe féminin et 188 de sexe masculin étaient analysés. Les tranches d'âge de 16-30 et 0-5 ans étaient prédominantes avec des fréquences respectives de 32 et 19 %. Parmi les motifs de dépistage, la douleur articulaire prédominait (45,2 %). L'HPLC était anormale chez 69,6 % des volontaires et montrait des phénotypes AS (20,4 %) ; SC (19 %) ; SS (11,8 %) ; AC (10,6 %) et S/β-thalassémie (8,8 %).

**Discussion.** Les taux plus élevés des tranches d'âge de 16-30 et 0-5 ans correspondant respectivement à la période des projets de mariage et à l'apparition des premiers symptômes associés aux syndromes drépanocytaires majeurs sont en parfaite adéquation avec les objectifs de réduction des naissances drépanocytaires par le conseil génétique et de prévention des complications drépanocytaires par une médecine préventive initiée en amont des premières complications drépanocytaires.

**Conclusion.** Le dépistage volontaire peut être une option pour un diagnostic précoce et surtout une occasion pour un conseil génétique.

### 03-37 Valeurs de référence du taux sanguin de la méthémoglobine au sein de la population tunisienne

E. Bouatrous\*<sup>1</sup>, H. Ouragini<sup>2</sup>, S. Menif<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire d'Hématologie Moléculaire et Cellulaire, Institut Pasteur de Tunis, Tunis, Tunisie ; <sup>2</sup> Laboratoire d'hématologie Moléculaire et Cellulaire, Institut Pasteur de Tunis, Tunis-Belvedere ; <sup>3</sup> Laboratoire d'hématologie moléculaire et cellulaire, Institut Pasteur de Tunis, Université Tunis el Manar, Tunis, Tunisie

**Introduction.** La méthémoglobine (metHb) est une forme de l'hémoglobine (Hb) dans laquelle le fer oxydé passe de l'état  $Fe^{2+}$  à l'état  $Fe^{3+}$ , ce qui le rend inapte au transport de l'oxygène. Le métabolisme normal génère de la méthémoglobine qui est réduite à fur et à mesure de sa formation, ainsi à l'état normal la méthémoglobine représente moins de 1 % de l'Hb totale. Différentes circonstances héréditaires ou acquises peuvent s'accompagner par une augmentation de la méthémoglobinémie qui se traduit par des symptômes d'hypoxie. Le dosage de la méthémoglobinémie est effectué par technique spectrophotométrique. L'interprétation des résultats dépend des valeurs de références qui varient en fonction des races et des ethnies.

Dans ce travail nous nous proposons d'établir les valeurs de référence du taux sanguin de metHb pour la population tunisienne.

**Patients et méthodes.** Notre population de référence est composée de 52 individus volontaires en bonne santé apparente ne fumant pas et pour lesquels les données de l'hémogramme sont dans les limites normales. Le dosage de la metHb a été effectué par spectrophotométrie à 633 nm selon la méthode de Dacie et Lewis (Dacie et Lewis, 2017). Sur des prélèvements de sang veineux fraîchement recueillis. Les résultats obtenus ont été analysés par le logiciel SPSS pour estimer la moyenne, l'écart type et l'intervalle de référence.

**Résultats.** Nos résultats ont conclu à une valeur seuil de la metHb de  $1,89 \pm 0,68$ . Ainsi Une valeur supérieure à 2,57 % est considérée pathologique. Cet excès de metHb peut être dû soit à l'exposition à certains produits chimiques (méthémoglobinémies acquises), soit à un déficit enzymatique en cytochrome b5 réductase, soit à une anomalie de structure de l'hémoglobine (méthémoglobinémies congénitales dominantes ou hémoglobinoses M).

**Conclusion.** La détermination de valeurs de références fiables est indispensable à l'interprétation correcte des résultats de laboratoire. Ce travail constitue une première étape à la caractérisation de la méthémoglobinémie en Tunisie.

### 03-38 Double prothèse de hanche pour ostéonécrose aseptique des deux têtes fémorales en un seul temps chez une drépanocytaire

W. Sfaoui\*<sup>1</sup>, D. Saidi<sup>1</sup>, L. Zatla<sup>2</sup>, H. Touhami<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CH et Universitaire d'Oran, Oran, Algérie ;

<sup>2</sup> Hématologie, CHU ORAN, Oran, Algérie

**Introduction.** L'ostéonécrose est une complication ostéoarticulaire chronique fréquente de la drépanocytose, elle se définit comme la dégénérescence puis la disparition des cellules corticales et médullaires aboutissant à une trame osseuse déshabillée. Le terme d'ostéonécrose aseptique ONA est réservé aux occlusions vasculaires des régions épiphysaires. La tête fémorale est le plus fréquent site atteint car la vascularisation y est de type terminale et les accidents vasculaires en rapport avec la falciformation de l'hémoglobine S y sont fréquents.

**Patients et méthodes.** Nous rapportons le cas de R.F âgée de 24 ans, suivie depuis l'âge de 6 ans pour une drépanocytose homozygote (HbS : 81 %), elle présente depuis l'âge de 16 ans une douleur des deux hanches, puis l'installation progressive d'une boiterie, de douleurs invalidantes sans réponse aux anti-inflammatoires et antalgiques.

Les radiologies standards montrent des remaniements osseux des deux têtes fémorales, le scanner de hanche montre une ONA des deux têtes fémorales stade 3 de Steinberg. A ce stade avancé, une arthroplastie prothétique totale des deux hanches est le seul traitement.

**Résultats.** Après concertation entre hématologues, rééducateurs, chirurgiens orthopédistes et réanimateurs, il a été décidé d'opérer les deux hanches en un seul temps. Après échange transfusionnel de 3 500 cm<sup>3</sup> abaissant l'hémoglobine S de 88 % à 31 %, la patiente a bénéficié d'une double PTH en un seul temps (durée de l'intervention de 3 h 45 mn). Aucune complication per ou postopératoire n'a été notée.

Notre patiente a reçu plusieurs séances de rééducation fonctionnelle, a repris la marche avec déambulateur à J12, est sortie du service d'orthopédie à J30, a repris une marche correcte, l'héparinothérapie a été arrêtée à six semaines, du fait de l'absence de manifestations thromboemboliques.

**Discussion.** L'ostéonécrose de la tête fémorale est fréquemment bilatérale (40 %) Les classifications de Fica et Steinberg permettent de définir un stade irréversible et un pronostic péjoratif lors de la perte de la sphéricité des têtes fémorales. A ce stade, la Prothèse totale de hanche reste l'intervention la plus fiable et la plus facilement réalisable par tous les chirurgiens orthopédistes, néanmoins l'atteinte bilatérale complique ce geste.

Opérer deux hanches en un seul temps permet une seule préparation pré opératoire, minimiser les risques périopératoires (stress, anesthésie, hypoxie, hypothermie, acidose, infection, douleur postopératoire) et une reprise rapide de la marche, par contre, il expose à une longue durée anesthésique et chirurgicale et une majoration du risque infectieux et thrombotique nécessitant souvent une héparinothérapie jusqu'à 42 jours.

**Conclusion.** Les prothèses totales de hanche bilatérales pour les stades étendus de Steinberg sont un geste rare car difficile à réaliser, néanmoins opérer en un seul temps permet de diminuer de moitié la lourdeur de cette prise en charge.

### 03-39 Drépanocytose et hypercoagulabilité

W. Sfaoui\*<sup>1</sup>, D. Saidi<sup>1</sup>, L. Zatla<sup>2</sup>, H. Touhami<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CH et Universitaire d'Oran, Oran, Algérie ;

<sup>2</sup> Hématologie, CHU ORAN, Oran, Algérie

**Introduction.** Outre les complications hémolytiques et vaso-occlusives, la drépanocytose se caractérise par un état d'hypercoagulabilité à l'origine de complications thrombotiques. Les patients drépanocytaires présentent une activation plaquettaire accrue, des taux plasmatiques élevés de marqueurs de la génération de thrombine, une déplétion des protéines anticoagulantes naturelles, même à l'état d'équilibre (non-crise).

**Patients et méthodes.** Nous avons étudié le bilan d'hémostase de base de patients présentant un syndrome drépanocytaire : TQ, TCA, fibrinogène, complété par le dosage de protéine C, S et antithrombine ainsi que le dosage du facteur VIII en période de non-crise et sans perturbation du bilan hépatique chez 12 patients drépanocytaires majeurs.

**Résultats.** Le TQ et le TCK sont normaux chez tous nos patients.

Le fibrinogène est élevé chez deux patients 5,4 et 5,76 g/L.

Le taux de facteur VIII est élevé chez cinq patients (191-212-230-230 et 357 %) soit une moyenne de 244 % (Normes 60-150 %).

Le déficit en PC est retrouvé chez cinq patients (54-58-62-63 et 64 %) soit une moyenne de 60,2 % (Normes : 70-100 %).

Le déficit en PS est retrouvé chez trois patients (45-48 et 51 %) avec une moyenne de 48 % (Normes : 55-140 %).

Le déficit en AT III est retrouvé chez deux patients (63 et 73 %) (Normes 80-120 %).

Un déficit combiné en deux facteurs anticoagulants est retrouvé chez quatre patients.

L'association d'un déficit en anticoagulant et une augmentation du facteur VIII est retrouvée chez trois patients.

5 patients ont eu des complications graves : deux AVC, une thrombose cérébrale, une embolie pulmonaire et un syndrome thoracique aigu et sont décédés suite à leurs complications.

**Discussion.** Des études montrent que l'activité du FVIII était corrélée aux taux plasmatiques de D-dimère, ce qui suggérerait une contribution de l'activité élevée du FVIII à l'activation de la coagulation dans la drépanocytose. Les déficits en facteurs anticoagulants ont aussi leur rôle dans la physiopathologie des phénomènes d'hypercoagulopathie et de thrombose retrouvés au cours de la drépanocytose.

Il existe des données contradictoires sur l'association entre les marqueurs de l'activation de la coagulation et la fréquence des crises douloureuses et la raison de ces données contradictoires est certainement liée aux études limitées et à la pathogénie plus complexe et multifactorielle de l'activation de la coagulation dans la drépanocytose, avec des contributions de lésions et d'inflammations d'ischémie-reperfusion, d'hémolyse, de déficit en oxyde nitrique, et une expression accrue de la phosphatidylsérine.

**Conclusion.** Notre étude a comporté un petit nombre de patients mais les résultats semblent confirmer les données retrouvées en littérature, néanmoins cette étude devrait être élargie en nombre de patient et en explorations supplémentaires comme Fwv, D-dimères, TAT et étudier la corrélation avec les CVO, les événements thrombotiques voir même tenter un traitement anticoagulant préventif chez ces sujets à risque.