

17 Hémoglobinopathies

17-01 Infections sévères dans les syndromes drépanocytaires majeurs

C. Aboura*¹, N. Boudjerra¹, N. Ameziane¹, Z. Kaci¹, Y. Berkouk², L. Metidji³, M. Belhani¹

¹ Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie ; ² Service hématologie, CHU de Beni Messous, Alger, Algérie ; ³ Service d'hématologie BDE, CHU Beni Messous, Alger, Algérie

Introduction. La drépanocytose est une anémie hémolytique congénitale, caractérisée par une anomalie qualitative de l'Hb (Hb S) à l'origine des manifestations cliniques, les complications infectieuses sont plus fréquentes chez les enfants, mais restent un motif fréquent d'hospitalisation chez les adultes et rarement cause de décès, les accidents infectieux les plus fréquents sont les pneumonies, les infections urinaires et l'ostéomyélite, **notre objectif** est d'étudier les épisodes infectieux qui ont nécessité l'hospitalisation chez les patients porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur (SDM) ainsi que leur évolution.

Patients et méthodes. C'est une étude monocentrique analytique, rétrospective sur une période de 10 ans (2008-2017), il s'agit de 24 patients (pts) atteints d'un SDM qui ont totalisé 40 hospitalisations (H) pour une complication infectieuse sévère, les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux d'hospitalisation (l'état civil, type d'Hb, splénectomisé ou non, asplénie, vaccination régulière, antibioprophyxie, les données cliniques et biologiques, l'enquête bactériologique, prise en charge et évolution).

Résultats. L'âge médian des 24 pts était de 25,5 ans [14-55], il s'agit de drépanocytose homozygote chez 15 pts (62,5 %) et composite chez 9 pts (37,5 %) dont 7 pts des S/B, le sex-ratio (H/F = 1,4), 9 pts (37,5 %) avaient une asplénie, 5 pts (20,83 %) ont été splénectomisés, 14 pts (58,33 %) n'ont pas été correctement vaccinés et 10 pts (41,66 %) ont bénéficié uniquement de l'antipneumocoque, la totalité de nos patients ont reçu une antibioprophyxie (péni V 1 M/J) mais dont la compliance a été difficile à estimer. Les 24 patients (pts) ont totalisé 40 hospitalisations (H), soit 1,66 H/pt [1-7], les drépanocytaires S/S : 28 H pour 15 pts soit 1,86 H/pt, les drépanocytaires composites : 12 H pour 9 pts soit 1,3 H/pt, le patient qui a été hospitalisé 7 fois était un drépanocytaire S/S en asplénie, non vacciné régulièrement et non assidu à l'antibioprophyxie. Durant les 40 hospitalisations (H) la fièvre était en moyenne 38,8° [37,7°-40°], le foyer infectieux était majoritairement pulmonaire : 20 H (50 %), ORL dans 7 H (17,5 %), urinaire dans 5 H (12,5 %), digestif dans 5 H (12,5 %), osseux dans 2 H (5 %) et ophtalmique (dacryocystite) dans 1 H (2,5 %). Les signes d'hémolyse aiguë ont été observés dans 38 H (95 %) avec une moyenne d'Hb de 7,93 g/dL [3,2-11,7] g/dL, les CVO dans 30 H (75 %). L'hémoculture a été faite dans 5 H (12,5 %), elle était positive dans un seul cas (staph epidermidis), la radiographie pulmonaire a été faite dans 23 H (57,5 %), pathologique dans 11 H/23 (47,5 %) : (broncho-pneumopathies, scissurite, pleurésie), l'ECBU a été fait dans 12 H/40 (30 %), positif à *E. coli* dans un seul cas/12 (9 %). Tous les patients ont été mis sous antibiothérapie, d'une façon empirique dans 38 H (95 %), et adaptée à la biologie dans 2 H (5 %), l'association claforan/gentamycine dans 24 H (60 %), amoxicilline dans 5 H (12,5 %), ciprofloxacine dans 4 H (10 %), le traitement transfusionnel (transfusion simple, échange) a été indiqué dans 37 H (92,5 %). L'évolution était favorable dans 39 H/40 (97,5 %) avec disparition de la fièvre et amélioration clinique, mais nous avons noté un décès par choc septique suite à une pneumopathie, la durée de séjour était en moyenne 11,2 jours [1-40].

Conclusion. Les complications infectieuses chez les drépanocytaires adultes restent un motif d'hospitalisation fréquent, les homozygotes S/S sont plus exposés, la localisation pulmonaire est la plus fréquente, la vaccination régulière associée à l'antibioprophyxie permettent d'éviter les infections sévères.

17-02 Traitement de l'hémolyse post-transfusionnelle retardée par un anti-C5 (éculizumab) chez les patients drépanocytaires

A. Floch*¹, A. Morel², F. Zanchetta-Balint³, C. Cordonnier-Jourdin⁴, S. Allali⁵, M. Grall⁶, G. Ithier⁷, B. Carpentier⁸, S. Pakdaman¹, J.C. Merle⁹, R. Goulabchand¹⁰, T. Khalifeh¹¹, A. Berceanu¹², V. Frémeaux-Bacchi¹³, M. Michel¹⁴, A. Mekontso-Dessap¹⁵, F. Pirenne¹⁶, A. Habibi¹⁷, P. Bartolucci¹⁸

¹ Établissement français du sang, Île-de-France Mondor, IMRB-U955, Équipe 2 émergente : Transfusion et maladies du globule rouge, Institut Mondor,

Créteil ; ² Service d'hématologie, université Paris Descartes-Sorbonne paris cité, institut Imagine, Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, Paris ; ³ Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ; ⁴ Service de pharmacie, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ; ⁵ Pédiatrie générale, Hôpital Necker, Paris ; ⁶ Médecine interne, CHU Charles Nicolle, Rouen ; ⁷ Site de référence pédiatrique labellisé « drépanocytose », Hôpital Robert-Debré, Paris ; ⁸ Maladies du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ⁹ Service d'anesthésie-réanimation, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ; ¹⁰ Service de médecine interne, université de Montpellier, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier ; ¹¹ Service de néphrologie pédiatrique et drépanocytose, CHU de Poitiers, Poitiers ; ¹² Hématologie, CH Univ, Besançon ; ¹³ Service d'immunologie biologique, Inserm unité 872, Hôpital Européen Georges-Pompidou AP-HP, Paris ; ¹⁴ Service de médecine interne, centre de référence national des cytopénies auto-immunes, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ¹⁵ Réanimation médicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ¹⁶ Établissement français du sang, Ile-de-France, hôpital Henri-Mondor, IMRB-U955, Équipe 2 « Transfusion et maladies du globule rouge », Institut Mondor, UPEC, Créteil ; ¹⁷ Établissement français du sang, IMRB-U955, Équipe 2 : Transfusion et maladies du globule rouge, Créteil ; ¹⁸ 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. L'hémolyse post-transfusionnelle retardée (HPTR) est une complication imprévisible et grave de la transfusion, particulièrement chez le patient drépanocytaire (*Habibi Am J Hematol 2016*). Sa présentation clinique est alors celle d'une crise vaso-occlusive (CVO), souvent associée à une ou plusieurs défaillances d'organes, dans les 5 à 20 jours suivant une transfusion de concentré de globules rouges (CGR). L'hypothèse d'une activation de la voie principale du complément par les alloanticorps et de la voie alterne par l'hème libre liée à l'hémolyse intravasculaire a suggéré l'intérêt d'un traitement inhibant les voies d'activation du complément.

Patients et méthodes. Nous avons mené une étude rétrospective portant sur les patients drépanocytaires ayant reçu un anticorps monoclonal anti-C5 (Éculizumab) entre 2013 et 2018 sur avis du Centre National de Référence des Pathologies du Globule Rouge (hôpital H. Mondor), au cours d'une HPTR.

Nous avons défini l'HPTR d'après les critères suivants : – survenue d'une CVO 5 à 20 jours après une transfusion de CGR, sans autre cause d'hémolyse intravasculaire ET.

– une baisse rapide de l'HbA OU une probabilité élevée d'HPTR sur le nomogramme (*Mekontso-Dessap, Am J Hematol 2016*) OU des urines « Porto » ou « Coca Cola » (hémoglobinurie) OU l'apparition d'un nouvel anticorps à la RAI et/ou la positivité du test de Coombs direct.

L'efficacité du traitement a été évaluée sur l'évolution clinique et biologique des patients.

Résultats. 14 patients drépanocytaires ont reçu l'anti-C5 dans un contexte d'HPTR suivant nos critères. Un patient a reçu l'anti-C5 dans un contexte clinique évocateur ne répondant pas aux critères d'HPTR. Celui-ci est décédé d'hépatite fulminante secondaire à une CVO, sans greffe hépatique possible.

Les patients répondant aux critères d'HPTR présentaient des signes de gravité au moment du diagnostic avec une moyenne d'hémoglobine à 6,1 g/dL [2,5-10,9], de bilirubine totale à 83 µmol/L [20-184] (N < 21,0) et de LDH à 2 827 U/L [363-9 944] (N < 250). Une à 3 injections d'anti-C5 ont été réalisées, associées à une prise en charge symptomatique (traitement antalgique, hydratation, oxygénation), et des traitements associés : érythropoïétine (N = 14), immunoglobulines polyvalentes IV (N = 7), échanges plasmatiques (N = 3). Neuf patients ont reçu une nouvelle transfusion de CGR après le diagnostic d'HPTR. Six patients présentaient une défaillance d'organe d'emblée et 2 au cours de la prise en charge. L'évolution a été favorable pour 13 patients.

Un seul patient répondant aux critères d'HPTR est décédé. Il présentait d'emblée une défaillance hépatique majeure et l'anti-C5 a permis la greffe hépatique, mais celle-ci s'est compliquée d'une pneumopathie sous immunosuppresseurs qui a conduit au décès.

Conclusion. En cas d'HPTR sévère, un traitement par anti-C5 est justifié, malgré son coût élevé, devant son efficacité en termes de survie et l'absence d'alternative thérapeutique robuste. Il s'associe à une stratégie de limitation de nouvelles transfusions de CGR et au recours à des traitements adjuvants (EPO, immunoglobulines IV, échanges plasmatiques...).

17-03 Évaluation de la réponse antioxydante dans les crises vaso-occlusives du sujet drépanocytaire : statut plasmatique des marqueurs FoxO3 et SOD1

LT. Ocko Gokaba^{*1}, BG. Loko², G. Loubano-Voumbi³, O. Galiba Atipo Tsiba⁴, M. Diatwa³

¹ Laboratoire d'Hématologie, CHU de Brazzaville (CHU), Brazzaville, République du Congo ; ² Faculté des sciences de la santé, Université Marien Ngouabi, Brazzaville, République du Congo ; ³ Faculté des sciences de la santé, Université Marien Ngouabi, Brazzaville, République du Congo ; ⁴ Service d'hématologie, CHU, Brazzaville, République du Congo

Introduction. Les crises vaso-occlusives (CVO) sont la principale cause d'hospitalisation chez les patients drépanocytaires. Elles résultent de l'occlusion de la microcirculation par activation cellulaire où le stress oxydant joue un rôle majeur. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'expression des marqueurs SOD1 et FoxO3 dans les CVO chez le sujet drépanocytaire.

Patients et méthodes. Une étude cas témoin a été menée du 20 juin au 20 novembre 2018, au CNRDr, au CHU et au CNTS. Elle a concerné 90 participants repartis en 3 groupes de 30 (HbSS en CVO, HbSS en phase intercritique et HbAA). Le dosage des marqueurs SOD1 et FoxO3 a été réalisé par la méthode ELISA en sandwich. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel GraphPad prism version 8,0.

Résultats. L'âge moyen des participants était de 17,9 ± 12,5 dans le groupe HbSS en CVO ; de 17,2 ± 10,6 dans le groupe HbSS en phase intercritique et de 19,8 ± 1,1 dans le groupe HbAA (p<0,05) avec un sex-ratio identique égal à 0,87. La concentration moyenne de FoxO3 dans le groupe HbSS en crise vaso-occlusive, dans le groupe HbSS en phase intercritique et dans le groupe HbAA était respectivement de 13,9 ± 3,21 ; 12,6 ± 1,58 et 12,5 ± 2,27 (p<0,05) ; celle du marqueur SOD1 était respectivement de 0,95 ± 0,66 ; 0,79 ± 0,41 ; 1,48 ± 1,7 (p<0,05). Les variations des concentrations de FoxO3 et SOD1 dans chaque groupe n'étaient pas corrélées (r2 = 0,005 ; r2 = 0,02 ; r2 = 0,06).

Conclusion. La forte expression du marqueur antioxydant FoxO3 ne s'accompagne pas de l'expression excessive de SOD1 dans les crises vaso-occlusives.

17-04 Suivi des drépanocytoses homozygotes bilan des complications

M. Gormazi¹, M. Zaier^{*2}, N. Ameur¹, K. Zahra¹, E. Bouslama², B. Achour², YY. Ben¹, K. Abderrahim²

¹ Hématologie, CHU F Hached, Sousse, Tunisie ; ² Hématologie clinique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine, autosomale récessive, caractérisée par la mutation d'un acide aminé au niveau de la chaîne bêta de l'hémoglobine appelée hémoglobine S présente une diminution de solubilité à l'état désoxygéné. Dans certaines circonstances comme l'hypoxie, l'acidose, la déshydratation, l'HbS se polymérise entraînant une déformation des hématies en « faucille ». Ces hématies sont alors détruites dans la circulation et cette hémolyse est responsable de l'anémie.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective exhaustive portant sur 34 patients drépanocytaires SS suivis au service d'hématologie CHU F Hached Sousse Tunisie. Tous les patients sont âgés de plus de 18 ans, et suivis régulièrement (au moins 2 consultations annuelles). Un bilan hématologique trimestriel et un bilan annuel comportant les examens de dépistage des complications chroniques sont réalisés systématiquement.

Résultats. L'âge moyen est de 32 ans (de 18 à 58 ans) avec prédominance féminine sex-ratio à 0,6. Tous les patients sont mis au traitement préventif par foline, ceux qui ont présenté au moins 3 CVO sont mis à l'hydroxyurée avec une éducation sanitaire et hygiène de vie. 9 % des patients ont été souvent transfusés et compliqués d'hémochromatose justifiant un traitement chélateur. 2 patients sont décédés d'un syndrome thoracique aigu. Des complications chroniques ont été retrouvées chez 15 % des patients à savoir 2 cas de lithiase vésiculaire dont un compliqué d'angiocholite, 1 cas de nécrose de la tête fémorale 1 cas d'ulcère de jambe 3 cas d'insuffisance rénale organique dont un au stade d'hémodialyse et un sous dialyse péritonéale 1 cas d'HTAP et insuffisance cardiaque décédé dans un tableau de décompensation aiguë par contre aucun cas de complication ophtalmologique ni ORL n'a été retrouvé.

Conclusion. Les complications surviennent de façon aiguë ou chronique. La douleur représente le principal symptôme L'indication d'un traitement de fond (transfusion sanguine ou hydroxyurée) doit être régulièrement discutée Pour réduire la mortalité associée au syndrome thoracique aigu, un diagnostic précoce et une prise en charge urgente en milieu hospitalier s'imposent.

17-05 Saignée thérapeutique au cours de la drépanocytose majeure : expérience de Lomé, Togo

E. Padaro^{*1}, H. Magnang², K. Agbetiafa¹, Ml. Kueviakoe³, K. Mawussi⁴, Y. Layibo⁵, A. Vovor⁶

¹ Hématologie, Service des laboratoires du CHU Campus de Lomé, Lomé, Togo ; ² Centre National de Transfusion Sanguine, Centre National de Transfusion Sanguine, Lomé, Togo ; ³ Chu Sylvanus Olympio, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo ; ⁴ CNTS, Centre National de Transfusion Sanguine, Lomé, Togo ; ⁵ CHU-campus, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo ; ⁶ CHU-SO, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo

Introduction. Déterminer l'influence sur la réduction des crises vaso-occlusives et le nombre d'hospitalisations et ressortir le vécu de cette pratique par les drépanocytaires.

Patients et méthodes. Étude transversale descriptive de 27 dossiers de drépanocytaires ayant bénéficié d'une saignée. Nous avons estimé le nombre de CVO, le taux d'hémoglobine et l'adhésion des patients.

Résultats. Vingt-sept drépanocytaires (24 SC et 3 SS) ont bénéficié de saignées. L'âge moyen était de 34,6 ± 10,9 ans (extrêmes : 21-56 ans). Il y avait 22 (81,5 %) hommes et 5 (18,5 %) femmes. Avant les saignées, 23 (85,2 %) avaient des signes d'hyperviscosité, le nombre moyen par an de CVO était 5,3 ± 1,02 (extrêmes 3 et 8), le taux moyen d'hémoglobine est de 14,3 ± 1,5 g/dL (extrêmes 10,4 g/dL et 16,8 g/dL). Le nombre moyen de saignées était de 4,9 ± 4,11 (extrêmes 1 et 13). Après les saignées, 21 (91,3 %) ont affirmé une disparition des signes d'hyperviscosité. On a noté une diminution des CVO à 0,9 ± 0,07 (extrêmes 0 et 2). La variation moyenne de l'hémoglobine était 1,9 ± 0,8 g/dL (extrêmes de 0,9 et 3,2 g/dL). Neuf (6 SC et 3 SS) dont 7 (sous traitement antianémique) avaient d'abord refusé. Selon ces patients, comment peut-on diminuer la quantité de sang d'un patient atteint d'une pathologie potentiellement anémique ?

Conclusion. La saignée a entraîné une diminution de la fréquence des CVO et des d'hospitalisations. Il est indispensable de la vulgariser d'avantage afin de la rendre plus connue pour minimiser les difficultés à l'adhésion des drépanocytaires.

Mots clés : Saignée, drépanocytose, Lomé-Togo.

17-06 Aspects diagnostiques et évolutifs de la drépanocytose homozygote en phase critique hospitalisée la province de l'est de l'Arabie Saoudite. À propos de 61 cas

H. Bellaaj^{*1}, I. Cheikhroukou², H. Faouzi³, A. Haroun⁴

¹ Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ² Hématologie, Chu Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ Réanimation médicale, CHU AIN Chems, alexandrie, Egypte ; ⁴ Médecine interne, Chu ain chams, caire, Égypte

Introduction. La drépanocytose pose un problème de santé publique en Arabie Saoudite avec surtout des difficultés de gérer les complications aiguës et chroniques chez l'adulte. Nous présentons dans ce travail les caractéristiques diagnostiques ainsi que les aspects thérapeutiques et évolutifs de cette hémoglobinopathie chez une série de patients adultes, hospitalisés au centre hospitalier Mouwasat situé dans la province de l'est du pays.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective ayant concerné les drépanocytaires adultes hospitalisés au service de médecine interne de l'hôpital pour la prise en charge d'une crise vaso-occlusive durant toute l'année 2018.

Résultats. Nous avons colligé 39 femmes et 22 hommes avec un médian d'âge de 23 ans (51-64 ans). Les 4/5 des patients étaient originaires de la région de Gatif à majorité chiite. Les crises vaso-occlusives étaient dominées par des douleurs isolées des membres dans 71 % des cas, un syndrome thoracique aigu et un accident cérébral ont été notés respectivement dans 25,5 % et 3,5 % des cas. Une splénomégalie a été signalée dans 17 % des cas souvent chez des malades atteints de SB thalassémie. A l'hémogramme le nombre des globules blancs était de 10 350/mm³ [3 800-34 100/mm³]. La totalité des malades présentaient une anémie avec une moyenne de 8,9 g/dL (5,9-11,3), le taux d'hémoglobine S variait entre 53,5 et 89,7 %. L'évolution sous traitement symptomatique (repos, hyperhydratation, oxygénothérapie et antalgique) a été favorable dans 95 % des cas dont 1/5 ayant nécessité le recours à l'échange transfusionnel. Le syndrome thoracique aigu associé à l'infection était responsable de décès chez 3 patients.

Conclusion. La drépanocytose étant une hémoglobinopathie congénitale de phénotype très hétérogène est fréquente dans la province de l'est de l'Arabie saoudite, favorisée par la consanguinité dans la communauté chiite. Elle est caractérisée par la survenue de crises vaso-occlusives chez une population jeune active avec des implications psychologiques et économiques et dont l'évolution fatale est possible.

17-07 Embolie graisseuse et nécrose de la moelle osseuse : complication rare et possible de la drépanocytose homozygoteH. Bellaqj^{*1}, I. Cheikhroukhou², H. Faouzi³, A. Haroun⁴, A. Katkat⁵

¹ Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ² Hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ Réanimation médicale, CHU Ain Chems, Alexandrie, Égypte ; ⁴ Médecine interne, CHU AIN Chams, Caire, Égypte ; ⁵ Médecine interne, hôpital Mouwasat, Dammam, Arabie Saoudite

Introduction. Le syndrome d'embolie graisseuse est le plus souvent d'origine post-traumatique. Son incidence est probablement sous-estimée, en raison d'une expression clinique souvent atypique. Nous rapportons 2 cas de syndrome d'embolie graisseuse d'étiologie rare au cours d'une crise drépanocytaire.

Résultats. Nous rapportons 2 observations.

Observation 1. Patient âgé de 49 ans, originaire de la province de l'est de l'Arabie saoudite à majorité chiite est hospitalisé pour la prise en charge d'une crise vaso-occlusive. Après une amélioration partielle sous traitement symptomatique, survenue rapide de perte de connaissance associée à un état fébrile. L'IRM cérébrale a montré multiples lésions punctiformes en hypersignal en T2 évocatrices de lésions à dissémination vasculaire. L'état du patient s'aggravait rapidement et le décès survenait dans 48 h suivant l'hospitalisation.

Observation 2. Patient saoudien âgé de 27 ans, est hospitalisé pour la prise en charge d'une crise vaso-occlusive avec dyspnée d'aggravation progressive avec survenue rapidement de convulsions et d'hypoxie. Le scanner cérébral n'a pas montré d'anomalies significatives mais le scanner thoracique a mis en évidence de multiples opacités diffuses aux deux champs pulmonaires.

Le bilan biologique a révélé la présence d'une insuffisance rénale et hépatique associée à une pancytopenie. La biopsie ostéomédullaire a montré des plages d'infarctus et d'hémorragies. Le décès est survenu rapidement dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Conclusion. L'embolie graisseuse est une complication possible de la crise drépanocytaire vaso-occlusive. Elle est rare mais très souvent fatale. Cette complication peut être révélatrice de la maladie et elle s'accompagne de manifestations neurologiques et de défaillance multiviscérale.

17-08 Complications chroniques de la drépanocytose chez le sujet adulte au Togo : à propos de 893 patients suivis au CHU Campus de LoméMl. Kueviakoe^{*1}, K. Womey², E. Padaro³, H. Magnang⁴, K. Mawussi⁵, Y. Layibo⁶, A. Vovor⁷

¹ Chu Sylvanus Olympio, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo ; ² Chu campus, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo ; ³ Hématologie, Service des laboratoires du CHU Campus de Lomé, Lomé, Togo ; ⁴ Centre national de recherche et de soins aux drépanocytaires, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo ; ⁵ CNTS, Centre National de Transfusion Sanguine, Lomé, Togo ; ⁶ CHU-Campus, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo ; ⁷ CHU-SO, Faculté des Sciences de la Santé - Université de Lomé, Lomé, Togo

Introduction. La drépanocytose est la pathologie génétique la plus fréquente au monde. Son histoire naturelle est émaillée de complications aiguës et chroniques dont la distribution est variable selon l'âge et le phénotype. Avec les progrès dans le suivi régulier des patients drépanocytaires, le nombre de sujets adultes devient de plus en plus important. Cette étude est faite pour décrire les fréquences des complications chroniques de la drépanocytose chez le sujet adulte SS et SC suivis au CHU Campus de Lomé.

Patients et méthodes. Il s'est agi d'une étude descriptive portant sur les complications chroniques de la drépanocytose chez 893 patients drépanocytaires SS ou SC âgés d'au moins 18 ans suivis entre 2000 et 2017. Les données sociodémographiques, cliniques et évolutives (complications chroniques) ont été collectées des dossiers. Le traitement statistique et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide du logiciel r studio 3,3,2.

Résultats. Le sex-ratio H/F était de 0,81. L'âge moyen des patients était 31,81 ± 10,82 ans. La tranche d'âge de 18 à 27 ans était la plus représentée (43,90 %). Selon le phénotype, 46,58 % étaient drépanocytaires SS et 53,42 % drépanocytaires hétérozygote SC. Au moins une complication était présente chez 42,55 % de nos patients. Cette fréquence était de 31,97 % chez les SS et de 51,78 % chez les SC. Les complications ischémiques étaient présentes chez 34,15 % de l'ensemble de nos patients. Elles représentaient 36,78 % des complications chroniques chez les SS et 31,87 chez les SC : la rétinopathie drépanocytaire (17,25 %) et l'ostéonécrose aseptique (14 %) étaient les plus fréquentes, suivies de l'atrophie splénique (4,59 %), l'ulcère cutané (3,25 %), les AVC (1,23 %) et les complications rénales (1,12 %). Les complications hémolytiques étaient présentes chez 14,89 % des patients et étaient statistiquement liées au phénotype SS. Parim elles, la lithiase biliaire était la plus fréquente

(10,53 %), suivie de la cardiopathie drépanocytaire (1,57 %) et de l'hypertension artérielle pulmonaire (0,22 %).

Conclusion. Les complications chroniques du drépanocytaire adulte demeurent fréquentes en milieu hospitalier au Togo. Des études sur les facteurs prédictifs du développement de ces complications s'avèrent nécessaires.

17-09 BELIEVE : résultats de l'étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, de luspatercept chez des patients adultes atteints de bêta-thalassémie nécessitant des transfusions régulières de globules rougesO. Hermine^{*1}, F. Galacteros², I. Thuret³, V. Viprakasit⁴, A. Taher⁵, P. Georgiev⁶, KH. Kuo⁷, T. Coates⁸, E. Voskaridou⁹, A. Laadem¹⁰, PG. Linde¹¹, J. Porter¹², A. Piga¹³, MD. Cappellini¹⁴

¹ Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; ² Unité des maladies génétiques du globule rouge, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ; ³ Service d'hématologie pédiatrique, Assistance Publique-Hôpitaux Marseille, Marseille ; ⁴ Hôpital Siriraj, Université Mahidol, Bangkok, Thaïlande ; ⁵ Département de médecine interne, Centre Médical de l'université Américaine de Beyrouth, Beyrouth, Liban ; ⁶ Hôpital universitaire St George pour traitement actif, Université Médicale de Plovdiv, Plovdiv, Bulgarie ; ⁷ Division of medical oncology and hematology, department of medicine, University Health Network, Toronto, Canada ; ⁸ Children's center for cancer and blood diseases, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, États-Unis ; ⁹ Centre pour la thalassémie et la drépanocytose, l'Hôpital Général Laiko, Athènes, Grèce ; ¹⁰ Clinical R&D, Celgene Corporation, Summit, New Jersey, États-Unis ; ¹¹ Medical research, Acceleron Pharma, Cambridge, Massachusetts, États-Unis ; ¹² Haematology department, University College London Hospitals, Londres, Royaume Uni ; ¹³ Département des sciences cliniques et biologiques, Université de Turin, Turin, Italie ; ¹⁴ Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico Hospital, Université de Milan, Milan, Italie

Introduction. Luspatercept est le premier représentant de la classe thérapeutique des agents de maturation érythroïde en cours de développement pour le traitement des patients atteints de bêta-thalassémie. Cette publication décrit les résultats de l'étude de phase III visant à déterminer l'efficacité et la tolérance du luspatercept chez des patients adultes atteints de bêta-thalassémie nécessitant des transfusions régulières de GR. Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02604433.

Patients et méthodes. Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 18 ans, étaient atteints de bêta-thalassémie ou d'hémoglobine (Hb) E-bêta-thalassémie et avaient reçu des transfusions régulières (6 à 20 unités de GR) au cours des 24 semaines précédant la randomisation sans connaître de période exempte de transfusion ≥ 35 jours. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir du luspatercept (dose de départ 1,0 mg/kg ; augmentation progressive jusqu'à 1,25 mg/kg) ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines pendant ≥ 48 semaines. Les patients des deux groupes de traitement ont reçu des transfusions de GR et un traitement par chélation du fer pour maintenir un taux d'Hb de base.

Résultats. *336 patients ont été randomisés ; 332 ont été traités. 48 patients sur 224 (21,4 %) ayant reçu du luspatercept et 5 patients sur 112 (4,5 %) sous placebo ont atteint le critère principal d'évaluation de réduction ≥ 33 % du nombre d'unités de GR transfusées au cours des semaines 13 à 24 avec une réduction ≥ 2 du nombre d'unités de GR par rapport à la période initiale de 12 semaines (risque relatif approché 5,79 ; p < 0,0001). 44 patients (19,6 %) dans le bras luspatercept et 4 patients (3,6 %) dans le bras placebo sont parvenus à une réduction ≥ 33 % du nombre d'unités de GR transfusées au cours des semaines 37 à 48 (p < 0,0001). La différence moyenne par rapport à la valeur initiale du nombre d'unités transfusées de la 13e à la 24e semaine était de 1,35 unité de GR (p < 0,0001).

158 patients sur 224 (70,5 %) dans le bras luspatercept et 33 patients sur 112 (29,5 %) dans le bras placebo sont parvenus à une réduction ≥ 33 % du nombre d'unités de GR transfusées sur toute période de 12 semaines consécutives (p < 0,0001) ; des différences statistiquement significatives pour tous les autres critères d'évaluation de réduction du nombre d'unités transfusées ont également été constatées.

Le profil de tolérance de luspatercept était cohérent avec les données de phase II précédemment publiées. Aucun décès associé au luspatercept n'est survenu.

Discussion. Le traitement par luspatercept a généralement été bien toléré et a permis une réduction significative du nombre d'unités de GR transfusées dans la population étudiée.

Conclusion. Le luspatercept est une nouvelle option thérapeutique potentielle pour les patients adultes atteints de bêta-thalassémie nécessitant des transfusions régulières de GR.

*À la date du 11 mai 2018.

Nous remercions le Dr Christian Rose pour sa précieuse contribution à cette étude.

17-10 Différences phénotypiques entre patients drépanocytaires adultes d'origine subsaharienne nés en France métropolitaine et nés en Afrique subsaharienne

V. Honsel^{*1}, D. Khimoud¹, B. Ranque¹, L. Offredo², J. Joseph³, J. Poucho¹, JB. Arlet¹

¹ Médecine interne, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris ; ² UMR_s970, Inserm Paris Descartes, Paris ; ³ Service de biothérapie, Hôpital Necker, Paris

Introduction. La prévalence de la drépanocytose augmente rapidement en Europe, du fait d'une augmentation de l'espérance de vie des patients drépanocytaires et de l'arrivée de migrants originaires d'Afrique subsaharienne (ASS). Le but de l'étude était de comparer le phénotype de patients adultes nés en ASS, ayant migré en France à celui de patients originaires d'ASS nés en France.

Patients et méthodes. Étude rétrospective monocentrique comparant les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de patients adultes drépanocytaires (tous génotypes) originaires d'ASS, nés en France ou en ASS. Tous les patients de notre cohorte dont les parents étaient originaires d'ASS étaient inclus. Les données étaient colligées à partir d'un dossier médical informatisé spécifique pour les patients drépanocytaires comprenant aussi des données sociologiques. Ces 2 groupes étaient comparés par régression logistique multivariée, avec ajustement sur l'âge et le sexe. Un avis positif du Ceres et de la Cnil était obtenu.

Résultats. Parmi 323 patients suivis dans notre centre au 28 février 2018, 235 ont été inclus : 111 nés en France, 124 nés en ASS. Les génotypes drépanocytaires étaient répartis de façon identique. Les patients nés en ASS étaient plus âgés (âge médian 32,1 [24,4-39] vs. 25,6 [22,1-30,5] ans, $p < 0,001$) et comptaient plus de femmes ($n = 75$ (60,5 %) vs. 48 (43,2 %), $p = 0,008$). L'âge médian d'arrivée en France était de 18 ans [13-23]. Ils résidaient en France depuis 12,6 ans [8,3-19,2] au moment de l'étude. Ces patients étaient plus petits (taille médiane 169 [163-175] vs. 174,5 cm [168-179], $p < 0,001$). Bien que plus jeunes, les patients nés en France avaient plus d'antécédents de syndromes thoraciques aigus (nombre médian 3 [2-6] vs. 2 [1-3], $p = 0,03$), le premier épisode étant survenu à un âge inférieur (âge médian 19 [11,6-22,3] vs. 24 [18,4-29,5] ans, $p < 0,0001$) et étaient plus souvent admis en soins intensifs (53,3 % vs. 34,9 %, $p = 0,006$). Une rétinopathie était diagnostiquée plus précocement chez ces patients (âge médian 21,2 [16,7-25,7] vs. 28,9 ans [24,2-34,3], $p < 0,001$) et l'hyperfiltration rénale était plus prévalente (45,7 % vs. 31,3 %, $p = 0,03$). À l'inverse, les patients nés en ASS présentaient plus d'ulcères cutanés (19,4 % vs. 6,3 %, $p = 0,04$). Il n'y avait pas de différences concernant la prévalence ou l'âge médian de survenue des autres complications de la maladie : ostéonécrose, ostéomyélite, vasculopathie cérébrale, insuffisance cardiaque, HTAP, priapisme, séquestration splénique, événements thromboemboliques. L'exposition au cours de la vie à l'hydroxyurée (HU) ou aux transfusions était identique entre les groupes, même si l'HU était introduit 3,5 ans plus tard chez les patients immigrés. La biologie à l'état stable, avant toute intervention thérapeutique, était identique entre les deux groupes.

Conclusion. Les patients drépanocytaires migrants, nés en ASS, comparés aux patients de même origine géographique parentale nés en France, présentent une maladie moins sévère, quel que soit l'âge. Cette observation peut sembler paradoxale étant donné les difficultés d'accès aux soins médicaux en Afrique (notamment à l'hydroxyurée et aux transfusions) mais pourrait résulter d'un biais de mortalité survenant durant l'enfance en Afrique et au cours de l'émigration vers l'Europe, sélectionnant les phénotypes les plus favorables.

17-11 Déterminants de la dysfonction splénique chez l'enfant drépanocytaire

S. El Hoss^{*1}, S. Cochet¹, M. Marin¹, C. Lapoumeroulie¹, M. Dussiol², N. Bouazza³, C. Elie³, M. de Montalembert⁴, C. Arnaud⁵, C. Guillon⁶, B. Pellegrino⁷, MH. Odièvre⁸, F. Moatti⁹, C. Le Van Kim¹, Y. Colin¹, W. El Nemer¹, V. Brousse⁴

¹ INSERM UMR_S 1134, Université Paris Diderot, GREX, Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS), Paris ; ² GREX, Université Paris Descartes, Paris ; ³ Unité de recherche clinique/centre d'investigation clinique, Université Paris Descartes, Hôpital Necker, Paris ; ⁴ Hématologie pédiatrique, Hôpital Necker, Paris ; ⁵ Centre de référence de la drépanocytose, Pédiatrie CHIC, Créteil ; ⁶ Service d'hématologie pédiatrique, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre ; ⁷ Service de pédiatrie, hôpital, Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain, Poissy ; ⁸ Service de pédiatrie, Hôpital Universitaire Armand Trousseau, Paris ; ⁹ Service de médecine nucléaire, Hôpital Universitaire Kremlin Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Introduction. Le dysfonctionnement splénique est au cœur de la morbidité et de la mortalité chez les enfants drépanocytaires. La genèse et les déterminants des lésions spléniques y compris la séquestration

splénique aiguë (SSA), ne sont pas connus. Nous avons dans cette étude d'une part étudié la perte de fonction splénique de manière longitudinale dans une cohorte de nourrissons drépanocytaires et d'autre part exploré les contributions respectives des anomalies d'adhérence et de déformabilité des globules rouges dans la constitution des lésions spléniques.

Patients et méthodes. Cette étude longitudinale a été réalisée chez 47 enfants drépanocytaires entre 3 et 6 mois et suivis jusqu'à 24 mois. La fonction de la rate a été évaluée par 2 techniques différentes : i) par scintigraphie splénique aux globules rouges (GR) marqués au ^{99m}Tc ; ii) par la quantification des GR contenant des corps de Howell Jolly (GR-HJB) en cytométrie en flux d'image. L'adhérence des GR en flux continu sur des micropuces recouvertes de monocouche de cellules endothéliales (TrHBMECs) ou de laminine (protéine de la matrice extracellulaire de la rate) a été étudiée de manière longitudinale. Le rôle de la déformabilité a été évalué longitudinalement par la mesure des GR falciformes (ISC) par cytométrie en flux d'image.

Résultats. À 3-6 mois, la scintigraphie montrait une altération de la fonction splénique chez 32 % des enfants, avec de manière correspondante, un pourcentage modérément élevé de GR-HJB à 0,3 % (0,01 à 2,9 %). À 18 mois, 50 % des enfants avaient une fonction altérée et une augmentation du pourcentage de GR-HJB à 0,74 % (0,01-5,11 %). L'adhérence des GR en flux continu sur cellules endothéliales (TrHBMEC) ou laminine augmentait avec le temps mais seule l'adhérence sur les cellules endothéliales était corrélée à la perte fonctionnelle splénique. Les ISC étaient présents dans la circulation dès 3-6 mois 0,96 % (0,08-2,9 %) et leur pourcentage augmentait à 18 mois à 1,71 % (0,47-6,21 %). Chez 8 enfants qui ont présenté une SSA pendant le suivi, le pourcentage d'ISC lors de l'inclusion était significativement plus élevé que chez les nourrissons asymptomatiques, contrastant avec une fonction splénique identique (pas de différence dans le % GR-HJB), suggérant ainsi un rôle des ISCs dans la genèse des lésions spléniques. Une augmentation du pourcentage de GR-HJB a été observée après la survenue d'une SSA, démontrant ainsi l'impact négatif de cette complication sur la fonction splénique.

Conclusion. Une adhérence augmentée et une déformabilité réduite des GR affectent la fonction de filtration splénique dès l'âge de 3 à 6 mois chez les enfants drépanocytaires. Une surveillance précoce du pourcentage d'ISCs pourrait être utile pour suivre le risque de séquestration splénique aiguë.

17-12 Hétérozygotie S/C et grossesse : à propos de 4 cas

S. Bentorki^{*1}, A. Djenouni², F. Grifi³

¹ Hématologie, CHU Annaba, Annaba, Algérie ; ² Hématologie, Faculté de médecine, Annaba, Algérie ; ³ Hématologie, Faculté de médecine, Algiers, Algérie

Introduction. Les syndromes drépanocytaires majeurs représentent un groupe hétérogène d'hémoglobinopathie d'expression phénotypique variable. La double hétérozygotie S/C a la particularité d'avoir un tableau clinique moins bruyant et d'un pronostic meilleur.

La grossesse au cours de la drépanocytose constitue une situation à haut risque fœto-maternel justifiant une prise en charge coordonnée et pluridisciplinaire.

L'objectif de notre travail est de déterminer les caractéristiques clinico-biologiques et évolutives des parturientes drépanocytaires hétérozygotes S/C.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, réalisée au service d'hématologie du CHU Annaba (Algérie), sur une période de deux années allant de janvier 2016 à décembre 2018 incluant les patientes ayant une double hétérozygotie S/C avec une grossesse.

Résultats. L'âge moyen de nos patientes était de 32 ans [29-40]. La consanguinité des parents était présente chez une patiente et trois patientes avaient des cas similaires dans la fratrie.

Les antécédents gynéco-obstétricaux :

	Gestes (n)	Parités (n)	Avortements (n)	Mort <i>in utero</i> (n)	RCIU (n)
Patiente 1	2	1	0	0	0
Patiente 2	4	1	2	0	0
Patiente 3	3	1	0	1 (à 8 mois)	0
Patiente 4	1	0	0	0	0

Il n'a pas été noté de complications aiguës liées à la drépanocytose (STA = 0, AVC = 0) et/ou dégénératives.

Cliniquement : une seule patiente présentait des crises vaso-occlusives modérées, à répétition, cédant sous antalgiques. Les autres patientes étaient asymptomatiques. Une patiente présentait des microlithiases de la vésicule biliaire découverte durant la grossesse.

Sur le plan thérapeutique, toutes les patientes ont bénéficié d'au moins un échange transfusionnel, débuté à partir de 32 SA ; cela était fait systématiquement vu nos conditions sans complications.

Le taux d'hémoglobine moyen avant l'accouchement était de 10,6 gr/dL avec un taux d'HbA1 moyen de 32,47 %.

Les modalités de l'accouchement : Voie basse (n = 3) et voie haute (n = 1), cette dernière était indiquée devant une pré-éclampsie. Aucune complication en post-partum n'a été notée.

Conclusion. Le risque de complications graves fœto-maternelles existe au cours de la drépanocytose hétérozygote S/C. Les échanges transfusionnels peuvent ne pas être systématiques ; sous réserve d'une étroite collaboration entre hématologues, anesthésistes et gynéco-obstétriciens.

17-13 La double hétérozygotie S/C au service d'hématologie CHU d'Annaba

A. Djenouni*¹, F. Grifi²

¹ Hématologie, Université Badji-Mokhtar-Faculté de Médecine, Annaba, Algérie ; ² Hématologie, Université Badji Mokhtar Faculté de Médecine, Annaba, Algérie

Introduction. Les syndromes drépanocytaires majeurs représentent 95 % des hémoglobinopathies prises en charge à notre service ; la double hétérozygotie S/C est peu fréquente et ne représente que 6,4 %.

L'objectif de notre travail est de déterminer la prévalence et les caractéristiques des complications chroniques survenues chez nos patients durant leur suivi.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, portant sur 81 patients atteints d'une double hétérozygotie S/C et suivis de façon régulière depuis leurs recrutements jusqu'à décembre 2017.

Les patients bénéficient d'un suivi régulier : un bilan clinique et hématimétrique chaque 4 mois avec un bilan annuel visant à déceler les complications dégénératives.

Résultats. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 21 ans, avec des extrêmes de [02-49 ans]. L'âge actuel de la cohorte est de 33 ans, avec des extrêmes de [13-66 ans]. La majorité des patients sont originaires de la zone frontalière algérotunisienne : Annaba (62 %) et El-Tarf (17 %).

Durant le suivi, 32,09 % de nos patients ont développé des complications chroniques diversement associées :

Type de complication	Fréquence	Age de découverte
Lithiase vésiculaire	53,84 %	33 ans
Ophthalmologiques	30 %	35 ans
Ostéoarticulaires	31 %	34 ans
Rénale (syndrome néphrotique)	13,23%	30 ans
cardiaques (valvulopathies))	23,07%	19 ans

Conclusion. Malgré une symptomatologie aiguë peu bruyante de la S/C, les complications chroniques sont fréquentes, imposant un suivi et une prise en charge multidisciplinaire.

17-14 Caractéristiques cliniques des drépanocytaires SC de plus de 40 ans suivis au Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose de Bamako

M. Dembele*

Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose de Bamako, Bamako, Mali

Introduction. Le double hétérozygote SC est l'une des formes majeures la plus fréquente après la forme homozygote SS. Il se caractérise par la présence de deux hémoglobinoses S et C sous leur forme hétérozygote. L'objectif de ce travail était de caractériser le profil clinique des drépanocytaires SC de plus de 40 ans suivis au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose de Bamako.

Patients et méthodes. Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur 6 ans entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2016 sur 33 drépanocytaires double hétérozygotes SC. Notre étude a concerné tous les patients âgés de plus de 40 ans ayant effectué au moins deux consultations de suivis par an. Nos données cliniques ont été collectées à partir des dossiers des patients drépanocytaires et saisies sur REDCap. L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel R.

Résultats. Trente-trois drépanocytaires SC répondaient aux critères d'inclusion, avec un âge moyen de 48 ans et un sex-ratio (H/F) de 0,65 en faveur du sexe féminin. La majorité dont 91 % de nos patients avaient une date de début des symptômes marqué par des douleurs osseuses supérieures à 5 ans. Dans l'ensemble tous nos patients avaient un suivi moyen de 3 ans avec une fréquence de deux suivis par an. Les complications aiguës avaient une fréquence moyenne de 1,09 marquées par les crises vaso-occlusives suivies des infections. La rétinopathie était la complication chronique la plus représentée dans 14 cas dans notre population d'étude, suivie respectivement de 5 cas d'ostéonécrose de la tête fémorale et un seul cas de néphropathie.

Conclusion. Ces résultats montrent que les crises vaso-occlusives et la rétinopathie sont les caractéristiques cliniques les plus rencontrées dans la population double hétérozygote SC.

17-15 La bêta-thalassémie en Algérie

A. Djenouni*¹, F. Grifi¹, coordinatrice et le groupe national de travail sur les hémoglobinopathies

¹ Hématologie, Université Badji-Mokhtar-Faculté de Médecine, Annaba, Algérie

Introduction. Parmi les affections génétiques en hématologie, la bêta-thalassémie occupe la deuxième position après les syndromes drépanocytaires en Algérie. Devant la gravité et le coût de la prise en charge qui en découle, un plan d'action national s'avère nécessaire. Comme point de départ, une enquête nationale est indispensable afin de connaître la situation épidémiologique de cette maladie.

L'objectif de notre travail est de déterminer les caractéristiques sociodémographiques, diagnostiques et évolutives de la β thalassémie majeure et intermédiaire en Algérie.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude multicentrique, rétrospective, analytique, portant sur 775 patients atteints de β thalassémie majeure (TM : 598 cas) et intermédiaire (TI : 177 cas).

Cette enquête nationale est représentative de 21 services (hématologie : 19, pédiatrie : 3). Les données ont été recueillies à partir de dossiers médicaux sur une fiche d'enquête diffusée à tous les services concernés.

Résultats. Au 1^{er} janvier 2017, la prévalence de la bêta-thalassémie estimée à partir de cette étude est de l'ordre de 3,87 cas pour 100 000 habitants. L'âge moyen actuel des thalassémiques majeurs est de 17,90 ans, avec des extrêmes de [1-44 ans], celui des formes intermédiaires est de 23 ans avec des extrêmes de [1-61 ans], le sex-ratio est de 1,15.

La notion de consanguinité est précisée chez 499 patients et elle est présente dans 49,30 % des cas, l'origine géographique des patients est variable, 53 % sont originaires du centre du pays, 43 % de l'Est et 4 % de l'Ouest.

Les circonstances du diagnostic sont connues chez 87,25 % des sujets, il s'agit de symptômes cliniques chez 93,91 % des patients, avec une moyenne d'âge au diagnostic de 16,31 mois pour les TM et de 5,5 ans pour les TI. Le diagnostic est néonatal dans seulement 5,68 % des cas.

Les besoins transfusionnels sont connus chez 80 % de notre cohorte, 86 % reçoivent un régime systématique et régulier ; 554 patients sont sous traitement chélateur, dont la modalité principale étant la monothérapie à type de déféroxamine ou déférasirox.

Seuls, 40 patients thalassémiques majeurs ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La surveillance de la surcharge en fer s'est basée essentiellement sur le dosage de la ferritinémie, seuls 8,8 % des patients ont bénéficié d'une IRM cardiaque et hépatique.

Des complications diversement associées, secondaires à la surcharge en fer ont été colligées, les plus fréquentes sont : L'atteinte hépatique (48 %), l'atteinte cardiaque (36 %), le diabète (30 %), l'hypothyroïdie (29,17 %), avec des âges moyens de survenue respectifs de 26,67, 18, 19 et 14,50 ans. Par ailleurs, une sérologie virale a été faite chez 536 patients, dont 64 (11,9 %) d'entre eux étaient porteurs d'Ac anti-VHC.

Conclusion. La qualité et l'espérance de vie des patients thalassémiques se sont nettement améliorées ces dernières années ; les complications en rapport avec la surcharge en fer restent la première cause de décès, dont les moyens d'évaluation restent insuffisants dans notre pays. Par ailleurs, la prise en charge de nos patients doit être standardisée sur le territoire national.

17-16 Caractéristiques hématologiques des drépanocytaires SC de plus de 40 ans suivis au Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose de Bamako

M. Dembele*

Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose de Bamako, Bamako, Mali

Introduction. La drépanocytose est une maladie autosomique récessive de l'hémoglobine.

Le double hétérozygote SC est l'une des formes majeures la plus fréquente après la forme homozygote SS. Il se caractérise par la présence de deux hémoglobines S et C sous leur forme hétérozygote. L'objectif de ce travail était de caractériser le profil hématologique des drépanocytaires SC de plus de 40 ans suivis au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose de Bamako.

Patients et méthodes. Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur 6 ans entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2016 sur 33 drépanocytaires double hétérozygotes SC. Notre étude a concerné tous les patients âgés de plus de 40 ans ayant effectué au moins deux consultations de suivis par an. Nos données hématologiques ont été collectées à partir des dossiers des patients drépanocytaires et saisies sur REDCap. Les données extraites du REDCap ont été analysées à l'aide du logiciel R.

Résultats. Au cours de notre étude 33 drépanocytaires SC ont été inclus, avec un âge moyen de 48 ans et un sex-ratio de 0,65. Le taux moyen d'hémoglobine de base était de $10,9 \pm 1,1$ g/dL. En ce qui concerne les globules blancs, les lymphocytes, les monocytes les valeurs moyennes étaient respectivement de $7\,600 \pm 2,8/\text{mm}^3$, $3\,200 \pm 2,2/\text{mm}^3$, $600 \pm 0,4/\text{mm}^3$. Le volume globulaire moyen (VGM) était de $84 \pm 6,7$ fl pour l'ensemble de nos patients étudiés. Pour la valeur moyenne des plaquettes, le volume plaquettaire moyen et l'indice de distribution plaquettaire étaient respectivement de $291\,200 \pm 117,6/\text{mm}^3$, $7,7 \pm 0,7$ fl et $13,8 \pm 1,4$ %.

Conclusion. Cette étude préliminaire sera poursuivie sur un échantillon plus représentatif afin de fournir aux praticiens un profil hématologique caractéristique des drépanocytaires double hétérozygote SC.

17-17 Microparticules cellulaires et complications vasculaires chroniques drépanocytaires en Afrique subsaharienne

AK. Dembélé¹, M. Diaw², C. Lapoumeroulie³, O. Tessougué¹, M. Gueye⁴, M. Romana⁵, L. Offredo⁶, DA. Diallo¹, S. Diop⁴, J. Elion³, X. Jouven⁶, B. Ranque⁶, C. Le Van Kim³

¹ Hématologie, Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose, CRLD, Bamako, Mali ; ² Laboratoire de physiologie humaine, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD), Dakar, Sénégal ; ³ Inserm, UMR_S1134, Institut National de Transfusion Sanguine, Paris ; ⁴ Centre national de transfusion sanguine, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD), Dakar, Sénégal ; ⁵ UMR S1134, Inserm, le moule ; ⁶ Inserm, UMR_970, PARCC, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris

Introduction. La drépanocytose se caractérise par une hémolyse et une inflammation chronique entraînant une vasculopathie systémique et des atteintes multiorganiques. Dans le but de chercher de mieux caractériser la vasculopathie dans un contexte africain et de chercher des biomarqueurs cellulaires additionnels aux marqueurs hématologiques classiques, nous avons analysé qualitativement et quantitativement l'émission de microparticules cellulaires et leur association avec certaines complications cliniques présentes chez des adultes atteints de drépanocytose.

Patients et méthodes. Cette étude transversale de cas-témoins a été nichée dans la cohorte CADRE (Cœur Artère Drépanocytose, identificateur d'essais cliniques.gov NCT03114137), la plus grande cohorte de patients drépanocytaires provenant de cinq pays d'Afrique subsaharienne. Dans la présente étude, nous avons analysé 111 patients SS adultes, recrutés dans deux centres en Afrique : Bamako (Mali) et Dakar (Sénégal). Ces patients ont été stratifiés selon quatre complications vasculaires : ulcère de jambe, priapisme, ostéonécrose aseptique et

rétinopathie. Ces 4 groupes ont été comparés entre eux et à un groupe témoin SS ne présentant aucune de ces complications. Les microparticules d'origine érythrocytaire, leucocytaire, plaquettaire et endothéliale ont été isolées à Bamako et à Dakar et caractérisées par cytométrie en flux à Paris.

Résultats. Nous avons étudié 28 sujets témoins SS, 9 cas de rétinopathies, 30 cas de priapismes, 29 cas d'ostéonécrose et 16 cas d'ulcères de jambe. Qu'il s'agisse de l'ulcère de jambe, du priapisme ou de l'ostéonécrose, les microparticules d'origine érythrocytaire étaient significativement plus élevées comparées aux origines endothéliales, leucocytaires et plaquettaires ($p < 0,001$; $0,01$ et $0,05$ respectivement). Dans le groupe de patients témoins SS, les microparticules érythrocytaires restaient significativement prédominantes comparées aux autres types cellulaires. L'analyse des taux de lactate déshydrogénases (marqueurs d'hémolyse intravasculaire) ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les témoins et les cas de complications. Ces résultats suggèrent que la présence de microparticules érythroïdes, marqueur d'hémolyse, est associée non seulement à un sous-phénotype hyper-hémolytique (priapisme et ulcère de jambe), à un sous-phénotype d'hyperviscosité comme l'ostéonécrose, mais aussi aux patients SS sans complication apparente.

Conclusion. Nos résultats préliminaires mettent en évidence un profil de microparticules similaire chez les patients drépanocytaires homozygotes à l'état basal avec ou sans complication vasculaire chronique, suggérant le caractère sévère de cette pathologie dans le contexte africain. Cette étude est la première à décrire la mise en place d'expériences pertinentes comme la préparation de microparticules en Afrique, permettant la recherche de marqueurs additionnels de la vasculopathie chez les patients drépanocytaires.

17-18 Anémie hémolytique auto-immune compliquant un syndrome drépanocytairre majeur : discussion diagnostique et thérapeutique à propos de 3 cas

A. Miled*

Hématologie, CHU Hédi Chaker شاكرك الهادي الجامعي المستشفي Sfax, Tunisie

Introduction. Au cours du syndrome drépanocytairre majeur (SDM), une immunisation antiérythrocytaire peut se voir : allo-immunisation post-transfusionnelle ou plus rarement une auto-immunisation. Les conséquences sont : RAI complexe et possibilité d'anémie hémolytique auto-immune (AHA) aggravant l'hémolyse. Nous rapportons les cas d'AHA diagnostiqués chez les patients suivis dans notre service pour syndromes drépanocytaires majeurs et nous discutons les mécanismes physiopathologiques et la conduite thérapeutique.

Résultats. Soixante-dix-huit patients ayant un syndrome drépanocytairre majeur sont suivis et traités dans le service d'hématologie CHU Hédi Chaker de Sfax (Tunisie). Trois cas parmi ces patients ont eu une AHA soit une fréquence à 4 %. Ces patients ont tous un syndrome drépanocytairre type S/S. Les caractéristiques des 3 patients sont résumées dans le tableau suivant :

Conclusion. L'association entre AHA et drépanocytose homozygote est rare (4 % dans notre série contre 10 % dans les autres études). Une revue de la littérature a permis de conforter l'hypothèse d'un probable rôle des super-antigènes capables de modifier le système immunitaire chez les patients drépanocytaires. Donc, toute modification dans leurs symptomatologies doit faire suspecter l'apparition d'une auto-immunité. Le traitement de référence est la corticothérapie à forte dose dont son efficacité a été démontrée dans notre série.

Patients	Age et sexe	Traitement de fond du SDM	Circonstance de découverte de l'AHA	Hb	Bilan Immuno-hématologique	Traitement	Évolution
1	40 ans M	Foldine ATB prophylaxie Extencilline Hydroxyurée	Ictère, Anémie Crise vaso-occlusive	7 g/dl	TCD (-), RAI (+) : Autoanticorps libres dans le sérum	Corticoïdes 1 mg/kg/j Foldine	Favorable Vivant
2	39 ans F	Foldine ATB prophylaxie Extencilline	Ictère, Anémie Hémoglobininurie	3 g/dl	GSRH : O positif TCD (-) RAI (+) : Autoanticorps anti-D libres dans le sérum	Corticoïdes 1 mg/kg/j Foldine	Favorable Vivante
3	11 ans F	Foldine ATB prophylaxie Extencilline	Ictère, Anémie Hémoglobininurie	2 g/dl	RAI (-), TCD (+) : IgG+ C	Corticoïdes 1 mg/kg/j Foldine	Favorable Vivante

GSRH : groupe sanguin et rhésus ; Hb : Hémoglobine ; RAI : recherche d'agglutinines irrégulières ; TCD : test de Coombs direct.

17-19 Valeurs moyennes de l'hémogramme chez le drépanocytaireJD. Guelongo Okouango Ova*¹, N. Mboundou Kimpolo²¹ Hématologie clinique, Hôpital Général Adolphe Sicé, Pointe-Noire, République du Congo ; ² Hématologie clinique, Hôpital Adolphe Cissé, Pointe-Noire, République du Congo

Introduction. Première maladie génétique dans le monde affectant plus de 300 000 nouveau-nés chaque année. La majorité de ces naissances en Afrique subsaharienne. Au Congo Brazzaville, la prévalence de la forme homozygote varie entre 0,9 et 1,25 %. La drépanocytose est caractérisée par une grande variabilité d'expression clinique et biologique qui dépend des facteurs génétiques et environnementaux. Elle se manifeste par une anémie régénérative de gravité très variable selon les individus. Une grande variabilité des données hématologiques est observée selon le génotype, l'âge et le sexe des patients, avec des différences selon que l'examen est réalisé au cours d'une phase stationnaire ou au cours d'une crise. L'absence d'études locales sur le statut hématologique chez les patients drépanocytaires constitue une difficulté pour une meilleure prise en charge. D'où, l'importance de notre étude qui nous permet d'analyser ces paramètres. L'objectif de la présente étude est de rapporter les paramètres hématologiques du drépanocytaire homozygote.

Patients et méthodes. Étude rétrospective colligeant les dossiers des patients reçus en consultation d'hématologie dans le service d'hématologie clinique de l'hôpital Général Adolphe Sicé de Pointe-Noire durant la période du 15 mars au 15 septembre 2018 soit 6 mois. Les données de l'hémogramme ont été relevées dans les dossiers des patients. Le taux d'hémoglobine était classé en 3 classes (<6 : anémie sévère, 6-8 : anémie modérée et > 8 : anémie légère).

Résultats. Nous avons colligé 144 patients dont 53 (36,81 %) de sexe masculin et 91 (63,19 %) de sexe féminin, soit un sex-ratio H/F de 0,58. La médiane d'âge de nos patients était de 25,67 ans avec des extrêmes de 5 et 57 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 16-26 ans suivie de celle de 27-37 ans à des proportions respectives de 57 % et 23,61 %. Le taux d'hémoglobine moyen était de 7,5 g/dL avec des extrêmes de 2,8 et 11,2. 25 patients (17,36 %) avaient une anémie sévère et 50 % avaient une anémie modérée. En ce qui concerne les constantes hématimétriques, le volume globulaire moyen et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine moyens étaient respectivement de 82,37 fL (51-106) et 26,98 pg (19,4-35,8). Le nombre moyen des globules blancs était de 8,11 G/L (4,43,4) et les PNN moyens à 14,33 G/L (2,3-26,8).

Conclusion. Les résultats obtenus dans notre étude sont comparables à ceux décrits dans le syndrome drépanocytaire majeur. Le profil hématologique du drépanocytaire à Pointe-Noire montre des données semblables à celles rapportées dans d'autres réalisés en Afrique. Ces données préliminaires doivent nous inciter à étendre notre enquête sur les valeurs de l'hémogramme entre les sujets drépanocytaires et une population témoin.

17-20 Le traitement par l'hydroxyurée comme alternative à la transfusion pour prévenir un second accident vasculaire cérébral : expérience d'un centre de prise en charge de la drépanocytose en Afrique subsaharienneBA. Touré¹, S. Kéné¹, AK. Dembélé², M. Kanta¹, A. Traoré¹, M. Bathily¹, Y. Traoré², A. Guindo², DA. Diallo*¹¹ Hématologie, Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose, Bamako, Mali ; ² Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose, CRLD, Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose, CRLD, Bamako, Mali

Introduction. L'accident vasculaire cérébral est une complication aiguë fréquente chez l'enfant drépanocytaire. Il survient le plus souvent chez les sujets homozygotes présentant une vasculopathie cérébrale. Sa prise en charge et la prévention de la survenue d'un deuxième accident reposent essentiellement sur la transfusion sanguine. Dans le contexte d'insuffisance en produits sanguins de qualité, le recours à l'hydroxyurée comme alternative thérapeutique est discuté. Nous rapportons l'expérience d'un Centre spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose en Afrique sur l'utilisation de l'hydroxyurée en prévention d'un deuxième accident vasculaire cérébral (AVC).

Patients et méthodes. L'expérience porte sur une cohorte de 13 drépanocytaires homozygotes SS ayant un antécédent d'AVC et suivis sur une période de 5 ans sous un traitement par hydroxyurée. L'hydroxyurée a été prescrite à la dose initiale de 15 mg/kg/j associée à des transfusions au début, puis maintenue seule. Un hémogramme avec dosage du taux des réticulocytes était effectué à chaque consultation, le taux d'hémoglobine fœtale était dosé tous les six mois. Les effets indésirables du traitement étaient recherchés à chaque consultation de

suivi drépanocytaire. Un doppler transcrânien bi annuel a été réalisé chez patient.

Résultats. L'âge moyen des drépanocytaires était de 7 ± 3 ans. L'AVC était ischémique dans 100 % des cas. La dose maximale tolérée d'hydroxyurée a été de 30 mg/kg/j. Le taux d'hémoglobine moyen a augmenté de 1 g/dL par an les trois premières années, pour se stabiliser ensuite. Le taux d'hémoglobine fœtal moyen est passé de 7,3 à 21,9 %. Aucun cas de récurrence d'AVC n'a été observé dans le groupe sur la période de suivi. Les examens de doppler transcrânien de contrôle sont restés normaux. Les effets indésirables ont été principalement cutanés et muqueux.

Conclusion. Ce travail montre que l'administration de l'hydroxyurée pourrait être une alternative à la transfusion au long cours pour prévenir un second AVC chez le drépanocytaire dans des situations où l'accès à des transfusions sanguines de qualité est insuffisant. Un travail multicentrique portant sur une cohorte de grande taille mérite d'être conduit en Afrique.

17-21 Facteurs prédictifs de survenue de l'énurésie nocturne chez l'enfant drépanocytaire

N. Guirat-Dhouib*, M. Ben Khaled, M. Ouederni, S. Rekaya, R. Kouki, F. Mellouli, M. Bejaoui

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 5 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.

17-22 Observance des patients suivis pour un syndrome drépanocytaire majeurC. Bellin¹, T. Le Rhun¹, JF. Brasme², M. Gardembas Pain¹, I. Pellier², M. Hunault-Berger¹, C. Orvain*¹¹ Maladies du sang, CHU d'Angers, Angers ; ² Oncohématologie pédiatrique, CHU d'Angers, Angers

Introduction. La drépanocytose est une maladie chronique systémique qui peut provoquer à terme des atteintes multi-organes dont le dépistage nécessite un suivi régulier. Un défaut d'observance est régulièrement observé chez les patients atteints de maladie chronique : défaut d'adhésion aux traitements médicamenteux, aux règles hygiéno-diététiques mais aussi au suivi médical, c'est-à-dire manque de rigueur à honorer les rendez-vous médicaux et les examens paracliniques. La littérature est peu importante sur l'observance des rendez-vous médicaux des patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur (SDM) alors que les bénéfices du dépistage des complications spécifiques à cette maladie, notamment la vasculopathie cérébrale, sont prouvés. Nous évaluons ici l'observance des rendez-vous de consultation des patients atteints de SDM, et son association avec la survenue de complications, dans notre institution.

Patients et méthodes. L'ensemble des patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur ayant recours aux soins, en hospitalisation ou en consultation externe, dans notre institution entre janvier 2013 et mars 2018 ont été inclus. Les patients ont été identifiés selon le système de codage des actes médicaux de notre établissement. Les données cliniques ont été recueillies rétrospectivement à partir du dossier informatique afin de déterminer le nombre de consultations spécialisées en Hématologie Adulte ou Oncohématologie Pédiatrique auxquelles se sont rendus les patients et quels examens de suivi ont été réalisés.

Résultats. Entre 2013 et 2018, 111 patients ont été pris en charge pour un syndrome drépanocytaire majeur, dont 53 enfants et 58 adultes. La plupart des patients (64 %) avaient un syndrome drépanocytaire SS, 30 % étaient en cours de programme transfusionnel et 38 % recevaient un

traitement par hydroxycarbamide ou hydroxyurée. La grande majorité (84 %) des patients ont eu au moins une consultation spécialisée dans l'année. Néanmoins, les enfants sont suivis plus régulièrement que les adultes (91 % des enfants vs 78 % des adultes ont un suivi spécialisé, $p < 0,001$). Les enfants réalisent plus souvent les examens de dépistage recommandés par l'HAS (consultation ophtalmologique : 47 vs 26 %, échographie transthoracique : 49 vs 36 %, explorations fonctionnelles respiratoires : 83 vs 55 %, échographie abdominale : 67 vs 22 %, protéinurie/micro-albuminurie : 83 vs 63 %). Cependant, il n'existe pas de différence significative dans la survenue de complications entre enfants et adultes en dehors de la fréquence des crises vaso-occlusives (CVO) justifiant une hospitalisation qui est inférieure chez les enfants (0,6 vs 1,5 CVO/an, $p < 0,001$).

Conclusion. L'observance en termes de présence aux consultations est globalement bonne chez les patients atteints de SDM. Elle est supérieure pour les enfants, sous la responsabilité de leurs parents, que pour les adultes atteints de SDM. Cependant, des progrès restent à faire dans l'observance des examens de dépistage des complications chroniques, notamment chez les adultes. L'impact des associations de patients pourrait être important.

17-23 Conséquences des insertions-délétions ne modifiant pas la phase de lecture sur la structure de l'hémoglobine : exemple de l'hémoglobine Choisy

H. Wajcman¹, A. De Brevern², J. Riou³, C. Latouche³, MC. Marden⁴, S. Pissard^{3*}

¹ Université Paris Est Créteil, INSERM U955 Équipe 2, Créteil ; ² INTS, Institut national de la transfusion sanguine, Paris ; ³ Laboratoire de génétique, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ⁴ 2 laboratoire d'excellence GR-EX, 1 Inserm U955 équipe 2, Université Paris Est Créteil, Créteil

Introduction. Les appariements illégitimes entre gènes de globine favorisent l'apparition de délétions ou de duplications de blocs de séquences. Lorsqu'elles respectent le cadre de lecture, leurs conséquences sont variables. Les mutations de ce type les plus fréquemment retrouvées sont la délétion alpha + thalassémie α -3,7 et son contre type la triplification anti-3,7. À l'intérieur des gènes de globine le même type d'événement peut être décrit et nous avons mis en évidence un nouveau variant de ce groupe, l'Hb Choisy, trouvée sur le gène α 1. Il est la contrepartie exacte d'un variant délétionnel publié antérieurement, l'Hb J-Biskra [codons 51-58 (ou codons 52-59) (-24 pb) (-TCTGCCAGGTTAAGGGCCACGGC) ; HBA1 : c.157_180del (ou HBA2)] (1). Dans cette dernière, la séquence Ser-Ala-Gln-Val-Lys-Gly-His-Gly située entre les positions α 52 (E1) et α 59 (E8) est supprimée, tandis que dans l'Hb Choisy la même séquence (Ser-Ala-Gln-Val-Lys-Gly-His-Gly) est insérée en position α 52 (E1). Alors que l'Hb J-Biskra est instable, l'Hb Choisy semble être totalement asymptotique : elle a en effet été découverte de manière fortuite chez une patiente de 85 ans n'ayant aucune anomalie de NFS. Nous avons voulu comprendre la relation structure/fonction de ces deux variant et par homologie nous avons recherché d'autres exemples de ce type parmi les variants décrits dans la base de données « Hb Var » (2).

Patients et méthodes. Ce variant a été découvert chez une patiente de 85 ans hospitalisée pour la prise en charge d'une endocardite. Les examens hématologiques de la patiente, antérieurs à l'épisode infectieux, étaient normaux (Hb : 14.g/dL, VGM : 93 fL, TCMH : 29,6 pg). Un dosage de l'Hb A1c fait systématiquement a mis en évidence un variant non identifiable par les techniques protéiques usuelles (CE HPLC, isoélectrofocalisation, HPLC en phase inverse³). Son identification a été faite par séquençage Sanger et la modélisation moléculaire a été faite en utilisant les données cristallographiques de la PDB (IBZ1) et le logiciel « Modeler ».

Résultats. L'étude protéique a montré l'existence d'un variant de type alpha résultant de la duplication de la séquence de 24 nucléotides (Hb A1 (NM_00558,3) : c.157_180 dup). Sur le plan protéique l'événement duplique les aa 52 à 59. L'analyse de la séquence nucléotidique montre que le mutant résulte d'une recombinaison illégitime au niveau d'une séquence répétée de 8 nucléotides, phénomène comparable aux mécanismes produisant les traits thals α -3,7/anti-3,7 ou α -4,2/anti-4,2.

Conclusion. La fonction oxyphorique de la molécule d'Hb dépend de la structure protéique permettant la liaison de l'hème à la globine et en particulier à l'His E7 qui se trouve dans la séquence dupliquée. La modélisation moléculaire de la duplication montre que la séquence supplémentaire est située dans la région interhélicale C-E, et repoussée à l'extérieur du tétramère ne perturbant pas la liaison de l'hème. À l'inverse, dans Hb J-Biskra, cette His est délétée et remplacée sur le plan fonctionnel par l'His E1, ce qui perturbe la liaison et est sans doute la base de l'instabilité de l'Hb J-Biskra. La Comparaison des variants du même type retrouvés dans la base de données HbVar, montre que les modifications structurelles résultant d'insertions sont fréquemment moins dommageables que celles causées par les délétions.

17-24 Intérêt du traitement par hydroxycarbamide dans la bêta-thalassémie intermédiaire

N. Guirat-Dhouib*, M. Ben Khaled, M. Ouederni, S. Rekaya, R. Kouki, F. Mellouli, M. Bejaoui

Immunohématologie pédiatrique, centre national de greffe de moelle Osseuse de Tunis, Tunis, Tunisie

Introduction. La bêta-thalassémie intermédiaire également nommée forme non dépendante des transfusions sanguines est une entité assez complexe du fait de son polymorphisme clinico-biologique. L'hydroxycarbamide, par ses propriétés inhibitrices de l'érythropoïèse, est indiquée dans cette forme notamment en cas de manifestations hématopoiétiques extramédullaires. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité de ce traitement chez les patients atteints de bêta-thalassémie intermédiaire.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective enrôlant 4 patients suivis pour bêta-thalassémie homozygote. Nous avons défini comme bêta-thalassémie intermédiaire les patients ayant un taux d'hémoglobine spontanément au-dessus de 7 g/dL avec à l'électrophorèse de l'hémoglobine un taux d'hémoglobine fœtale majoritaire au-delà de l'âge de 12 mois. Pour chaque patient étaient étudiés : les antécédents familiaux, la consanguinité, le sexe, l'âge, l'âge au diagnostic, la notion de splénectomie, les besoins transfusionnels. Les taux moyens d'hémoglobine, de plaquettes, de PNN et l'étude génétique. La taille de la rate est évaluée en nombre de centimètres au-dessous du rebord costal gauche. Tous les malades ont bénéficié d'un traitement par hydroxycarbamide à la dose de 10 mg/kg/j pendant une durée moyenne de 11 ans (8-15).

Résultats. L'âge moyen de nos patients est de 22 ans (11-32), répartis en 3 garçons et une fille. Un malade avait bénéficié d'une splénectomie avant sa mise sous hydroxycarbamide. L'indication de ce traitement était une dysmorphie faciale en rapport avec l'expansion médullaire chez tous les patients et l'augmentation du volume de la rate chez deux patients. Ce traitement était administré à un âge moyen de 12 ans (3-23) et pendant une durée moyenne de 11 ans (9-14), permettant une régression moyenne de la taille de la rate de 4 centimètres (3-5 cm). Le bénéfice sur l'expansion médullaire était considérable chez trois patients après un délai moyen de 8 ans de traitement. Le taux d'hémoglobine a augmenté chez tous les patients. Aucune intolérance liée au traitement par hydroxycarbamide n'a été objectivée.

Conclusion. L'hydroxycarbamide est une alternative thérapeutique qui semble être intéressante au cours de la bêta-thalassémie intermédiaire. C'est un traitement peu onéreux et bien toléré avec de bons résultats en termes d'hyperplasie médullaire, d'érythropoïèse extramédullaire et de besoin transfusionnel.

17-25 Effet de l'hydroxyurée sur les propriétés pro-inflammatoires des microparticules plasmatiques dans la drépanocytose : une étude longitudinale

Y. Garnier¹, KC. Cita¹, S. Ferdinand¹, P. Connes², MD. Hardy-Dessources¹, L. Claudine³, N. Lemonne⁴, M. Etienne-Julan⁴, W. El Nemer³, M. Romana¹

¹ Hôpital Ricou, Inserm UMR S 1134, Pointe-à-Pitre ; ² Laboratoire crs ea647, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne ; ³ Inserm UMR S 1134, Institut national de la transfusion sanguine (INTS), Paris ; ⁴ Unité transversale de la drépanocytose, centre Guy Mèrault, Hôpital Ricou, Pointe-à-Pitre

Introduction. La drépanocytose est une hémoglobinopathie dont la manifestation caractéristique est la crise vaso-occlusive (CVO) douloureuse. Cette complication est perçue comme découlant de l'adhérence préalable de neutrophiles aux cellules endothéliales (CE) des veinules post-capillaires, causant le piégeage d'érythrocytes, l'obstruction de micro-vaisseaux sanguins, et *in fine* une ischémie. Nous avons récemment montré que l'hydroxyurée (HU), molécule connue pour diminuer la fréquence des CVO, modifiait la taille et la densité de la phosphatidylsérine externalisée de vésicules plasmatiques de 100 à 1 000 nm de diamètre appelées microparticules (MP). Par ailleurs nous avons observé que les MP de sujets SS induisaient une surexpression par les CE de la protéine d'adhérence ICAM-1, par rapport aux MP isolées de sujets sains. Dans la présente étude, nous avons comparé l'effet des MP sur le phénotype proadhésif des CE avant et après traitement à l'HU.

Patients et méthodes. Les MP plasmatiques provenaient de patients drépanocytaires SS suivis longitudinalement et prélevés avant le début du traitement à l'HU (MP HU = 0 m) ou 2 années après (MP HU = 24 m). Des CE transformées provenant de moelle osseuse humaine (TrHBMEC), ont été incubées pendant 4 h en présence (7 MP/cellule) ou en absence de MP (condition contrôle). Des neutrophiles isolés de patients drépanocytaires marqués par un anticorps couplé à un fluorochrome (anti-CD16-Alexa488), ont ensuite été incubés 30 minutes. Le niveau d'adhérence des neutrophiles a été évalué par microscopie à fluorescence et analysé via

le test de Wilcoxon ($n = 11$). De plus, les niveaux d'expression de protéines d'adhérence endothéliales dont ICAM-1, ont été évalués par cytométrie en flux après 2, 4 ou 20 h d'incubation avec les MP ($n = 15$), et ont été comparés par une ANOVA à 2 voies suivie du post-hoc de Sidak.

Résultats. Après 4 h d'incubation avec les MP, le pourcentage de CE positives pour ICAM-1 ainsi que leur intensité moyenne de fluorescence étaient significativement diminués ($p = 0,0442$ et $p = 0,0227$) après traitement à l'HU. Par ailleurs, nous avons observé par microscopie à fluorescence un niveau d'adhérence divisé par 2,8 avec des MP HU = 24 m, par rapport aux MP HU = 0 m ($p = 0,0010$).

Conclusion. Nos précédents résultats montraient que les MP de patients SS induisaient un phénotype endothélial pro-inflammatoire. La présente étude montre que le traitement par HU atténue significativement ce phénotype, avec une diminution de l'expression d'ICAM-1 par les CE ainsi que de l'adhérence des neutrophiles à ces dernières. Ces deux effets pourraient découler de la diminution induite par l'HU de l'exposition de la phosphatidylsérine des MP, laquelle semble faciliter leur liaison aux CE. Nos résultats suggèrent donc un nouveau mode d'action de l'HU basé sur les propriétés fonctionnelles des microparticules.

17-26 Polyglobulie familiale : une étude de l'hémoglobine par 3 techniques différentes s'impose

G. Feugray^{*1}, V. Bobee², V. Brunel³, P. Joly⁴, A. Lahary²

¹ Hématologie biologique, CHU-Hôpitaux de Rouen, Rouen ; ² Hématologie biologique, CHU Rouen, Rouen ; ³ Biochimie médicale, CHU-Hôpitaux de Rouen, Rouen ; ⁴ Unité de pathologie moléculaire du globule rouge, laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, Hôpital Édouard Herriot, Lyon

Introduction. La polyglobulie se définit par une augmentation de l'hémoglobine (Hb > 16,5 g/dL chez l'Homme, Hb > 16 g/dL chez la femme) ou de l'hématocrite (Hte > 49 % chez l'Homme, Hte > 48 % chez la femme). Si les causes de polyglobulie sont souvent connues, une polyglobulie inexpliquée doit faire l'objet d'une démarche diagnostique rigoureuse devant les diverses étiologies. Nous décrivons ici la mise en évidence d'un variant hyperaffin de l'hémoglobine pour l'oxygène, détectable uniquement sur une des trois techniques utilisées.

Patients et méthodes. Une patiente de 38 ans consulte au laboratoire pour une polyglobulie chronique modérée (Hb = 16,3 g/dL, Hte = 48%) non caractérisée. Une polyglobulie avait déjà été confirmée et explorée chez sa mère sans étiologie retrouvée. En particulier, une maladie de Vaquez avait été exclue (mutations JAK2 sur l'exon 14 et 12, CALR, MPL négatives). L'interrogatoire et l'examen clinique ne révèlent pas de causes acquises de polyglobulie : absence de cardiopathie, néphropathie, pneumopathie, apnée du sommeil ou tabagisme actif. Le dosage de l'EPO sérique normal élimine une cause centrale. L'antécédent familial oriente vers une polyglobulie constitutionnelle et une étude de l'hémoglobine est prescrite.

Résultats. Une étude de l'hémoglobine par isoélectrofocalisation et chromatographie liquide haute performance (HPLC, Variant II) ne révèlent aucune anomalie. En revanche, l'électrophorèse capillaire (CE, Capillarys) met en évidence un dédoublement du pic d'hémoglobine A suggérant la présence d'un variant de l'hémoglobine. Le séquençage du gène *HBB* par Sanger retrouve une mutation à l'état hétérozygote correspondant à l'hémoglobine Saint-Nazaire [$\beta 103$ (G5) Phe→Ile ; *HBB* : c.310T > A],

variant hyperaffin pour l'oxygène. Cette mutation sera par la suite retrouvée chez la mère de la patiente.

Conclusion. L'étude de l'hémoglobine ne doit pas être négligée lors de l'exploration d'une polyglobulie, notamment chez les sujets jeunes avec antécédents familiaux. Il est impératif d'associer plusieurs techniques séparatives de l'hémoglobine dans le diagnostic des hémoglobinopathies, notamment dans l'exploration des polyglobulies. Les profils doivent être analysés attentivement pour ne pas méconnaître une hémoglobine éluant partiellement avec l'Hb A. Certains de ces variants peuvent être sous-diagnostiqués, avec des conséquences cliniques variables. Pour cette patiente, devant l'absence de symptôme et la polyglobulie modérée, il n'a pas été proposé de saignée, une simple surveillance annuelle est programmée.

17-27 Les complications de la maladie de Cooley : étude rétrospective sur 15 cas

D. M'barki¹, M. Sassi^{*1}, L. Khefacha¹, S. Chouchene², S. Hammami³, M. Hassine², H. Babba¹

¹ Laboratoire de biologie, EPS Fattouma Bourguiba, Centre de Maternité et de Néonatalogie, Monastir, Tunisie ; ² laboratoire d'hématologie et banque du sang, CHU Fattouma Bourguiba Monastir, Monastir, Tunisie ; ³ Service de pédiatrie, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Introduction. La bêta-thalassémie majeure ou maladie de Cooley est l'une des hémoglobinopathies les plus fréquentes du bassin méditerranéen notamment en Tunisie. Elle nécessite des transfusions régulières à vie, et par conséquent un traitement chélateur de fer pour éviter la surcharge en fer. Malgré la mise en place de ce traitement, les patients bêta-thalassémiques majeurs développent inévitablement des complications liées d'une part à l'anémie et d'autre part à la surcharge en fer. Ce travail recense ces différentes complications et leur fréquence.

Patients et méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive, monocentrique au sein du service de pédiatrie, qui concerne les patients ayant une bêta-thalassémie majeure et les complications qu'ils ont développées.

Résultats. L'étude a été réalisée sur 15 patients avec un sex-ratio égal à 2. L'âge moyen était de 16 ± 8 ans. Ces patients recevaient une transfusion toutes les 3 à 12 semaines. L'observance thérapeutique a concerné 47 % des patients. Le traitement chélateur de fer a été initié à un âge moyen de 25 ± 12 mois : 53,3 % des patients prenaient du déférasirox (DFX). Pourtant l'observance de ce traitement n'a concerné que 26,66 % des sujets. Tous les patients ont développé une hémochromatose post-transfusionnelle.

Concernant les complications développées, le retard de croissance ainsi que la dysmorphie faciale ont concerné 46,66 % des patients. Les complications endocriniennes ont touché 6 patients (40 %). Les complications cardiaques, hépatiques, osseuses, et immuno-hématologiques ont été recensées chez 20 % des patients.

La greffe de la moelle osseuse n'a été pratiquée chez aucun des patients.

Conclusion. Cette étude montre l'importance primordiale de l'observance du traitement conventionnel dans l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Cooley. Par ailleurs, il est essentiel de rendre plus accessible la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui demeure le seul traitement curatif de cette hémoglobinopathie et de mettre en place un programme de prévention optimal.