

Échanges érythrocytaires chez les patients drépanocytaires

Exchange transfusion in sickle cell disease

Mariane de Montalembert

Service de pédiatrie générale,
hôpital Necker-Enfants Malades,
149 rue de Sèvres,
75015 Paris
<mariane.demontal@nck.aphp.fr>

Résumé. La drépanocytose associe une anémie hémolytique chronique et une hyperviscosité sanguine. La transfusion a pour but soit de corriger une aggravation de l'anémie chronique, soit d'apporter des hématies déformables afin de délivrer l'oxygène aux tissus anoxiés. Il importe de ne pas dépasser une valeur d'hématocrite autour de 35 % pour ne pas majorer excessivement la viscosité. L'association d'une saignée à une transfusion, procédure qui définit un échange transfusionnel, permet de diminuer le pourcentage d'HbS sans élever l'hématocrite. Un échange peut être effectué par voie manuelle, en remplaçant le sang total du malade par des concentrés érythrocytaires, ou à l'aide d'un séparateur de cellules, qui réinjecte au patient son propre plasma. Les procédures automatisées sont appelées érythrocytaphérèses. Les échanges transfusionnels peuvent être nécessaires en urgence, lors d'une occlusion vasculaire (accident vasculaire cérébral (AVC), syndrome thoracique aigu, défaillance viscérale brutale). Ils peuvent s'intégrer aussi dans des programmes mensuels. Les indications les plus fréquentes des programmes chroniques chez les enfants sont les vasculopathies cérébrales, les échanges pouvant être indiqués en prévention d'un premier AVC chez un enfant dont une ou des artères cérébrales ont un flux, mesuré par doppler trans-crânien, accéléré ; ils peuvent être aussi indiqués pour prévenir une récurrence chez un enfant ayant déjà fait un AVC. Les échanges mensuels sont plus fréquemment pratiqués chez les adultes pour prévenir des récurrences de crises douloureuses ou de syndromes thoraciques aigus, ou pour enrayer l'évolution d'une défaillance viscérale progressive. L'hydroxyurée est aussi parfois proposée dans ces indications, et il n'existe pas d'étude randomisant cette molécule à la transfusion chronique dans ce type d'indications. Les transfusions érythrocytaires peuvent être compliquées d'allo-immunisation dans les pays où les donneurs et les receveurs de sang sont d'origines ethniques différentes. Le risque résiduel de transmettre une infection virale a été très considérablement réduit dans les pays industrialisés. On dispose maintenant d'un nouveau chélateur du fer administrable par voie orale, le déférasirox. Enfin, une large proportion de patients régulièrement transfusés nécessitent l'insertion de chambres implantables, qui représentent un risque infectieux accru chez les malades drépanocytaires.

Mots clés : érythrocyte, drépanocytose, échange transfusionnel, transfusion

Abstract. Sickle cell anemia is characterized both by chronic anemia and blood hyperviscosity. Transfusion may be aimed either to correct an aggravation of anemia, or to provide deformable red blood cells able to deliver oxygen to ischemic tissues in case of vaso-occlusion. In this later setting, attention must be paid not raise hematocrit above 35 %, in order not to increase hyperviscosity. A way to decrease HbS level without raising hematocrit is to associate phlebotomy and transfusion, which defines exchange transfusion. It may be performed manually, exchanging patient's whole blood with packed red cells, or using a cell separator, with reinfusion of the patient's plasma. Exchange transfusion may be prescribed in emergency, after an acute vaso-occlusive event (stroke, acute chest syndrome, acute organ failure). The most frequent indication of chronic transfusion program in

children is the prevention of a cerebrovascular event, either of a recurrence after a first stroke, or of a first stroke in children with elevated velocities of arterial arteries on transcranial Doppler. In adults, indications of chronic transfusion are more frequently prevention of vaso-occlusive events (painful crises or acute chest syndromes), or progressive organ damages. In these conditions, hydroxyurea may also be discussed, given that there is no randomized trial allowing to determine which option is the best. Red blood cell allo-immunization represents a serious problem in countries where blood donors and recipients have different ethnic origins. The risk of transmitting viral infections has drastically decreased in developed countries. The burden of iron overload may be alleviated by the availability of a new oral chelator, deferasirox. Lastly, many patients undergoing chronic transfusions need insertion of central venous access devices, which represent an infectious risk especially in this population.

Key words: erythrocyte, sickle cell anemia, exchange transfusion, transfusion

La drépanocytose a deux conséquences majeures : l'anémie hémolytique et l'occlusion vasculaire. On a récemment modélisé les complications de la maladie selon un gradient dont un pôle réunirait les manifestations liées à l'hémolyse et au dysfonctionnement endothélial secondaire (où se rangeraient l'hypertension artérielle pulmonaire, le priapisme, l'ulcère de jambe, la vasculopathie cérébrale) et l'autre les manifestations liées à l'hyperviscosité (la douleur, la rétinopathie, les ostéonécroses) (*tableau 1*) [1-6]. L'anémie hémolytique induit une hypoxie tissulaire et diminue la biodisponibilité du NO via la libération dans le plasma d'hémoglobine (Hb) libre et d'arginase [4]. L'augmentation de sa concentration accélère la polymérisation intra-érythrocytaire de la désoxyhémoglobine S (désoxyHbS) [7], et de ce fait réduit la déformabilité érythrocytaire, augmente la viscosité sanguine totale et favorise l'occlusion des microvaisseaux. Chez un patient drépanocytaire à l'état basal, on peut penser que l'hémolyse et l'hyperviscosité se compensent relativement [8]. La distribution d'oxygène aux tissus est en effet fonction d'un écheveau complexe de variables : l'hématocrite, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (diminuée chez les patients drépanocytaires par l'augmentation du taux de 2,3-DPG), la pO_2 , le flux sanguin (lui-même diminué par l'hyperviscosité, la faible déformabilité des hématies et la vasoconstriction). Transfuser un patient drépanocytaire a des conséquences contradictoires : réduire le pourcentage d'HbS, ce qui améliore la déformabilité des hématies, et augmenter l'hématocrite, ce qui accroît la quantité de transporteur d'oxygène mais majore aussi la viscosité sanguine. La distribution d'oxygène aux tissus est réduite quand l'hématocrite est supérieur à 30-35 % [8].

Il existe, en pratique, deux types de situations : celles où la transfusion doit remonter le taux d'Hb à son niveau basal (anémie aiguë, aggravation de l'anémie chronique chez un patient insuffisant rénal...), et les situations d'occlusion vasculaire, où le but de la transfusion est d'apporter des hématies déformables, aptes à assurer la distribution d'oxygène dans

des régions hypoxiques, qu'elles le soient de façon aiguë (après la constitution d'un agglomérat d'hématies falciformes, adhérant aux leucocytes et aux plaquettes, responsable de la stase vasculaire) [9] ou chronique (du fait du rétrécissement de la lumière d'un vaisseau remanié par l'hyperplasie de son *intima*) [10]. L'idéal est alors de réduire le pourcentage d'HbS sans augmenter le taux d'Hb au-dessus de 10-11 g/dL. Ce but est atteint par un échange transfusionnel qui associe une saignée à une transfusion.

Principales indications

Elles sont le fait d'une expérience clinique importante et ancienne mais, avec pour seule exception la prévention des accidents vasculaires cérébraux [11], pas fondées sur des études randomisées.

Échange transfusionnel unique

En urgence

L'indication la plus incontestée est la survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique, dans l'espoir de limiter l'ischémie cérébrale. Cet événement grave atteint avec prédilection les enfants, et se présente usuellement comme une hémiplegie, accompagnée parfois de convulsions, d'aphasie, de troubles de la conscience. Son incidence était d'environ 600 pour 100 000 patients-années, aboutissant à une prévalence d'environ 10 % à 50 ans, avant l'instauration des programmes de prévention [2]. L'indication est plus débattue, mais largement retenue, dans les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques qui touchent essentiellement les jeunes adultes. L'expérience a fixé à 30 % le taux d'hémoglobine S que l'on souhaite obtenir en cas de complication neurologique, et l'échange sera répété si ce taux n'a pas été obtenu après la première procédure.

Les syndromes thoraciques aigus sont une autre indication fréquente. Ils sont définis par l'association d'un nouvel infiltrat à la radiographie pulmonaire avec consolidation d'au moins

Tableau 1
Principales publications corrélant les variations du taux d'hémoglobine et les complications de la drépanocytose

Manifestations liées à l'anémie	Manifestations liées à l'hyperviscosité
AVC [2]	Douleur [5]
Anomalie du Doppler transcrânien [3]	Rétinopathie [6]
HTAP [4]	Ostéonécrose de tête fémorale [6]
Priapisme [4]	
Ulcère de jambe [4]	

un segment, et d'au moins un des signes suivants : douleur thoracique, hyperthermie supérieure à 38,5 °C, tachypnée, sifflement respiratoire, toux [12]. Ici, l'indication est plus nuancée et on réalise souvent une transfusion simple initialement si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8-9 g/dL, en se gardant la possibilité de faire un échange secondairement en l'absence d'amélioration clinique. Il nous semble que c'est l'évolution clinique plus que le taux d'HbS qui indique la répétition ou non d'un échange, la corrélation entre le taux d'HbS et l'amélioration clinique étant imparfaite.

Les autres indications, moins fréquentes, faisant discuter la réalisation d'un échange transfusionnel en urgence sont listées dans le *tableau 2*. Elles sont fondées sur un consensus professionnel fort et de rares publications observationnelles. Il s'agit avant tout des défaillances multiviscérales [13] et des rares cholestases intra-hépatiques aiguës [14]. Le recours à l'échange transfusionnel en cas de priapisme ou de crise vaso-occlusive se limite maintenant aux situations d'échec des traitements médicamenteux : antalgiques et étiléfrine en cas de priapisme.

De façon programmée en préparation à une anesthésie

Enfin, le risque de complications post-opératoires, vaso-occlusives ou infectieuses, est élevé chez les patients drépanocytaires. La pratique des équipes spécialisées est de procéder à un échange transfusionnel préparatoire abaissant le taux d'HbS en dessous de 30 à 40 %, selon la longueur du

temps d'anesthésie. Une seule étude pédiatrique rétrospective a mentionné que certaines interventions brèves (telles qu'une circoncision ou une pose de drain trans-tympanique) ne nécessitaient pas de préparation transfusionnelle [15]. On n'a pas de données étayées chez l'adulte.

Il arrive qu'une transfusion simple soit effectuée dans des situations d'occlusion vasculaire sans majoration de l'anémie, où un échange serait en fait indiqué plutôt qu'une transfusion, parce que l'équipe soignante n'a pas la possibilité de pratiquer un échange transfusionnel. Le risque dans ce cas est de majorer la viscosité sanguine, avec un risque iatrogène notamment neurologique [16].

Programmes transfusionnels mensuels

Principales indications

Programmes de longue durée

Il s'agit avant tout de la prévention des AVC chez l'enfant, des crises douloureuses, des syndromes thoraciques aigus répétés et des insuffisances organiques chez l'adulte. Les principales indications sont listées dans le *tableau 2*. La seule indication où l'efficacité de ces programmes a été démontrée par une étude randomisée est la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les enfants ayant des vitesses des artères cérébrales accélérées au Doppler transcrânien (étude STOP publiée en 1998) [11]. L'étude randomisait la transfusion versus les soins standards (pénicilline et acide folique) chez les enfants ayant une moyenne des vitesses maximales

Tableau 2
Principales indications d'un échange transfusionnel

En urgence	Programme mensuel
Accident vasculaire cérébral (AVC)	Prévention primaire et secondaire d'AVC
Syndrome thoracique aigu (STA)	Crises douloureuses et STA si échec ou refus d'hydroxyurée
Défaillance viscérale (rein, foie, cœur...)	Défaillance viscérale (rein, foie, cœur...)
Cholestase intra-hépatique aiguë	HTAP
Crise douloureuse résistante aux antalgiques	
Thrombose de l'artère centrale de la rétine	
Vertige vestibulaire aigu	Programmes courts (ulcère de jambe, retard pubertaire, grossesse)
	Encadrement de greffes d'organe
(priapisme)	(priapisme)

d'une artère intracrânienne supérieure à 2 m/s, marqueur montré hautement prédictif du risque d'AVC [17]. Onze AVC survenaient dans le groupe standard, contre un dans le groupe transfusé ($p < 0,001$). Sept ans après, le même auteur a randomisé l'arrêt de la transfusion chez des enfants dépistés avec un Doppler anormal, transfusés au moins 30 mois, ayant normalisé leur Doppler transcârien sous transfusion, et ayant une angio-IRM cérébrale normale (étude STOP 2) [18]. L'étude a dû être arrêtée prématurément car un tiers des enfants randomisés vers un arrêt de transfusion a redéveloppé un Doppler pathologique, et deux ont fait un AVC, dans un délai moyen de $4,5 \pm 2,6$ mois après l'arrêt des transfusions.

La prévention primaire et secondaire des AVC est la principale indication des régimes transfusionnels mensuels chez les enfants drépanocytaires. Chez les adultes, la vasculopathie cérébrale est une indication moins fréquente. La grande majorité des échanges est pratiquée chez des patients souffrant de crises vaso-occlusives et/ou de syndromes thoraciques aigus répétés, ou présentant une insuffisance organique (insuffisance rénale, respiratoire, cardiaque, hépatique), essentiellement en cas d'échec ou de refus de l'hydroxyurée. Il n'y a pas d'étude prouvant l'efficacité de la transfusion dans ces indications chez l'adulte, alors que, chez l'enfant, dans l'étude STOP, une diminution significative de la fréquence des crises douloureuses et des syndromes thoraciques aigus a été observée chez ceux randomisés vers la transfusion en prévention d'un AVC par comparaison avec ceux sous traitement standard [19].

Enfin, on a récemment montré la fréquence et la gravité pronostique de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients drépanocytaires ; cette complication fait recommander un contrôle des taux d'hémoglobine totale et d'HbS par la mise en œuvre de transfusions ou d'échanges transfusionnels [20].

Programmes de courte durée (inférieure à un an)

La grossesse est une situation à risque, tant pour le bébé que pour la mère drépanocytaire. Un consensus existe sur l'intérêt de la transfusion systématique à partir de la 22^e semaine d'aménorrhée, voire dès la fin du premier trimestre chez les patientes ayant des antécédents les plus sévères ; en revanche, la ligne de conduite est moins claire chez les patientes peu ou pas symptomatiques [21].

Enfin, une greffe d'organe (rein, foie, cœur) est généralement encadrée par un programme d'échanges transfusionnels.

Seuil d'HbS

Il semble souhaitable de maintenir en permanence le taux d'HbS en dessous de 30 % chez les patients ayant un risque neurologique. En effet, les récurrences d'AVC sont rares (10 % au maximum) chez les patients ayant en permanence un pourcentage d'HbS inférieur à ce taux, alors qu'on a rapporté une augmentation de ce risque chez les patients pour lesquels le seuil maximal d'HbS était fixé à 50 % [22]. Dans

les autres indications, faute d'études et à partir de l'expérience clinique, le seuil d'HbS à respecter se situe entre 30 et 50 %.

Transfusion chronique versus hydroxyurée

Il n'existe aucune étude comparant la transfusion chronique à l'hydroxyurée dans ces indications. Le choix repose souvent sur la crainte des effets secondaires de l'un ou l'autre traitement, ou sur la disponibilité et la sécurité des produits sanguins. Il n'est pas rare que des programmes transfusionnels soient limités par le manque de disponibilité en produits sanguins immunologiquement adaptés (seuls 76 % des patients de l'étude STOP 2 [18] ont eu effectivement un taux d'HbS inférieur à 30 %). La difficulté de trouver des produits immunologiquement compatibles a encouragé des équipes américaines et belges à essayer de prévenir les récurrences d'AVC par l'administration d'hydroxyurée. Les auteurs américains ont reporté un taux de récurrence d'AVC de 10 % chez 20 enfants ayant eu un AVC, ayant été transfusés pendant une période médiane de 27 ± 23 mois, chez lesquels on a arrêté les transfusions et entrepris un traitement par hydroxyurée après une période de chevauchement entre l'hydroxyurée et les transfusions de 6 ± 3 mois [23].

Un seul événement neurologique (convulsions) au terme d'un suivi de 96 patients-années est décrit dans une série belge de 34 enfants à haut risque d'AVC du fait d'une vitesse au Doppler transcârien supérieure à 2 m/s [24]. Néanmoins, il existe de nombreuses publications d'AVC, parfois fatals, chez des patients drépanocytaire sous hydroxyurée [25], ce qui nous incite à recommander le traitement transfusionnel chaque fois qu'il est réalisable dans de bonnes conditions de sécurité chez les patients drépanocytaires à risque neurologique.

Modalités

Il existe de très nombreux protocoles d'échanges transfusionnels, et le choix est en fait bien souvent dicté par les possibilités locales.

Le volume à échanger est très variable selon qu'il s'agisse d'un échange en situation d'urgence (où généralement le patient a un taux d'HbS initial à 80-90 %) ou d'un échange s'intégrant dans un programme mensuel (où le taux d'HbS initial est d'environ 30 %). Dans la première situation, deux voies d'abord sont impérativement requises, et le volume à échanger est de 1,5 à 2 masses érythrocytaires, soit en général près de 40-50 mL/kg. Dans le deuxième cas, les volumes échangés sont de l'ordre de 15-20 mL/kg, et les protocoles utilisent une ou deux voies d'abord.

Les objectifs sont de diminuer le taux d'HbS sans augmenter le taux d'Hb au-dessus de 10-11 g/dL. Le sang soustrait ayant un hémocrite de 25-30 %, et les concentrés érythrocytaires avec solution de conservation délivrés par l'Établissement Français du Sang ayant un hémocrite de 50-70 %, il est clair que les apports doivent associer des solutés de

remplissage aux concentrés érythrocytaire pour ne pas augmenter l'hématocrite. Différents protocoles sont disponibles dans les différents centres de référence.

Les échanges peuvent être faits par voie manuelle ou utiliser une machine échangeuse de cellules (érythrocytaphérèse). Les échanges sur machine sont plus rapides et respectent l'isovolémie, ils sont donc plus confortables pour les patients. Ils contrôlent mieux l'hématocrite post-transfusionnel. Renvoyant son plasma au patient, ils n'induisent pas de déficits en facteurs de la coagulation dans les heures suivant l'échange, alors que c'est un inconvénient rapporté pour les échanges manuels (on conseille de ce fait un intervalle d'environ 48 heures entre un échange manuel et une intervention chirurgicale). Surtout, épurant des volumes sanguins plus importants que les volumes soustraits par voie manuelle, ils n'induisent pas de surcharge en fer, ce qui est un avantage majeur pour les patients soumis à des échanges chroniques [26, 27]. Leurs inconvénients sont leur coût (qu'il faut pondérer si on considère qu'ils évitent la chélation du fer), le manque de machines, et la nécessité que le patient ait au moins une voie d'abord de gros calibre, et une autre voie d'abord correcte. Il peut être nécessaire d'avoir à créer une fistule artérioveineuse. Les modèles actuels de chambres implantables ont un débit trop faible pour réaliser une érythrocytaphérèse, des modèles utilisables pour faire des échanges automatisés sont à l'étude.

Complications des échanges transfusionnels chroniques

Elles sont de quatre ordres : infectieuses, immunologiques, surcharge en fer, difficultés de voies d'abord.

Les complications infectieuses sont minimisées en France grâce à la systématisation du diagnostic génomique viral sur les dons de sang. On a estimé pour la période 2003-2005 que le risque le plus important était celui de transmettre une infection bactérienne (une infection bactérienne pour 125 000 produits sanguins). Les risques résiduels d'infections par les virus de l'hépatite B, le VIH et le virus de l'hépatite C sont respectivement de une infection sur 1,7 millions, 2,6 millions et 6,5 millions de dons du sang [28]. Cependant, de nombreux patients ont été transfusés avant l'instauration de ces mesures, ou ont été transfusés en Afrique, ce qui rend compte de la prévalence élevée du virus de l'hépatite C chez les drépanocytaires (ainsi, 10 % des patients drépanocytaires adultes aux États-Unis ont une sérologie positive pour l'hépatite C, près de 30 % d'entre eux ayant une atteinte hépatique [29]). Enfin, trois cas de transmission de l'agent du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par une transfusion ont été rapportés en Grande Bretagne.

L'allo-immunisation érythrocytaire est particulièrement fréquente chez les patients drépanocytaires, majoritairement d'origine afro-antillaise, alors que les donneurs de sang sont majoritairement d'origine caucasienne avec des distributions

des antigènes de groupe sanguin différentes. Ces difficultés peuvent devenir critiques pour les patients requérant des programmes de transfusion chronique [30, 31]. Il n'est pas exceptionnel que des programmes d'échanges transfusionnels motivés par exemple par une vasculopathie cérébrale ne puissent être appliqués par manque de produits sanguins compatibles.

La toxicité de la surcharge en fer a longtemps été sous-estimée dans la drépanocytose. En 2001, Ballas a montré que 23 % de sa cohorte de 371 patients drépanocytaires adultes avait une ferritinémie supérieure à 1 500 ng/mL [32]. Il est tout à fait probable que la surcharge en fer post-transfusionnelle aggrave les atteintes tissulaires, notamment hépatiques et cardiaques liées à l'hypoxémie chronique, voire à des infections par des virus des hépatites. La seule thérapeutique chélatrice disponible a longtemps été la déféroxamine (Desféral®), molécule efficace mais qui nécessite une administration par voie sous-cutanée 8 à 10 heures par nuit, environ 5 nuits par semaine. Le déférasirox (Exjade®) est disponible depuis peu. C'est un chélateur oral à prendre une fois par jour. Il a été étudié chez les patients thalassémiques et drépanocytaires dans des essais contrôlés versus la déféroxamine et a montré une efficacité comparable [33]. Il vient d'être autorisé chez les patients drépanocytaires dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions chroniques « lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté », ce qui, compte tenu de l'extrême pénibilité des traitements par déféroxamine ouvre largement la possibilité de le prescrire, sous réserve d'une prescription initiale hospitalière. La tolérance semble bonne, avec toutefois des épisodes de douleurs abdominales, diarrhées, nausées, rashes cutanés généralement bénins. Une question irrésolue est que 36 % des patients ont sous traitement une élévation de la créatininémie d'au moins 33 % par rapport à la valeur initiale. Deux pour cent des drépanocytaires ont augmenté leur créatininémie au-delà des valeurs normales, sachant que les critères de sélection avaient soigneusement exclu les patients susceptibles d'avoir une atteinte rénale préalable. La tolérance rénale reste donc à surveiller.

Enfin, les échanges transfusionnels chroniques requièrent des voies d'abord de qualité suffisante. Quand les veines périphériques ne permettent pas leur réalisation, trois types de procédures sont aujourd'hui effectuées : certains pratiquent des ponctions fémorales itératives, d'autres choisissent la création d'une fistule artérioveineuse, d'autres installent une chambre implantable. La création de fistules artérioveineuses permet la réalisation d'érythrocytaphérèses [34], mais impose la surveillance régulière du débit de la fistule. Les chambres implantables sont souvent plus esthétiques que les fistules mais sembleraient se compliquer plus fréquemment chez les patients drépanocytaires d'infection et de thrombose que chez ceux atteints d'autres pathologies [35, 36]. D'autre part, les chambres implantables actuellement disponibles en France permettent un débit trop faible pour réaliser une

érythraphérèse, mais une étude américaine rapporte la possibilité de faire des érythracrytaphérèses à l'aide du dispositif Cathlink 20 [37].

Conclusion

Les échanges transfusionnels sont un traitement important de la drépanocytose, ponctuels et d'intérêt vital dans certaines situations aiguës, chroniques et nécessaires pour préserver les fonctions cognitives et motrices chez les patients ayant une vasculopathie cérébrale, ou éviter les détériorations viscérales chez les patients pour lesquels l'hydroxyurée n'est pas utilisable. Environ 10 % des patients drépanocytaires sont redevables d'échanges transfusionnels chroniques. Or on répertorie aujourd'hui en France environ 8 000 à 10 000 patients drépanocytaires. Les établissements de soins et de transfusion ne sont pas encore organisés pour répondre à cette demande. Il devient indispensable de réfléchir aux stratégies permettant de trouver suffisamment de produits sanguins immunologiquement compatibles, et de temps de personnel médical et infirmier qualifié pour effectuer les procédures. Les estimations d'évolution démographique de la maladie drépanocytaire en France rendent cette réflexion de plus en plus urgente. ■

RÉFÉRENCES

1. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease : reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007 ; 21 : 37-47.
2. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease : rate and risk factors. *Blood* 1998 ; 91 : 288-94.
3. Bernaudin F, Verlhac S, Coic L, Lesprit E, Brugieres P, Reinert P. Long-term follow-up of pediatric sickle cell disease patients with abnormal high velocities on transcranial Doppler. *Pediatr Radiol* 2005 ; 35 : 242-8.
4. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor óth J, Morris CR, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood* 2006 ; 107 : 279-85.
5. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease. Rate and risk factors. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 11-6.
6. Steinberg MH, Rosenstock W, Coleman MB, et al. Effects of thalassemia and microcytosis on the hematologic and vasoocclusive severity of sickle cell anemia. *Blood* 1984 ; 63 : 1353-60.
7. Eaton WA, Hofrichter J. Sickle hemoglobin polymerization. *Adv Protein Chem* 1990 ; 40 : 63-279.
8. Schmalzer EA, Lee JO, Brown AK, Usami S, Chien S. Viscosity of mixtures of sickle and normal red cells at varying hematocrit levels. Implication for transfusion. *Transfusion* 1987 ; 27 : 228-33.
9. Turhan A, Weiss LA, Mohandas N, Collers BS, Frenette PS. Primary role for adherent leukocytes in sickle cell vascular occlusion : a new paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 3047-51.
10. Stockman JA, Nigro MA, Mishkin MM, Oski FA. Occlusion of large vessels in sickle-cell anemia. *N Engl J Med* 1972 ; 287 : 846-9.
11. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 5-11.
12. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome study group. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1165-85.
13. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome : a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med* 1994 ; 96 : 155-62.
14. Moreno JL, Baribwira C, Engohan E, Ngaka D, Depreville G. Cholestase intra-hépatique chez l'enfant drépanocytaire. *Ann Pediatr (Paris)* 1994 ; 41 : 210-4.
15. Griffin TC, Buchanan GR. Elective surgery in children with sickle cell disease without preoperative blood transfusion. *J Pediatr Surg* 1993 ; 28 : 681-5.
16. Rackoff WR, Ohene-Frempong K, Month S, Scott JP, Neahring B, Cohen AR. Neurologic events after partial exchange transfusion for priapism in sickle cell disease. *J Pediatr* 1992 ; 120 : 882-5.
17. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 605-10.
18. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2769-78.
19. Miller ST, Wright E, Abboud M, et al. Impact of chronic transfusion incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001 ; 139 : 785-9.
20. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease : new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2006 ; 129 : 449-64.
21. Berkane N, Stefanescu D, Haddad B, Mathieu E, Uzan S. Complications et prise en charge de la grossesse chez la femme drépanocytaire. In : Girot R, Bégué P, Galactéros F, eds. *La drépanocytose*. Paris : John Libbey Eurotext, 2003 : 237-46.
22. Cohen AR, Martin MB, Silber JH, Kim HC, Ohene-Frempong K, Schwartz E. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1992 ; 79 : 1657-71.
23. Ware RE, Zimmerman SA, Sylvestre PB, Mortier NA, Davis JS, Treem WR, Schultz WH. Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. *J Pediatr* 2004 ; 145 : 346-52.
24. Gulbis B, Haberman D, Dufour D, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events. The Belgian experience. *Blood* 2005 ; 105 : 2685-90.
25. Bakanay SM, Dainer A, Clai B, et al. Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. *Blood* 2005 ; 105 : 545-7.
26. Hilliard LM, Williams BF, Lounsbery AE, Howard TH. Erythrocytapheresis limits iron accumulation in chronically transfused sickle cell patients. *Am J Hematol* 1998 ; 59 : 28-35.
27. Singer ST, Quirolo K, Nishi K, Hackney-Stephens E, Evans C, Vichinsky EP. Erythrocytapheresis for chronically transfused children with sickle cell disease : an effective method for maintaining a low haemoglobin S level and reducing iron overload. *J Clin Apher* 1999 ; 14 : 122-5.

- 28.** Pillonel J, Laperche S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang homologues et risque résiduel en France entre 2003 et 2005. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 51 : 411-4.
- 29.** Vichinsky EP. Current issues with blood transfusions in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001 ; 38 : 14-22.
- 30.** Noizat-Pirenne F, Lee K, Pennec PY, *et al.* Rare RHCE phenotypes in black individuals of Afro-Caribbean origin : identification and transfusion safety. *Blood* 2002 ; 100 : 4223-31.
- 31.** Noizat-Pirenne F. Particularités immuno-hématologiques dans les populations africaines et antillaises. Implications transfusionnelles. *Transfus Clin Biol* 2003 ; 10 : 185-91.
- 32.** Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001 ; 38 : 30-6.
- 33.** Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, *et al.* A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of iron overload in sickle cell anemia. *Br J Haematol* 2007 ; 136 : 501-8.
- 34.** Hartwig D, Schlager F, Bucsky P, Kirchner H, Schlenke P. Successful long-term erythrocytapheresis therapy in a patient with symptomatic sickle-cell disease using an arterio-venous fistula. *Transf Med* 2002 ; 12 : 75-7.
- 35.** Jeng MR, Feusner J, Skibola C, Vichinsky E. Central venous catheter complications in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2002 ; 69 : 103-8.
- 36.** Zarrouk V, Habibi A, Zahar JR, *et al.* Bloodstream infection in adults with sickle-cell disease : association with venous catheters, *Staphylococcus aureus*, and bone-joint infection. *Medicine* 2006 ; 85 : 43-8.
- 37.** Raj A, Bertolone S, Bond S, Burnett D, Denker A. Cathlink 20 : a subcutaneous implanted central venous access device used in children with sickle cell disease on long-term erythrocytapheresis – a report of low complication rates. *Ped Blood Cancer* 2005 ; 44 : 669-72.