13

Perspectives thérapeutiques, cliniques et psychologiques dans les formes sévères de drépanocytose

F. BERNAUDIN, J. PRADÈRE*, O. TAÏEB,
T. ABBAL, M. CHAMPION, B. DUTRAY,
D. N'GABA, L. COÏC, D. BONNET, M.R. MORO

Nombreuses sont les familles d'enfants drépanocytaires qui ont entendu parler de la greffe de moelle osseuse comme permettant la « guérison ». Qui ne rêve pas d'être guéri ou de voir son enfant guéri ? Or, cette thérapie nécessite une technologie perfectionnée qui la met hors de portée de beaucoup de malades, notamment dans les pays qui n'ont ni les structures ni les moyens appropriés.

Nous proposons de faire le point sur les thérapies intensives destinées aux formes sévères de drépanocytose, et notamment sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que sur les perspectives cliniques. En lien avec une recherche pluridisciplinaire en cours sur les enfants et adolescents drépanocytaires greffés, les aspects psychologiques de la maladie et de la guérison sont également abordés.

* Auteur correspondant. Service de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent et Psychiatrie générale, CHU Avicenne (AP-HP), Université de Paris 13, Bobigny. *Adresse mail* : jerome.pradere@avc.ap-hop-paris.fr

Thérapeutiques intensives proposées aux formes sévères

La prise en charge de la drépanocytose a fondamentalement changé depuis ces 10 à 15 dernières années. Après les progrès concernant la prévention des infections pneumococciques par la pénicillothérapie préventive (Gaston *et al.*, 1986) et la vaccination sont survenus les progrès concernant l'utilisation de thérapeutiques intensives pour la prévention des complications dans les formes à expression sévère. On entend par formes sévères celles qui exposent à un risque d'accidents vasculaires cérébraux ou à de trop fréquentes crises vaso-occlusives ou syndromes thoraciques.

Les traitements intensifs à notre disposition en Occident sont les programmes transfusionnels au long cours, l'hydréa et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et nous verrons à quels patients elles s'adressent et à quel moment et si une extension aux pays moins favorisés est envisageable. La drépanocytose, première maladie monogénique à avoir été caractérisée dès 1949, n'a pourtant pas encore livré tous ses mystères concernant la variabilité de son expressivité clinique. Cette variabilité de la sévérité clinique dépend de nombreux facteurs polygéniques comme les génotypes des chaînes α et β par exemple (Nagel, 1991 ; Powars, 1991) et de facteurs environnementaux (carence en folates par exemple). Soucieux de ne pas proposer aux patients une thérapeutique plus risquée que la maladie elle-même, des efforts importants au cours des dernières années ont été fournis pour une meilleure détection des facteurs de risque. Cette appréciation de la sévérité est également indispensable pour un conseil génétique avisé.

Programme transfusionnel au long cours

Il est important de savoir qu'un programme transfusionnel mensuel bien mené visant à maintenir le taux d'hémoglobine S < 40 % permet la prévention totale des complications de la maladie drépanocytaire. Les obstacles d'un tel traitement sont le risque de contamination virale, celui de la surcharge en fer et celui de l'alloimmunisation (fabrication d'anticorps dirigés contre les antigènes de groupe sanguin). En Occident, le risque viral est extrêmement faible mais reste majeur par contre en Afrique où un tel traitement ne peut actuellement être envisagé. Le risque de surcharge en fer est indéniable et oblige, après 1 à 3 ans de programme transfusionnel, à recourir à un traitement chélateur extrêmement coûteux

et contraignant. Celui de l'alloimmunisation est important en Occident du fait de la disparité entre les antigènes érythrocytaires des donneurs pour la plupart caucasiens et ceux des receveurs d'origine africaine (Vichinsky *et al.*, 1990). Néanmoins, il reste exceptionnel d'être confronté à une impasse transfusionnelle dans nos pays, du moins chez les enfants. De tels programmes restent importants dans les formes sévères, en particulier dans celles avec vasculopathie cérébrale (Wayne *et al.*, 1993). Les problèmes d'abord veineux peuvent être souvent réglés grâce à l'utilisation de cathéters centraux (Port-a Cath).

Hydroxyurée (HU) : Hydréa

Nous disposons maintenant d'un recul de 10 ans d'expérience dans la drépanocytose (Charache *et al.*, 1995, de Montalembert *et al.*, 1997) et cela fait partie des progrès majeurs accomplis dans la prise en charge de cette pathologie. Ce traitement oral agit dans la drépanocytose en stimulant de nouveau la fabrication de l'hémoglobine F (fœtale), dont la présence dans le globule rouge a pour effet de diminuer très activement la polymérisation de l'hémoglobine S : l'hémolyse est diminuée, l'anémie améliorée. Il s'y associe une diminution des leucocytes et des plaquettes, bénéfique pour la circulation sanguine. La réduction du nombre de crises vaso-occlusives, de syndromes thoraciques et des besoins transfusionnels est significative (Charache *et al.*, 1995). L'état de santé de la plupart des patients est amélioré (de Montalembert *et al.*, 1997). Sa bonne tolérance à court et moyen terme est certaine, mais il persiste quelques doutes quant à son innocuité à très long terme chez l'enfant (de Montalembert et Davies, 2001). Ce traitement reste réservé aux patients faisant de nombreuses crises vaso-occlusives (> 3/an et/ou syndromes thoraciques ou dont l'anémie est très sévère < 7 g). Le résultat est extrêmement variable d'un patient à l'autre, certains ayant la vie réellement transformée favorablement avec le plus souvent des taux d'hémoglobine F > 25 %, tandis que d'autres sont simplement améliorés et d'autres, heureusement rares, n'en tirent aucun bénéfice. Ce traitement doit être réservé en principe aux enfants de plus de 4 ans et est en tout cas contre-indiqué avant l'âge de 2 ans. Son utilisation en Afrique est tout à fait envisageable moyennant une surveillance clinique et sanguine.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

La greffe de moelle osseuse, ou greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), est le seul traitement potentiellement curateur, permettant d'espérer le remplacement pour la vie de toutes les cellules hématopoïétiques par celles du donneur. A ce jour, près de 200 greffes ont été réalisées dans le monde dont 69 en France à partir d'un donneur familial HLA identique de la fratrie AA ou AS (Vermylen *et al.*, 1988 ; Walters *et al.*, 1996 ; Bernaudin *et al.*, 1999 et 2002a). Dans une fratrie, la chance d'être identique est de 25 % pour chaque frère ou sœur. Le greffon peut être soit la moelle osseuse recueillie par ponction sous anesthésie générale, soit le sang placentaire (Locatelli F. *et al.*, 2002). Ce traitement lourd, proposé en France depuis 1988, nécessitant une hospitalisation de 6 semaines en moyenne et un suivi étroit d'une année, a permis l'obtention d'un taux global de guérison de 85 % (90 % chez ceux de moins de 15 ans) avec un risque vital de 9 % en rapport principalement avec l'éventuelle réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et un risque global de rejet (retour à la maladie antérieure) de 5 %. Il est très encourageant de noter que les résultats se sont améliorés avec le temps, puisque le risque actuel de rejets n'est plus que de 2 % et qu'il n'y a pas eu aucun décès au cours des 30 dernières greffes (Bernaudin *et al.*, 2002a).

Perspectives

Cliniques

Les perspectives cliniques reposent sur la détection précoce des patients à risque et la mise en route des thérapeutiques intensives chez les patients sélectionnés à haut risque. Des progrès considérables ont été ainsi réalisés grâce à l'usage du doppler transcrânien. Cette technique relativement peu coûteuse permet la détection des cas de vasculopathie cérébrale avant la survenue des complications à type d'accidents vasculaires cérébraux responsables de séquelles motrices et cognitives (Verlhac *et al.*, 1995). La vasculopathie des grosses artères cérébrales concerne 10 % des enfants atteints de drépanocytose SS. La mise en route d'un programme transfusionnel suivi éventuellement de transplantation permet la prévention de tels accidents vasculaires cérébraux (Bernaudin

et al., 2002b). Plusieurs expériences récentes relatent la valeur pronostique de données simples à recueillir telles que : l'âge de survenue de la première crise vaso-occlusive, les taux basaux d'hémoglobine et de globules blancs ainsi que du volume globulaire moyen des globules rouges (Miller *et al.*, 2000 ; Bernaudin *et al.*, 2002b) recueillis vers l'âge de 2 ans. L'anémie majeure < 7 g est un facteur significatif de risque de décès précoce (Platt *et al.*, 1994), de survenue d'accident vasculaire cérébral (Ohene-Frempong *et al.*, 1998), de déficience cognitive (Bernaudin *et al.*, 2000) et devrait donc justifier à l'avenir la mise en route de mesures spécifiques. Ainsi, dès les 3 premières années de vie, on peut estimer la sévérité potentielle de la maladie, mieux informer les parents pour le conseil génétique et proposer en Occident un processus de congélation des sangs de cordon de la fratrie à venir, s'inscrivant ainsi dans un processus d'amélioration, voire de guérison à venir...

Thérapeutiques

Sur le plan thérapeutique, des perspectives s'ouvrent avec la prévention de l'alloimmunisation, l'utilisation de « sang artificiel », de nouvelles molécules diminuant le risque de polymérisation de l'hémoglobine S. En ce qui concerne la transplantation, il est possible d'espérer l'apparition de techniques diminuant le risque de réaction du greffon contre l'hôte sans augmenter celui de rejet. C'est dans cette optique que s'inscrit la greffe de sang placentaire avec laquelle le risque de réaction du greffon contre l'hôte est significativement moindre (Rocha *et al.*, 2000) rendant ainsi envisageable son extension à des greffes non apparentées (sangs placentaires issus des banques mondiales). Cependant ce type de greffe, avec sa durée d'aplasie prolongée de 28 jours en moyenne, ne reste envisageable qu'en Occident. L'utilisation de conditionnements non myéloablatifs réduisant considérablement la durée d'aplasie semblait intéressante pour son extension éventuelle, mais n'a pas jusqu'à maintenant montré son efficacité du fait de la survenue précoce de rejets (Iannone *et al.*, 2002).

Enfin, la thérapie génique, non encore accessible pour les patients dans cette indication pour le moment, vient de faire une avancée fondamentale (Pawliuk *et al.*, 2001) chez la souris, en intégrant (mais avec des vecteurs rétroviraux) dans les érythroblastes un gène codant pour une β-globine humaine modifiée « antidrépanocytaire » et inhibant suffisamment la polymérisation de l'HbS. Un tel traitement nécessite cependant le recours à un traitement myéloablatif similaire à celui des

allogreffes et ne permet pas encore d'espérer une réelle guérison mais seulement une amélioration très significative.

En Occident, le diagnostic anténatal par amniocentèse ou par ponction trophoblastique (plus précoce) est possible et ouvre le droit de recourir à l'interruption de grossesse. Un diagnostic pré-implantatoire (de Rycke *et al.*, 2001) permettant une sélection des embryons non atteints (en France, ceci est possible seulement pour les couples éprouvés par plusieurs interruptions thérapeutiques de grossesse) et, dans certains pays, éventuellement HLA compatibles avec l'enfant malade, est devenu envisageable.

Dès la naissance d'un bébé drépanocytaire, le rôle du médecin est de favoriser son « investissement » par les parents comme un enfant ayant un « avenir » et d'informer les parents que les traitements seront toujours discutés avec eux et adaptés en fonction des critères de sévérité observés ou non chez leur enfant. Ainsi, la perspective thérapeutique d'un enfant drépanocytaire dépendra de nombreux paramètres familiaux : l'âge des parents, l'existence d'une fratrie, leurs souhaits d'une fratrie à venir, leurs conceptions éthiques ou religieuses. De même qu'il faut apprendre à gérer un handicap, il faut savoir gérer une « guérison ».

Maladie et guérison : perspectives psychologiques

L'allogreffe de CSH : problématique du don et aspects législatifs

Le développement des transplantations d'organes a entraîné l'utilisation du terme de don pour définir l'échange d'organes ou de tissus entre deux individus, l'un appelé « donneur » et l'autre « receveur ». Le développement des greffes a imposé l'élaboration progressive d'un cadre juridique appréhendant et légitimant le prélèvement d'organes comme un don pour éviter toute commercialisation d'éléments du corps humain. Les greffes ont donc été rattachées très rapidement à la problématique classique du don (Carvais et Sasportes, 2000). Le don d'organes a un statut tout à fait singulier dans la société. Il s'apparente, tout d'abord, à une source renouvelée de vie face à la mort (Consoli et Baudin, 1994). Ensuite, il oblige à se représenter un corps dont le morcellement devient envisageable (Le Breton, 1993). Enfin, il fait passer le corps de l'espace privé à l'espace public (Waissman, 2001). Les pratiques de la transplantation doivent donc s'harmoniser avec la conception que les sociétés

se font du rapport entre les vivants, d'une part, et les vivants et les morts, d'autre part (Moulin, 1996).

La problématique du don de moelle osseuse présente deux particularités par rapport à celle du don des autres organes, d'une part, parce que les donneurs sont vivants et, d'autre part, parce que les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont régénérables (Taïeb *et al.*, 2002a). Deux types de don de moelle osseuse doivent être aussi distingués :

- le donneur peut être apparenté au receveur et c'est, le plus souvent, un frère ou une sœur compatible sur le plan immunologique. La greffe implique alors les liens de parenté et de sang ;
- le donneur peut aussi être non apparenté. L'univers de la parenté n'est plus concerné par l'échange et l'anonymat écarte toute possibilité de rencontre entre le donneur et le receveur.

Un cadre juridique a été progressivement élaboré, dans la plupart des pays, appréhendant le prélèvement d'organes comme un don. En France, depuis la loi Caillavet en 1976, trois lois dites de bioéthique ont été promulguées en 1994. La loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 considère la moelle osseuse comme un organe et fixe les dispositions relatives aux dons d'organes à partir de donneurs vivants : le consentement doit être libre et éclairé et le don doit être ratifié devant un magistrat. La loi fixe aussi les conditions de prélèvement de moelle osseuse lorsque le donneur est mineur, la moelle osseuse étant le seul organe qu'un mineur peut donner et ce uniquement pour un membre de la fratrie. Le consentement des deux titulaires de l'autorité parentale ou du représentant légal doit être exprimé devant un magistrat. Un comité de trois experts indépendants doit ensuite autoriser le prélèvement après avoir procédé à l'audition du mineur.

Les aspects psychologiques de l'allogreffe de CSH

La greffe de moelle osseuse avec donneur apparenté est un modèle exceptionnel pour étudier les répercussions secondaires à l'intrusion d'une réalité externe biologique (typage HLA de la fratrie, choix du donneur, don et greffe) dans la réalité et la fantasmatique familiales (Alby, 1990). L'entrée d'un frère ou d'une sœur du patient dans le processus thérapeutique bouleverse les liens fraternels et les repères identificatoires de chacun des membres de la famille, aussi bien ceux des parents que ceux des frères et sœurs, avec une place particulière pour le donneur (Taïeb *et al.*, 2002a). Des troubles psychopathologiques (principalement des troubles de l'adaptation, anxieux, dépressifs ou des

conduites) ont été décrits chez l'adulte et chez l'enfant après une allogreffe soit au cours de l'hospitalisation, soit d'apparition plus tardive (Neitzert *et al.*, 1998). Chez l'enfant, des études ont montré que les troubles psychopathologiques qui pouvaient survenir après allogreffe étaient, en partie, dépendants de la qualité du fonctionnement familial. Le modèle du stress post-traumatique a été aussi utilisé pour comprendre l'impact de l'allogreffe. Des symptômes de stress aigu ou de stress post-traumatique ont été retrouvés chez des enfants après allogreffe et aussi chez les frères et sœurs d'enfants greffés, qu'ils aient été donneurs ou non (Taïeb *et al.*, 2002b).

Les aspects psychologiques de la drépanocytose

Toute maladie somatique crée une « épreuve d'actualité » qui bouleverse et remanie l'organisation du sujet dans ses rapports à sa psyché, à son corps, à l'autre et au monde (Fine, 1994). Chez l'enfant, la maladie interfère avec les étapes du développement et a un effet traumatique sur le processus de développement de l'enfant lui-même et sur sa famille, à la fois direct mais aussi indirect, s'inscrivant dans un après-coup souvent transgénérationnel. Les réactions psychologiques de l'enfant et de sa famille face à la maladie sont donc nombreuses et doivent être prises en considération pour éviter la structuration de troubles psychopathologiques pouvant alors évoluer pour leur propre compte. Elles sont évidemment différentes en fonction de l'âge de l'enfant (Gutton, 1985 ; Golse, 1990).

La drépanocytose, maladie chronique, héréditaire, souvent invalidante et douloureuse avec une expression symptomatique à début précoce, polymorphe, pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel et parfois vital, accompagne l'enfant dans toutes ses phases de développement. Le retentissement psychologique transgénérationnel familial est accentué par le mode de transmission de la drépanocytose. Les aspects transculturels sont aussi importants, la maladie concernant, en France, le plus souvent des patients d'origine antillaise ou africaine. Différentes études ont évalué l'impact psychosocial individuel et familial de la drépanocytose selon plusieurs axes. Parmi eux, les troubles psychopathologiques, les stratégies d'adaptation par rapport à la douleur, les aspects culturels, la compliance aux traitements et l'utilisation des systèmes de soins ont été particulièrement étudiés (revues générales de Midence *et al.*, 1993 ; Kinney et Ware, 1996 ; Alao et Cooley, 2001).

Recherche : un modèle exemplaire d'étude des processus de guérison[1]

L'allogreffe de CSH dans la drépanocytose permet dans la majorité des cas une « guérison » clinique c'est-à-dire la disparition des crises douloureuses et la stabilisation des lésions viscérales préexistantes à la greffe, voire dans certains cas une amélioration de certaines d'entre elles. Cette situation clinique exemplaire doit encourager une réflexion autour de la guérison. Selon Pontalis (1978), « le champ des pratiques sociales qu'intéresse l'idée de guérison est indéfini. La médecine est loin de le délimiter ». Dans la guérison, il y a un élément de subjectivité qui est la référence à l'évaluation du patient pouvant s'opposer au point de vue objectif du médecin visant la guérison dans l'axe d'un traitement validé par l'enquête statistique de ses résultats (Canguilhem, 1978).

La drépanocytose étant une maladie chronique avec des manifestations cliniques très précoces, la guérison ne peut pas être comprise comme un retour à l'état antérieur et comme la fin d'une perturbation transitoire, comme elle est parfois rapidement interprétée de façon erronée dans d'autres maladies. Il faut rappeler, avec Canguilhem (1966), qu'« aucune guérison n'est retour à l'innocence biologique ». La guérison ne peut pas s'envisager « au sens traditionnel de fin et de recommencement » et « la santé d'après la guérison n'est pas la santé antérieure » (Canguilhem, 1978). La guérison est donc un réaménagement identitaire majeur pouvant entraîner parfois des difficultés psychiques secondaires à de nombreux facteurs comme la perte de l'identité de malade, à la nécessaire réorganisation des interactions familiales, à la confrontation à la réalité externe, à la progressive disparition de l'étayage de l'équipe

1. Il s'agit d'une recherche pluridisciplinaire sous la direction du Pr M. R. Moro, Service de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent et Psychiatrie générale, CHU Avicenne (AP-HP), Université de Paris 13, Bobigny. Cette recherche reçoit un financement de l'Établissement français des Greffes dans le cadre de l'appel d'offres « Recherche et greffes 2001 ».
Les investigateurs sont :
- D. Bonnet, anthropologue, Institut de recherche pour le développement, Paris.
- T. Abbal, Dr B. Dutray, D. N'Gaba, Dr J. Pradère, Dr O. Taïeb, Service de Psychopathologie, CHU Avicenne (AP-HP), Bobigny.
- Dr F. Bernaudin, Service de Pédiatrie, Hôpital Intercommunal de Créteil et Hôpital Saint-Louis, Paris.
- Dr M. Champion, Secteur de Psychiatrie Infanto-juvénile 9e & 10e arrondissements, Paris.
- les hématologues et/ou pédiatres et leurs équipes des hôpitaux suivants : Intercommunal de Créteil (Dr L. Coïc), Saint-Louis (F. Topall-Rabanes, Pr E. Glukman), Pitié (Dr N. Dhedin, Pr J.-P. Vernant), Necker (Dr M. de Montalembert, Pr A. Fischer), Henri Mondor (Dr M. Kuentz).
- Dr M. Flament, unité CNRS UMR 7593, Hôpital de la Salpêtrière, Paris.
- Dr V. Lévy, Pr S. Chevret, Département de Biostatistique, Hôpital Saint-Louis, Paris.

soignante et de l'enveloppe constituée par l'ensemble du système de soins. Le statut de « survivant » ou de « guéri » peut engendrer des idées de culpabilité ou de dette par rapport au groupe de pairs ou à des membres de la famille toujours malades.

L'ensemble de ces enjeux nécessite donc d'être étudié de façon pluridisciplinaire pour mettre en place des stratégies de prise en charge prenant en considération l'ensemble de ces différents niveaux qui interagissent entre eux pour aboutir à la guérison, sachant que parfois ils se potentialisent et d'autres fois s'inhibent mutuellement (Pradère et Taïeb, 2003).

L'hypothèse principale de la recherche est que la guérison clinique d'un enfant ou d'un adolescent drépanocytaire par allogreffe de CSH est à la fois un acte spectaculaire et complexe qui se définit par quatre dimensions nécessairement liées : somatique, psychologique (individuelle et familiale), culturelle et sociale. Pour qu'il y ait une véritable guérison tant du point de vue du patient, de sa famille que de son médecin, ces différents niveaux doivent être considérés en même temps car ils conditionnent la possibilité même de guérison dans le temps. Les décompensations psychiques décrites chez certains enfants « guéris » s'expliqueraient alors par une non-intégration de ces quatre dimensions dans la prise en charge de ces patients. La mise en place d'un dispositif de soins tenant compte de ces différents niveaux devrait alors être envisagée.

Des entretiens individuels et familiaux sont proposés à l'ensemble des patients drépanocytaires greffés (avec au moins un an de recul par rapport à la greffe) depuis 1988 en France et à leur famille, pour décrire et identifier les actes, les acteurs et le contexte de l'allogreffe, pour étudier les impacts psychologiques transculturels et anthropologiques de l'allogreffe (en employant la méthode complémentariste, définie par Devereux [1972] et développée par Moro [1994, 1998]) et pour analyser les processus de guérison du point de vue du patient, de sa famille et des équipes soignantes. Les premières parties de ces entretiens sont semi-structurées, les secondes comprennent des instruments diagnostiques structurés, des échelles d'anxiété, de dépression et de symptômes de stress post-traumatique. L'entretien individuel explore : l'expérience subjective et les représentations de la drépanocytose, le vécu de la greffe, les changements depuis la greffe, les liens avec le donneur, les relations avec le système de soins et les représentations de la guérison. L'entretien familial explore le fonctionnement familial, l'impact de la greffe, la place de la fratrie et du donneur, la place de la famille dans le groupe culturel (notamment les liens avec le pays d'origine, les théories étiologiques et

les actes thérapeutiques traditionnels) et les représentations de la guérison de l'enfant.

Les résultats de cette recherche-action-formation permettront la mise en place de prises en charge individuelles et familiales appropriées pour les patients drépanocytaires pour lesquels une greffe est envisagée. Les conséquences attendues sont donc à la fois curatives et préventives pour que les facteurs psychiques et culturels favorisent la véritable guérison et n'en soient plus un obstacle. Ils permettront aussi d'envisager une étude où seront inclus des enfants drépanocytaires en attente de greffe.

Cette étude pourra aussi servir de modèle pour réfléchir aux conséquences psychologiques de la greffe de CSH (dont celles issues de sang placentaire) chez l'enfant et chez l'adolescent dans d'autres maladies.

Bibliographie

ALAO A.O., COOLEY E., 2001, « Depression and sickle cell disease », *Harvard Rev Psychiatry*, 9 : 169-77.

ALBY N., 1990, « Problèmes psychologiques et psychiatriques posés par la greffe de moelle osseuse », *Ann Med Psychol*, 148 : 78-81.

BERNAUDIN F., 1999, « Résultats et indications de la greffe dans la drépanocytose », *Pathol Biol*, 47 (1) : 59-64.

BERNAUDIN F., VERLHAC S., FRÉARD F. *et al.*, 2000, « A multicenter prospective study of children with sickle cell disease : radiographic and psychometric correlation PHRC 95 », *J Child Neurol*, 15 : 333-343.

BERNAUDIN F., VERNANT J.P., VILMER E. *et al.*, 2002a, « Results of myeloablative allogenic stem cell transplant (SCT) for severe sickle cell disease (SCD) in France », *Blood*, 100 (11), abstract 4 : 5a.

BERNAUDIN F., BARRETTE S., COÏC L. *et al.*, 2002b, « Baseline Laboratory Parameters and Risk Factors of Severity in Sickle Cell Disease », *Blood*, 100 (11), abstract 1765 : 455a.

CANGUILHEM G., 1966, *Le normal et le pathologique*, Paris, PUF.

— 1978, « Une pédagogie de la guérison est-elle possible ? », in L'idée de la guérison, *Nouvelle Revue de Psychanalyse*, 17 : 13-26.

CARVAIS R., SASPORTES M. (éds), 2000, *La greffe humaine. (In)certitudes éthiques : du don de soi à la tolérance de l'autre*, Paris, PUF.

CHARACHE S., TERRIN M.L., MOORE R.D. *et al.*, 1995, « Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia », *N Engl J Med*, 332 (20) : 1317-22.

CONSOLI S.M., BAUDIN M.L., 1994, « Vivre avec l'organe d'un autre : fiction, fantasmes et réalités... », *Psychol Méd*, 26 (suppl. 2) : 102-110.

DEVEREUX G., 1984, *Ethnopsychanalyse complémentariste* (1972), Paris, Flammarion ; réédition.

FINE A., 1994, « La maladie organique et ses remaniements psychiques », *Rev Fr Psychosomatique*, 5 : 65-81.

GASTON M.H., VERTER J.I., WOODS G. *et al.*, 1986, « Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia », *N Engl J Med*, 314 : 1593-1599.

GOLSE B., 1990, « Dépendance et autonomie de l'enfant atteint de maladie chronique (par rapport aux symptômes, aux médicaments et aux soignants) », *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 38 : 289-96.

GUTTON P., 1985, « La maladie, tâche aveugle », *Adolescence*, 3 : 177-224.

IANNONE R., CASELLA J.F., FUCHS E.J. *et al.*, 2002, « Failure of a minimally toxic non-myeloablative regimen to establish stable donor engraftment after transplantation for sickle cell anemia and b-thalassemia », *Blood*, 100 (11), abstract 161 : 46a.

KINNEY T.R., WARE R.E., 1996, « The adolescent with sickle cell anemia », *Hematol Oncol Clin N Am*, 10 : 1255-1264.

LE BRETON D., 1993, *La chair à vif. Usages médicaux et mondains du corps humain*, Paris, A. M. Métailié.

LOCATELLI F., ROCHA V., REED W. *et al.*, 2002, « Related umbilical cord blood transplant in patients with Thalassemia and Sickle Cell Disease », *Blood*, 7 : S0006-4971.

MIDENCE K., FUGGLE P., DAVIES S.C., 1993, « Psychosocial aspects of sickle cell disease in childhood and adolescence : a review », *Br J Clin Psychol*, 32 : 271-280.

MILLER S.T., SLEEPER L.A., PEGELOW C.H. *et al.*, 2000, « Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease », *N Engl J Med*, 342 (2) : 83-89.

DE MONTALEMBERT M., BELLOY M., BERNAUDIN F. *et al.*, 1997, « Three-year follow-up of hydroxyurea treatment in severely ill children with sickle cell disease. The French Study Group on Sickle Cell Disease », *J Pediatr Hematol Oncol*, 19 (4) : 313-318.

DE MONTALEMBERT M., DAVIES S.C., 2001, « Is hydroxyurea leukemogenic in children with sickle cell disease ? », *Blood*, 98 (9) : 2878-2879.

MORO M.R., 1994, *Parents en exil. Psychopathologie et migrations*, Paris, PUF ; 3e éd. 2002.

— 1998, *Psychothérapie transculturelle des enfants et des adolescents*, Paris, Dunod ; réédition 2000.

MOULIN A.M., 1995, « La crise éthique de la transplantation d'organes. A la recherche de la compatibilité culturelle », *Diogène*, 172 : 76-96.

NAGEL R.L., 1991, « Severity, pathobiology, epistatic effects and genetic markers in sickle cell anemia », *Seminars in hematology*, 28 (3) : 180-201.

NEITZERT C.S., RITVO P., DANCEY J. *et al.*, 1998, « The psychosocial impact of bone marrow transplantation : a review of the literature », *Bone Marrow Transplant*, 22 : 409-22.

OHENE-FREMPONG K., WEINER S.J., SLEEPER L.A. *et al.*, 1998, « Cerebrovascular accidents in sickle cell disease : rates and risk factors », *Blood*, 91 (1) : 288-294.

PAWLIUK R., WESTERMAN K.A., FABRY M.E. *et al.*, 2001, « Correction of SCD in transgenic mouse models by gene therapy », *Science*, 294 : 2368-2371.

PLATT O.S., BRAMBILLA D.J., ROSSE W.F. *et al.*, 1994, « Mortality In Sickle Cell Disease. Life Expectancy and Risk Factors for Early Death », *N Eng J Med*, 330 (23) : 1639-1644.

PONTALIS J.B., 1978, « Une idée incurable », in L'idée de la guérison, *Nouvelle Revue de Psychanalyse*, 17 : 5-12.

POWARS D.R., 1991, « Sickle cell anemia : βs-gene-cluster haplotypes as prognostic indicators of vital organ failure », *Seminars in hematology*, 28 (3) : 202-208.

PRADÈRE J., TAÏEB O., 2003, « Les processus de guérison chez l'enfant et l'adolescent : étude pluridisciplinaire », *L'autre, Cliniques, cultures et sociétés*, 4 (1) : 111-116.

ROCHA V., WAGNER J.E. Jr, SOBOCINSKI K.A. *et al.*, 2000, « Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources », *N Engl J Med*, 342 (25) : 1846-1854.

DE RYCKE M., VAN DE VELDE H., Sermon K. *et al.*, 2001, « Pre-implantation genetic diagnosis for sickle-cell anemia and for b-thalassemia », *Prenat Diagn*, 21 : 214-222.

TAÏEB O., DUTRAY B., PRADÈRE J. *et al.*, 2002a, « Enjeux psychiques du don de moelle osseuse », *Évolution Psychiatrique*, 67 : 480-495.

TAÏEB O., REVAH-LÉVY A., BAUBET T. *et al.*, 2002b, « Stress post-traumatique et cancer chez l'enfant », *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 50 : 535-541.

VERLHAC S., BERNAUDIN F., TORTRAT D. *et al.*, 1995, « Detection of cerebrovascular disease in Sickle Cell Disease children by transcranial doppler sonography. Correlation with MRI and MRA and conventionnal angiography », *Pediatric Radiology*, 25 : S14-S19.

VERMYLEN C., FERNADEZ ROBLES E., NINANA J. *et al.*, 1988, « Bone marrow transplantation in five children with sickle cell anaemia », *Lancet*, 1 : 1427.

VICHINSKY E.P., EARLES A., JOHNSON R.A. *et al.*, 1990, « Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood », *N Engl J Med*, 322 : 1617-1621.

WAISSMAN R., 2001, *Le don d'organes. Pratiques professionnelles et comportements profanes*, Paris, PUF.

WALTERS M.C., PATIENCE M., LEISENRING W. *et al.*, 1996, « Bone marrow transplantation for sickle cell disease », *N Engl J Med*, 335 (6) : 369-376.

WAYNE A.S., KEVY S.V., NATHAN D.G., 1993, « Transfusion management of sickle cell disease », *Blood*, 81 (5) : 1109-1123.

SOUS LA DIRECTION DE
Agnès Lainé

La drépanocytose

Regards croisés sur une maladie orpheline

Éditions KARTHALA
22-24, boulevard Arago
75013 Paris

Collection « Hommes et Sociétés »

Conseil scientifique : Jean-François BAYART (CERI-CNRS)
Jean-Pierre CHRÉTIEN (CRA-CNRS)
Jean COPANS (Université Paris-V)
Georges COURADE (IRD)
Alain DUBRESSON (Université Paris-X)
Henry TOURNEUX (CNRS)

Directeur : Jean COPANS

Publié avec le concours
du Centre national du Livre

KARTHALA sur Internet : http://www.karthala.com
Paiement sécurisé

© Éditions KARTHALA, 2004
ISBN : 2-84586-481-7