



Bamako 2011

Thérapeutiques nouvelles dans la drépanocytose

Robert GIROT



Centre de référence pour la prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs
Hôpital Tenon - PARIS

Introduction

■ Le contexte

- La réduction des causes de mortalité infantile favorise l'émergence des maladies génétiques
- La drépanocytose devient un problème de Santé Publique dans tous les continents
- En raison de l'amélioration de la qualité de la prise en charge thérapeutique, le nombre d'enfants drépanocytaires atteignant l'âge adulte augmente régulièrement
- Des mesures thérapeutiques simples sont une grande efficacité sur la morbidité et la mortalité

A. Mesures générales

- Consultation; au mieux dans un centre spécialisé (+++)
- Le recours à un réseau de compétences (médecin-traitant, centre de santé, spécialistes)
- Etablir un diagnostic biologique exact
- Le conseil génétique

B. Mesures spécifiques

1) Les traitements anti infectieux

Préventifs

- Pénicillinothérapie au long cours
 - Âge du début ; souvent dépistage néonatal
 - Arrêt de la prophylaxie (?)
- Programme de vaccination extensif
- Du paludisme

Curatifs

- Antibiothérapie adaptée au germe responsable de l'infection
- Traitement antiparasitaire adapté

3. Calendrier vaccinal 2010 – Tableaux synoptiques

3.1 Tableau des vaccinations recommandées chez les enfants et adolescents

| | Vaccins contre | Naissance | 2 mois | 3 mois | 4 mois | 12 mois | 16-18 mois | 2 ans | 6 ans | 11-13 ans | 14 ans | 16-18 ans | |
|---------------------------------------|---|---|-------------|-------------|-------------|--|--|--|--------------------------|---------------------|---|---|--|
| RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES | Diphtérie (D), Tétanos (T) Poliomyélite inactivé (Polio) | | DT Polio | DT Polio | DT Polio | | DT Polio | | DT ¹ Polio | DT Polio | | dT ² Polio | |
| | Coqueluche acellulaire (Ca) | | Ca | Ca | Ca | | Ca | | | Ca | | | |
| | <i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib) | | Hib | Hib | Hib | | Hib | | | | | | |
| | Hépatite B (Hep B) | | Hep B | | Hep B | | Hep B | | | | | | |
| | Méningocoque C | | | | | | 1 dose | | | | | | |
| | Pneumocoque (Pn conj ²) | | Pn conj | | Pn conj | Pn conj | | | | | | | |
| | Rougeole(R) Rubéole (R) Oreillons (O) | | | | | 1 ^{ère} dose (à 9 mois si collectivité) | 2 ^{ème} dose entre 13 et 23 mois (de 12 à 15 mois si collectivité) | | | | | | |
| Papillomavirus humains (HPV) | | | | | | | | | | | 3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2 mois, 6 mois (filles) | | |
| RATTRAPAGE | Coqueluche acellulaire (ca) | | | | | | | | | | | 1 dose dTcaPolio ⁴ si non vacciné à 11- 13 ans | |
| | Hépatite B | | | | | | | 3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois Ou 2 doses selon le schéma 0, 6 mois ⁵ de 11 à 15 ans révolus | | | | | |
| | Méningocoque C | | | | | | | | | 1 dose ⁶ | | | |
| | Papillomavirus humains (HPV) | | | | | | | | | | | 3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2, 6 mois (jeunes filles de 15 à 18 ans) ⁷ | |
| | R R O | | | | | | | 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure | | | | | |
| POPULATIONS PARTICULIÈRES ET À RISQUE | BCG | 1 dose recommandée dès la naissance si enfant à risque élevé de tuberculose ⁸ | | | | | | | | | | | |
| | Grippe | 1 dose annuelle si personne à risque ⁹ , à partir de l'âge de 6 mois | | | | | | | | | | | |
| | Hépatite A | 2 doses selon le schéma 0, 6 mois si exposition à des risques particuliers ¹⁰ , à partir d'1 an | | | | | | | | | | | |
| | Hépatite B | Nouveau-né de mère Ag HBs positif ¹¹ : 3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois | | | | | | | | | | | |
| | Méningocoque C | 1 dose ou 2 doses (plus rappel) selon l'âge, si exposition à un risque particulier ¹³ | | | | | | | | | | | |
| | Pneumocoque | Si risque ¹⁴ : 1 dose de Pn conj à 2, 3 et 4 mois | | | | | | | | | | | |
| | Varicelle | Si personne à risque : – entre 24 à 59 mois ¹⁵ : 2 doses de Pn conj et 1 dose de Pneumo 23, si non vaccinés antérieurement – à partir de 5 ans ¹⁶ : 1 dose de Pneumo 23 tous les 5 ans | | | | | | | | | | | |
| | 2 doses ¹⁷ selon un schéma dépendant du vaccin utilisé, chez des enfants au contact de personnes à risque ou candidats à une greffe | | | | | | | | | | 2 doses chez adolescents ¹⁸ de 12 à 18 ans sans antécédent et sérologie négative (sérologie facultative) | | |

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond rose existent sous forme combinée.

B. Mesures spécifiques

2) Les traitements antalgiques

Curatifs

- Médicaments antalgiques des paliers I, II, III
- Mesures associées
- En progrès constant

Préventifs

- Reconnaître les facteurs déclenchants
- La transfusion sanguine
- L'hydroxyurée
- Les saignées itératives
- D'autres molécules dépendent de cas particuliers : magnésium, vasodilatateurs, ...
- Les nouvelles molécules doivent faire l'objet de protocoles rigoureux d'évaluation

B. Mesures spécifiques

3) La transfusion sanguine

Distinguer deux situations

- La correction de la diminution de la concentration d'hémoglobine
- Le remplacement des hématies drépanocytaires par des hématies contenant de l'hémoglobine A



□ Modalités

1) La transfusion sanguine simple

- correction de la diminution du taux d'hémoglobine habituel

2) L'échange transfusionnel unique

- remplacement des hématies drépanocytaires par des hématies normales

3) Les échanges transfusionnels itératifs

- de courte ou de moyenne durée
- de longue durée





L'échange transfusionnel

□ But

- Remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies normales
- L'hématocrite final ne doit pas dépasser 40 %

□ Méthodes

| A - | Taux Hb S souhaité | Soustraire | Apporter |
|-----|--------------------|------------|------------|
| | < 25 % | ± 60 ml/kg | ± 45 ml/kg |
| | < 40 % | ± 40 ml/kg | ± 30 ml/kg |

B - Techniques manuelles

* *Deux voies d'abord (ou une voie d'abord chez le petit enfant comme pour une EST)*

C - Techniques utilisant des séparateurs de cellules (érythraphérèse)





Indications de la transfusion sanguine simple (unique ou répétée)

Unique

Enfants

- Séquestration splénique aiguë
- Erythroblastopénie due au Parvovirus B19
- Tout syndrome inflammatoire
 - Viral
 - Bactérien
 - Autres
- Paludisme
- Autres causes d'anémie hémolytique acquise (SHU, toxique, immunologique, ...)

Adultes

- Erythroblastopénie due au Parvovirus B19
- Tout syndrome inflammatoire
 - Viral
 - Bactérien
 - Autres
- Hémorragie aiguë
- Autres causes d'anémie hémolytique acquise (MAT, toxique, immunologique, ...)

Répétée

- L'anémie chronique résistant à l'érythropoïétine (formes anémiques, insuffisance rénale, ...)





Indications de l'échange transfusionnel unique

- ❑ But : obtenir un pourcentage d'HbS inférieur à 40, 30, 20%
 - Le syndrome thoracique aigu
 - La crise douloureuse hyperalgique résistant aux morphiniques
 - Le priapisme résistant à l'étiléfrine
 - Préparation pré-opératoire
 - Chirurgie viscérale et orthopédique
 - La thrombose de l'artère centrale de la rétine
 - Le vertige vestibulaire aigu

NB : Lorsque le taux d'hémoglobine est bas ou lorsque les voies d'abord ne le permettent pas, l'échange transfusionnel peut être remplacé par la transfusion simple





Indications des échanges transfusionnels itératifs de courte ou de moyenne durée (< 1 an)

- ❑ But : maintenir en permanence un pourcentage d'HbS inférieur à 40, 30, 20%
 - Les crises douloureuses itératives (Prévention)
 - Les syndromes thoraciques aigus sévères (Prévention)
 - La grossesse (Prévention)
 - Les ulcères drépanocytaires (Traitement)





Indications des échanges transfusionnels itératifs de longue durée (> 1 an)

- ❑ But : maintenir en permanence un pourcentage d'HbS inférieur à 40, 30, 20%
 - La vasculopathie artérielle cérébrale

 - Les crises douloureuses
 - Les syndromes thoraciques aigus
 - L'hypertension artérielle pulmonaire
 - Autres atteintes viscérales: cœur, ...



Les syndromes drépanocytaires majeurs

▪ La transfusion

- 50 – 60% des jeunes adultes avant 20 ans ont été transfusés
- 5 – 10% des malades reçoivent des transfusions chroniques

▪ La surcharge en fer post-transfusionnelle

- Mortalité *OS Platt 1994 – V Perronne 2002 – EA Mancini 2003 – Darbari 2006*
 - 1 – 7% des causes de mortalité
- Morbidité *E Vichinsky 2005 – EB Fung 2006*
 - Moins lourde que dans la thalassémie
 - Atteinte cardiaque, hépatique et endocrinienne

La réduction de la surcharge martiale post-transfusionnelle

1. La saignée régulière

- 5 à 7 ml/kg
- Si Hb > 9 g/dl
- En association à l'hydroxyurée

2. Le traitement chélateur du fer

Principales caractéristiques des trois agents chélateurs du fer actuellement disponibles

| | DÉFÉROXAMINE | DÉFÉRIPRONE | DÉFÉRASIROX |
|--------------------------------------|---|--|---|
| PM | 560 | 139 | 373 |
| T ½ | 20 mn | 1 – 3 heures | 16-19 heures |
| Absorption orale | 0 | Pic à 45 – 60 mn | Pic 1-2.9 heures |
| Elimination du fer | urine + fèces | urines | fèces |
| Dose/jour | 10-50 mg/kg | 75 mg/kg | 20-40 mg/kg |
| Voie et mode d'administration | parentérale injection sous-cutanée de 8-12 h/jour | orale 3 prises/ jour | orale 1 prise/jour |
| Principaux effets secondaires | <ul style="list-style-type: none"> • Nodules aux points d'injection • Rashs cutanés • Troubles ophtalmologiques, auditifs et troubles de la croissance (après fortes doses) • Allergie vraie (exceptionnelle) | <ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs et alimentaires • Neutropénie fréquente • Agranulocytose exceptionnelle • Cytolyse hépatique | <ul style="list-style-type: none"> • Troubles rénaux (↑ de la créatininémie et ↓ de la clearance de la créatininémie) • Troubles digestifs • Cytolyse hépatique • Rashs cutanés |
| AMM | France : 1965 | Europe : 2002 à usage hospitalier | 2007 |

B. Mesures spécifiques

4) L'hydroxyurée

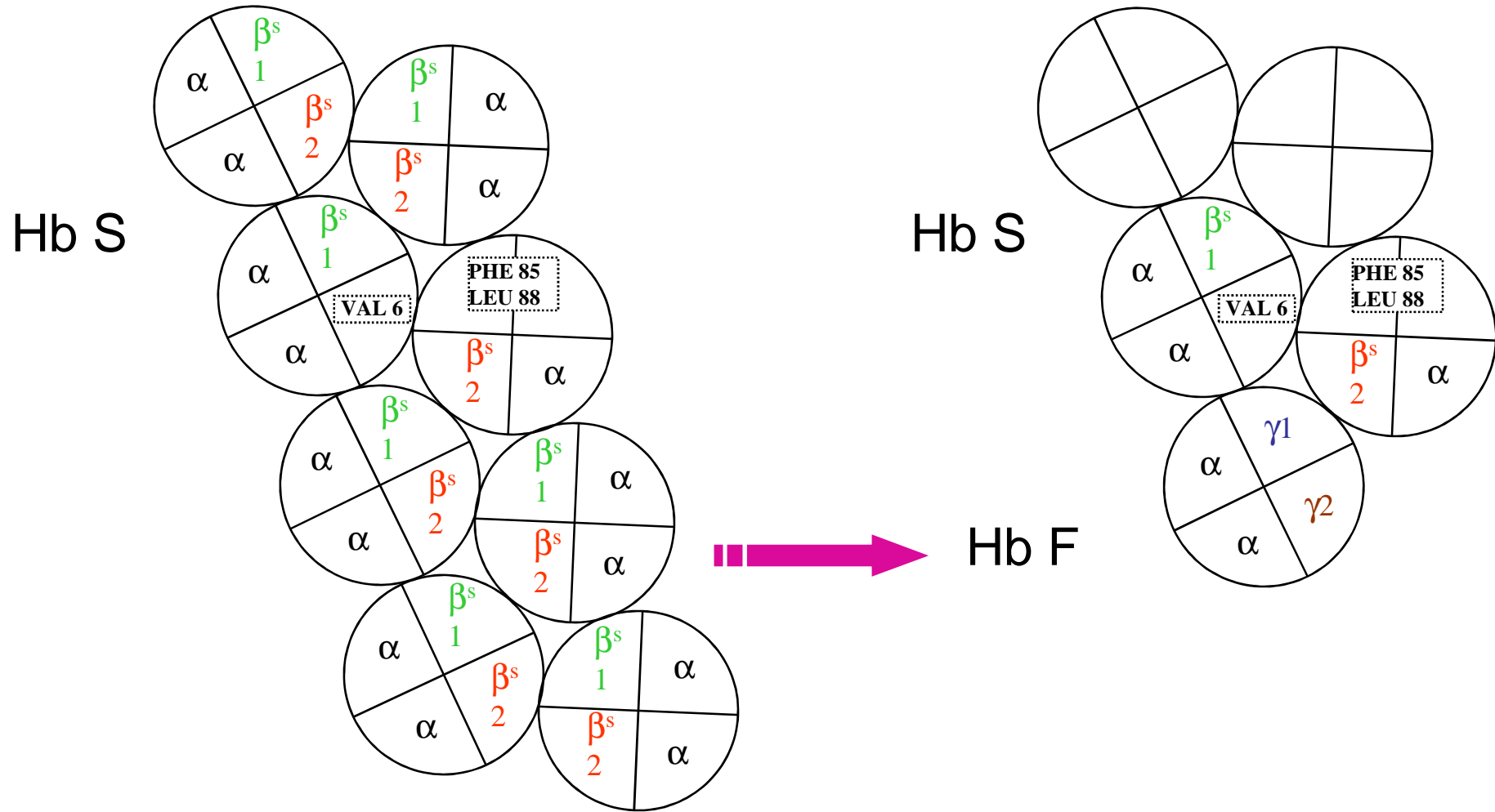


Schéma du polymère de désoxy-hémoglobine S

L'hémoglobine F, lorsqu'elle est présente, s'incorpore dans le polymère et interrompt sa croissance.

Les effets biologiques

- ❑ Un effet majeur
 - L'HbF interrompt la croissance du polymère d'HbS

- ❑ Des effets additionnels
 - Sur les leucocytes et les plaquettes
 - Sur les phénomènes d'adhésion cellulaire
 - Sur les flux ioniques du globule rouge
 - Sur la production de NO
 - Sur les processus inflammatoires et oxydatifs

Conclusions de l'essai de l'HYDROXYUREE dans la drépanocytose chez l'adulte *(S. Charache. N Engl J Med 1995;322:1317-22)*

- ❑ Essai randomisé en double aveugle
- ❑ 152 malades traités / 147 malades non traités
- ❑ Durée : 21 mois
- ❑ Crises

| | |
|------------------------------|------------------------------|
| <u>1^{ère} crise</u> | <u>2^{ème} crise</u> |
| 3 mois/1.5 mois | 8.8 mois/4.6 mois |
- ❑ Syndrome thoracique aigu : 25 malades/51 malades
- ❑ Transfusions : 48 malades/73 malades
- ❑ Conclusion
 - Effets favorables
 - Effet à long terme et compliance à préciser

□ Depuis la publication princeps de 1995

- Une littérature abondante
- On aborde la période des effets à moyen terme (12-15 ans)
- Les effets à long terme sont attendus

□ Les indications

- **Les malades concernés**
 - Drépanocytaires homozygotes (SS)
 - Les thalasso-drépanocytaires (SB thalassémies)
 - Enfants et adultes

- **Les malades non concernés « a priori »**
 - Les malades avec un taux d'Hb élevé, notamment les patients SC

□ Les indications

- Les indications couramment admises
 - Les crises douloureuses (CVO)
 - Les syndromes thoraciques aigus (STA)
 - Le sevrage de la transfusion pour CVO ou STA

- Les indications discutées au cas par cas
 - L'anémie chronique < 7 g/dl
 - Le priapisme
 - Les défaillances organiques
 - Le relais aux impasses transfusionnelles
 - Autres: AVC,...

□ Les effets favorables

- Effets chez 7 à 8 malades/10 à court terme (douleur, syndrome thoracique aigu, besoins transfusionnels)
- Réduction des symptômes, parfois disparition complète
- Réduit la mortalité de la maladie Steinberg 2010

□ Les interruptions du traitement

- Environ 20 à 40% des patients à 5-10 ans
- Causes
 - Echec
 - Non compliance
 - Amélioration clinique spontanée (après une grossesse, par exemple)
 - Apparition de complications ou de maladies intercurrentes (AVC, lupus, ...)

□ La toxicité (1)

■ Hématologiques

- Surveillance nécessaire de l'hémogramme et du % d'HbF

■ Digestive

- Nausées, vomissements

■ Hépatique et rénale

■ Dermatologique

- Mélanodermie
- Stries unguéales
- Ulcère

□ La toxicité (2)

- **Gonadique**
 - Fertilité chez la femme : non
 - Aménorrhée secondaire rare
 - Spermatogénèse (+++)
 - Puberté chez enfant - adolescent (?)

- **Sur l'embryon et le fœtus aux doses thérapeutiques : NON**

- **Le risque de cancérogenèse et de leucémogénèse ?**

□ La conduite pratique

- Information aux patients
- Cryoconservation de sperme
- Posologie progressivement croissante
 - 15 → 25 mg/kg/jour
- Surveillance clinique et biologique
- Association à des saignées si le taux d'Hb s'élève

C O N C L U S I O N *(hydroxyurée)*

- L'hydroxyurée constitue un grand progrès thérapeutique de ces 10 dernières années dans la drépanocytose
- Soulève de nombreuses questions
- Nécessité d'un suivi à long terme des patients traités

B. Mesures spécifiques

5) La transplantation médullaire allogénique dans la drépanocytose

Données communiquées par Françoise Bernaudin

Allogreffe

- Seul traitement potentiellement curateur
- Son but:
 - Remplacer globules rouges SS par AA ou AS ou Athal
 - disparition complications
 - réparation éventuelle lésions existantes
 - De manière définitive
 - Avec la moindre toxicité
 - de conditionnement
 - de GVH « Graft Versus Host »: réaction du greffon contre l'hôte

Résultats globaux comparables à ceux de la littérature (USA, Belgique)

| | Belgium | USA | France |
|----------------------------|-------------------------------|--|----------------------|
| | Vermylen et al | Walters et al | Bernaudin et al |
| | <i>BMT 1998</i> ²¹ | <i>NEJM 1996</i> ¹⁹ - <i>Blood 2000</i> ²⁴ | |
| Period | 04/86-01/97 | 09/91-03/99 | 11/88-12/04 |
| Patients (n) | 50 | 50 | 87 |
| Median age | 7.5 y | 9.4 y | 8.8 y |
| Age (range) | 0.9-23 y | 3.3-14 y | 2.2-22 y |
| Strokes n (%) | 4 (8%) | 14/26 (54%) | 36 (41%) |
| Ferritin : | | | |
| mean (range) ng/ml | ? | 1542 (58-6795) | 911 (13-3820) |
| ATG source | Fresenius | Horse ATGAM | Rabbit ATG |
| dose | 15-90 mg/kg | 90 mg/kg | 20 mg/kg |
| Follow-Up | | | |
| median (range) | 5 (0.9-15 y) | 3.2 (0.5-7.9 y) | 6 (2-17.9 y) |
| > 2 years FU | | 26 | 87 |
| Rejections | 10% | 10% | 7% |
| TRM | 7% | 6% | 6.9% |
| EFS | 82% | 84% | 86.1% |
| aGVHD_≥II | 20% | 15% | 20% |
| cGVHD | 20% | 12% | 13.5% |

Données de la SFGM-TC jusqu'en mars 2011

Indications (n=185)

| | |
|---|-----|
| • Vasculopathie cérébrale | 124 |
| – AVC cliniques | 44 |
| – Accidents Ischémiques Transitoires | 3 |
| – Sténoses +/- AVC infracliniques | 26 |
| – DTC pathologiques isolés | 15 |
| – AVC infra. ± anémie, déficit cognitif | 36 |
| • Polyalloimmunisation érythroïde | 4 |
| • ≥ 3 CVO \pm STA | 48 |
| • Ostéonécroses | 8 |
| • $V_{maxIT} > 2.5$ m/sec (HTAP) | 1 |

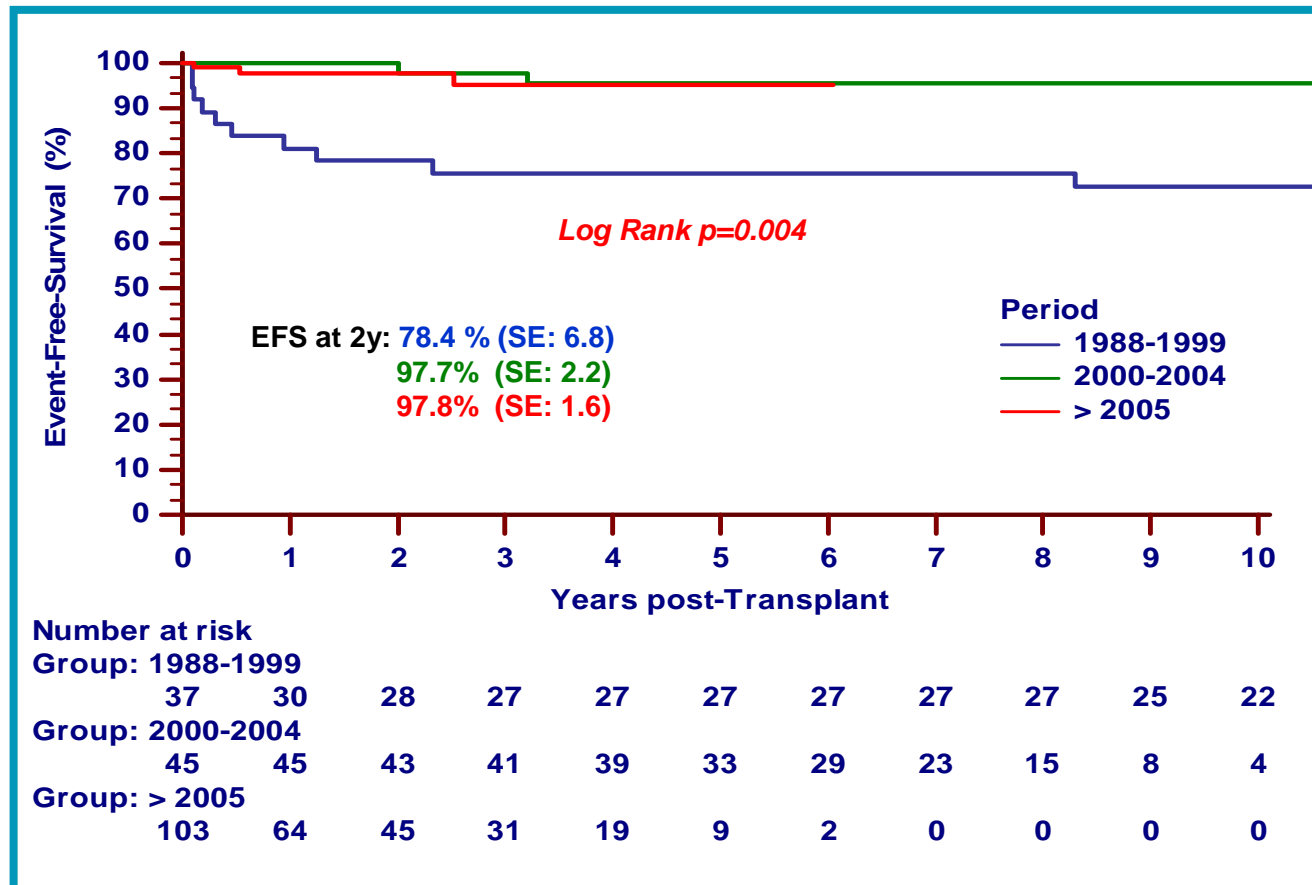
Patients (n=185)

- Sexe: 104 M, 81 F
- Age à greffe:
 - âge médian: 8.6 yr (range 2.2-27.5)
 - > 16 ans (n=15)
- Phénotype
 - SS (n=182); Sb⁰ (n=2); S/DPunjab (n=1)
- Splénectomie
 - n=15 (partielle chez 4 avec hypersplénisme)
- Ferritine
 - 1222 mg/L ± 2234
- CMV patient
 - Positive in 132/171 (77.2%)

Evénements chez 185 patients (n=15)

- Décès n=7
 - 1 sepsis en aplasie
 - 1 AVC hémorragique à J35
 - 5 liés aux complications de GVH
 - 2 bronchiolites oblitérantes
 - 3 infections liées à l'immunosuppression
 - 2 à Adénovirus (dont 1 encéphalite isolée à 5 mois)
 - 1 aspergillose, CMV
- Non-prises n=2 (cordons)
- Rejets n=6
 - 5/6 n'avaient pas eu de SAL

EFS: Survie sans Drépanocytose: Amélioration au cours du temps.....



Chances de guérison > 95% depuis 2000 (n=148)

Puberté et Fertilité chez les filles

- Filles pubères à la greffe (n=7)
 - insuffisance ovarienne nécessitant traitement substitutif
- Pré pubères à la greffe (n=33)
 - 13 trop jeunes pour évaluation pubertaire
 - 17 explorables
 - 12 ont nécessité trait substitutif pour induction puberté
 - 5 ont eu puberté spontanée (étaient signt + jeunes à la greffe :5.9 ans vs 10.1 ans)
 - 4 grossesses: 3 bébés
 - 2 spontanées
 - 2 après réimplantation fragments ovariens *in situ*

Letter Blood 2008

Qualité de vie +++

- Arrêt de l'immunosuppression à 9 mois post-greffe
- Disparition CVO, STA.....
- Correction anémie
- Retour en Afrique possible à 1 an post-greffe
- arrêt Oracilline à 2 ans post-greffe en absence de GVH et de splénectomie totale

CONCLUSIONS (*Grefe*)

- Traitement efficace
- Risques moindres chez l'enfant avec un donneur génétique identique
- Indications → objet de discussions
- Accessibilité

C. Perspectives thérapeutiques

La thérapie génique

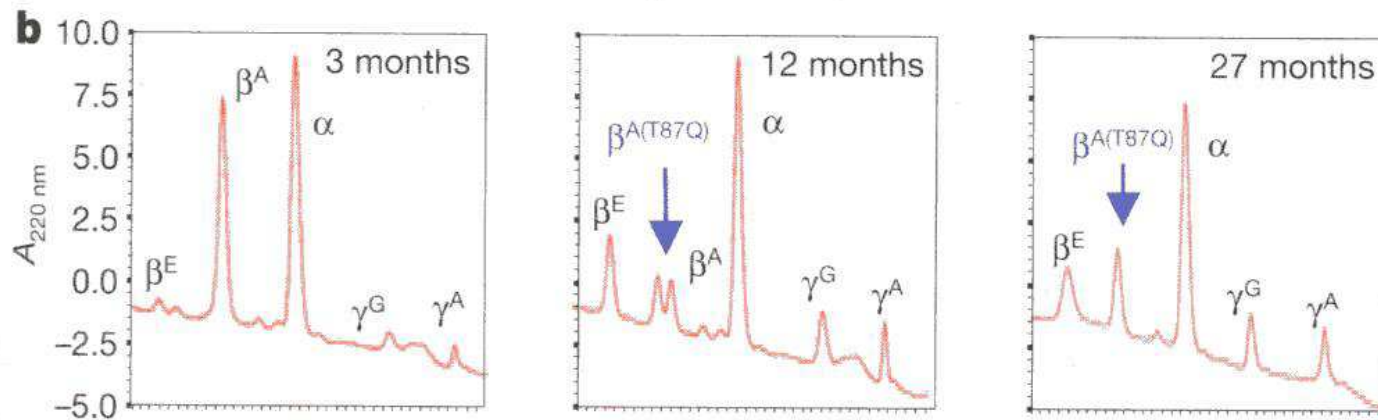
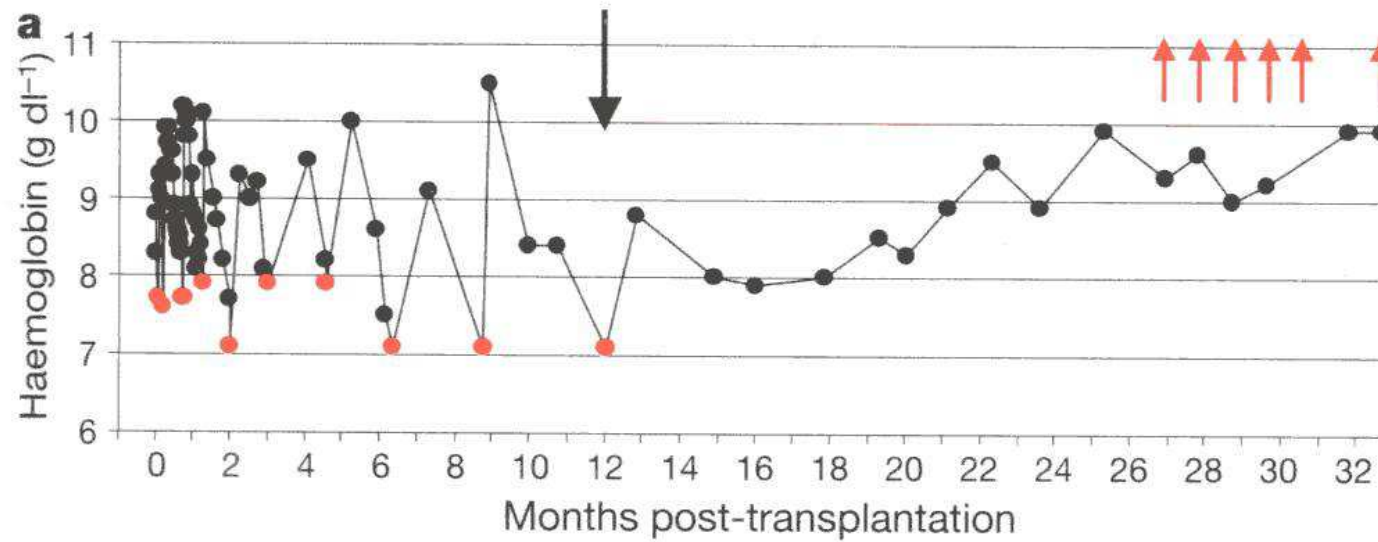
- Projet en cours suite au résultat obtenu chez un malade thalassémique (E β thal)

Nature 2010;467:318-22

Résumé :

- incorporation d'un gène β A inséré dans un lentivirus dans les cellules souches du patient
- Réinjection des cellules transfectées
- Apparition progressive d'une hémoglobine fonctionnelle en circulation de plus de 3g/dl

Thérapie génique chez un patient E β -thal



La thérapie génique dans la drépanocytose

- L'essai initial doit être reproduit

- L'accessibilité au grand nombre s'inscrit dans le temps

Le traitement des atteintes organiques

- La rétinopathie : **laser**
- L'atteinte rénale : **les inhibiteurs des enzymes de conversion, l'érythropoïétine**
- Les nécroses articulaires : **la cimentoplastie, les autogreffes, les prothèses**
- Le priapisme : **l'étiléfrine - cyprotérone**
- L'hypertension artérielle pulmonaire : **Bosentan[®], Sildénafil[®] (?)**
- Les ulcères : **quels traitements ?**
- Les atteintes cardiaques
- Autres atteintes organiques : **cardiaque, neurologique, ...**

CONCLUSIONS

- Le traitement de la maladie drépanocytaire fait des progrès constants
- Certaines thérapeutiques ne sont pas encore accessibles au grand nombre
- La recherche médicale doit être orientée vers de nouvelles thérapeutiques