

# La drépanocytose en Suisse

## 2<sup>e</sup> partie: Mesures thérapeutiques et prophylactiques

Markus Schmugge<sup>a</sup>, Oliver Speer<sup>a</sup>, Ayse Hulya Ozsahin<sup>b</sup>, Gabriele Martin<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Erythrozytenlabor, Abt. Immunologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation, Kinderspital Zürich,

<sup>b</sup> Unité d'onco-hématologie pédiatrique, Département de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève



### Quintessence

- Les mesures médicales de soutien sont importantes et comprennent entre autres un schéma de traitement de la douleur par paliers, avec administration de paracétamol/codéine, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et, si la réponse est insuffisante, de dérivés de morphine.
- La vaccination contre les pneumocoques et les méningocoques ainsi que l'antibiothérapie préventive par pénicilline jusqu'à l'âge préscolaire au moins, réduisent le risque d'infection par des agents encapsulés (par ex. pneumocoques, méningocoques). Ces mesures ont déjà permis de diminuer nettement la mortalité d'origine infectieuse durant la petite enfance.
- En cas d'évolution grave, les traitements plus poussés comprennent des transfusions régulières et la prescription d'hydroxyurée.
- L'hydroxyurée constitue une alternative très prometteuse au traitement par transfusions sanguines régulières. Elle permet de réduire le risque de crise pulmonaire et d'attaque cérébrale, de diminuer le nombre de crises douloureuses sévères et d'améliorer la survie des patients.
- En cas d'évolution grave, il faudrait envisager une transplantation de moelle osseuse si un donneur HLA compatible se trouve dans la famille.
- L'espérance de vie des patients adultes est réduite en raison des complications cardiaques. Celles-ci résultent de l'hypertension pulmonaire qui est fréquente et qui se trouve encore renforcée par l'asthme et le tabagisme.

### Summary

#### Sickle cell disease in Switzerland. Part 2: Prophylaxis and treatment

- *Supportive measures include a management plan for pain episodes with initial administration of paracetamol and codeine, non-steroidal anti-inflammatory drugs and if necessary IV morphine.*
- *Due to functional hyposplenism, vaccinations against pneumococci and meningococci as well as penicillin prophylaxis at least until age 5 years are required and already result in a marked drop in infection-based infant mortality.*
- *Further treatment for more symptomatic patients includes regular transfusions and hydroxyurea.*
- *Hydroxyurea offers a promising alternative to regular transfusions and can lower the risk of lung crisis and stroke, reduce the number of severe pain episodes and improve patient survival.*
- *Bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling is indicated in patients with a severe disease course unresponsive to conventional therapy.*
- *Due to the development of pulmonary hypertension in adults, which is further exacerbated by asthma or smoking, life expectancy is shortened by cardiac complications.*

### Mesures thérapeutiques et prophylactiques

Au quotidien, les patients atteints de SCD ou d'hémoglobinopathie composite supportent assez bien leur anémie chronique (l'O<sub>2</sub> est libéré facilement dans le système vasculaire périphérique en raison de l'affinité plus faible de l'HbS pour l'O<sub>2</sub>) bien qu'elle soit souvent impressionnante avec des valeurs d'Hb fléchissant au dessous de 90 g/l. Si l'anémie s'accroît encore, par exemple en raison d'une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub>, ou en raison d'une infection sévère, des symptômes cliniques peuvent surgir rapidement et exiger un traitement par voie orale pour la substitution de fer ou de vitamines, voire même une transfusion d'érythrocytes en cas d'infection grave. L'indication pour une transfusion d'érythrocytes doit être posée individuellement. Elle dépend avant tout de la gravité des symptômes cliniques en cas d'infection ou de CVO, et de l'importance de la chute de l'Hb observée chez le patient. Pour éviter une trop forte augmentation de la viscosité, le taux d'hématocrite visé lors de la transfusion devrait rester inférieur à 30%. Il faut en général procéder à une exsanguinotransfusion en cas d'attaque cérébrale ou de syndrome thoracique aigu.

Face à la chronicité de cette maladie, les mesures de soutien prennent une importance particulière. Il faut surtout assurer une hydratation et une oxygénation suffisantes, une protection adéquate contre le froid, et éviter les séjours en haute altitude (>2500 m). Tous les individus drépanocytaires ont un risque augmenté d'infection par pneumocoques, par méningocoques et par d'autres agents pathogènes, en raison de leur dysfonction splénique. Pour cette raison, il est nécessaire de prescrire une antibiothérapie préventive par pénicil-

#### Abréviations

Hb	hémoglobine
HbA	hémoglobine A
HbF	hémoglobine F
HbS	hémoglobine S
HU	hydroxyurée
TMO	transplantation de moelle osseuse
NO	monoxyde d'azote
SCD	sickle cell disease (drépanocytose)
TCD	écho-Doppler-transcrânien
CVO	crise vaso-occlusive

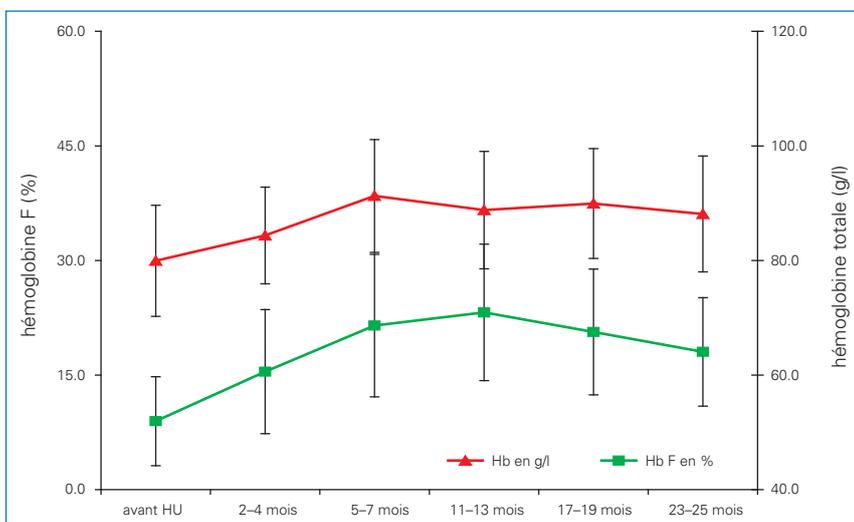
line 200 000–400 000 U *p.o.* deux fois par jour, au moins jusqu'à l'âge préscolaire (cinq ans et plus). Pour les enfants en âge de scolarité et les adultes, un traitement symptomatique en cas d'infection suffit; les résultats sont ici équivalents à ceux du traitement prophylactique continu par pénicilline. En raison du spectre des agents pathogènes et indépendamment de l'âge, si la température est  $>38,5$  °C il faut immédiatement procéder à un traitement par amoxicilline-acide clavulanique (ou éventuellement par ceftriaxone ou par méropenem lorsque l'infection est grave, par exemple en cas de syndrome thoracique aigu). De nos jours, la vaccination contre les pneumocoques et les méningocoques ainsi que la vaccination annuelle contre la grippe chez les enfants dès la première année de vie font partie de leur plan de vaccination régulier. Jusqu'à l'âge de trois ans, il est toujours recommandé d'effectuer une première immunisation de base avec un vaccin conjugué (pneumocoques: Prevenar; méningocoques: NeisVac-C). Selon les circonstances, il faut procéder à une vaccination de rappel contre les pneumocoques et les méningocoques chez les patients qui sont déjà plus âgés au moment de l'immigration [9]. L'application de ce schéma de vaccination dans de nombreux pays d'Europe et en Amérique du Nord a déjà entraîné une réduction considérable de l'incidence des infections à pneumocoques potentiellement létales [6].

Chaque patient est muni d'une carte d'urgence mentionnant la procédure précise à suivre en cas d'urgence. En cas de crises douloureuses périphériques, il faut traiter la douleur selon un schéma par paliers, avec administration initiale de préparations combinées de paracétamol et de codéine; en cas de fortes douleurs persistantes, administrer un anti-inflammatoire non stéroïdien. Si l'effet se révèle encore insuffisant, une prescription généreuse de dérivés de morphine *i.v.* est indiquée. Pour

le traitement initial du priapisme, les centres de soins nord-américains utilisent la pseudoéphédrine 0,5–1 mg/kg *p.o.*

Cette thérapie «sur demande» ne suffit pas lorsque les patients souffrent de CVO fréquentes et sévères. Les traitements plus poussés comprennent des transfusions régulières, l'administration d'hydroxyurée et, dans certains cas rares, la transplantation de moelle osseuse. Les transfusions régulières permettent de diminuer nettement la fréquence et la létalité des CVO périphériques et des attaques cérébrales, ainsi que le taux de rechute de ces attaques. Une étude sur la prévention des attaques cérébrales (STOP I) a démontré de manière impressionnante que les transfusions abaissant le taux d'hémoglobine S au-dessous de 30% pouvaient diminuer le risque d'un second infarctus de près de 90%. En revanche, 10% des enfants restés sans transfusion ont subi une attaque cérébrale ou AVC [7]. Une étude consécutive (STOP II) indique qu'il y a une augmentation probable de la vitesse de circulation sanguine dans les grandes artères cérébrales après la fin du traitement transfusionnel, ce qui rendrait dès lors nécessaire la poursuite à vie du traitement transfusionnel chez la majorité des patients [8]. Une transfusion mensuelle implique des moyens importants, exige souvent la mise en place d'un accès veineux central chez les enfants, et rend nécessaire à terme un traitement ferrochélateur coûteux, afin de réduire la surcharge en fer et d'éviter les complications telles que les dysfonctions hormonales ou la cardiomyopathie. La combinaison d'une transfusion avec une érythrophère est une méthode transfusionnelle moderne, utilisée jusqu'à présent surtout chez les patients adultes.

Bien que plusieurs études à grande échelle soient encore en cours, l'hydroxyurée (Litalir<sup>®</sup>, Droxia<sup>®</sup>) constitue aujourd'hui l'alternative de traitement la plus prometteuse. Un dosage individualisé de 20–30 mg/kg, beaucoup plus faible que les doses nettement plus élevées prescrites autrefois en oncologie, permet au médicament d'augmenter sensiblement la production d'HbF sans exercer d'effet myélosuppresseur. L'HbF ne contenant pas de globine bêta sujette à la mutation ponctuelle responsable de la drépanocytose, elle empêche la déformation falciforme des érythrocytes et l'hémolyse. Dans nos centres, le traitement d'HU est prescrit aux enfants et aux adultes en cas de diagnostic pathologique lors du contrôle ETC régulier, d'anomalies vasculaires détectées par IRM, de symptômes neurophysiologiques évidents ou de CVO fréquentes et sévères [10–12]. Il faut multiplier les examens de formule sanguine, surtout au début de la thérapie, afin de pouvoir détecter une neutropénie et/ou une thrombopénie éventuelles [2]. La figure 1 montre l'évolution de l'HbF et de l'Hb totale chez des enfants soignés à Genève et à Zurich. Les valeurs d'HbF atteignent le double, voire le triple de leur valeur de base après deux à six mois de traitement à l'HU dans la majorité des cas. Une amélioration sensible des symptômes cliniques et de la vitesse de circulation sanguine dans les artères



**Figure 1** Evolution de l'HbF et de l'Hb totale chez les enfants souffrant de SCD (n = 27) soignés à Genève et à Zurich après le début du traitement par hydroxyurée. L'HbF et l'Hb totale augmentent chez la plupart des patients après une durée de traitement de deux à six mois tout au plus (registre CH des drépanocytaires, données non publiées).

cérébrales est constatée chez les patients sous HU, et cette observation se confirme dans d'autres centres. A présent, seule une faible part de nos malades en pédiatrie (<5%) doit se soumettre à des transfusions régulières, et plusieurs de nos patients ont pu passer avec succès d'un programme transfusionnel régulier à un traitement exclusif par HU. Les examens par ETC en série démontrent que, dans les artères cérébrales, la vitesse de circulation sanguine peut atteindre un niveau pronostique plus favorable après deux à sept mois, en corrélation négative avec l'augmentation de l'HbF. Dans ce contexte, des études rétrospectives montrent que le risque de tumeurs malignes n'est pas plus élevé chez les patients qui sont sous traitement d'HU. Les tumeurs malignes secondaires, décrites par le passé chez des patients souffrant de maladies myéloprolifératives et traités par HU, sont probablement liées aux pathologies de base [13]. La transplantation de moelle osseuse (TMO) allogène est actuellement la seule thérapie permettant de guérir définitivement de la SCD. Les résultats sont favorables (EFS 85–90%) lorsque la TMO se fait à partir d'un frère ou d'une sœur HLA compatible. Toutefois, peu d'enfants disposent d'un tel donneur. De plus, la TMO devrait s'effectuer avant que les organes ne présentent des lésions irréversibles, alors que ce sont justement ces lésions qui constituent souvent le facteur incitant les parents

à envisager une telle thérapie. Lors de la greffe de moelle osseuse d'un donneur étranger, le taux de complications, resp. de rejet, ainsi que le nombre de cas de maladie du greffon contre l'hôte restent toujours élevés; en plus, il n'y a qu'un petit nombre de donneurs d'origine africaine ou asiatique inscrits dans les registres de donneurs. Pour cette raison, seul un nombre très restreint d'enfants atteints de SCD a subi une transplantation au Kinderspital de Zurich. Il faut toujours rechercher un frère ou une sœur HLA compatible d'un individu drépanocytaire, particulièrement lorsque la SCD est sévère, afin de discuter avec sa famille de la possibilité d'une TMO. Les protocoles plus récents, incluant l'utilisation de globulines antithymocytes pour le conditionnement, ont permis d'améliorer encore les résultats des TMO [14, 15].

Les complications vasculaires précoces dans le territoire cardiopulmonaire sont fréquentes chez les patients adultes atteints de SCD, en raison de l'anémie et tout particulièrement du métabolisme perturbé du NO dans l'endothélium vasculaire, qui induisent une lente progression de l'hypertension pulmonaire pouvant mener à une insuffisance cardiaque droite [3, 4]. Il faut espérer que les patients souffrant de SCD auront à l'avenir une meilleure espérance de vie grâce aux traitements médicamenteux de soutien actuels et à un monitoring plus serré.

#### Références

- Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anaemia, a molecular disease. *Science*. 1949;110:543–8.
- Steinberg MH. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27:204–10.
- Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle cell disease-pathophysiology and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2006;36:346–76.
- Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease: role of nitric oxide and haemolytic anaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;51–7.
- Discoll MC. Disorders of the blood: sickle cell disease. *Ped in Rev*. 2007;29:259–68.
- Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1428–33.
- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339:5–11.
- Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2005;353:2769–78.
- Bundesamt für Gesundheit. Prävention schwerer Infektionen bei anatomischer und funktioneller Asplenie. *BAG Bulletin*. 2006;49:977–83.
- Gulbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermylen C, Kagambega F, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood*. 2005;105:2685–90.
- Ware RE, Zimmerman SA, Sylvestre PB, Mortier NA, Davis JS, Treem WR, et al. 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.
- Schmugge M, Frischknecht H, Yonekawa Y, Baumgartner RW, Boltshauser E, Humbert J. Stroke in hemoglobin SD disease with moyamoya: Successful hydroxyurea treatment after cerebro-vascular bypass surgery. *Blood*. 2001;97:2165–7.
- Schultz WH, Ware RE. Malignancy in patients with sickle cell disease. *Am J Haematol*. 2003;74:249–53.
- Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*. 2007;110:2749–56.
- Krishnamurti L. Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: state of the art. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7:161–72.
- 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.
- Kroiss S, Zurbriggen K, Ceresetti M, Albisetti M, Reichenbach J, Speer O, et al. The pocked red blood cell count: a semiquantitative measure for normal and abnormal splenic function in children and neonates. *Swiss Med Wkly*. 2007;137(Suppl 158):17S.

#### Correspondance:

PD Dr M. Schmugge Liner  
Pädiatrische Hämatologie/  
Onkologie FMH, FAMH  
Leitender Arzt Hämatologie  
Universitäts-Kinderklinik Zürich  
Steinwiesstr. 75  
CH-8032 Zürich  
[markus.schmugge@kispi.uzh.ch](mailto:markus.schmugge@kispi.uzh.ch)