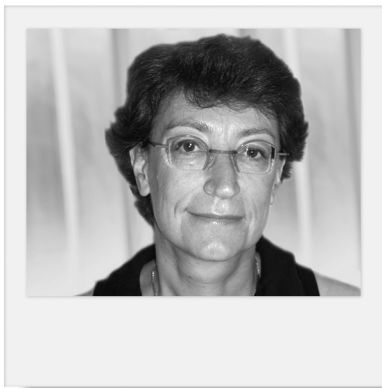


Traitements actuels de la drépanocytose : faut-il greffer tous les drépanocytaires ?



→ E. LESPRIT, D. POP JORA, B. QUINET

Service de Pédiatrie Générale,
Aval des Urgences,
Hôpital Armand Trousseau,
PARIS.

La drépanocytose est une maladie génétique monogénique de l'hémoglobine ayant une expression clinique très variable d'un patient à l'autre, variable dans le temps, et selon l'âge pour une anomalie génétique identique, l'expression clinique dépendant vraisemblablement de nombreux facteurs polygéniques. Il s'agit d'une maladie hémolytique (anémie chronique et aiguë avec ses complications), infectieuse, rhéologique (vaso-occlusion et douleurs) et comportant des risques majeurs de vasculopathies artérielles. Depuis plus de dix ans, de nouvelles approches diagnostiques (surveillance annuelle d'une éventuelle vasculopathie cérébrale par échodoppler transcrânien)

et des intensifications thérapeutiques ont été développées pour réduire les risques d'accidents vasculaires cérébraux, de douleurs invalidantes et de syndromes thoraciques aigus : traitement par hydroxyurée, transfusions ou programme d'échanges transfusionnels. La prise en charge précoce grâce au dépistage néonatal a un rôle essentiel dans l'amélioration du pronostic à court et long terme. Cette pathologie nécessite un abord pluridisciplinaire ainsi qu'un renforcement de l'éducation thérapeutique des patients et de leurs familles, une amélioration de la formation des professionnels de santé et une réflexion sur le conseil génétique [1, 2]. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est actuellement le seul traitement potentiellement curateur en attendant, dans le futur, une éventuelle thérapie génique.

Epidémiologie des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) et dépistage néonatal

On classe parmi les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) les formes homozygotes SS et les formes hétérozygotes composites HbS/β-thalassémie, HbS/HbC. Le dépistage néonatal a été généralisé en France métropolitaine en 2000. Il est effectué à 3 jours de vie chez les nouveau-nés dont les parents appartiennent à un groupe géographique à risque (dépistage ciblé). A partir de gouttes de sang séchées sur buvard, les prélèvements pour la drépanocytose sont traités dans 6 laboratoires spécialisés, dont deux en Ile-de-

France (Hôpitaux Robert Debré et Henri Mondor). Pour l'année 2010, 292 041 nouveau-nés ont bénéficié de ce dépistage, 409 SDM ont été identifiés (341 en métropole), 247 SS et 62 SC. L'incidence en métropole est de 1/743 nouveau-nés testés (ou 1/2 364 nouveau-nés), mais elle est très variable d'une région à l'autre (en Ile-de-France 1/518 nouveau-nés testés). Le dépistage a également permis cette année-là le repérage de 11 158 enfants hétérozygotes (AS ou AC) transmetteurs potentiels [3].

Traitements et suivi actuels de la drépanocytose

Une prise en charge précoce des nourrissons est essentielle pour éviter les complications et accidents graves de la petite enfance et réduire ainsi la mortalité des premières années. Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les syndromes drépanocytaires majeurs, rédigé en 2010 sous l'égide de l'HAS (Haute autorité de santé) a parfaitement clarifié la prise en charge des nourrissons dépistés précocement : antibioprophylaxie quotidienne par la pénicilline, supplémentation en acide folinique, vaccin contre le pneumocoque (3 injections en primovaccination à 2, 3 et 4 mois) contre le méningocoque (monovalent ou quadrivalent conjugué à partir de 2 ans) et contre la grippe annuellement. La réalisation annuelle d'échodoppler transcrânien (EDTC) avec la mesure des vitesses du flux sanguin dans les artères cérébrales constituent un progrès majeur dans la préven-

E.P.U. DE L'HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU

tion de l'accident vasculaire cérébral du drépanocytaire [4].

Intensifications du traitement

L'hydroxycarbamide ou hydroxyurée permet entre autres une réinduction de synthèse de l'hémoglobine fœtale réduisant la falciformation, une diminution de la production des polynucléaires et des plaquettes activées, une diminution des protéines d'adhésion, une macrocytose des globules rouges [5]. Il a été montré que l'hydroxyurée pouvait induire une réduction du nombre des crises vaso-occlusives, des journées d'hospitalisations, des épisodes de syndrome thoracique aigu et de transfusions. L'hydroxyurée entraîne une myélosuppression transitoire réversible à l'arrêt du traitement, et nécessite une surveillance répétée de la NFS. La posologie moyenne utilisée est de 20 mg/kg/j parfois exceptionnellement augmentée à 25 ou 30 mg/kg/j. La constatation des polynucléaires inférieurs à 2 000 ou des plaquettes < 80 000, enfin une réticulopénie (< 80 000) nécessitent l'arrêt du traitement et la reprise à une dose inférieure sous surveillance. La molécule la plus anciennement prescrite était l'Hydréa. La mise récente sur le marché français d'une nouvelle formulation de la molécule ayant l'AMM dans la drépanocytose (Siklos) facilite l'adaptation des posologies. La prescription initiale puis revue annuellement doit être faite en milieu hospitalier, mais le renouvellement est possible en ville. L'acceptation du traitement n'est pas toujours simple : il existe chez le garçon un risque de diminution de la spermatogenèse pendant le traitement, réversible le plus souvent à l'arrêt. La crainte d'une stérilité peut être un obstacle à l'acceptation de cette molécule par le jeune ou sa famille. Chez l'adolescent, le recours à la préservation de sperme est une possibilité à envisager. Comme

pour de nombreux médicaments, la compliance est parfois aléatoire chez l'adolescent.

Les indications dans l'AMM de l'hydroxycarbamide et retenues dans le PNDS sont la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu, à partir de l'âge de 2 ans. Les autres indications sont discutées au cas par cas : correction de l'anémie sévère, prévention de dysfonction d'organes, en relais d'un programme transfusionnel.

La transfusion sanguine

La transfusion sanguine est un traitement essentiel de la drépanocytose aussi bien en période aiguë pour lutter contre un symptôme (anémie aiguë par érythroblastopénie aiguë due à la primo-infection à parvovirus B19, ou par séquestration splénique aiguë) ou pour aider à passer le cap d'une crise hyperalgique ou d'un syndrome thoracique aigu. La transfusion sanguine permet également de prévenir des complications comme la vasculopathie cérébrale (prévention primaire ou secondaire des accidents vasculaires cérébraux). Les problèmes majeurs de la transfusion au cours de la drépanocytose sont la surcharge en fer et les réactions hémolytiques post-transfusionnelles. La transmission d'agents infectieux est un risque extrêmement faible actuellement dans notre pays. Les transfusions répétées et les échanges transfusionnels de périodicité mensuelle posent un autre problème qui est celui de l'abord veineux. Ce problème peut se poser aussi lors de crises répétées et d'hospitalisations fréquentes avec une raréfaction des abords veineux disponibles. Deux solutions sont à envisager, la pose d'une chambre implantable permettant un abord veineux rapide, les prélèvements sanguins, les perfusions et les transfusions (mais pas les échanges) ou la création d'une fistule artério-veineuse

améliorant grandement la réalisation des échanges transfusionnels, en particulier sur machine. L'hémochromatose est une complication majeure des transfusions répétées, à dépister par dosage de la ferritine sanguine (> 1 000 µg/L) et à apprécier au mieux par une quantification de la charge hépatique en fer sur une IRM. Le déférasinox (Exjade) est un chélateur du fer utilisable par voie orale qui a montré une efficacité semblable au déféroxamine (Desféral) par voie injectable en ayant une acceptabilité bien supérieure. L'allo-immunisation est particulièrement fréquente chez les patients drépanocytaires transfusés, certains patients peuvent devenir intranfusables. Il existe des différences importantes de groupes sanguins entre les donneurs essentiellement d'origine caucasienne en métropole et les patients receveurs d'origine africaine ou antillaise. Il faut inciter les populations antillaises et africaines au don de sang. Le don des porteurs du trait drépanocytaire (AS) pose deux problèmes : la difficulté de déleucocyter les concentrés de globules rouges (adhérence des globules rouges au filtre et bouchage de celui-ci) et l'évaluation du rendement transfusionnel chez le patient SS, le donneur hétérozygote apportant des globules rouges contenant environ 40 % d'hémoglobine S [6].

Les indications du programme transfusionnel par transfusions simples ou échanges transfusionnels sont la prévention primaire ou secondaire de l'AVC et les cas d'échec de l'hydroxycarbamide (récidive de STA ou de crises vaso-occlusives) malgré un traitement bien pris.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

C'est actuellement le seul traitement potentiellement curateur : il s'agit d'une greffe allogénique géno-identique (greffe intrafamiliale HLA-

identique) provenant uniquement d'un donneur apparenté, c'est-à-dire d'un frère ou d'une sœur issu(e) des deux mêmes parents, non malade, un hétérozygote AS peut être donneur. La chance d'être HLA identique est d'un quart entre chaque frère et sœur. La prise de greffe nécessite un conditionnement myélo-ablatif et le risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) des traitements immunosuppresseurs avec des conséquences importantes que sont, entre autres, la fragilité temporaire aux infections, une toxicité responsable à court terme de complications neurologiques, et à plus long terme de stérilité. En 2008, environ 250 patients drépanocytaires avaient été greffés dans le monde. La mortalité dans les séries les plus récentes est d'environ 5 à 6 % et la morbidité par GVH chronique de 10 à 13 %. Les autres complications citées sont des cystites hémorragiques, des proliférations EBV ou une maladie veino-occlusive. Il peut également exister un risque de non prise de greffe ou de rejet avec retour à l'état antérieur. L'expérience française rapportée en 2007 comportait 87 patients greffés entre 1988 et 2004, avec une amélioration des résultats à partir de 2000 [7, 8]. Depuis cette publication, plus de cent nouveaux patients ont été greffés en France dont quelques jeunes adultes de plus de 16 ans. De rares cas de greffes haplo-identiques viennent d'être publiés : greffes semi-compatibles entre parents et enfants [9]. Une technique nouvelle est apparue avec la greffe de sang de cordon (toujours géno-identique), le risque de mortalité est moindre, mais il existe un plus haut risque de rejet. Les résultats à long terme sont très bons sur la qualité de vie, il n'y a pas de récupération des AVC, mais une diminution du risque de récurrence. Depuis 2010, des réunions de concertation pluridisciplinaire nationale "Allogreffe de moelle osseuse dans la drépanocytose" ont lieu à l'initiative

du Centre de référence de la drépanocytose. Ces réunions se font par visioconférence, à raison de 3 à 4 par an.

Les indications de greffe du PNDS 2010 sont une vasculopathie cérébrale, même asymptomatique (Doppler transcrânien pathologique, sténoses à l'angio-IRM ou lésions ischémiques à l'IRM), des CVO et/ou des STA sévères malgré la mise en route d'un traitement bien conduit et bien suivi par l'hydroxyurée.

Les autres indications sont discutées au cas par cas lors des réunions de concertation. Malgré l'existence d'indications consensuelles de greffe pour les formes graves, il n'y pas toujours de donneur possible : famille recomposée, parents séparés, enfant unique, absence de donneur compatible au sein d'une fratrie même nombreuse. On se heurte parfois aussi au refus de la famille effrayée par la lourdeur de la greffe ou le risque de stérilité. Dans de rares cas, la pression des parents pour la greffe est très importante, même pour un enfant paucisymptomatique. On peut arriver ainsi à une dérive comme le souhait d'un double diagnostic anténatal : dépistage chez l'embryon de 12-14 semaines de son statut vis-à-vis de la drépanocytose, mais aussi de l'HLA vis-à-vis d'un frère ou d'une sœur malade. Le double diagnostic préimplantatoire, très encadré par la loi de bioéthique de 2004, impliquant une fécondation in vitro, est théoriquement possible : réimplantation d'un embryon indemne de drépanocytose et compatible pour un don de sang de cordon. La greffe de moelle est une technique "lourde", pleine d'espoirs mais sans doute à démystifier et dont la généralisation semble dans l'état de nos connaissances difficile et peut-être non souhaitable. C'est une technique non accessible aux pays où la drépanocytose est très fréquente, mais où déjà la morphine n'est pas disponible pour soulager les patients.

Conclusion

La drépanocytose n'est ni une maladie exotique, ni une maladie rare dans certaines régions de France, c'est la première maladie génétique en France. Une meilleure connaissance du devenir des patients adultes est nécessaire dans nos difficiles choix d'intensification de traitement, principalement la greffe.

Bibliographie

1. DE MONTALEMBERT M, ROBERTS I. Sick cell disease: primum non nocere. *Haematol*, 2010; 95: 4-6.
2. DE MONTALEMBERT M, FERSTER A, COLOMBATTI R *et al.* European Network for rare and congenital anaemias. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of sickle cell disease in children. *Am J Hematol*, 2010; 86: 72-75.
3. BARDAKJIAN J, ROUSSEY M. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *BEH*, 2012; 27-28: 313-317.
4. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. HAS, Janvier 2010.
5. ODIEVRE MH, LAPOUMEROULIE C, ELION J. Hydroxyurée et drépanocytose : rôle des protéines d'adhérence. *Arch Pediatr*, 2009; 16: 95-98.
6. NOIZAT-PIRENNE F, BIERLING P. Drépanocytose et transfusion sanguine : la politique de l'Etablissement français du sang. *BEH*, 2012; 27-28: 325-327.
7. BERNAUDIN F. Greffe dans la drépanocytose : résultats, perspectives. *Arch Pediatr*, 2008; 15: 633-635.
8. BERNAUDIN F, SOCIE G, KUENTZ M *et al.* Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*, 2007; 110: 2749-2756.
9. BOLANOS-MEADE J, FUCHS EJ, LUZNIK L *et al.* HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood*, 2012; 120: 4285-4291.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.