

Les progrès thérapeutiques dans la prise en charge de la drépanocytose ***Dr Kaveh Samii***

Une introduction touchante au Dr Kaveh Samii pour son départ prochain à la retraite. La salle est émue...

Introduction

Les globules rouges contiennent une très énorme quantité de chaîne de globines (>1mia), qui permettent le transport de l'oxygène... L'hémoglobine libre étant très toxique, comme vu lors d'hémolyses sévères, la nature a bien fait les choses...

La drépanocytose est une des maladies monogéniques héréditaires les plus répandues. Elle touche 300 à 500 mille enfants par an.

C'est la première maladie dont la base moléculaire est identifiée: substitution d'une seule base (A → T) dans le gène menant à la substitution d'un seul acide aminé (Glu → Val) dans les chaînes β d'hémoglobine adulte (1956, Linus Pauling, Prix Nobel).

L'hémoglobine adulte se compose de 2 chaînes α (chromosome 18) et 2 chaînes β (chromosome 11). L'hémoglobine foetale HbF c'est 2 chaînes α et 2 chaînes γ , c'est pourquoi la maladie ne se développe pas pendant la vie foetale ni à la naissance.

Chez le sujet hétérozygote, la crise drépanocytaire est rare, car il ne possède que 35 à 45% d'hémoglobine drépanocytaire HbS. Le patient homozygote par contre en possède 80-95%.

Ces molécules d'hémoglobine se polymérisent lors de la désoxygénation entre autres, et interagissent avec la membrane des globules rouges ce qui les rend falciformes. Ceux-ci ne peuvent plus traverser les petits vaisseaux de la rate, des yeux, du cerveau...aucun organe n'est épargné.

Clinique

La crise vaso-occlusive simple n'a de simple que le nom, car elle cause des douleurs extrêmes, décrites comme insupportables. A savoir qu'en dehors de la crise, la douleur reste présente à 2-3/10.

Le syndrome thoracique aigu est une complication dont le tableau est dramatique... ici l'évolution en quelques heures chez une enfant, avec un poumon blanc, nécessitant un échange érythrocytaire...



La séquestration splénique est tout aussi dramatique, pouvant aller de l'échange érythrocytaire à la splénectomie.

Il y a aussi l'AVC, ischémique ou hémorragique, rétinopathies, priapisme, infections, hépatopathies, ulcères (malléole ++)

Traitements

Les douleurs

Les patients connaissent bien leur maladie et leurs médicaments, à différents dosages, et font tout pour éviter d'aller à l'hôpital. Une antalgie rapide est nécessaire: Paracétamol, anti-inflammatoires, dérivés morphiniques....

Il faut hydrater le patient, mais pas trop! Il doit boire suffisamment, mais parfois ils restent une semaine de plus après la crise pour vider tout le volume donné pendant la crise...

Un groupe de travail "alerte DPI, prise en charge pour des patients douloureux complexe" va permettre d'augmenter la rapidité de la prise en charge des douleurs.

L'oxygénothérapie hyperbare est une voie possible. Le protocole HBOT-SCD est actuellement testé aux HUG, à travers une étude randomisée contrôlée en double aveugle, pour traiter la crise vaso-occlusive.

En 2012 déjà, un travail similaire était fait à Paris, montrant une diminution drastique des douleurs et de l'utilisation de morphine.

Transfusions

Permettre de corriger l'anémie aiguë et de remplacer les globules rouges déformés.

Parmi les principales complications, se dresse la difficulté à trouver un phénotype compatible, surtout qu'il faut 6-7 unités! Il se trouve donc un risque d'allô-immunisation.

L'hémolyse post-transfusionnelle est également un risque, et à long terme, les transfusions à répétitions provoquent une surcharge en fer qui va nécessiter un traitement chélateur, à vie.

Traitements qui changent la vie

3 molécules fonctionnent...de nombreuses autres sont en recherche sans trop d'efficacité.

Hydroxyurée:

- Cyclostatique utilisé dans les hémopathies malignes, augmente le taux d'Hbf
- ↓ CVO, ↓syndromes thoraciques aigus, ↓admissions, ↓transfusions, ↓ mortalité
- [Étude](#) de 2011 chez 193 enfants (9-18M): ↓ douleurs, crises vaso-occlusives des extrémités, transfusions, hospitalisations et du risque d'AVC.
- Prix à l'année: 322-2251 USD

L-Glutamine:

- acide aminé qui agit probablement sur l'oxydo-réduction
- [L'étude](#) de phase 3 en 2018 a randomisé 230 patients (5-58ans) entre 0,3g/kg 2x/j contre placebo sur 48 semaines, pour évaluer la réduction du nombre de crises.
- Les conclusions montrent une bonne efficacité pour les crises et les hospitalisations, mais en regardant les chiffres de plus près, ce n'est pas si efficace, sans changement dans le nombre de visites aux urgences, et plusieurs arrêts pour effets secondaires sont à noter: douleurs thoraciques, articulaires et musculaires
- Approuvé par la FDA mais pas par l'EMA
- Prix à l'année: 30 046 USD

Crizanlizumab

- Anticorp monoclonal qui bloque la P-selectine, empêchant l'adhésion des GB et GR à l'endothélium.
- [L'étude](#) de phase 2 (2020) rassemble 198 patients avec drépanocytose, distribués en trois groupes, soit deux dosages et un placebo, pendant 52 semaines.
- Conclusions: Le nombre de crises est réduite par rapport au groupe placebo, avec plus de temps entre les crises (4 vs 10j)
- Approuvé par la FDA, mais rejeté par l'EMA en 2023, pour cause d'efficacité insuffisante...
- Prix à l'année: 96 364 USD

Voxelotor

- Augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et réduit la polymérisation d'HbS
- L'étude de phase 3 (2019) randomisé 274 patients en 3 groupes: 2 doses, placebo
- Les résultats montre une réduction des marqueurs de l'hémolyse, mais n'a aucun effet sur la réduction des crises douloureuses
- Approuvé par la FDA et l'EMA pour traiter l'anémie hémolytique de la drépanocytose.
- Indisponible en suisse, à commander en allemagne, cher: 92 584 USD à l'année

En regardant les prix élevés et une efficacité moyenne, l'hydroxyurée comme un traitement de choix: plus simple (PO), plutôt efficace, avec peu d'effet secondaire.

Traitements curatifs

La transplantation de cellules souche hématopoïétiques allogéniques est actuellement la seule option curative pour les patients atteints de drépanocytose sévère.

A Genève, 14 greffes ont eu lieu depuis 2013. L'âge moyen est de 26 ans, avec 8 cas pédiatriques. 4F/10H. Il y a eu un décès et 2 rejets.

C'est un gros soulagement pour ces patients qui découvrent la vie sans douleur quotidienne.

Indications:

- Complications vasculaires cérébrales → AVC (clinique ou radiologique), sténose des troncs artériels à l'angio-IRM, accélération des vitesses au doppler transcrânien.
- Crises vaso-occlusives: résistantes sous hydroxyurée → hospitalisations à répétition, syndrome thoracique aigu, séquestration splénique, hépatopathie, priapisme nécessitant hospitalisation, ostéonécroses
- Autres: Hypertension artérielle pulmonaire, néphropathie, anémie chronique résistante à l'hydroxyurée, besoins transfusionnels +++ pendant 6 mois.

Donneurs: à majorité des personnes apparentées HLA identiques.

Traitement: chimiothérapie à schéma variable, pour permettre la prise de la greffe, éviter les rechutes et prévenir la maladie du greffon contre l'hôte.

[Une étude](#) sur plus de 1000 patients montre que l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte est faible, d'autant plus lorsque le patient est jeune. La survie globale est très bonne.

La thérapie génique

La thérapie génique est un potentiel deuxième traitement curatif.

A la naissance, il n'y a pas de crises drépanocytaires, car il y a assez d'hémoglobine foetale et peu de chaînes β . Le gène BCL11A est responsable de bloquer la production des chaînes γ qui forment l'Hbf.

L'objectif est donc de bloquer le fonctionnement de BCL11A à travers la thérapie génique.

Plusieurs techniques sont à l'essai, dont celles qui utilisent des lentivirus.

Une des techniques qui n'en n'utilise pas, contournant ainsi les complications liées aux antigènes viraux, c'est celle du CRISPR/Cas9:

- cible la région promotrice de BCL11A sur le chromosome 2 et y insère ou délète des nucléotides, altérant le site de fixation du facteur de transcription et diminuant au final l'expression de BCL11A. → → plus de production d'Hémoglobine foetale.
- C'est essentiellement une autogreffe

Dans l'étude (non sourcée) sur 30 patients, 96.7% d'entre eux n'iront pas aux urgences durant les 12 premiers mois de suivi. Le temps moyen sans crise vaso-occlusive est de 22,4 mois. Le taux d'Hb totale et d'Hb foetal augmentent rapidement et considérablement.

Il existe plusieurs avantages par rapport à l'allogreffe: toxicité au conditionnement et à l'immunosuppression, risque de rejet, maladie du greffon, difficultés à trouver un donneur, toxicité sur les organes au long court...

Par contre l'allogreffe prend la main au niveau du prix: 300'000 contre 1 million pour la thérapie génique.

Conclusions

- Augmentation des patients drépanocytaires à Genève
- Meilleure prise en charge initiale des douleurs à l'admission à Genève, à transmettre au reste de l'arc lémanique...
- L'hydroxyurée reste encore le meilleur traitement continu
- Avenir certain pour les traitements curatifs: greffe, thérapie génique...mais sont réservés à une minorité des malades pour l'instant.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch