

PHARMA-CLINICS

COMMENT JE TRAITE ...

L'anémie falciforme chez l'enfant

A.P. OURY (1), CL. HOYOUX (2), M.F. DRESSE (2), J.M. CHANTRAINE (3)

RÉSUMÉ : L'anémie falciforme est une affection héréditaire qui se caractérise par une anémie hémolytique chronique, une sensibilité accrue aux infections et l'apparition de crises vaso-occlusives suite à la déformation des globules rouges en faucille. Le traitement classique est fait de pénicilline, d'acide folique et, si nécessaire, de transfusions. Il est également conseillé d'éviter les situations susceptibles de favoriser l'apparition d'une crise vaso-occlusive (infection, fièvre, hypoxie, déshydratation, acidose, froid). En cas de crise, la prise en charge comprend une hyperhydratation et un traitement antalgique, voire une exsanguiino-transfusion s'il s'agit d'une crise réfractaire. L'hydroxyurée, un cytostatique utilisé habituellement dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs, semble être actuellement la seule substance cliniquement acceptable pour prévenir les crises vaso-occlusives. Néanmoins, ses effets secondaires sont encore peu connus et il semble préférable de la réserver aux patients les plus sévèrement atteints. La guérison définitive ne peut être apportée que par la greffe de moelle osseuse, à condition bien sûr qu'elle soit possible et réussie. Tout traitement comporte donc ses propres risques et il est indispensable d'envisager chaque cas individuellement afin de trouver une solution optimale.

INTRODUCTION

L'anémie falciforme, encore appelée drépanocytose ou Sickle Cell Anemia, est une affection héréditaire que l'on rencontre particulièrement dans les populations du pourtour méditerranéen, d'Afrique centrale et du Moyen-Orient (1).

Elle résulte d'une mutation ponctuelle du gène codant pour la chaîne β de l'hémoglobine, ce qui entraîne la synthèse d'une hémoglobine S anormale, particulièrement instable à l'état désoxygéné. La polymérisation de la désoxy-hémoglobine S et la déformation subséquente des globules rouges en faucille, avec altération de leur membrane, sont responsables du tableau clinique.

L'expression phénotypique de la maladie est très variable d'un individu à l'autre.

Globalement cependant, on distingue trois grandes caractéristiques cliniques qui s'expriment à des degrés divers selon les patients (2).

- Une anémie hémolytique chronique liée à la courte durée de vie des érythrocytes fragilisés; cette anémie peut connaître des exacerbations aiguës lors de crises de séquestration splénique ou d'érythroblastopénie transitoire.

- Des crises vaso-occlusives qui peuvent toucher de nombreux organes.

La fréquence, l'intensité douloureuse de ces crises, ainsi que les séquelles qu'elles peuvent engendrer, participent pour une part importante à la morbidité et à la mortalité de l'affection.

- Une sensibilité accrue aux infections, probablement liée à une altération de la fonction splénique, ainsi qu'à l'anémie chronique et à l'hypoxie tissulaire.

TRAITEMENT

Outre la prise en charge psycho-médico-sociale de cette affection chronique, le traitement médical doit être "axé" autour de ces trois symptômes majeurs, à savoir : anémie chronique, sensibilité accrue aux infections et crises vaso-occlusives (3).

Les patients devront, par conséquent, être systématiquement traités par acide folique pour supporter une hématopoïèse très active.

D'un point de vue infectieux, en raison de l'incidence accrue de septicémies et de méningites fatales, tous les patients doivent recevoir une prophylaxie continue par pénicilline orale dès l'âge de 3 ou 4 mois. Ils doivent également être vaccinés à l'âge de 2 ans contre le pneumocoque; une revaccination après 4 ans permet d'augmenter le taux d'anticorps protecteurs. Les vaccins de routine (*haemophilus influenzae* et hépatite B) doivent également être administrés.

De plus, il est important que le patient et ses parents soient informés de l'urgence diagnostique et thérapeutique d'une fièvre supérieure à 38,5°C : tout enfant fébrile âgé de moins de 5 ans devra être hospitalisé. Si une méningite n'est pas suspectée ou peut être exclue, le patient sera traité, après recherches bactériologiques, par une céphalosporine parentérale. En l'absence d'étiologie à cette fièvre, les antibiotiques seront poursuivis par voie parentérale au minimum pendant 72 heures et, en cas d'hémoculture positive, pendant 10 jours au moins.

La prise en charge thérapeutique des crises vaso-occlusives, quant à elle, comprend deux volets : d'une part, le traitement de la phase aiguë douloureuse et, d'autre part, une tentative de traitement préventif.

(1) Etudiante 2ème doctorat (2) Hémato-Oncologie pédiatrique (3) Chef de service de Pédiatrie, CHR Citadelle.

La prise en charge d'une crise douloureuse comprend une hyperhydratation (2,5 l/m²/jour de glucosé à 5 % avec bicarbonate sodique à 88 mEq/l) et l'administration d'un traitement antalgique (avec l'escalade classique : salicylés, acétaminophène, codéine, puis morphine).

En cas de crise réfractaire, d'une durée supérieure à 5 jours, une exsanguino-transfusion peut être envisagée, dans le but d'abaisser le taux d'hémoglobine S à des valeurs inférieures à 40 % et de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 10 ou 12 g/dl, et ceci, sans prendre le risque d'une augmentation de la viscosité sanguine.

La prise en charge des patients souffrant d'anémie falciforme consiste également en une éducation du patient et de la famille, dont le but est de tenter de diminuer la fréquence des crises vaso-occlusives. Celles-ci sont précipitées par les infections, la fièvre, la déshydratation, l'hypoxie, l'acidose et l'exposition au froid. Le traitement préventif vise donc à éviter ces situations.

Le traitement "classique" de l'anémie falciforme est basé sur les transfusions car elles améliorent l'oxygénation, diminuent la tendance vaso-occlusive en diminuant la proportion d'érythrocytes drépanocytaires et inhibent transitoirement la production de globules rouges S (2). Cependant, cette approche n'est pas dénuée de risques (allo-immunisation, infections virales, hémochromatose secondaire ...) et, par conséquent, le recours aux transfusions doit être limité à des indications bien précises, telles qu'une anémie sévère, l'atteinte évolutive d'un organe, la préparation à la chirurgie, une grossesse ou une détérioration aiguë de l'état du malade.

La transplantation médullaire est à l'heure actuelle la seule thérapeutique curative; cependant, il faut tenir compte des risques de réaction chronique du greffon contre l'hôte, de stérilité et de cancer secondaire. De plus, tous les patients drépanocytaires n'ont pas un donneur familial HLA compatible.

De nouvelles molécules visant à inhiber la falciformation font régulièrement l'objet d'études cliniques; néanmoins, actuellement, les résultats trop préliminaires n'autorisent pas leur utilisation systématique.

EFFETS DE L'HYDROXYURÉE

L'hydroxyurée, un cytostatique utilisé habituellement dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs, semble être actuellement la

seule substance cliniquement acceptable pour prévenir les crises vaso-occlusives. Elle n'aurait toutefois pas de rôle dans le traitement des crises en cours, de la douleur chronique ou des dégâts tissulaires déjà installés.

L'hydroxyurée bloque préférentiellement le développement des cellules érythroïdes mûres; il en résulte un recrutement de précurseurs érythrocytaires jeunes avec une plus grande capacité de production d'hémoglobine foetale (4). Celle-ci agit alors au sein de l'hématie comme un diluant inerte et permet de retarder la polymérisation de l'hémoglobine S (5).

L'efficacité clinique de l'hydroxyurée chez l'adulte a été confirmée par une étude randomisée en double aveugle menée par Charache et ses collaborateurs au USA, de janvier 1992 à juin 1994 (6). Les avantages cliniques observés furent une diminution de 44 % de la fréquence annuelle des crises vaso-occlusives, ainsi qu'une réduction du nombre d'unités de sang transfusées aux patients.

EXPÉRIENCE LIÉGEOISE

Depuis 1993, huit enfants et adolescents souffrant d'hémoglobinopathies ont été traités au CHR de la Citadelle par hydroxyurée. Chez un de ceux-ci, le traitement a été rapidement abandonné en raison d'un purpura thrombocytopenique idiopathique. Le traitement consiste en l'administration quotidienne d'hydroxyurée per os à une dose initiale de 15 mg par kg et par jour; celle-ci est augmentée progressivement de 5 en 5 mg/kg jusqu'à atteindre une posologie efficace tolérable. Ce traitement est ajouté à la thérapeutique antérieure de l'enfant, généralement constituée d'acide folique et de pénicilline orale.

Globalement, nos résultats suggèrent un effet favorable du traitement par hydroxyurée et sont comparables à ceux observés par Charache et coll. Le taux d'HbF a augmenté chez les 5 enfants dont les résultats sont évaluables (ce paramètre n'a pu être évalué chez deux des sept enfants "hypertransfusés" en raison d'un accident neurotrope) (fig. 1). Les bénéfices cliniques portent essentiellement sur une réduction significative du nombre de crises vaso-occlusives et de leur intensité douloureuse (fig. 2) avec, comme corollaire, un moindre taux d'hospitalisation (fig. 3) et une chute significative de la consommation d'antalgiques.

Du point de vue des transfusions, le nombre d'unités nécessaires a nettement diminué chez 6 des 7 patients dont les résultats sont évaluables suite à l'introduction du traitement par hydroxyurée (un patient n'a jamais dû être transfu-

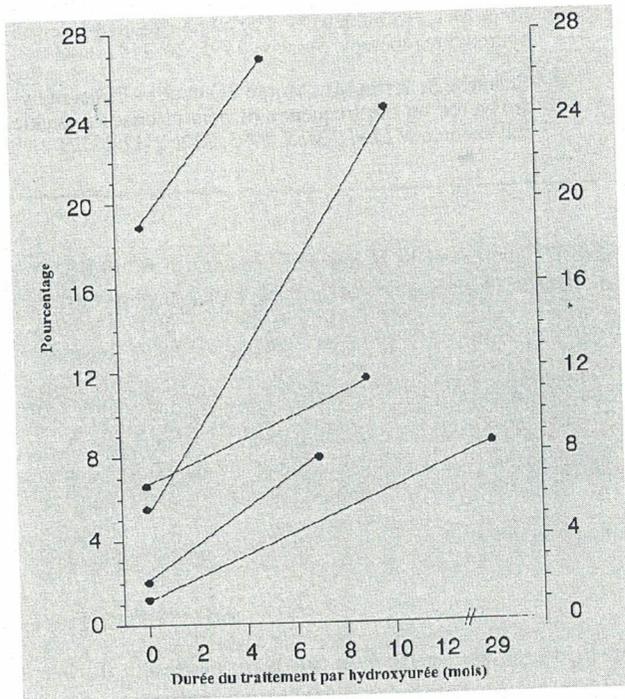


Fig. 1. Taux d'HbF en % d'Hb totale.

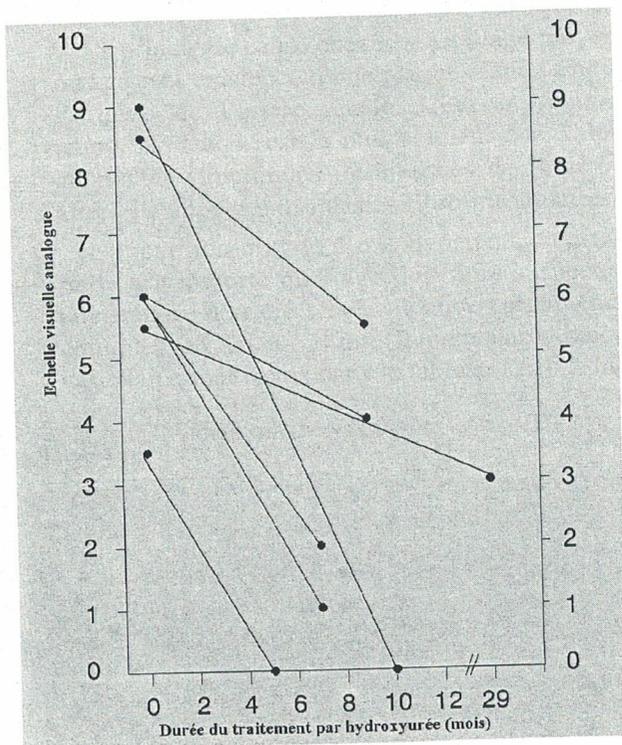


Fig. 2. Intensité de la douleur au cours des crises vaso-occlusives.

sé) (fig. 4), et les deux enfants souffrant de S/β thalassémie n'ont plus nécessité aucune transfusion ni hospitalisation depuis le début du traitement.

CONCLUSION

L'hydroxyurée apparaît comme la première substance cliniquement acceptable pour préve-

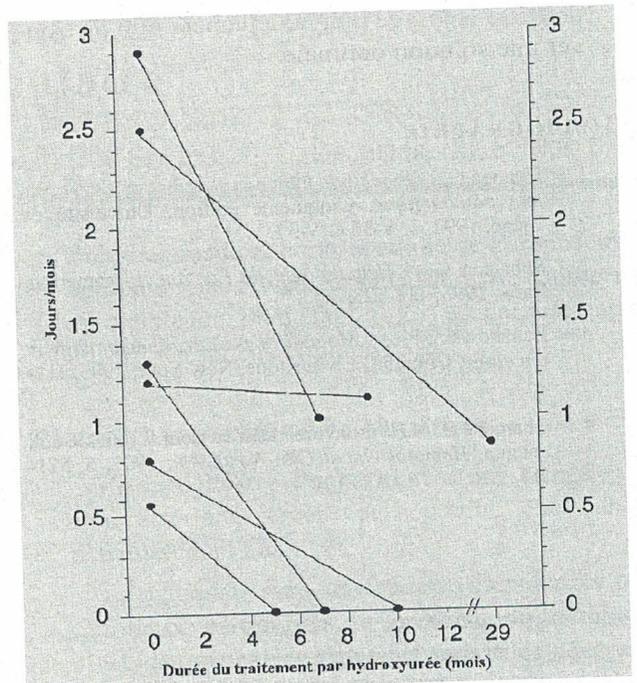


Fig. 3. Hospitalisations pour crises vaso-occlusives (un des sept patients n'a jamais dû être hospitalisé).

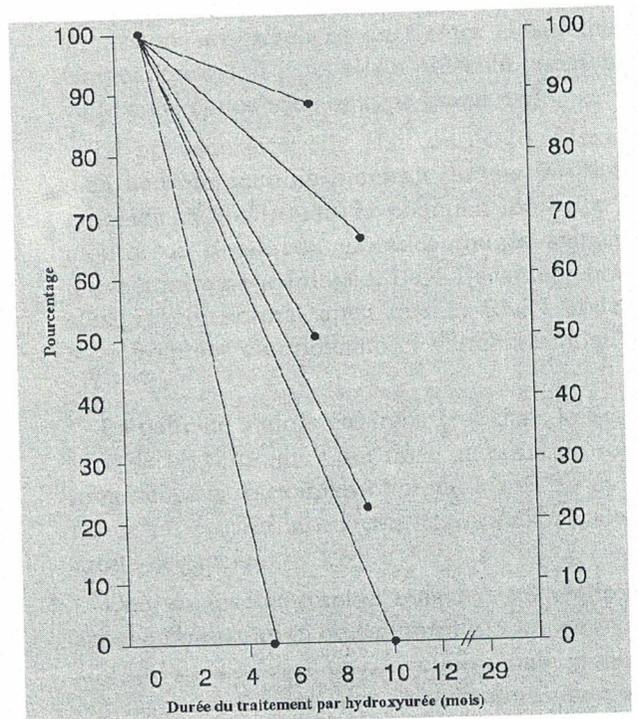


Fig. 4. Evolution en % du nombre moyen d'unités transfusées par mois (un patient n'a jamais dû être transfusé).

nir les crises vaso-occlusives caractéristiques de l'anémie falciforme, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Néanmoins, les risques tératogènes et carcinogènes liés à son utilisation n'étant pas exclus lors d'une administration à long terme chez l'enfant, cette thérapeutique doit être réservée aux cas les plus sévères.

A l'heure actuelle, aucune approche thérapeutique ne semble dénuée de risques et chaque cas

doit être envisagé individuellement afin de trouver une solution optimale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hennen G.— *Biochimie humaine et principes de biochimie pathologique*. Cinquième édition, Université de Liège, 1992, 1, V-36 et V-37.
2. Schaison G.— *Hématologie de l'enfant*. Flammarion, Paris, 1995, 118-128.
3. Lanzkowsky Ph.— *Manual of pediatric hematology et oncology*. Churchill Livingstone, New York, 1995, 117-133.
4. Charache S.— Hydroxyurea as treatment for sickle cell anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1991, 5, 571-581.

5. Eaton WA, Hofrichter J.— The biophysics of sickle cell hydroxyurea therapy. *Science*, 1995, 26, 1142-1143.
6. Charache S, Terrin ML, Moore RD et al.— Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med*, 1995, 332, 1317-1322.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Hoyoux, Service d'Hémo-Oncologie pédiatrique, CHR Citadelle, Boulevard du 12^{ème} de Ligne, 4000 Liège.