

Congrès national d'hématologie 2017

**Traitement de la β thalassémie homozygote
par Hydroxyurée**

Boucherit Cherifa ,Lamraoui Fatima ,Taoussi Souad, Oukid Salima,

Abad Mohand Tayeb,Bradai Mohamed

EHS ELCC CAC Faculté de Médecine, Université Blida 1

□ Introduction I

- Depuis plus de 30 ans le duo transfusion – chélation constitue la base des traitements symptomatique recommandés dans la β thalassémie .
- Malheureusement ce traitement ne permet pas toujours de contrôler la surcharge en fer
- Ce dernier qui est délétère pour de nombreuses fonctions organiques est ainsi un facteur de comorbidité.
- A l'heure actuelle, seule la greffe de moelle permet une guérison, elle n'est malheureusement pas dénuée de risque ou bien envisageable pour tous les patients .

□ Introduction II

Face à cette impasse thérapeutique de nombreuses molécules permettant l'induction de l'hémoglobine F ont été testées .

Parmi elles, seule l'hydroxyurée (Hydrea) (HU) a fait l'objet de nombreux essais .

L'amélioration de l'anémie est le premier but de ce traitement.

➤ Nous présentons les résultats de la prise en charge par l'HU de cette pathologie dans notre service

□ Mécanisme d'action de l'hydroxy urée

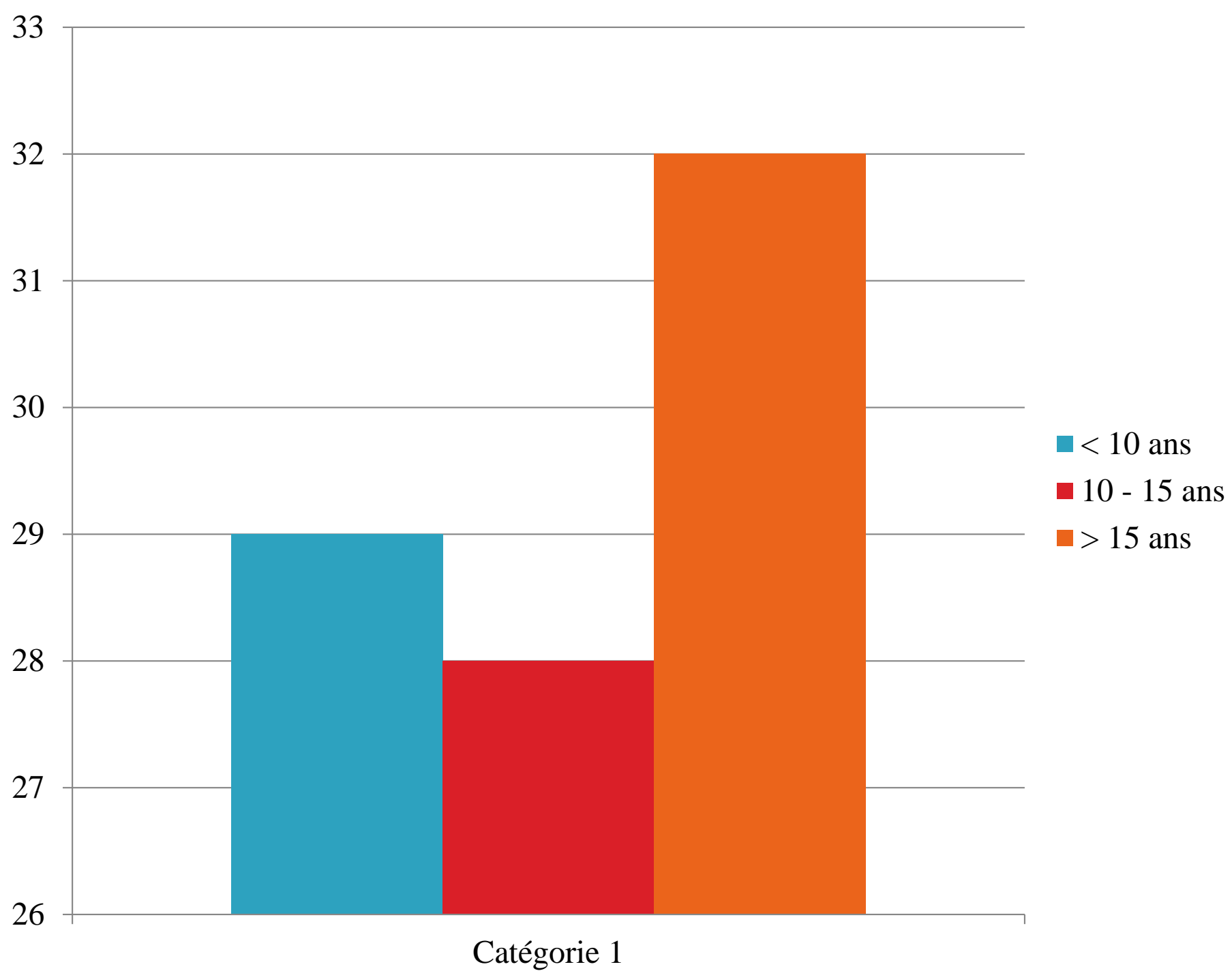
- L'HU est un antimétabolite inhibiteur de la ribo-nucléoside diphosphate
- Utilisée dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs
- Son mécanisme d'action dans la β thalassémie homozygote consiste à augmenter la production d'hémoglobine fœtale par réactivation des gènes gamma dont le mécanisme n'est pas encore élucidé .
- Ainsi le déséquilibre des chaînes de globines peut être amélioré par :
 - La synthèse des chaînes gamma qui sont capables de neutraliser l'excès de chaînes alpha.
 - Une réduction de l'érythropoïèse inefficace .

□ Matériels et méthodes

Sur 128 patients suivis pour β thalassémie homozygote au service d'hématologie du CAC Blida, 89 patients ont été mis sous HU après avoir eu leur consentement éclairé .

Explication sur les indications et les effets secondaires liés au traitement.

- L'âge moyen était de 14.4 (04-31) avec des tranches d'âge de :
 - < à 10 ans : 29 patients
 - 10 – 15 ans : 28 patients
 - >15 ans : 32 patients



Matériels et méthodes

sexe féminin : 44 patientes

sexe masculin : 45 patients

sex ratio = 1



❑ Matériels et méthodes

- ❑ On relève 22 β thalassémies intermédiaires (TI) et 67 β thalassémies majeures (BM)
- ❑ 61 patients ont été splénectomisés :
 - 22 patients mis sous hydrea après splénectomie.
 - 39 patients avant splénectomie.

Statut hématologique avant traitement

- L'hémoglobine initiale moyenne est de 6.7 g/dl (3.5–9.8)
- VGM moyen = 79.4fl (56–97).
- Taux moyen de globules blancs = 17625 (2000–72910).
- Taux moyen de plaquettes = 429321 (19700-1571000).

Matériels et méthodes

- Le nombre moyen de culots globulaires reçu par ces patients a été de 12 CG /an (10 – 20).
- Avec un recul moyen de traitement de 9.56 ans (3 – 16).
- 56 patients sont évaluable ,les patients perdus de vu ainsi que les patients qui n'ont pas atteint une durée de traitement de 6 mois ,ont été éliminés de l'étude.

Matériels et méthodes

L'HU a été administrée à la dose de 10 – 20 mg/kg/j

En débutant toujours avec une dose minimale qui sera ajustée selon la tolérance et le poids ,chez des patients de plus de 24 mois .

Le but du traitement est d'atteindre une dose minimale efficace afin d'éviter une myelotoxicité.

Vue la non disponibilité de la forme sirop, la dose totale est étalée sur 07 jours .

❑ Bilan pré thérapeutique :

- Sérologie viral de l'hépatite B ; de l'hépatite C et de HIV revenu négatif .
- Fonction rénale et fonction hépatique

❑ Surveillance

Elle est mensuelle clinique et biologique par un hémogramme ,un taux de réticulocyte et un bilan rénal et hépatique .

❑ Réponse clinique au traitement

La majorité des parents ont constaté que leurs enfants sont devenus hyperactifs .

Une tolérance spectaculaire de l'anémie même chez les patients non répondeurs .

Mauvaise observance surtout chez les enfants devant la non disponibilité d'une forme pédiatrique .

□ Résultats

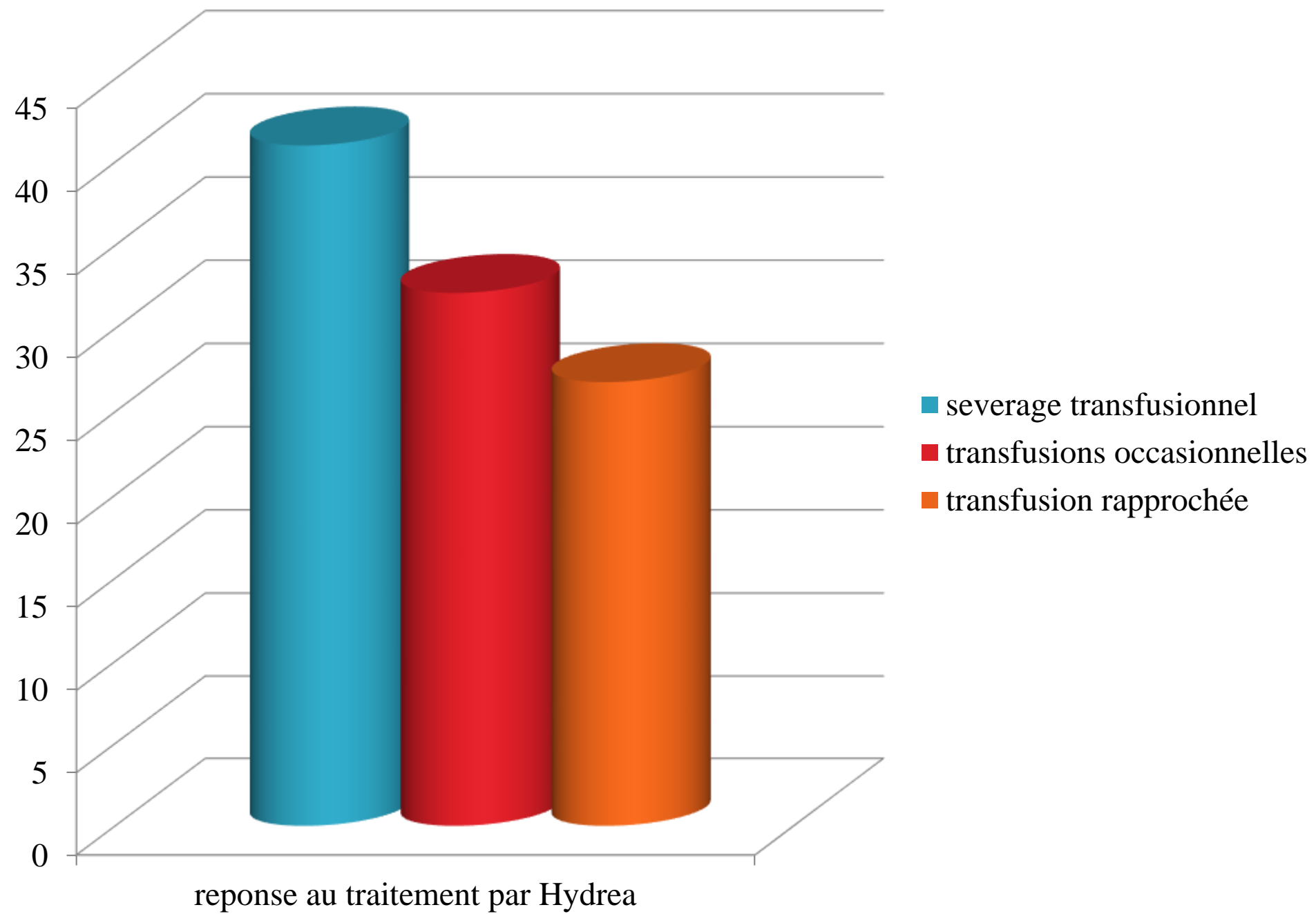
La réponse clinique au traitement a été :

un sevrage transfusionnel chez 23 patients : 41%

La chélation : a été arrêtée chez 19 patients chez qui on a obtenu le sevrage transfusionnel

Le reste des patients ont présenté une diminution de quotient transfusionnel :

- Transfusions occasionnelles (1 à 6 /an) pour 18 patients : 32,14%
- Transfusions rapprochées (7 à 12 CG/an) pour 15 patients : 26,78



Evolution de l'hémogramme après traitement.

- Hémoglobine moyenne 8,3 g/dl (6,5 -12)
- VGM moyen 83 fl (69 – 98,9)
- Taux moyen de plaquettes 857490 (152000 – 1826000)
- Taux moyen de globules blancs 23184 (4030 – 89200)

Le VGM est un paramètre important pour le suivi de l'observance au traitement.

| Paramètres | Statut avant HU | Statut après HU |
|--------------------|-----------------|---------------------------------|
| Hémoglobine | 6,7 g/dl | 8,3 g/dl Gain = 1,6 g/dl |
| VGM | 79,4 fl | 83 fl |
| Taux de GB | 17625 | 23384 |
| Taux de plaquettes | 429321 | 857490 |

- 24 patients sont perdus de vue

- 9 patients sont décédés :
 - 3 anémies sévères
 - 3 syndromes infectieux sévères
 - une insuffisance rénale aiguë
 - une insuffisance cardiaque globale
 - un non précisé.

❑ Effets secondaires et toxicité

Un patient a présenté une toxicité hématologique à l'hydroxyurea, type thrombopénie avec une leucopénie d'où son arrêt.

Les autres effets secondaires signalés ont été essentiellement des céphalées qui répondent favorablement au paracétamol .
une sècheresse cutanée .

En cas de syndrome infectieux l'hydroxyurea a été arrêté avec antibiothérapie énergique ,et reprise du traitement dès l'obtention de l'apyrexie

- Une patiente suivie pour β thalassémie homozygote âgée de 53 ans a présenté une leucémie aigue myéloblastique type LAM0 survenue après 44 mois de traitement par l'Hydrea ,la patiente est décédée 10 mois après le diagnostic .
- Est-ce qu' il s'agit d'une leucémie aigue secondaire au traitement ?

Il apparait clairement qu'il y a des patients qui sont sous hydrea depuis 16 ans et aucun effet cancérigène n'a été constaté .

□ Discussion

Il apparait clairement que l'HU a permis une nette amélioration de quotient transfusionnel.

L'amélioration clinique globale dont la meilleure tolérance à l'anémie a été aussi relevée.

La chélation a été arrêté chez 19 patients chez qui on a obtenu le sevrage transfusionnel

Ces résultats ont été comparés avec ceux de la littérature et on a constaté que nos résultats se rapprochent de ceux d'une étude Iranienne sur 133 patients (le taux de sevrage a été de 61% ,la réponse modérée a 23 % ,et l'absence de réponse dans 12 %).

□ Conclusion

Dans l'espoir d'apparition d'autres molécules, l'**HU reste une alternative thérapeutique toujours d'actualité** et qui a permis d'améliorer de manière importante la qualité de vie de beaucoup de patients thalassémiques.

C'est une molécule bien tolérée et malléable .

Références

-Yavarian M Response to hydroxyurea treatment in Iranian transfusion-dependent beta thalassemia patients
Haematologica, 2004 Oct;89(10):1172-8

-Algiraigri AH Hydroxyurea for non transfusion dependent beta thalassemia :A systematic review and meta –analysis
Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017 Sep;10(3):116-125

-Thuret I . Prise en charge thérapeutique des patients atteints de thalassémie majeure. Manuscrit n° 2276/drepano. Journée « Drépanocytose et Bthalassémie » , Société de pathologie exotique, mercredi 13 décembre 2000, Paris.

MERCI