

Efficacité et tolérance de l'hydroxyurée dans les formes graves de la drépanocytose : étude prospective de 65 cas

Fethi Mellouli*, Samah Chouaibi*, Naouel Dhouib *, Monia Ouederni*, Monia Ben Khaled*, Salem Abbas**, Mohamed Béjaoui*

*: *Faculté de médecine de Tunis, Centre National de Greffe de Moelle Osseuse, Service d'hémo immunologie pédiatrique, Tunis, Tunisie*

** : *Faculté de médecine de Tunis, Institut Pasteur de Tunis, Laboratoire d'hématologie moléculaire et cellulaire, Tunis, Tunisie*
Université El Manar 2

F. Mellouli, S. Chouaibi, N. Dhouib, M. Ouederni, M. Ben Khaled, S. Abbas, M. Béjaoui

F. Mellouli, S. Chouaibi, N. Dhouib, M. Ouederni, M. Ben Khaled, S. Abbas, M. Béjaoui

Efficacité et tolérance de l'hydroxyurée dans les formes graves de la drépanocytose : étude prospective de 65 cas

Effectiveness and acceptance of hydroxyurea in the treatment of severe forms of sickle cell disease: a prospective study of 65 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°08/09) : 544-550

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°08/09) : 544-550

R É S U M É

Prérequis : Pré requis : La drépanocytose est une maladie grave par ses complications. Pour les enfants gravement atteints, trois options thérapeutiques sont actuellement proposés: la thérapie transfusionnelle, l'hydroxyurée et la greffe de moelle osseuse.

But : Evaluer l'apport de l'hydroxyurée dans la prise en charge des formes sévères de la drépanocytose chez l'enfant.

Méthodes : Notre étude a été prospective et réalisée sur une période de 11 ans au Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis, enrôlant 65 patients dont 38 drépanocytaires homozygotes et 27 doubles hétérozygotes composites S/β thalassémiques. La médiane d'âge à l'inclusion était de 130 mois. Les critères d'échec du traitement étaient une hospitalisation de durée > 15 j/patient/an ou la survenue d'une complication grave de la maladie.

Résultats : Les principales indications de l'hydroxyurée étaient la prévention de la récurrence d'un syndrome thoracique aigu dans huit cas, des crises vaso-occlusives itératives dépassant trois événements par an dans 53 cas et dans les formes particulièrement anémiques dans quatre cas. Nous avons assisté à une amélioration rapide et durable de l'expression clinique de la maladie avec une baisse significative du nombre de jours d'hospitalisation par patient et par an de 25,2 j à 2,6 j (p<0,001). Le traitement a été bien toléré.

Les taux d'hémoglobine foetale avaient augmenté de façon significative de 6,4 à 27,45% (p<0,001), de l'hémoglobine de 7,6 à 9,4 g/dl (p<0,001), du volume globulaire moyen de 80,3 à 99,1 fl (p<0,001) et nous avons assisté à une baisse significative du taux de globules blancs de 15077 à 8170/mm³ (p<0,001), de polynucléaires neutrophiles de 8015 à 3509/mm³ (p<0,001) et des réticulocytes de 693736 à 209837/mm³ (p<0,001). 10 malades avaient présenté un échec du traitement soit un taux d'échec de 15,3%. La principale cause de l'échec était représentée par la mauvaise observance.

Conclusion : L'hydroxyurée occupe une place privilégiée dans la prise en charge des formes sévères de la drépanocytose de l'enfant. Utilisée prudemment, avec des monitorages fréquents, elle ne pose pas de problème à court et à moyen terme, mais des études de tolérance à long terme devraient être entreprises.

S U M M A R Y

Background: Sickle cell disease is a serious illness by its complications. For the severe forms, three therapeutic options are actually allowed: transfusion therapy, hydroxyurea and bone marrow transplantation.

Aim: To evaluate the contribution of hydroxyurea in the management of severe forms of sickle cell disease.

Methods: It is a prospective study carried out a period of 11 years in "Centre National de Greffe de Moelle Osseuse" of Tunis. They were 65 patients divided into 38 homozygote forms and 27 double heterozygous composite S/β thalassemics. The mean age was 130 months. The failure criterion of the treatment was hospitalization duration more than 15 days/ patient / year or the occurrence of a severe complication of the disease.

Results: The main indications of hydroxyurea were the prevention of the recidivism of an acute chest syndrome in 8 cases, iterative painful crises, more than 3 events per year, in 53 cases and anemic forms of the disease in 4 cases. We have observed, a rapid and durable improvement in the clinical manifestations and a significant fall of the number of hospitalization days / patient/year from 25.2 days to 2.6 days (p<0.001). The treatment was well tolerated. The rates of foetal hemoglobin have significantly increased from 6.4 to 27.45 % (p<0.001), of hemoglobin from 7.6 to 9.4 g/dl(p<0.001), of the mean corpuscular volume from 80.3 to 99.1 fl (p<0.001), and a significant fall of the white blood cell rate from 15077 to 8170/mm³ (p<0.001), of polynuclear neutrophils from 8015 to 3509/mm³ (p<0.001), and reticulocytes from 693736 to 209837 /mm³(p<0.001) was observed. Ten patients were considered as treatment failure with a failure rate of 15.3%. The main failure etiology was represented with bad observance.

Conclusion: Hydroxyurea has a favored place in management of severe forms of sickle cell diseases of the child. Carefully used, with frequent monitoring does not have problems in short range but acceptance studies on the long term must be undertaken.

Mots - clés

Drépanocytose, hydroxyuree, enfant, tolérance

Key - words

Sickle cell disease, hydroxyurea, child, acceptance

La drépanocytose est une maladie grave par ses complications [1]. En dépit d'une base génétique commune et d'une physiopathologie similaire, les patients drépanocytaires ont un phénotype clinique de sévérité très variable. Le taux d'hémoglobine fœtale (Hb F) constitue un facteur prédictif du phénotype de la maladie. En effet, l'hémoglobine fœtale protège contre le caractère sévère de la maladie et les malades avec un faible taux d'HbF ont un risque plus élevé de développer des complications vaso-occlusives, des dommages d'organes et un décès précoce [2]. L'induction pharmacologique de l'HbF constitue de ce fait, un objectif logique et rationnel du traitement des formes sévères de la drépanocytose [3]. Parmi les inducteurs de l'hémoglobine fœtale chez les patients drépanocytaires, l'hydroxyurée a occupé une place privilégiée en raison de sa facilité d'administration par voie orale, de son profil de tolérance acceptable et son efficacité clinique avérée dans la prévention des événements douloureux aigus [3]. C'est ainsi que le rôle important de l'Hydroxyurée dans la prise en charge des formes sévères de la drépanocytose chez le sujet adulte a été confirmé en 1995 par un essai contrôlé randomisé multicentrique [4, 5]. Au cours des dix dernières années, plusieurs essais ont démontré l'efficacité de l'hydroxyurée chez l'adulte. Cependant dans le groupe d'âge pédiatrique, très peu d'études contrôlées du traitement par hydroxyurée ont été faites, de sorte que ni l'efficacité ni la tolérance n'ont été clairement validées dans cette population de patients.

Dans ce travail, nous nous sommes proposés, d'évaluer l'efficacité clinique et biologique de l'Hydroxyurée chez les enfants drépanocytaires sévèrement atteints, d'évaluer sa tolérance et ses effets secondaires cliniques et biologiques et enfin de rechercher des facteurs prédictifs de la réponse au traitement par Hydroxyurée.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective en ouvert réalisée sur 11 ans (du 1/01/2001 au 31/12/2011) incluant 65 patients tous suivis au Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis (CNGMO) pour syndrome drépanocyttaire majeur. Ils sont répartis en 38 drépanocytaires homozygotes S/S (58,5%) et 27 drépanocytaires doubles hétérozygotes composites S/□ thalassémiques (41,5%). Nos malades étaient répartis en 42 garçons et 23 filles avec un sex ratio de 1,82. Leur âge moyen à l'inclusion était de 130 mois \pm 59 (27- 265 mois).

Après un consentement parental éclairé obtenu pour tous les patients, ont été inclus dans cette étude les sujets âgés de plus de 2 ans qui présentent une forme grave de leur maladie, telle que les malades qui présentent plus de trois crises vaso-occlusives (CVO) par an, ceux qui ont présenté deux syndromes thoraciques aigus (STA) ou plus dans leur vie et ceux qui présentent des formes particulièrement anémiques avec un taux d'hémoglobine de base inférieur à 7g/dl après avoir éliminé une cause carencielle.

Ont été exclus de cette étude, les enfants dont l'âge était inférieur à 2 ans, les malades chez qui on n'avait pas de consentement des parents, les malades qui présentaient une

insuffisance hépatique ou rénale, ceux qui présentaient une hépatite B ou hépatite C sérologique ou cliniquement patente, ou une sérologie HIV positive connue, les malades qui présentaient un accident vasculaire cérébral, et ceux qui avaient une accélération du flux à l'échographie doppler transcrânienne. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'EFFICACITÉ de l'Hydroxyurée.

Notre critère majeur d'évaluation était une baisse significative du nombre de jours d'hospitalisation/patient/an à moins de 15 jours/an.

Des objectifs secondaires ont été fixés, tels que, l'évaluation de la tolérance de l'Hydroxyurée chez le drépanocyttaire, l'évaluation des effets de l'hydroxyurée sur le taux d'Hb F et les différents paramètres biologiques de la numération formule sanguine, de déterminer la toxicité clinique et biologique de l'Hydroxyurée, de définir les indications de la mise sous Hydroxyurée chez les drépanocytaires, d'évaluer les facteurs prédictifs de la bonne réponse au traitement par Hydroxyurée.

Les taux d'hémoglobine de base, de plaquettes, de globules blancs et de l'HbF de base étaient calculés sur la base de la moyenne au cours de l'année précédant la mise sous hydroxyurée, en dehors de tout épisode de complication aigue (séquestration splénique aigue, érythroblastopénie, déglobulisation par autres causes). Un bilan lésionnel était pratiqué chez tous les malades avant la mise sous hydroxyurée. Il comprenait, une échographie-doppler transcrânienne, une radiographie des hanches, une échographie cardiaque, une échographie abdominale, un examen ophtalmologique.

A partir du jour d'inclusion, le malade était contrôlé chaque 2 mois par un examen clinique : pour apprécier l'efficacité du médicament ; un bilan biologique comportant, un hémogramme, un dosage du taux l'hémoglobine fœtale (HbF), un bilan rénal, un bilan hépatique.

La phase d'évaluation commençait 3 mois après l'initiation du traitement par Hydroxyurée. Au cours de cette phase, on avait procédé à une évaluation des événements douloureux liés à la maladie, la détermination du nombre de jours d'hospitalisation, la détermination de la dose nécessaire d'Hydroxyurée pour une efficacité clinique (a été utilisée dans notre étude, la plus petite dose d'Hydroxyurée, compatible avec une rémission clinique), une évaluation clinique et biologique de l'efficacité et de la tolérance au long cours de l'Hydroxyurée, une évaluation du degré d'observance du traitement.

L'hydroxyurée (HU), que nous avons utilisé dans notre étude se présentait sous forme de gélules à 500 mg d'Hydroxyurée (HYDREA®) fabriqués par les laboratoires de Bristol-Myers-Squibb. La dose initiale d'hydroxyurée était de 15 mg/kg/j, répartie sur 3 à 7 jours par semaine en fonction du poids de l'enfant. La dose était augmentée progressivement en cas d'inefficacité clinique, à raison de 2,5 mg/kg/j tous les 2 mois, sans dépasser 30 à 35 mg/kg/j et sans signe de myélotoxicité ou d'effets secondaires. La dose moyenne utilisée était de 21,5 mg/kg/j \pm 3,5 (14-30mg/kg/j)

Le critère majeur d'évaluation de l'efficacité de l'Hydroxyurée était le nombre de jours d'hospitalisation par personne année. De même ont été considérés comme échec du traitement par

Hydroxyurée, les malades qui ont été hospitalisés pendant plus de 15 jours/an, ou ayant présenté une complication grave de leur maladie sous Hydroxyurée telle que un syndrome thoracique aigu ou un accident vasculaire cérébral, les malades avec une augmentation du taux d'hémoglobine inférieure à 1g/dl dans les formes particulièrement anémiques de la drépanocytose.

Pour l'étude statistique, les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 11.5. Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives (pourcentages) pour les variables qualitatives et des moyennes, des médianes et des écarts-types (déviations standards) pour les variables quantitatives. Les comparaisons de 2 moyennes sur séries appariées ont été effectuées au moyen du test t de Student, et en cas d'effectifs < 30 et par le test non paramétrique de Wilcoxon pour séries appariées.

Les comparaisons des pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson. Un p inférieur à 0,05 est considéré significatif.

RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques et biologiques avant la mise sous hydroxyurée :

Au cours de l'année précédant la mise sous hydroxyurée, 287 évènements CVO sont survenus chez 64 malades. Le nombre de crises vaso-occlusives avant Hydroxyurée était de 5 crises vaso-occlusives /patient/an \pm 4,41 (0 - 24) médiane = 4 crises vaso-occlusives /patient/an.

Vingt deux évènements séquestrations spléniques sont survenus chez 17 de nos malades au cours de l'année précédant la mise sous Hydroxyurée, tandis que 4 évènements anémie par érythroblastopénie ont été observés chez 4 patients au cours de la même période.

Nos malades avaient reçu 1,6 transfusions/patient/an \pm 3,2 transfusions (0 - 12 transfusions/patient/an) avant Hydroxyurée; médiane = 1,75 transfusions/patient/an. Trente et un syndromes thoraciques aigus sont survenus avant la mise sous hydroxyurée chez 22 patients soit 0,46 syndromes thoraciques aigus /patient/an. Six de nos malades avaient présenté une ostéonécrose aseptique des têtes fémorales avant leur mise sous Hydroxyurée.

Sur le plan biologique, l'hémoglobine de base était de 7,68 g/dl \pm 1,02 (6g/dl - 10,4g/dl), le volume globulaire moyen (VGM) de base était de 80,3 fl \pm 13,5 (56,8 - 105,8 fl), le nombre moyen de réticulocytes était de 693.736/mm³ \pm 238.254/mm³ (272.000 - 1.314.000/mm³), le nombre moyen de leucocytes de base était de 15.077/mm³ \pm 5.371 (4.300/mm³ - 33.100/mm³), le taux moyen de polynucléaires neutrophiles était de 8.015/mm³ \pm 3.808 (2.330/mm³ - 18.800/mm³), le taux moyen des plaquettes était de 595.244/mm³ \pm 236.295 (196.000/mm³ - 1.269.000/mm³) et le taux moyen d'hémoglobine foetale était de 6,4% \pm 8,7 (0 - 36%) médiane = 1,96% .

Les principales indications à la mise sous Hydroxyurée étaient : des CVO itératives supérieures à 3 crises par an dans 53 cas, en prévention de la récurrence du STA dans 8 cas, et pour une forme particulièrement anémique dans 4 cas.

Le recul moyen dans notre étude était de 76,5 mois \pm 61 (29-120 mois); médiane = 74 mois. L'observance moyenne du médicament était de 97% \pm 0,09 (50-100%).

2. Evaluation de l'effet de l'Hydroxyurée :

2.1. Effets cliniques

Comme le montre le tableau 1 nous avons assisté sous hydroxyurée, à une amélioration de l'expression clinique de la maladie, vérifiée sur le nombre de jours d'hospitalisation, de crises vaso-occlusives, de syndromes thoraciques aigus et de transfusions. De même, avant leur mise sous Hydroxyurée, 47

Tableau 1 : Evaluation clinique de l'Hydroxyurée chez nos 65 patients

Paramètre	Avant Hydroxyurée	Après Hydroxyurée	p
Nombre de jours d'hospitalisations/patient/an	25,26 (0-102)	2,65 (0-14)	p < 0,001
Nombre de crises vaso-occlusives/patient/an	5 (3-30)	0,74 (0-4)	p < 0,001
Nombre de syndromes thoraciques aigus/patient/an	0,46	0,07	p < 0,001
Nombre de transfusions/patient/an	1,6 (0-12)	0,15 (0-5)	p < 0,001

Tableau 2 : Effets biologiques de l'hydroxyurée

Paramètre	Avant hydroxyurée	Après hydroxyurée	p
Hb foetale (%)	6,4 \pm 8,7 (0- 36)	27,4 \pm 12 (0- 74,7)	P <0,001
Hémoglobine (gr/dl)	7,6 \pm 1 (6- 10,4)	9,5 \pm 1,1 (7,1 - 12,9)	P <0,001
VGM (fl)	80 \pm 13 (58,8- 105,8)	99 \pm 14,3 (70-126)	P <0,001
GB (103/ mm3)	15 \pm 5 (4 - 33)	8 \pm 3 (2,4 - 17)	P <0,001
PNN(103/ mm3)	8 \pm 3,8 (2,3 - 18,8)	3,5 \pm 1,5 (0,9 -7,8)	P <0,001
Plaquettes (103/mm3)	595 \pm 236 (196- 1269)	282 \pm 109 (88 - 571)	P <0,001
Réticulocytes(103/mm3)	693 \pm 238 (272-1314)	209 \pm 123 (31,4-703)	P <0,001
Ferritinémie (ng/ml)	800 \pm 1298 (25-8341)	495 \pm 719 (23-4248)	P=0,002

VGM : volume globulaire moyen - GB : globules blancs - PNN : polynucléaires neutrophiles

de nos patients (72%) avaient une durée d'hospitalisation de plus de 15 jours par an. Après leur mise sous Hydroxyurée, 3 seulement de nos patients ont été hospitalisés plus de 15 jours par an, constituant ainsi 3 échecs. Avant l'inclusion, on avait 6 patients avec une ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. A la fin de l'étude on avait dénombré 7 nouveaux cas.

2.2. Effets biologiques de l'Hydroxyurée

Comme l'illustre le tableau 2, nous avons assisté sous hydroxyurée à une augmentation significative du taux d'hémoglobine fœtale, de l'hémoglobine et du volume globulaire moyen. A l'opposé, nous avons assisté à une baisse significative de la ferritinémie, des globules blancs, des polynucléaires neutrophiles des plaquettes et des réticulocytes.

3. Tolérance du traitement

La tolérance du traitement était bonne. En effet, nous n'avons

observé que des effets secondaires tolérables, tels qu'une thrombopénie avec une neutropénie rapidement résolutive à l'arrêt temporaire du traitement dans 2 cas, une thrombopénie régressive à la diminution de la dose dans un cas, une pancytopenie qui a régressé après l'arrêt transitoire de l'hydroxyurée dans un cas, une érythroblastopénie transitoire à parvovirus B19 dans un cas, une éruption maculopapuleuse des paumes des mains et des plantes des pieds spontanément résolutive avec une aphtose buccale dans un cas. Aucun cas d'infection opportuniste ou d'hémopathie maligne ou de décès n'a été enregistré dans notre série.

4. Evaluation de l'efficacité

Dix parmi les 65 patients de notre série ont été considérés comme un échec du traitement soit un taux d'échec de 15,3%. Selon les indications, ces échecs sont repartis en six échecs

Tableau 3 : Facteurs cliniques prédictifs de la réponse à l'Hydroxyurée

Paramètre	Bons répondeurs (n=55)	Mauvais répondeurs (n=10)	P
Age moyen (années)	11,4 ans ± 4,7	7,9 ANS ± 5,3	0,042
Sexe	34 garçons/55	8 garçons/ 10	NS
Indications du traitement	47 pour CVO 6 pour STA 2 pour anémie	6 pour CVO 2 pour STA 2 pour anémie	NS
Phénotype S/S ou S/β thalassémie	32 SS/55	6 SS/10	NS
Dose moyenne (mg/kg/j)	21,13 mg/kg/j ± 3,3	23,7 mg/kg/j ± 3,2	0,03
Observance du traitement (%)	98,2% ± 5,5	84,4% ± 19,4	<0,001
Nombre de jours d'hospitalisation (j/patient/an)	26,56 ± 22,3	18,08 ± 17,67	NS
Nombre de CVO/patient/an	5,36 ± 4,64	3,05 ± 2,06	NS
Nombre de STA/patient/an	0,47 ± 0,71	0,5 ± 0,85	NS
Nombre de transfusions/patient/an	2,71 ± 3,07	3,82 ± 4,03	NS

CVO: crises vaso-occlusives - STA : syndromes thoraciques aigus - NS : non significative - S/S: drépanocytose homozygote

S/β: drépanocytose double hétérozygote composite S/β thalassémie

Tableau 4 : Facteurs biologiques prédictifs de la réponse à l'Hydroxyurée

Paramètre	Bons répondeurs (n=55)	Mauvais répondeurs (n=10)	p
Hb de base (g/dl)	7,82 ± 0,96	6,95 ± 0,96	0,012
VGM de base (μ^3)	80,78 ± 13,69	77,62 ± 12,61	NS
GB de base (/mm ³)	15251 ± 5213	14340 ± 6329	NS
PNN de base (/mm ³)	8196 ± 3719	7020 ± 4344	NS
Plaquettes de base (/mm ³)	606854 ± 235179	531400 ± 244631	NS
Réticulocytes de base (/mm ³)	703067 ± 239001	642420 ± 239743	NS
Hb F de base (%)	7,14 ± 9,05	0,87 ± 2,15	NS

Hb: hémoglobine - VGM: volume globulaire moyen - GB: globules blancs - PNN: polynucléaires neutrophiles - Hb F: hémoglobine fœtale

parmi 53 patients traités pour des crises vaso-occlusives itératives, deux échecs parmi huit patients traités pour syndromes thoraciques aigus et deux échecs parmi quatre patients traités pour des formes particulièrement anémiques. Ces échecs sont comptabilisés parmi les patients les moins compliants.

5. Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement

Nous avons voulu chercher, les paramètres cliniques et biologiques prédictifs d'une mauvaise réponse. Pour cela nous avons comparé pour chaque paramètre étudié, le résultat chez les mauvais répondeurs au résultat du même paramètre chez les bons répondeurs.

Les principaux facteurs de risque étudiés étaient:

5.1. Facteurs cliniques

Comme mentionné dans le tableau 3, l'âge moyen des bons répondeurs était de 11,4 ans \pm 4,7 (4,0 – 22,1 ans) alors que celui des mauvais répondeurs était de 7,9 ans \pm 5,3 (2,2 – 18,1 ans) ($p = 0,042$). Le jeune âge semble être un facteur de mauvaise réponse. La dose moyenne chez les bons répondeurs était de 21,13 mg/kg/j \pm 3,3 (14,4 – 28,3 mg/kg/j) alors que celle des mauvais répondeurs était de 23,7 mg/kg/j \pm 3,2 (18,5 – 30 mg/kg/j) ($p = 0,03$). La dose élevée semble être un facteur de mauvaise réponse. L'observance moyenne du traitement chez les bons répondeurs était de 98,2% \pm 5,5 (66 – 100%) alors que celle des mauvais répondeurs était de 84,4% \pm 19,4 (50 – 100%) ($p < 0,001$). Une observance basse semble être donc un facteur de mauvaise réponse au traitement par hydroxyurée.

Les autres paramètres cliniques (le sexe, l'indication au traitement, le phénotype de la maladie, le nombre de jours d'hospitalisations, le nombre de CVO, le nombre de STA et le nombre de transfusions) ne semblent pas être des paramètres prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement.

5.2. Facteurs biologiques

Parmi les facteurs biologiques prédictifs de la réponse à l'HU seul le taux bas d'hémoglobine de base semble être un facteur de mauvaise réponse au traitement par HU (Tableau 4).

Ce facteur biologique prédictif de mauvaise réponse semble être un facteur indépendant puisque en analyse multivariée, il persiste statistiquement lié à la mauvaise réponse au traitement par Hydroxyurée.

DISCUSSION

Dans notre série, le nombre de crises vaso-occlusives est passé de cinq crises vaso-occlusives/patient/an à 0,74 crises vaso-occlusives/patient/an ($p < 0,001$). Cela a été rapporté chez l'adulte avec une forme sévère de drépanocytose [4]. De même, dans une étude pédiatrique Belge, la plupart des patients avaient répondu favorablement sur le plan clinique [6]. A noter que Ferster et al. dans une étude incluant 93 patients présentant des formes sévères de drépanocytose avaient montré qu'au bout de la 1ère année, 84% des patients n'ont pas présenté de CVO nécessitant l'hospitalisation ($p = 0,0002$) [7]. Une étude incluant 330 patients drépanocytaires, avait montré une réduction spectaculaire de la fréquence des crises douloureuses de 7,34 \pm

6,5 épisodes/patient/an avant HU à 0,025 \pm 0,026 épisodes par an après HU ($P < 0,001$) [8].

Toutes indications confondues, nous avons trouvé que le nombre moyen de jours d'hospitalisation/patient/an est passé de 25,26 jours d'hospitalisation/patient/an à 2,65 jours d'hospitalisation/patient/an ($p < 0,001$). Des résultats comparables ont été rapportés par Ferster qui rapporte une baisse de la durée moyenne d'hospitalisation de 18,1 jours/patient/an, avant hydroxyurée, à 7,3 j/patient/an après hydroxyurée ($p < 0,01$) [7]. Gulbis et al avaient rapporté aussi une réduction considérable de la durée moyenne des hospitalisations, avec un recul de 8 ans ($p < 0,05$) [9]. Par ailleurs, le nombre de STA avait baissé de 0,46 syndrome thoracique aigu/patient/an à 0,07 syndrome thoracique aigu/patient/an dans notre étude ($p < 0,01$). Des résultats comparables ont été rapportés par l'étude HUSOFT [1]. De même, les besoins transfusionnels avaient baissé de façon significative dans notre série. Ils étaient passés de 1,6 transfusions/patient/an à 0,15 transfusions/patient/an ($p < 0,001$). Ces résultats ont été reproduits par d'autres études. En effet, Charache et al avaient rapporté dans une série de 299 patients que 48 patients du groupe HU avaient reçu des transfusions contre 73 du groupe placebo

($p < 0,001$) [4]. Selon l'étude la SHS, l'Hydroxyurée avait produit une réduction significative des besoins transfusionnels de 1,5 \pm 5,9 unités de globules rouges/patient/an avant HU à près de zéro au cours du traitement par HU ($p < 0,001$) [8].

Sur le plan biologique, nous avons observé une augmentation significative du taux d'hémoglobine foetale de 6,4 % à 27,45% ($p < 0,001$) soit une augmentation moyenne de 21%. Ferster avait rapporté une augmentation du taux d'Hb F moyen de 4,7% avant HU, à 15% au bout de 6 mois de traitement par HU ($P < 0,001$) [6]. L'augmentation de l'HbF sous HU semble meilleure chez les enfants que chez les adultes [10]. Ceci peut être expliqué par une meilleure observance du traitement chez les enfants qui sont généralement contrôlés par des adultes dans la prise médicamenteuse, mais aussi par la plus grande capacité à réactiver la synthèse de l'hémoglobine foetale chez les enfants. Dans notre étude, une augmentation significative du taux d'hémoglobine (Hb) a été observée, de 7,68 g/dl à 9,47 g/dl ($p < 0,001$) soit une augmentation moyenne de 1,79 g/dl. Maier-Redelsperger avait montré une augmentation du taux d'hémoglobine de 8,4 \pm 1,2 à 8,9 \pm 1,1 g/dl ($p = 0,03$) [11]. Dans l'étude HUG-KIDS de phase I/II, 84 enfants drépanocytaires âgés de 5 à 15 ans, avaient reçu un traitement à base d'HU. Au bout de 6 mois de traitement, il y avait une augmentation statistiquement significative des taux d'hémoglobine, du VGM, du TCMH, d'Hb F et du pourcentage de cellules F et une diminution significative des taux de globules blancs, de PNN et des plaquettes par rapport aux valeurs de base ($P < 0,0001$) [12]. Dans notre étude, une augmentation significative du volume globulaire moyen (VGM) de 80,3 fl à 99,1 ($p < 0,001$) soit une augmentation moyenne de 18,8 fl a été observée.

Dans l'étude de Ferster et al, le volume globulaire moyen (VGM) avait augmenté de 85,2 fL avant hydroxyurée à 95,5 fL ($P < 0,001$) [6]. Il existe une corrélation significative entre

l'augmentation de l'HbF et l'augmentation du VGM ($r = 0,5$; $P = 0,017$) [13]. Voskaridou et ses collaborateurs avaient également montré une augmentation significative des taux de VGM et d'HbF [13]. Maier-Redelsperger et al avait montré aussi une augmentation du taux du volume globulaire moyen de $84,5 \pm 10,1$ à $101,4 \pm 13,4$ fL ($p < 0,001$) [11].

Dans notre étude, nous avons observé une baisse significative du taux des globules blancs (GB) de $15.077/mm^3$ à $8170/mm^3$ ($p < 0,001$) soit une baisse moyenne de $6.907/mm^3$. Le même effet a été rapporté par Ferster qui avait constaté la survenue d'une baisse significative du taux moyen de globules blancs (GB) de $6000/mm^3$ à $3900/mm^3$ à la fin de la première année de mise sous HU [7]. Zimmerman et al avaient étudié les effets de l'Hydroxyurée chez 122 enfants drépanocytaires. Il avait trouvé que tous les patients avaient répondu au traitement avec une diminution significative du nombre des globules blancs ($p < 0,001$) [14].

Nous avons trouvé une baisse significative du taux des polynucléaires neutrophiles (PNN) de $8015/mm^3$ à $3509/mm^3$ ($p < 0,001$) soit une baisse moyenne de $4506/mm^3$. Ferster avait montré que le taux de polynucléaires neutrophiles diminuait de manière significative chez les patients traités par HU [6]. Zimmerman et al avaient étudié les effets de l'Hydroxyurée chez 122 enfants drépanocytaires. Il avait montré que tous les patients avaient répondu au traitement avec une diminution significative du nombre des polynucléaires neutrophiles ($p < 0,001$) [14].

Notre étude avait montré une baisse significative des plaquettes de $595244/mm^3$ à $282415/mm^3$ ($p < 0,001$) soit une baisse moyenne de $312829/mm^3$. Des résultats comparables ont été rapportés par Zimmerman et al [14].

Nous avons assisté à une baisse significative du taux des réticulocytes de $693.736/mm^3$ à $209.837/mm^3$ ($p < 0,001$) soit une baisse moyenne de $483.899/mm^3$. Ceci a été constaté par Ferster et al qui avaient montré qu'après 6 mois de traitement par hydroxyurée, le taux de réticulocytes avait significativement diminué [6]. Maier-Redelsperger et al avaient montré aussi, une diminution du taux de réticulocytes de $417000/mm^3 \pm 214000$ à $229000/mm^3 \pm 129000$ ($p < 0,001$) [11].

Dans notre service, une thrombopénie avec une neutropénie rapidement résolutive à l'arrêt temporaire du traitement a été observée dans 2 cas. La neutropénie a été l'effet indésirable hématologique le plus courant et il a été constaté chez 5,2% des patients de l'étude HUG-KIDS [12]. Ceci est expliqué par l'utilisation de fortes doses atteignant la dose maximale tolérée (30 mg/kg/j) chez 68 des 84 enfants inscrits dans l'étude.

La toxicité de l'hydroxyurée a été principalement hématologique selon Wang et al [15]. La neutropénie n'a jamais été associée à une infection bactérienne invasive. De même, De Montalembert et al avaient rapporté 8 cas de neutropénie dans sa série sur 225 patients traités par HU [16]. Une thrombopénie régressive à la diminution de la dose a été constatée dans un cas de notre série. Wang et al ont rapporté un seul cas de thrombopénie survenue à l'occasion d'une pathologie virale [15]. Au cours de l'extension de l'étude HUSOFT, aucun cas de

thrombopénie n'a été rapporté durant les premières années de traitement par Hydroxyurée, mais elle est survenue 2 fois durant la 5ème année et une fois durant la 6ème année [1]. Cette thrombopénie était résolutive après réduction des doses. Une pancytopenie régressive après l'arrêt transitoire de l'hydroxyurée a été observée chez un seul malade de notre série. Cet effet a été observé également dans l'étude de Charache et al [4] et l'étude de De Montalembert et al [16]. Il existe des publications rapportant une pancytopenie persistante [17] et une infection opportuniste [18].

Seuls 10 parmi les 65 patients de notre série avaient présenté un échec du traitement soit un taux d'échec de 15,3%. Dans l'étude de De Montalembert [16] incluant 225 patients drépanocytaires, il y avait un échec du traitement chez 30 patients soit un taux d'échec de 13%. 17 parmi les 225 patients avaient une mauvaise observance (7,5%). Selon Zimmerman et al, la mauvaise observance a induit 12% d'échec [14].

Nous avons constaté que le jeune âge semble être un facteur de mauvaise réponse. Ceci n'a pas été rapporté par les autres études qui suggèrent que les enfants ont en général une meilleure réponse que les adultes [10]. Ceci peut être expliqué par l'absence de formes galéniques adaptées à l'enfant dans notre série (gélules d'Hydréa de 500 mg). Par ailleurs nos résultats avaient montré que la dose élevée semble être un facteur de mauvaise réponse. Ce résultat s'oppose à celui de Ware et al qui ont révélé que les enfants qui ont atteint un niveau supérieur de la dose maximale tolérée avaient des taux élevés d'HbF et par conséquent la meilleure réponse [19]. Cette contradiction apparente peut être expliquée par le fait que nous utilisons la plus petite dose compatible avec une rémission clinique, alors que Ware utilisait la plus grosse dose tolérable et de ce fait, l'utilisation des doses élevées dans notre série correspondent aux formes les plus sévères.

Nos résultats avaient montré que seul le taux bas d'hémoglobine de base semblait être un facteur de mauvaise réponse. Donnée non rapportée par d'autres études.

Par contre, le taux d'hémoglobine F de base semble être un facteur prédictif de bonne réponse au traitement par HU. En effet, les malades ayant les valeurs de base d'Hb F les plus élevées avaient développé les taux d'Hb F les plus élevés sous hydroxyurée [20]. Cette donnée avait été constatée dans d'autres études [21,22].

Au cours de l'étude laSHS qui avait un suivi de 17 ans, le taux de mortalité des sujets sous HU était plus faible que celui des sujets traités de façon conventionnelle (13 décès (9,9%) dans le groupe HU versus 49 décès (24,6%) dans le groupe sans HU) ($p = 0,001$) [8].

CONCLUSIONS

L'hydroxyurée occupe une place privilégiée dans la prise en charge des formes sévères de la drépanocytose de l'enfant. Son efficacité dans les formes compliquées de syndrome thoracique aigu ou des crises vaso occlusives itératives est établie.

Son effet bénéfique passe non seulement par une augmentation du taux d'hémoglobine F, mais aussi par la baisse du taux des

globules blancs, des réticulocytes, des plaquettes. Utilisée prudemment, avec des monitorages fréquents, elle ne pose pas

de problème à court et à moyen terme, mais des études de tolérance à long terme devraient être entreprises.

Références

1. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR et al. Long term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the Husoft extension study. *Blood* 2005;106:2269-75.
2. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994; 330:1639-44.
3. Russell E. Ware. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood* 2010;115:5300-11.
4. 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;332:1317-22.
5. Charache S, Barton FB, Moore RD et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:300-26.
6. Ferster A, Vermynen C, Cornu G et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood* 1996;88:1960-4.
7. Ferster A, Tahriri P, Vermynen C et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2001;97:3628-32.
8. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood* 2010;115:2354-63.
9. Gulbis B, Haberman D, Dufour D et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood* 2005 105: 2685-90.
10. De Montalembert M. Hydroxyurea treatment in patients affected with sickle cell anemia: Efficacy and safety. *Transfusion Clinique et Biologique* 2008;15:34-8.
11. Maier-Redelsperger M, De Montalembert M, Flahault A et al. Fetal Hemoglobin and F-Cell Responses to Long-Term Hydroxyurea Treatment in Young Sickle Cell Patients. *Blood* 1998;91:4472-9.
12. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Blood* 1999;94:1550-4.
13. Voskaridou E, Kalotychou V, Loukopoulos D. Clinical and laboratory effects of long-term administration of hydroxyurea to patients with sickle cell β -thalassaemia. *Br J Haematol* 1995;89:479-84.
14. Zimmerman SA, Schultz WH, Ware RE et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:2039-45.
15. Wang WC, Wynn LW, Rogers ZR et al. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001;139:790-6.
16. De Montalembert M, Brousse V, Elie C et al. Long-term hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease: tolerance and clinical outcomes. *Haematologica* 2006;91:125-8.
17. Vichinsky EP, Lubin BH. A cautionary note regarding hydroxyurea in sickle cell disease. *Blood* 1994;83:1124-8.
18. Venigalla P, Motwani B, Nallari A et al. A patient on hydroxyurea for sickle cell disease who developed an opportunistic infection. *Blood* 2002;100:363-4.
19. Ware RE, Eggleston B, Redding-Lallinger R et al. Predictors of fetal haemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *Blood* 2002;99:10-4.
20. Ware RE, Eggleston B, Redding-Lallinger R et al. Predictors of fetal haemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *Blood* 2002;99:10-14.
21. Charache S, Dover GJ, Moyer MA et al. Hydroxyurea-induced augmentation of fetal hemoglobin production in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1987;69:109-16.
22. Charache S, Dover GJ, Moore RD et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood* 1992;79:2555-65.