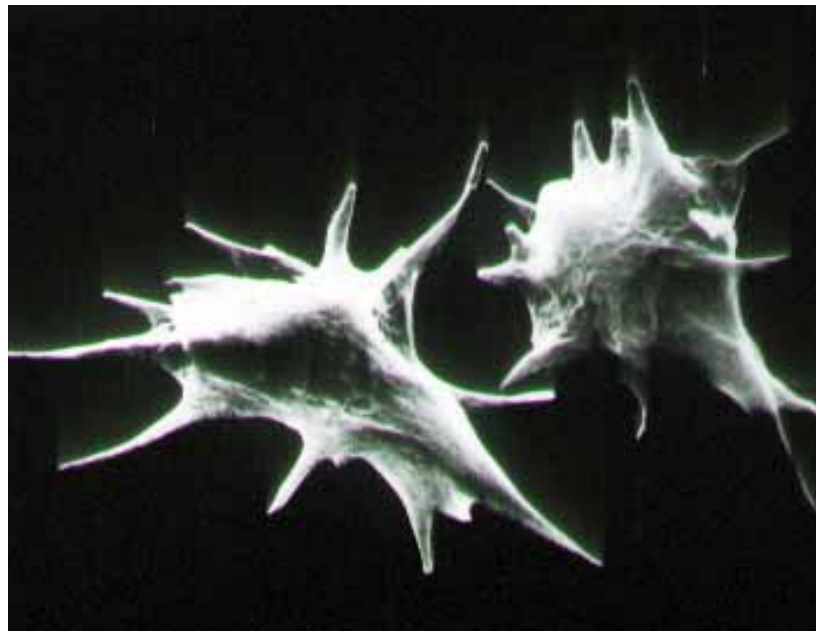


HYDREA ET DREPANOCYTOSE

Dora BACHIR

**Centre de drépanocytose CHU Henri Mondor
94000 CRETEIL**



DB ALGER HU 5/2003

INTRODUCTION

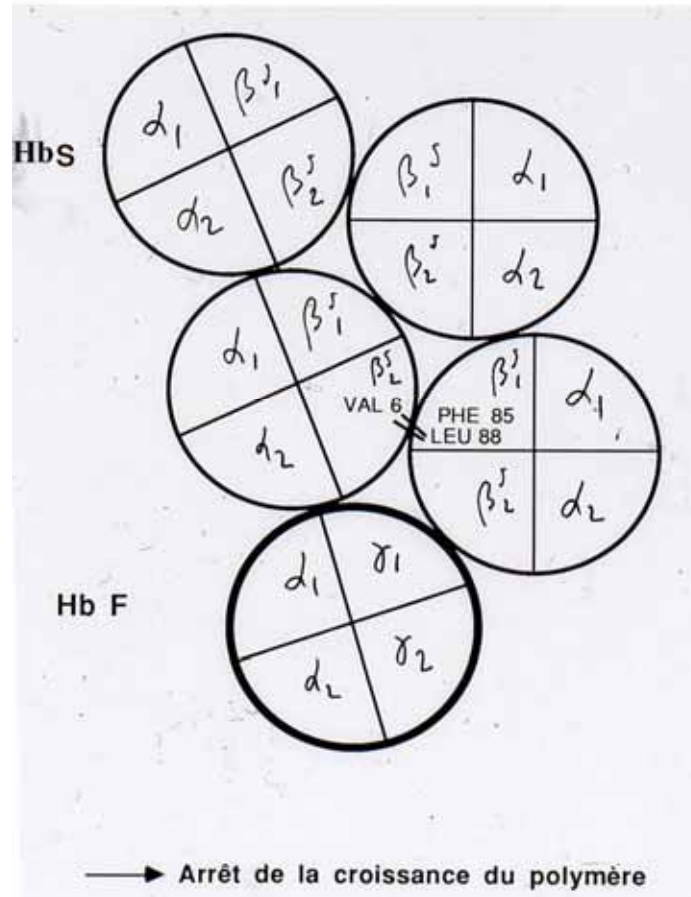
- **Importance du taux d'Hb fœtale (Hb F) dans la sévérité de la drépanocytose**
- **Induction de l'Hb F: -5Azacytidine mais carcinogénicité**
 - **Hydrea (HU) : cytostatique sans activité déméthylante propre, favorise la sortie de progéniteurs riches en HbF**

Données de la littérature

Facteurs de risque de sévérité

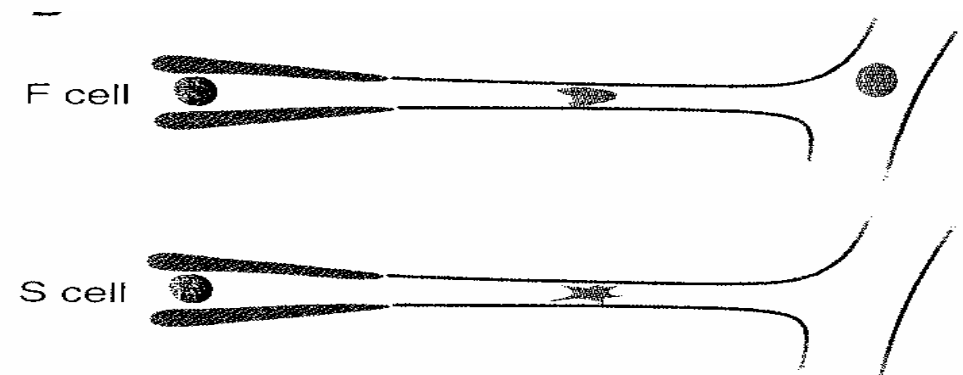
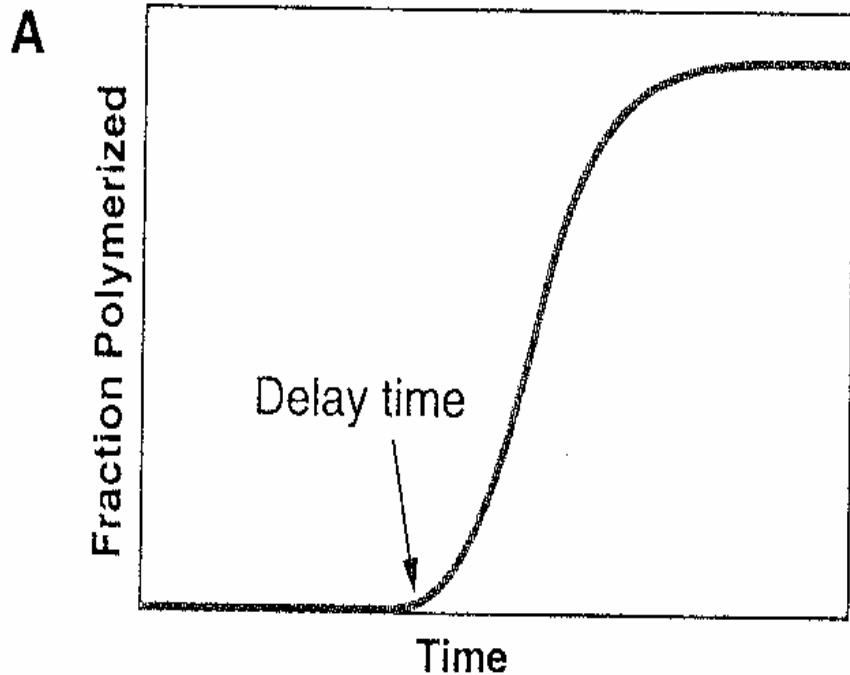
- décès précoce adulte **corrélé avec** :
 - fréquence CVO, leucocytose (GB>15000/mm³), taux bas HbF
(*Platt, NEJM 1991 and 1994*)
- STA chez SS
 - Taux bas HbF, Hb élevée, **leucocytose** (*Castro, Blood 1994*)
- Sévérité à 10 ans (décès, AVC, CVO fréquentes ou STA)
 - dactylite < 1 an, anémie sévère, leucocytose
(*Miller, NEJM 2000*).

L'HbF S'INTERCALE DANS LE POLYMERE



Influence de l 'HbF

- Diminue la polymérisation de l 'HbS
- en augmentant le délai de polymérisation

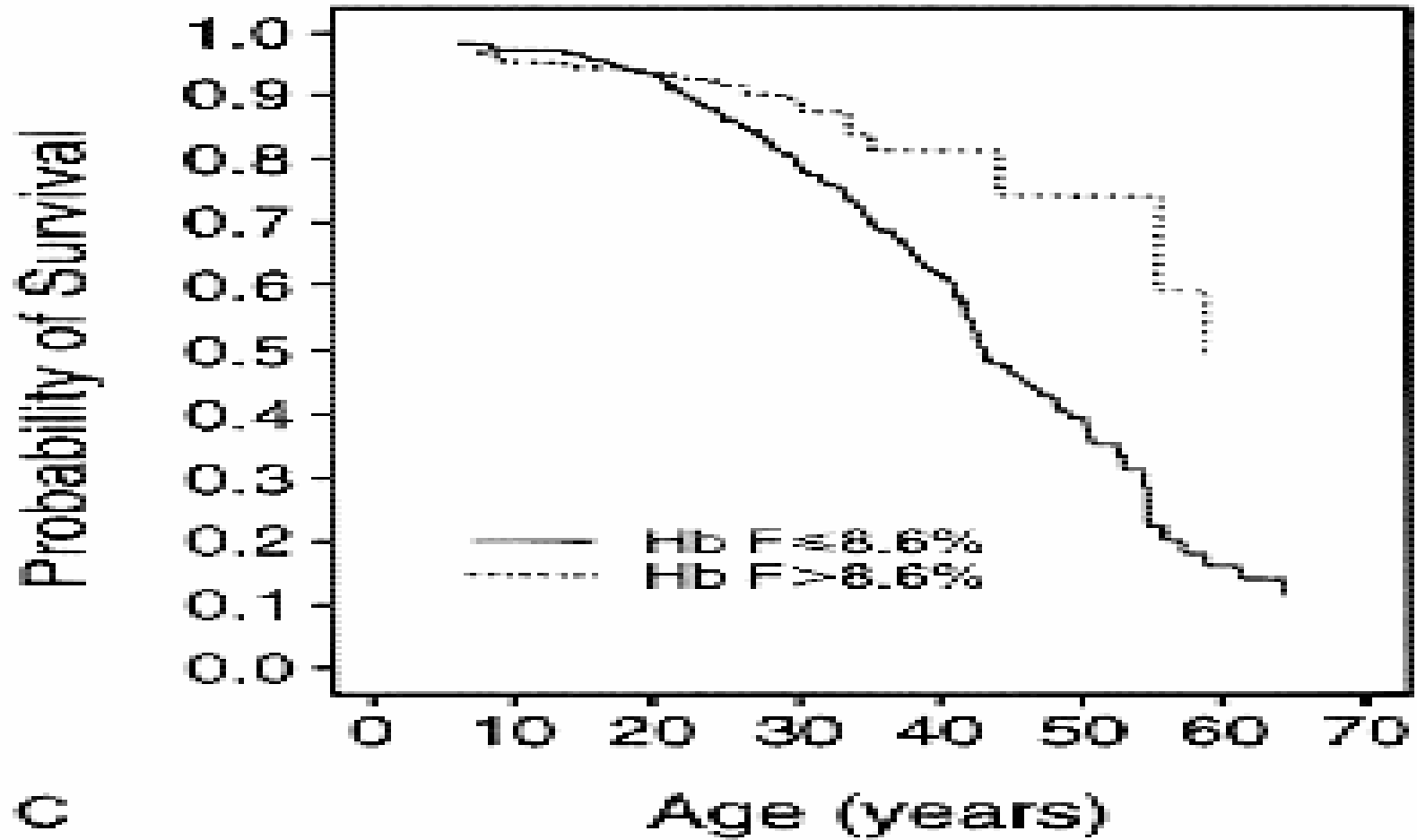


Delay time of hemoglobin S polymerization, and transit of red cells through the microcirculation. (A) Kinetic progress curve for the polymerization of hemoglobin S. (B) (Top) An F cell passes through a capillary and escapes without intracellular polymerization because the delay time is longer than the transit time. (Bottom) In an "S cell," the delay time is shorter than the capillary transit time, and polymerization and cellular deformation ("sickling") occur while the cell is in the capillary, with the possibility of occluding the vessel.

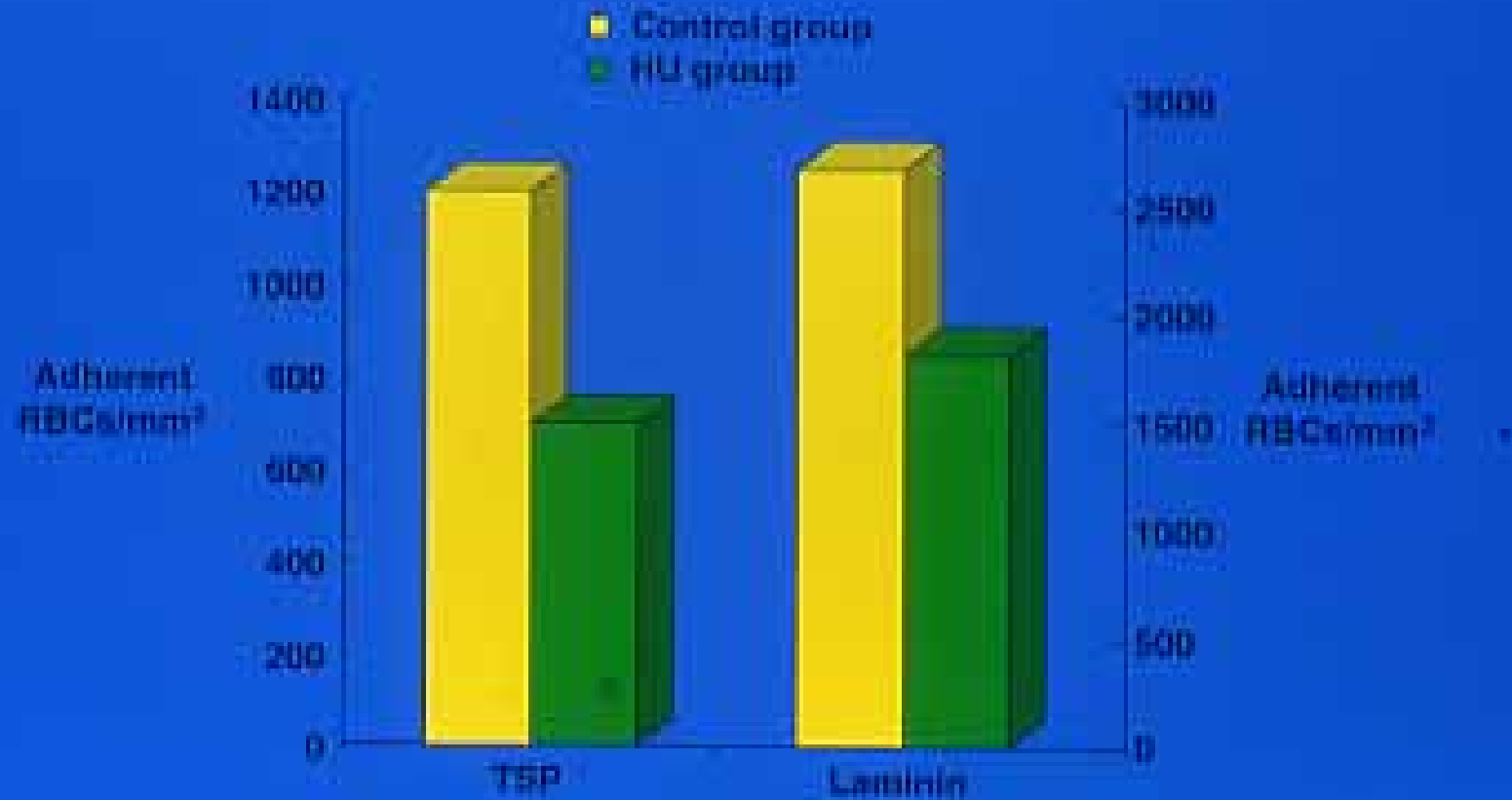
WA Eaton and J Hofrichter Science 1995, 268: 1142

DB AI

SURVIE ET % Hb F (NEJM 1994)



Effect of HU therapy on the adhesion of sickle erythrocytes to thrombospondin and laminin

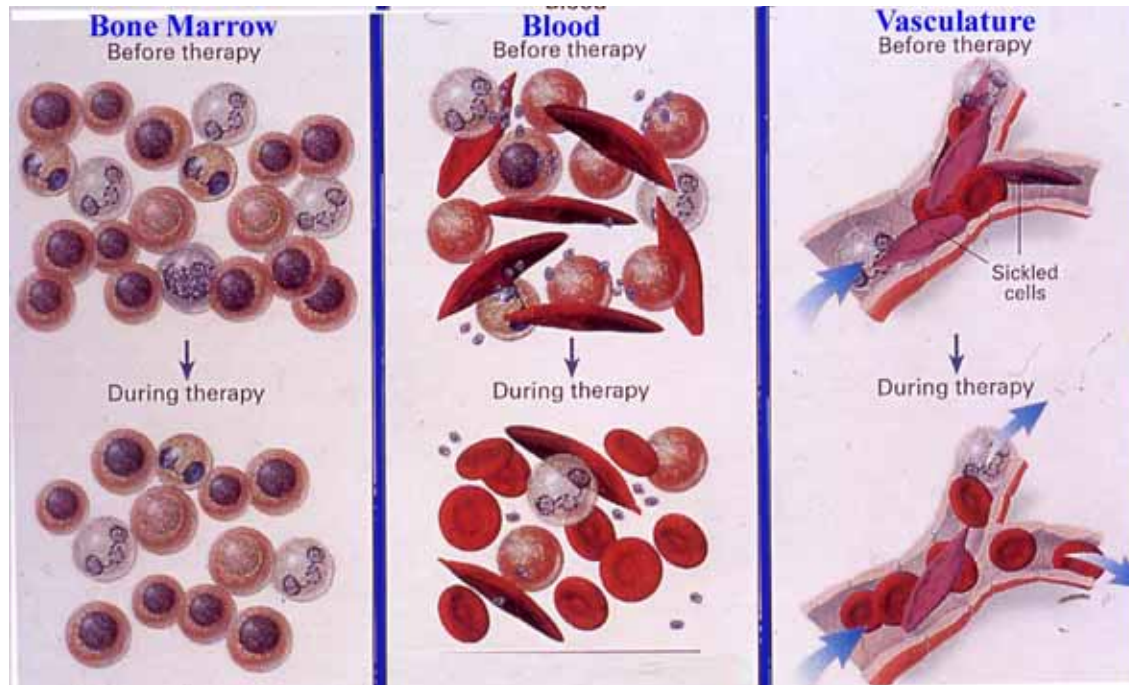


EFFETS DE L'HYDREA

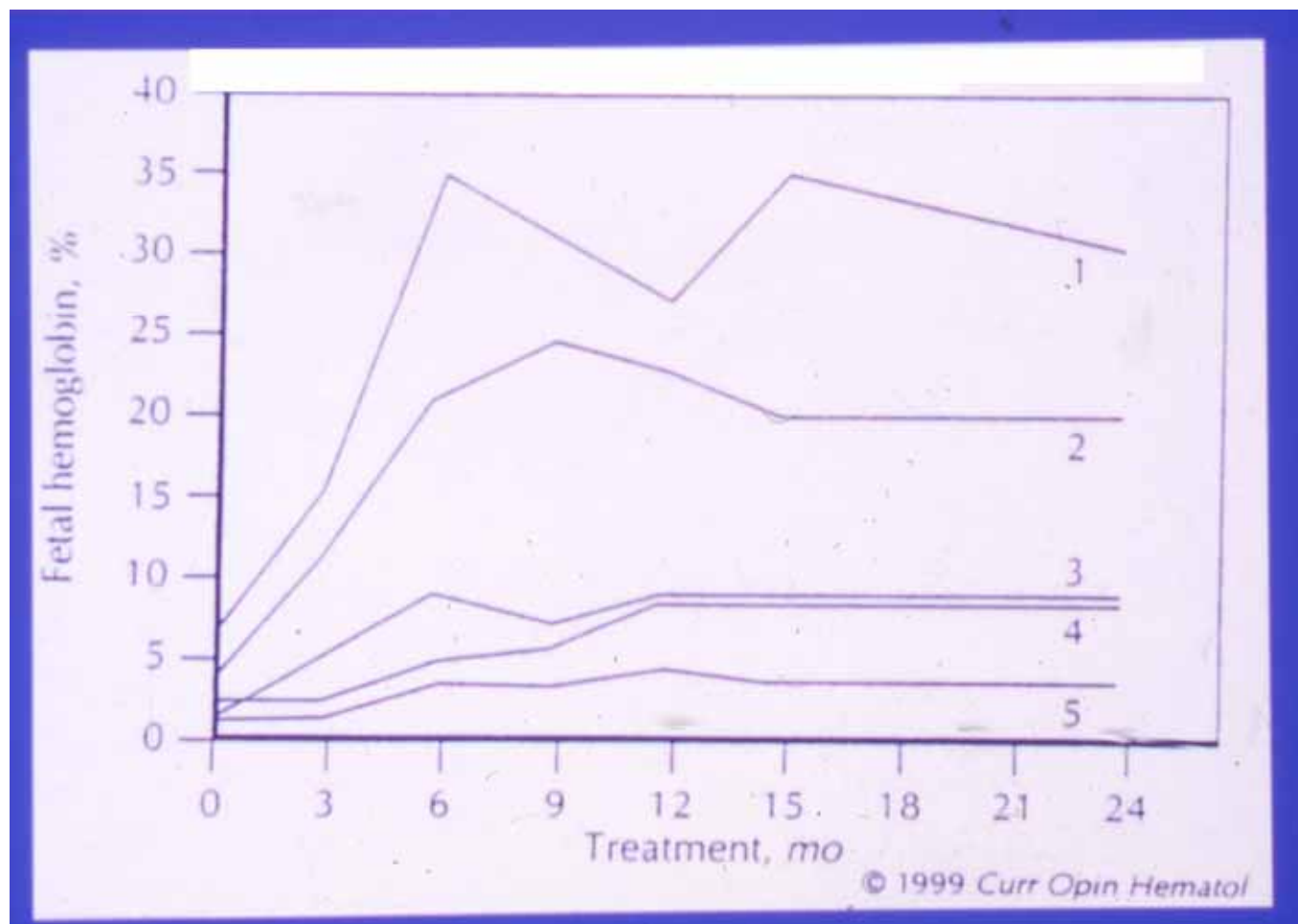
- **Induction de l'Hb F**
- **Diminution du taux de leucocytes**
- **Diminution de l'adhésion des réticulocytes à l'endothélium**
- **Modulation des processus inflammatoires**
- **Effets cellulaires : diminution des cellules denses**
- **Induction du NO**

EFFETS DE L'HYDREA

Steinberg ASH 2000



EFFETS DE L'HYDREA SUR L'HbF EN FONCTION DU TAUX D'HbF INITIAL



DB ALGER HU 5/2003

ESSAI PRINCEPS CHARACHE NEJM 1995

152 patients HU

147 placebo

Dose 15mg/kg → 40 mg/kg pendant 21 mois

↘ **des crises douloureuses : 4.5 vs 2.5**

↘ **des STA, du recours à la transfusion**

Tolérance bonne, 10 grossesses : bébés normaux

FORMES S β THALASSEMIES SEVERES

Grèce: Voskaridou (Br J Haematol 1995)

14 patients , suivi 2ans ; 100% réduction des crises; Hb F x6, taux d'Hb peu modifié

Sicile: Rigano (Hemoglobin 2001)

20 patients, 2 ans de traitement 93% réduction des crises(7 vs 0.5/an) ; HbF(7.5 vs25.2)

HYDREA DANS LA DREPANOCYTOSE

-Information loyale: surveillance clinique et biologique, incertitudes sur les risques à long terme en particulier oncogène

-Chez l'adulte : Induction d'ulcère de jambe , azoospermie
Cryopréservation de sperme systématiquement proposée

Nécessité d'une contraception efficace

-Adjuvants au traitement : folates, alcalinisation si acidose; graissage de la peau, prévention des ulcères de jambe; saignées si Hb élevée et/ou hémochromatose antérieure

HYDREA DANS LA DREPANOCYTOSE ADULTE (1)

INDICATIONS RECONNUES

- Crises (CVO) itératives > 3 hospitalisations/an
 - Syndrome thoracique aigu (STA) > 2/an
 - Sevrage transfusionnel pour CVO ou STA
- } idem
enfant

INDICATIONS A CONSENSUS FORT

- Priapisme invalidant
- Insuffisance organique : coeur - poumon , rein (HU +/- EPO)
- Connectivite (PR, LEAD) associée
- Patients > 50 ans : manifestations cliniques d'intolérance (+/- EPO)

HYDREA DANS LA DREPANOCYTOSE ADULTE (2)

INDICATIONS DISCUTEES

- Ulcère de jambe chronique**
- AVC hémorragique après embolisation d'anévrisme**

INDICATIONS PARTICULIERES

- Patients SC avec CVO invalidantes ou STA (échec des saignées ou atteinte neuro-sensorielle sévère sans vasculopathie diffuse**
- Patients S β Thal après splénectomie si CVO ou STA**

CONTRE-INDICATION : AVC ischémique avec vasculopathie diffuse

Hydréa chez l 'enfant au long cours

	Kinney	de Montalembert	Ferster
Patients	84	101	93
Age moyen à l'inclusion	9,8 ± 3,2	9,8 ± 0,4	7
N > 2 ans	35	45	61
N > 3 ans	ND	36	44
Néoplasie	0	1 (non imputable à l'HU)	0

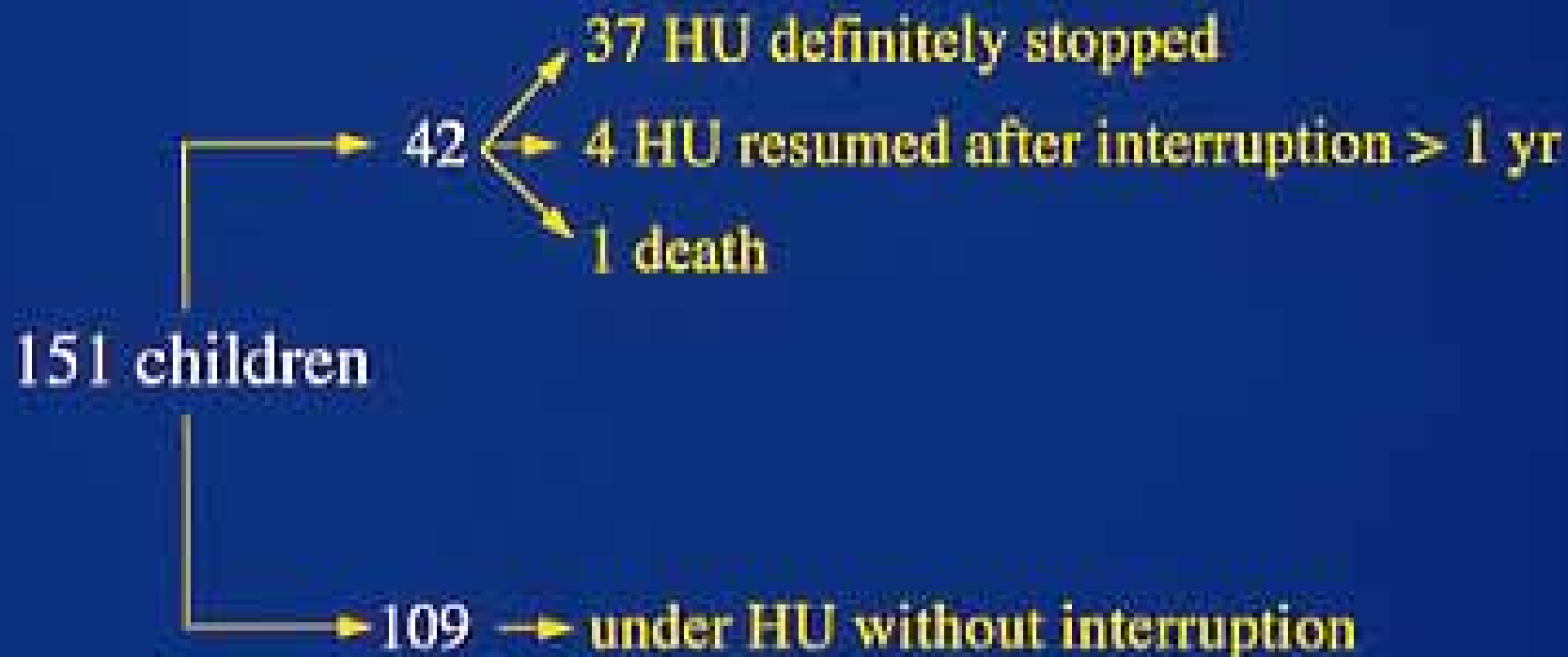
SELECTION DES 151 PATIENTS

**151 enfants drépanocytaires SS
suivis dans 42 centres en France**

Indications de l'Hydrea:

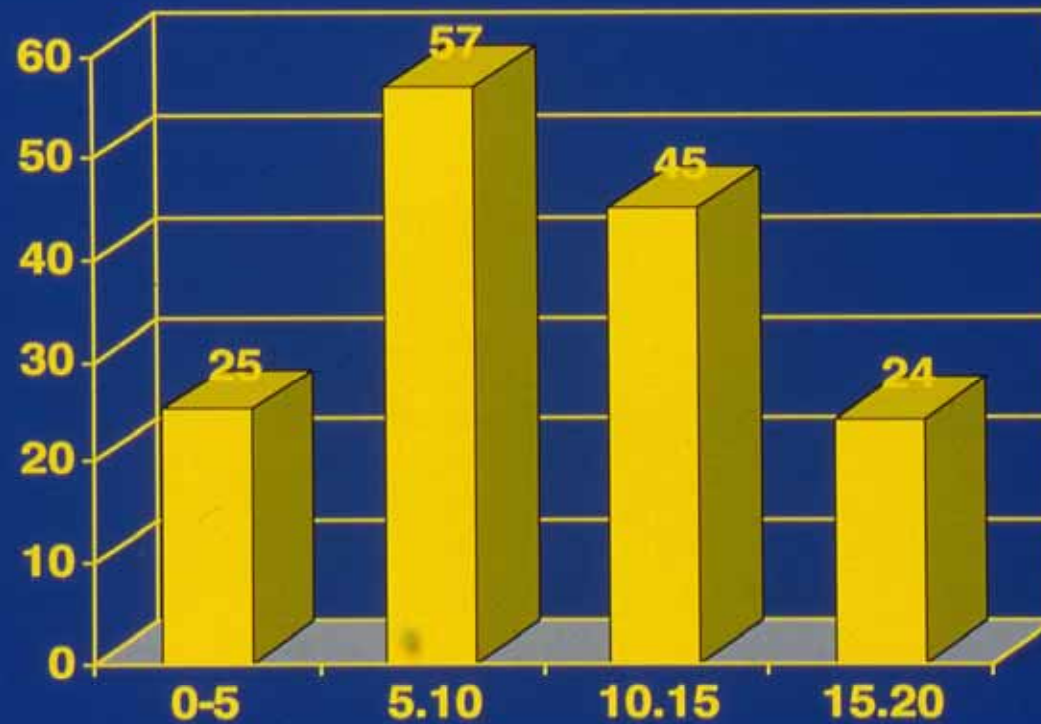
- 3CVO**
- 2 STA**
- Ht <20%**

HU treatments in 151 SCD children

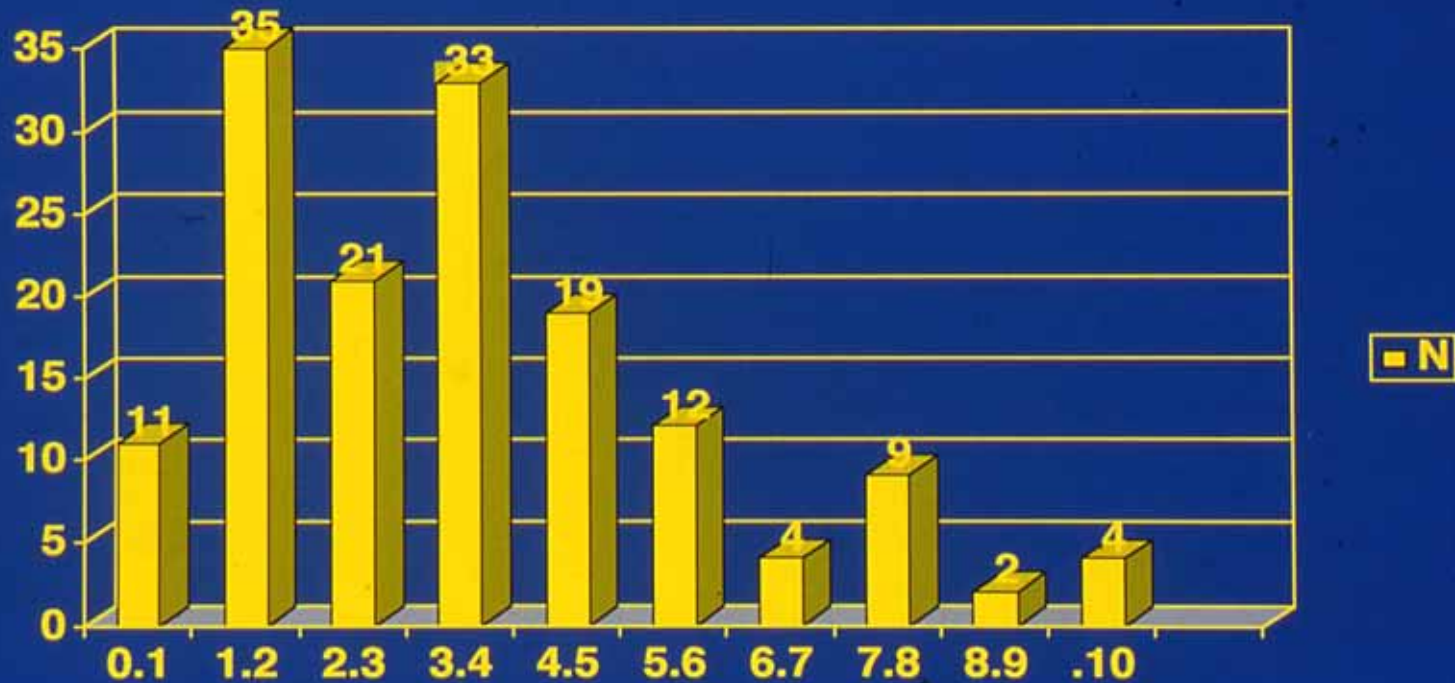


Age at inclusion of SCD patients treated with HU

m: 9.5 ± 4.6 yrs (range: 2-20)



Mean duration of HU therapy (months): 41 ± 25 (1-119)



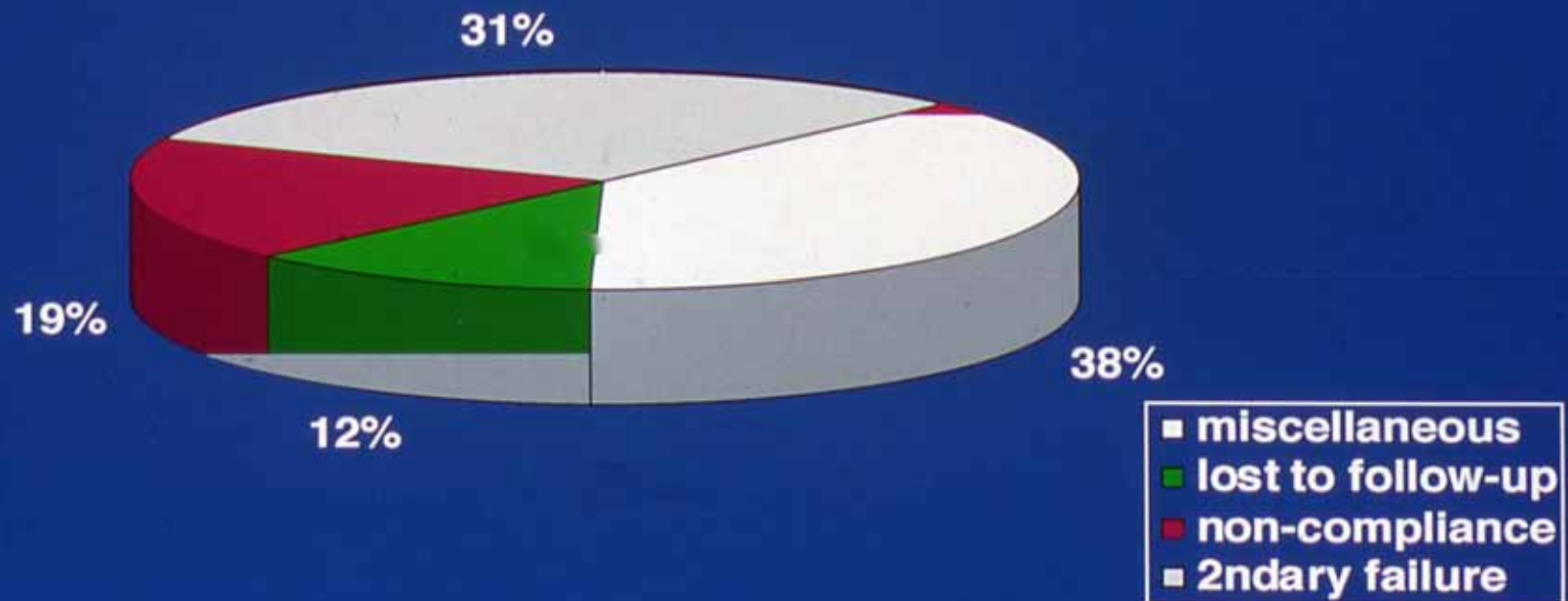
Diapo M.de Montalembert

DB ALGER HU 5/2003

Reasons for stopping HU in 42 SCD children

	n	HU treatment(months)
death	1	11
failure	13	6,11,15,22,22,31,42, 44, 47,52,66,82,88
non-compliance	8	12,12,21, 22,29, 35,45,82
lost to follow-up	5	23,46,63,69,81
nausea, headache	2	1,8
cutaneous rash	2	1 week, 6 m
change of residence	2	12,14
neutropenia	1	9
lupus, sarcoidosis, HCV	3	12,48,18
leg ulcer	1	23
pregnancy	1	50
neurologic worsening	1	79
BMT/death	1	22
leukemia	1	1,5

Reasons for stopping HU in 42 SCD children (28%)



DB ALGER HU 5/2003

Diapo M.de Montalembert

COMPLICATIONS SEVERES CHEZ L' ENFANT DREPANOCYTAIRE : CHOIX THERAPEUTIQUES

Douleur

- **HU :**

Effacité dans la majorité des cas

mais long terme?

5% d'échecs secondaires

- **Transfusion chronique**

Effacité dans la majorité des cas

mais surcharge en fer

Atteinte neurologique

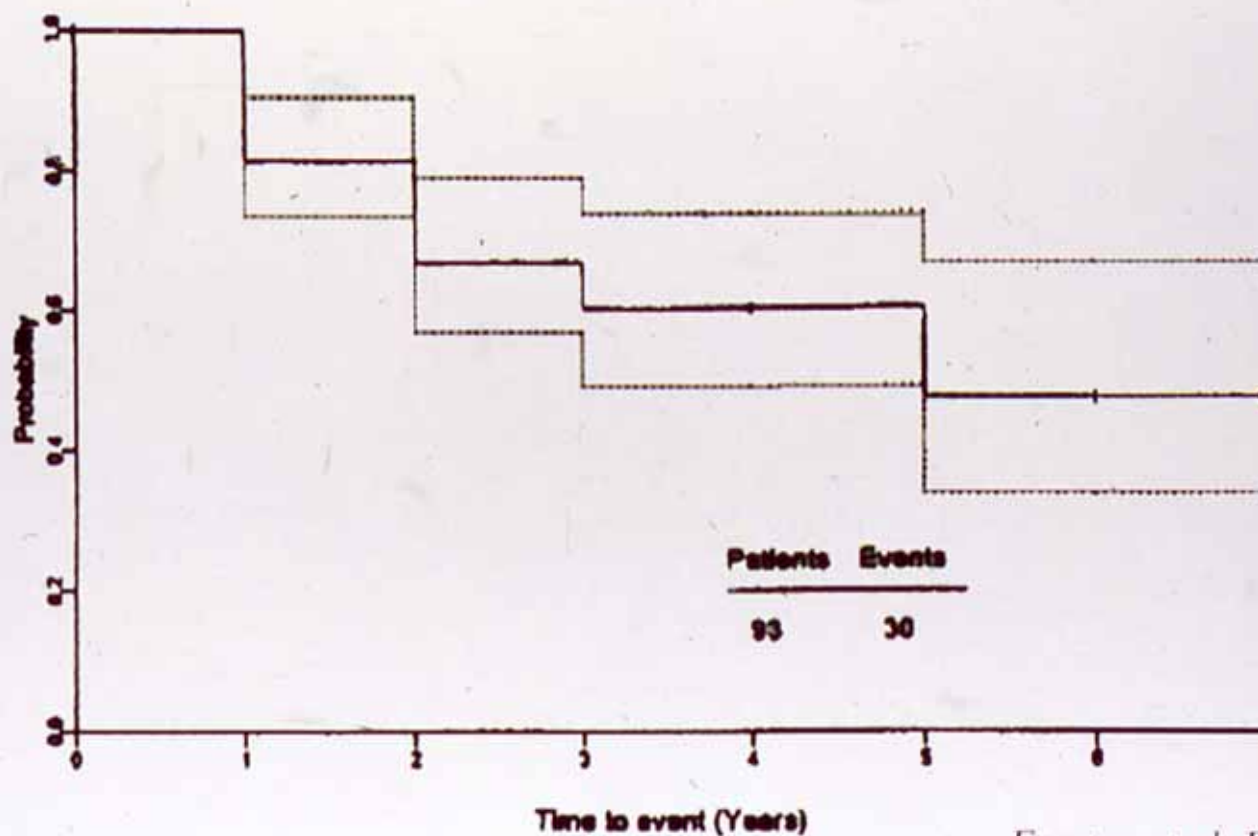
Transfusion chronique

GMO

STA à répétition

HU

Cumulative probability of not experiencing an event requiring hospitalization on HU treatment



Ferster et al. Blood, 2001

DB ALGER HU 5/2003

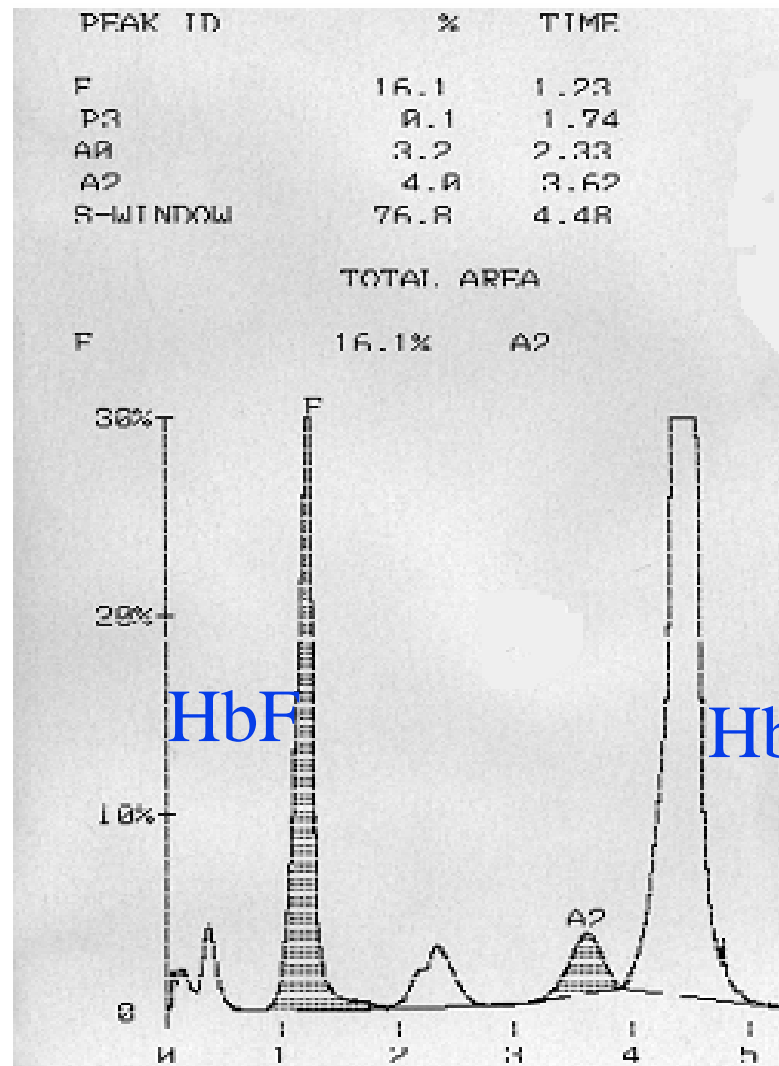
HYDREA: CONDUITE DU TRAITEMENT ET SURVEILLANCE

DEMARRAGE ENFANT 10-15 mg/kg

ADULTE 20 mg/kg

sauf si insuffisance rénale

SURVEILLANCE NFS /15 j puis /4-6 semaines(+ réticulocytes), Hb F, ferritine



SS sous Hydrea

DB ALGER HU 5/2003

HYDREA : CAUSES D' ECHEC

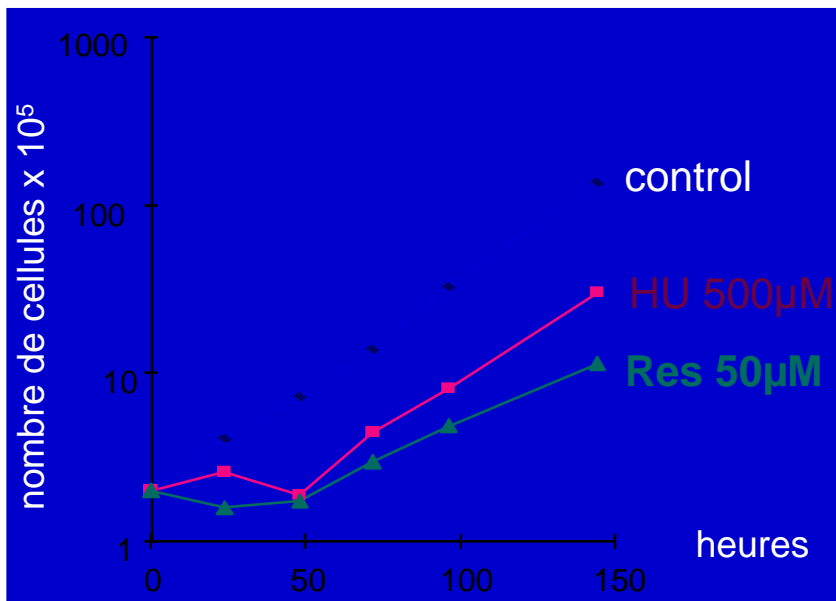
- **Mauvaise observance+++ (suspectée sur la non ↗ du VGM)**
- **Facteurs d'inefficacité biologique : carence en fer, anémie inflammatoire, insuffisance rénale**
- **Perte secondaire d'efficacité: se voit surtout chez l'enfant sans explication claire; adapter dose au poids**

ALTERNATIVE FUTURE A L'HYDREA?

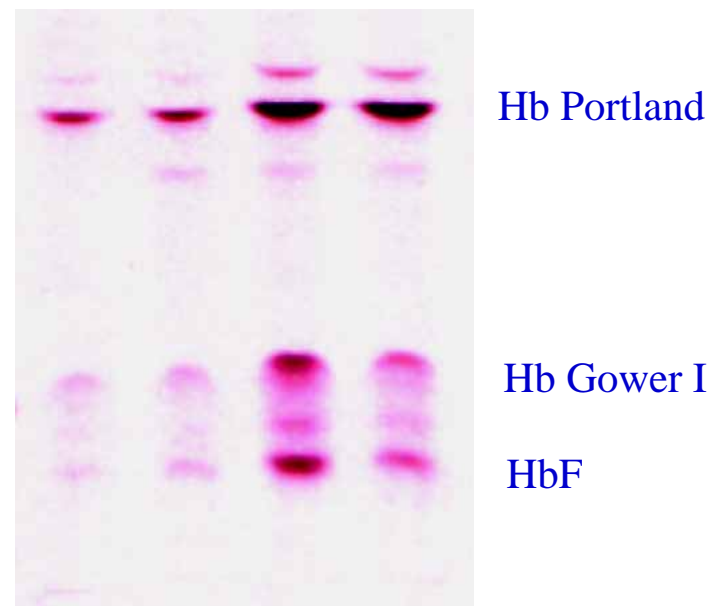
**Le resvératrol induit la différenciation érythroïde
des cellules K562**

(à une concentration 10 fois inférieure à celle de l'HU)

Prolifération cellulaire



Isoélectrofocalisation



T He Res HU
50 µM 50 µM 500 µM

(6 jours de culture et 48 h en présence de la molécule) *RODRIGUE C BJHaematol 2001,113,500-7.*

CONCLUSION(1)

L
4

•L'HYDREA n'est pas un traitement curatif de la drépanocytose mais constitue un traitement de fond, véritable alternative aux programmes transfusionnels

•Ce traitement ne doit être proposé qu'aux patients ayant une drépanocytose sévère retentissant sur la qualité de vie

CONCLUSION(2)

- **L'information »éclairée » du patient ou de sa famille(enfant) est primordiale**

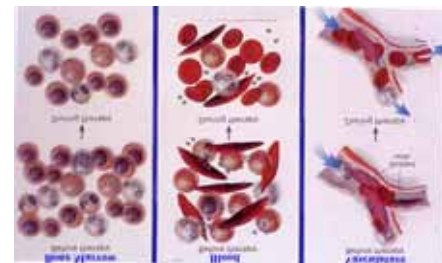
**L •La toxicité à court et moyen terme est
4 modeste**

- **L'AMM devrait intervenir prochainement pour cette indication**

- **Extension à d'autres indications?**

« Hydroxyurea a chance for every patient »

JAMA April 2, 2003, 289, 13, 1692-3

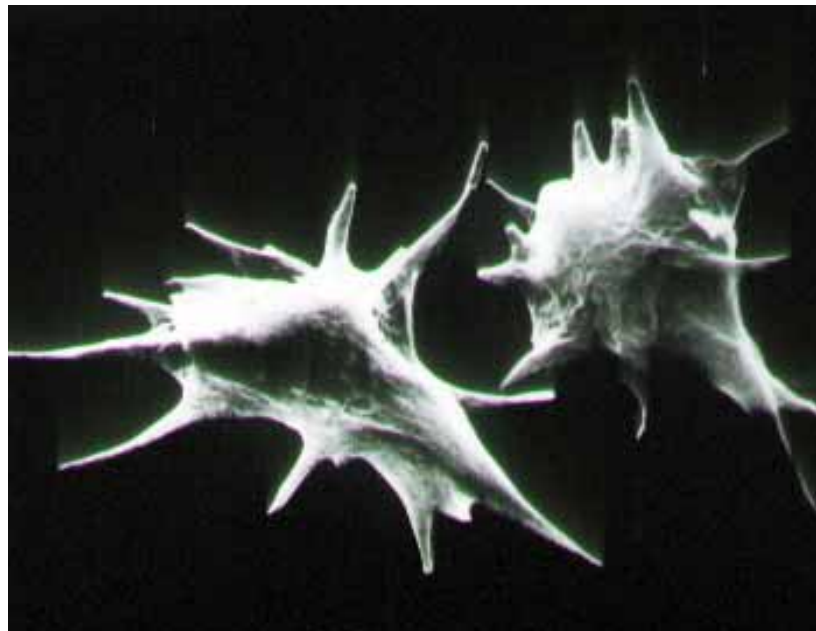


DB ALGER HU 5/2003

HYDREA ET DREPANOCYTOSE

Dora BACHIR

**Centre de drépanocytose CHU Henri Mondor
94000 CRETEIL**



DB ALGER HU 5/2003