

Drépanocytose Principes généraux de la prise en charge pédiatrique

Pr. Corinne Pondarré
Centre pédiatrique de référence de la drépanocytose
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC)
Université Paris Est-Créteil

DEPISTAGE NEONATAL

PREVENTION - EDUCATION-TRAITEMENT PRECOCE

Prévention des complications infectieuses:

- vaccinations pneumococciques (Prevenar 13 x4 puis Pneumovax)
- antibio-prophylaxie par peniV (Oracilline, en 2 fois par jour)
- autres vaccins (grippe, haemophilus, COVID19)
- prise en charge précoce de la fièvre (antibiothérapie large)

Prise en charge précoce des complications anémiques:

- -Education des parents pour recours médical en urgence en cas :
 - d'aggravation de la pâleur-signes cliniques d'anémie aigue (troubles de conscience, essoufflement au biberon)
 - d'augmentation du volume splénique
- -Détermination du groupe et phénotype érythrocytaire étendu TRANSFUSION rapide dans les situations d'anémie aiguë

DREPANOCYTOSE AU PLAN NATIONAL: chiffres du DNN EVOLUTION 2010-2020

Total	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
NN testés	292 002	300 277	309 858	316 747	328 475	335 360	332 220	317 005	322 553	330 263	339 497
% de pop ciblée	34,2%	35,7%	37,1%	38,2%	39,6%	41,4%	42,0%	40,9%	43,0%	44,1%	46,1%
NN malades	412	374	382	441	485	466	431	496	505	586	557
Incidence globale	1/2 071	1/2 247	1/2 189	1/1 881	1/1 708	1/1 736	1/1 836	1/1 564	1/1 487	1 / 1276	1 / 1 323
Incidence Ciblée	1/709	1/803	1/811	1/718	1/677	1/720	1/771	1/639	1/639	1/564	1/610
Hz HbS	8 900	8 952	9 036	9 358	9 695	10 038	10 160	10 528	10 654	11 597	11 193

Tableau Drépano-6 : Evolution du dépistage ciblé de la drépanocytose en France depuis 2010

Plus de 500 nouveau-nés atteints en 2018, 2019 et 2020 Augmentation de l'Incidence globale (en 2020: 1/1323) Prédominance des formes sévères (70% formes homozygotes 55)

Au total, depuis l'origine du dépistage > 10.000 enfants dépistés en France

GRANDS PROGRES DU DEPISTAGE NEONATAL Réduction de la mortalité

Cohorte néonatale EVADREP

Dr. Isabelle Thuret: Rétrospective, NATIONALE, enfants dépistés nés entre janvier 2006 et décembre 2010 >1600 enfants





Articl

Evaluation of outcomes and quality of care in children with sickle cell disease diagnosed by newborn screening: a real-world nation-wide study in France

Valentine Brousse^{1*}, Cécile Arnaud², Emmanuelle Lesprit³, Béatrice Quinet³, Marie-Hélène Odièvre⁴, Maryse Etienne-Julan⁵, Cécile Guillaumat⁶, Gisèle Elana⁷, Marie Belloy⁸, Nathalie Garnier⁹, Abdourahim Chamouine¹⁰, Cécile Dumesnil¹¹, Mariane De Montalembert¹, Corinne Pondarre ^{9,2}, Françoise Bernaudin², Nathalie Couque¹², Emmanuelle Boutin¹³, Josiane Bardakjian¹⁴, Fatiha Djennaoui¹⁵, Ghislaine Ithier¹⁶, Malika Benkerrou¹⁶, Isabelle Thurert¹⁷

J. Clin. Med. 2019,

	j. Cim. Mea. 2019 ,
SDM	Taux(%) IC [95%]
Globale	1.1% [0.7%-1.8%]
SS/SB0	1.4% [0.9%-2.3%]
SC/SB+	0.4% [0.1%-1.7%]

Survie de cohortes enfants dépistés : probabilité de survie à 18 ans:

- Dallas US Quinn: 93.9% Blood 2010

- East London UK Telfer 99% Haematologica 2007

Créteil France Bernaudin 97.5%
 Blood 2011

- Nord IDF Benkerrou 97,1% BJH 2016

Réduction de la morbidité par IAC (infarctus artériels cérébraux) : dépistage précoce de la vasculopathie cérébrale par doppler transcranien

Prévention AVC par transfusions chez les enfants avec DTC> 200 cm/sec STOP I: Adams, NEJM, 1998 GOLD STANDARD

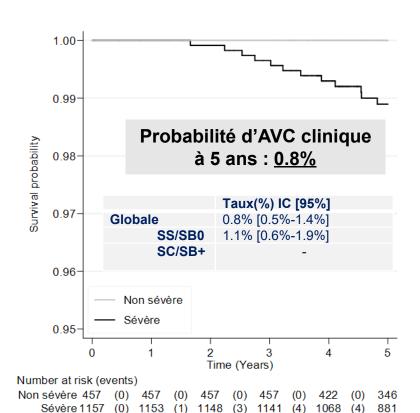
Management of Sickle Cell Disease
Summary of the 2014 Evidence-Based Report
by Expert Panel Members

JAMA. 2014;312(10):1033-1048

Complication	Transfusion Method	Strength of Recommendation	Quality of Evidence
Symptomatic severe acute chest syndrome (defined by an oxygen saturation <90% despite supplemental oxygen)	Exchange	Strong	Low
Acute splenic sequestration plus severe anemia	Simple	Strong	Low
In children and adults who have had an acute stroke, initiate a program of monthly transfusions	Simple or exchange	Moderate	Low
Hepatic sequestration	Exchange or simple	Consensus	Panel expertise ^a
Intrahepatic cholestasis	Exchange or simple	Consensus	Panel expertise ^a
Multisystem organ failure	Exchange or simple	Consensus	Panel expertise ^a
Aplastic crisis	Simple	Consensus	Panel expertise ^a
Symptomatic anemia	Simple	Consensus	Panel expertise ^a
Child with transcranial Doppler reading >200 cm/s ^b	Exchange or simple	Strong	High
Adults and children with previous clinically overt stroke	Exchange or simple	Moderate	Low

Indicates the time-averaged mean maximal cerebral blood flow velocity

Cohorte néonatale EVADREP



TWiTCH trial, Lancet 2016 TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea « Hydroxuyrée en relai du programme transfusionnel, chez des enfants aux ATCD de DTC pathologique »

Lancet 2016; 387: 661-70

Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial



Russell E Ware, Barry R Davis, William H Schultz, R Clark Brown, Banu Aygun, Sharada Sarnaik, Isaac Odame, Beng Fuh, Alex George, William Owen, Lori Luchtman-Jones, Zora R Rogers, Lee Hilliard, Cynthia Gauger, Connie Piccone, Margaret T Lee, Janet L Kwiatkowski, Sherron Jackson, Scott T Miller, Carla Roberts, Matthew M Heeney, Theodosia A Kalfa, Stephen Nelson, Hamayun Imran, Kerri Nottage, Ofelia Alvarez, Melissa Rhodes, Alexis A Thompson, Jennifer A Rothman, Kathleen J Helton, Donna Roberts, Jamie Coleman, Melanie J Bonner, Abdullah Kutlar, Niren Patel, John Wood, Linda Piller, Peng Wei, Judy Luden, Nicole A Mortier, Susan E Stuber, Naomi L C Luban, Alan R Cohen, Sara Pressel, Robert J Adams

Interpretation For high-risk children with sickle cell anaemia and abnormal TCD velocities who have received at least 1 year of transfusions, and have no MRA-defined severe vasculopathy, hydroxycarbamide treatment can substitute for chronic transfusions to maintain TCD velocities and help to prevent primary stroke.

(millimeters), and severity (percentage vessel occlusion). Severity of vessel segment occlusion was graded as mild (25-49%), moderate (50-74%), severe (75-99%), or occlusion (>99%).

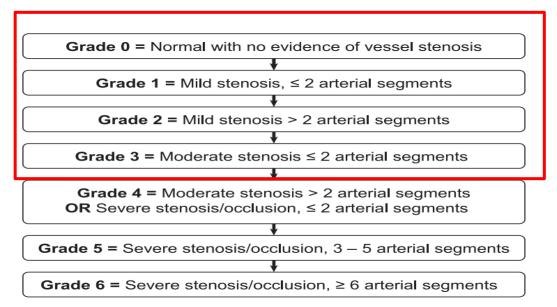


Figure 1. Grading of vascular occlusion based on MRA. Each cerebral hemisphere

time to MTD was 27 weeks (IQR 24–32); median hydroxycarbamide MTD was 27·4 mg/kg/day (IQR 24·0–30·1). In children receiving hydroxycarbamide,

Pratiques CHIC: points importants

Prudence !!!!! Switch (au moins 1 an de programme transfusionnel) après normalisation des vitesses cérébrales et régression des sténoses

1/ Attention à la posologie de l'HU! Posologie élevée « 27.4 mg/kg/j dans l'étude)

2/ Période de chevauchement PT et HU (environ 4-6 mois)

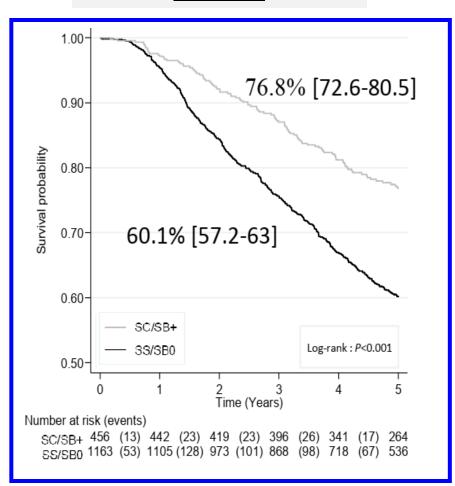
3/Vérifier l'observance thérapeutique durant cette période de chevauchement (GB), et lever les freins à l'observance avant arrêt des transfusions. (ETP. Entretiens parents. Médiation transculturelle)

4/ Après arrêt du programme transfusionnel, surveillance régulière du DTC/3 mois et reprise PT « immédiatement « si récidive de DTC pathologique

Données épidémiologiques STA

Cohorte néonatale EVADREP

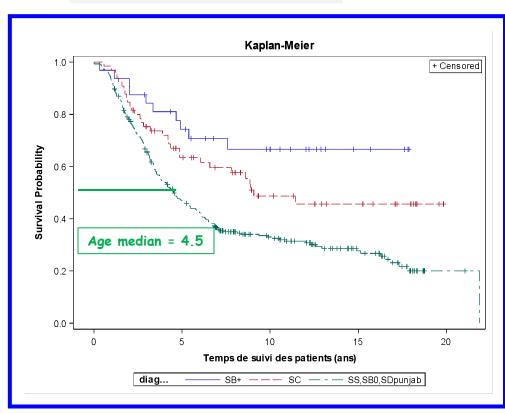
Probabilité de STA à 5 ans : SS/SB°40%



Cohorte néonatale CHIC Thèse Dr. Alizée Soulié: recueil prospectif 389 enfants dépistés nés entre 1983 et 2014

Probabilité de STA à 5 ans:

- 26% SB⁺
- 36% SC
- 53% SS/SB°



Association d'une fièvre et/ou de symptômes respiratoires à un infiltrat récent sur la RxP.

Radiologique: Infiltrat récent sur la Rx Pulm

Echographie pulmonaire: place?

1/Infection/PNP

Virale VRS, grippe >

Mycoplasmes >

Pneumocoque

2/Hypoventilation

- -CVO thoracique
- -CVO abdominale
- -Chirurgie
- -Morphine

STA SECONDAIRE

3/Embolie graisseuse/hémolyse sévère

CVO sévère, Diffuse

- -Fébrile
- -Résistante à la Morphine
- +- thrombopénie

4/Transfusion récente

- (5-21 j)
- ·+-Tableau de CVO/STA/anémie/fièvre
- Suspecter accident hémolytique post transfusionnel

Causes infectieuses STA

CAUSES AND OUTCOMES OF THE ACUTE CHEST SYNDROME IN SICKLE CELL DISEASE

ELLIOTT P. VICHINSKY, M.D., LYNNE D. NEUMAYR, M.D., ANN N. EARLES, R.N., P.N.P., ROGER WILLIAMS, M.D., EVELYNE T. LENNETTE, PH.D., DEBORAH DEAN, M.D., M.P.H., BRUCE NICKERSON, M.D., EUGENE ORRINGER, M.D., VIRGIL MCKIE, M.D., RITA BELLEVUE, M.D., CHARLES DAESCHNER, M.D., AND ELIZABETH A. MANCI, M.D., FOR THE NATIONAL ACUTE CHEST SYNDROME STUDY GROUP*

Vichinsky, NEJM 2000; Etude prospective multicentrique, 1993 à 1997

TABLE 4.	Causes	OF THE A	CUTE	CHEST	Syndrome.*
----------	--------	----------	------	-------	------------

Fréquence équivalente d'infections virales (dont VRS) et à Mycoplasma Pneumoniae.

CAUSE		ALL EPISODES (N=670)	AGE AT EPISODE	OF ACUTE CH	EST SYNDROME
			$0-9 \text{ YR} \\ (N=329)$	10-19 YR (N=188)	≥20 YR (N=153)
			no. of episode	es (%)	
Fat embolism, with	h or without infection†	59 (8.8)	24	16	19
Chlamydia‡		48 (7.2)	19	15	14
Mycoplasma§		44 (6.6)	29	7	8
Virus		43 (6.4)	36	5	2
Bacteria		30 (4.5)	13	5	12
Mixed infections		25 (3.7)	16	6	3
Legionella		4 (0.6)	3	0	1
Miscellaneous infe	ctions¶	3 (0.4)	0	3	0
Infarction		108 (16.1)	50	43	15
Unknown**		306 (45.7)	139	88	79

Management of Sickle Cell Disease Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members

JAMA. 2014;312(10):1033-1048.

Evidence-Based Recommendations for Managing Acute Complications of SCD ^a	Strength of Recommendation	Quality of Evidence
Acute chest syndrome		
Treat persons with SCD who have ACS with an intravenous cephalosporin, an oral macrolide antibiotic, supplemental oxygen (to maintain oxygen saturation of >95%), and close monitoring for bronchospasm, acute anemia, and hypoxemia	Strong	Low

Association of Guideline-Adherent Antibiotic Treatment With Readmission of Children With Sickle Cell Disease Hospitalized With Acute Chest Syndrome.

Bundy JAMA ped 2017; Etude rétroprospective multicentrique, 2010 à 2016, 7178 enfants de 0 à 22 ans, hospitalisés pour STA/Pneumonie

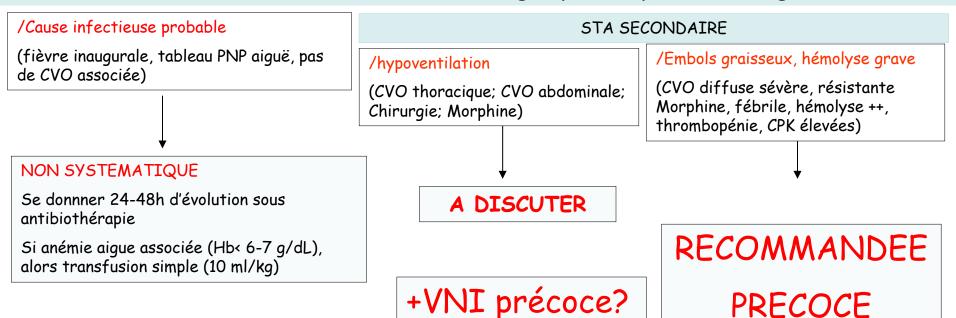
		No. (Row %)					
Characteristic	Overall, No. (Column %)	Macrolide With Cephalosporin	Cephalosporin Without Macrolide	Macrolide Without Cephalosporin	No Macrolide or Cephalosporin	P Value	
Hospitalizations, No. (%)	14 480	10 654 (73.6)	1674 (11.6)	1202 (8.3)	950 (6.6)		
Age, y							
0-4	3787 (26.2)	2875 (75.9)	626 (16.5)	198 (5.2)	88 (2.3)		
5-9	4047 (27.9	3230 (79.8)	402 (9.9)	274 (6.8)	141 (3.5)		
10-14	3110 (21.5)	2225 (71.5)	306 (9.8)	319 (10.3)	260 (8.4)	<.001	
15-18	2448 (16.9)	1627 (66.5)	246 (10.0)	262 (10.7)	313 (12.8)		
19-22	1088 (7.5)	697 (64.1)	94 (8.6)	149 (13.7)	148 (13.6)		
Sexa							
Female	6562 (45.3)	4762 (72.6)	786 (12.0)	579 (8.8)	435 (6.6)		
Male	7916 (54.7)	5890 (74.4)	888 (11.2)	623 (7.9)	515 (6.5)	.23	
ACS diagnosis code							
ACS	11 376 (78.6)	8984 (79.0)	635 (5.6)	1037 (9.1)	720 (6.3)	. 001	
Pneumonia	3104 (21.4)	1670 (53.8)	1039 (33.5)	165 (5.3)	230 (7.4)	<.001	
Asthma diagnosis code							
No	9697 (67.0)	7081 (73.0)	1198 (12.4)	802 (8.3)	616 (6.4)	. 001	
Yes	4783 (33.0)	3573 (74.7)	476 (10.0)	400 (8.4)	334 (7.0)	<.001	

Association of Guideline-Adherent Antibiotic Treatment With Readmission of Children With Sickle Cell Disease Hospitalized With Acute Chest Syndrome.

Bundy JAMA ped 2017 ; Etude rétrospective multicentrique, 2010 à 2016, 7178 enfants de 0 à 22 ans, hospitalisés pour STA/Pneumonie

	OR (95% CI)			
Guideline Adherence	7-d ACS-Related Readmission	30-d ACS-Related Readmission	7-d All-Cause Readmission	30-d All-Cause Readmission
Joint contribution				
Macrolide with cephalosporin	1.17 (0.72-1.90)	0.71 (0.50-1.00) ^b	0.75 (0.55-1.04)	0.50 (0.39-0.64) ^b
No macrolide or cephalosporin	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Macrolide contribution				
Cephalosporin with macrolide	0.88 (0.60-1.30)	0.89 (0.65-1.21)	0.75 (0.56-1.02)	0.69 (0.56-0.86) ^b
Cephalosporin without macrolide	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Cephalosporin contribution				
Macrolide with cephalosporin	1.03 (0.66-1.63)	0.93 (0.66-1.30)	0.93 (0.67-1.29)	0.76 (0.60-0.97) ^b
Macrolide without cephalosporin	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]

Transfusion de Concentrés Globules Rouges pour la prise en charge du STA



CRAINTE d'accident hémolytique post transfusionnel

POINTS CLES

- >Après transfusion:
- -faire NFP et Ephorèse Hb (dans les 24-48h) -
- -RAI entre 3 semaines et 2 mois
- Devant tout symptôme (anémie, ictère, fièvre, CVP, STA) survenant dans le mois après 1 transfusion :
- -Penser à faire Ephorèse Hb pour évaluer le rendement transfusionnel

Séquestration splénique aigue

- Apparition ou majoration d'une splénomégalie associée à une perte d'Hb de 2g/dl
- Complication précoce de la drépanocytose
- Diagnostic clinique -biologique
- Recommandations actuelles prise en charge (PNDS 2014)
- 1) Prise en charge au moment de l'épisode = Transfusion Globules Rouges :
- 2) Prise en charge à distance : Surveillance attentive, et Prévention des récidives
- 1 épisode : Surveillance attentive (éducation parentale)
- 2ième épisode (Risque neurologique et vital de l'anémie aiguë)
 - Programme transfusionnel chez les moins de 2-3 ans ;
 - 1) Splénectomie chez les plus de 2-3 ans

Données épidémiologiques SSA

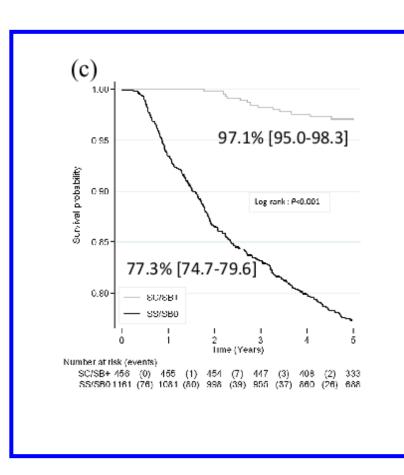
Cohorte néonatale EVADREP

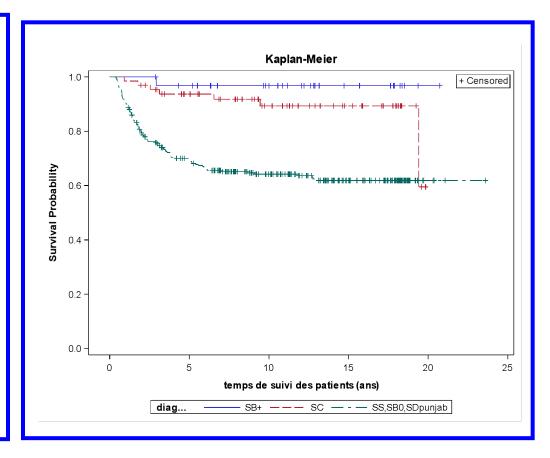
Cohorte néonatale CHIC

Probabilité SSA à 5 ans SS/SB°= 22.7%

Probabilité de SSA à 5 ans:

- 3% SB⁺
- 6% SC
- 30% SS/SB°



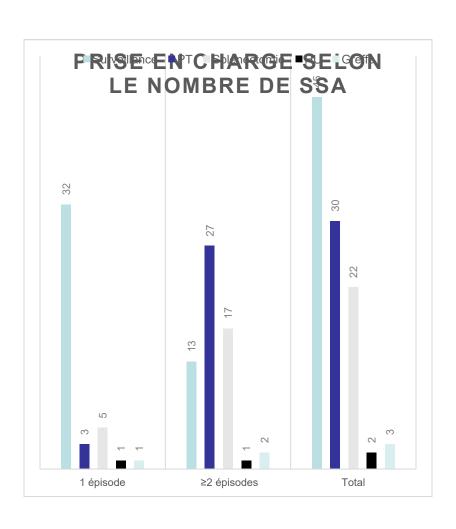


Caractéristiques hématologiques 1 er épisode population SS/SB° exclusivement

	Total N= 102	< 2 ans (n = 58)	> 2 ans (n = 44)	P
Age moyen (mois) (moyenne, écart-type)	31.9 (±30.7)	13.4 (±5.77)	56.2 (±33.2)	< 0.001
Hb (g/dL)	5.99 (±1.04)	5.99 (±1.09)	6.00 (±0.976)	0.96
HbF (%)	16.1	16.9	15.2	0.33
Plaquettes	147 831 (±77 408)	141 529 (±68 130)	154 742 (±87 078)	0.5

- Gravité
 « hématologique »
 identique
- · Aucun décès
- Aucune complication neurologique aiguë

Evolution et prise en charge à distance



- · Récidive : 56% des patients
 - 66% si 1er E avant 2 ans
 - 50% si 1er E après 2 ans
- Délai médian entre 1^{er} et second épisode 116 jours [64.0; 283]

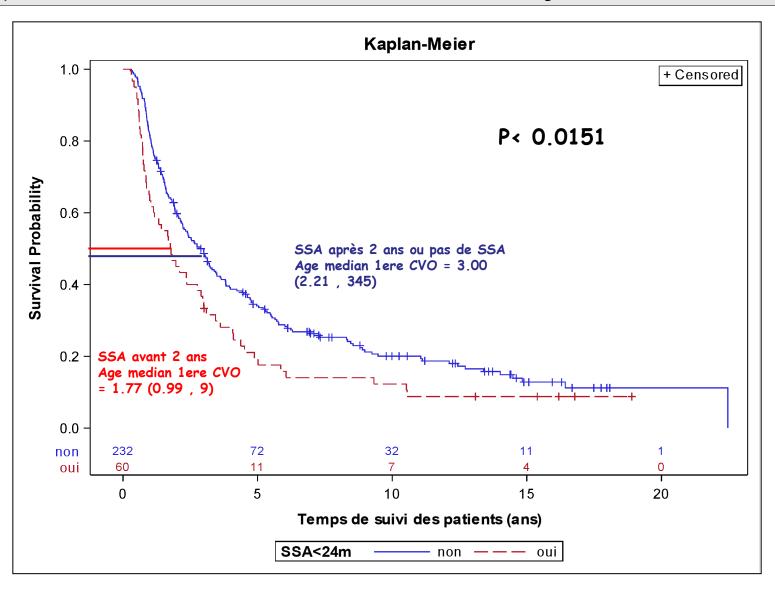
55A précoce (<2 ans): Facteur prédictif de complication ultérieure?

Risque relatif de nombre d'évènements: Analyse de poisson ajustée sur le suivi des patients

	SSA<24 m Nbr patient	SSA<24m	SSA<24 m median	SSA<24m range	SSA>24m or Aucun SSA Nbr patients	or Aucune 55A	Aucune 55A	SSA>24m or Aucune SSA range	ou Aucune SSA	SSA<24m vs SSA>24m ou Aucune SSA 95% CI	
NBTOTALCVO	60	8.15 (10.58)	4.50	0.00 , 61.00	231	7.32 (9.86)	4.00	0.00 , 59.00	1.0687	0.97 ; 1.18	0.1959
Nbr d'épisodes transfusionnels	60	48.87 (38.88)	43.00	2.00 , 193.00	232	31.63 (40.10)	15.00	0.00 , 216.00	1.4858	1.42 ; 1.55	<.0001
Nbr	60	2.72 (2.53)	2.00	0.00 , 12.00	232	0.88 (1.85)	0.00	0.00 , 22.00	2.9708	2.42 ; 3.65	<.0001
déglobulisation (Hb≤6g/dl)											
Nbr transfusion Situation AIGUE	60	8.60 (5.73)	7.00	1.00 , 24.00	232	5.72 (6.25)	4.00	0.00 , 32.00	1.4447	1.30 ; 1.60	<.0001
Nbr TOTAL STA secondaires	60	1.30 (2.01)	1.00	0.00 , 9.00	231	0.87 (1.53)	0.00	0.00 , 13.00	1.4421	1.11 ; 1.87	0.0061

SSA précoce (<2 ans): Facteur prédictif de complication ultérieure?

Analyse de Survie : Probabilité de survenue de CVO (formes SS/SB) est augmentée



SSA précoce (<2 ans): Facteur prédictif de complication neurologique ultérieure?

Analyse de Survie : Probabilité de survenue de complication neurologique: AUCUNE différence significative AVC, DTC pathologique et infarctus silencieux.

	Catégories	55A<24 N(%)	SSA<24m KM Median (95% <i>C</i> I)	55A>24 or No 55A N(%)	SSA>24 or No SSA KM Median (95% CI)	SSA<24 vs SSA>24 or No SSA HR (95% CI)	SSA<24 vs SSA>24 or No SSA pvalue
AVC	oui non	0 60 (100.0%)	NE (NE , NE)	6 (2.6%) 226 (97.4%)	NE (NE , NE)	0.00 (0.00 ,)	0.2038
Infarctus silencieux		9 (15.3%)	NE (NE , NE)	38 (18.4%)	NE (NE , NE)	0.82 (0.40 , 1.70)	0.5979
	non	50 (84.7%)		169 (81.6%)			
DTC Inter	oui	30 (50.0%)	10.74 (4.98 , NE)	82 (35.8%)	NE (NE , NE)	1.52 (1.00 , 2.31)	0.0482
	non	30 (50.0%)		147 (64.2%)			
DTC patho	oui	21 (35.0%)	NE (11.04 , NE)	60 (26.3%)	NE (NE , NE)	1.34 (0.81 , 2.20)	0.2511
	non	39 (65.0%)		168 (73.7%)			

Données épidémiologiques CVO

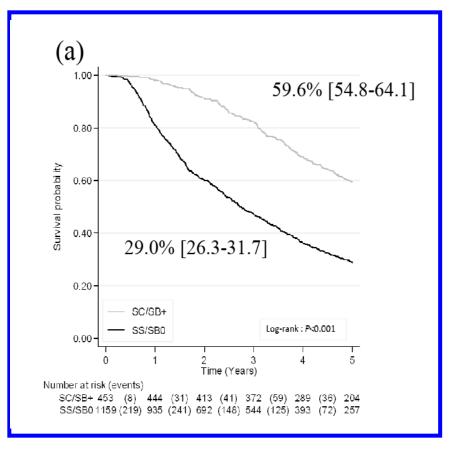
Cohorte néonatale EVADREP

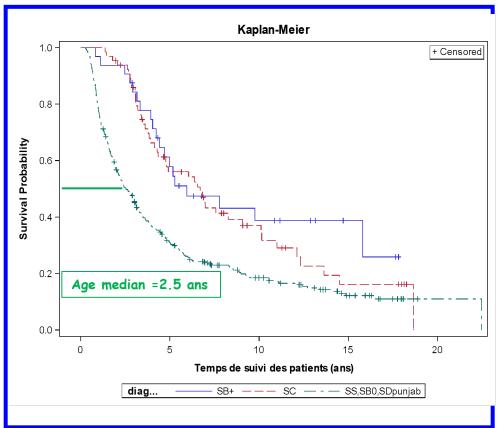
Cohorte néonatale CHIC

Probabilité CVO formes SS/SB° à 5 ans : 71%



- 42% SB⁺
- 43% *SC*
- 69% SS/SB°





Intensification thérapeutique PRECOCE ET SYSTEMATIQUE

Management of Sickle Cell Disease Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members

JAMA. 2014;312(10):1033-1048.

In infants > 9 months, children, offer treatment with HC, regardless of clinical severity

REDUCTION DES COMPLICATIONS (PREVENTION)

Strength of recommandation: Strong (enfants de 9 à 42 mois)

Quality of evidence: High (enfants de 9 à 42 mois)

Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial

Courtney D. Thornburg, ¹ Beatrice A. Files, ² Zhaoyu Luo, ³ Scott T. Miller, ⁴ Ram Kalpatthi, ⁵ Rathi Iyer, ⁶ Phillip Seaman, ⁷ Jeffrey Lebensburger, ⁸ Ofelia Alvarez, ⁹ Bruce Thompson, ³ Russell E. Ware, ¹⁰ and Winfred C. Wang, ¹¹ for the BABY HUG Investigators



(Blood. 2012;120(22):4304-4310)

Table 1. Hydroxyurea effects on pain, dactylitis, ACS, and hospitalization

	Hydroxyurea, N = 96, n (%)	Placebo, N = 97, n (%)	P
Pain			< .001*
Total events	177	075	
Subjects with 0 events	34 (35)	22 (23)	
Subjects with 1 event	29 (30)	15 (15)	
Subjects with 2 or 3 events	20 (21)	19 (20)	
Subjects with 4+ events	13 (14)	41 (42)	
Dactylitis			< .001†
Total events	24	123	
Subjects with 0 events	82 (86)	55 (57)	
Subjects with 1 event	6 (6)	14 (14)	
Subjects with 2 events	6 (6)	8 (8)	
Subjects with 3 events	2 (2)	6 (6)	
Subjects with 4+ events	0 (0)	14 (14)	
ACS events			.03†
Total events	ê	27	
Subjects with 0 events	89 (93)	79 (82)	
Subjects with 1 event	6 (6)	10 (10)	
Subjects with 2 or 3 events	1 (1)	8 (8)	
Hospitalizations			.008*
Total events	232	324	
Subjects with 0 events	27 (28)	13 (13)	
Subjects with 1 event	22 (23)	16 (17)	
Subjects with 2 or 3 events	26 (27)	28 (29)	
Subjects with 4+ events	21 (22)	40 (41)	

ACS indicates acute chest syndrome.

†P value was derived from the Fisher exact test comparing difference in frequency of events between hydroxyurea and placebo groups. There were a total of 374 patients-years of on study observation; the median follow-up was 2 years/patient.

Essai phase III HC chez jeunes enfants = BABY HUG

Enfants 9-18 mois à l'inclusion

Etude multicentrique (USA)

Hydroxycarbamide 96 pts: posologie fixe de
20 mg/kg/j
vs placebo 97 pts

SS ou SB°

2 ans traitement

^{*}Pvalue was derived from the χ^2 test comparing difference in frequency of events between hydroxyurea and placebo groups.

Essai randomisé NOHARM MTD

Hydroxyurea Dose Escalation for Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa

Chandy C. John, M.D., Robert O. Opoka, M.Med., Teresa S. Latham, M.A., Heather A. Hume, M.D., Catherine Nabaggala, M.B., B.S., Phillip Kasirye, M.Med., Christopher M. Ndugwa, M.Med., Adam Lane, Ph.D., and Russell E. Ware, M.D., Ph.D.

Essai phase III: unicentrique (Ouganda), Double aveugle

N Engl J Med 2020;382:2524-33.

METHODS

In a randomized, double-blind trial, we compared hydroxyurea at a fixed dose (approximately 20 mg per kilogram of body weight per day) with dose escalation (approximately 30 mg per kilogram per day). The primary outcome was a hemoglobin level of 9.0 g or more per deciliter or a fetal hemoglobin level of 20% or more after 24 months. Secondary outcomes included the incidences of malaria, vaso-occlusive crises, and serious adverse events.

-Efficacité clinique [CVO, STA, Hospitalisations et transfusions], et biologique (Hb et HbF, LDH) dose dépendante, meilleure avec la MTD versus posologie fixe de 20mg/kg

-Pas de toxicité hématologique accrue avec la MTD

>CHANGEMENT de PERSPECTIVES: PREVENTION DES COMPLICATIONS

Hydroxycarbamide PRECOCE ET SYSTEMATIQUE MTD

Echec

Programmes Transfusionnels prolongés Données phase III, STOP I et SITT

ALL COLD TO A STATE OF THE STAT									
Adverse Event	Sample Size	At Least 1 Adverse Event	Total Adverse Events	At-Risk Time	Adverse Events/ 100 Person-Yr	Incidence Rate Ratio (95% CI)*	P Value		
	no. of participants		no.	person-yr					
Vaso-occlusive pain						0.41 (0.20-0.75)	0.004		
Observation group	97	56	295	289	102.21				
Transfusion group	99	32	126	304	41.58				
Acute chest syndrome						0.13 (0.04-0.28)	<0.001		
Observation group	97	24	41	289	14.35				
Transfusion group	99	5	5	304	1.81				
Priapism†						0.13 (0.03-0.55)	0.02		
Observation group	52	7	10	158	6.65				
Transfusion group	59	1	1	178	0.84				
Symptomatic avascular necrosis of the hip						0.22 (0.05–0.85)	0.02		
Observation group	97	6	6	289	2.25				
Transfusion group	99	1	1	304	0.49				

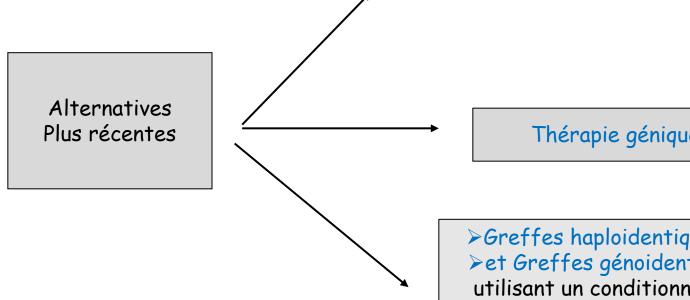
Greffe génoidentique si donneur familial HLA compatible PRECOCE

Hydroxycarbamide PRECOCE ET SYSTEMATIQUE

Echec

Nouveaux médicaments [SECONDE LIGNE et en ASSOCIATION]

- >GBT440, Voxelotor : Modificateur allostérique de l'Hb Ciblant la polymérisation de l'Hb (à partir de 12 ans)
 - >Crizanlisumab: Ac monoclonal anti P-selectine ciblant les neutrophiles (à partir de 16 ans)



Thérapie génique

> Greffes haploidentiques (DREPHAPLO) >et Greffes génoidentiques (DREPARIC) utilisant un conditionnement réduit sans chimiothérapie

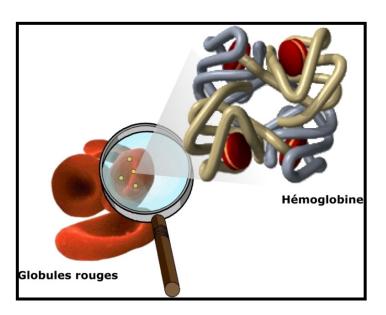












MERCI