

Suivi des complications vasculaires cérébrales chez les enfants drépanocytaires

N. Lefèvre, D. Dufour, A. Ferster
HUDERF – UKZKF



ULB

Journée sur la drépanocytose
15 février 2008





Principale cause d'AVC chez l'enfant

Prévalence de l'AVC chez les enfants drépanocytaires :

11% à l'âge de 20 ans



Ischémique

80 %

Age moyen : 8 ans



Hémorragique

20 %

Age moyen : 25 ans

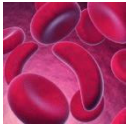


Déficits moteurs et cognitifs

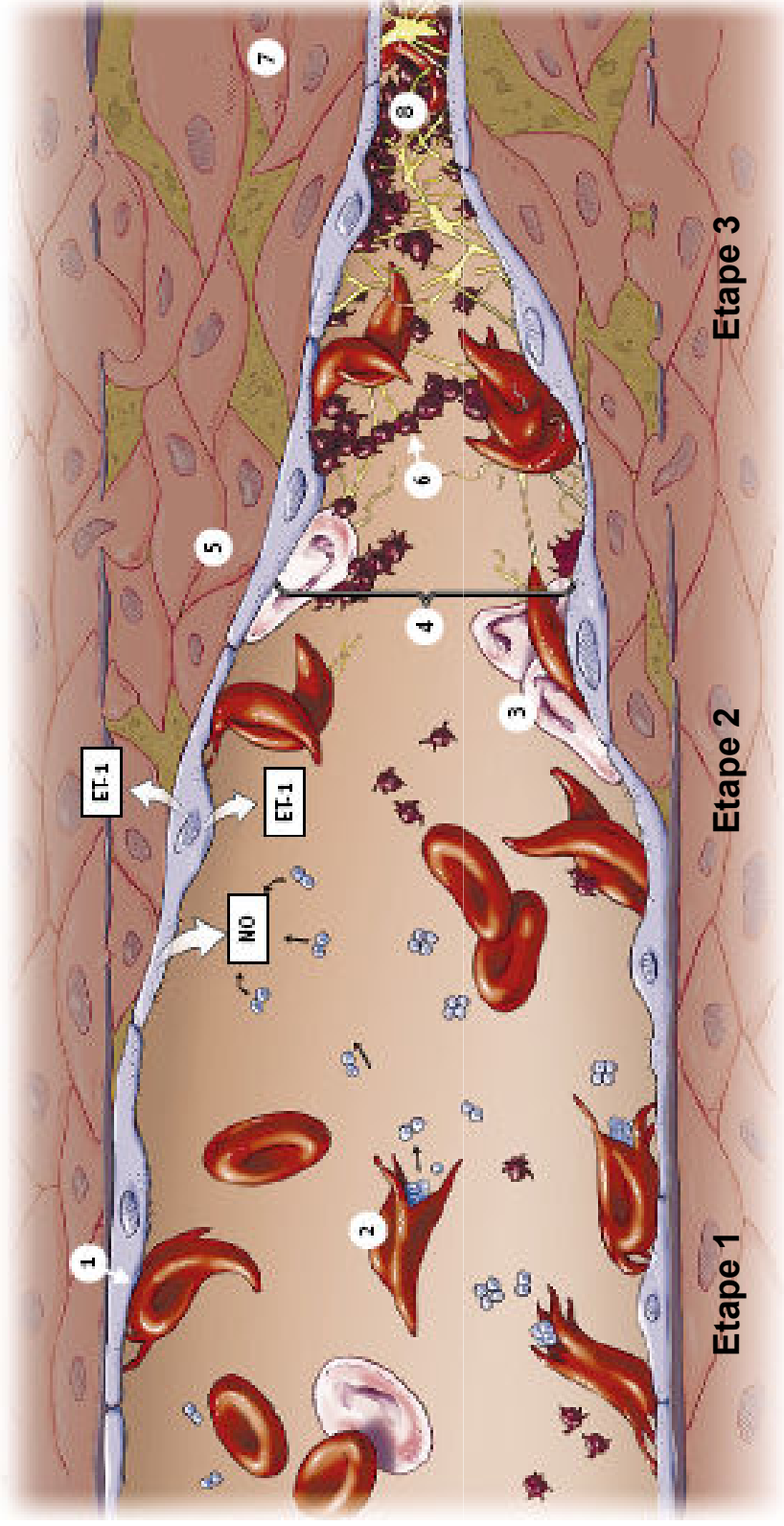
Mortalité ~ 10 %



Taux de récurrences : 47 à 93%



Physiopathologie



Sténose ou occlusion des artères carotides internes, cérébrales antérieures ou cérébrales moyennes



Evaluation



Sténose vasculaire

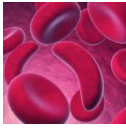
↗ vitesse du flux sanguin

Mesuré par doppler transcranien (DTC)

Corrélation entre le risque d'AVC et la vitesse au niveau des artères carotide interne et cérébrale moyenne (Adams 1997)

< 170 cm/sec : 2%
170 – 199 cm/sec : 7%
≥200 cm/sec : 40%

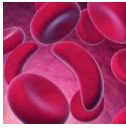
Corrélation entre la vitesse au DTC et la présence de sténose à l'angio-RMN (Abboud 2004)



Facteurs de risque



- Génétiques :
 - Allèles A3 et A4 du gène de l'angiotensinogène (Kirkham 2003).
 - Polymorphismes à risque chez les groupes HLA-B I et HLA-DRB II (Hoppe 2004).
 - Allèle protecteur au niveau de VCAM I (Taylor 2002).
 - Polymorphismes à risque au niveau de gènes impliqués dans l'inflammation et l'adhésion à l'endothélium (Sebastiani 2005).
- Biologiques :
 - Hb ↓, WBC ↑ (Ohene-Frempong 1998, Bernaudin 2003)
 - Phénotype SS et Sβ, MCV ↑ (Bernaudin 2003)
- Cliniques :
 - AIT, STA, HTA (Ohene-Frempong 1998)
 - Hypoxémie nocturne (Kirkham 2001)
 - Lésions cérébrales asymptomatiques à la RMN ou « Infarctus silencieux » (Miller 2001)



Facteurs de risque

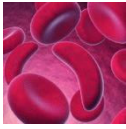


Stroke subtype*	Risk factor	Risk estimate (RR, HR or OR)	95% CI	P-value	Reference
Ischaemic stroke	Prior TIA	RR = 5.60	(12.0, 285)	<0.001	Ohene-Frempong <i>et al</i> (1998)
	Anaemia (per 1 g/dL ↓ in Hb)	RR = 1.85	(1.32, 2.59)	<0.001	Ohene-Frempong <i>et al</i> (1998)
	Recent ACS	RR = 7.03	(1.85, 26.7)	0.001	Ohene-Frempong <i>et al</i> (1998)
	ACS rate (per event/year)	RR = 2.39	(1.27, 4.48)	0.005	Ohene-Frempong <i>et al</i> (1998)
	Hypertension (per 10 mmHg ↓)	RR = 1.31	(1.03, 1.67)	0.033	Ohene-Frempong <i>et al</i> (1998)
	Silent infarcts	RR = 1.40 HR = 7.2†	(1.95, 336)	0.006 0.027	Miller <i>et al</i> (2001)
	Nocturnal hypoxemia (per 1% ↓ in SaO ₂)	HR = 0.85	(0.77, 0.95)	0.003	Kirkham <i>et al</i> (2001a)
Haemorrhagic stroke	Anaemia (per 1 g/dL ↓ Hb)	RR = 1.61	(1.11, 2.35)	0.013	Ohene-Frempong <i>et al</i> (1998)
Silent infarcts	Leucocytosis (per 5 × 10 ⁹ /l ↓ WBC)	RR = 1.94	(1.73, 2.18)	0.026	Ohene-Frempong <i>et al</i> (1998)
	Prior seizures	OR = 1.44	(1.5, 141)	0.023	Kinney <i>et al</i> (1999)
	Painful event rate (per one event ↓/year)	OR = 0.53	(0.30, 0.95)	0.034	Kinney <i>et al</i> (1999)
	Leucocytosis (WBC >11.8 × 10 ⁹ /l)	OR = 3.23	(1.24, 14.37)	0.016	Kinney <i>et al</i> (1999)
	SEN b ^S globin haplotype	OR = 2.53	(1.03, 6.23)	0.044	Kinney <i>et al</i> (1999)
	Prior silent infarcts	OR = 1.30		<0.001	Miller <i>et al</i> (2001); Pegelow <i>et al</i> (2002)

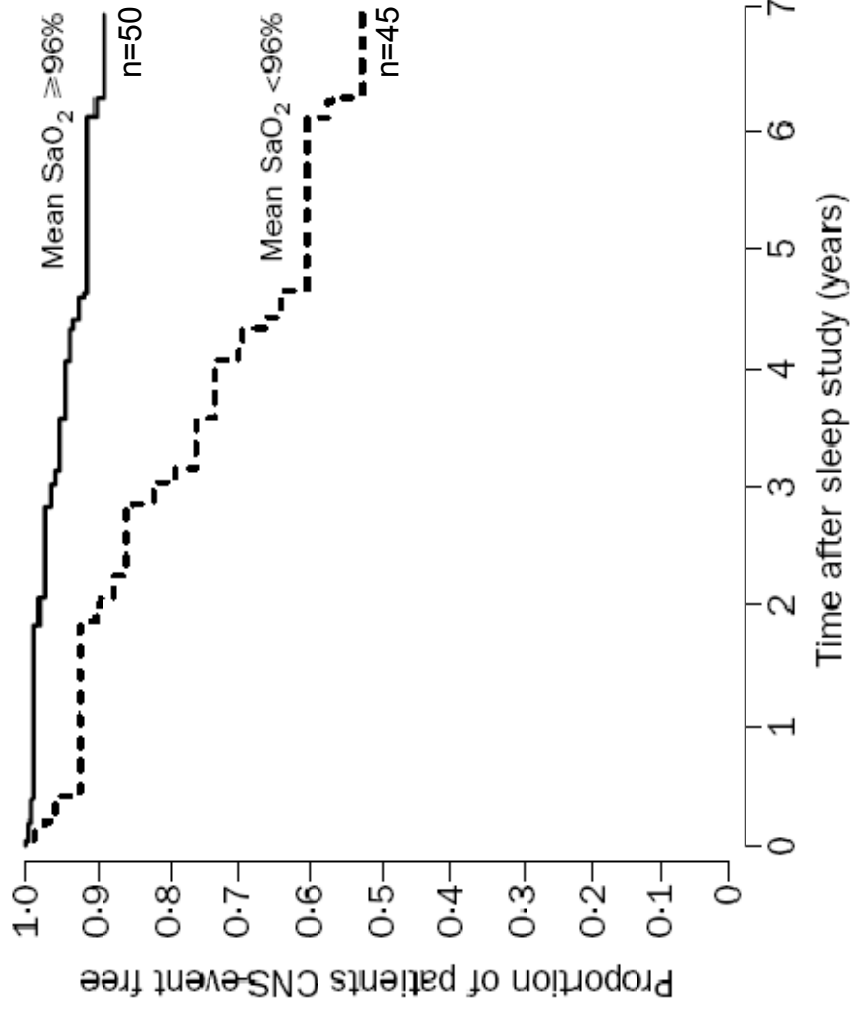
TIA, transient ischaemic attack; ACS, acute chest syndrome; SBP, systolic blood pressure; SaO₂, mean overnight oxygen saturation; RBC, red blood cell count; Hb, haemoglobin; RR, relative risk; HR, relative hazard; OR, odds ratio; ↓, increase; ↓, decrease.

*CSCD definition of stroke: acute neurologic syndrome due to vascular occlusion or haemorrhage with neurologic symptoms lasting >24 h. Silent infarcts are defined as neuroimaging evidence of cerebral infarction in the absence of neurologic symptoms.

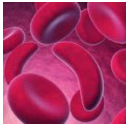
†With time-dependent multivariate model.



Hypoxémie nocturne



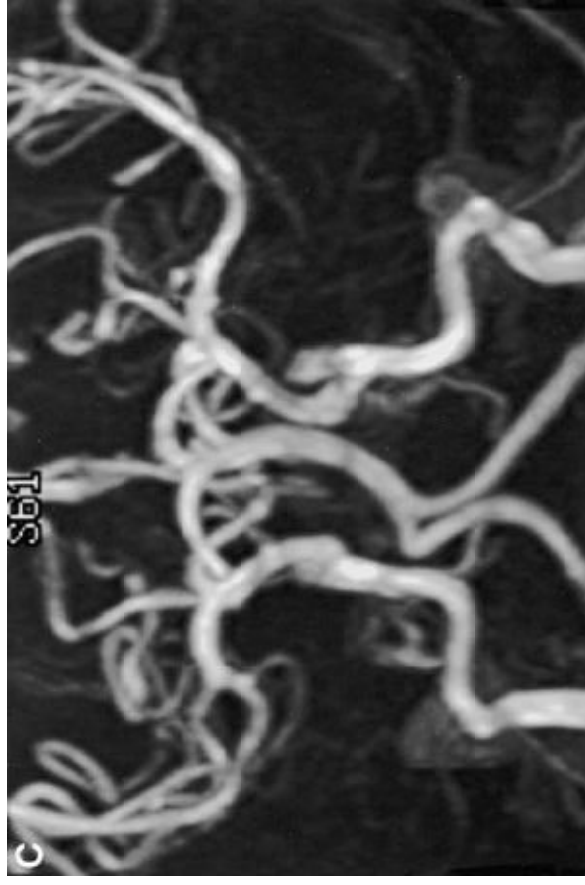
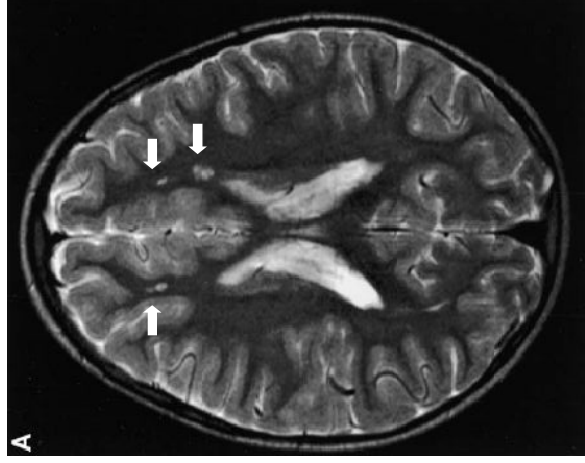
Courbes de Kaplan-Meier avec SaO₂ supérieure ou inférieure à 96% indiquant la proportion de patients sans AVC au cours du temps (*Kirkham 2001*)

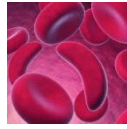


Infarctus silencieux



- Anomalies de signal en séquence T2 et intermédiaire à la RMN cérébrale.
- Associées à une diminution des performances neuropsychométriques chez les enfants drépanocytaires (*Armstrong 1996*).
- CSSCD Miller 2001:
 - Lésions de type ischémiques à la RMN chez 23% des enfants drépanocytaires sans déficit neurologique focal associé.
 - Risque de 1^e AVC 14 fois plus important chez patients avec infarctus silencieux (incidence de 1,45 pour 100 années-patients contre 0,11 pour 100 années-patients, $p=0,006$).





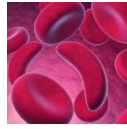
Prévention



- Transfusions chroniques chez patients avec DTC \geq 200 cm/sec pour maintenir taux Hb S < 30%
 - ⇨ ↘ risque d'AVC > 90% (Adams 1998)
- Mais :
 - Fréquence et durée optimales?
 - Incidence d'AVC de 5 pour 100 années-patients après arrêt des transfusions (Adams 2005).
 - Taux de récurrence AVC sous transfusion de 2,2 (Scothorn 2002) à 4,2 (Pegelow 1995) pour 100 années patients.
 - Mauvaise compliance.
 - Complications :
 - Transmission d'infections.
 - Anticorps anti-érythrocytaires.
 - Surcharge en fer nécessitant une chélation.

Alternative : HU?

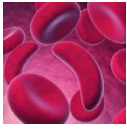




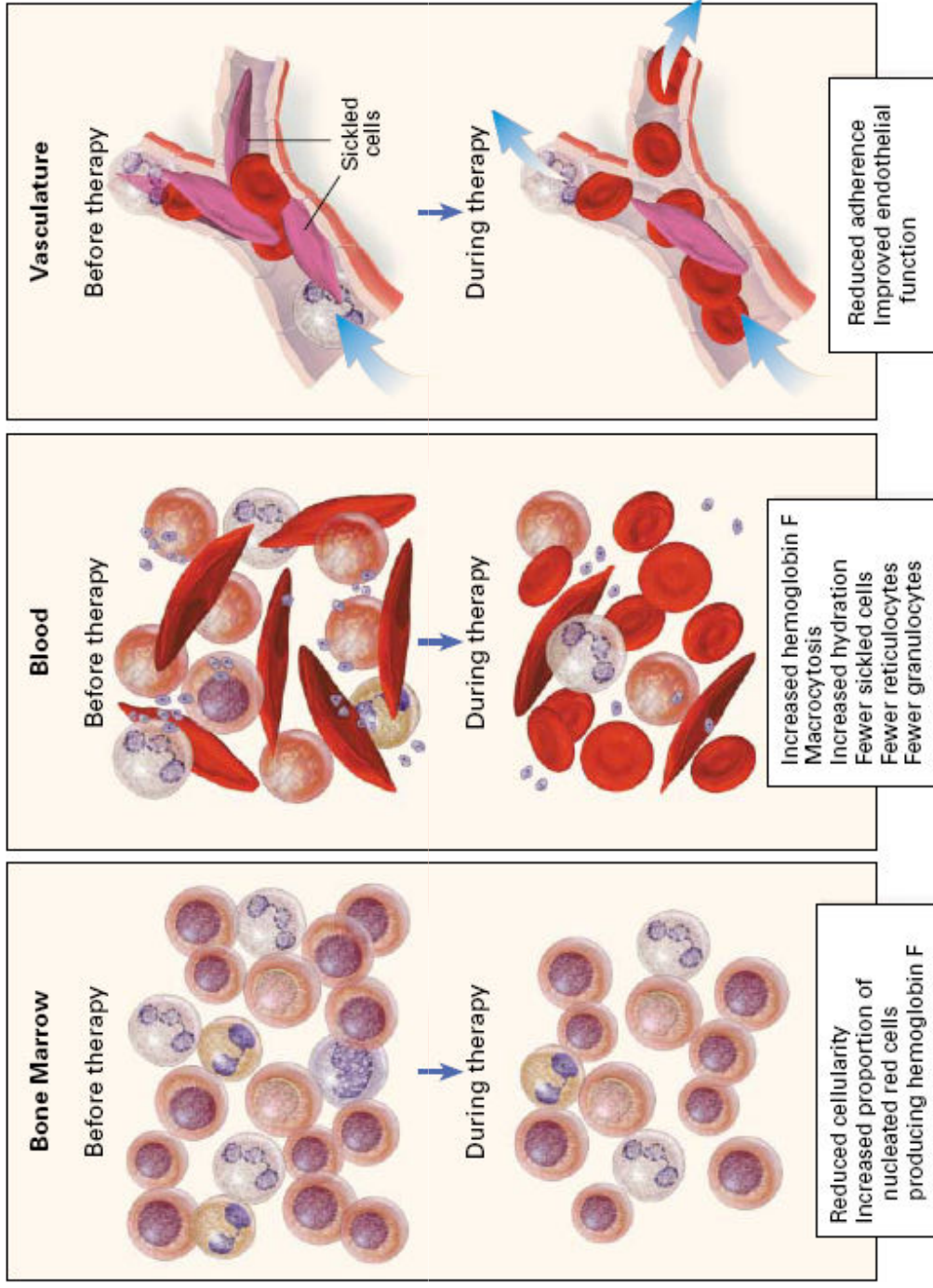
Hydroxyurée

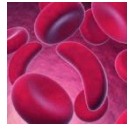


- Efficacité démontrée dans la prévention des crises vaso-occlusives et du syndrome thoracique aigu chez l'enfant (*Ferster, Wang, Ware, French Study Group on SCD*).
- Résultats comparables aux transfusions dans la prévention secondaire des AVC chez les patients ne pouvant plus être transfusés (*Ware 1999 et 2004*).
- Agit sur plusieurs facteurs contribuant au risque de l'AVC dans la drépanocytose.



Effets bénéfiques de l'hydroxyurée



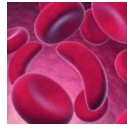


But de l'étude



- Suivre l'évolution des vélocités mesurées par DTC chez une cohorte d'enfants drépanocytaires suivis prospectivement à l'HUDEF, en fonction de leur âge et de leur traitement par HU.
- Evaluer l'effet potentiel de l'HU sur le risque d'AVC.



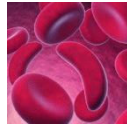


Données

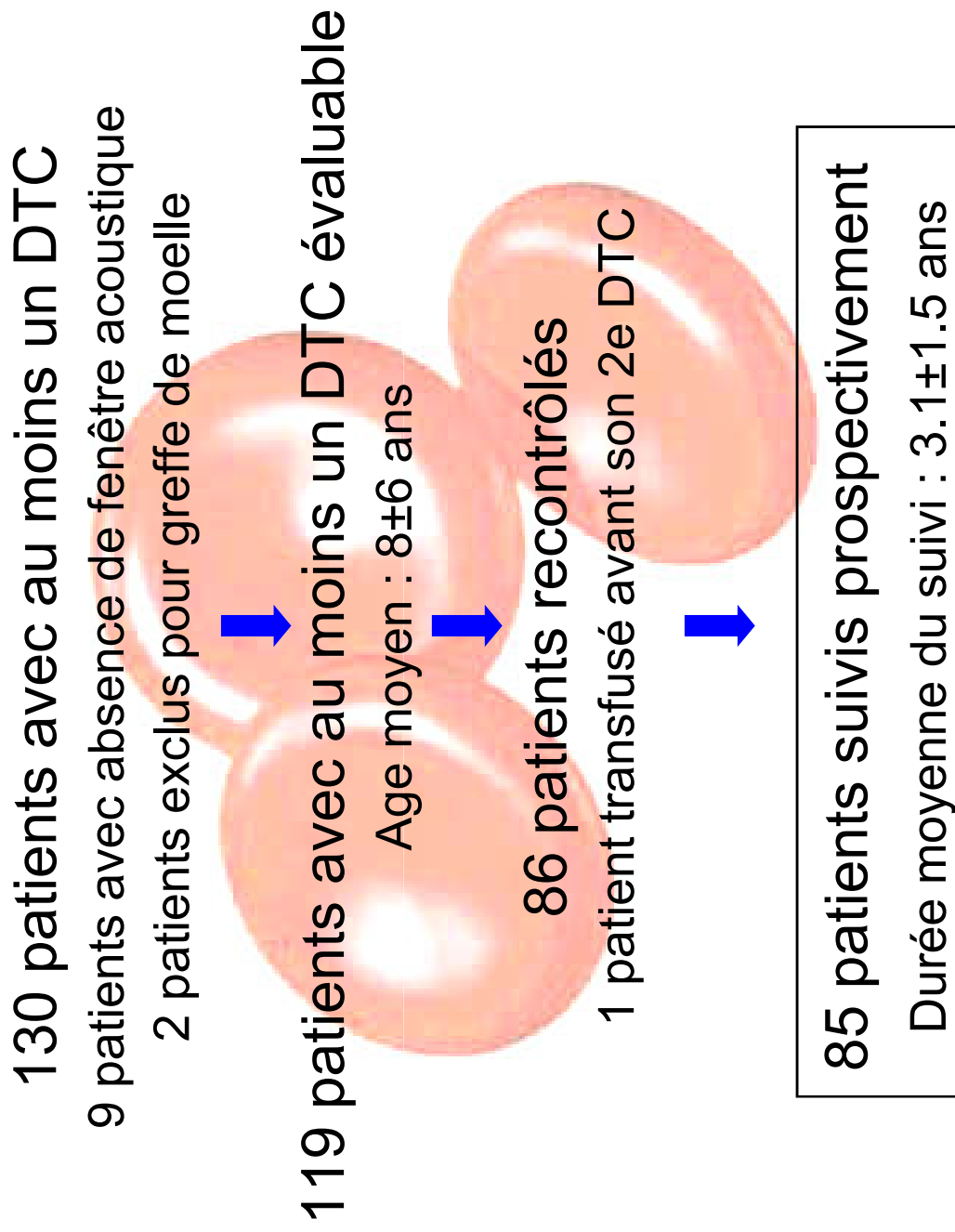


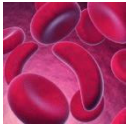
- Revue des DTC et des angio-RMN réalisés à l'HUDERF, chez les enfants drépanocytaires de 0 à 25 ans.
- Répartition des patients en 4 catégories d'âge :
 - < 2 ans
 - 2-5 ans
 - 6-9 ans
 - 10-25 ans
- Classification de la vélocité selon les critères du STOP :
 - Normale < 170 cm/sec
 - Conditionnelle : 170-199 cm/sec
 - Pathologique \geq 200 cm/sec



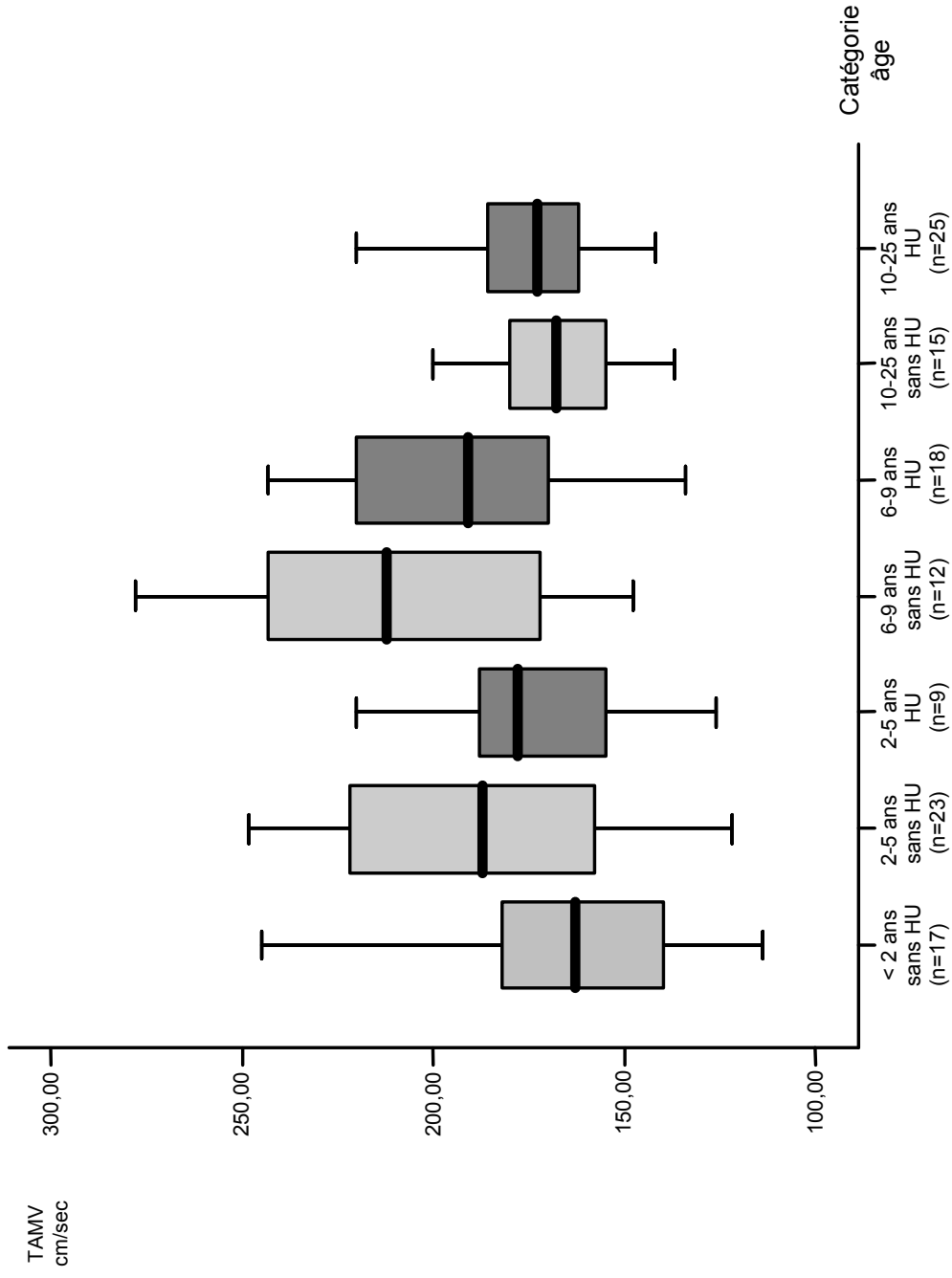


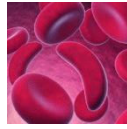
Patients





Médiane des vitesses selon âge

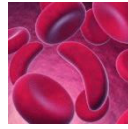




Pic vélocité vs Pic incidence



- STOP : vélocités maximales entre 2 et 8 ans et stabilisation entre 13 et 16 ans.
- Incidence de premier AVC aux USA (*Ohene-Frempong 1998*) :
 - 0,13 pour 100 années-patients en dessous de 2 ans.
 - ➔ – 1,02 pour 100 années-patients entre 2 et 5 ans.
 - 0,79 pour 100 années-patients entre 6 et 9 ans.
 - 0,41 pour 100 années-patients entre 10 et 25 ans.
- Vélocité n'est pas le seul facteur de risque.
- Autres facteurs contribuant au risque d'AVC chez le jeune enfant :
 - Anémie aiguë.
 - Syndrome thoracique aigu récent ou récidivant.



Evolution des vélocités selon le risque



Vélocité au 1e DTC	Sans HU au 1eDTC			Avec HU au 1e DTC		
	1e DTC (n = 46)	2e DTC (n = 46)	p	1e DTC (n = 39)	2e DTC (n = 39)	p
< 170 cm/sec	145 145±17	170 176±20	< 0.01*	156 152±13	166 165±20	0.035
170-199 cm/sec	181 182±9	186 182±26	0.940	179 181±6	175 181±24	0.735
≥ 200 cm/sec	242 240±19	205 214±29	0.049	222 230±16	195 191±36	< 0.01*

Vélocités exprimées en médianes et moyennes ± 1 écart-type, cm/sec

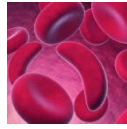
* Différence statistiquement significative définie par un $p < 0.01$



HU et DTC pathologique



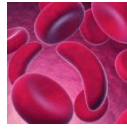
- 23 patients traités par HU sur base d'un DTC pathologique :
 - Age moyen : 5 ans
 - Suivi de 84 années-patients
- Pas d'HU prescrite à la dose maximale tolérée.
- Dose d'HU prescrite :
 - <20mg/kg/j : 47 années-patients
 - 20-25mg/kg/j : 35 années-patients
 - >25mg/kg/j : 2 années-patients
- Aucune manifestation neurologique.



HU et DTC pathologique



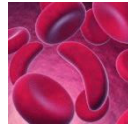
- Second DTC chez 17 de ces patients (moyenne âge de $5,5 \pm 1,8$ ans) :
 - ↳ significative de la vélocité de 231 ± 22 cm/sec à 208 ± 24 cm/sec ($p < 0,01$) après une durée moyenne de traitement à HU de 31 ± 14 mois.
- Risque d'AVC ↑ de 30% par 10 cm/sec d'élévation de la vélocité.
 - ↳ du risque d'AVC ~ 90% chez ces patients?



HU et angio-RMN



- 14 patients évalués par angio-RMN
 - Sténose artérielle modérée à sévère chez 6 / 14 patients évalués.
 - Normalisation de l'angio-RMN chez 3 / 5 patients réévalués après un suivi moyen de 4 ± 1 ans.
- Etude STOP :
Peu ou pas de changement de l'angio-RMN après un suivi moyen < 2 ans (Abboud 2003).

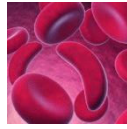


Sténoses à l'angio-RMN

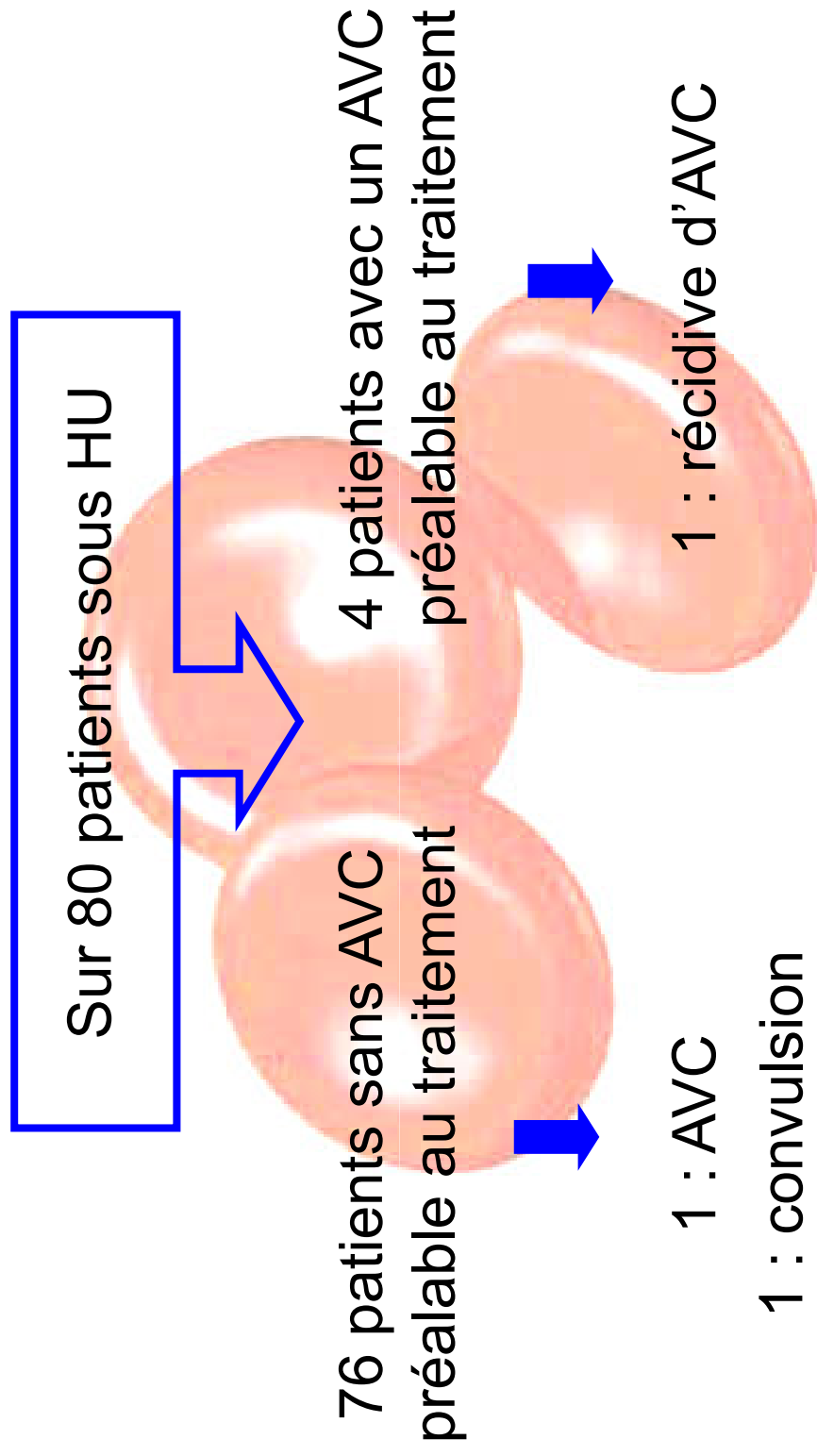


Vélocité au 1e DTC	1e Angio-RMN (n = 67)			2e Angio-RMN (n = 12)		
	Normale	Sténose	Proportion	Normale	Sténose	Proportion
< 170 cm/sec	21	0	0 %	/	/	/
170-199 cm/sec	16	3	16 %	1	0	0 %
≥ 200 cm/sec	11	16	59 %	5	6	54 %
Total	48	19	28 %	6	6	50 %

Association entre le risque d'AVC évalué par DTC et la présence de sténose à l'angio-RMN ($p < 0.01$).

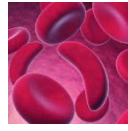


Incidents neurologiques



Suivi : 555 années-patients

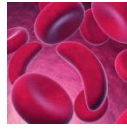
Suivi : 35 années-patients



Incidents neurologiques



	n	Suivi (années- patients)	Evènements	Incidence /100 années- patients
Registre	159	716	6 - 1 AVC - 5 AIT	0.8
AVC préalable	8	49	1 (AVC)	2
DTC pathologique uniquement	23	84	0	0
DTC pathologique	39	123	1 (convulsions)	0.8
Autre/inconnu	112	544	4 (AIT)	0.7



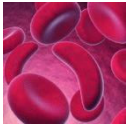
Prévention



- Incidence de 1^e AVC :
 - 0.36 pour 100 années-patients chez nos patients traités par HU.
 - 0.61 pour 100 années-patients chez les patients non-transfusés de la CSSCD.
- Taux de récurrence d'AVC :
 - 2.9 pour 100 années-patients chez nos patients traités par HU.
 - 2.2 à 4.2 pour 100 années-patients chez les patients transfusés.



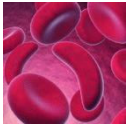
Efficacité comparable de l'HU aux transfusions chroniques dans la prévention secondaire mais aussi **primaire** des AVC chez les enfants drépanocytaires



Conclusion étude



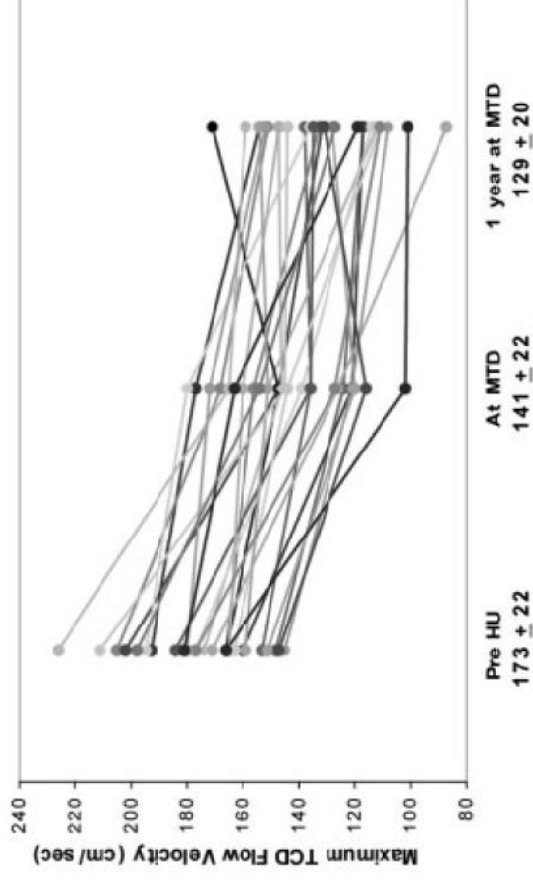
- Mise en évidence de plusieurs effets bénéfiques de l'HU :
 - Atténue l'augmentation du risque d'AVC chez les patients dont le DTC est au départ normal.
 - Réduit le risque d'AVC chez les patients dont le DTC est au départ pathologique.
 - ↘ significativement la vitesse des patients paucisymptomatiques présentant comme seul facteur de risque un DTC pathologique.
 - Efficacité comparable aux transfusions dans la prévention primaire et secondaire des AVC ⇒ à confirmer par des études contrôlées randomisées.



Zimmerman 2007

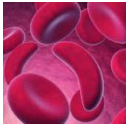


- 37 patients traités par HU pour sévérité clinique avec vélocité au DTC ≥ 140 cm/sec avant HU.
- Contrôle de la vélocité :
 - A la dose maximale tolérée HU (moyenne $27,9 \pm 2,7$ mg/kg/j).
 - Après un an à la dose maximale tolérée HU.
- ⇨ Diminution significative de la vélocité à la MTD et à long terme.
- Incidence de 1^e AVC de 0,52 pour 100 années-patients (1 patient après 7 mois de traitement à l'HU).



	Before hydroxyurea		Hydroxyurea at MTD		P
	Mean \pm 1 SD	Median	Mean \pm 1 SD	Median	
Age, y	6.8 \pm 3.5	5.6	7.6 \pm 3.2	6.8	NA
Hb, g/dL	7.8 \pm 1.1	7.8	9.4 \pm 1.0	9.4	< .001
Hematocrit, %	22.5 \pm 3.3	22.0	26.8 \pm 3.0	26.5	< .001
MCV, fL	86 \pm 8	88	104 \pm 9	103	< .001
HbF, %	10.3 \pm 6.6	9.9	22.7 \pm 7.9	23.3	< .001
R MCA, cm/s	166 \pm 27	162	135 \pm 27	134	< .001
L MCA, cm/s	168 \pm 26	166	142 \pm 27	144	< .001
R ACA, cm/s	130 \pm 25	127	110 \pm 33	98	.006
L ACA, cm/s	132 \pm 29	133	113 \pm 29	114	.008
R PCA, cm/s	85 \pm 30	87	76 \pm 23	78	NS
L PCA, cm/s	91 \pm 29	90	73 \pm 24	77	.006

NA indicates not applicable; NS, not significant.



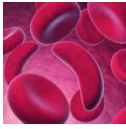
Utilisation de l'HU



- Après normalisation du DTC sous traitement transfusionnel chronique en première intention?
- Chez les patients sans anomalies à l'angio IRM?
- Uniquement chez les patients dont le taux d'Hb \nearrow significativement sous HU?
- Si les vélocités \downarrow ou se normalisent sous HU?
- Intérêt d'atteindre la Dose Maximale Tolérée?
- Combien de temps?

Merci pour votre attention

Annexes



Prévention par transfusions chroniques

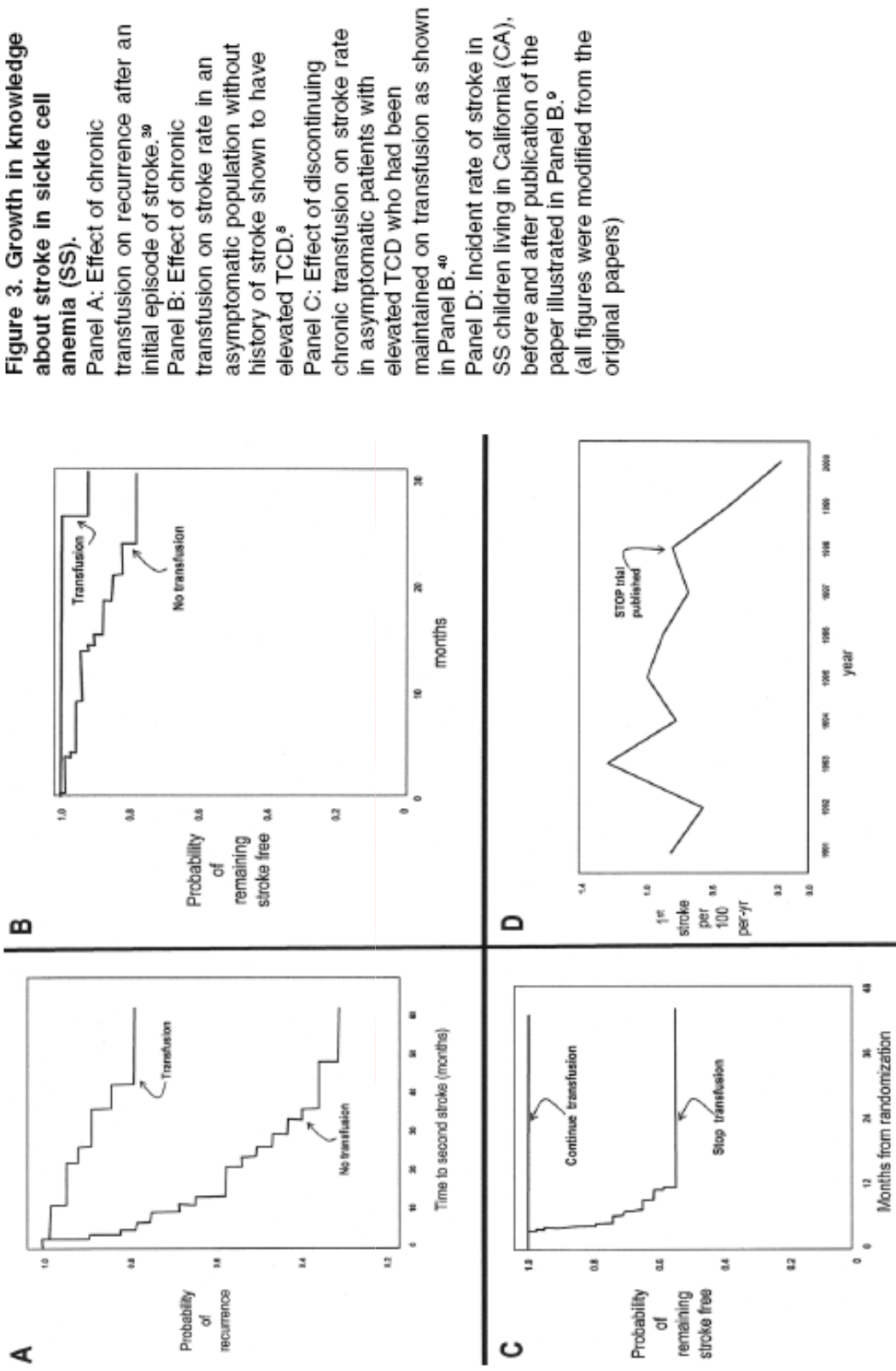


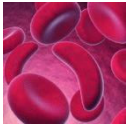
Figure 3. Growth in knowledge about stroke in sickle cell anemia (SS).

Panel A: Effect of chronic transfusion on recurrence after an initial episode of stroke.³⁰

Panel B: Effect of chronic transfusion on stroke rate in an asymptomatic population without history of stroke shown to have elevated TCD.⁸

Panel C: Effect of discontinuing chronic transfusion on stroke rate in asymptomatic patients with elevated TCD who had been maintained on transfusion as shown in Panel B.⁴⁰

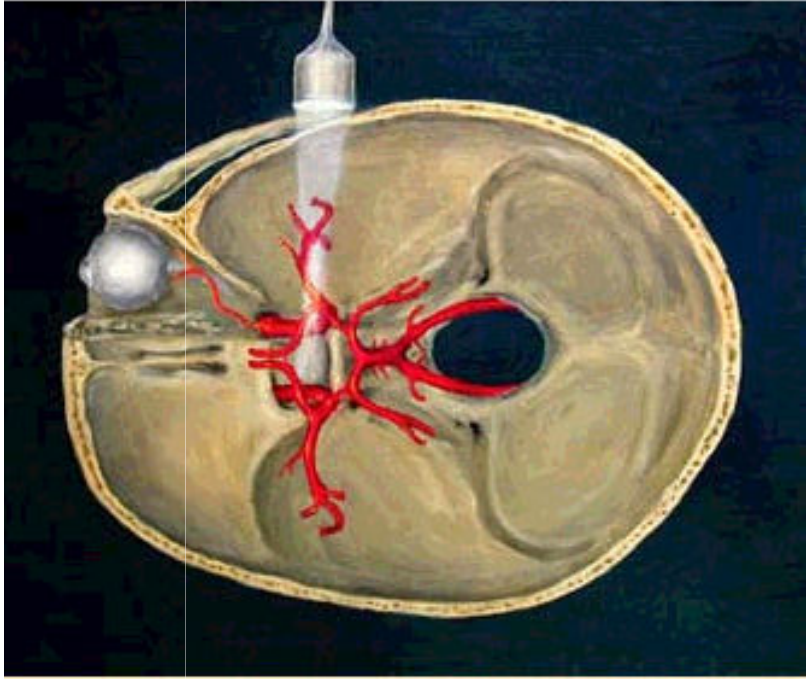
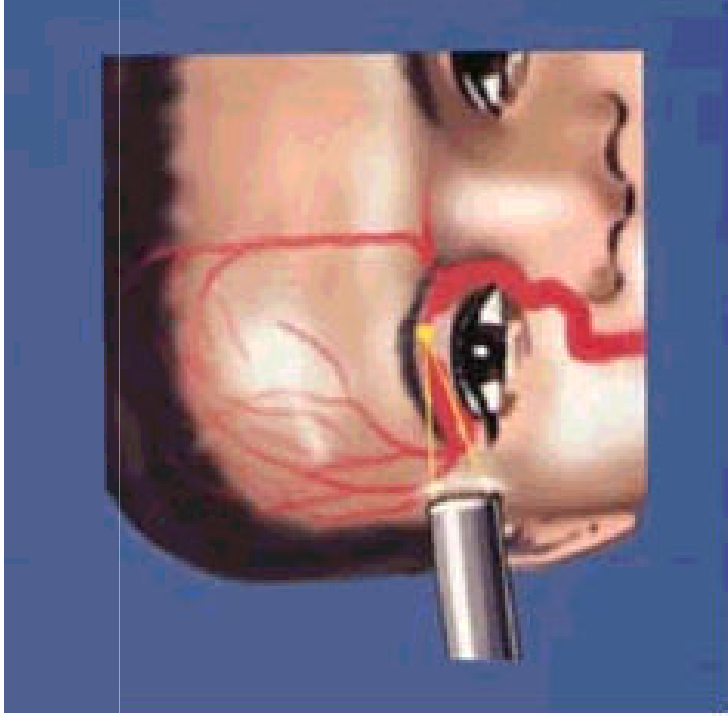
Panel D: Incident rate of stroke in SS children living in California (CA), before and after publication of the paper illustrated in Panel B.⁹ (all figures were modified from the original papers)

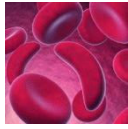


Doppler transcranien

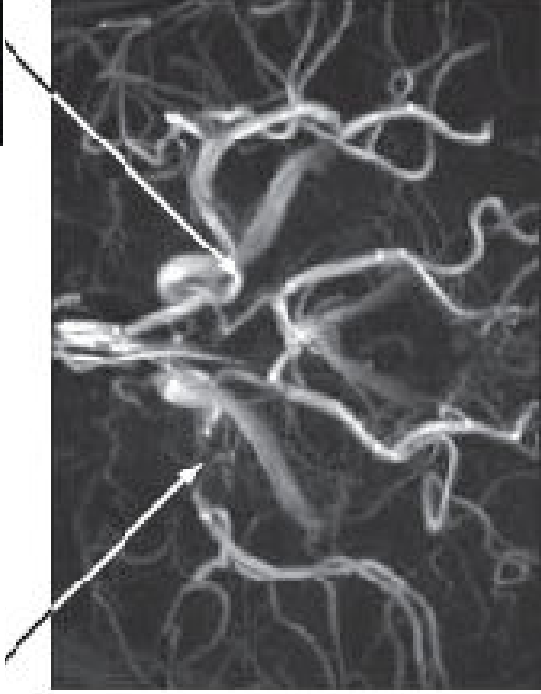
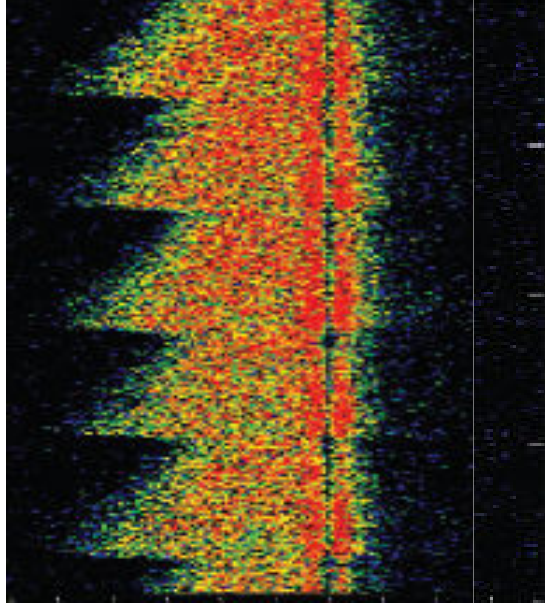
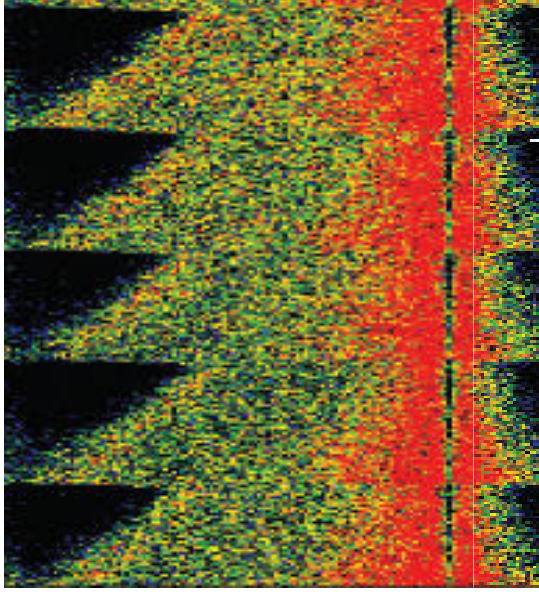


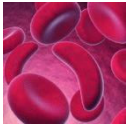
- Mesure de la vélocité maximale au niveau des deux artères cérébrales moyennes à l'aide d'un appareil d'échographie doppler pulsé, muni d'une sonde vectorielle de 2 à 2,5 MHz.



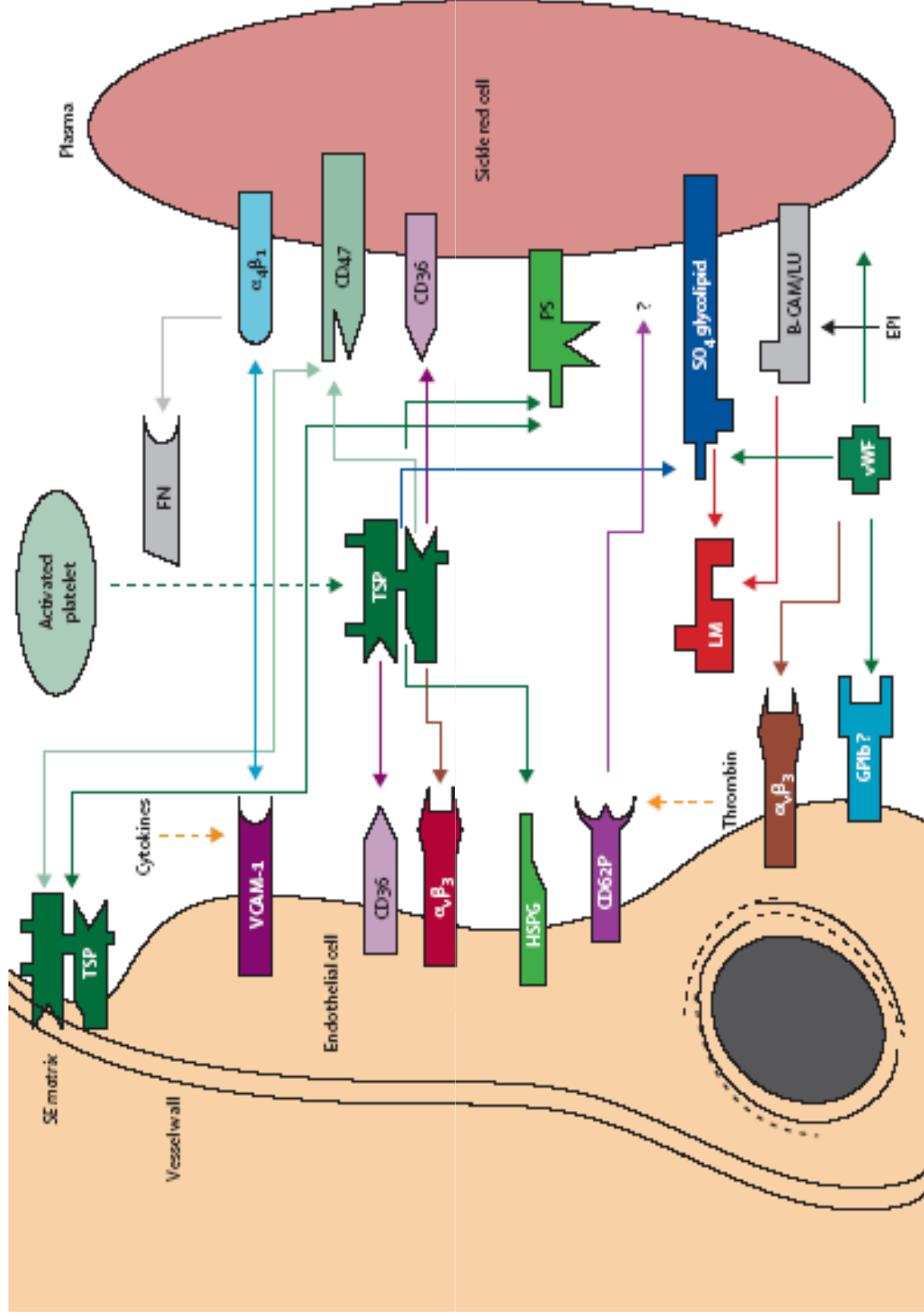


Doppler transcranien

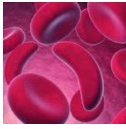




Adhésion des érythrocytes S à l'endothélium



Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. Lancet. 2004;364(9442):1343-60.



Infarctus silencieux CSSCD



- 248 patients, moyenne d'âge lors du 1^e IRM 8.3 ± 1.9 ans.
- Suivi : 5.2 ± 2.2 ans.
- Prévalence d'AVC :
 - 8.1% si infarctus silencieux.
 - 0.5% en l'absence d'infarctus silencieux.
- Incidence d'AVC :
 - 1.45 pour 100 années-patients si infarctus silencieux.
 - 0.11 pour 100 années-patients en l'absence d'infarctus silencieux.
- Risque d'AVC endéans les 35 mois :
 - 6x plus élevé chez les patients avec DTC pathologique que chez les patients avec infarctus silencieux.
 - Similaire chez les patients avec DTC conditionnel et chez les patients avec infarctus silencieux.