

A PROPOS DE LA FÉDÉRATION INTERNATIONALE DE LA THALASSÉMIE

La Fédération Internationale de la Thalassémie (TIF) est une organisation non gouvernementale, à but non lucratif, fondée en 1987 par un petit groupe de patients et de parents issu d'associations nationales de Chypre, de Grèce, du Royaume Uni et d'Italie. Dans l'ensemble de ces pays, la thalassémie a été identifiée précocement comme un problème de santé publique et des programmes précurseurs de prévention et de prise en charge clinique ont été développés puis mis en place.

MISSION

Promouvoir des programmes de contrôle et d'accès au traitement pour tous les patients thalassémiques quelque soit leur lieu de vie.

OBJECTIFS

Les objectifs de la Fédération sont de répondre efficacement aux besoins de la famille mondiale de la thalassémie, sont restés les mêmes depuis sa création et comprennent :

- la création et la promotion d'associations nationales de thalassémiques et ou de parents
- l'incitation, l'encouragement et le soutien d'études et de projets de recherche pour améliorer les stratégies de prévention et les soins médicaux afin de parvenir à la guérison tant attendue.



Thalassaemia International Federation
P.O. Box 28807, Nicosia 2083, Cyprus
Tel. +357 22 319 129
Fax. +357 22 314 552
Email: thalassaemia@cytanet.com.cy
Website: www.thalassaemia.org.cy

ISBN 978-9963-717-06-4



RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES THALASSEMIES DEPENDANTES DES TRANSFUSIONS- (TDT)

RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES THALASSEMIES DEPENDANTES DES TRANSFUSIONS- (TDT)

3ème EDITION

Sous la direction de
Cappellini MD
Cohen A
Porter J
Taher A
Viprakasit V

TRADUIT EN FRANÇAIS PAR:
Dr Marianne DELVILLE
Dr Laure JOSEPH

TRADUCTION DIRIGÉE PAR :
Dr Jean-Antoine RIBEIL



THALASSAEMIA
INTERNATIONAL
FEDERATION

PUBLISHERS
THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION
TIF PUBLICATION NO. 20

ISBN 978-9963-717-06-4

All rights reserved.

No part of this book may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, microfilming, recording or otherwise, without written permission from TIF.

Printed in Nicosia, Cyprus.

©2014 Team up Creations Ltd
14 Othonos str., 1016 Nicosia

PUBLISHERS

Thalassaemia International Federation
P.O. Box 28807, Nicosia 2083, Cyprus
Tel. +357 22 319 129
Fax. +357 22 314 552
Email: thalassaemia@cytanet.com.cy
Website: www.thalassaemia.org.cy

RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES THALASSEMIES DEPENDANTES DES TRANSFUSIONS- (TDT)

3ème EDITION

Sous la direction de
Cappellini MD
Cohen A
Porter J
Taher A
Viprakasit V

TRADUIT EN FRANÇAIS PAR:
Dr Marianne DELVILLE
Dr Laure JOSEPH

TRADUCTION DIRIGÉE PAR:
Dr Jean-Antoine RIBEIL

Remerciements

La fédération internationale de la thalassémie remercie chaleureusement l'aide d'Evida Medical Ltd pour la relecture et l'édition finale du texte.

**“ Guérir parfois, traiter
souvent, écouter
toujours. ”**

Hippocrates (460-357B.C.)

**“ Le bon médecin traite
la maladie;
Le grand médecin
traite le patient qui a
la maladie. ”**

Sir William Osler(1849-1919)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT PROPOS Panos Englezos and Androulla Eleftheriou	09
AVANT PROPOS ÉDITION FRANÇAISE Jean-Antoine RIBEL	11
INTRODUCTION LA NECESSITE DE RECOMMANDATIONS ET LEURS MISES EN ŒUVRE Maria Domenica Cappellini	12
CHAPITRE 1: GENETIQUE, PHYSIOPATHOLOGIE et DIAGNOSTIC Vip Viprakasit et Raffaella Origa	14
CHAPITRE 2 LA TRANSFUSION Sara Trompeter et Alan Cohen	28
CHAPITRE 3 SURCHARGE MARTIALE ET CHELATION John Porter et Vip Viprakasit	42
CHAPITRE 4 COMPLICATIONS CARDIAQUES Malcolm Walker et John Wood	98
CHAPITRE 5 ATEINTES HÉPATIQUES Pierre Brissot	114
CHAPITRE 6 LA RATE Ali Taher at Paul I Tyan	126
CHAPITRE 7 INFECTIONS Yesim Aydinok	134
CHAPITRE 8 PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES Vincenzo De Sanctis, Nicos Skordis et Ashraf Soliman	146

CHAPITRE 9 FERTILITE ET GROSSESSE Nicos Skordis	158
CHAPITRE 10: OSTEOPOROSE Ersi Voskaridou et Evangelos Terpos	170
CHAPITRE 11 SOINS DENTAIRES Navdeep Kumar et Faiez Hattab	178
CHAPITRE 12 GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES Emanuele Angelucci, Alok Srivastava et Sara Usai	186
CHAPITRE 13 APPROCHES NOUVELLES ET ALTERNATIVES Maria Domenica Cappellini et Vijay G Sankaran	192
CHAPITRE 14 THERAPIE GENIQUE Michel Sadelain, Farid Boulad, Isabelle Riviere et Aurelio Maggio	198
CHAPITRE 15 SUPPORT PSYCHOLOGIQUE Robert Yamashita, Lauren Mednick et Dru Haines	210
CHAPITRE 16 MODE DE VIE ET QUALITE DE VIE Michael Angastiniotis	224
CHAPITRE 17 ORGANISATION ET PROGRAMMATION DES SOINS DANS LA THALASSÉMIE Michael Angastiniotis et Androulla Eleftheriou	236

EDITEURS ET AFFILIATIONS

Cappellini Maria Domenica, Professor of Haematology, Department of Medicine and Medical Specialties, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Ca' Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital, Milan, Italy

Cohen Alan, Professor of Paediatrics, University of Pennsylvania, School of Medicine, USA

Porter John, Professor of Haematology, Head of the Thalassaemia and Sickle Cell Unit, Haematology, Department, University College London, UK

Taher Ali, Professor of Medicine, Hematology & Oncology, Director of Department of Internal Medicine, American University of Beirut – Medical Centre, Lebanon

Viprakasit Vip, Associate Professor of Haematology, Division of Paediatric Haematology/Oncology at Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok and Programme Coordinator for Thalassaemia Research at Siriraj-Thalassaemia Centre, Bangkok, Thailand

AUTEURS, REVIEWERS ET AFFILIATIONS

Angastiniotis Michael, Paediatrician, Medical Advisor at the Thalassaemia International Federation (TIF), Cyprus

Angellucci Emanuele, Professor of Haematology, Unità operativa di Ematologia e Centro Trapianti di Cellule Staminali Emopoietiche. Ospedale oncologico di riferimento regionale "Armando Businco", Cagliari, Italy

Aydinok Yesim, Professor of Paediatric Haematology, Department of Pediatric Hematology, Ege University Hospital, Izmir, Turkey

Brissot Pierre, Professor of Medicine, Liver Disease Specialist, Service des Maladies du Foie, Hôpital Pontchaillou, Rennes University Hospital, Rennes, France

Cappellini Maria Domenica, Professor of Haematology, Department of Medicine and Medical Specialties, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Ca' Granda Foundation Maggiore Policlinico Hospital, Milan, Italy

Cohen Alan, Professor of Paediatrics, University of Pennsylvania, School of Medicine, USA

De Sanctis Vincenzo, Paediatric Endocrinologist, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy

Eleftheriou Androulla, Executive Director, Thalassaemia International Federation (TIF), Cyprus

Fucharoen Suthat, Professor of Hematology, Thalassaemia Research Center, Institute of Molecular Bioscience, Mahidol University, Nakornprathom, Thailand

Haines Dru RN, Specialist Nurse, Children's Hospital and Research Center, Oakland, CA USA
Hattab Faiez N., Professor and Senior Consultant in Restorative Paediatric Dentistry, Amman, Jordan.

Kumar Navdeep, Consultant/Honorary Lecturer in Special Care Dentistry, Eastman Dental Hospital, London, UK

Maggio Aurelio, Professor of Haematology, Director of Regional Center for Thalassaemia, Haematology II with Thalassaemia, 'V. Cervello' Hospital, Palermo, Italy

Mednick L. Lauren, Psychologist, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston MA USA

Origa Rafealla, Paediatrician , Hospitale Regionale, Microcitemie ASL, Clinica Pediatrica 2, University of Cagliari, Italy

Porter John, Professor of Haematology, Head of the Thalassaemia and Sickle Cell Unit, Haematology, Department, University College London, UK

Sadelain Michel, Director, Center for Cell Engineering & Gene Transfer and Centre Expression Laboratory, Memorial Sloan Kettering Cancer Centre, New York, USA.

Sankaran Vijay G., Haematologist Division of Hematology/Oncology, Boston Children's Hospital and Department of Pediatric Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

Skordis Nicos, Paediatric Endocrinologist, Division of Paediatric Endocrinology, Department of Paediatrics, Archbishop Makarios III Hospital, Nicosia, Cyprus

Soliman Ashraf T., Professor of Paediatric Endocrinology, Department of Paediatrics, Division of Endocrine, Hammad General Hospital, Doha, Qatar

Srivastava Alok, Professor of Haematology, Department of Hematology, Centre for Stem Cell Research, Christian Medical College, Vellore, India

Taher Ali, Professor of Medicine, Hematology & Oncology, Director of Department of Internal Medicine, American University of Beirut – Medical Centre, Lebanon

Terpos Evangelos, Hematologist Department of Clinical Therapeutics, University of Athens School of Medicine, Athens, Greece.

Trompeter Sara, Consultant Haematologist & Paediatric Haematologist, Joint Red Cell Unit, University College Hospital, London, UK

Tyan Paul I., Department of Physiology, Faculty of Medicine, American University of Beirut, Lebanon.

Usai Sara, Haematologist, Unità operativa di Ematologia e Centro Trapianti di Cellule Staminali Emopoietiche. Ospedale oncologico di riferimento regionale "Armando Businco", Cagliari, Italy

Voskaridou Ersi, Director, Thalassaemia Centre, Laikon General Hospital, Athens, Greece

Walker Malcolm, Consultant Cardiologist, Hatter Institute, University College London Hospital, London, UK

Wood John, Paediatric Radiologist, Department of Paediatrics, Children's Hospital, Los Angeles, University of Southern California, USA

Yamashita Robert C., Sociologist, California State University San Marcos, CA USA

REVIEWERS INDEPENDANTS ET AFFILIATIONS

Kalakoutis Gabriel, Obstetrician, Aretaieio Private Hospital, Nicosia, Cyprus. Ex-director, Obstetrics and Gynaecology, Makarios III Hospital Nicosia

Kattamis Antonis, Associate Professor of Paediatric Hematology-Oncology, Thalassaemia Unit, Head First Department of Paediatrics, University of Athens, 'Agia Sofia' Children's Hospital, Athens, Greece

TRADUIT PAR

Laure Joseph est hématologue clinicienne, actuellement chef de clinique assistant au côté du Docteur Ribeil, dans le Département de Biothérapie de l'hôpital Necker Enfants-Malades. Elle est impliquée dans le suivi chronique en consultation ou dans le cadre d'un programme transfusionnel des patients atteints d'une hémoglobinopathie. Elle est également impliquée dans le suivi des patients traités par thérapie génique et dans l'organisation d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Marianne Delville est néphrologue clinicienne, actuellement chef de clinique assistant au côté du Docteur Ribeil, dans le Département de Biothérapie de l'hôpital Necker Enfants-Malades. Elle est impliquée dans le suivi chronique en consultation ou dans le cadre d'un programme transfusionnel des patients atteints d'une hémoglobinopathie. Elle est également impliquée dans le suivi des patients traités par thérapie génique.

TRADUCTION DIRIGÉE PAR

Jean-Antoine Ribeil est hématologue spécialisé dans les pathologies du globule rouge. Il est actuellement Praticien Hospitalier du Département de Biothérapie à l'Hôpital Necker à Paris. Il est également docteur ès-sciences en Biologie des cellules sanguines de l'Université Paris VII et a travaillé sur des travaux relatifs au rôle majeur des Heat Shock Protein Hsp70 au cours de l'érythropoïèse physiologique humaine, ainsi que dans la physiopathologie des Beta-Thalassémies.

Depuis 2004, il a développé et coordonné à l'hôpital Necker, en collaboration avec le centre de référence des syndromes drépanocytaires, le suivi de la cohorte de patients atteints d'hémoglobinopathies devenus adultes. Il est l'un des auteurs des recommandations françaises de prise en charge des patients drépanocytaires adultes.

Outre le suivi chronique des patients, il a particulièrement développé : la transition du secteur pédiatrique vers le secteur adulte, la prise en charge des femmes enceintes drépanocytaires et l'expertise dans la réalisation des échanges transfusionnelles,

Par ailleurs, il s'est également intéressé aux aspects de la thérapie cellulaire relatifs aux problématiques de la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les hémoglobinopathies. Il est ainsi très impliqué dans les protocoles de traitement des hémoglobinopathies par thérapie génique actuellement en cours à l'hôpital Necker.

AVANT-PROPOS

Il est maintenant établi que les maladies héréditaires de l'hémoglobine, précédemment mortelles dans l'enfance, peuvent désormais être traitées comme des maladies chroniques et que le patient peut aspirer à une vie longue et productive. Cela nécessite des soins optimaux à vie, ce qui exige tour à tour l'expérience des médecins et la coopération du patient. Les deux dépendent du respect des recommandations internationalement reconnues et fondées sur des données probantes. Il est éthiquement requis de fournir des informations précises et objectives. La qualité de l'information est un élément essentiel pour permettre d'offrir des soins de bonne qualité aux patients.

La Fédération internationale de la thalassémie, (TIF) à travers un panel d'experts, a publié des lignes directrices à la fois pour la thalassémie dépendante de la transfusion ainsi que la thalassémie non dépendante de la transfusion. Ceci est l'un des principaux objectifs de la création de la Fédération internationale de la thalassémie, qui a été créée en 1987 avec l'objectif de promouvoir les soins qui se traduirait par une meilleure survie et une bonne qualité de vie. Grâce à ces recommandations, une information fondée sur des preuves est offerte aux cliniciens pour les aider à fournir les meilleurs soins possibles, dans une maladie chronique qui devient de plus en plus complexe chez les patients au cours du temps.

La thalassémie bien traitée conduira le patient au-delà de l'enfance, à l'âge adulte où il y aura l'implication de plusieurs organes. Les conséquences, principalement de la surcharge en fer, ne peuvent être totalement évitées, avec un traitement de chélation du fer, même de nos jours. Cela signifie que les professionnels de santé, à plusieurs niveaux et pour différentes spécialités, ont besoin d'être experts dans tous les aspects des soins des patients. Pour cette raison, ces recommandations visent les professionnels de santé de diverses disciplines.

Les patients et les familles doivent faire face à une suite de traitement tout le long de leur vie. Tout au long du traitement, le handicap, les facteurs émotionnels et d'autres réactions psychologiques nécessitent une adaptation et une ré-adaptation, d'autant plus complexe quand le traitement est difficile (comme les perfusions sous-cutanées quotidiennes de chélateurs du fer dans les thalassémies majeures), mais aussi quand il y a des difficultés en rapport avec le style de vie, des problèmes sociaux ou des besoins de soins multidisciplinaires spécialisés. Les patients doivent donc avoir confiance, mais aussi les compétences nécessaires, pour gérer leur état de manière appropriée et pouvoir contribuer aux décisions thérapeutiques. Les professionnels de santé, à leur tour, doivent se tenir informés des divers progrès et recourir à la formation continue.

La prise en charge de la thalassémie dans de nombreux pays a permis d'obtenir la survie des patients thalassémiques au-delà de l'âge adulte, principalement, par l'adoption de bonnes pratiques en matière de transfusion sanguine et de chélation, mais aussi en adoptant un suivi systématique visant à détecter précocement et à prévenir les complications possibles aux niveaux des organes vitaux. Un traitement optimum permettra aussi d'améliorer la qualité de vie et d'éviter les complications. Ces objectifs pourront être obtenus en faisant du soutien psychosocial une priorité en matière de gestion.

Le développement de groupes de médecins spécialistes experts permet le partage des connaissances par des réseaux au niveau national et international. La création de centres d'experts pour ces anémies, qui dans la plupart des pays sont considérées comme rares, améliore la survie et ces centres peuvent devenir des centres de référence pour les professionnels où ils peuvent référer des cas pour la surveillance périodique ou occasionnelle lors d'un événement aigu. Ce concept de partage de l'expertise est particulièrement important là où les maladies de

l'hémoglobine ont une faible prévalence. Les recommandations ont donc pour double objectif d'accroître les compétences et les connaissances, mais aussi d'améliorer la communication entre les centres et les professionnels en soulignant la nécessité de soins multidisciplinaires

Une autre motivation pour la publication de ces recommandations est d'encourager l'activité de recherche. Un guide n'a de la valeur, que lorsque la qualité de la preuve scientifique derrière lui, est examinée et acceptée par des experts. De nouvelles avancées, l'amélioration des méthodes, sont des étapes pour parvenir à une meilleure survie et nous l'espérons, conduira, étape par étape, à une guérison définitive. Le médecin travaillant à l'extérieur d'une unité d'enseignement sera invité à contribuer à ce processus en prenant part aux essais cliniques avec les patients. Il doit être conscient où est-ce que la science peut prendre soin du patient et où est-ce qu'il ne peut pas continuer à être un spectateur passif. La TIF et les patients qu'elle sert sont parfaitement conscients de cette situation, et, attendent que les médecins soient prêts à adopter de nouvelles approches, lorsque celles-ci sont évaluées par des preuves scientifiques comme étant efficace et sûre.

La recherche augmente également le nombre de parties prenantes pour que le patient thalassémique puissent aspirer à une vie meilleure. En dehors de l'équipe clinique, avec sa nature interdisciplinaire, la science fondamentale, les industries pharmaceutiques, les organisations internationales, les organisations non gouvernementales, les approches sociologiques et juridiques deviennent plus actives pour influencer les décisions. Le patient maintenant adulte doit contribuer avec sa / son médecin à un plan de traitement approprié. L'information des patients est maintenant une partie du devoir des médecins et des droits du patient.

Pour ces raisons, ces nouvelles directives adoptent une approche holistique des soins des patients, pour ne pas négliger le mode de vie et la question du soutien psychosocial.

La TIF, s'affirmant comme une organisation centrée sur le patient, s'efforce depuis des décennies à soutenir la prévention efficace et les soins optimaux du patient. Elle tient à remercier chacun des scientifiques dévoués et des médecins spécialistes, qui ont offert leur temps et leur travail librement à cette oeuvre vaste et difficile de mettre à jour les recommandations existantes. Elle est grandement redevable à tous. Leurs connaissances et leur jugement scientifique sont maintenant diffusés à travers le monde et la TIF fera tous les efforts possibles pour s'assurer que les autorités de santé dans tous les pays et régions du monde adoptent et appliquent ces recommandations, même en période d'austérité économique, pour le bénéfice des citoyens qui, sont disposés et aptes à donner en retour de cet investissement leur propre travail et leur contribution positive à la société si ils sont maintenues en bonne santé, avec une qualité de vie acceptable.

Aujourd'hui, nous pouvons affirmer avec certitude que la thalassémie est considérée comme à la fois efficacement prévenue et traitée de manière appropriée, et, qu'aucun gouvernement ou autorité nationale de la santé au niveau national ou international n'a le droit de priver le droit fondamental de chacun à la santé.

Au nom du conseil d'administration

Panos Englezos

Président

Dr Androulla Eleftheriou

Directeur exécutif

Fédération internationale de la thalassémie

AVANT PROPOS ÉDITION FRANÇAISE

Les hémoglobinopathies, et les thalassémies en particulier sont parmi les maladies les plus fréquentes dans certains pays francophones ou ayant une longue histoire francophone.

En France, le nombre de patients thalassémiques enregistrés dans le Registre National Français depuis 2005 croissent de façon progressive et sont maintenant à plus de 500, dont plus de 70% sont atteints d'une bêta-thalassémie majeure.

C'est pourquoi, en collaboration avec la Thalassaemia International Federation, il nous a paru extrêmement important, de traduire les « Guidelines for the management of transfusion dependant thalassaemia » en français pour que les patients aient une prise en charge globalement homogène et optimale.

La traduction que nous avons effectuée est une traduction littérale pour respecter au mieux le texte initial des auteurs.

Il y a bien sûr quelques aspects de la prise en charge qui ne sont pas strictement identiques aux recommandations et habitudes françaises, comme elles ont pu être décrites dans le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins pour une maladie rare) de la prise en charge des syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires, sous la direction de la Haute Autorité de Santé, mais les recommandations de la TIF ont été rédigé pour une audience internationale, et chaque professionnel de santé les adaptera aux possibilités locales, notamment sur le plan de la transfusion.

Nous sommes sûrs que ces recommandations complèteront parfaitement celles du PNDS, en précisant notamment la surveillance et la prise en charge à effectuer pour chaque système d'organe atteint par ces maladies ou leurs conséquences.

Les innovations thérapeutiques en cours de développement, comme en particulier ceux par thérapie génique, sont également décrites pour que chaque prescripteur puisse envisager la prise en charge de chacun de ces patients dans la perspective de ces nouveaux traitements à venir.

Nous espérons que cette première traduction en français sera étendue à d'autres ouvrages essentiels édités par la TIF, qui seront également d'une grande aide pour la prise en charge globale des patients atteints d'une hémoglobinopathie.

Jean-Antoine Ribeil, MD, PhD
Praticien Hospitalier
Département de Biothérapie
Hôpital Necker

LA NECESSITE DE RECOMMANDATIONS ET LEURS MISES EN OEUVRE

Les maladies héréditaires de l'hémoglobine sont les maladies les plus fréquentes attribuables à des défauts monogéniques. Ils se répartissent en deux groupes principaux: les variants structurels de l'hémoglobine comprenant la drépanocytose (SCD) et les thalassémies qui sont causées par un défaut de production de globine. Plus de 270 millions de porteurs sains et plus de trois cent mille enfants naissent chaque année avec l'un des syndromes thalassémique ou l'un des variants structurels de l'hémoglobine, d'après les estimations de l'OMS (OMS, 1989, 1994). La fréquence extrêmement élevée des maladies de l'hémoglobine par rapport à d'autres maladies monogéniques reflète la sélection naturelle secondaire à la résistance relative des transporteurs contre le paludisme à *P. falciparum*. D'autres facteurs qui peuvent être impliqués incluent la pratique répandue des mariages consanguins, l'augmentation de l'âge maternel dans les pays les plus pauvres. Pour ces raisons, les thalassémies sont les plus fréquentes en Asie du Sud et du Sud Est, au Moyen-Orient, dans les pays méditerranéens et en Afrique du Nord et centrale. Toutefois, à la suite de migrations massives de populations des zones à forte prévalence, les thalassémies sont maintenant rencontrées dans la plupart des pays. Parmi ces pays figurent les Etats-Unis, le Canada, l'Australie, l'Amérique du Sud, le Royaume-Uni et la France, où la migration a eu lieu jusqu'à il y a un siècle et où des groupes ethniques minoritaires sont maintenant dans leur quatrième et même cinquième génération.

Plus de mouvements migratoires récents, en provenance de pays de forte endémie, ont été observés en Europe du Nord et de l'Ouest, où la prévalence des maladies de l'hémoglobine dans la population locale était très faible, comme l'Allemagne, la Belgique, les Pays-Bas et, plus récemment, la Scandinavie. Ces changements ont concerné les professionnels et les décideurs politiques de santé dans toute ces régions, qui ont du fournir un accès aux soins équitable à des services de qualité concernant la prévention et le traitement des maladies de l'hémoglobine. Les données épidémiologiques disponibles principalement dans les pays endémiques sous-estiment le futur poids sur la santé publique qui sera dû aux maladies héréditaires de l'hémoglobine: traiter efficacement le contrôle de ces pathologies dans ces pays exigent un travail considérable, le soutien financier et un engagement politique certain. La principale difficulté est que les populations de ces pays ne sont pas homogènes, comme ce fut le cas dans les pays méditerranéens où les premiers programmes de contrôle ont été établis avec succès. Les programmes visant à réduire le nombre de personnes gravement affectées suit deux approches: 1. Le dépistage et la mise en place de programmes de conseil des populations à risque d'avoir des enfants atteints; 2. Le dépistage de la population ou dans les cliniques prénatales où, si une femme est porteuse, son partenaire sera dépisté et si il est porteur, il leur sera proposé un diagnostic prénatal avec possibilité d'une interruption médicale de grossesse en cas de fœtus atteints. Des programmes bien établis de diagnostic prénatal dans la région méditerranéenne permettant une réduction importante des nouveau-nés atteints de formes sévères de thalassémies, sont maintenant disponibles dans plusieurs autres pays tels que la Chine, l'Inde, l'Iran, le Liban, le Pakistan, Singapour, la Thaïlande et plusieurs autres pays mettent en place des programmes similaires. Quels que soient les résultats des programmes de dépistage, ils nécessitent une bonne éducation de la population sur la nature des maladies héréditaires de l'hémoglobine. Cette éducation exige la contribution de nombreux secteurs de la société, y compris les médias, les travailleurs de santé publique, les associations de bénévoles locaux et de la communauté médicale (Weatherall DJ: Disease control priority in developing countries).

En plus de la prévention, un objectif principal est d'offrir à des sujets atteints par ces hémoglobinopathies, un traitement le plus efficace possible. Les études évaluant des cohortes importantes de sujets

thalassémiques, à la fois dans les pays développés et en voie de développement, continuent de montrer une amélioration progressive de l'espérance de vie. Pour cette raison, il est urgent de combler un large fossé jusqu'à ce que chaque patient, dans chaque partie du monde, ait un accès égal à des soins médicaux de qualité. Un moyen essentiel pour l'obtenir est la collaboration mondiale sur les maladies de l'hémoglobine, permettant à tous les pays de bénéficier de l'expérience des autres. Les autorités sanitaires doivent reconnaître les maladies de l'hémoglobine comme un problème majeur de santé publique ce qui mérite le développement et la mise en œuvre des politiques nationales pour le traitement et la prévention. Les instruments nécessaires pour soutenir ces politiques comprennent:

Des standards et recommandations pour les laboratoires biologiques

Des recommandations nationales de prise en charge de la thalassémie

Une surveillance et des informations épidémiologiques

L'établissement d'un programme d'éducation thérapeutique pour les professionnels de santé, les patients, les parents et la communauté

Le coût total du traitement des patients atteints de maladies héréditaires de l'hémoglobine est extrêmement variable selon les pays en fonction des différents systèmes de santé et de soins, des méthodes de prélèvement du sang, des pratiques différentes dans le dépistage de pathogènes sanguins et les différents coûts des médicaments et de matériel divers. Il est évident, qu'il faut autant que possible, que tous les pays puissent tirer bénéfice de l'échange d'expérience et d'expertise en vue d'harmoniser et d'optimiser la qualité du traitement. La nécessité de directives pour la gestion des thalassémies transfusion-dépendante (TDT) est claire. Tout au long des quatre dernières années, six guidelines des TDT sont parues pour le personnel soignant prenant en charge les patients thalassémiques (TIF, États-Unis, Canada, Royaume-Uni, Italie et Australie). Une comparaison entre ces différents guides a été publiée récemment (Musallam KM et al. Acta Haematologica 2013). En raison d'une évolution rapide des preuves sur lesquelles sont basées ces recommandations, la nécessité de les revoir et de les mettre à jour en ce qui concerne la gestion des TDT est cruciale. Plus important encore, il faut s'assurer l'accès à ces recommandations, leur application rigoureuse et leur mise en œuvre pour atteindre un diagnostic précoce de la morbidité, en vue de permettre une gestion rapide et efficace. Elle permettrait également la prédiction précoce du risque et permettrait la mise en place de mesures préventives pour réduire les coûts de santé inutiles.

Cette troisième édition mise à jour des guidelines de la TIF offrira des informations précieuses pour tous les professionnels de santé médicaux et paramédicaux impliqués dans le traitement des patients atteints de TDT. Il comprend des informations à jour sur de nouvelles approches pour un traitement plus efficace, plus sûr et moins laborieux, ainsi qu'un aperçu des progrès accomplis à ce jour vers une guérison totale en utilisant des méthodes telles que la thérapie génique et la transplantation de cellules souches.

Maria Domenica Cappellini

Professeur de médecine interne

Université de Milan



GENETIQUE, PHYSIOPATHOLOGIE et DIAGNOSTIC

Auteurs Vip Viprakasit and Raffaella Origa

Revu par Suthat Fucharoen

Traduit par Marianne Delville

Revu par Jean-Antoine Ribeil

Sous-types d'hémoglobine

L'oxygène est transporté des poumons jusqu'aux tissus par une protéine ultra spécialisée, localisée au sein des globules rouges : l'hémoglobine. Chaque érythrocyte contient approximativement 300 millions exemplaires de cette protéine soit une concentration de 30 picogrammes par cellule. Chaque molécule d'hémoglobine est composée de deux paires de deux sous-unités identiques : les chaînes de globines. Ces chaînes sont nommées par des lettres de l'alphabet grec et appartiennent à deux groupes : le groupe des alpha-globines composé des chaînes ζ - et α -globine, et le groupe des β -globines incluant les chaînes ϵ , γ , β et δ . Les différentes chaînes des globines apparaissent de façon séquentielle lors de l'ontogénèse. Elle forment après association des différentes paires les quatre classes majeures d'hémoglobine :

1. L'hémoglobine « Embryonnaire », détectable de la 3e semaine de gestation jusqu'à la 10e semaine et correspondant aux tétramères suivants : $\zeta\zeta\epsilon 2$ (Hb Gower 1), $\alpha 2\epsilon 2$ (Hb Gower 2), $\zeta\zeta\gamma 2$ (Hb Portland 1) et $\zeta\zeta\beta 2$ (Hb Portland 2);
2. L'hémoglobine « Fœtale » (HbF), qui constitue le principal transporteur d'oxygène durant la gestation, correspondant à une molécule $\alpha 2\gamma 2$;
3. L'hémoglobine « Adulte » (HbA $\alpha 2\beta 2$), qui remplace l'hémoglobine fœtale peu de temps après la naissance et
4. Un composant minoritaire adulte, l'hémoglobine HbA2 ($\alpha 2\delta 2$).

La production séquentielle de différents sous-types d'hémoglobine selon les périodes de développement, appelée "switching" (que nous traduirons en transition) de l'hémoglobine, est montrée Figure 1. Sous des conditions standard, les érythrocytes d'un adulte contiennent approximativement 97-98% d'HbA, 2-3% d'HbA2 et des traces d'HbF.

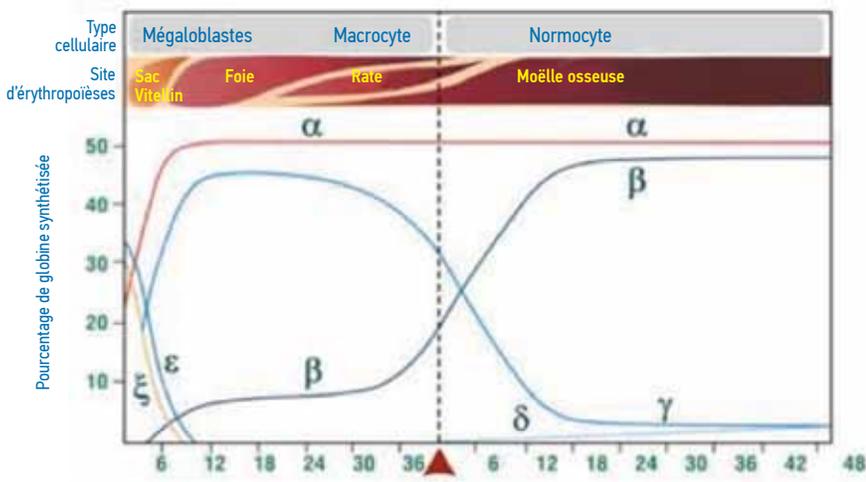


Figure 1. Synthèse des globines aux différentes étapes du développement érythrocytaire embryonnaire, fœtal et adulte.

Gènes des globines et synthèse des globines

Les chaînes des globines ont une structure tridimensionnelle extrêmement précise, assurant leur capacité à charger rapidement l'oxygène dans les alvéoles pulmonaires puis à délivrer de façon graduelle et contrôlée les gaz au sein des tissus. La structure des chaînes des globines est codée par des gènes localisés sur les chromosomes 16 (cluster de gène α) et 11 (cluster de gène β). Ces séquences de gènes structurels sont encadrées de séquence de nucléotide soit en aval de la séquence codante (sur la branche 5' de la séquence d'ADN) ou en amont (sur la branche 3' de la séquence d'ADN), assurant des fonctions régulatrices, c'est-à-dire qui déterminent à la fois quels sont les gènes qui doivent être transcrits et ceux qui doivent être éteints, mais régulant également l'efficacité de l'expression. Durant la vie adulte, la synthèse des globines a lieu majoritairement dans les érythroblastes au sein de la moelle osseuse. Les chaînes de globines doivent avoir une structure correcte et équilibrée de telle sorte que le nombre de chaînes α correspondent au nombre de chaînes β . Quand ces conditions requises ne sont pas atteintes, le résultat est un défaut de production complet ou partiel de l'un ou des deux allèles des gènes de globines.

Les Thalassémies: Définition et distribution mondiale

Le terme de "thalassémie" fait référence à un groupe de maladie du sang caractérisé par une diminution ou une absence de synthèse d'une chaîne de globine normale. Selon la chaîne dont la synthèse est altérée, la thalassémie est dénommée α -, β -, γ -, δ -, $\delta\beta$ - ou $\epsilon\gamma\delta\beta$ -thalassémie. La plupart des thalassémies sont héritées sous la forme de traits récessifs. Ces défauts primitifs quantitatifs ne sont plus différenciés de façon rigide selon le variant structurel produit à taux réduit (telles l'HbE et l'Hb Lepore). Les α - et β -thalassémie résultant de la diminution respectivement des chaînes α ou β qui forment l'hémoglobine humaine normale (HbA, $\alpha_2\beta_2$) ont l'expression clinique la plus marquée.

Ce livre a pour objectif de traiter principalement de ces deux dernières formes de thalassémie qui constitue un problème majeur de santé publique dans les pays du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient, du sud du Caucase, d'Inde et de Extrême-Orient. L'incidence la plus élevée du trait β -thalassémique est rapportée dans les Maldives (18%), à Chypres (14%), en Sardaigne (10.3%) et en Asie du Sud-Est (3-5%). La fréquence élevée du trait β -thalassémique dans ces régions est probablement en lien avec la pression de sélection assurée par le Plasmodium falciparum. Cependant, les mouvements migratoires et les unions inter-ethniques ont introduit la thalassémie partout dans le monde y compris en Europe du Nord où elle était absente. Pour sa part l' α -thalassémie est communément rencontrée en Asie de Sud-Est et en Chine avec jusqu'à 40% de porteur selon les régions. Elle est présente dans une moindre mesure en Inde, dans les régions du Golfe, au Moyen-Orient, en Grèce en Italie et dans l'Europe du Nord. En Asie du Sud Est, il s'agit d'un problème de santé publique majeur du fait du nombre élevé de sujets atteints d'une forme sévère ainsi que par l'hydrops foetalis associé à l'HbBart.

En tant que pathologie à transmission autosomique récessive, les patients hétérozygotes que ce soit pour l' α - ou la β -thalassémie sont habituellement asymptomatiques et ne nécessitent pas de traitement. Par ailleurs, l'association d'une thalassémie à une autre mutation de l'hémoglobine, comme l'Hb E, Hb C ou Hb S avec la β -thalassémie, ou l'Hb Constant Spring (Hb CS) avec l' α -thalassémie donne aussi des tableaux de syndromes thalassémique variables. Actuellement, selon leur sévérité clinique et la nécessité d'un recours à un support transfusionnel, ces syndromes thalassémiques sont classés en deux catégories : 1. Les thalassémies dépendantes de la transfusion (TDT); 2. Les thalassémies non dépendantes de la transfusion (NTDT).

Spectre des syndromes thalassémiques

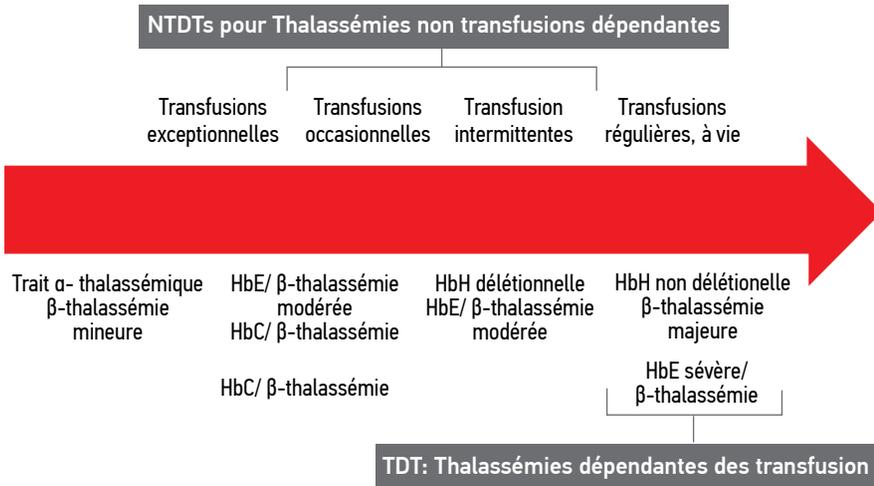


Figure 2. Spectre phénotypique des syndromes thalassémiques basée sur leur sévérité clinique et la nécessité de recours à la transfusion.

Les TDT nécessitent des transfusions régulières de culots globulaires pour vivre sans quoi ils souffriraient de multiples complications et d'une espérance de vie très réduite. Cette catégorie inclut les patients présentant une β -thalassémie majeure, une HbE/ β -thalassémie sévère, une hémoglobinosose H transfuso-dépendante ou un hydrops fœtal presque toujours létale qui parfois survivent (appelé HbBart hydrops) et due à une hémoglobine Bart. Ce groupe des TDT est le principal sujet de ces recommandations de pratiques cliniques. Sont inclus dans le groupe des NTDT les patients présentant une β -thalassémie intermédiaire, une HbE/ β -thalassémie et une hémoglobinosose H. Les recommandations cliniques concernant cette catégorie de patient a fait l'objet d'une publication antérieure par la TIF (2013).

β -Thalassémie

Hétérogénéité phénotypique

La β -thalassémie comprend trois formes principales : la thalassémie majeure qui est parfois nommée « anémie de Cooley » ou « anémie Méditerranéenne », la thalassémie intermédiaire, et la thalassémie mineure aussi appelée « trait β -thalassémique », « porteur β -thalassémique » ou « β -thalassémie hétérozygote ». En dehors des rares formes dominantes, les sujets β -thalassémiques majeurs sont homozygotes ou hétérozygotes composites avec les gènes β^0 or β^+ . Les sujets présentant une thalassémie intermédiaire sont majoritairement hétérozygotes ou homozygotes composites et les formes mineures sont majoritairement hétérozygotes.

Physiopathologie

La β -thalassémie correspond à un déficit ou une absence de production de la chaîne de la β -globine associé à un excès relatif de chaînes α -globines. Les conséquences directes sont la franche diminution de la production d'hémoglobine et le déséquilibre de la synthèse des chaînes des globines. Cette diminution de la production d'hémoglobine est plus évidente chez les porteurs sains, aboutissant à la réduction de la concentration intracellulaire d'hémoglobine et du volume globulaire moyen. Ceci à peu de conséquence clinique. Le déséquilibre de production des chaînes des globines à des conséquences importantes sur les précurseurs érythrocytaires

ce qui aboutit au final à leur destruction précoce et massive à la fois dans la moelle osseuse mais aussi dans les sites extra-médullaires. Cette érythropoïèse inefficace est la caractéristique principale de la thalassémie. L'hémolyse périphérique contribue moins à l'anémie dans la forme majeure que dans la forme intermédiaire et survient quand les chaînes α -globines insolubles induisent des lésions membranaires des érythrocytes circulants. La première réponse à l'érythropoïèse inefficace et à l'anémie est l'augmentation de la production d'érythropoïétine aboutissant à une hyperplasie érythroïde dont les conséquences potentielles sont une majoration de la splénomégalie, des déformations osseuses et du squelette, une ostéoporose et dans certains cas à la survenue de masses extra médullaires. Les patients présentant une thalassémie majeure non-traitée ou sous-traitée ont un retard de croissance résultant de l'anémie, mais aussi du surcroît de charge sur le métabolisme imposée par l'expansion des lignées érythroïdes. L'anémie peut induire une hypertrophie cardiaque et dans certains cas une insuffisance cardiaque. L'érythropoïèse inefficace est aussi associée à une augmentation de l'absorption du fer, via principalement une augmentation de l'absorption intestinale consécutive à une inhibition de la synthèse d'hepcidine. L'hepcidine est un peptide de 25 acides aminés synthétisé par le foie qui joue un rôle central dans l'homéostasie martiale. La physiopathologie des β -thalassémies est résumée **Figure 3**.

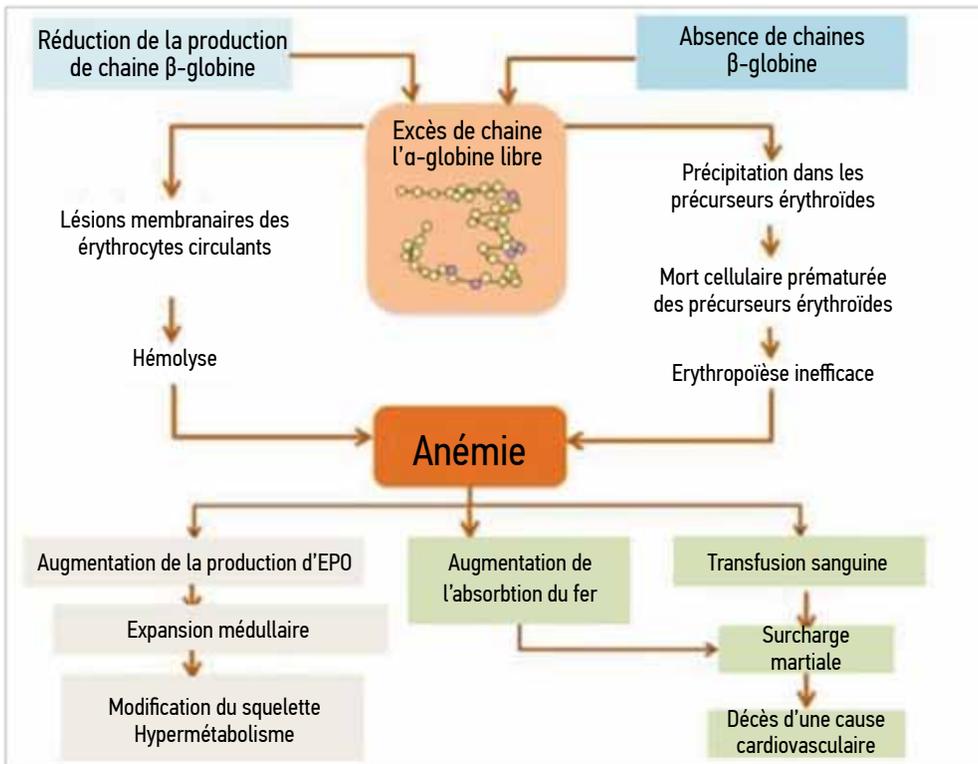


Figure 3. Conséquences de l'excès de production de chaînes d' α -globines libres dans la β -thalassémie.

Le niveau de déséquilibre entre les chaînes globines est déterminé par la nature de la mutation du gène β . $\beta 0$ correspond à l'absence complète de la production de β -globine par l'allèle atteint. $\beta +$ fait référence aux allèles assurant une production résiduelle β -globine (environ 10%). Chez les patients $\beta ++$ la réduction de la production de β -globine est minimale. Plus de 200 mutations associées à la β -thalassémie ont été décrites à ce jour.

Le tableau 1 résume les mutations les plus communes associée à la β -thalassémie selon l'ethnie et la sévérité. Une liste détaillée est disponible avec le lien suivant: <http://globin.cse.psu.edu/globin/html/huisman>.

Table 1. Mutations les plus fréquentes associées à la β -thalassémie, sévérité clinique et distribution ethnique.

Population	Mutation du gène β	Nomenclature HGVS	Sévérité
Indien	-619del	NG_000007.3:g.71609_72227del619	β^0
Méditerranéen	-101	HBB:c.-151C>T	β^{++}
« Noir »	-88	HBB:c.-138C>T	β^{++}
Méditerranéen; Africain	-87	HBB:c.-137C>T HBB:c.-137C>G HBB:c.-137C>A	β^{++}
Japonais	-31	HBB:c.-81A>G	β^{++}
Africain	-29	HBB:c.-79A>G	β^{++}
Sud-est asiatique	-28	HBB:c.-78A>G	β^{++}
« Noir »	-26	HBB:c.-76A>C	β^{++}
Méditerranéen	codon 5	HBB:c.17_18delCT	β^0
Méditerranéen; Africain-américain	codon 6	HBB:c.20delA	β^0
Sud-est asiatique	Codon 17	HBB:c.52A>T	β^0
Méditerranéen; Indien continental	IVS1-nt1	HBB:c.92+1G>A	β^0
Méditerranéen; Indien continental	IVS1-nt5	HBB:c.92+5G>A	β^0
Méditerranéen	IVS1-nt6	HBB:c.92+6G>A	$\beta^{+/++}$
Méditerranéen	IVS1-nt110	HBB:c.93-21G>A	β^+
Sud-est asiatique	HbE	HBB:c.79G>T	β^{++}
Méditerranéen	HbKnossos	HBB:c.82G>T	β^{++}
Méditerranéen	codon 39	HBB:c.118G>T	β^0
Sud-est asiatique	codon 41/42	HBB:c.126_129dekCTTT	β^0
Chinois	IVS2-nt654	HBB:c.316-197C>T	β^+
Méditerranéen	IVS2-nt745	HBB:c.316-106C>G	β^+
Africain-Américain	AATAAA to AACAAA	HBB:c.*+110TC>C	β^{++}
Méditerranéen	AATAAA to AACGAA	HBB:c.*+111AC>G	β^{++}

HGVS, Human Genome Variation Society.

Diagnostic clinique

Puisque la synthèse assurée par le gène β normal assure une production suffisante de globine stable dans les circonstances normales, le trait β -thalassémique n'a pas de manifestation clinique significative.

La manifestation clinique de la β -thalassémie majeure survient habituellement entre les 6 et 24 premiers mois de vie avec une anémie microcytaire sévère, un ictère modéré et une hépato-splénomégalie. Les enfants atteints ont un retard de croissance staturo-pondéral et présentent une pâleur progressive. Des difficultés alimentaires, une irritabilité, des accès de fièvre récurrents associés à un état d'hypermétabolisme et aux infections intercurrentes, puis un élargissement progressif de l'abdomen lié à l'hépatomegalie et la splénomégalie peuvent survenir. Dans certaines régions aux ressources limitées, les patients non traités ou insuffisamment transfusés présentent un tableau clinique associant un retard de croissance, une pâleur, un ictère, une amyotrophie, un genu valgum, une hépato-splénomégalie, des ulcères de jambes, le développement de masses d'hématopoïèse extra-médullaire ainsi que des modifications du squelette associée à l'expansion médullaire. Les anomalies osseuses incluent des déformations des os longs, des membres inférieurs ainsi qu'un faciès particulier : le faciès thalassémique (saillie des bosses frontales, dépression de l'arête du nez et hypertrophie maxillaire qui tend à exposer les dents de la mâchoire supérieure). En l'absence de mise en route d'un programme transfusionnel, les patients thalassémiques majeurs décèdent habituellement dans les premières années de vie.

La β -thalassémie intermédiaire doit être évoquée chez les individus présentant un tableau clinique similaire bien que moins marqué survenant à un âge plus tardif. Dans le cas des manifestations cliniques les plus sévères, les patients bien qu'ils puissent survivre sans transfusion peuvent présenter entre 2 et 6 ans des retards de croissance et d'acquisitions. A l'opposé certains patients sont asymptomatiques et présentent uniquement une légère anémie à l'âge adulte. L'hypertrophie médullaire associée à l'hématopoïèse extra-médullaire (HEM) est fréquente. Ces conséquences sont des déformations caractéristiques des os et de la face, une ostéoporose fracturaire des os longs et la formation de masses erythropoïétiques principalement localisée dans la rate, le foie, les ganglions lymphatiques, le thorax et le rachis. La splénomégalie est entre autre la conséquence de son rôle dans l'élimination des globules rouges altérés de la circulation sanguine. Les ulcères de jambe sont fréquents. Alors que la surcharge martiale est liée aux transfusions dans les formes majeures, les patients avec une forme intermédiaire sont aussi à risque d'une surcharge martiale qui est elle secondaire à l'augmentation de l'absorption digestive du fer.

Diagnostic hématologique

Les porteurs hétérozygotes de la β -thalassémie présentent classiquement un taux cellulaire moyen d'hémoglobine (TCMH) bas, un volume globulaire moyen (VGM) diminué et une augmentation du taux d'HbA2 associé à un taux d'hémoglobine normal bas ou légèrement augmenté. Le frottis sanguin montre des anomalies morphologiques érythrocytaires moins sévères que chez les sujets atteints. Il n'y a habituellement pas d'érythroblastes circulants. La β -thalassémie majeure est caractérisée par un taux d'hémoglobine (<7 g/dl), un VGM >50 et <70 fl et une TCMH >12 et <20 pg. La thalassémie intermédiaire est caractérisée par un taux d'hémoglobine entre 7 and 10 g/dl, un VGM entre 50 et 80 fl et une TCMH entre 16 et 24 pg. Les individus atteints présentent une microcytose, une hypochromie, une anisocytose, une poikilocytose, des cellules en cible et des érythroblastes circulants. Le nombre d'érythroblastes circulants (érythrocytes nucléés) est corrélé à la sévérité de l'anémie et augmente après la splénectomie. En général, ces anomalies de morphologie et les caractéristiques des érythrocytes, sont communes aux différents types de thalassémies de même que les interactions avec des variants de l'hémoglobines comme les HbE/ β -thalassémies

Analyse quantitative et qualitative de l'hémoglobine

L'électrophorèse sur acétate de cellulose ou l'électrophorèses capillaire (EC) et la microchromatographie DE-52 ou la chromatographie en phase liquide (high pressure liquid chromatography : HPLC) permettent d'identifier le type d'hémoglobine présent et de le quantifier.

Dans les thalassémies $\beta 0$ homozygotes, l'HbA est absente et l'HbF constitue environ 92-95% de l'Hb totale. Dans les thalassémies homozygotes $\beta +$ et les $\beta +/\beta 0$ composites le taux d'HbA est compris entre 10 and 30% et l'HbF entre 70-90%. L'HbA2 est variable dans les β thalassémies homozygotes et est augmentée chez les β thalassémies mineures. L'HbF est facilement détectée par élution acide (marquage des cellules F) et dénaturation alcaline.

Analyse moléculaire

Les mutations les plus fréquentes du gène de la β globine sont détectées par PCR. Les méthodes les plus utilisées sont la technique du dot blot ou des amplifications avec des primers spécifiques avec un set de sondes ou d'amorces complémentaires des mutations les plus fréquentes dans la population d'origine du patient évalué. Si l'approche ciblée échoue, un séquençage des gènes de la β globine pourra être réalisé.

Corrélation génotype-phénotype

Dans la β -thalassémie l'importance du déséquilibre entre les chaînes globines est le principal déterminant de la sévérité clinique. Ainsi la présence de facteurs capables de réduire ce déséquilibre comme le fait d'être homozygote ou hétérozygote composite avec deux mutations $\beta +$ -thalassémique modérée ou mutation silence, permet un phénotype clinique atténué. Par exemple : les mutations silence -101 C T et la mutation modérée IVS-1-6 T C dans la population méditerranéenne, les mutations -28 A G dans le sud-est asiatique et -29 A G en Afrique.

Le phénotype clinique peut être aussi amélioré par l'association avec une α -thalassémie ou un déterminants génétique qui augmente la production de chaîne gamma. Lorsque des mutations de β -thalassémies sévères sont associés avec une mutation délétionnelle ou non-délétionnelle de l'HPFH permettant d'avoir une augmentation de la production du taux d'HbF, le phénotype clinique est alors atténué en une forme modérée de thalassémie intermédiaire. Les déterminants génétiques associés à la production de chaîne gamma localisés en dehors du cluster β globine peuvent aussi s'associer à un phénotype atténué. Ainsi, plusieurs études récentes par genome-wide association (G-WAS) ont permis d'identifier deux loci (Bcl11A sur le chromosome 2p16 et la région inter-génique HBS1L-MYB sur le chromosome 6q23) qui explique 20%-30% de la variation du taux d'HbF chez l'adulte sain et sont associés avec des phénotypes cliniques de thalassémie intermédiaire atténués, avec un espacement des transfusions chez les sujets homozygotes $\beta 0$ thalassémiques. De plus, Bcl11A semble impliqué dans la régulation de la transition de production séquentielle des différents sous-types d'hémoglobine.

Dans certaines situations, la β -thalassémie hétérozygote, au lieu d'être asymptomatique, peut conduire à un phénotype clinique intermédiaire. La plupart de ces patients ont un excès de gènes d' α globine fonctionnel (triplication ou quadruplication du gène α) ce qui augmente le déséquilibre du ratio de la synthèse des chaînes α /non- α globine. De plus, des mutations rares qui aboutissent à la synthèse de variants de β globines extrêmement instables qui précipitent dans les précurseurs érythrocytaires aggravant l'érythropoïèse inefficace sont associés à une thalassémie intermédiaire chez des patients hétérozygotes (thalassémie dominante)

D'autres déterminants génétiques capables de modifier le phénotype clinique ont été décrits depuis quelques années. Le plus étudié est la présence d'un (TA)⁷ dans la région promoteur du gène de l'uridine diphosphate-glucuronosyltransferase qui est associé à l'état homozygote

avec le syndrome Gilbert syndrome et avec le développement d'une cholestase dans les syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Parmi d'autres gènes candidats, l'allèle Apolipoprotéine E $\epsilon 4$ semble être un facteur de risque d'insuffisance cardiaque gauche chez les patients β -thalassémique homozygotes. Les facteurs modifiants moins bien caractérisés sont les gènes codant pour HFE associés à l'hémochromatose héréditaire et les gènes impliqués dans le métabolisme osseux.

Implication thérapeutique des variants structurels de la chaîne Beta-globine.

L'hémoglobine E est le variant structurel le plus important dans la thalassémie. L'HbE est caractérisée par la substitution d'une lysine pour un acide glutamique en position 26 sur le gène de la chaîne β -globine. Cette mutation G→A sur le codon 26 du gène β -globine induit une substitution d'acide aminé, mais surtout active un site d'épissage cryptique au codon 24-25 associé à un épissage alternatif. Il en résulte une production réduite de variant d'hémoglobine HbE. L'HbE constitue 25-30% de l'hémoglobine totale chez les patients porteur HbE au lieu des 50% attendus. Autrement dit la mutation du codon 26 G→A aboutit à un défaut qualitatif et quantitatif du gène β -globine.

L'HbE est l'hémoglobine anormale la plus commune en Asie du Sud Est avec une fréquence de portage jusqu'à 50% de la population dans certaines régions. La prévalence est aussi élevée sur le sous-continent indien (Inde, Pakistan, Bangladesh, Sri Lanka). L'hétérozygotie pour l'HbE est asymptomatique et se manifeste par la présence d'HbE sur les analyses de l'hémoglobine. L'HbE peut être facilement détectée par un colorant spécifique : le dichlorophenolindophenol (DCIP). Les patients homozygotes pour l'HbE sont aussi asymptomatiques et peuvent présenter une anémie modérée. Le frottis montre une microcytose avec 28 à 80 des cellules en cible. L'électrophorèse de l'hémoglobine montre 85-95% d'HbE et 5-10% d'HbF. Un taux d'HbF s'élevant jusqu'à 20% a été rapporté chez certains individus homozygotes.

L'association entre l' HbE et la β -thalassémie qui est commune en Asie du Sud Est a des manifestations cliniques variables allant de la thalassémie intermédiaire à des formes sévères de thalassémie majeure dépendante de la transfusion. Trois catégories de tableaux cliniques sont observés:

- 1) HbE/ β -thalassémie mineure: Ce tableau est observé chez environ 15% des cas en Asie du Sud Est. Ce groupe de patient maintient un taux d'Hb entre 9 and 12 g/dl et ne développe pas problèmes cliniques majeurs à un âge précoce. Certains patients peuvent présenter un retard de croissance, une surcharge martiale et des complications similaires aux patients TNDT.
- 2) HbE/ β -thalassémie modérément sévère: La majorité des patients HbE/ β -thalassémique s'intègre dans cette catégorie. Le taux d'Hb reste au alentours de 6-7 g/dl et les signes cliniques sont ceux de la β -thalassémie intermédiaire ou TNDT. Les transfusions ne sont pas nécessaires sauf en cas d'aggravation de l'anémie lors d'un épisode infectieux. La surcharge martiale est possible.
- 3) HbE/ β -thalassémie sévère: Le taux d'Hb peut descendre jusqu'à 4-5 g/dl. Les patients de ce sous-groupe présentent des symptômes similaires à ceux de la β -thalassémie majeure et sont traités comme les patients avec une TDT.

The reasons for this variability have only partially been defined including type of β -thalassaemia mutation ($\beta+$ or $\beta 0$ -thalassaemia), coinheritance of α -thalassaemia and an innate propensity to produce post natal γ -globin expression, and subjects with seemingly identical genotypes may have clinical manifestations very different in severity.

L'Hb Lepore est un autre variant structurel β variant résultant de la fusion entre les gènes δ et β globine. L'état homozygote pour l'Hb Lepore ou l'association Hb Lepore et β -thalassémie peut induire un syndrome thalassémique transfusion dépendant modéré à sévère.

L'hémoglobine S (HbS) est le variant de l'hémoglobine le plus fréquent au monde. Il est la conséquence d'une substitution d'une valine pour un acide glutamique en position 6 du la chaîne β -globine. L'interaction entre la β -thalassémie et l'HbS induit un syndrome proche de la drépanocytose. Habituellement, il n'y a pas de recours à la transfusion et il n'est pas observé de surcharge martiale. La prise en charge est celle de la drépanocytose selon les recommandations existantes (<http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sick-mt.htm> pour plus d'informations).

α -Thalassémie

Les α -thalassémies sont caractérisées par une production réduite ou absente de chaînes de l' α -globine. Les gènes de l' α -globine humains sont dupliqués et localisés sur l'extrémité du télomère du bras court du chromosome 6. L' α -thalassémie est le plus fréquemment la conséquence d'une délétion de larges fragments incluant un ou deux gènes de l' α -globine.

Porteur asymptomatique: l'existence d'une délétion unique d'un gène de l' α -globine thalassémie délétionnelle α^- résulte à un état de porteur asymptomatique. L'absence d'un des gènes de l' α -globine à l'état hétérozygote n'a pas de conséquences cliniques : absence d'anémie et paramètres érythrocytaires normaux. Les deux délétions α^- -thalassémique les plus fréquentes sont les délétions 3.7 et 4.2 kb. Elles sont fréquentes sur le globe et sont mêmes retrouvées au sein des populations du Pacifique.

Trait α -Thalassémique: Les individus possédants deux gènes α -globines fonctionnels résiduels que cela soit par délétion des deux gènes liés sur un même chromosome $\alpha 0^-$ ($--/aa$) ou une combinaison d' α^- -thalassémie délétionnelle ($-a^-/a$), présentent une hypochromie modérée et une microcytose. Leur VGM et leur TCMH sont classiquement respectivement inférieur 80 fl et 27 pg.

Les mutations impliquant un ou quelques nucléotides ou α -thalassémie non délétionnelle (αTa^- ou αaT^-) sont moins répandues et ont pu être rapportées dans plusieurs populations méditerranéenne, du Sud Est asiatique et de Chine. Certaines mutations non délétionnelle peuvent aboutir à la production d'hémoglobine anormale comme l'Hb Constant Spring (Hb CS) ou l'Hb Paksé (Hb PS). Ces variants de l' α -globine issus de mutations du codon terminal du gène de l' α -globine ont pour conséquence la production du chaîne α -globine allongée de 31 acides aminés supplémentaires et d'une synthèse inefficace. Les patients hétérozygotes pour ces α -thalassémies non délétionnelles présentent des VGM et des TCMH aux limites de la normale et ne sont potentiellement pas détectés dans la plupart des programmes de dépistage de la thalassémie qui utilisent les paramètres érythrocytaires comme outils de dépistage.

Hémoglobinosose H: Des anomalies de trois gènes des globines délétionnelle ($--/a^-$) ou non-délétionnelle ($--/\alpha Ta^-$ or $--/\alpha aT^-$) ont pour conséquence l'hémoglobinosose H. Elle est habituellement caractérisée par une anémie hémolytique modérée, une splénomégalie et des crises hémolytiques aiguës en réponse aux infections et aux agents oxydants. En général, les patients avec une hémoglobinosose H non délétionnelle présentent des atteintes plus sévères que les patients avec atteinte délétionnelle. Par exemple, l'association de Hb Constant Spring avec la délétion de deux gènes α^- a pour conséquence une forme sévère d'hémoglobinosose H

nécessitant pour jusqu'à 20% des patients des transfusions et d'une splénectomie. La plupart des patients avec une hémoglobinose H peuvent être suivis selon les recommandations des patients NTD.

Exceptionnellement, certains patients HbH avec des mutations non délétionnelles particulières comme l'Hb Pak Num Po ($\alpha\alpha$ PNP), l' Hb Quong Sze (α QZ α), l'Hb Adana (α CD59 α) ont des atteintes sévères similaires à celle de l' α -thalassémie majeure associant une anémie de diagnostic précoce (néonatale ou dans les 6 premiers mois de vie, une anémie (Hb <5 g/dL), une hépato-splénomégalie majeure et un retard de croissance.

L'hydrops fœtal de Bart qui correspond à l'absence des quatre gènes de l' α -globine est le tableau clinique le plus sévère d' α -thalassémie avec une anémie fœtale profonde et une mort fœtale. De plus des complications maternelles sévères peuvent s'associer telles la prééclampsie, une hémorragie, une dystocie... chez les femmes enceinte d'un hydrops fœtal de Bart. L'absence de gène d' α -globine en position « cis » sur le même chromosome (α -thalassémie, --/) est fréquentes en Asie du Sud Est et en Extrême-Orient et reste rare des les régions méditerranéennes voire très rare en Afrique. Cette distribution différentielle explique la fréquence élevée de l'hydrops fetal de Bart et de l'hémoglobinose H en Asie du Sud Est et en Chine, sa rareté dans les régions méditerranéennes et sa quasi absence en Afrique. La perte complète de la production d' α -globine dès l'âge fœtal aboutit à la formation de tétramère de γ -globine (γ 4) et la mise en évidence d'HbBart sur les analyses de l'hémoglobine. La prise en charge fœtale incluant des transfusion intra-utérine a permis la survie de plusieurs patients présentant un hydrops fetal de Bart. Ces patients restent dépendants de la transfusion au long court et doivent donc être suivis selon les recommandation de prise en charge des TDT.

Physiopathologie

La réduction de la synthèse de l' α -globine conduit à une diminution de la production d'HbA (α 2 β 2). De plus l'excès de β -globine non paires génère des tétramères (β 4) instables qui précipitent sur la surface membranaire, induisent un stress oxydatif et réduisent la durée de vie des érythrocytes. La formation des tétramères de β -globine est identifiée comme l'HbH. Le taux d'HbH augmente lors d'épisodes fébriles à cause de l'hyperthermie. Dans les formes non délétionnelle d' α -thalassémie, en particulier avec des mutations générant des variants de la β -globine comme l'Hb CS, ces variants peuvent directement précipiter à la membrane et induire la production de radicaux réactifs à l'oxygène même à l'état stable. De plus, les patients avec une HbH non-délétionnelle présentent une atteinte plus sévère que les patients avec une atteinte délétionnelle.

Diagnostic hématologique

De même que pour les syndromes β -thalassémique, les patients avec une hémoglobinose H ont une anémie hypochrome microcytaire avec un taux d'Hb de base entre 4 et 13 g/dl. Les patients présentent une polychromasie et une réticulocytose augmentée qui peuvent se majorer encore plus pendant les épisodes infectieux ou les crises hémolytiques. Des cellules érythrocytaires nucléés et basophiles sont fréquemment identifiées chez les patients avec un phénotype sévère comme l'hydrops fetal de Bart et les HbH non délétionnelle. La détection de l'HbH comme corps d'inclusion d'HbH érythrocytaires sur le frottis sanguins utilisant la coloration au bleu de cresyl est spécifique de cette pathologie.

Analyses quantitatives et qualitatives de l'hémoglobine

L'identification de sous-espèces d'hémoglobine à migration rapide sur l'électrophorèse de l'hémoglobine correspondant à l'HbH (β 4) et l'Hb Bart's (γ 4) est spécifique des syndromes

α -thalassémiques. Les taux d'HbH peuvent varier entre moins de 1% jusqu'à 40% (habituellement aux alentours de 10-15%) selon la sensibilité des tests, l'expertise du laboratoire, les instruments de mesure utilisés et la qualité des échantillons de sang. L'HbH n'est pas facilement identifiée par chromatographie en phase liquide, l'identification manuelle de la présence d'hémoglobine à des temps de rétention spécifique est nécessaire. Du fait d'un manque de chaîne d' α -globine disponibles, le taux d'HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) est réduit. Chez les patients avec une hémoglobinose H non délétionnelle HbH/Hb CS, le variant Hb CS peut être détecté en faible quantité.

Diagnostic moléculaire

De même que la β -thalassémie, les mutations les plus fréquentes associées à l' α -thalassémie sont facilement détectées par PCR. La plus part des syndromes α -thalassémique étant la conséquence de délétions, un set "GAP-PCR" est utilisé pour amplifier les points de cassure. La méthode la plus classiquement utilisée pour les mutations non délétionnelles connues est l'analyse « reverse dot blot », l'amplification spécifique de la sonde ou la PCR suivie d'une digestion enzymatique. Le séquençage complet des gènes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ -globine est nécessaire quand les panels usuels de PCR ont échoué à identifier la mutation. Pour les délétions rares ou inconnues, des sondes d'amplifications multiplexes peuvent être utilisées pour cartographier le cluster de gène de l' α -globine. Cette approche a totalement remplacé la cartographie conventionnelle par Southern blot de part sa robustesse, sa sensibilité mais surtout l'absence d'utilisation de sondes de détection radioactives.

Comme la majorité des syndromes thalassémiques mentionnés précédemment se présentent avec une anémie hypochrome microcytaire, le diagnostic doit être en conséquence évoqué chez tous les individus présentant des anomalies des paramètres érythrocytaires. Cependant, il est important d'éliminer l'anémie à carence martiale qui reste répandue dans la plupart des pays du monde. Un résumé des mesures diagnostiques chez les patients avec une anémie hypochrome microcytaire avec les caractéristiques communes des syndromes thalassémiques est représenté sur les Figures 4, 5, 6.

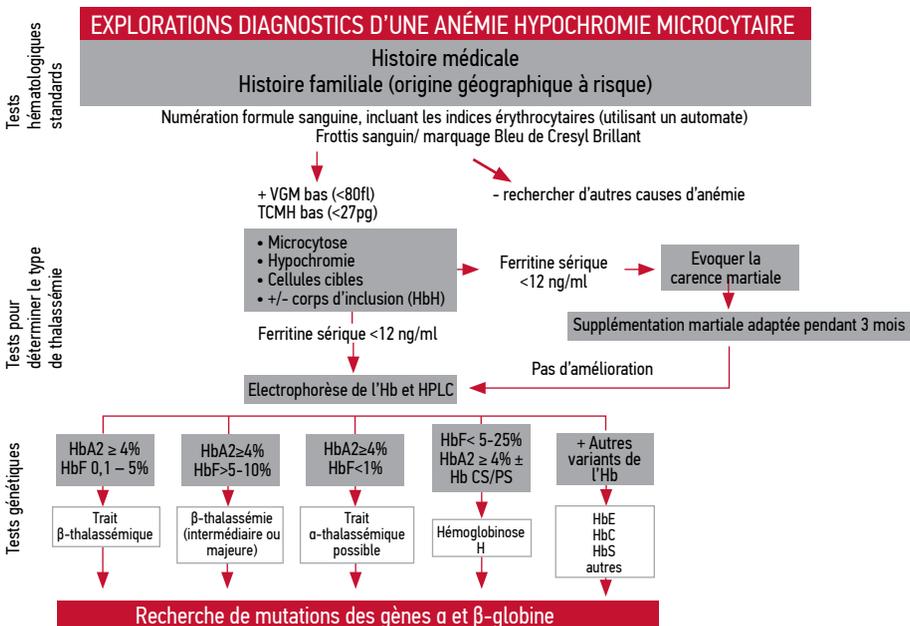


Figure 4. Algorithme diagnostique d'une hypochromie et d'une microcytose.

		β -thalassémie majeure	β -thalassémie intermédiaire	HbE/ β -thalassémie		HbH
Taux d'hémoglobine		<5g/dL	~7-10 g/dL	Modérée	9-12 g/dl	2,6-13,3 g/dl
				Modérément sévère	6-7 g/dl	
				Sévère	4-5 g/dl	
FROTTIS SANGUIN	Taux d'hémoglobine bas	Hypochromie, microcytose, cellules en cibles				
	Hémolyse	Erythrocytes irréguliers dentelés, réticulocytes augmentés (5-10%)				
	Erythropoïèse inefficace	Erythrocytes nucléés, pointillé basophile				
	Caractéristiques spécifiques	Cellules F nombreuses Elution acide	Présences de cellules F Elution acide	Marquage DCIP (HbE) Présences de cellules F Elution acide	Corps d'inclusion HbH	
Etude de l'hémoglobine		HbF augmentée jusqu'à 100% HbA2 \uparrow	HbF 10-50% (jusqu'à 100%) HbA2 >4%	HbE 40-60% HbF (60-40%) \pm HbA, en cas de β + -thal HbA2 \uparrow	HbH variable (0,8-40%) HbA2 \downarrow Présence de variants α (HbCS, Hb PS...)	
Analyse de l'ADN		<ul style="list-style-type: none"> Mutation communes connues β0 et β+ - thalassémiques avec des sets spécifiques de la population par PCR En cas de mutations rares ou inhabituelles, séquençage direct ou analyse par array nécessaire Les autres analyses incluent les réarrangements des gènes α et β-globine, le polymorphisme Xmn I et d'autres QTLs pour l'expression des γ-globines 			PCR-gap développée pour les 7 délétions α -thal les plus fréquentes et RDB pour les mutations non délétionnelles Pour les mutations inconnues, Southern blot ou MPLA et séquençage nécessaire	

Figure 5. Résumé des paramètres mesurés dans les syndromes thalassémiques et les hémoglobinopathies.

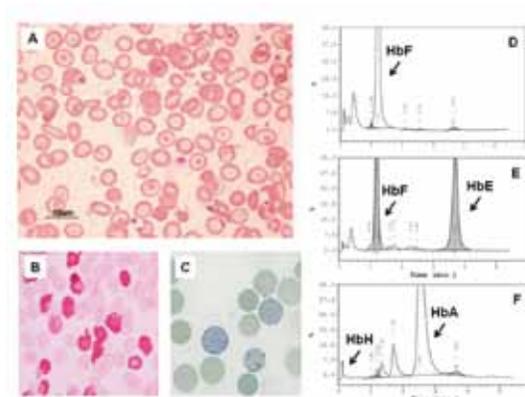


Figure 6. Aspect hématologiques et profil d'hémoglobine fréquents dans les syndromes thalassémiques.

(A) Frottis sanguins périphériques chez un patient thalassémique montrant une hypochromie, une microcytose avec anisopoikilocytose, des cellules en cible et une polychromasie. (B) Marquage des cellules-F positives dans la β -thalassémie. (C) Corps d'inclusion HbH chez un patient avec α -thalassémie. Chromatographie en phase liquide montrant des profils d'hémoglobines dans la β -thalassémie majeure (D), l'HbE/ β -thalassémie (E) et l'hémoglobinose H (F).

References:

Bernini L. Geographic distribution of alpha-thalassemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, ed.

Disorders of Haemoglobin. First edition. Cambridge, 2001:878–94. (A)

Fucharoen S, Viprakasit V. HbH disease: clinical course and disease modifiers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;26–34. (B)

Galanello R, Cipollina MD, Dessì C, et al. Co-inherited Gilbert's syndrome: a factor determining hyperbilirubinemia in homozygous beta-thalassemia. Haematologica 1999;84:103–5. (B)

Galanello R, Cao A. Relationship between genotype and phenotype. Thalassemia intermedia. Ann N Y Acad Sci 1998;850:325–33. (C)

Galanello R, Sanna S, Perseu L, et al. Amelioration of Sardinian beta⁰ thalassemia by genetic modifiers. Blood 2009;114:3935–7. (B)

Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis 2010;5:11. (C)

Ganz T. Hepcidin--a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:171–82. (C)

Laosombat V, Viprakasit V, Chotsampancharoen T, et al. Clinical features and molecular analysis in Thai patients with HbH disease. Ann Hematol 2009; 88:1185–92. (B)

Origa R, Galanello R, Ganz T, et al. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia. Haematologica 2007;92:583–8. (B)

Origa R, Galanello R. Pathophysiology of beta thalassaemia. Pediatr Endocrinol Revi 2011;8:S263–70. (C)

Premawardhena A, Fisher CA, Olivieri NF, et al. HbE β thalassaemia in Sri Lanka. Lancet 2005;366:1467–70. (B)

Uda M, Galanello R, Sanna S, et al. Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal haemoglobin and amelioration of the phenotype of beta-thalassemia. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:1620–5. (A)

Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Chinchang W, et al. Evaluation of Alpha Haemoglobin Stabilizing Protein (AHSP) as a genetic modifier in patients with β thalassemia. Blood 2004;103:3296–9. (B)

Viprakasit V. Alpha-thalassaemia: From Clinical and Molecular Diagnosis to Bedside Management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;7:11–21. (C)

2

LA TRANSFUSION

Auteurs Sara Trompeter and Alan Cohen

Revu par John Porter

Traduction: Laure Joseph

Revu par Jean-Antoine Ribeil

Ce chapitre a pour objectif de répondre aux 5 questions principales au sujet de la transfusion sanguine chez les patients thalassémiques majeurs:

- Qui transfuser et quand initier un programme transfusionnel?
- Comment les culots globulaires sont-ils préparés et quel(s) type(s) de culot(s) globulaire(s) choisir pour une transfusion sûre et efficace?
- Quel est le seuil optimal d'hémoglobine à atteindre pour une transfusion efficace?
- Comment le recours à la transfusion affecte le succès du traitement de la surcharge martiale?
- Quelles sont les complications secondaires à la transfusion les plus fréquentes et les plus sévères?
- Quelles sont les bonnes méthodes d'administration et de surveillance pendant la transfusion?

Objectifs du programme transfusionnel

Des objectifs appropriés et la sécurité optimale de la transfusion sanguine sont des concepts clés d'un protocole de transfusion régulière de globules rouges pour les patients atteints de thalassémie. Les buts principaux sont:

- Utilisation d'érythrocytes de donneurs en obtenant une récupération optimale et une demi-vie maximale chez le receveur.
- Obtention d'un niveau d'hémoglobine approprié.
- Eviter les effets secondaires, dont la transmission d'agents infectieux.

Qualité et adéquation du sang

Pour préserver la santé des patients atteints de thalassémie, le sang doit être obtenu à partir de donneurs volontaires, soigneusement sélectionnés et non rémunérés. Il doit être collecté, traité, stocké et distribué, par des centres dédiés de transfusion sanguine.

Le respect des directives de l'Union européenne (UE), de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), de l'American Association of Blood Banks (AABB) et d'autres groupes internationaux, qui prennent en considération les besoins nationaux, les ressources et la prévalence des agents infectieux, doivent permettre la sauvegarde de la qualité de la transfusion sanguine. Les pratiques de don de sang, la sélection des donneurs (par exemple, au moyen de questionnaires) et le dépistage de l'hépatite B, l'hépatite C, le VIH, la syphilis et, dans certains pays, d'autres maladies infectieuses telles que l'HTLV I / II, le paludisme, la toxoplasmose, l'hépatite A, le virus du Nil occidental et de la maladie de Chagas constituent quelques-unes des stratégies les plus importantes qui contribuent à la sécurité et l'adéquation de sang. Plus d'informations sur les directives de l'UE sont disponibles sur <http://www.edqm.eu/en/blood-transfusion-mission-65.html> dans l'attente que de nouvelles directives de l'OMS et de l'AABB soient disponibles sur www.who.int/bloodsafety/gcbs/structure/en/ and <http://www.aabb.org/content>, respectivement.

Qui transfuser

- Pour décider qui transfuser, les critères suivants peuvent être utilisés:
- Diagnostic confirmé de thalassémie.
- Critères biologiques:
 - Niveau d'hémoglobine <7 g/dl à 2 reprises et à plus de 2 semaines d'intervalle (hors autres causes d'anémie incluant l'infection) OU
- Critères cliniques quelque soit le niveau d'hémoglobine:
 - Hémoglobine > 7 g/dl avec un des signes suivants:
 - > Dismorphie faciale
 - > Retard de croissance
 - > Fractures
 - > Hématopoïèse extra-médullaire significative

Produits sanguins recommandés

Les patients atteints de thalassémie majeure doivent recevoir des culots globulaires déleucocytés avec un contenu minimal d'hémoglobine de 40 g par poche (ou culot).

La réduction à 1×10^6 ou moins de leucocytes par unité est considéré comme le seuil critique pour éliminer les effets indésirables attribués aux globules blancs (Table 1) (Klein 2007).

Tableau 1. Effets secondaires induits par les leucocytes dans les produits dérivés du sang.

EFFETS SECONDAIRES	AGENT CAUSAL
Transfusion febrile non hémolytique	Ac anti-HLA du patients, réactions cytokiniques produites par les leucocytes du donneur
Allo-immunisation HLA du receveur	Allo-immunisation HLA du receveur
Infections transmises par la transfusion	Agents infectieux intra-cellulaire comme le cytomegalovirus

Les méthodes de déleucocytation incluent:

- La filtration avant stockage du sang total est la méthode préférée pour la leucoréduction. Cette méthode d'élimination des leucocytes permet une filtration très efficace et aboutit toujours à la présence de très rares leucocytes résiduels dans les globules rouges traités avec une récupération importante de globules rouges. Les culots globulaires sont obtenus par centrifugation du sang total déleucocyté.
- Avant la transfusion : les culots globulaires concentrés à partir du sang de donneur sont filtrés au laboratoire de la banque du sang.
- La filtration au lit du malade : l'unité de globules rouges est filtré au chevet du patient au moment de la transfusion. Cette méthode peut ne pas permettre un contrôle optimal de la qualité car les techniques utilisées sont très variables.
Blood Products for Special Patient Populations

Cas particuliers

Les culots globulaires déplasmatisés peuvent être bénéfiques pour les patients atteints de thalassémie qui ont comme antécédents des réactions transfusionnelles allergiques sévères ou pour les patients ayant un déficit en immunoglobulines A (IgA) chez qui l'anticorps préformé contre l' IgA peut entraîner une réaction anaphylactique. Le lavage du produit du donneur

élimine les protéines plasmatiques qui constituent la cible des anticorps du receveur. Le lavage peut être accompli en utilisant des techniques manuelles ou automatisées. Les globules rouges lavés ne sont pas mis en suspension dans une solution de stockage et doivent être transfusés dans les 24 heures. Cette durée de vie plus courte crée la possibilité de gaspillage, si les patients ne sont pas disponibles pour la transfusion au moment où le sang est préparé. La suspension en SAGM après le lavage permet d'allonger la durée de vie à 14 jours si un circuit fermé est utilisé.

Le lavage ne conduit pas habituellement à une réduction leucocytaire adéquate et ne doit pas être utilisée comme un substitut pour la leucoréduction. Au lieu de cela, le lavage doit être utilisé en conjonction avec filtration. En outre, le lavage des culots globulaires supprime certains érythrocytes du produit de transfusion. Il est donc important de surveiller les niveaux d'hémoglobine post-transfusionnels pour s'assurer de l'obtention du niveau d'hémoglobine cible.

Les culots globulaires cryoconservés (congelés) sont composés de sang total et sont congelés, de préférence dans les 7 jours suivant la collecte. On utilise un cryoprotecteur tel que le glycerol, puis les culots sont stockés à une température entre -60°C et -80°C . Ce produit est utilisé pour maintenir un approvisionnement permanent d'unités de donneurs rares pour les patients qui ont une allo-immunisation complexe ou avec des anticorps inhabituels ou qui ont un groupe rare. Sa durée de vie est de 1 à 7 jours et dépend si les culots globulaires ont été lavés dans un système ouvert ou fermé et si ils ont été remis en suspension dans du SAGM. La durée de vie plus courte crée à nouveau une possibilité de gaspillage. Environ 20% des cellules du donneur sont perdus dans le lavage après le processus de congélation. Il n'y a pas beaucoup de données concernant leur durée de conservation mais de nombreux centres ils sont conservés 10 ans.

Les culots globulaires obtenus par aphérèse de donneurs sont définis par la collecte de deux unités de globules rouges à partir du même donneur pour la transfusion d'un patient. La réduction de l'exposition à des donneurs peut diminuer le risque de transmission des infections et le développement allo-immunisation ainsi que d'autres complications liées à la transfusion. Cette approche crée des problèmes logistiques importants car les donneurs doivent avoir des taux d'hématocrite plus élevés, peuvent donner moins régulièrement, et les collections sont réalisées en utilisant des techniques d'aphérèse plus invasives. En complément, la collecte de deux poches séparées peut créer un défi organisationnel pour s'assurer que les deux unités vont au même receveur.

Les culots globulaires enrichis en néocytes peuvent réduire modestement les besoins en sang en utilisant seulement la plus jeune fraction de globules rouges des unités de donneurs (Spanos, 1996). Cependant, les patients sont exposés à un plus grand nombre de donneurs, avec une augmentation conséquente du coût, du risque de transmission d'infections, et du risque de développement d'allo-anticorps.

Stockage des culots globulaires

Les solutions de préservation d'anticoagulant utilisées dans la collecte de sang (tableau 2) ont été développées pour empêcher la coagulation et pour permettre le stockage des globules rouges sans perte d'intégrité métabolique. Toutes ces solutions contiennent du citrate de sodium, de l'acide citrique et du glucose, et certaines d'entre elles contiennent également de l'adénine, de la guanosine et du phosphate (par exemple, le CPD-A). Comme le montre le tableau 2, l'introduction d'additifs tels que AS-1, AS-AS-3 et 5 permet le stockage des globules rouges jusqu'à 42 jours.

La durée maximale de stockage indiquée sur chaque unité varie en fonction du type de préparation. Cependant, toutes les solutions de stockage devraient atteindre une survie post-transfusionnelle moyenne d'au moins 75% des globules rouges transfusés à 24 heures. La

demi-vie réelle des globules rouges du donneur après la transfusion n'est pas testée en routine pour différents additifs et pour différentes durées de stockage.

La fonction de libération de l'oxygène de l'hémoglobine qui est extrêmement importante dans la thalassémie majeure, est altérée pendant le stockage du fait de la perte progressive de 2, 3-biphosphoglycerate (2, 3-BPG, précédemment connu sous le 2, 3- diphosphoglycérate, DPG). Cependant, la récupération rapide de 2,3-BPG après la transfusion, compense généralement cette perte de fonction pendant le stockage.

Compte tenu de toutes ces considérations, et en particulier, du fait que dans la thalassémie majeure la récupération et la demi-vie des globules rouges est raccourcie cela peut augmenter les besoins transfusionnels et en conséquence l'importance de la surcharge martiale transfusionnelle. La pratique actuelle consiste donc à utiliser des globules rouges stockés dans des solutions additives depuis moins de deux semaines. Chez les patients atteints de maladie cardiaque et chez les jeunes enfants, une attention particulière doit être portée à l'augmentation du volume secondaire à l'ajout de solutions additives. En général, pour tous les patients, le taux d'hématocrite inférieur des unités de globules rouges contenant ces récentes solutions additives doivent être pris en considération lors du calcul de la surcharge martiale post-transfusionnelle annuelle (voir ci-dessous).

Tableau 2. Temps de stockage selon les anticoagulants utilisés et l'ajout ou pas de solution additive.

TYPE	DUREE DE CONSERVATION (jours)
CPD	21
CP2D	21
CPDA-1	35
CPD, CP2D or CPDA-1 with AS-1 (Adsol), AS-3 (Nutricell), AS-5	35-42

Test de compatibilité

Le développement d'un ou plusieurs anticorps spécifiques de globules rouges (allo-immunisation) est une complication importante de la thérapie transfusionnelle chronique (Thompson 2011, Chanteur 2000, Spanos 1990). Cependant, la prévalence de l'allo-immunisation est très variable entre les centres et peut être liée à l'homogénéité de la population, aux stratégies de choix des culots globulaires en terme de compatibilité antigénique et d'autres facteurs. Il est important de surveiller attentivement le développement de nouveaux anticorps (RAI) chez les patients afin d'éliminer les donneurs ayant les antigènes correspondants. Les anti-E, anti-C et anti-Kell sont les allo-anticorps les plus communs. Cependant, 5 à 10 % des patients développent des allo-anticorps contre d'autres antigènes érythrocytaires ou développent des anticorps chauds ou froids de spécificité non identifiée.

Il est recommandé:

- Avant de débiter un soutien transfusionnel, chaque patient doit avoir un phénotypage érythrocytaire étendu comprenant au moins C, c, D, E, e et Kell afin d'aider à l'identification et à la caractérisation des anticorps en cas d'allo-immunisation.
- En cas de transfusion antérieure, le phénotypage devra être fait par biologie moléculaire plutôt que par des tests sérologiques.
- Tous les patients thalassémiques devraient être transfusés avec du sang compatible ABO, Rh (C, c, D, E, e) et Kell.

Certains centres compatibilisent de façon plus étendue incluant tous les Ag de Rh, ou se concentrent sur des antigènes spécifiques qui sont plus susceptibles de provoquer une allo-immunisation dans une population donnée (Cheng 2012).

La plupart des banques de sang effectuent une recherche des nouveaux anticorps (recherche d'agglutinines irrégulières) et un test de compatibilisation complète avant chaque transfusion. Dans certains centres, les banques de sang utilisent une nouvelle approche dans laquelle l'approche initiale est uniquement recherche d'agglutinines irrégulières. Cette approche alternative sans compatibilisation réel correspondant à une compatibilisation uniquement électronique, est seulement utilisée dans les banques de sang qui adhèrent à des règlements stricts concernant les systèmes informatiques, l'étiquetage de l'échantillon et d'autres étapes cruciales. (Milkins 2013). Que l'une ou l'autre approche soit utilisée, les nouveaux anticorps doivent être identifiés pour que du sang ne présentant pas les antigènes correspondants soit utilisé si nécessaire. Tous les anticorps ne sont pas cliniquement significatifs et à la température du corps peuvent ne pas être en mesure d'hémolyser les globules rouges apparemment incompatibles. Par conséquent, le sang n'a pas besoin d'être anticorps négatifs si l'anticorps ne réagit pas à certaines températures et si le sang négatif au test de compatibilisation par exemple en cas d'Anti N ou si ils ne sont pas significatifs comme par exemple des Anticorps anti-CL1.

Un dossier écrit complet et détaillé du phénotypage érythrocytaire, des anticorps érythrocytaires et des réactions transfusionnelles doit être maintenu pour chaque patient, et devrait être disponible si le patient est transfusé dans un centre différent. La transfusion de sang de parents au premier degré doit être évitée en raison du risque de développer des anticorps qui pourraient nuire en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le futur et de risques de réaction du greffon contre l'hôte post transfusionnelle (TI-GVH : transfusion induced greffon versus hote). L'intervalle de temps entre l'acquisition de l'échantillon, le test de compatibilisation et la transfusion sanguine pour les patients régulièrement transfusés est habituellement de 72 heures, mais peut être aussi longue qu'une semaine dans les centres où l'on compatibilise totalement Rh et Kell chez les patients qui sont régulièrement transfusés. La principale préoccupation liée à cet intervalle entre le test de compatibilisation et la transfusion est l'apparition d'anticorps nouveaux non détectés au cours de ce laps de temps.

Transfusion Programmes

Le traitement recommandé pour la thalassémie majeure implique des transfusions sanguines régulières à vie, habituellement administrées tous les deux à cinq semaines, pour maintenir un taux d'hémoglobine pré-transfusion au-dessus de 9-10,5 g/dl. Ce régime de transfusion favorise la croissance normale, permet des activités physiques normales, inhibe l'hyperhématopoïèse médullaire chez la plupart des patients, et réduit au minimum l'accumulation de fer post-transfusionnelle (Cazzola 1997, Cazzola 1995). Un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel cible plus élevé de 11-12 g / dl peut être approprié pour les patients souffrant de maladies cardiaques, d'hématopoïèse extramédullaire cliniquement significative ou d'autres conditions médicales, et pour les patients pour lesquels on n'obtient pas une inhibition adéquate de l'hyperactivité médullaire à des taux plus bas taux d'hémoglobine. Parfois, des douleurs localisées au niveau du dos sont présents avant la transfusion sanguine et peuvent diminuer ou disparaître lorsque le niveau d'hémoglobine pré-transfusionnel est supérieur. Bien que des intervalles plus courts entre les transfusions peuvent réduire les besoins globaux de sang, le choix de l'intervalle doit tenir compte d'autres facteurs tels que le calendrier d'école, le travail du patient et d'autres paramètres en rapport avec le mode de vie.

Le calendrier indiqué ci-dessus a été démontré efficace pour réduire au minimum la surcharge martiale, tout en supprimant l'hyperactivité médullaire inadéquate chez les patients italiens

atteints de thalassémie majeure (Cazzola 1997, Cazzola 1995). Le régime optimal des phénotypes dépendants de la transfusion tel que la thalassémie E-Beta n'a pas été officiellement étudié et n'est probablement pas le même. Il y a certains éléments de preuve que des valeurs d'hémoglobine inférieures peuvent être tolérées chez les patients atteints de thalassémie E-Beta. Cependant, en l'absence de données prospectives pour montrer que des régimes de transfusion faibles peuvent donner les mêmes résultats chez ces patients, la même approche que pour les autres patients est actuellement recommandée.

La décision de débiter un programme transfusionnel à vie doit être fondée sur un diagnostic définitif de thalassémie. Ce diagnostic doit prendre en compte les types de mutation et leurs retentissements moléculaires, la gravité de l'anémie (sur des mesures répétées), le niveau de l'érythropoïèse inefficace, et des critères cliniques tels que le retard de croissance ou les modifications de l'os. L'initiation de la transfusion régulière pour les géotypes graves de thalassémie se produit habituellement dans les deux premières années de vie. Certains patients atteints de formes modérées de thalassémie qui ont seulement besoin de transfusions sporadiques dans les deux premières décennies de la vie peuvent avoir besoin de transfusions régulières plus tard en raison d'un taux d'hémoglobine qui chute ou le développement de complications graves. Le risque d'allo-immunisation semble être plus important chez les patients qui commencent une thérapie transfusionnelle après les premières années de la vie (1990 Spanos, Michail-Merianou 1987, voir le tableau 3). La présence d'allo-anticorps et d'auto-anticorps (voir ci-dessous) peut gravement compromettre le programme transfusionnel des patients thalassémique intermédiaire, par exemple, qui reçoivent leurs premières transfusions à l'adolescence ou plus tard.

Tableau 3. Age et alloimmunisation au cours de la thalassémie.

AGE A LA PREMIERE TRANSFUSION (ANS)	TAUX d'ALLOIMMUNISATION (%)	REFERENCE
<1	7.7	(Machail-Merianou 1987)
>1	27.9	
<3	20.9	(Spanos 1990)
>3	47.5	

Les recommandations concernant le volume de globules rouges transfusés sont compliquées par l'utilisation de différents agents de conservation, d'anti-coagulant-et de solutions d'additifs. Pour les unités CPD-A avec une hématoците d'environ 75%, le volume par transfusion est généralement de 10-15 ml / kg. Les unités avec des solutions additives ont généralement des taux d'hématocrites inférieurs de l'ordre de 60-70%, et par conséquent des volumes plus importants sont nécessaires pour administrer la même masse de globules rouges (voir tableau 4). Pour la plupart des patients, il est généralement facile d'éviter ces différences de concentration des globules rouges par la commande d'un certain nombre d'unités (par exemple, une ou deux) plutôt que d'un volume particulier de sang. Les jeunes enfants peuvent nécessiter une fraction d'unité pour éviter une sous- ou une sur-transfusion. Pour ces enfants ou d'autres personnes qui pourraient avoir besoin d'un volume spécifique, le calcul suivant est généralement utilisé (Davies Transfusion 2007):

(Hb désirée-Hb mesurée) x Poids (kg) x 3/ taux d'hématocrite de l'unité transfusée = Volume à transfuser (mL)

La plupart des transfusions de 2 ou 3 culots globulaires de donneur sont administrées en 3-4 heures. Cependant, une étude en cours dans deux centres de Londres de thalassémie suggère que chez les patients très soigneusement sélectionnés indemnes de maladie cardiaque et qui ne reçoivent pas de gros volumes, les transfusions peuvent être administrées à raison d'une unité par heure. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou les patients ayant un taux d'hémoglobine initial très bas devraient toujours recevoir de plus petites quantités de globules rouges et /ou avoir des débits plus lents de perfusion.

Table 4. Recommandations pour la quantité de sang à transfuser.

		TAUX D'HEMATOCRITE DES CULOTS GLOBULAIRES			
		50%	60%	75%	80%
Objectifs d'augmentation du taux d'hémoglobine	2 g/dl	12 ml/kg	10 ml/kg	8 ml/kg	7.5 ml/kg
	3 g/dl	18 ml/kg	15 ml/kg	12 ml/kg	11.2 ml/kg
	4 g/dl	24 ml/kg	20 ml/kg	16 ml/kg	15 ml/kg

A titre d'exemple, pour augmenter le taux d'hémoglobine de 4 g/dl chez un patient pesant 40 kg et devant recevoir du sang AS1 avec un taux d'hématocrite de 60%, il faudrait 800 ml. Ce calcul suppose un volume de sang de 70 ml / kg de poids corporel.

L'hémoglobine post-transfusionnelle ne doit pas être supérieure à 14-15 g / dl car des valeurs d'hémoglobine plus élevées entraînent un risque d'hyperviscosité et d'AVC. L'hémoglobine post-transfusionnelle doit être mesurée quelques fois afin d'évaluer la baisse d'hémoglobine entre les transfusions. Connaître l'évolution de cette diminution de l'hémoglobine peut être utile dans l'évaluation des effets du changement du régime transfusionnel, du degré d'hypersplénisme, ou de modifications inexplicables en réponse à la transfusion

Ainsi, la cible moyenne actuellement acceptée est de 12 g / dl d'hémoglobine avec une hémoglobine post-transfusionnelle de 14 à 15 g / dl et une hémoglobine avant la transfusion de 9,0 à 10,5 g / dl. Cette approche globale de la transfusion a été démontré comme efficace pour promouvoir la croissance normale, pour permettre des activités physiques normales réduire au minimum la surcharge martiale, tout en supprimant l'hyperactivité médullaire inadéquate chez la plupart des patients (Cazzola 1997).

Bien que l'érythraphérèse, ou l'échange de globules rouges automatisé, a été démontré comme réduisant les besoins en sang nets et le taux de surcharge martiale (Friedman 2003, Berdoukas 1986), son utilisation doit être limitée en raison de l'utilisation de deux à trois fois plus de sang de donneurs, de l'exposition des receveurs à plus de donneurs. L'ensemble résulte à une augmentation des coûts et à un risque accru d'infections et de développement d'allo-immunisation. En outre, il existe des contraintes financières avec une telle procédure et les questions logistiques autour de la nécessité d'un accès veineux adapté.

Un enregistrement prudent et précis du sang transfusé doit être tenu pour chaque patient, comprenant le volume ou le poids des unités administrés, l'hématocrite des unités ou la moyenne de l'hématocrite des unités contenant des anticoagulants-conservateur similaires, et le poids du patient. Avec ces informations, il est possible de calculer les besoins en sang annuels soit le volume de sang transfusé ou de globules rouges purs (hématocrite 100%) par kg

de poids corporel. Ce dernier (globules rouges purs par kg de poids corporel) multiplié par 1,08 qui est le montant estimé de fer par ml de RBC (voir chapitre 3: surcharge en fer et chélation), donne une valeur approximative de la quantité de fer transfusionnelle que le patient reçoit par kilogramme de poids corporel en une année. La figure 1 montre un exemple détaillé de la façon dont le taux quotidien de la surcharge en fer (mg / kg / jour) est calculé et le tableau 5 montre la relation entre les besoins annuels transfusionnels et le taux quotidien de surcharge en fer avec deux taux d'hématocrites habituels pour des culots globulaires. L'évaluation de l'apport martial post-transfusionnel annuel peut être très importante dans le choix de la dose appropriée d'un chélateur du fer. Par exemple, la posologie recommandée, du chélateur le deferasirox, est basée en partie sur le taux journalier ou annuel de surcharge en fer post-transfusionnelle.

Poids du patient: 40 kg
Volume transfusionnel et fréquence : 600 ml toutes les 4 semaines
Hématocrite moyenne des culots globulaires transfusés: 60%

Besoins annuels: 13 transfusions x 600 ml/40 kg = 195 ml/kg / an
Besoins en globules rouges purs/an: 195 ml/kg/yr x 60% (hématocrite moyenne) = 117 ml/kg/an

Surcharge transfusionnelle annuelle:
117 ml/kg/an de globules rouges purs x 1.08 mg de fer par ml de GR purs = 126 mg/jour de surcharge en fer: 126 mgferr/an/365 jours = 0.34 mg/kg

Figure 1. Calcul des besoins annuels transfusionnels et de la surcharge martiale
 Tableau 5. Relations entre les besoins transfusionnels annuels et le taux de surcharge martiale quotidienne.

BESOINS ANNUELS culots globulaires (HEMATOCRITE 60%)	BESOINS ANNUELS culots globulaires (HEMATOCRITE 75%)	VOLUME DE GR PURS/KG (HEMATOCRITE 100%)	SURCHARGE en MARTIALE ANNUELLE
100-150 ml/kg	80-120 ml/kg	60-90 ml/kg	0.18-0.27 mg/kg
150-200 ml/kg	120-160 ml/kg	90-120 ml/kg	0.27-0.36 mg/kg
200-250 ml/kg	160-200 ml/kg	120-150 ml/kg	0.36-0.44 mg/kg
250-300 ml/kg	200-240 ml/kg	150-180 ml/kg	0.44-0.53 mg/kg

Connaître les besoins transfusionnels annuels est également utile pour identifier les variations qui peuvent être secondaires à l'hypersplénisme ou à la destruction accélérée des globules rouges transfusés.

Rate et transfusion

Les besoins transfusionnels chez les patients non splénectomisés sont généralement plus élevés que les patients splénectomisés. Dans une étude menée chez des thalassémiques majeurs, les patients qui avaient besoin de plus de 250 ml de globules rouges/kg/an, avaient après la splénectomie, diminué leur surcharge annuelle en fer d'en moyenne 39% (Graziano 1981). Plus récemment, des travaux ont montré que les besoins transfusionnels moyens des thalassémiques majeurs sont environ 30% plus élevé chez un non splénectomisé (0,43 mg / kg / jour) par rapport aux patients splénectomisés (0,33 mg / kg / jour) (Cohen 2008). Avec les modes de chélation modernes, la majoration de la surcharge martiale est rarement une justification pour une splénectomie exceptée quand le nombre de transfusions augmente de façon exponentielle dans un contexte de splénomégalie importante. L'hypertransfusion diminue la taille de la splénomégalie (O'Brien 1972) et l'introduction d'un régime d'hypertransfusion peut diminuer l'ampleur du rôle de la rate dans l'augmentation de besoins transfusionnels (Modell 1977)

Des seuils spécifiques de besoin transfusionnel annuel qui prennent en considération la splénectomie sont difficiles à établir car les études antérieures ne précisent pas les taux d'hématocrite du sang transfusé et que la réduction potentielle de la surcharge en fer après la splénectomie est faible par rapport aux conséquences à long terme d'asplénie notamment la septicémie, la thrombose et l'hypertension pulmonaire. En outre, la décision de procéder à une splénectomie doit prendre en considération la capacité du patient pour maintenir ces réserves en fer à un niveau donné, via la chélation. Néanmoins, quand les besoins annuels transfusionnels s'élèvent au-dessus de 200 ml / kg / an de globules rouges purs, la splénectomie peut être considérée comme l'une des stratégies pour réduire la surcharge martiale.

Événements indésirables

La transfusion sanguine expose le patient à divers risques et événements indésirables (voir tableau 6). En conséquence, il est essentiel de continuer à améliorer la sécurité du sang et de trouver des moyens de réduire les besoins transfusionnels et le nombre d'expositions à des donneurs différents.

Les réactions transfusionnelles fébriles non-hémolytiques étaient communes au cours des dernières décennies, mais ont été considérablement réduites par la déleucocytation, en particulier la déleucocytation pré-stockage qui réduit fortement l'accumulation de cytokines et de l'allo-immunisation leucocytaire. En l'absence de leucodéplétion efficace, les patients souffrant de telles réactions doivent recevoir des antipyrétiques avant leurs transfusions. Même si la fièvre peut accompagner une réaction transfusionnelle hémolytique ou l'administration d'une unité avec une contamination bactérienne, ces autres causes doivent toujours être considérées chez un patient qui développe de la fièvre lors de l'administration de culots globulaires.

Les réactions allergiques sont généralement dues aux protéines plasmatiques et leurs intensités vont de légères à sévères. Les réactions plus légères comprennent l'urticaire, des démangeaisons et des rougeurs, elles sont généralement médiées par les IgE. Les réactions plus graves, tels que le stridor, le bronchospasme, l'hypotension ou d'autres symptômes de l'anaphylaxie peuvent survenir, en particulier chez les patients ayant un déficit en IgA et des anticorps anti-IgA.

Les réactions allergiques légères occasionnelles peuvent souvent être évitées par l'utilisation des antihistaminiques ou des corticostéroïdes avant la transfusion. Les réactions allergiques récurrentes peuvent être nettement réduites par le lavage des globules rouges pour enlever le plasma (déplasmatisation). Les patients atteints de déficit en IgA et des réactions allergiques graves peuvent nécessiter du sang de donneurs ayant un déficit en IgA.

Les réactions hémolytiques aiguës commencent dans les minutes ou parfois les heures suivant le début d'une transfusion et sont caractérisés par l'apparition brutale de fièvre, des frissons, des douleurs au bas du dos, un sentiment de mort imminente, d'une dyspnée, d'une hémoglobinurie et d'un état de choc. Ces réactions inhabituelles proviennent en général d'erreurs dans l'identification du patient ou du groupe sanguin et d'erreurs dans les tests de compatibilité. Le risque de recevoir du sang non compatible est plus important pour un patient souffrant de thalassémie qui se déplace vers un autre centre ou qui est admis dans un hôpital non familial avec son cas et ses antécédents médicaux. Les réactions hémolytiques chez ces patients peuvent être évitées par (1) l'utilisation de méthodes optimales pour l'identification des patients et l'étiquetage de l'échantillon lorsque le sang est obtenu pour le crossmatch, (2) un lien adéquat entre l'échantillon et le culot globulaire de donneur dans la banque de sang, (3) l'adhésion à des protocoles standardisés pour le dépistage des anticorps et la réalisation d'un crossmatch complet des culots globulaires de donneurs (4) la réalisation de multiples vérifications d'identité des patients avant de transfuser le sang. Dans de nombreuses unités de transfusion, deux membres du personnel vérifient l'identité sur le culot globulaire et l'identité du destinataire avant de commencer la transfusion. Si des signes et des symptômes suggèrent une réaction hémolytique aiguë, la transfusion doit être arrêtée immédiatement et des solutés de remplissage intraveineux doivent être administrés pour maintenir le volume intravasculaire. Les diurétiques peuvent aider à préserver la fonction rénale. Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut exiger des mesures supplémentaires telles que la prescription d'héparine. L'identification du patient et de l'unité de donneur doivent être vérifiés de nouveau. La banque de sang doit également être avertie de la possibilité d'un allo-anticorps non détecté.

L'allo-immunisation, comme décrit ci-dessus, est une complication fréquente de la thérapie transfusionnelle, survenant chez 10-20% des patients atteints de thalassémie. L'allo-immunisation est plus fréquente chez les enfants qui commencent la thérapie transfusionnelle entre 1 et 3 ans que chez ceux qui commencent la thérapie transfusionnelle plus tôt. Certaines données suggèrent également que de nouveaux allo-anticorps se développent plus fréquemment après la splénectomie (Thompson 2011). L'utilisation de compatibilisation étendue est efficace pour réduire le taux d'allo-immunisation.

Les réactions transfusionnelles retardées surviennent généralement 5-14 jours après la transfusion et sont caractérisées par des niveaux inattendus de l'anémie, ou la survenue d'un malaise ou d'un ictère. Ces réactions peuvent être dues à un allo-anticorps qui n'était pas détectable au moment de la transfusion ou à l'apparition d'un nouvel anticorps. Un échantillon doit être envoyé à la banque de sang pour enquêter sur la présence d'un nouvel anticorps et pour répéter la compatibilisation du ou des dernière(s) unité(s) administrée(s).

L'anémie hémolytique auto-immune est une complication très grave de la thérapie transfusionnelle qui généralement, mais pas toujours, a lieu chez les patients ayant des allo-anticorps (Ameen 2003). Même les hématies des unités apparemment compatibles (par exemple, les unités qui ne contiennent pas l'antigène contre lequel il y a un allo-anticorps connu) peuvent avoir une survie raccourcie, et le taux d'hémoglobine peut tomber bien en dessous du niveau pré-transfusionnel en raison de la destruction, à la fois, des globules du receveur et du donneur. L'évaluation sérologique par la banque de sang montre généralement un anticorps qui réagit avec une large gamme de cellules de test et ne parvient pas à démontrer une spécificité pour un antigène particulier. Les corticoïdes, les médicaments immunosuppresseurs et les immunoglobulines intraveineuses sont utilisés pour la gestion clinique de ces complications, même si elles n'apportent que peu de bénéfices. Certains patients ont également été traités avec du rituximab, mais l'efficacité de son utilisation dans cette situation est toujours mal défini. L'anémie hémolytique auto-immune se produit plus fréquemment chez les patients qui commencent tardivement au cours de leur vie un programme transfusionnel (Rebulla, 1991), et cette complication doit être considérée avec soin avant d'instaurer le programme transfusionnel chez les adolescents et les adultes atteints de thalassémie intermédiaire.

Le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) est une complication potentiellement grave qui est habituellement causée par des anticorps anti-neutrophiles ou anti-HLA spécifiques qui activent les neutrophiles du patient. Elle peut aussi être due à l'accumulation de médiateurs pro-inflammatoires pendant le stockage des globules rouges du donneur (Vlaar 2013, Swanson 2006). Cette complication est caractérisée par une dyspnée, une tachycardie, une fièvre et une hypotension pendant ou dans les six heures suivant la transfusion. On retrouve une hypoxémie et la radiographie du thorax montre des infiltrats bilatéraux typiques d'un œdème pulmonaire bien qu'il n'y ait aucune raison de surcharge volumique. La prise en charge comprend l'oxygénothérapie, l'administration de stéroïdes et diurétiques, et, si nécessaire, la ventilation assistée

La GVH post transfusionnelle (TI-GVHD : Transfusion Induced GVHD) est causée par les lymphocytes viables du donneur. C'est une complication rare mais souvent fatale de la transfusion. Les patients immunodéprimés sont particulièrement à risque, mais la TI-GVHD peuvent également survenir chez les receveurs immunocompétents de globules rouges provenant d'un donneur haplo-identique comme un membre de la famille. La TI-GVHD se produit généralement dans les 1 à 4 semaines suivant la transfusion et se caractérise par de la fièvre, des éruptions cutanées, des troubles hépatiques, une diarrhée et une pancytopenie centrale. Pour réduire le risque de TI-GVHD, un don de sang à partir d'un membre de la famille doit être évitée et si elle est utilisée doit toujours être irradiés avant la transfusion. La déleucocytation seule est insuffisante pour la prévention de cette complication.

La surcharge volémique associée à la transfusion (TACO: transfusion-associated circulatory overload) peut survenir en présence d'une dysfonction cardiaque connue ou non, ou lorsque le débit de la transfusion est trop rapide. Les signes et les symptômes incluent la dyspnée et la tachycardie, la radiographie de thorax montre les images classiques de l'œdème pulmonaire. Le traitement se concentre sur la déplétion volémique et un support cardiaque, selon les besoins.

La transmission d'agents infectieux, y compris les virus, les bactéries et les parasites, sont un risque majeur en transfusion sanguine (voir le chapitre 7: Infections). Même dans les pays où le risque résiduel de transmission par transfusion sanguine d'agents pathogènes cliniquement significatifs (VIH, VHB, VHC et la syphilis) a été réduit à des niveaux minimaux, les problèmes continuent d'exister ou d'émerger car :

- Les tests des laboratoires peuvent échouer à l'identification du virus pendant la période d'incubation ou du fait d'une technique insuffisamment sensible;
- L'impact clinique de certains nouveaux agents infectieux n'est pas complètement clair et que les donneurs ne sont pas dépistés pour ces agents;
- Les nouveaux agents émergents comme les coronavirus, les virus influenza hautement virulents et les prions peuvent constituer des menaces sérieuses;
- L'absence de tests de routines utilisés largement pour les bactéries, les virus et d'autres pathogènes (exemples: Yersinia Enterocolitica, Hépatite A, Toxoplasmose, malaria et la babébiose (ou piroplasmose)

Bien que des systèmes d'inactivation des pathogènes pour les culots globulaires soient en cours de développement (Solhein 2008, Pelletier 2006), ceux-ci ne sont pas encore disponibles dans la pratique quotidienne. Dans de nombreuses régions du monde en développement où la thalassémie est la plus courante, la persistance de la transmission de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH souligne l'importance de promouvoir la qualité des services de transfusion sanguine nationaux, comprenant les dons de sang volontaires, avec une sélection rigoureuse des donneurs, un dépistage du sang du donneur, et l'utilisation cohérente des vaccinations tels que le vaccin contre l'hépatite B.

Tableau 6. Caractérisation des réactions transfusionnelles auto-immunes et fréquences

AIGUE	FREQUENCE	RETARDEE	FREQUENCE
Hémolyse (intra-vasculaire)	1/25,000	Alloimmunisation	1/100
Anaphylaxie	1/50,000	Hémolyse (extra vasculaire)	1/2,500
Réactions fébriles non hémolytiques	1/100	GVH	Rare
Allergie (urticatoire)	1/100		
TRALI	1/10,000		

Conclusion et recommandations

- Confirmer le diagnostic de thalassémie et avoir un service clinique et un laboratoire appropriés pour la transfusion **(IIA)**.
- Utilisez la sélection et le dépistage rigoureux des donneurs, et favoriser le don du sang volontaire, régulier, non rémunéré **(IIA)**.
- Avant la première transfusion, effectuez un phénotype antigénique érythrocytaire étendu des patients au moins C, E, et Kell **(IIA)**.
- À chaque transfusion, donner du sang compatible ABO, Rh (D). Une correspondance pour C, E et l'antigène Kell est fortement recommandé **(IIA)**.
- Avant chaque transfusion, effectuer la compatibilisation et une recherche de nouveaux anticorps (RAI), ou dans les centres qui répondent aux exigences réglementaires, effectuer une compatibilité croisée électronique **(IA)**.
- Utilisez des culots globulaires déleucocytés. La filtration avant stockage est fortement recommandée, mais la filtration pré-transfusionnelle par la banque de sang est acceptable. La filtration au lit du malade n'est acceptable qu'en cas d'impossibilité de déleucocytation avant stockage ou de filtration par la banque du sang **(IA)**.
- Utilisez des globules rouges déplasmatisés pour les patients qui ont des réactions allergiques graves **(IIA)**.
- Transfuser des globules rouges stockés dans de l'ACD dans la semaine suivant la collecte et les globules rouges stockés dans les solutions d'additifs dans les deux semaines de la collecte. **(IA)**
- Transfuser toutes les 2 à 5 semaines, en maintenant une hémoglobine pré-transfusionnelle entre 9 et 10,5 g /dl ou des niveaux plus élevés (11-12 g / dL) pour les patients avec des complications cardiaques **(IA)**.
- Archiver les anticorps de globules rouges identifiés, les réactions transfusionnelles et les besoins annuels transfusionnels pour chaque patient **(IIA)**.
- Maintenir l'hémoglobine post-transfusionnelle en dessous de 14-15 g / dl **(IIA)**

References

- Ameen R, Al-Shemmari S, Al-Humood S et al. RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion* 2003;43:1604-10.
- Berdoukas VA, Kwan YL, Sansotta ML. A study on the value of red cell exchange transfusion in transfusion dependent anaemias. *Clin Lab Haematol* 1986;8:209-20.
- Cazzola M, De Stefano P, Ponchio L, et al. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1995;89:473-8.
- Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997;37:135-40.
- Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in -thalassaemia major. *Blood* 2008;111:583-7.
- Cheng CK, Lee CK, Lin CK. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassaemia major patients and literature review. *Transfusion* 2010;52:2220-4.
- Davies P, Robertson S, Hegde S, et al. Calculating the required transfusion volume in children. *Transfusion* 2007;47:212-6.
- Friedman DF, Jawad AF, Martin MB, et al. Erythrocytapheresis to reduce iron loading in thalassaemia. *Blood* 2003;102:121a.
- Graziano JH, Piomelli S, Hilgartner M, et al. Chelation therapy in beta-thalassaemia major. III. The role of splenectomy in achieving iron balance. *J Pediatr* 1981;99:695-9.
- Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusions in clinical practice. *Lancet* 2007;370:415-36.
- Michail-Merianou V, Pampili-Panousopoulou L, Piperi-Lowes L, et al. Alloimmunization to red cell antigens in thalassaemia: comparative study of usual versus better-match transfusion programmes. *Vox Sang* 1987;52:95-8.
- Milkins C, Berryman J, Cantwell C, et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. British Committee for Standards in Haematology. *Transfus Med* 2013;23:3-35.
- Modell B. Total management of thalassaemia major. *Arch Dis Childhood* 1977;52:485-500.
- O'Brien RT, Pearson HA, Spencer RP. Transfusion-induced decrease in spleen size in thalassaemia major: documentation by radioisotopic scan. *J Pediatr* 1972;81:105-7.
- Pelletier JP, Transue S, Snyder EL. Pathogen inactivation techniques. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:205-42.
- Rebulla P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. CooleyCare Programme. *Lancet* 1991;337:277-80.
- Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, et al. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassaemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* 2000;96:3369-73.
- Spanos T, Karageorga M, Ladis V, et al. Red cell alloantibodies in patients with thalassaemia. *Vox Sang* 1990;58:50-5.
- Spanos T, Ladis V, Palamidou F, et al. The impact of neocyte transfusion in the management of thalassaemia. *Vox Sang* 1996;70:217-23.
- Solheim BG. Pathogen reduction of blood components. *Transfus Apher Sci* 2008;39:75-82.
- Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current clinical and pathophysiologic considerations. *Lung* 2006;184:177-85.
- Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST, et al. Red cell alloimmunization in a diverse population of patients with thalassaemia. *Br J Haematol* 2011;153:121-8.
- Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013;



SURCHARGE MARTIALE ET CHELATION

Auteurs John Porter and Vip Viprakasit

Revu par Antonis Kattamis

Traduction: Laure Joseph

Revu par Jean-Antoine Ribeil

La surcharge en fer se produit lorsque l'apport en fer est augmentée sur une période de temps prolongée, soit à la suite de transfusions de globules rouges soit suite à une augmentation de l'absorption du fer à travers le tractus gastro-intestinal (GI). Ces deux phénomènes se produisent dans les thalassémies, la transfusion sanguine étant la principale cause de la surcharge martiale dans la thalassémie majeure mais il existe aussi une absorption accrue de fer par le GI chez les patients non dépendants de la transfusion-(non-transfusion dependent thalassaemia NTDT). Lorsque les patients thalassémiques majeurs reçoivent une transfusion sanguine régulière, la surcharge en fer est inévitable car le corps humain ne dispose pas d'un mécanisme pour excréter l'excès de fer. L'accumulation de fer est toxique pour de nombreux tissus, et peut provoquer la survenue d'une insuffisance cardiaque, de la cirrhose, d'un cancer du foie, d'un retard de croissance et de multiples anomalies endocriniennes.

Le traitement chélateur vise à équilibrer le rapport entre les apports de fer par la transfusion sanguine et son élimination par le chélateur via l'excrétion de fer dans les urines et les selles. Si la chélation a été retardée ou a été insuffisante, il sera nécessaire d'excréter le fer de manière plus importante que les apports pour diminuer ce rapport. Parce que le fer est également nécessaire à des fins physiologiques essentielles, un défi clé de ce traitement est d'équilibrer le rapport bénéfique risque de la chélation. Un ajustement attentif des doses est nécessaire pour éviter une chélation excessive et une carence martiale. Le deuxième défi majeur au cours de ce traitement chélateur est de parvenir à l'observance thérapeutique régulière pendant toute une vie, car même de courtes périodes d'interruption du traitement peuvent avoir des effets néfastes. Bien que la commodité et la tolérance individuelle des chélateurs soient importantes pour atteindre cet objectif, d'autres facteurs tels que le bien-être psychologique, la famille et l'appui institutionnel ont également un impact sur l'observance et les résultats.

Dans ce chapitre, nous décrirons d'abord les effets de la surcharge martiale et les outils de suivi de l'excès de fer. Nous étudierons ensuite les objectifs généraux de la chélation, et les mécanismes par lesquels les chélateurs agissent. Nous détaillerons les recommandations concernant le dosage des trois chélateurs agréés, fondées sur des preuves d'efficacité. Les toxicités potentielles de chaque régime de chélation et comment minimiser leurs risques de survenue sont précisés dans l'**Annexe 1**. Enfin, des recommandations concernant la surveillance de la chélation pour minimiser les risques de toxicité du traitement seront discutées

Le niveau de surcharge martiale

La transfusion sanguine

Le fait d'obtenir l'information précise sur la cinétique de survenue de la surcharge en fer secondaire à la transfusion est importante pour sélectionner le meilleur traitement chélateur pour chaque patient. Un culot globulaire de 420 ml de sang de donneur contient environ 200 mg de fer, ou 0,47 mg /ml de sang total. Pour les préparations de culots de globules rouges ayant des hématocrites variables, la quantité de fer par mg / ml de sang peut être estimée grâce à la formule suivante : $1,16 \times$ l'hématocrite du produit de sang transfusé. Dans les cas où des problèmes organisationnels ou d'autres difficultés empêchent de réaliser ces estimations, une approximation peut être faite sur la base de l'hypothèse que 200 mg de fer est contenu dans

chaque culot globulaire. Indépendamment du fait que le sang utilisé est emballé, conservé ou dilué dans une solution additive, si l'unité complète est transfusée, l'apport en fer sera d'environ 200 mg. Selon le schéma de transfusion recommandé pour la thalassémie majeure (chapitre 2), l'équivalent de 100-200 ml de globules rouges purs (RBC) par kg de poids corporel par an sont transfusés. Ceci est équivalent à 116 à 232 mg de fer / kg de poids corporel / an, soit 0,32 à 0,64 mg / kg / jour. La transfusion sanguine régulière augmente donc les réserves de fer à plusieurs fois la norme jusqu'à ce qu'un traitement chélateur soit introduit. Si la chélation n'est pas débutée, le tableau 1 montre comment le fer va s'accumuler dans l'organisme chaque année, ou chaque jour.

Table 1. Taux de surcharge martiale en l'absence de chélation.

POIDS DES PATIENTS	20 kg	35 kg	50 kg	65 kg
Volume de globules rouges purs. ml/an	2,000-4,000	3,500-7,000	5,000-10,000	6,500-13,000
Volume de globules rouges purs. ml/an	2.3-4.6	4.1-8.2	5.8-11.6	7.5-15.1
Surcharge martiale quotidienne (mg)	6.3-12.6	11.2-22.5	15.9-31.8	20.5-41.4

Augmentation de l'absorption gastro-intestinale du fer

Dans la thalassémie dépendante de la transfusion (TDT), la contribution du fer absorbé par le régime alimentaire dans la surcharge martiale est faible par rapport à la transfusion sanguine. L'absorption intestinale du fer normal est d'environ 1-2 mg / jour. Chez les patients atteints de thalassémie qui ne reçoivent pas de transfusion, l'absorption du fer est augmentée de plusieurs fois par rapport à la normale. Il a été estimé que l'absorption du fer est supérieure à la perte du fer quand l'expansion des précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse est supérieure à cinq fois celui des individus sains. Les programmes transfusionnels destinés à maintenir les taux d'hémoglobine pré-transfusion au-dessus de 9 g / dl ont été démontrés efficaces pour empêcher cette expansion (Cazzola 1997). Chez les personnes qui sont insuffisamment transfusés, l'absorption augmente à 3-5 mg / jour ou plus, soit 1 à 2 g de fer supplémentaire par an.

Toxicité de la surcharge martiale

Mécanismes de toxicité du fer

Le fer est hautement réactif et alterne facilement entre deux états – fe^{3+} et fe^{2+} - dans une réaction qui se traduit par le gain et la perte d'électrons, et la production de radicaux libres toxiques (atomes ou molécules avec des électrons non appariés). Ceux-ci peuvent endommager les membranes lipidiques, les organelles et l'ADN, ce qui peut provoquer la mort cellulaire et la génération de fibrose. Normalement, le fer est "maintenu sécurisé" en se liant à des molécules telles que la transferrine, mais lorsqu'il y a une surcharge en fer, les capacités de fixation du fer, des compartiments intracellulaires et plasmatiques, sont dépassées. Dans ce cas, le fer libre résiduel, intracellulaire ou plasmatique, induit des dommages dans de nombreux tissus de l'organisme et peut être fatale en l'absence de traitement chélateur du fer. Le fer libre augmente également le risque infectieux (**chapitre 7**) et néoplasique. Un résumé des mécanismes des effets toxiques de la surcharge martiale est représenté sur la **figure 1**.

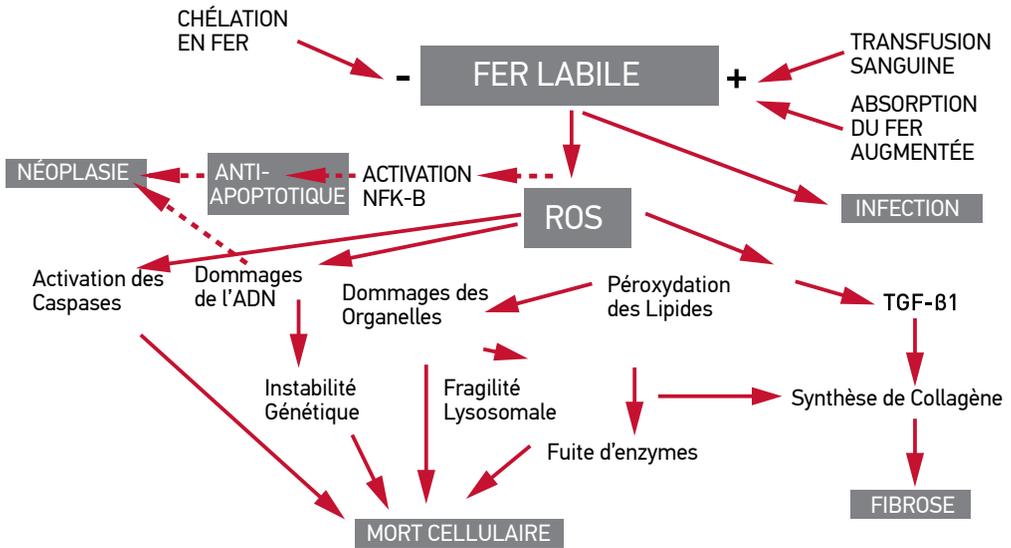


Figure 1. Mécanismes et conséquences pathologiques de la surcharge martiale. Dans la surcharge martiale, résultant des transfusions sanguines répétées ou de l'augmentation de l'absorption du fer à long terme, le fer qui n'est pas lié à des molécules d'origine naturelle telles que la transferrine et la ferritine, ou à des chélateurs du fer, génère des radicaux oxydants libres (ROS), dont notamment des radicaux hydroxyles. Cela se produit dans les cellules où le fer plasmatique libre est capté et stocké (ferritine et hémossidérine). Les ROS entraînent : la peroxydation des lipides, des dommages d'organites et de l'ADN et dérèglent des mécanismes impliqués dans la mort cellulaire par apoptose. Cela augmente le risque de néoplasie tels que de CHC (carcinome hépatocellulaire). Le fer libre est également plus disponible pour les micro-organismes que le fer lié à la transferrine ou la ferritine, augmentant ainsi le risque d'infection. Reproduit avec la permission de (Porter 2014).

Distribution et conséquences de la surcharge en fer transfusionnelle

En l'absence de surcharge martiale, l'absorption du fer dans les cellules est contrôlée par l'interaction de la transferrine avec ses récepteurs, principalement sur les précurseurs des globules rouges, des hépatocytes et des cellules en division. Au cours de la surcharge en fer, la transferrine est saturée et les espèces de fer qui ne sont pas liés à la transferrine sont présentes dans le plasma (fer plasmatique non lié à la transferrine ou NTBI). La répartition de l'absorption des NTBI est fondamentalement différente de l'absorption de la transferrine, et impliquerait des canaux calciques. Les lésions organiques observés dans la surcharge martiale post transfusionnelle reflète l'importance du modèle de l'absorption du fer NTBI dans certains tissus. En effet, certains tissus sont épargnés par la surcharge en fer liée à ce mécanisme (tels que le muscle squelettique), tandis que d'autres tels que le myocarde, les tissus endocriniens et les hépatocytes absorbent le NTBI rapidement. Ce fer est ensuite stocké sous forme de ferritine ou d'hémossidérine qui sont visibles par IRM. La surcharge en fer myocardique induit une cardiomyopathie responsable d'insuffisance cardiaque dès la deuxième décennie de vie chez les patients sans chélation. La surcharge en fer provoque également des dommages hypophysaires, conduisant à un hypogonadisme, un retard de croissance et une puberté retardée. Les complications endocriniennes, à savoir le diabète, l'hypothyroïdie et l'hypoparathyroïdisme sont également observées. Les lésions hépatiques comprenant la fibrose, éventuellement une cirrhose voir un carcinome hépatocellulaire, en particulier si une hépatite chronique concomitante est présente, sont également des complications graves (voir le **chapitre 5**)

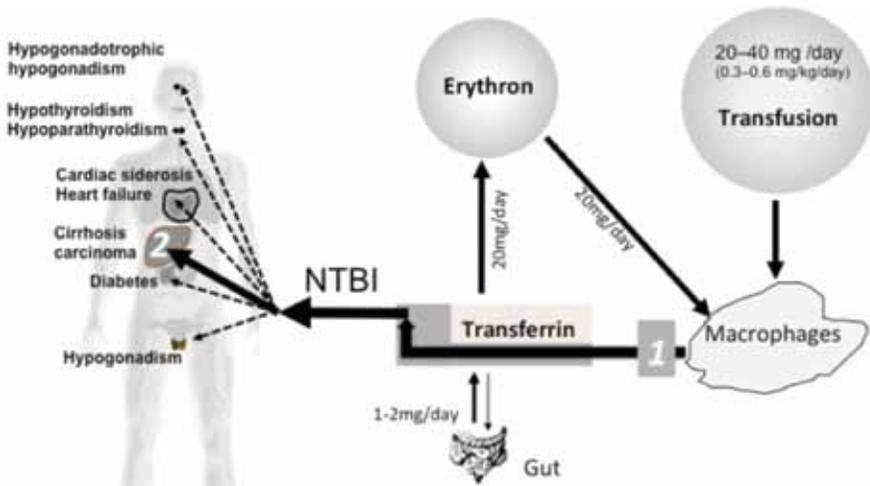


Figure 2. Les principales voies du cycle du fer sont représentées par des flèches noires pleines sur la partie de droite: physiologiquement, 20 mg de fer est apporté tous les jours au compartiment érythrocytaire. Cette absorption est très augmentée dans les thalassémies transfusées, mais peut être inhibé par un régime d'hypertransfusion. Le NTBI est généré lorsque la transferrine (qui est saturée à environ 30% chez les adultes en bonne santé) sature. La saturation de la transferrine se produit après la surcharge du système de stockage du fer dans les macrophages mais aussi en raison de la diminution de la clairance de la transferrine chez les patients hyper-transfusés. Les organes dans lesquels le NTBI est capté et stocké sont représentés sur la gauche, avec > 80% captés par les hépatocytes. Malgré des quantités de fer variables et plus faibles captés par les autres tissus (représentés par des pointillés), des lésions liées au fer graves et souvent irréversibles peuvent survenir. L'excrétion du fer par les traitements chélateurs a lieu principalement au niveau des sites suivants(1): l'interception du fer libéré par les macrophages après le catabolisme des globules rouges, et (2): le fer libéré par le catabolisme de la ferritine à l'intérieur des hépatocytes.

Surveillance de la surcharge martiale

Le suivi est essentiel dans l'établissement de régimes de chélation du fer efficaces et adaptées aux besoins spécifiques des individus. Toutefois, certains principes généraux de surveillance de la surcharge martiale s'appliquent à tous.

La ferritine sérique

Pourquoi mesurer la ferritine sérique?

La ferritine sérique (FS) est généralement corrélée avec les stocks de fer de l'organisme, et c'est un examen relativement facile et peu coûteux pour des dosages répétés. La ferritine sérique est très utile pour mettre en lumière les tendances. Une tendance à la baisse de la FS est une bonne preuve de diminution de la surcharge en fer de l'organisme, mais l'absence d'une tendance à la baisse n'exclut pas un stock de fer à la baisse. Cependant, une tendance à la croissance de la FS implique un stock croissant de fer, mais peut aussi être due à une inflammation ou à des dommages tissulaire. Le tableau clinique doit donc être évalué dans sa globalité pour interpréter ces tendances. Le contrôle à long terme de la FS est également un guide utile pour déterminer le risque de complications de la surcharge martiale chez le TM (thalassémique majeur). De nombreuses études ont montré une association entre le contrôle de la ferritine sérique et le pronostic (Borgna- Pignatti 2004, Davis 2004, Gabutti 1996, Olivieri 1994). Des études ont identifié un risque significativement plus faible de maladie cardiaque et de décès dans au moins les deux tiers des cas où les taux de ferritine sérique ont été maintenus en dessous de 2,500 ug / L (par la déféroxamine, ou DFO) sur une période de dix ans ou plus (Olivieri 1994). Les observations avec des nombres plus importants de patients montrent que le maintien d'un taux de ferritine sérique encore plus bas de 1000 ug / L peut être associée à des avantages cliniques supplémentaires (Borgna-Pignatti 2004) (voir le **tableau 2**).

Quelles sont les limites de la ferritinémie?

La plupart des tests de la FS ont été développés pour détecter une carence en fer, et la limite maximale de dosage du test à des valeurs élevées doit être connue. La mesure de la FS doit être effectuée dans un laboratoire qui a établi la façon de diluer les échantillons avec des valeurs élevées, pour permettre une lecture dans la limite de fiabilité du test. La mesure de la FS ne prédit pas toujours avec précision la quantité de fer de l'organisme ou ses tendances d'évolution. Chez les TM, la variation des stocks de fer de l'organisme n'est représentée que dans 57% des cas par la variabilité de la ferritine plasmatique (Brittenham 1993). Cette variabilité est en partie due au fait que l'inflammation augmente la ferritine sérique, et en partie parce que la distribution du fer hépatique entre les macrophages (cellules de Kupffer) et les hépatocytes dans le foie a un impact majeur sur la ferritine plasmatique. Une augmentation soudaine du taux de ferritine sérique doit inciter à rechercher une hépatite, d'autres infections, ou des conditions inflammatoires.

Une baisse insuffisante de la FS malgré la chélation ne prouve donc pas nécessairement que le patient est un «non répondeur» au régime de chélation. Comme indiqué ci-dessus, cela peut être due à l'inflammation qui peut augmenter la ferritine, ou parce que la relation entre la quantité de fer de l'organisme et la FS n'est pas toujours linéaire, en particulier dans un contexte d'inflammation ou de lésions tissulaires (Adamkiewicz 2009). En complément, le fer de l'organisme peut baisser considérablement d'un point de départ élevé (par exemple une concentration en fer hépatique LIC > 30 mg / g de poids sec) avant qu'une modification de la ferritine ne survienne. En dessous de 3000 ug / L, les valeurs de FS sont influencées principalement par les réserves de fer macrophagique, tandis qu'au-dessus de 3000 ug / L, elles sont déterminées par les pertes de ferritine par les hépatocytes (Davis, 2004, 1980 Worwood). Les variations quotidiennes sont particulièrement marquées à ces niveaux. La relation entre les taux de ferritine sérique et les stocks de fer de l'organisme peut également varier en fonction du chélateur utilisé (Ang 2010) et de la durée de la chélation (Fischer, 2003).

Tableau 2. Utilisation de la FS pour surveiller le traitement chélateur.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Facile à repeter	Estimation indirecte de la quantité de fer
Peu coûteuse	Augmentée par l'inflammation
Identification des tendances possibles avec des échantillons répétés	Ne peut pas déterminer directement la balance du fer
Lien entre suivi au long court et pronostic	Réponse non linéaire à la surcharge martiale quand niveaux élevés
Utile pour les adaptations de dose quand elle baisse	L'absence de diminution ne signifie pas une absence de réponse
	La relation entre la charge martiale et la FS varie selon le chélateur
	La relation avec la LIC varie selon les pathologies

Mesure de la concentration hépatique en fer (LIC)

Utilités de la surveillance du LIC

- Pour déterminer si le fer de l'organisme est contrôlé de manière adéquate.

Un contrôle adéquat de la LIC est lié au risque de lésions hépatiques ainsi qu'aux risques de dommages extra-hépatique. Les valeurs hautes normales de LIC sont de 1,8 mg/ g de poids sec, avec des valeurs allant jusqu'à 7 mg / g de poids sec vues dans certaines populations de non-thalassémiques sans effets indésirables visibles. Des valeurs hautes et persistantes de LIC (au-dessus de 15-20 mg / g de poids sec) ont été associées à un mauvais pronostic, progression hépatique de la fibrose (Angelucci 1997) ou des anomalies de la fonction hépatique (Jensen, 2003). En l'absence de traitement chélateur du fer, le risque d'infarctus du myocarde augmente avec le nombre d'unités de sang transfusé et donc la surcharge en fer (Jensen 2003. Buja 1971). Cependant, la relation entre la LIC et la quantité de fer extra-hépatique est compliquée par le traitement de chélation car normalement le fer tend à s'accumuler d'abord dans le foie et, plus tard dans le cœur, mais sous traitement chélateur, il va être plus rapidement éliminé dans le foie par rapport au cœur (Noetzli 2008, Anderson, 2004). Ainsi chez les patients recevant une chélation martiale, alors qu'une LIC élevée augmente le risque de surcharge en fer cardiaque, la mesure de la LIC ne saura pas prédire la charge en fer du myocarde et le risque cardiaque conséquent de manière fiable. De surcroît, une surcharge martiale myocardique a été trouvée chez des patients ayant une LIC contrôlée.

- Pour déterminer l'équilibre martial: est-ce que le fer de l'organisme diminue ou augmente sous le traitement actuel?

La LIC est l'indicateur le plus fiable de la charge corporelle en fer. Elle peut être estimée à partir de la formule suivante: stocks de fer totaux de l'organisme en mg / kg de poids = $10,6 \times \text{LIC}$ (en mg / g de poids sec) (Angelucci 2000). La mesure séquentielle des LIC est la meilleure façon de déterminer si le fer de l'organisme augmente ou diminue avec le temps (l'équilibre du fer). Alors que la ferritine sérique est simple, relativement peu coûteuse et peut être répétée souvent, la détermination de la LIC doit être envisagée pour les patients dont les taux de FS dévient de façon attendue (à savoir ceux suspects d'hépatite co-existante, ou les patients sous régime de chélation ayant des réponses variables ou incertaines). En effet, cela peut réduire le risque de donner des doses inadéquates soit insuffisantes soit excessives de chélateur. Depuis le lien entre la FS, la surcharge en fer et l'équilibre du fer n'a pas encore été établi, l'évaluation des LIC peut être particulièrement utile lorsque de nouveaux régimes de chélateurs sont utilisés. À des niveaux élevés de SF (> 4000 mg / L), la relation avec la LIC est pas linéaire et les patients peuvent montrer une baisse de la LIC (balance de fer négative) sans tendance à la baisse claire de la FS dans les 6-12 premiers mois. Quand un patient ne parvient pas à montrer une baisse de FS sur plusieurs mois, le changement de LIC peut identifier si le régime actuel est adéquat ou doit être modifié (fréquence ou observance au traitement, augmentation de la dose, ou changement de régime).

Méthodes de mesure de la LIC

- Biopsie

La mesure de la LIC était initialement faite par dosage chimique sur un échantillon de biopsie du foie (frais, fixé ou après déparaffinage de matériel inclus en paraffine) (voir le tableau 3). La biopsie est une procédure invasive, mais dans des mains expérimentées, elle a un faible taux de complications (Angelucci 1997). La taille insuffisante de l'échantillon (4 mg de poids sec ou une longueur de carotte de 2,5 cm) ou la distribution inégale du

fer, en particulier en présence d'une cirrhose (Villeneuve, 1996), peut cependant donner des résultats trompeurs. La biopsie permet également une évaluation de l'histologie hépatique, qui ne peut pas encore être estimée de manière fiable par des moyens non-invasifs. La standardisation des laboratoires n'est pas habituelle et des différences entre les laboratoires (par exemple dans pour les ratios de poids humide à poids sec), peuvent expliquer que les résultats entre les laboratoires peuvent ne pas être équivalents.

- **Le SQUID**

Le SQUID (superconducting quantum interference device) est un magnetomètre permettant la mesure des champs magnétiques très faibles. Il détermine le paramagnétisme qui est proportionnel à la LIC (Brittenham 1993). La méthodologie actuelle exige de l'hélium liquide qui est très coûteux. En outre, l'appareil SQUID doit être dans un environnement loin de forces paramagnétiques (par exemple ascenseurs, voitures,) ce qui est souvent impraticable. Pour ces raisons, la génération actuelle d'appareils de SQUID sont peu susceptibles d'être utilisés en dehors d'un petit nombre de centres. Étonnamment, tous les dispositifs SQUID n'ont pas été calibrés de la même façon de sorte que la comparaison des résultats de différents centres doit être interprétée avec prudence sauf si les machines concernées ont été validées entre elles.

- **L'IRM**

Les techniques d'IRM sont en train de devenir les méthodes les plus couramment utilisées pour déterminer la LIC. Les premières techniques comparaient le signal dans le foie ou le coeur avec celle du muscle squelettique, où le fer ne s'accumule pas (Jensen 1994). Cependant, ces techniques sont actuellement peu utilisées et sont remplacées par de meilleures méthodes. Le principe partagé par toutes les techniques d'IRM actuellement utilisées est d'observer la résonance magnétique nucléaire (RMN) des protons de l'eau contenus dans l'organisme, c'est à dire la réponse des noyaux soumis à un champ magnétique extérieur et à une excitation électromagnétique lorsqu'elle est appliquée à un tissu (par exemple le foie ou le myocarde). Les protons prennent de l'énergie, modifient leurs orientations de spin puis ils se détendent plus tard pour retourner à leur état d'équilibre. Avec l'écho de spin, après l'impulsion, les noyaux prennent un temps de se détendre jusqu'à l'état d'équilibre ("temps de relaxation"); le T1 est dans le plan longitudinal, et le T2 dans le plan transversal. Les valeurs peuvent aussi être exprimées en taux de relaxation, le taux R1 (est le même que $1 / T1$) et le taux R2 (est le même que $1 / T2$). Une variante de ce principe est une technique d'écho de gradient, obtenue en appliquant un champ magnétique à gradient à impulsion de radiofréquence (RF) qui est utilisé pour les effets d'écho. Celle-ci repose sur des échos multiples sur une période de temps plus courte que les techniques d'acquisition d'écho de spin. L'acquisition plus courte peut améliorer la sensibilité et peut être mesurée en T2* (en ms), où $1 / T2^* = 1 / T2 + 1 / T2'$, et T2 est le temps de relaxation des tissus et T2' est l'inhomogénéité magnétique du tissu. Un point important est que la concentration de fer de tissu n'est pas linéairement liée à T2* ou T2, mais est liée linéairement à $1 / T2^*$ ou $1 / T2$ (R2* ou R2). Les deux techniques d'écho de gradient et de spin sont utilisés dans la pratique clinique. T2* (ou R2*) peuvent être obtenus avec une seule apnée, alors que T2 ou R2 prennent un peu plus de temps pour acquérir des données. Les fabricants d'appareils d'IRM appropriés sont: Siemens (Erlangen, Allemagne); GE Healthcare (Milwaukee, WI, USA); Philips Healthcare. La force du champ magnétique appliquée par ces scanners est mesurée en unité de Tesla (T). La plupart des imageries se font sur des machines 1.5T, mais des machines 3T donnent un meilleur rapport signal sur bruit. Toutefois, les machines 3T ont une plus grande sensibilité aux artéfacts, et le niveau de fer détectable maximal est également réduit de moitié (ce qui est trop faible pour de nombreux patients) (Wood 2008,

Storey 2007). À l'heure actuelle seules des machines 1.5T sont largement utilisées avec une précision fiable et sur la base de procédures de validation normalisées. Les « packs » hépatiques (comprenant des séquences et l'analyse des données standards) sont inclus dans le logiciel fourni avec ces appareils d'IRM. Des logiciels spécialisés d'analyse de LIC peuvent également être achetés séparément.

Il faut être attentif au fait que les différentes techniques d'IRM peuvent ne pas être équivalentes au moins dans la manière dont elles sont actuellement calibrées et pratiquées. La première technique largement utilisée était la technique T2* (Anderson, 2001), où la biopsie du foie a été utilisée pour étalonner la méthode. Bien que cela démontre le principe de T2* pour mesurer le fer hépatique, malheureusement, en raison de facteurs tels que les longs délais d'écho (TE 2.2-20.1 ms) et l'acquisition d'apnée multiples, l'étalonnage diffère des techniques antérieures, et peut sous-estimer la LIC en la divisant par deux. Par conséquent, les études utilisant cette calibration peuvent sous-estimer la LIC (Garbowski 2009). La technique de R2 de Ferriscan semble avoir une linéarité et une reproductibilité acceptables jusqu'à des valeurs de LIC d'environ 30 mg/g de poids sec (St Pierre 2005), avec une sensibilité moyenne de > 85% et une spécificité de > 92% jusqu'à un LIC de 15 mg/g de poids sec, et a été enregistrée en Europe et aux États-Unis. Pour l'étalonnage de Ferriscan, la machine IRM doit utiliser un fantôme de flux pour le contrôle de qualité fourni par la société, tandis que les données acquises sont envoyées via Internet pour une analyse par le logiciel dédié au Ferriscan (paiement par balayage analysée). Un avantage particulier de cette technique est qu'il peut être appliqué avec peu de formation, à tout centre ayant un appareil d'IRM relativement à jour (voir le **tableau 3**).

Tableau 3. Rationnel, avantages et inconvénients de la détermination de la LIC par IRM et biopsie.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Donne l'estimation la plus fiable du fer de l'organisme	Coûteuse (Biopsie ou IRM)
Permet le calcul de l'équilibre du fer (Variation de LIC)	Ne peut pas être répété autant que la ferritinémie (Coût de l'IRM et risques de la biopsie)
Contrôle de la LIC au long terme liée au pronostic	La LIC non liée et non predictive de la surcharge martiale myocardique chez les patients chélatés
La LIC est non modifiée par l'inflammation (contrairement à la ferritinémie)	Complications de la biopsie (liées à l'expérience du centre)
La biopsie montre le degré d'atteintes hépatiques	Biais d'échantillonnage lié à la technique de biopsie
L'IRM est non invasif et bien accepté par le patient	La méthode par IRM n'est pas disponible universellement
La méthode d'IRM peut être mise au point et standardisée dans différents centres	La méthode par IRM nécessite une validation externe
	La détermination de la LIC au dessus de 30mg/g de poids sec via l'IRM est non valable

Estimation du fer myocardique: T2* et autres outils

Les principes de mesure physiques du fer par IRM pour le cœur sont les mêmes que pour le foie (voir ci-dessus), avec le défi supplémentaire d'évaluer un objet en mouvement, le myocarde. Les techniques T2* (ou R2*) ont l'avantage par rapport à T2 ou R2 d'avoir des temps d'acquisition réduits et peuvent être acquis au cours d'une seule apnée (Kirk 2010). L'utilité du T2* du myocarde (MT2*) a été identifiée après la découverte de valeurs T2* raccourcies <20 ms chez les patients présentant une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (Anderson, 2001). Plus récemment, la relation entre la mesure biochimique de la concentration en fer du myocarde et le fer myocardique mesuré par T2* a été démontré grâce à des mesures sur du myocarde post-mortem (Carpenter, 2011). Dans cette étude, la concentration moyenne de fer myocardique chez 10 patients à l'autopsie ayant une insuffisance cardiaque sévère était de 5,98 mg/g de poids sec (allant de 3,2 à 9,5 mg/g) ; niveaux qui ne seraient pas considérés comme nocifs pour le foie. La relation de la concentration de fer du myocarde (MIC) à T2* est: $MIC (mg/g \text{ de poids sec}) = 45 * (T2^* \text{ ms})^{-1,22}$ (Kirk 2009b). Cette relation est non linéaire et de petits changements dans mT2* de l'ordre de moins de 10 ms peuvent indiquer des changements relativement importants de MIC. Le risque de développer une insuffisance cardiaque augmente avec les valeurs de T2* <10 ms, qui sont associés à une augmentation de 160 fois du risque de développer une insuffisance cardiaque dans les 12 prochains mois (Kirk 2009b). Ce risque augmente progressivement avec les valeurs de T2* <10 ms, de sorte que la proportion de patients qui va développer une insuffisance cardiaque dans les 12 prochains mois avec des T2* de 8-10 ms, 6-8 ms et <6 ms était de 18%, 31% et 52% respectivement. Ces risques ont été calculés chez des patients dont le traitement chélateur et l'observance thérapeutique n'ont pas été rapportés, ainsi ce risque pourrait être moindre chez les patients prenant une chélation régulière. Par exemple, dans une récente étude prospective chez des patients souffrant d'importante surcharge myocardique (valeurs T2*<10 ms), aucun patient n'a développé une insuffisance cardiaque sur une période de 2 ans tout en prenant la combinaison thérapeutique associant le déferasirox (DFX) et la deferoxamine (DFO) (Ayidinok 2014).

Dans les centres où la méthode de T2* a été validée, la valeur de T2* peut avoir une valeur prédictive pour identifier les patients à risque élevé de développer une détérioration de la FEVG. Cela permet ainsi une intensification ciblée du traitement avant que l'insuffisance cardiaque ne se développe. La surveillance de la valeur de T2* est confortée par un rapport récent d'une cohorte de patients TM suivis pendant 10 ans en utilisant le T2*. Dans cette cohorte, dans lesquels la cardiomyopathie secondaire à la surcharge en fer n'était plus la principale cause de décès, la proportion des patients ayant un T2* <20 ms a diminué de 60% à 1% au cours de la décennie (Thomas 2010). Les facteurs alternatifs tels que l'amélioration des options de chélation peuvent aussi avoir contribué à ces améliorations des résultats. La nécessité de la surveillance du T2* a maintenant été établie et validée au niveau international (Kirk 2010). Cette surveillance est maintenant recommandée dans le cadre du suivi annuel de patients transfusés multiples à risque de développer une surcharge en fer myocardique. Cependant, il est très important que la méthode adoptée dans un centre donné et ces mesures, soient validées et étalonnées de façon indépendante, car cela peut entraîner une évaluation erronée du pronostic lié à l'insuffisance cardiaque. Le tableau 4 résume les avantages et les inconvénients de l'utilisation de l'IRM T2* pour la surveillance de la surcharge en fer cardiaque.

Fonction cardiaque

La surveillance séquentielle de la FEVG a été démontré efficace pour identifier les patients à haut risque de développer une insuffisance cardiaque clinique (Davis 2004, Davis, 2001). Lorsque la FEVG est en dessous des valeurs de référence, il y avait un risque accru de 35 fois d'insuffisance cardiaque clinique et de décès, avec un intervalle médian de progression de 3,5 ans, laissant le temps pour l'intensification de la chélation. Cette approche exige un procédé reproductible pour la détermination de la FEVG (comme la ventriculographie isotopique (MUGA) ou l'IRM), car l'échocardiographie est généralement trop dépendante de l'opérateur. En outre, il y a un besoin évident d'identifier les patients à haut risque avant qu'il n'y ait une baisse de la FEVG. L'évaluation par T2* en IRM peut atteindre cet objectif et a une valeur prédictive supplémentaire

(voir ci-dessus). Cependant, comme seul un sous-ensemble de patients atteints de valeurs T2* entre 10 et 20 ms, ou même avec un T2* de moins de 10 ms vont développer une insuffisance cardiaque, la mesure séquentielle de la FEVG peut permettre d'identifier le sous-ensemble de patients qui ont développé une décompensation de la fonction ventriculaire gauche. Ceux-ci ont donc un risque exceptionnellement élevé et vont nécessiter un traitement chélateur très intense (voir ci-dessous)

Tableau 4. Mesure de la T2* par IRM pour évaluer la surcharge en fer myocardique.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Teneur en fer rapidement évalué dans le septum du myocarde	Relation indirecte non linéaire avec le fer du myocarde
Méthode reproductible	Nécessite un centre validé avec des méthodes dédiées
Lié au fer cardiaque (relation réciproque)	Techniquement exigeante
Mesure de la fonction cardiaque possible lors du même examen	Méthodologie nécessitant une standardisation mondiale
Mesure de la LIC possible lors du même examen	N'est pas corrélé et ne prédit pas la surcharge martiale hépatique
corrélé avec la FEVG au moment de la mesure	Nécessite des contrôles qualité continus de tels que des « balayages fantômes » réguliers
corrélé avec le risque d'insuffisance cardiaque dans l'année suivante	

Suivi des autres fonctions organiques et des dommages induits par le fer

La surveillance des fonctions d'organe comme un marqueur de dommages causés par la surcharge en fer est détaillée dans d'autres chapitres. En général avec le temps, le diabète, l'hypothyroïdie, l'hypogonadisme hypogonadotrophique (HH), l'hypoparathyroïdisme apparaissent et une fois des dommages irréversibles installés, l'objectif devient la substitution hormonale. Ce sont des effets tardifs et l'objectif principal du traitement chélateur est d'éviter de tels dommages. Les patients ayant une surcharge martiale doivent être surveillés pour rechercher des preuves d'hypogonadisme hypogonadotrophique (développement sexuel et croissance, et des marqueurs biochimiques de HH), le diabète sucré (HGPO annuel), l'hypothyroïdie et l'hypoparathyroïdie. Il y a eu un intérêt récent pour l'IRM comme un moyen d'identifier les risques de dommages de fer pour le système endocrinien. Les premiers travaux dans ce domaine ont montré une bonne corrélation entre les résultats de l'IRM (perte de volume de l'hypophyse) et des marqueurs biochimiques de dommages pituitaire (Chatterjee, 1998). Avec l'amélioration de l'imagerie IRM, d'autres organes endocriniens ont également été évalués (Wood 2007). Il est intéressant qu'il y ait généralement une corrélation étroite entre la surcharge martiale cardiaque et celle observée dans les tissus endocriniens tels que dans l'hypophyse et le pancréas (Noetzli 2009, Au, 2008). Cela soutient la notion de mécanismes d'absorption partagés pour le NTBI dans les systèmes cardiaques et endocriniens et va dans le sens des observations cliniques de risques pour les systèmes cardiaques et endocriniens une fois que le fer a atteint massivement le foie.

Estimation du fer urinaire des 24h

La mesure de l'excrétion urinaire du fer a été utilisée pour évaluer l'effet de la déféroxamine sur l'excrétion de fer (environ la moitié du fer total excrété dans l'urine) (Pippard 1982) ou la déféripone (plus de 80% de fer excrété dans l'urine), mais ne sont pas utiles dans les patients traités par le déférasirox, car presque tout le fer est excrété dans les fèces. Le fer urinaire a également été utilisé pour comparer les effets des régimes de combinaison et de monothérapie contenant déféripone (DFP) (Aydinok 2012a, Mourad 2003). La variabilité inhérente à l'excrétion quotidienne de fer nécessite des déterminations répétées et cette surveillance n'est pas réalisée en routine.

Fer plasmatique non liée à la transferrine et fer plasmatique libre

Comme le fer plasmatique non liée à la transferrine (NTBI) est considéré comme la principale voie par laquelle le fer est distribué au foie et aux cibles extra-hépatiques de surcharge en fer des patients TM, les niveaux de NTBI pourraient être intéressants pour les corrélés avec le risque de dommage de ces tissus. Les dosages peuvent estimer la NTBI directement en utilisant un procédé de chélation de capture suivie d'une HPLC (Singh 1990), ou par analyse colorimétrique (Gosriwatana 1999), soit indirectement par l'exploitation de l'impact des espèces de fer labile pour oxyder des fluochromes, comme par exemple dans le dosage du fer plasmatique labile (LPI) (Zanninelli 2009, Cabantchik 2005). Un avantage potentiel du dosage de LPI est qu'il est plus adapté à des mesures lorsque des chélateurs du fer sont présents dans le plasma (Zanninelli 2009). Bien que certaines associations des dosages de NTBI (Piga 2009) ou du LPI (Wood 2011) avec certains marqueurs du fer cardiaque ou de la réponse à la chélation ont été trouvées par certaines études, ces mesures ne sont pas jusqu'à présent suffisamment prédictives du risque cardiaque pour être recommandées en routine pour la pratique clinique. Ceci est en partie dû au fait que le NTBI et le LPI sont très labiles, avec un retour rapide aux taux antérieurs ou des rebonds possibles (Porter, 1996) après la clairance d'un chélateur du fer (Zanninelli 2009). Bien qu'il y ait une corrélation faible entre la NTBI et la surcharge en fer, elle est affectée par d'autres facteurs tels que l'érythropoïèse inefficace, son intervalle par rapport à la dernière transfusion, et le rythme de transfusion sanguine (Porter 2011) ajoutant des niveaux de complexité à l'interprétation (Hod 2010). Il n'est également pas clair quelles méthodes permet d'identifier les espèces de fer qui sont le plus fortement reliés à l'absorption du fer myocardique. Par conséquent, bien que la mesure de NTBI (ou LPI) a prouvé qu'elle est un outil utile pour évaluer la façon dont interagissent les chélateurs avec l'ensemble du fer plasmatique, sa valeur en tant qu'indice décisionnel pour le traitement de routine ou le pronostic doit encore être clairement démontrée.

Traitement de la surcharge martiale

Objectifs du traitement chélateur

1) Prévention:

L'objectif principal du traitement chélateur est de maintenir des niveaux sûrs de fer de l'organisme, à tout moment, en équilibrant l'apport en fer de la transfusion sanguine avec l'excrétion de fer par la chélation (balance du fer).

2) Traitement de rattrapage:

Une fois que la surcharge en fer est importante, la quantité de fer retirée doit être supérieure à l'apport de la transfusion sanguine. L'élimination du fer stocké est lente et inefficace, car seule une petite proportion du fer dans l'organisme est disponible pour la chélation à un moment donné. Une fois que le fer s'est déposé dans certains tissus, les dommages sont souvent irréversibles. La prévention est donc préférable au traitement de rattrapage. Le traitement chélateur devrait donc être débutée avant que des niveaux toxiques de fer ne se soient accumulés.

3) Traitement d'urgence:

Si l'insuffisance cardiaque se développe, une action urgente est nécessaire. Cela nécessite généralement de changer et / ou d'intensifier le traitement.

4) Ajustement des dosages thérapeutiques:

Le dosage et les schémas thérapeutiques nécessitent des ajustements en fonction de l'évolution des circonstances. Ceux-ci peuvent être identifiés par une surveillance attentive du fer et de sa distribution. Sans suivi de l'évolution de la surcharge en fer (fer hépatique et ferritine) et de la distribution du fer (fer myocardique et fonction cardiaque), les patients sont à risque de soit a) une chélation inefficace avec une toxicité accrue du fer; ou b) une chélation excessive et d'une toxicité accrue de chélateur. Le dosage et le régime de chélation doivent être ajustés périodiquement pour prendre en compte ces facteurs.

5) Observance thérapeutique

Le traitement chélateur doit être pris régulièrement pour qu'il fonctionne efficacement. Cela nécessite une bonne adhérence au traitement. Une chélation à haute dose intermittente peut induire une balance de fer négative, mais ne fournit pas une protection continue envers le fer labile et entraîner des risques de toxicité accrue du chélateur. Une mauvaise observance peut résulter de problèmes pratiques tels que la difficulté avec les perfusions sous-cutanées de DFO, l'intolérance à un chélateur particulier, ou de problèmes psychologiques ou psychosociaux. Un rôle clé de l'observance thérapeutique est la surveillance et l'encouragement de l'adhésion à la chélation, parallèlement au soutien de leur famille. Cependant, encourager un patient à s'approprier son traitement ou à s'«auto-gérer» est souvent une approche utile avec des bénéfices à long terme.

Sources de fer chélaté

Seule une très petite fraction de fer de l'organisme est disponible pour la chélation du fer à un moment donné dans le temps. En effet, les chélateurs du fer interagissent mieux avec le fer labile de faible poids moléculaire que le fer stocké sous forme de ferritine ou d'hémosidérine. Le fer labile est constamment généré, de sorte que l'efficacité de la chélation est meilleure quand un chélateur est disponible à tout moment (chélateur présents 24 heures par jour). La chélation sur 24h a également le potentiel d'éliminer en continu les stocks de fer labiles toxiques dans les cellules, ce qui est particulièrement important pour améliorer l'insuffisance cardiaque. Le fer chélatable provient de deux sources principales: le fer provenant de la décomposition des globules rouges dans les macrophages (environ 20 mg / jour chez les adultes en bonne santé), et le fer dérivé du catabolisme de la ferritine stockée dans les cellules. La majeure partie du fer stocké dans l'organisme se trouve dans les hépatocytes, et le turn over de la ferritine dans ces cellules est moins fréquent (tous les quelques jours). Le fer chélaté dans le foie est excrété par le système biliaire, ou circule de nouveau dans le plasma et est excrété dans l'urine. La part de l'élimination urinaire ou fécale dépend du chélateur utilisé. Avec le DFO, environ la moitié est excrétée dans l'urine et l'autre moitié dans les selles, tandis qu'avec le DFP l'excrétion se fait principalement par les urines, et le DFX dans les selles. L'excrétion urinaire du fer chélaté par le DFO provient principalement du catabolisme des globules rouges par les macrophages, tandis que le fer chélaté dans les urines par le DFP est dérivé de macrophages et de stocks intra-hépatocytaires. De petites quantités de fer stocké sont également déposées dans le système endocrinien et dans le cœur. Parce que leurs cellules ne sont pas conçues comme des cellules pour le stockage et la libération de fer, à la différence des hépatocytes, le fer stocké est moins fréquemment remis dans le compartiment du lysosome et une plus faible proportion de fer cellulaire est disponible pour la chélation. Ainsi, il faut généralement plus de temps pour éliminer le fer à partir de ces tissus que dans le foie.

Propriétés chimiques et pharmacologiques des chélateurs sur le marché

Trois chélateurs du fer sont actuellement homologués pour une utilisation clinique. Leurs

propriétés de liaison au fer, leurs voies d'absorption, leurs éliminations et leurs métabolismes différent. Elles sont résumées dans le tableau 5. Fait à noter, la majorité de l'information présentée se réfère à la formulation prototype des chélateurs.

Pharmacologie: Le nombre de molécules d'agent chélateur nécessaire pour lier le fer diffère avec chacun de ces chélateurs. Le DFO lie le fer dans un rapport de 1: 1, ce qui donne un complexe chélateur/fer très stable mais également une grande molécule qui ne peut pas être absorbée par l'intestin. Le DFX se lie au fer avec un rapport fer 2 pour 1 mais la molécule formée est suffisamment petite pour l'absorption orale. Le DFP est encore plus petit et nécessite 3 molécules pour lier le fer, résultant en un complexe de fer moins stable et un rendement inférieur de fixation du fer à des concentrations de chélateur plus basse (pM basse).

Pharmacologie: Les modes d'élimination des complexes fer-chélateur sont présentés dans le Tableau 5. Le DFO libre en fer est rapidement éliminé dans l'urine et les feces (demi vie courte) si elle ne lie pas le fer, mais l'élimination des complexes de fer sont plus lents. Le DFP libre en fer a une courte demi-vie plasmatique, obligeant 3 prises par jour. Il est rapidement métabolisé via son site de fixation du fer dans les hépatocytes. Le DFX a une demi-vie plasmatique plus longue, ce qui nécessite généralement une seule prise par jour et entraîne une élimination du fer plasmatique libre sur 24h. Les niveaux plasmatiques diffèrent entre les chélateurs. Les niveaux de DFO dépassent rarement 10 µM lorsqu'il est administré sous forme de perfusion dans la nuit, et des niveaux négligeables de chélateur sans fer sont présents pendant la journée. Les niveaux de DFP fluctuent avec des pics dépassant 100 µM environ 2h après l'ingestion, mais avec des niveaux négligeables dans la nuit, si les 3 doses sont administrées pendant la journée (Aydinok 2012a, Limenta 2011). Le DFX et son complexe lié au fer sont éliminés dans les selles (tableau 5) (Nisbet-Brown, 2003), et environ 10% du DFX plasmatique est lié au fer (Galanello 2003). Le métabolisme est principalement par glucuronidation de métabolites qui fixent le fer, avec moins de 10% du métabolisme étant oxydatif via le cytochrome p450 (Waldmeier 2010).

Table 5. Propriétés chimiques et pharmacologiques des chélateurs autorisés

COMPOSÉS	Déféroxamine (DFO)	Deferasirox (DFX)	Défériprone (DFP)
Poids moléculaire (daltons)	560	373	139
Affinité de fixation avec le fer (pM)	26.6	22.5	19.9
Voie et Fréquence d'administration	s.c.or i.v. 8-12 heures 5 jours/semaine	Oral, 1/jour	Oral, 3/jour
Durée de vie de la molécule non liée au fer	20-30 minutes	12-16 heures	3-4 heures
Liposolubilité	Basse	Elevée	Intermediaire
Voie d'élimination du fer	Urinaire et fécale	Fécale	Urinaire
Seuils maximaux de la molécule libre de fer (µM)	7-10 (Porter 2005b)	80 (Galanello 2003)	90-450 (Kontoghiorghes 1990)

COMPOSÉS	Déféroxamine (DFO)	Deferasirox (DFX)	Défériprone (DFP)
Concentration du complexe lié au fer	Le complexe reste stable (environ 7 μM) avec des doses croissantes mais la molécule non liée au fer et les métabolites augmentent (Porter 2005b)	La part du complexe plasmatique est de 10% à un état stable (Waldmeier 2010)	La concentration du complexe est corrélée à l'excrétion urinaire de fer et prédit la réponse au traitement (Aydinok 2005)
Niveau plasmatique minimum (μM) avec une prise quotidienne	0	20	0
Élimination du complexe avec fer	Urine + selles Le complexe lié au fer est éliminé plus lentement que la molécule libre	Selles	Urine
Métabolisme	Intrahépatique avec formation d'un métabolite B qui fixe le fer (Porter 2005b, Porter 1998)	>90% éliminés Dans les selles, 60% non métabolisés. Métabolisme principalement hépatique en glucuronides Métabolisme oxydatif par le cytochrome p450 pour < 10%. La plupart des métabolites fixe le fer (Waldmeier 2010)	Glucuronide formé dans le foie ne fixe pas le fer (Kontoghiorghes 1990)
Doses recommandées mg/kg/d	30-60 5-7 x/semaine	20-40 1/jour	75-100 En 3 doses éparées
Efficacité de la chélation (% de la drogue qui excrète le fer)	13	27	7
Effets indésirables principaux (Pour plus de détails voir Annexe 2)	Ophthalmologique, auditives réactions locales, retard de croissance, allergie	Gastro-intestinaux, augmentation de la créatinine, augmentation des enzymes hépatiques	Gastro-intestinaux, arthralgie, agranulocytose/ neutropénie

Pratiques individuelles de prescription de chélateur(s)

En général, comme pour tout traitement, les avantages potentiels du chélateur doivent être équilibrés avec les effets néfastes ou indésirables occasionnels qui sont généralement plus fréquents lorsque les doses sont élevées par rapport au niveau de la surcharge en fer. Ceux-ci prennent généralement beaucoup de temps à se développer, de sorte que la surveillance attentive devrait réduire ces risques. Malheureusement, la combinaison des traitements chélateurs n'est pas spécifiquement autorisée, donc il n'existe pas de recommandations des autorités de santé à ce sujet. Cependant, l'expérience dans la recherche et clinique avec des combinaisons thérapeutiques seront décrites comme elles sont actuellement utilisées dans de nombreux centres de traitement quand la monothérapie est insuffisante. L'annexe 1 résume les informations de prescription particulière fournies par les autorités compétentes qui sont un guide pour la prescription de monothérapies individuelles.

Monothérapie par déféroxamine (Desferal® or déféroxamine; DFO)

Le DFO est autorisée pour le traitement de la surcharge en fer post-transfusionnelle chronique dans le monde entier pour les patients âgés de plus de 2 ans, ce qui reflète son utilisation clinique de longue date. Il existe dans certains pays des variations dans l'âge d'introduction du traitement et les doses maximales recommandées.

Effets bénéfiques prouvés

Le DFO est le premier chélateur qui a été utilisé en clinique. Une abondante littérature a depuis été publiée, principalement à partir de l'analyse de cohortes rétrospectives, sur les complications et l'amélioration de la survie. Comme aucune autre alternative thérapeutique n'était disponible au moment de son introduction, les avantages de son utilisation à long terme sont plus claires que pour les nouveaux chélateurs, où les patients ont souvent reçu plus d'un traitement chélateur au cours de leur vie. Les principaux inconvénients de ce traitement sont qu'il est coûteux et qu'il doit être administré par voie parentérale ce qui est inconfortable et chronophage. Aussi en raison de sa demi vie courte, il ne chélate le fer généralement que pendant le temps infusé, laissant donc 12 heures ou plus sans chélateur avec les schémas d'utilisation standards. L'augmentation de la toxicité du DFO à de faibles taux de fer dans l'organisme (voir annexe 2) explique pourquoi les lignes directrices pour son utilisation ont été conservatrices, recommandant généralement que le traitement ne soit pas commencé avant que les niveaux de FS atteignent 1000 ug / L, et avec précaution pour éviter de descendre en dessous de ces valeurs de FS.

Effets sur la ferritine sérique

Le contrôle à long terme de la FS a été lié à la protection contre les maladies cardiaques et à l'amélioration de la survie si les niveaux sont toujours inférieures à 2500 µg / L (Olivieri 1994) avec des résultats encore meilleurs à des niveaux <1000 pg / L (Borgna-Pignatti 2004). Quatre décennies d'expérience clinique montrent clairement que la ferritine peut être contrôlée avec le DFO en monothérapie à 40-50 mg / kg administré en perfusion 8-10 h au moins 5 fois par semaine. Chez les enfants, cependant, les doses quotidiennes moyennes ne doivent pas dépasser 40 mg / g à cause des effets sur la croissance et le développement du squelette. Les lignes directrices concernant le dosage nécessaire pour contrôler la surcharge en fer ont été, jusqu'à récemment, basées sur des données rétrospectives. Une étude randomisée de 290 patients TM a identifié les doses nécessaires pour stabiliser ou diminuer la FS, avec une dose quotidienne moyenne de 42 mg / kg on notait une légère diminution de la ferritine sérique de 364µg / L à un an, tandis que 51 mg / kg entraînait une baisse moyenne d'environ 1,000 µg / L (Cappellini 2006). Une analyse plus approfondie montre que la cinétique est également liée à la quantité de transfusion et que des doses plus élevées sont nécessaires chez les patients nécessitant plus de transfusion (voir ci-dessous) (Cohen, 2008). Ainsi l'efficacité de la DFO à contrôler la FS est liée à la dose, la fréquence et la durée d'exposition ainsi qu'au nombre de transfusion.

Effets du fer hépatique

Administrées au moins 5 fois par semaine à des doses suffisantes, le DFO est efficace dans le contrôle du fer hépatique et donc du stock total de fer de l'organisme (Brittenham, 1993). Dans une étude prospective randomisée (Cappellini 2006), une dose moyenne de 37 mg / kg stabilisait la LIC pour les patients ayant des valeurs de base de LIC entre 3 et 7 mg / g de poids sec. Pour les patients ayant des valeurs de LIC entre 7 et 14 mg / g de poids sec, une dose moyenne de 42 mg / kg entraînait une légère diminution de 1,9 mg / kg de poids sec sur un intervalle de 1 an. Chez les patients avec des valeurs de LIC > 14 mg / g de poids sec, une dose moyenne de 51 mg / kg a entraîné une diminution de LIC d'une moyenne de 6,4 mg / g de poids sec. Ainsi une dose de 50 mg / kg au moins 5 jours par semaine (soit une dose quotidienne moyenne de $50 \times 5/7 = 36$ mg / kg) est recommandé si une diminution significative à des niveaux optimaux de LIC est nécessaire (voir ci-dessus). Il convient de souligner que ce sont des variations moyennes et que la dose requise peut augmenter ou diminuer en fonction des besoins transfusionnels (Cohen 2008).

Effets sur la fonction cardiaque

Le traitement sous-cutané est connue depuis longtemps pour éviter (Wolfe, 1985) ou améliorer une maladie cardiaque asymptomatique dans la thalassémie majeure (Aldouri 1990, Freeman, 1983). Après l'introduction de la DFO, l'incidence de maladie cardiaque induite par la surcharge en fer dans différentes cohortes de patients est tombé progressivement avec un facteur clé qui est l'âge de début du traitement (Borgna-Pignatti 2004, Brittenham 1994). L'atteinte cardiaque symptomatique peut être diminuée par une forte dose de traitement par voie intraveineuse (Davis, 2000, Cohen 1989, Marcus 1984). Les mêmes résultats peuvent être obtenus avec des doses plus faibles et un excellent pronostic à long terme (50-60 mg / kg / jour - voir ci-dessous). En complément, on obtient moins de toxicité de la DFO en utilisant un dosage continu (Davis, 2004, Davis, 2000). Des doses intraveineuses continues de 50-60 mg / kg / jour normalisent généralement la FEVG dans un délai de trois mois (Anderson, 2004), et de façon significative normalisent avant les stocks de fer hépatique et cardiaque. Toutefois, si une insuffisance cardiaque avancée est développée avant que le traitement soit intensifié, les chances de succès du « sauvetage » sont réduites. L'intervention précoce dès lors de la diminution de fonction du ventricule gauche est donc recommandée. Une fois que la fonction cardiaque est améliorée, une compliance soutenue est essentielle pour améliorer les résultats, en particulier lorsque le fer myocardique reste augmenté (Davis, 2004).

Effets sur le fer cardiaque (mT2*)

La quantité de fer myocardique peut être réduite avec le traitement soit sous-cutané (s.c) soit intraveineux (IV) administré à des doses et fréquences adéquates. L'amélioration légère à modérée du T2 *cardiaque, même à des doses intermittentes et faibles (5 jours par semaine) a été confirmée par des études prospectives randomisées (Pennell 2014, Pennell 2006b, Tanner 2006). Pour les patients avec une surcharge en fer du myocarde établie légère à modérée, une simple augmentation de la dose ou de la fréquence d'utilisation peut être suffisante pour améliorer le mT2 *. Par exemple, à des doses relativement faibles de 35 mg / kg, une amélioration moyenne du T2 * a été démontré de 1,8 ms / sur un an (Pennell, 2006b). À une dose légèrement plus élevée de 40-50 mg / kg cinq jours par semaine, les patients ont montré une amélioration de 3 ms sur un an (Porter 2005a). Lorsque le mT2 * est <10 ms, comme avec d'autres chélateurs du fer, il faudra plusieurs années de traitement soutenu et conforme pour normaliser le fer myocardique (Porter, 2002). Pour des valeurs de T2* <10 ms, un traitement simple de 5 jours par semaine s.c de DFO à des doses standard ne sera probablement pas suffisant, c'est pourquoi une intensification thérapeutique sera requise. Cela pourrait impliquer des doses continues plus élevées de DFO ou plus fréquemment l'introduction d'un autre régime de chélation en l'absence d'insuffisance cardiaque (voir ci-dessous).

Effets à long terme

La DFO est utilisé en clinique depuis les années 1970 et est largement utilisé en perfusions sous-cutanées depuis les années 1980 environ. La preuve la plus puissante de l'efficacité de la DFO et de l'importance de la chélation en général est l'amélioration de la survie et une diminution de la morbidité chez les patients traités avec le DFO depuis tout ce temps (**TableA 6**). Ces avantages sont clairement démontrés dans des cohortes successives depuis cette période. Seuls les patients nés après 1980 auront commencé le traitement à un âge précoce, et l'âge de début du traitement est un facteur clé dans le résultat (Borgna-Pignatti 2004, Brittenham 1993). La traitement sous-cutané régulier commencé avant l'âge de 10 ans réduit les comorbidités telles que l'incidence de l'hypogonadisme (Bronspiegel-Weintrob 1990), ainsi que d'autres troubles endocriniens, y compris le diabète sucré (Borgna-Pignatti 2004, Olivieri 1994, Brittenham 1993). L'observance au traitement est le principal facteur limitant à des résultats positifs; l'incapacité à prendre un traitement au moins 5 fois par semaine à des doses adéquates et l'échec ultérieur de contrôler la ferritinémie sur le long terme entraîne une augmentation de la mortalité (Gabutti 1996). Jusqu'en 2000, 50% des patients du Royaume-Uni décédaient encore avant l'âge de 35 ans (Modell 2000), reflétant les difficultés d'utilisation de la DFO et d'autres questions telles que le soutien des patients variables selon les centres notamment en fonction du nombre de patients suivis. Il est important de reconnaître que la toxicité de la surcharge en fer est un phénomène à long terme, de sorte que toute l'histoire de chélation d'un individu est importante pour interpréter les résultats.

Tableau 6. Diminutions des complications dans une cohorte de patients italiens nés après que la DFO soit disponible. Reproduit avec la permission de (Borgna-Pignatti 2004).

	DDN entre 1970-74*	DDN entre 1980-84†
Décès avant 20 ans	5%	1%
Hypogonadisme	64.5%	14.3%
Diabètes	15.5%	0.8%
Hypothyroïdie	17.7%	4.9%

*IM DFO introduit en 1975
†SC DFO introduit en 1980
En 1995, 121 patients ont reçu du DFP à la place du DFO
DDN: date de naissance

Schémas de monothérapie par DFO recommandés

Traitement standard

- Comment commencer le traitement par DFO?

À condition que le traitement soit 1) commencé dans les 2-3 ans suivants le soutien transfusionnelle, (2) administré régulièrement (au moins 5 fois par semaine) et 3) administré en doses suffisantes, le DFO a un impact bien établi sur la survie et sur les complications cardiaques et d'autres atteintes de la surcharge en fer décrites ci-dessus. Dans la thalassémie majeure, la chélation devrait commencer avant que les transfusions aient déposé assez de fer pour endommager les tissus. Cela n'a pas été formellement déterminé, mais la pratique actuelle est de démarrer après les 10-20 premières transfusions, ou lorsque le taux de ferritine dépasse 1.000 µg / l. Si le traitement chélateur débute avant l'âge de 3 ans, une surveillance rapprochée de la croissance et du développement osseux est conseillé, et doit être utilisée avec des doses réduites.

- **Dose et fréquence standard pour obtenir l'équilibre de la balance du fer**

L'objectif est d'équilibrer l'entrée de fer via les transfusions avec l'excrétion du fer dans les urines et les matières fécales. La méthode recommandée est une perfusion sous-cutanée lente en utilisant une pompe pendant 8 à 12 heures d'une solution de DFO à 10%, au minimum 5 jours par semaine. Dans les pays où des diffuseurs à type de ballon pré-remplis sont disponibles, il a été démontré une amélioration de l'adhérence au traitement en rapport avec la facilité d'administration. En général, les doses moyennes ne doivent pas dépasser 40 mg / kg jusqu'à ce que la croissance ait cessé. La dose standard est de 20 à 40 mg / kg pour les enfants, et jusqu'à 50 à 60 mg / kg pour les adultes, en une perfusion sous-cutanée de 8 à 12 heures pendant au moins 5-6 jours par semaine. Pour atteindre une balance du fer négative chez les patients ayant des besoins transfusionnels moyens, une dose de 50 mg / kg / jour au moins 5 jours par semaine est nécessaire. Il est important que les patients ayant des niveaux élevés de surcharge en fer, ou les personnes à risque accru de complications cardiaques reçoivent des doses adéquates, des conseils sur l'importance de la compliance et que l'on considère d'autres schémas thérapeutiques.

- **Utilisation avec la vitamine C**

La vitamine C augmente l'excrétion du fer en augmentant la disponibilité du fer chélatable, mais à des doses excessives, elle peut augmenter la toxicité du fer. Il est recommandé de ne pas en donner en tant que suppléments, plus de 2-3 mg / kg / jour. Elle doit être prise au moment de la perfusion de DFO afin que le fer libéré soit rapidement chélaté. Lorsqu'un malade vient de commencer la DFO et qu'il a été décidé d'administrer de la vitamine C, le supplément en vitamine ne doit être administré qu'après plusieurs semaines de traitement.

- **Ajustements de dose du DFO pour éviter les toxicités**

A des niveaux de ferritine bas, la dose de DFO doit être réduite et les toxicités surveillées avec un soin particulier (voir ci-dessous). Les réductions de dose peuvent être guidées en utilisant l'index thérapeutique (= dose moyenne quotidienne (mg / kg) / SF ug / L) pour le maintenir <0,025 (Porter, 1989): bien qu'il s'agisse d'un outil pour protéger le patient de l'excès de chélateur, cet indice n'est pas un substitut d'un suivi clinique attentif. La concentration hépatique en fer a été récemment préconisée comme une alternative plus fiable à la ferritine sérique pour des faibles niveaux de charge en fer de l'organisme (voir ci-dessous).

Traitement de rattrapage

- **Traitement de rattrapage pour obtenir une balance de fer négative**

Si le fer a déjà été accumulé à des niveaux nocifs (voir le suivi), une balance de fer négative est nécessaire. L'ajustement de la dose est essentiel à la réussite du traitement chélateur. : avec l'augmentation de la fréquence, de la durée et de la dose lorsque le traitement de rattrapage est nécessaire, et avec une diminution du dosage lorsque le stock du fer de l'organisme est bien contrôlé. Le tableau 7 montre comment la dose peut être ajustée pour obtenir une balance de fer négative, selon le niveau de transfusion. Pour un taux de transfusion > 0,5 mg / kg / jour, seulement la moitié des patients seront en balance négative à des doses de 35-50 mg / kg, tandis que > 50 mg / kg sont nécessaires pour atteindre une balance du fer négative.

Tableau 7. % de répondeurs (% balance négative du fer par dose et taux de transfusion. Adapté de (Cohen 2008).

Dose (mg/kg)	Taux de transfusion bas <0.3 mg/kg/jour	Taux de transfusion intermédiaire 0.3-0.5 mg/kg/jour	Taux de transfusion élevé >0.5 mg/kg/jour
35 - <50	76	75	52
≥ 50	100	86	89

- **Traitement de sauvetage pour éliminer le fer cardiaque**

Pour les patients atteints d'une surcharge de fer myocardique légère à modérée ($T2^* > 10-20$ ms), l'augmentation de la dose quotidienne moyenne à 50-60 mg / kg / jour peut être suffisante pour améliorer le $T2^*$ à condition que l'adhésion au traitement soit obtenue. Pour les patients ayant un $T2^*$ de 6-10 ms, d'autres régimes de chélation ont été démontré comme efficace, comme la combinaison de DFP avec la DFO ou la monothérapie de DFX (voir ci-dessous). Pour les cas sévères d'atteinte cardiaque ($T2^* < 6$ ms), d'autres régimes doivent être envisagés (voir ci-dessous). Pour les patients ayant une FEVG anormale, le traitement d'urgence est recommandé.

- **Traitement intensif pour d'autres raisons**

Avant la grossesse ou la transplantation de moelle osseuse, quand il est souhaitable d'éviter des niveaux élevés de surcharge de fer (voir les chapitres 9 et 12), l'intensification de la chélation peut être utile pour minimiser le niveau de la surcharge martiale. Le régime optimal n'a pas été étudié mais on peut réaliser un ajustement de dose comme décrit ci-dessus tout en portant une attention particulière à l'observance grâce à la mise en place d'objectifs.

Traitement d'urgence

En cas de risque élevé avec une diminution de la FEVG, une perfusion continue est potentiellement plus bénéfique que des perfusions périodiques, car elle réduit l'exposition toxique au fer non lié à la transferrine (NTBI), qui retourne à des niveaux de pré thérapeutique quelques minutes après l'arrêt d'une perfusion intraveineuse continue (Porter, 1996). La voie d'administration n'est pas importante, à condition qu'une exposition pendant 24h à la chélation soit obtenue. L'intensification du traitement par le biais de l'administration continue, par voie intraveineuse pendant 24 heures du DFO via un système d'administration intraveineux implanté (par exemple, Port-à-CATH) (Davis, 2000), ou par voie sous-cutanée (Davis, 2004) ont été démontrés efficaces pour normaliser la fonction cardiaque, inverser l'insuffisance cardiaque, améliorer le $T2^*$ du myocarde (Porter 2013b, Anderson 2004) et conduisent à une amélioration de la survie à long terme, à condition que le traitement soit maintenu. Certaines études ont inclus des cas où, pour des raisons opérationnelles, l'intensification a été entreprise sans perfusion continue. La perfusion continue est habituellement donnée par une ligne à demeure pour la gestion à long terme. Pour la gestion d'urgence avant qu'une voie veineuse centrale ne soit mis en place, la DFO peut être administré par une veine périphérique, à condition qu'il soit dilué dans au moins 100 ml de solution saline pour éviter d'endommager les veines où le médicament est perfusé. Une dose d'au moins 50 mg / kg / jour et ne dépassant pas 60 mg / kg / jour est recommandée en perfusion de 24 heures (Davis, 2004, Davis, 2000). Des doses plus élevées ont été utilisées par certains cliniciens, cependant, le DFO n'a pas d'autorisation validée à ces doses et le risque de rétinopathie augmente. L'ajout de vitamine C est recommandé uniquement lorsque la dysfonction cardiaque aiguë est traitée, ce qui se produit habituellement après trois mois de traitement continu (Anderson, 2004). Lorsque la ferritine chute, la dose (mais de préférence pas la durée du traitement) peut être réduite en rapport avec l'indice thérapeutique (voir ci-dessus).

La question de l'intensification de la DFO par l'ajout du DFP doit être étudiée.

Cette question est due au fait que la DFP à des doses élevées (90-100 mg / kg) allonge plus le $T2^*$ myocardique que l'administration classique de DFO 5 jours par semaine (Pennell 2006b) et parce la combinaison de DFP + DFO a également été trouvée pour améliorer le $T2^*$ plus rapidement que des doses conventionnelles de DFO (Tanner, 2007). Cependant, ces patients ont une FEVG de référence dans la norme et ne sont pas classées comme insuffisant cardiaque, mais ils ont montré que la FEVG augmente plus avec des régimes contenant du DFP. En outre, ces études ont comparé le régime conventionnel de DFO intermittent et à dose standard avec les régimes contenant du DFP. Il a été montré que ces faibles doses de DFO ne doivent pas être recommandées pour les patients insuffisants cardiaques. La seule étude randomisée existante ayant examiné l'effet de la DFP supplémentaire au traitement intensif par DFO n'a trouvé aucune différence entre les deux bras de l'étude, avec ou sans DFP, que ce soit en terme de ou

à d'amélioration du T2* (Porter 2013b). Néanmoins, cette étude a également montré aucunes toxicités majeures supplémentaires dans le bras l'étude contenant du DFP. Donc l'ajout de DFP au DFO à dose intense semble une alternative raisonnable pour les patients en insuffisance cardiaque, à condition que le patient puisse tolérer l'administration orale de DFP.

Monothérapie par déféripone (Ferriprox®, Kelfer®, GPO-L-ONE®; DFP)

La déféripone (DFP) est un chélateur du fer absorbé par voie orale de structure bidentée dont les essais cliniques ont commencé au Royaume-Uni dans les années 1980. La DFP a été autorisé dans plusieurs pays à partir des années 1990 et plus récemment aux Etats-Unis (Octobre 2011) (Traynor 2011) pour le traitement de la surcharge en fer chez les patients TM. L'indication de traitement diffère légèrement selon les pays (voir ci-dessous)

Effets sur la ferritine

Les essais randomisés comparant les effets de la DFP sur la ferritinémie à l'inclusion et au suivi ont été réalisés dans les années 1990 (Pennell 2006b, Ha 2006, Gomber 2004, Maggio 2002 Olivieri 1997). L'analyse groupée montre une diminution statistiquement significative de la ferritine sérique à six mois en faveur de la DFO, sans différence entre les deux médicaments à 12 mois (Pennell 2006b, Gomber 2004). Il existe de nombreuses études de cohortes non randomisées démontrant une baisse des taux de ferritine sérique à des doses de 75 mg / kg / jour administrés en trois prises par jour. L'effet sur la FS à cette dose semble plus fort pour des valeurs hautes de ferritine de base. Dans ces études, une diminution significative des taux de ferritine sérique est observée chez les patients ayant des valeurs de base au-dessus de 2500ug / L (Viprakasit 2013, Olivieri 1995, Al-Refaie 1992, Agarwal 1992), mais pas avec des valeurs inférieures à 2,500 ug / L (Cohen 2000, Hoffbrand 1998, Olivieri 1995). Dans une étude récente thaïlandaise, seulement 45% des patients pédiatriques atteints de thalassémie (âgés de > 2 ans) avait une réduction significative des taux de ferritine sérique après 1 an à des doses de plus de 79 mg / kg / jour (Viprakasit 2013). Dans cette étude, la FS de base était le principal facteur qui prédisait l'efficacité clinique. Ainsi les patients ayant à l'inclusion une FS > 3500 mg / L avaient la baisse la plus significative de FS à 1 an. L'accord de licence de la FDA en 2011 a conclu que «les données à partir d'un total de 236 patients ont été analysés, sur les 224 patients atteints de thalassémie qui ont reçu de la DFP en monothérapie et qui étaient admissibles pour l'analyse de la ferritine sérique, l'objectif final d'obtenir au moins une réduction de 20% du taux de ferritine sérique était atteints pour 50% des patients (sur 236 sujets), avec un intervalle de confiance à 95% de 43% à 57% ».

Effets sur la surcharge hépatique

Les variations de LIC par rapport à leurs valeurs de base, après diverses périodes de traitement avec le DFP, a été comparé avec le DFO dans des études randomisées (El-Beshlawy 2008, Ha 2006, Pennell 2006a, Maggio 2002 Olivieri 1998) ainsi que la combinaison de DFP et DFO (Aydinok 2007). Une étude a montré une LIC initiale qui diminue à 1 an mais une LIC qui augmente à 33 mois de 5 mg / g de poids sec avec la DFP (n = 18) et de 1 mg / g de poids sec avec la DFO (n = 18) (Olivieri 1998). Dans une autre étude, une diminution moyenne de la LIC à 30 mois a été signalé à la fois avec la DFP (n = 21) et la DFO (n = 15) (Maggio 2002). Une diminution plus importante de la LIC obtenue après 1 an pour la DFO et la DFP en monothérapie a été rapporté dans plusieurs études (Aydinok 2007, Pennell 2006a). Une diminution de 0,93 mg / g de poids sec avec la DFP (n = 27) et 1,54 mg / g de poids sec avec la DFO (n = 30) (Pennell 2006) ont été observées à 1 an. Une autre étude a rapporté des diminutions initiales dans les six mois avec les deux, DFP et DFO, mais la LIC était augmentée à la fin de l'essai (Ha 2006), ce qui est cohérent avec les observations antérieures (Olivieri 1998). Dans une comparaison randomisée de DFP et DFP + DFO sur un an, il n'y avait pas de diminution de LIC avec le DFP en monothérapie mais une diminution avec la combinaison thérapeutique ou dans le groupe de contrôle DFO (Aydinok 2007). Dans une étude prospective non randomisée utilisant du DFP, la LIC a augmenté avec le DFP de 28% à deux ans et de 68% à trois ans (Fisher, 2003). Dans une cohorte récente de patients pédiatriques, une diminution de la LIC a été observée chez les patients qui présentaient

une réponse biologique avec la réduction du taux de ferritine sérique et chez ceux avec une LIC de base plus élevée (Viprakasit 2013). Dans les études observationnelles où seules des biopsies simples ont été réalisées après plusieurs années de traitement par DFP, la LIC a été mesurée au-dessus de 15 mg / g de poids sec dans des proportions variables de patients, se situant entre 11% (Del Vecchio 2002), 18% (Töndury 1998) et 58% (Hoffbrand 1998). L'obtention d'une balance globale négative de fer (diminution de la LIC) avec des taux de transfusion standard en utilisant la DFP monothérapie est atteint pour environ 1/3 des patients recevant une dose 75 mg / kg (Fischer, 1998).

Effets sur le fer myocardique

L'effet de la DFP en monothérapie sur le fer myocardique a été rapporté dans des études randomisées. Une étude comparait une dose élevée de DFP (92 mg / kg / jour) avec le DFO 5-7 jours par semaine en s.c chez les patients avec une surcharge légère à modérée de fer myocardique ($mT2^*$ 8-20 ms). La dose réelle prescrite pour le DFO était de 43 mg / kg pour 5,7 jours / semaine (ou une dose quotidienne moyenne de 35 mg / kg / jour). L'augmentation de la $mT2^*$ de 13 ms à 16,5 ms dans le groupe DFP était supérieure à celle observée dans le groupe DFO, où on a observé une augmentation de 13,3 à 14,4 ms à 1 an (Pennell 2006b). Dans une autre étude randomisée sur un an du DFP et du DFO, aucun changement en terme de fer cardiaque estimé par l'IRM (rapport d'intensité du signal) n'a été signalé quelque soit le médicament. Mais des doses plus faibles de DFP (75 mg / kg / jour) ont été utilisées dans cette étude (Maggio, 2002). Dans une étude rétrospective, des valeurs plus élevées de $mT2^*$ ont été observées avec une techniques de coupes fines et avec une fonction globale systolique ventriculaire supérieure, chez les patients avec DFP en monothérapie (n = 42) par rapport à ceux sous monothérapie de DFO (n = 89) ou de DFX (n = 24), bien que les valeurs moyennes étaient dans la fourchette normale dans chaque monothérapie (Pepe 2011).

Effets sur la fonction cardiaque

Les effets de la DFP sur la fonction cardiaque ont été documentés chez les patients ayant une fonction de base normale (Pennell, 2006b, Maggio 2002), mais pas chez les patients ayant à l'inclusion une FEVG diminuée par rapport à la normale. Dans une étude randomisée composée de patients ayant une FEVG normale, la DFP administrée à des doses élevées (92 mg / kg) a augmenté la FEVG à un an (Pennell 2006b). Dans une autre étude randomisée ayant duré un an, aucune différence en terme de FEVG ou d'autres mesures de la fonction ventriculaire gauche n'a été observée avec des doses de DFP de 75 mg / kg / jour ou du DFO (Maggio 2002). Dans une nouvelle analyse rétrospective sur trois ans des patients inclus dans l'étude prospective ayant duré 1 an, les données de suivi ont montré que la monothérapie par DFP était associée à une augmentation significative de la FEVG chez les patients ayant une FEVG dans la norme au départ (Maggio 2012). Une autre étude rétrospective de 168 patients atteints de thalassémie majeure et une FEVG normale ont été suivis pendant au moins 5 ans tout en recevant une monothérapie avec le DFO ou le DFP. La FEVG a augmenté dans les deux groupes mais cette hausse était plus élevée dans le groupe DFP à 3 ans. Toutefois, le sous-groupe de patients avec une FEVG <55% au départ était plus important dans le bras DFO que dans le bras DFP (Filosa 2013).

Observance à la DFP

Une étude comparant l'observance avec le DFP et le DFO a trouvé des taux de 95% et 72% respectivement (Olivieri, 1990), tandis qu'une autre a montré des taux de 94% et 93%, respectivement (Pennell 2006b). Des niveaux similaires d'observance avec le DFP ont été observés dans d'autres populations (Viprakasit 2013). Comme avec d'autres chélateurs oraux, deux points importants doivent être pris en considération: (i) le respect de tout traitement tend à être plus élevé dans le cadre d'études cliniques que dans une utilisation de routine, et (ii) bien que l'observance du traitement par voie orale devrait être meilleure, l'importance de la surveillance constante et le soutien des patients comme cela est le cas lors de l'administration de DFO, ne devraient pas être négligés.

Preuves des effets bénéfiques à long terme de la monothérapie par DFP

Plusieurs études rétrospectives ont rapporté un avantage de survie sous DFP soit seul (Borgna-Pignatti 2006) soit associé au DFO (Telfer 2006) (voir ci-dessous), par rapport au DFO seul. Par exemple, dans une analyse de cohorte rétrospective de patients traités par DFP ou DFO, aucun décès n'a été signalé (n = 157) dans le bras DFP (n = 157), contre 10 chez les patients traités par DFO (Borgna-Pignatti 2006). D'autres études rétrospectives ou observationnelles ont tiré des conclusions sur les avantages potentiels de la DFP plus DFO basés sur des marqueurs autres que la survie, comme la FS, le T2* myocardique ou la FEVG (mais pas le fer hépatique) (Filosa 2013, Maggio 2012, Pepe 2011). Cependant, deux analyses systématiques des essais thérapeutiques n'ont pas trouvé de preuve claire d'avantages de survie d'un régime de chélateur en particulier (Fisher 2013b, Maggio 2011). L'analyse systématique de Cochrane a conclu : " les essais antérieurs de mesure de la surcharge en fer cardiaque indirectement par la mesure du signal en T2* par l'imagerie par résonance magnétique avaient suggéré que le DFP pouvait réduire la surcharge cardiaque en fer plus rapidement que le DFO. Toutefois, la méta-analyse des deux essais a montré une fraction d'éjection ventriculaire gauche nettement plus faible (au départ) chez les patients qui ont reçu du DFO seul par rapport à ceux qui ont reçu une combinaison de DFO avec DFP " (Fisher 2013b). Une autre analyse systématique a conclu " Il n'y a aucune preuve dans les essais cliniques randomisés d'une plus grande réduction des dommages d'organes cliniquement significatifs avec les différents régimes de chélation, bien que dans deux essais, la bithérapie par DFP et DFO a montré une plus grande amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche que le DFO utilisé seul " (voir ci-dessous). Ainsi, alors que des analyses rétrospectives sont en faveur d'un avantage de survie avec le DFP en monothérapie par rapport au DFO, cela n'a pas été confirmé par des méta-analyses

Effets indésirables de la DFP

Les effets indésirables du DFP ainsi que leurs surveillances et leurs prises en charge sont décrits dans l'annexe 2.

Indications de traitements recommandées pour le DFP

Selon la FDA, le Ferriprox[®] " est indiqué pour le traitement des patients atteints de surcharge en fer post-transfusionnelle secondaire à des syndromes de thalassémie quand la chélation actuelle est inadéquate " (FDA 2011). L'approbation de la FDA est «basée sur une réduction des taux de ferritine sérique. L'Agence de d'enregistrement du médicament européenne (EMA) a statué que le Ferriprox est indiqué pour le traitement de la surcharge en fer chez les patients atteints de thalassémie majeure lorsque le traitement par DFO est contre indiqué ou inadéquat ». En Thaïlande et de nombreux pays asiatiques, le DFP a été enregistré pour des indications similaires et est autorisé pour une utilisation à partir de l'âge de 6 ans.

Dose standard et fréquence de prise

La dose quotidienne de DFP est, après évaluation plus approfondie, de 75 mg / kg / jour, en trois doses. Dans l'UE, le médicament est autorisé pour des doses allant jusqu'à 100 mg / kg / jour, mais les études de pharmacovigilance à cette dose sont limitées. La dose standard de 75 mg / kg / jour administrée en trois prises distinctes est donc recommandée. L'étiquetage du médicament comprend des tableaux indiquant combien de comprimés et de demi-comprimés prendre pour un poids de patient allant de 20 à 90 kg. Chaque comprimé de 500 mg est sécable pour faciliter le fractionnement. Une solution buvable est également disponible pour un usage pédiatrique.

Escalade de dose avec le DFP

Les ajustements peuvent être effectués sur la base de la réponse du patient, mais ne doit jamais dépasser 33 mg trois fois par jour. Des doses de 100 mg / kg / jour ont été donnés dans au moins une étude prospective (Pennell, 2006), sans augmentation des effets secondaires rapportés. La relation de la dose avec l'équilibre du fer ou de la ferritine sérique n'a pas été

reportée dans une seule étude. La monothérapie à dose élevée avec DFP n'a pas encore été évaluée de manière prospective pour la sécurité et l'efficacité chez les patients dont la fonction cardiaque est anormale. Donc la combinaison avec DFP et le DFO (voir ci-dessous) ou la traitement intensif avec le DFO en perfusion de 24 heures devrait être recommandée pour ce groupe de patients.

Age de début

Il y a moins d'expérience sur l'innocuité et l'efficacité de DFP chez les enfants de moins de 6 ans que chez les adultes. Une étude ouverte prospective récente a examiné l'efficacité et la tolérance chez 73 patients pédiatriques (tranche d'âge 3-19 ans, Viprakasit 2013), ainsi qu'une autre étude similaire impliquant 100 enfants de 1 à 10 ans ayant reçu la forme galénique liquide de DFP n'ont trouvé des problèmes de tolérance spécifique (en plus que ce qui avait déjà été décrit chez l'adulte).

Utilisation de la vitamine C

L'effet de la vitamine C sur l'excrétion de fer avec le DFP n'est pas clair. L'ajout de la vitamine C est donc déconseillé.

Interactions, précautions et surveillance

Elles sont résumées dans l'annexe 1 et décrites dans l'annexe 2

Deferasirox (Exjade®, Asunra®; DFX)

Le déférasirox (DFX) a été développé en tant que monothérapie orale une fois par jour pour le traitement de la surcharge en fer post-transfusionnelle. Le médicament a été homologué en tant que monothérapie de première ligne pour la thalassémie majeure dans plus de 100 pays à travers le monde, bien que l'âge limite inférieur à lequel le DFX est qualifié comme traitement de première ligne diffère quelque peu entre la FDA et l'EMEA (voir annexe 1).

Caractéristiques chimiques et pharmacologiques

Le déférasirox est un chélateur du fer tridenté, absorbé par voie orale, avec deux molécules de liaison fixant chacune un atome de fer. Les propriétés chimiques et de pharmacologie sont résumées dans le tableau 5. La tablette est dispersible (et non dissoute) dans l'eau ou le jus de pomme à l'aide d'un agitateur non métallique et doit être bue une fois par jour, de préférence avant un repas. Le médicament est rapidement absorbé, atteignant des concentrations maximales de 80 µm à 20 mg / kg et la longue demi-vie de ce médicament sans fer permet des concentrations minimales d'environ 20 µm, fournissant une protection de 24 heures envers le fer labile plasmatique (Nisbet-Brown 2003, Galanello 2003), avec environ 90% sous la forme de médicament libre et 10% sous forme de complexes de fer (Waldmeier 2010). La lipo-solubilité permet son entrée dans les cellules, y compris les cardiomyocytes. La majorité du médicament est excrétée dans les selles, et il est principalement métabolisé en un acyl-glucuronide qui conserve sa capacité à lier le fer (Waldmeier 2010). Les études métaboliques de bilan du fer montrent que le fer peut être excrété presque entièrement dans les fèces, avec moins de 0,1% du médicament éliminé dans l'urine (Nisbet-Brown 2003). La principale voie du métabolisme du DFX est la glucuronidation en métabolites, l'acyl-glycuronide et le 2-O-glucuronide. Le métabolisme oxydatif par les enzymes du cytochrome 450 est mineur (10% de la dose) (Waldmeier, 2010). L'efficacité de la chélation est de 28% sur une large gamme de doses et de niveaux de surcharge en fer

Preuves de l'efficacité du DFX

Effets dose sur la ferritine sérique

Un effet dose-dépendant sur la ferritine sérique a été observé dans plusieurs études (Porter 2008, Cappellini 2006, Piga 2006). Une étude prospective randomisée comparant les effets du DFX chez 296 patients atteints de thalassémie majeure versus 290 patients sous DFO, a

montré que 20 mg / kg par jour stabilise la ferritinémie vers 2000 μ g / L et qu'à 30 mg / kg, la ferritinémie diminue d'une moyenne de 1249 μ g / L sur un an (Cappellini 2006). L'analyse à long terme des tendances de la ferritine montrent que la proportion de patients avec des valeurs de ferritine <1000 ng / L et moins de 2500 μ g / L diminue progressivement avec le temps. À 4-5 ans de suivi de 371 patients, la médiane de FS était tombée à <1500 μ g / L (Cappellini 2011) et l'augmentation de la dose moyenne d'une valeur initiale de <20 mg / kg à 25 mg / kg a été associée à une baisse significative des taux de ferritine sérique. Globalement, 73% des patients ont atteint des niveaux de ferritine sérique \leq 2500 μ g / L et 41% des patients ont obtenus des niveaux de ferritine sérique \leq 1000 μ g / L, comparativement à 64% et 12% au départ, respectivement. Une étude prospective à grande échelle (EPIC) a examiné l'interaction entre la dose et la réponse sur la FS. C'est une étude à grande échelle ayant inclus 1744 anémies transfusion dépendantes, dont 1115 secondaires à une TM (Cappellini 2010). La dose initiale de déférasirox était de 20 mg / kg / jour pour les patients recevant 2-4 CG de globules rouges / mois, et 10 ou 30 mg / kg / jour pour les patients recevant des transfusions plus ou moins fréquentes. Les adaptations de dose ont été faites sur la base des tendances de ferritine à 3 mois d'intervalle. Une baisse globale bien que modeste de la ferritine a été vue à 1 an. Dans une sous-étude (analyse préliminaire ?) récente, la plus forte baisse de FS-1496 μ g / L / an a été noté chez les patients ayant le plus haut niveau de FS de base (médiane de base de FS à 6230 μ g / L) (Porter 2013a). Ces patients ont été traités avec du DFX à forte dose (35 à 40 mg / kg / jour), qui est donc la dose maintenant recommandée pour les patients lourdement surchargés en fer.

Effet dose sur le fer hépatique et la balance du fer

Les études de l'équilibre métabolique du fer ont montré une excrétion moyenne de fer de 0,13, 0,34 et 0,56 mg / kg / j à des doses de DFX de 10, 20 et 40 mg / kg / j, respectivement, prédisant un équilibre ou une balance de fer négative à des doses quotidiennes de 20 mg et plus (Nisbet-Brown, 2003). Dans une étude à plus long terme randomisée prospective chez 586 patients atteints de thalassémie âgés de 2 à 53 ans (avec la moitié des patients <16 ans), l'équilibre du fer avec DFX (n = 290) évalué par l'évaluation régulière de la LIC, a été obtenu à 20 mg / kg / jour, avec une moyenne de LIC restant stable pendant un an (Cappellini 2006). Une balance de fer négative a été atteinte à 30 mg / kg / jour, avec une diminution moyenne de la LIC de 8.9 mg / g de poids sec (équivalent à une diminution de fer dans l'organisme de 94 mg / kg de poids corporel) sur un an. Ce sont des tendances moyennes et une analyse plus approfondie montre que le taux de transfusion sanguine influe sur la réponse au traitement (Cohen 2008) (tableau 8). Cela montre que la balance négative du fer sur 1 an (taux de réponse) est augmentée quand les doses augmentent, et que le taux de réponse est inférieur quand le soutien transfusionnel est élevé, ce qui exigent donc des doses plus élevées.

Tableau 8. % de répondeurs (% de balance de fer négative) en fonction de la dose et du soutien transfusionnel. Adapté de (Cohen 2008).

Dose (mg/kg)	Taux de transfusion bas <0.3 mg/kg/day	Taux de transfusion intermédiaire 0.3-0.5 mg/kg/	Taux de transfusion élevé>0.5 mg/
10	29	14	0
20	76	55	47
30	96	83	82

À 4-5 ans de suivi, le pourcentage de patients ayant des valeurs de LIC <7 mg / g de poids sec sur biopsie a augmenté de 22% au départ à 44% (Cappellini 2011). Une réduction plus modérée des LIC survient chez les enfants âgés de moins de six ans, et cela malgré l'administration d'une dose moyenne de 21,9 mg / kg dans ce sous-groupe. Cependant, ces patients avaient un l'apport moyen en fer transfusionnel le plus élevé. Dans une récente analyse de l'IRM hépatique de 374 patients inscrits à l'étude EPIC (Porter de 2013a), la réponse au DFX a été analysée en fonction des niveaux de surcharge en fer de base. Chez les patients avec une LIC de base élevée de 27,5 mg / g de poids sec, la LIC a diminué de 6,9 mg / g de poids sec à un an avec des doses de DFX de 25-35 mg / kg / jour. Chez les patients avec un LIC de 32 mg / g de poids sec, la diminution était de 7,3 mg / g de poids sec avec des doses de 35-40 mg / kg / jour, respectivement. Ainsi, à condition que des doses adéquates soient données, il y a une bonne réponse au DFX dans toutes les gammes de valeurs de référence de LIC (Porter de 2013a).

Balance du fer et sécurité chez l'enfant

Le DFX a été le premier chélateur à être officiellement évalué chez des jeunes enfants âgés de 2 ans. Environ 50% des patients des 703 patients inclus dans 5 études cliniques étaient des enfants <16 ans. Le médicament semble être bien toléré chez les enfants ainsi que chez les adultes. Surtout, il n'y a pas d'effets négatifs sur la croissance ou le développement du squelette observés à une dose de 10 ou 20 mg / kg / jour (Piga 1988). Dans une autre étude observationnelle d'enfants naïfs de toute chélation et dépendants des transfusions (âgés <5 ans) avec une FS > 1000 ug / L au départ, le DFX ou le DFO ont été prescrits pour maintenir des niveaux de ferritine sérique entre 500 et 1000 ug / L. Avec un suivi médian de 2,3 ans pour le DFX (n = 71) et de 2,8 ans pour le DFO (n = 40), le DFX a démontré qu'il était bien toléré et au moins aussi efficace que le DFO pour maintenir des niveaux de ferritine sérique de sécurité et une progression de la croissance normale (Aydinok 2012b).

Effet sur la T2* du myocarde

L'amélioration de la mT2* a été signalée pour la première fois dans une analyse rétrospective des effets sur la T2* myocardique après 1 et 2 ans (Porter 2010, Porter 2005a). Les données prospectives ont démontré l'efficacité du DFX dans l'amélioration du T2* myocardique sur une plage de mT2* de 5-20 ms, avec 41% de patients ayant une surcharge en fer sévère myocardique <10 ms au départ (Pennell, 2010). Dans une étude prospective, 114 patients ayant une moyenne haute de LIC de référence (moyenne 28 mg / g de poids sec) ont été traités avec du DFX au maximum 3 ans (Pennell 2012) ont reçu des doses réelles moyennes de 33, 35 et 34 mg / kg / jour au cours de la 1ère, 2ème et 3ème année, respectivement. Des doses moyennes plus élevées de 37 mg / kg par jour ont été reçues par les patients ayant à l'inclusion un T2* entre 5 et <10 ms, par rapport à ceux entre 10 et 20 ms (32 mg / kg par jour). Sur les 114 patients initialement inscrits, 101 ont continué en 2ème année, 86 ont eu un traitement complet de deux années et 71 ont terminé une troisième année. Il y a eu des améliorations significatives d'année en année du mT2*; à partir de 12,0 ms au départ à 17,1 ms à 3 ans, correspondant à une diminution de la concentration du fer cardiaque (de 2,43 mg / g de poids sec au départ, à 1,80 mg / g de poids sec). Après trois ans, 68% des patients ayant à l'inclusion un T2* entre 10 et <20 ms ont bénéficié d'une normalisation du T2*, et 50% des patients ayant à l'inclusion un T2* > 5 à <10 ms de base l'ont amélioré entre 10 et 20 ms. Il n'y a pas eu de variation significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche pendant les trois ans et aucun décès ne sont survenus. La tolérance était similaire à d'autres études du DFX chez les TM avec des doses allant jusqu'à 40 mg / kg / jour.

Dans une étude randomisée prospective menée sur une année (CORDELIA), 197 patients ayant un T2* de 6-20 ms et aucun signe de dysfonctionnement cardiaque ont été randomisés pour DFX (dose cible de 40 mg / kg / jour) ou DFO sous-cutané (50-60 mg / kg / jour pendant 5-7 jours / semaine) (Pennell 2014). La LIC de base était élevée dans le groupe traité par DFX (moyenne de 29,8 mg / g de poids sec) et par DFO (30,3 mg / g de poids sec), avec 73% des patients ayant une LIC de base > 15 mg / g de poids sec. La moyenne géométrique (Gmean) T2*

myocardique s'améliorait avec le DFX de 11,2 ms au départ à 12,6 ms à 1 an (rapport Gmeans 1,12) et avec le DFO (11,6 ms à 12,3 ms, rapport Gmeans 1,07). Cette étude a établi la non-infériorité du DFX vs DFO pour l'élimination du fer cardiaque dans cette population de patients. La FEVG est restée stable dans les deux bras et la fréquence des événements indésirables liés aux médicaments était comparable entre DFX (35,4%) et le DFO (30,8%). Prises ensemble, ces études montrent que le DFX est un traitement efficace pour les patients atteints de surcharge en fer myocardique avec un mT2* entre 5 et 20 ms. Il démontre également la réponse chez les patients avec des niveaux élevés de base de mT2* (5-10 ms), tout comme ceux qui ont des niveaux élevés de base de LIC ou de FS. Comme avec d'autres régimes de chélation, des niveaux élevés de fer cardiaque de base (<10 ms) prennent généralement plusieurs années pour disparaître, mais le risque de développer une insuffisance cardiaque durant cette période apparaît très faible (voir ci-dessous), à condition que le traitement soit surveillé.

Effets sur la fonction cardiaque

Dans ces études, même si les valeurs de mT2* au départ étaient aussi basses que 5-6 ms et même si la proportion de patients avec un mT2* <10 ms était significative (de 17,2 à 33%), la FEVG est restée stable, et il n'y a eu ni décès, ni épisodes d'insuffisance cardiaque symptomatique observé. Un seul cas de fibrillation auriculaire et un cas de cardiomyopathie ont été rapportés. Selon les analyses de risque d'insuffisance cardiaque dans d'autres cohortes de TM, il avait été prévu un risque substantiel de développer une insuffisance cardiaque, avec un risque relatif 160 fois plus élevé pour les patients avec un T2* <10 ms (Kirk, 2009a). La stabilité de la FEVG et l'absence d'insuffisance cardiaque dans ce groupe à risque élevé de patients suggère que le DFX est une prophylaxie efficace de l'insuffisance cardiaque, même chez les patients ayant des valeurs de T2* entre 5 et 10 ms. Cela peut être lié à durée de protection de 24h contre le fer labile qui résulte de la longue demi-vie plasmatique du DFX (Daar 2009). Le déférasirox n'a pas été évalué dans des essais officiels chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique ou ayant une FEVG <56%, donc actuellement, d'autres options de chélation sont recommandés pour ces patients.

Preuves des bénéfices à long terme du DFX

Plus de 5900 patients ont été inclus dans des essais prospectifs, mais ceux-ci, à quelques exceptions près, ont généralement été conçus pour une évaluation à court terme. Jusqu'à 5 ans de suivi ont été reportés dans une étude clinique prospective à partir des études initiales d'inscription, qui fournit des informations utiles sur les risques et les avantages de ce traitement (Cappellini 2011). Les autres données prospectives de patients présentant un T2* myocardique entre 5 et 20 ms et des niveaux élevés de fer hépatique, mais sans complications, permet de mieux comprendre les comorbidités et la mortalité chez les sujets à haut risque. La stabilité de la fonction ventriculaire gauche, l'absence de progression de l'insuffisance cardiaque et l'absence de tout décès sont des caractéristiques notables de l'étude prospective EPIC menée sur 3 ans et les études cardiologiques CORDELIA sur 1 à 2 ans, malgré l'inclusion de patients à haut risque de décompensation cardiaque, avec un mT2* aussi bas que 5 ms (Pennell 2012) ou 6 ms (Pennell 2014).

Avantages et impact sur la qualité de vie

La commodité de prise et la qualité de vie sous DFX, comme avec d'autres régimes de chélation orale, devraient avoir une incidence sur l'observance et donc la survie. Ces effets sont en général plus importants au sein des études cliniques formelles, où le respect de la prise est généralement meilleure que dans l'utilisation clinique de routine. Les études comparant la satisfaction et la commodité du DFX vs DFO dans la TM montrent une préférence significative et soutenue pour le DFX (Cappellini 2007). Dans une comparaison randomisée, la rupture thérapeutique chez les patients traités par DFX était de 6% à un an, comparativement à 4% avec le DFO (Cappellini 2006). Comparativement on note un taux de décrochage de 15% à un an avec le DFP mais ce ne sont pas des populations croisées (Cohen, 2000). Dans l'étude de grande échelle EPIC, les patients ont rapporté une meilleure qualité de vie (estimée par les scores

SF36) et une plus grande observance au traitement chélateur par rapport aux valeurs de base avant de débiter le DFX (Porter 2012).

Régimes de traitement avec DFX recommandés

Dose standard recommandée

Le Déférasirox est pris par voie orale en suspension dans de l'eau une fois par jour, et de préférence avant un repas. Une dose initiale de 20 mg / kg est recommandée pour les patients atteints de thalassémie majeure qui ont eu 10-20 épisodes de transfusion et reçoivent actuellement une transfusion standard à un taux de 0,3-0,5 mg de fer / kg / jour. Chez les patients chez qui il y a un taux plus élevé d'apport en fer de la transfusion (> 0,5 mg / kg / jour), ou chez les patients avec des niveaux élevés pré-existants de surcharge en fer, où une diminution de la surcharge en fer est cliniquement souhaitable, 30 mg / kg / jour est recommandée. Pour les patients avec un taux de chargement en fer faible (<0,3 mg / kg / jour), une dose de 10-15 mg / kg peut être suffisante pour contrôler la surcharge en fer.

Age de début

La détermination de l'âge de début diffère dans les pays selon qu'ils suivent la licence américaine ou qu'ils adhèrent à des licences de l'UE (Annexe 1). Cependant, sur la base des études randomisées prospectives du DFX chez les enfants aussi jeunes que deux ans, certaines recommandations peuvent être faites. Une chute de la LIC a été vue dans tous les groupes d'âge analysés, sans effets indésirables liés à l'âge. En particulier, aucun des effets négatifs sur la croissance, le développement sexuel ou des os n'ont été observés (Piga 2006). Le DFX semble également être acceptable pour les enfants à ce jeune âge. Sur la base des connaissances actuelles, les critères pour le traitement de départ (taux de ferritine, l'âge, le nombre de transfusions) sont similaires à ceux du DFO. Toutefois, un objectif de 500- 1000 ug / L semble réalisable avec DFX sans problèmes de toxicité supplémentaires, à condition que les doses soient ajustées vers le bas quand les valeurs de FS tombent vers 500 ug / L.

Traitement de rattrapage pour obtenir une balance de fer négative

Lorsque fer s'est accumulé dans l'organisme à des niveaux élevés (voir la surveillance), il est nécessaire d'obtenir une balance de fer négative. La proportion de patients en balance négative à une dose de DFX donnée est partiellement dépendante de l'importance de l'apport en fer (voir ci-dessus). Des doses allant jusqu'à 40 mg / kg / jour sont recommandées pour les patients ayant des valeurs de LIC ou de FS importantes et ces doses ont maintenant obtenus leur enregistrement (Porter 2013a). La division de la dose quotidienne en deux prises a été utilisée chez certains patients qui ne parviennent pas à atteindre une balance de fer négative malgré des doses élevées (Pongtanakul 2013). Certains patients ont pris le DFX après plutôt qu'avant le repas, avec apparemment une efficacité améliorée. Ceci est cohérent avec les effets connus de la nourriture sur l'absorption gastro-intestinale (Galanello 2008).

Traitement de rattrapage pour les patients ayant une surcharge en fer myocardique moyenne à modérée (5-20ms)

Sur la base d'études prospectives, ces patients peuvent être traités avec succès par DFX qui entraîne la préservation et la stabilisation de la fonction ventriculaire gauche. Des doses allant jusqu'à 40 mg / kg ont été utilisés et sont recommandées chez les patients avec des niveaux très élevés de fer hépatique ou de ferritine sérique.

Traitement de rattrapage chez les patients ayant une surcharge myocardique sévère (< 6 ms)

Des études cliniques prospectives avec une monothérapie par DFX ont été limitées aux patients avec des valeurs de mT2* ≥ 6ms. Pour les patients avec un mT2 * < 6 ms, d'autres régimes de chélation sont recommandés

Traitement d'urgence pour les patients ayant une FEVG réduite ou des symptômes d'insuffisance cardiaque

Le DFX n'a pas été officiellement évalué dans des essais prospectifs pour ces patients et il n'est donc pas recommandé.

Autres indications et contre-indications

Le DFX est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une dysfonction rénale significative (voir ci-dessous). La prudence est recommandée chez les patients présentant une maladie hépatique avancée et ou des signes de décompensation hépatique.

Effets indésirables du DFX

Les effets indésirables du DFX, leurs suivis et leurs gestions sont décrits dans l'Annexe 2.

Combinaisons thérapeutiques

Concept et pharmacologie des combinaisons thérapeutiques

Le terme « combinaison thérapeutique » a été utilisé pour couvrir une variété d'approches pour améliorer les résultats si la monothérapie se révèle insuffisante. En principe, les deux agents chélateurs peuvent être administrés en même temps (simultanément), ou l'un après l'autre (séquentiellement). Une « vraie » combinaison, où les deux chélateurs sont présents dans le sang en même temps, a été utilisée relativement rarement comparativement au régime séquentiel. Les chercheurs ont utilisé le terme de « thérapie alternative » pour décrire l'utilisation de deux médicaments administrés tous les deux jours, en réservant le terme « traitement séquentiel » pour le DFO qui est donné la nuit alors que le DFP est pris dans la journée. Dans la pratique, les régimes peuvent impliquer à la fois une composante de thérapie « séquentielle » et « alternative » comme lorsque le DFO est donné trois fois par semaine (1 nuit/2) et le DFP tous les jours. Les régimes les plus couramment utilisés ont tendance à associer le DFP tous les jours à des doses standard, avec du DFO à une fréquence et un dosage variables. Plus récemment, des combinaisons de DFX avec le DFO, ou DFX avec DFP ont été évaluées. Dans ce cas, les deux médicaments peuvent être présents dans le plasma ou au niveau intracellulaire pour au moins une partie du temps en raison de la demi-vie du DFX et de sa présence prolongée dans le plasma - jusqu'à 24 heures.

La pharmacologie et les mécanismes d'action des chélateurs à combiner dépend du fait que les médicaments soient présents dans le plasma ou dans les cellules en même temps ou pas. En donnant le DFO dans la nuit et le DFP le jour, 24 heures d'exposition vis à vis de la chélation du fer peuvent être atteints (exposition similaire à celle obtenue avec 24 heures de DFO en perfusion, ou DFX une fois par jour). Ceci présente l'avantage théorique d'une protection de 24 heures contre le fer labile (redox actif) (Cabantchik 2005). Si les médicaments sont administrés en même temps (simultanément), ils peuvent interagir dans un processus qui implique la « navette » de fer, ce qui peut conduire à la chélation supplémentaire de fer à partir des cellules ou du NTBI plasmatique (Evans, 2010) et ainsi améliorer l'efficacité de chélation du fer. D'autre part, il y a aussi la possibilité de chélation de métalloenzymes, conduisant à une augmentation de la toxicité du traitement, mais cela n'a pas été un problème en pratique clinique. L'utilisation de DFX, qui est présent 24 heures /jour dans le plasma, en association avec le DFO par perfusion intermittente fournit 24h chélation, avec des baisses de LPI (labile plasma iron) et de NTBI (Lal 2013). L'exposition simultanée à deux chélateurs peut également entraîner la suppression synergique du fer cellulaire. Cela a été démontré dans un système de culture cellulaire avec des combinaisons des trois chélateurs (Vlachodimitropoulou 2013).

Combinaison de DFO et DFP

Les combinaisons de ces chélateurs a été étudié plus largement que d'autres combinaisons de chélateurs jusqu'ici. Une variété de régimes impliquant des combinaisons de DFP et le DFO

ont été utilisés, soit dans le cadre d'un essai formel ou sur une base ad hoc, généralement lorsque la monothérapie avec le DFO ou DFP n'a pas réussi à contrôler la surcharge en fer ou de ses effets. Celles-ci ont été détaillées ailleurs (Porter et Hershko 2012). Voici quelques-unes des principales études fournissant des preuves utiles sont décrits.

Preuve de l'efficacité des régimes combinés

- Effets de l'utilisation séquentielle sur la ferritine sérique

Une étude (Mourad 2003) a constaté une diminution similaire de la FS en utilisant cinq jours de DFO en monothérapie (n = 11) à celle obtenue avec deux nuits de DFO et sept jours de DFP à 75 mg / kg (n = 14). Une autre étude randomisée chez 30 patients avec trois traitements différents (Gomber 2004) ont constaté que la diminution de la FS était plus grande avec cinq nuits du DFO, mais pas significativement différent de celui obtenu avec un traitement combiné de DFO deux nuits par semaine, plus DFP sept jours une semaine. Une autre étude randomisée portant sur 60 patients recevant un traitement «alternatif» (Galanello 2006) n'a trouvé aucune différence en terme de FS entre les patients randomisés dans le groupe traitement combiné (deux jours DFO à 33 mg / kg + sept jours DFP à 75 mg / kg), et le groupe DFO cinq soirs par semaine à 33 mg / kg. Dans une autre étude randomisée de Turquie (Aydinok 2007), la FS diminuait plus avec un traitement combiné qu'avec une monothérapie par DFP mais était similaire à la monothérapie par DFO. Dans une étude randomisée de 65 patients (Tanner, 2007), la ferritinémie diminuait plus avec un traitement combiné (DFO cinq jours par semaine, plus DFP sept jours par semaine) qu'avec une monothérapie standard par DFO (40 mg / kg cinq fois par semaine). A 5 ans de suivi, un essai clinique randomisé (Maggio 2009) a également montré une plus grande réduction de FS avec le traitement séquentiel par DFP (75 mg / kg / jour 4 jours / semaine) –et DFO (50 mg / kg / jour 3 jours / semaine) par rapport au DFP seul, avec des effets indésirables et un coût comparables. Cependant, la survie des deux groupes n'était pas significativement différente. Prises ensemble, ces études montrent que les taux de ferritine sérique peuvent être contrôlés avec une fréquence relativement faible de DFO (deux fois par semaine) lorsqu'il est combiné avec du DFP à des doses standards (75 mg / kg / jour).

- Effets de l'utilisation séquentielle sur le fer hépatique

Un régime alternatif avec DFP+DFO a été comparé à une monothérapie DFO et une LIC de base <7 mg / g de poids sec a été maintenue en moyenne dans les deux bras de l'étude (Galanello 2006). Une autre étude prospective randomisée a trouvé une réduction de la LIC soit avec la monothérapie par DFO soit avec la combinaison par DFP + DFO (2 fois par semaine), mais pas avec la monothérapie par DFP à 75 mg / kg / jour (Aydinok 2007). Dans une autre étude comparant les changements de LIC en utilisant DFP + DFO ou une monothérapie de DFO (5 fois par semaine), on notait une plus grande amélioration au niveau du T2* hépatique (comme mesure de substitution de la LIC) a été vu avec la combinaison thérapeutique qu'avec le DFO seul (Tanner 2007).

Dans une autre étude randomisée chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui ont reçu du DFO avec ou sans DFP, il y avait une diminution de la LIC et de la ferritine dans le bras du traitement combiné, mais pas avec la monothérapie (Porter 2013b). Ces études ne donnent pas de résultats définitifs du fait des effets similaires de la stratégie combinée sur la LIC par rapport aux autres schémas, même si elles sont en faveur de la combinaison thérapeutique comme étant plus efficace que la monothérapie par DFP. L'efficacité relative de la combinaison par rapport à la monothérapie de DFO dépend très probablement du dosage et de la fréquence du DFO utilisée dans les différents régimes.

- Effets sur la fonction cardiaque et le T2*

Dans une étude contrôlée randomisée de 65 patients sans insuffisance cardiaque mais avec

une surcharge martiale cardiaque modérée ($T2^*$ 8-20 ms) et une FEVG dans les normes, les changements du $T2^*$ myocardique avec la combinaison DFP (à 75 mg / kg sept jours par semaine) et DFO (cinq jours par semaine) ont été comparés avec des patients sous traitement par DFO standard cinq fois par semaine (Tanner, 2007). L'étude a montré que la FEVG augmentait d'environ 2,5% dans le bras de l'association DFP/DFO et de 0,5% dans le bras monothérapie par DFO. Une amélioration du $T2^*$ myocardique a été observée avec les deux traitements, mais était plus importante dans le bras du traitement combiné. Pour les patients à haut risque ayant une diminution de la FEVG ou souffrant d'une maladie cardiaque symptomatique, une étude prospective randomisée a montré une amélioration significative de la FEVG et du $T2^*$ chez les patients recevant soit une intensification par DFO ou une intensification associant DFO/DFP (Porter 2013b). Aucune différence statistique entre les deux bras de l'étude n'a été constatée à l'égard de ces variables, mais un nombre d'études plus important serait nécessaire pour montrer une différence de 5% en terme de FEVG. Des études observationnelles ont également signalées des modifications de la fonction cardiaque avec le traitement combiné. Chez 79 patients ayant une $FS > 3000 \mu\text{g} / \text{L}$ traités avec une combinaison variable de DFO, plus DFP à 75 mg / kg sept jours par semaine pendant 12 à 57 mois, il a été observé une augmentation de la FEVG à l'échocardiographie (Origa 2005). Dans une étude observationnelle de 42 patients avec utilisation séquentielle de traitement sur trois à quatre ans (DFP 75 mg / kg / jour, plus DFO deux à six jours par semaine), la fraction de raccourcissement ventriculaire gauche était améliorée (Kattamis 2006). Dans une autre étude multicentrique observationnelle, les modifications de $mT2^*$ et de la FEVG ont été examinées chez les patients qui recevaient une combinaison de DFO + DFP (N = 51), DFP (N = 39) ou le DFO (N = 74) en monothérapie (Pepe 2013). La proportion de patients qui a maintenu une valeur de $T2^*$ cardiaque normale était comparable entre DFP et le DFO en comparaison avec les deux groupes en monothérapie. L'augmentation de la $mT2^*$ était supérieure chez les patients sous DFO + DFP ou DFP qu'avec une monothérapie par DFO, mais ne différait pas entre le DFO + DFP et le DFP. La combinaison thérapeutique ne montrait pas un effet supplémentaire sur la fonction cardiaque par rapport au DFP seul. La monothérapie avec DFX est habituellement efficace et améliore le $T2^*$ pour différents niveaux de LIC (Pennell 2012). Les effets du DFX sur le $T2^*$ n'a pas été comparé directement avec le DFP soit seul, soit en combinaison avec le DFO. Si l'impératif est d'avoir une amélioration aussi rapidement que possible (par exemple dans la préparation de la grossesse ou avant la greffe de moelle osseuse), des doses élevées de DFP en monothérapie ($> 90 \text{ mg} / \text{kg}$) ou des doses régulières de DFP en combinaison avec des doses standards de DFO (5 jours/semaine) doivent être utilisés, car la combinaison de la DFP et du DFO peuvent entraîner une diminution plus rapide de la surcharge cardiaque en fer et des augmentations de la FEVG, ce qui n'a pas été observé avec d'autres régimes de chélation.

- Effets à long terme sur la survie

Plusieurs analyses rétrospectives ont rapporté un bénéfice en terme de survie par rapport au DFO seul. Dans une analyse à Chypre, de 544 patients atteints de β -thalassémie traités entre 1980 et 2004, 304 patients ont basculé vers la chélation combinée à partir de 1999 dans le cadre de leur traitement régulier. Les auteurs ont constaté une dégradation du taux de survie à Chypre jusqu'en 2000, suivie d'une amélioration conséquente qu'ils ont attribué au passage à la stratégie combinée (Telfer 2009, Telfer 2006). 75 patients ont arrêté la combinaison thérapeutique, à cause d'une agranulocytose (5%), d'une neutropénie récurrente (2,9%), de troubles gastro-intestinaux (5,6%), d'arthralgie (1,6%), de réactions allergiques (0,7%), de gain de poids (0,7%), d'anomalies hépatiques (élévation des transaminases) (0,3%), de la non-observance au DFO (3,3%), de la grossesse (2,6%), et d'autres raisons (2%). Certains auteurs ont obtenu des taux très bas de ferritine sérique en utilisant une approche «souple» de la combinaison thérapeutique sans effets secondaires rapportés, bien que les raisons pour prescrire un traitement combiné ne soient pas claires (Farmaki 2010). Des essais contrôlés démontrant l'amélioration soit des symptômes liés

à la maladie, soit de la fonction des organes, ou une survie accrue manquent cependant. La méta-analyse ne retrouvait aucune variation statistiquement significative du signal T2* pendant le traitement associé ou séquentiel par rapport à la monothérapie (p = 0,46 et p = 0,14, respectivement) (Maggio 2011). Cette analyse a trouvé une amélioration de la fraction d'éjection lors de traitement combiné ou séquentielle par rapport à la monothérapie (p = 0,01 et p = 0,00001, respectivement). Cependant, « ces résultats ne concluent pas en faveur pour un traitement de chélation spécifique. La littérature révèle des risques biais, et en conséquence des essais supplémentaires, plus importants et plus longs, sont nécessaires » (Maggio 2011).

- **Sécurité du traitement combiné MPO + DFP**

Des données formelles de sécurité sur le traitement combiné sont limitées. Les effets secondaires décrits ci-dessus sont largement compatibles avec les effets connus des agents chélateurs individuels, à l'exception possible d'un syndrome cérébelleux dans un seul cas. La tolérance des combinaisons simultanées peut différer de l'utilisation séquentielle, mais cela n'a pas été étudié.

- **Conclusions et régimes de traitement possibles**

Les combinaisons de ces deux médicaments sont utiles, surtout quand différents régimes de monothérapie ont échoué pour contrôler soit le fer hépatique et/ou cardiaque. Ceci est le plus souvent une conséquence des différences pharmacologiques avec le DFP, ou en raison de la mauvaise observance au DFO. En général, si un patient ne va pas bien avec la monothérapie par DFP, le traitement combiné offre une option supplémentaire pour améliorer l'équilibre du fer. Pour les patients qui ne vont pas bien sous monothérapie de DFO pour des raisons d'observance, où quand l'intensification de la dose a échoué, le traitement combiné est utilisé comme un moyen de diminuer la fréquence à laquelle le DFO doit être administré pour contrôler la FS et l'équilibre du fer. Pour les patients ayant des niveaux très élevés de fer cardiaque ou une dysfonction cardiaque sans insuffisance cardiaque franche, un traitement par DFO sur 24h et quotidienne par DFP doivent être fortement considérés.

Combinaison de DFX et DFO

L'expérience avec cette combinaison est relativement limitée par rapport aux régimes précédents. Deux études prospectives ont évalué cette combinaison. Dans la première, 22 patients ont été étudiés sur 12 mois avec du DFX à 20-30 mg / kg par jour en plus du DFO à 35-50 mg / kg sur 3-7 jours / semaine. La médiane de LIC diminuait de 31% et la ferritine médiane de 24%. L'ensemble des 6 sujets ayant un fer cardiaque élevé ont montré des améliorations de l'IRM en terme de signal T2 *. Les deux paramètres NTBI et LPI ont également nettement diminué. La tolérance était cohérente avec celle observée précédemment avec des traitements individuels (Lal 2013). Une plus grande étude prospective a examiné 60 patients avec une surcharge hépatique et cardiaque sévère (T2 cardiaque * 5-10 ms). Ces patients ont reçu du DFX 20-40 mg / kg / j 7 jours par semaine, plus le DFO 40 mg / kg / j, 5 jours par sem pour ≥8 h / j (Aydinok 2013). Les résultats à 2 ans montrent une réduction de 44% de la FS et de 52% en terme de LIC, et une augmentation du T2 * cardiaque de 33% (Aydinok 2014). L'amélioration de la mT2 * était plus grande chez les patients ayant à l'inclusion une LIC <30 que ceux > 30 mg / g de poids sec. La FEVG est restée stable au cours de l'étude. La tolérance était cohérente avec celle observée avec les régimes de monothérapie.

Combinaison de DFX et DFP

L'expérience avec la combinaison de ces deux médicaments est actuellement encore plus limitée. Un seul cas clinique dans la littérature suggère que c'est un régime efficace (Voskaridou 2011). Une étude a rapporté cette utilisation combinée chez 16 patients pour une période maximale de 2 ans avec diminution de la charge totale de fer de l'organisme évaluée selon les estimations de taux de ferritine sérique, de LIC et du T2* à l'IRM (Farmaki 2010). L'incidence

des événements indésirables était mineure comparée à la toxicité associée à la monothérapie de chaque médicament. Aucune nouvelle apparition de complications liées à la surcharge en fer n'a été mise en évidence, avec inversion de la dysfonction cardiaque chez 2 patients sur 4 et une augmentation significative de la FEVG moyenne. Plus récemment, les résultats préliminaires d'un essai randomisé de plus grande envergure ont été présentés en comparant cette combinaison avec la monothérapie par DFP (Elalfy 2013). Chez 96 patients en Egypte, deux régimes combinés ont été comparés sur 1 an: DFP 75 mg / kg en deux doses fractionnées a été donné dans les deux régimes et combinés avec soit DFX 20 mg / kg une fois par jour, ou la nuit du DFO à 40 mg / kg (la fréquence du MPO est pas indiqué dans le résumé). Les paramètres tels que la FS, LIC, et mT2 * se sont nettement améliorés dans les deux groupes et aucun effet indésirable grave n'a été signalé au cours de l'étude dans les deux groupes de traitement. Les auteurs ont rapporté une amélioration de la qualité de la vie dans un plus grand nombre de patients dans le bras contenant DFX, que ceux traités avec le DFO. Ces résultats sont encourageants, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier la tolérance de ce traitement, et pour déterminer comment il pourrait être utilisé plus efficacement et en toute sécurité. Les doses optimales et la fréquence d'administration de chaque médicament doivent également être déterminées, avec des variations possibles en fonction du degré de surcharge en fer ou cardiaque globale.

Quel régime de chélation, quand et combien?

Stratégie Thérapeutique standard pour obtenir un équilibre de la balance du fer

L'octroi des licences individuelles de chaque chélateur, spécifiées dans chaque pays où le traitement est prescrit devrait être utilisé comme un guide initial sur le moment où commencer le traitement et à quelle dose (voir l'annexe 1). Les doses standards de premières lignes sont discutées en détail ci-dessus, et dépendent en partie de la vitesse d'apport en fer associé à la transfusion. Débuter la chélation avant que la surcharge s'installe, ou que des dommages irréversibles existent est essentielle au succès. Avec le DFO, la chélation était souvent maintenue jusqu'à ce que la ferritine sérique atteigne 1000µg/L, en raison de la crainte de toxicité, à des niveaux de fer faible dans l'organisme, sur la croissance, les oreilles et les yeux. Il se peut que pour de nouveaux régimes de chélation, le traitement puisse être débuté plus tôt, cependant, les informations sont limitées à l'heure actuelle. Dans la pratique, le moment exact de l'initiation de la chélation est actuellement fonction des licences et des autorités réglementaires, ce qui entraîne quelques différences entre les pays. Si un patient est en échec de son traitement de première ligne, l'ajustement de la dose et l'amélioration de l'observance au traitement (pratique ainsi que le soutien psychologique) sont les prochaines étapes sur lesquelles il faut travailler. Si cela échoue, l'ajustement du régime de chélation peut être alors discuté, selon les circonstances - dont certaines décrites ci-dessous.

Surcharge en fer trop élevée ou en augmentation – la stratégie thérapeutique de sauvetage en vue d'obtenir un équilibre du fer négatif

Si la surcharge en fer est établie en conséquence d'un retard au démarrage du traitement chélateur, d'un dosage inadéquat, d'une mauvaise observance ou à cause d'une mauvaise réponse à une monothérapie, un traitement de sauvetage est nécessaire comprenant un ou plusieurs des éléments suivants:

- (a) Augmentation de la dose du chélateur a, b, c
- (b) Augmentation de la fréquence du chélateur (amélioration de l'observance d, ou amélioration des conseils de prescription)
- (c) Changement de chélateur
- (d) Rotation e ou combinaison de chélateurs f

- a. La monothérapie par DFO est efficace pour obtenir une balance négative si elle est donnée à des doses suffisantes et à une fréquence suffisante, mais l'observance au traitement est souvent un problème.
- b. L'augmentation de la dose de DFX est efficace pour entraîner une balance du fer négative (voir le tableau 7). Des doses > 35 mg / kg et jusqu'à 40 mg / kg sont efficaces chez les patients à LIF ou FS élevés.
- c. La monothérapie par DFP est susceptible d'atteindre l'équilibre de fer à 75 mg / kg que dans environ un tiers des patients, avec des taux de transfusion moyens. La DFO est souvent ajoutée.
- d. Si l'observance est la principale cause d'un régime ne fonctionne pas, tous les efforts doivent être faits par l'équipe de santé pour soutenir le patient et sa famille pour atteindre une meilleure observance.
- e. La rotation des monothérapies (chélation séquentielle) peut être utile dans la gestion des patients individuels, autant pour des raisons d'observance que pour des complications spécifiques.
- f. La stratégie combinant des traitements (où deux chélateurs sont combinés avec un certain niveau de chevauchement pharmacologique) est largement pratiquée, mais pas spécifiquement autorisée. Son utilité a été montrée chez des patients de façon individuelle lorsque la monothérapie est insuffisante, soit pour contrôler l'équilibre du fer soit pour contrôler la distribution du fer, en particulier dans le cœur.

Légère augmentation du fer cardiaque (T2 * 10-20 ms) – Stratégie thérapeutique de sauvetage pour éliminer le fer cardiaque

Les monothérapies par DFO, DFP ou DFX sont toutes efficaces pour réduire le fer myocardique, mais ont besoin d'être données sans interruption et à des doses adéquates pour des effets optimaux. Le risque immédiat d'insuffisance cardiaque est faible, à condition que le patient reste sous traitement chélateur sans interruption (Kirk 2009b). La monothérapie quotidienne régulière à des doses optimales (souvent une augmentation de la dose ou de la fréquence actuelle) pourra généralement diminuer le fer myocardique, mais la normalisation du fer cardiaque peut prendre plusieurs années de traitement homogène et un suivi séquentiel du T2 * est nécessaire. La monothérapie par DFX est habituellement efficace et des travaux récents montre que le DFX est efficace pour améliorer le T2 * pour des LIC variables (Pennell 2014, Pennell 2012). Si l'impératif est de le faire diminuer aussi rapidement que possible (par exemple dans la préparation de la grossesse ou avant la greffe de moelle osseuse), une monothérapie à forte dose par DFP (> 90 mg / kg) ou des doses régulières de DFP en combinaison avec le DFO standard 5 jours par semaine doit être utilisé, plutôt que le DFO seul 5 jours par semaine en SC. Le DFX n'a pas été comparé directement avec le DFP soit seul ou soit en combinaison avec le DFO. Si il n'y a aucune tendance à l'amélioration en T2 * avec le DFO, ou une monothérapie par DFP ou DFO, la combinaison DFP + DFO doit être envisagée.

T2* cardiaque < 10 ms – Traitement de sauvetage pour la surcharge cardiaque

Le risque de développer une insuffisance cardiaque augmente avec la baisse du T2 * cardiaque, en particulier lorsque les valeurs tombent en dessous de 10 ms (qui équivaut à plus de fer cardiaque). Toutefois, si un traitement chélateur continu est donné, l'insuffisance cardiaque peut être évitée même avant que le T2 * ne soit corrigé. Cela a été montré pour le DFO administré sur 24h en continu, pour une forte dose de DFX dans une population où le T2* était entre 6-10 ms, et chez les patients traités avec des régimes de combinaison variés (DFO + DFP, le DFO + DFX). Les patients avec un T2 * ≤ 6 ms, sont un groupe à risque très élevé de développer une insuffisance cardiaque. Ce groupe n'a pas été évalué intensivement au cours d'études interventionnelles (car nécessite d'attendre des gens souffrant d'insuffisance cardiaque). Il y a une certaine expérience du traitement de ces patients avec le DFO + DFP, mais les essais randomisés n'ont pas inclus les patients atteints ayant des valeurs de T2 * < 8 ms (Tanner, 2007). En l'absence de comparaisons formelles avec d'autres régimes, la combinaison du DFO (donné aussi souvent et aussi continue

que possible) avec le DFP à des doses standard est recommandée. La monothérapie par DFX à des doses > 30 mg / kg / jour a également été démontrée comme étant efficace pour les patients ayant un T2* > 5 ms et une fonction cardiaque normale. Si les patients ont également des niveaux élevés de fer dans l'organisme tout comme le fer cardiaque, il est important que le traitement chélateur réduise également le fer corporel total.

Patients ayant une insuffisance cardiaque – corriger l'insuffisance cardiaque

Si le traitement chélateur est pris régulièrement, l'insuffisance cardiaque clinique est maintenant rare. La correction de l'insuffisance cardiaque nécessite un traitement continu par DFO qui peut entraîner une amélioration de la fonction cardiaque après quelques semaines de traitement. Ce résultat ne sera pas obtenu dans tous les cas, mais si ce traitement est commencé dès l'apparition de l'insuffisance cardiaque, il est habituellement efficace. L'ajout de DFP dans ces circonstances peut être bénéfique, même si une petite étude comparative randomisée n'a pas montré de différence avec ou sans DFP (Porter 2013b). Une fois la régression de l'insuffisance cardiaque démontrée cliniquement, et à l'IRM myocardique ou l'échocardiographie, la poursuite de la même stratégie thérapeutique est recommandée jusqu'à ce que le T2* cardiaque s'améliore pour un T2* au-dessus de 8 ms. En fonction du T2* de départ, cela peut prendre jusqu'à un an. La clé du succès est l'introduction au bon moment de l'intensification et le maintien du traitement intensif après que l'insuffisance cardiaque soit corrigée.

Ajustement à la baisse de la dose de chélateur si le taux de fer de l'organisme diminue rapidement ou atteint des niveaux faibles

Un problème de plus en plus fréquent pour les patients qui répondent bien à un régime de chélation est que le clinicien peut ne pas connaître ou ne pas ajuster la dose à la baisse assez tôt pour éviter la toxicité d'une chélation en excès. Ce problème est plus fréquemment rencontré dans des centres ayant peu d'expérience dans le suivi à long terme de ces patients. La surveillance régulière des tendances de FS (1 à 3 fois par mois) et des toxicités connues de chaque chélateur sont des exigences minimales. Le principe général de diminution de la posologie avec la baisse rapide des stocks de fer de l'organisme est clair, mais les détails en ce qui concerne combien et quand sont moins clairs surtout avec certains des nouveaux régimes de chélateurs. Ces modalités sont abordées dans les sections respectives des chélateurs individuels. En général, le risque de sur-chélation avec le DFO augmente lorsque la FS est faible par rapport à la dose de DFO utilisée. Cela n'a pas été systématiquement recherché avec les autres régimes de chélation. Avec le DFX, de faibles niveaux de FS peuvent être obtenus même chez les patients qui ne reçoivent pas de transfusion, à condition que les doses soient faibles (5-10 mg / kg), et tant que les valeurs de FS ne tombent pas en dessous de 500 ug / L (Taher 2013). Des cas de toxicité de sur-chélation ont été observés pour des FS plus élevées que cela, lors de diminution rapide du taux de FS. L'ajustement de la dose de DFX devra être considéré dès la moindre augmentation des valeurs de créatinine sérique (comme un événement tardif associé à la chute des valeurs de FS ou LIV). Avec le DFP il est difficile de savoir quand et comment ajuster le dosage pour des faibles niveaux de FS ou avec des diminutions rapides de FS.

Conclusion et Recommandations

- 1) La surcharge en fer transfusionnelle incontrôlée augmente les risques d'insuffisance cardiaque, de dommages du système endocrinien, de cirrhose du foie et de carcinome hépatocellulaire **(B)**.
- 2) Les concentrations de fer hépatique peuvent être utilisées pour calculer le fer total de l'organisme, et la ferritine sérique est un marqueur approximatif de la LIC **(B)**.
- 3) La chélation martiale est un traitement efficace pour améliorer la survie, diminuer le risque d'insuffisance cardiaque et diminuer les morbidités de la surcharge en fer post-transfusionnel **(A)**.
- 4) La chélation martiale à des doses et des fréquences correctes peut privilégier une

- excrétion de fer par rapport à une accumulation après transfusion **(A)**.
- 5) Les modifications absolues du fer total de l'organisme en réponse à la chélation peuvent être calculé à partir des modifications de LIC **(B)**.
 - 6) Le sens des modifications du fer de l'organisme en réponse à la transfusion et la chélation peut habituellement, mais pas toujours, être estimé à partir des tendances de la ferritine sérique **(B)**.
 - 7) La prévention de l'accumulation du fer par la chélation martiale est préférable au traitement de sauvetage car le fer peut entraîner des lésions souvent irréversibles, et le déstockage du fer est lent en particulier après qu'il se soit délocalisé du foie (B).
 - 8) La réponse à la chélation est dépendante de la dose utilisée et de la durée d'exposition **(A)**.
 - 9) La réponse à la chélation est dépendante du taux transfusionnel **(B)**.
 - 10) Le fer cardiaque s'accumule plus tardivement que le fer hépatique, et est rare avant l'âge de 8 ans **(B)**.
 - 11) La chélation du stock de fer hépatique est plus rapide que dans le myocarde **(B)**.
 - 12) La concentration cardiaque de fer est directement liée au risque d'insuffisance cardiaque, elle peut être estimée par IRM (T2*), à condition que le centre qui réalise les mesures utilise des méthodes validées qui ont été calibrées indépendamment **(B)**.
 - 13) Le traitement chélateur martial peut corriger la dysfonction cardiaque liée à la surcharge en fer rapidement (semaine) par une chélation rapide du fer labile si une couverture sur 24h par le traitement est obtenue **(A)**.
 - 14) La traitement chélateur diminue le stock myocardique en fer lentement (mois ou années) **(A)**.
 - 15) La sur-chélation accroît les effets indésirables du traitement chélateur, et les doses doivent être diminuées quand les taux de ferritine sérique ou de fer hépatique chutent (démonstré clairement avec le DFO) **(B)**.
 - 16) Le régime de chélation optimale doit être adapté aux individus et doit varier en fonction de la situation clinique en cours.
 - 17) La chélation martiale ne sera pas efficace si elle n'est pas prise régulièrement - un aspect clé de la gestion de la chélation est de travailler avec les patients afin d'optimiser l'observance **(B)**.

Annexe 1

Tableau A1. Indications validées par les licences, et précautions de la chélation dans la thalassémie.

CATEGORIE	DFO (DEFEROXAMINE)	DFP (DEFERIPRONE)	DFX (DEFERASIROX)
Enfants âgés de 2 à 6ans	Première ligne dans la TM	Information insuffisante pour la licence	Première ligne aux USA Seconde ligne quand DFO contre indiqué ou inadéquate en Europe
Enfants >6ans et adultes	Première ligne dans la TM	Si autre chélation (FDA 2011) ou DFO non toléré ou inefficace	Première ligne TM Première ligne NTDT
Voie	s.c. / i.m. ou injection i.v	Orale, cachet ou liquide	Orale, cachet dispersible
Dosage et fréquence	20 - 60 mg/kg 5 -7 x / semaine, 50 mg/kg pour l'Union Européenne Chez l'enfant jusqu'à 40mg/kg	75 -100 mg/kg/jour en 3 prises par jour (tous les jours)	20-40 mg/kg/jour une fois par jour. Doses moindres pour NTDT
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse (mais a été utilisé au 3ème trimestre) - Hypersensibilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse - Antécédent de neutropénie ou terrain à risque de cytopénie - Hypersensibilité incluant purpura de Henoch Schönlein : urticaire etoedeme péri-orbitaire avec rash cutané) 	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse - Hypersensibilité - Clairance de la créatinine estimée <60 ml/min - Dysfonction hépatique et insuffisance rénale

CATEGORIE	DFO (DEFEROXAMINE)	DFP (DEFERIPRONE)	DFX (DEFERASIROX)
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance de la ferritine: si elle diminue à <math>< 1000 \mu\text{g/L}</math>, réduire la dose (ce qui signifie que la dose quotidienne/ ferritine reste <math>< 0,025</math>) - Surveillance de l'audiogramme régulièrement en particulier en cas de chute de la FS - Surveillance ophtalmologique incluant un électrorétinogramme pour des doses élevées - En cas de fièvre, penser à une septicémie liée à des micro-organismes utilisant le feroxamine, (yersinia, klebsiella) - Insuffisance rénale et diminution de la fonction rénale avec d'autres comorbidités 	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure du nombre de neutrophiles avant de débiter puis surveillance 1/semaine - Pour les neutropénie <math>< 1,5 \times 10^9/\text{L}</math> Interrompre le traitement - Pour une agranulocytose (<math>< 0,5 \times 10^9/\text{L}</math>), discuter d'une hospitalisation - Prévenir les patients de rapporter immédiatement tout symptôme d'infection et d'interrompre le traitement en cas de fièvre - Surveillance des symptômes d'arthropathie - Surveillance régulière de la fonction hépatique - Pas de guide d'ajustement de dose pour des FS basses 	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance hebdomadaire de l'évolution de la créatinine les 4 premières semaines après le début du traitement et après une augmentation de dose, puis mensuelle - Si chute rapide de la FS <math>< 1000 \mu\text{g/L}</math>- réduire la dose. Si FS <math>500 \mu\text{g/L}</math> discuter de petites doses - La protéinurie peut survenir occasionnellement avec une acidose rénale tubulaire. Surveillance régulière de la protéinurie - Prescriptions chez le sujet âgé: saignement gastro-intestinal (GI) non fatal, ulcération GI, et irritation GI peuvent survenir: Attention en cas d'association avec des médicaments ayant un potentiel ulcérogène ou hémorragique, (AINS, corticostéroïdes, bisphosphonates oraux, and anti coagulants) - Réactions d'hypersensibilité - Surveillance régulière du bilan hépatique

CATEGORIE	DFO (DEFEROXAMINE)	DFP (DEFERIPRONE)	DFX (DEFERASIROX)
Interactions médicamenteuses potentielles	<ul style="list-style-type: none"> - Co-administration avec le prochlorperazine: peut entraîner des alterations temporaires de la conscience - Gallium-67: Les résultats de l'imagerie peuvent être biaisés par l'excrétion urinaire rapide du DFO fixé au gallium-67. Arrêt recommandé 48 heures avant la scintigraphie 	<ul style="list-style-type: none"> - Interactions théoriques avec les inhibiteurs de UGT1A6 (diclofénac, probénecide, ou silymarin (chardon-Marie). - Eviter l'utilisation associée de médicament ayant des risques de neutropénie - Gallium-67 : idem que DFO - Les préparations orales contenant des cations polyvalents (anti-acides contenant de l'aluminium, et du zinc) sont autorisées après au moins 4h d'intervalle 	<ul style="list-style-type: none"> - Interactions théoriques avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4 comme le midazolam - Interactions théoriques avec les médicaments métabolisés par le CYP1A2: comme la théophylline - Gallium-67 idem DFO - Les préparations orales contenant des cations polyvalents : idem DFP

^ La notice des médicaments recommande l'arrêt du traitement quand la ferritine atteint 500 ug / L, mais cela entraîne un risque de rebond du fer labile et d'évolution en dent de scie de la surcharge en fer. Il faut envisager une réduction de dose progressive quand la ferritine tombe <1000 pg / L

Annexe 2

Effets indésirables des chélateurs du fer; surveillance et prise en charge

Les effets indésirables de la chélation martiale surviennent en général plus fréquemment à des doses élevées de chélateurs et à de faibles niveaux de surcharge en fer, et éventuellement en association avec des taux élevés de réduction de fer de l'organisme. Il y a plus d'informations sur la relation de ces variables avec le DFO qu'avec le DFX, et peu d'informations sont disponibles sur l'effet du dosage du DFP sur les effets indésirables. Bien que la licence d'enregistrement de chaque chélateur comprenne des recommandations sur la façon de surveiller les effets indésirables, dans cette annexe, nous avons placé ces dernières dans le cadre de la gestion globale des patients TM.

Les preuves de la fréquence relative des événements indésirables dans les études randomisées ont été analysées à partir d'une revue systématique de 18 essais (Fisher 2013a, 2013b Fisher). Cette revue conclue que "les événements indésirables sont augmentés chez les patients traités avec DFP par rapport au DFO et chez les patients traités par une combinaison de DFP et de DFO comparés avec le DFO seul. Les personnes traitées par un plusieurs chélateurs doivent être maintenus sous surveillance médicale étroite et le traitement avec DFP ou DFX nécessite un suivi régulier du nombre de neutrophiles ou de la fonction rénale

Effets indésirables avec le déféroxamine

Tolérance générale et fréquence des effets indésirables

Les effets indésirables du DFO sont principalement observés lorsque les doses données sont trop élevées par rapport au niveau de la surcharge en fer. Ces effets prennent en général des semaines ou des mois à se développer (sur-chélation). Certains effets sont largement indépendants de la dose donnée, cependant, les données sont limitées sur la fréquence des effets indésirables aux doses actuellement recommandées, étant donné que la plupart des données ont été accumulées dans les années 1970 et 1980, lorsque la posologie optimale n'était pas complètement connue. Dans un essai clinique randomisé sur une année comparant le DFO avec le DFX, des anomalies de l'audition ont été rapportés comme événements indésirables sans tenir compte d'une éventuelle relation avec telle ou telle drogue, chez 2,4% des patients du groupe DFO. Des cataractes ou des opacités du cristallin ont été rapportés comme événements indésirables sans tenir compte d'une éventuelle relation avec telle ou telle drogue, dans 1,7% des cas du groupe DFO. Un pourcentage similaire de patients recevant du DFX et du DFO a eu des événements cardiaques indésirables (DFX 5,1%, le DFO 6,9%).

Effets indésirables secondaires à une chélation excessive

- **Problèmes d'audition**

Une perte auditive neuro-sensorielle sur les hautes fréquences, des acouphènes et une surdité peuvent se produire lorsque le DFO est administré à des doses élevées, en particulier pour les jeunes enfants dont la charge de fer est faible (Olivieri 1986), et lorsque l'indice thérapeutique est dépassé ($> 0,025$) (Porter, 1989). Un déficit sensoriel auditif mineur est réversible dans certains cas, mais une perte d'audition significative est habituellement permanente. Des acouphènes peuvent également se produire. Il est donc conseillé de faire une surveillance audiométrique annuelle, en gardant à l'esprit que les changements dus au DFO en excès sont généralement symétrique; l'asymétrie suggérant une autre pathologie. Des contrôles annuels sont particulièrement importants chez les patients ayant des valeurs de FS qui diminuent rapidement, ou qui sont $< 1,000 \mu\text{g} / \text{L}$, ou chez les patients dont l'indice thérapeutique a été dépassé.

- **Retard de croissance**

Le retard de croissance peut se produire si le DFO est administré à une dose trop élevée. Un autre facteur de risque est l'âge jeune au début du traitement (< 3 ans) (De Virgillis 1988, Piga, 1988). La croissance reprend rapidement lorsque la dose est réduite à $< 40 \text{ mg} / \text{kg}$ jour, alors qu'elle ne répond pas à un traitement hormonal. Il est donc recommandé que les doses ne dépassent pas $40 \text{ mg} / \text{kg}$ jusqu'à ce que la croissance ait cessé. Une surveillance régulière de la croissance est essentielle chez tous les enfants (voir le chapitre 8 pour plus de détails sur les complications endocriniennes).

- **Modifications squelettiques**

Les modifications squelettiques sont plus fréquents dans les cas de surdosage du DFO, où les patients ont un niveau de surcharge martiale faible (Gabutti 1996, Olivieri 1992, De Virgillis 1988). Des lésions osseuses similaires au rachitisme et de genu valgum peuvent être vus en association avec des changements métaphysaires, en particulier au niveau des vertèbres, donnant un tronc court disproportionné. Les caractéristiques radiographiques comprennent la déminéralisation vertébrale et un aplatissement des corps vertébraux. Les patients doivent être régulièrement surveillés car ces modifications sont irréversibles. Une surveillance attentive des courbes de croissance doit avoir lieu pour rechercher des effets

toxiques possibles du DFO si une chute de la vitesse de croissance apparaît alors qu'elle n'avait pas été notée précédemment

- **Complications rares**

L'insuffisance rénale peut survenir à doses élevées, la surveillance de la fonction rénale est donc recommandée. Des pneumopathies interstitielles ont été rapportées à des doses très élevées de 10 mg / kg / h ou plus. Des complications neurologiques ont également été décrites. Chez des patients sans surcharge martiale, le DFO a induit un coma réversible lorsqu'il était utilisé avec un dérivé de la phénothiazine (Blake, 1985). Une hypotension peut également se produire après une injection intraveineuse rapide, qui peut se produire notamment lors du rinçage d'une ligne contenant le DFO, qui doit donc être évité.

Effets indésirables non reliés à une chélation excessive

- **Réactions cutanées locales**

Des réactions tels que des démangeaisons, un érythème, une induration et une gêne légère à modérée sont fréquents et peuvent être dues à une dilution incorrecte du DFO. Une ulcération sur le site d'injection récent d'une perfusion intradermique du DFO et doit entraîner un placement plus profond de l'aiguille pour les perfusions ultérieures. La concentration de la solution infusée ne doit pas dépasser 10% car le risque de réactions cutanées peut augmenter.

- **Infections à *Yersinia enterocolitica***

C'est un risque important associé à un traitement par DFO (décrit en détail au **chapitre 7**). Ces infections peuvent être difficiles à diagnostiquer. Cependant, en cas de suspicion clinique raisonnable d'infection de *Yersinia enterocolitica*, le traitement avec le DFO doit être temporairement interrompu. Une infection doit être envisagée chez tout patient présentant une maladie fébrile, en particulier lorsqu'elle est associée à des douleurs abdominales, une diarrhée ou des douleurs articulaires, et devrait être traitée comme une urgence médicale. Le DFO peut généralement être réintroduit une fois que les symptômes ont disparu et qu'un cycle complet d'antibiotiques est terminé. D'autres infections (exemple: *Klebsiella*) peuvent également être exacerbées par la poursuite du traitement par le DFO. Il est donc recommandé de cesser l'administration du DFO à toute personne ayant une fièvre inexplicée, jusqu'à ce que la cause soit identifiée et qu'un traitement antibiotique efficace soit commencé. La décision quant à la date de reprise du traitement par DFO exige un jugement clinique pour évaluer les risques et les avantages potentiels. Par exemple, un patient ayant un fer myocardique élevé et /ou une fonction cardiaque altérée peut être à risque de décompensation élevé si le DFO est suspendu pendant un épisode septique, l'emportant alors sur les risques d'infection, une fois les antibiotiques débutés.

- **Hypersensibilité sévère**

C'est un événement rare qui peut être traité par une désensibilisation minutieuse, effectuée sous surveillance médicale étroite (Bosquet 1983, Miller, 1981). La désensibilisation est généralement couronnée de succès, mais peut-être si besoin répétée. En cas d'échec, un autre chélateur, comme le DFP ou le DFX peut être envisagé (voir ci-dessous).

Effets indésirables avec le DFP et leurs prises en charge

- **Tolérance générale et fréquence des effets indésirables**

Concernant les essais cliniques, les taux d'effets indésirables basés sur des données regroupées recueillies à partir de 642 patients qui ont participé à un essai avec un seul bras ou un essai contrôlé sont disponibles. Les plus fréquents étaient une chromaturie (couleur rouge des urines due à la présence de fer), des nausées (13%), des vomissements, des douleurs abdominales (10%), des élévations des taux d'alanine aminotransférase (8%), des arthralgies (10%) et la neutropénie (7%). Les autres effets indésirables > 1% étaient la douleur dorsale (2%), les arthropathies (1%), l'agranulocytose (1,7%) les variations d'appétit (5%), la diarrhée (3%), la dyspepsie (2%) et les maux de tête (3%) (FDA 2011).

- **Relation entre la dose et le degré de surcharge martiale**

La plupart des études où la tolérance a été évaluée ont utilisé une dose de 75 mg / kg / jour fractionnée en 3 prises. Le médicament est autorisé jusqu'à 100 mg / kg / jour, mais un nombre insuffisant de patients a été reporté pour savoir si l'incidence de la complication la plus grave, à savoir l'agranulocytose, est augmentée à des doses plus élevées et diminuée à des doses inférieures. Parce qu'il n'y a pas d'études formelles examinant les effets indésirables en fonction de la dose pour le DFP, on ne sait pas lesquels des effets décrits ci-dessous sont dus à la sur-chélation ou si ils sont indépendants de ce mécanisme. Ils sont donc décrits conjointement. En raison des différents effets secondaires, 20-30% des patients sont incapables de poursuivre le traitement à long terme par le DFP (Hoffbrand 1998).

- **Neutropénie, agranulocytose et thrombopénie**

La notice du DFP comprend un note avec un avertissement indiquant que le médicament peut provoquer une agranulocytose (nombre absolu de neutrophiles <500 / mm³), ce qui peut conduire à des infections graves pouvant entraîner le décès. Cette agranulocytose peut être précédée par une neutropénie. L'incidence reportée est d'environ 1,7% des patients. Le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles de chaque patient doit être mesuré avant de commencer le traitement par DFP et de façon hebdomadaire pendant le traitement. La notice indique que le traitement par DFP peut être interrompue et la numération des neutrophiles du patient doit être étroitement surveillé si une infection se développe. Le mécanisme des effets néfastes du DFP sur les leucocytes est inconnu et est imprévisible chez les humains. Des effets liés à la dose sur l'hypoplasie de la moelle osseuse et la neutropénie été observés dans des études animales. Le moment d'apparition de l'agranulocytose est variable, allant de quelques mois à neuf ans. Une thrombopénie peut-être associée, mais une thrombopénie isolée a également été occasionnellement rapportée, en particulier chez des patients d'origine asiatique avec un mécanisme hypersplénisme probable.

Dans une étude prospective où le nombre hebdomadaire de polynucléaires neutrophiles a été mesuré et où le DFP a été interrompu lorsque ils étaient <1500 / mm³, une agranulocytose s'est développée dans 0,2 / 100 patients -année et des formes légères de la neutropénie (ANC 500-1500 / mm³) ont été observés chez environ 2,8 / 100 patients-année (Cohen 2003, Cohen 2000). La neutropénie est plus fréquente chez les patients ayant une rate intacte et se produit habituellement au cours de la première année de traitement. Récemment, la poursuite du DFP chez les patients atteints de neutropénie légère (ANC 1000 à 1500 / mm³) a été préconisée par certains chercheurs, avec des numérations formule sanguine quotidienne jusqu'à la résolution de la neutropénie (El Beshlawy 2013). Cependant, dans la pratique clinique, il peut être difficile de distinguer si une faible numération de neutrophiles est en rapport avec une neutropénie sous-jacente, ou le premier signe d'une agranulocytose en développement qui peut être fatale. Pours 46 cas d'agranulocytose signalés en Europe, il a été observé neuf décès (Swedish Orphan 2006).

Cinq cas étaient des patients pour lesquels le médicament a été prescrit dans le cadre d'une indication non reconnue par la licence d'enregistrement et plusieurs n'effectuaient pas de surveillance hebdomadaire de la numération leucocytaire. La Swedish Orphan a ensuite émis les recommandations suivantes sur l'utilisation du DFP: " la formule leucocytaire devra être contrôlée chaque semaine ou plus souvent si il y a des signes d'infection; un traitement concomitant qui pourrait affecter la numération des globules blancs doit être évité; Si une neutropénie sévère ou une agranulocytose se développe, le médicament doit être arrêté et non réintroduit, l'utilisation de GM-CSF devra être considéré dans le cas d'agranulocytose; l'utilisation hors AMM du médicament doit être évité ". L'agranulocytose et la neutropénie ont également été rapportées chez des patients prenant des combinaisons de DFP et de DFO.

- **Symptômes gastro-intestinaux**

Les nausées, les vomissements, l'irritation gastrique et les variations d'appétit (perte ou gain) survient dans 3-24% des patients (CECI 2002 Cohen, 2000). Une proportion de patients doit arrêter le traitement pour ces raisons. Cette proportion varie selon les études. Une préparation liquide est disponible et peut être plus facile d'utilisation chez les enfants de 1 à 10 ans (EIAly 2010)

- **Effets hépatiques**

Dans un résumé des études cliniques disponibles, la FDA a noté que 7,5% des 642 sujets ont eu une augmentation des valeurs de transaminases hépatiques. 0,62% des sujets ont abandonné le médicament en raison de l'augmentation des niveaux d'ALAT, et 0,16% en raison d'une augmentation à la fois des ALAT et ASAT (FDA, informations de licence 2011). La fréquence varie considérablement entre les études; environ un quart des patients présentent des fluctuations d'ALAT de deux fois la limite supérieure à la normale (Cohen, 2000). En revanche, une étude prospective randomisée n'a rapporté aucune modification significative des enzymes hépatiques avec DFP ou DFO à l'issue de l'étude (Pennell 2006b). Une étude observationnelle a mis en évidence de la fibrose après un traitement de trois ans ou plus (Olivieri 1998) mais cela n'a pas été confirmé par d'autres rapports (Wanless 2002 Hoffbrand, Töndury 1998). Une étude prospective randomisée pertinente a enquêté sur la progression vers la fibrose en utilisant le DFP pendant un an et n'a montré aucune différence par rapport au DFO sur la même période, ainsi qu'aucune différence entre les valeurs de base et de fin de traitement de la fonction hépatique (Maggio, 2002). Une réduction de l'augmentation des transaminases hépatiques a été observée chez les patients qui répondaient à la monothérapie de DFP, avec également une diminution de la LIC (Viprakasit 2013). La fluctuation des enzymes hépatiques plus de deux fois la limite supérieure de la normale doit susciter une enquête étiologique et l'interruption du traitement par DFP doit être envisagée.

- **Arthropathie**

La fréquence de l'arthropathie varie considérablement entre les études, de 4,5% à un an (Cohen 2000) à 15% après quatre ans (Cohen, 2003) au sein d'une cohorte principalement européenne, jusqu'à 33-40% dans les études de patients en provenance d'Inde (Sharma 2013, Choudhry 2004, Agarwal, 1992). Il n'est pas établi si ces différences reflètent des différences environnementales ou génétiques, ou des différences de degré de surcharge martiale entre les populations au début du traitement. Les symptômes vont de l'arthropathie légère non progressive, généralement au niveau des genoux et contrôlable avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens à (plus rarement) une arthropathie érosive sévère qui peut progresser même après l'arrêt du traitement. Des cas impliquant d'autres articulations, comme les poignets, les chevilles et les coudes et des cas d'ostéonécrose aseptique de la hanche ont également été décrites. Des évaluations radiologiques ont révélé une dysplasie osseuse, une déformation et une altération de la croissance des épiphyses ulnaire dans 13 des 40 enfants atteints de

thalassémie qui ont reçu du DFP pour une moyenne de 84 mois (extrêmes: 12-128 mois) (Sharma 2013). Il est recommandé que le traitement soit arrêté lorsque les symptômes articulaires continuent en dépit d'une réduction de la dose de DFP et qu'ils ne sont pas contrôlés par les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- **Effets neurologiques**

Le DFP passe la barrière hémato-encéphalique et a été évalué pour le traitement de pathologie associées à un dépôt de fer au niveau du cerveau telles que l'ataxie de Friedreich (Tsou, 2009). Les complications neurologiques liées au traitement de la thalassémie sont très rares et ont été généralement associées à un surdosage involontaire (> 230 mg / kg / jour). Les effets neurologiques rares reportés comprennent, l'accident vasculaire cérébral, les effets cognitifs, le nystagmus, les troubles de marche, l'ataxie, la dystonie et l'altération de la psychomotricité. Ces effets semblent améliorer à l'arrêt du traitement. Des syndromes cérébelleux ont été décrits lors de la combinaison de chélateurs martiaux.

- **Effets auditifs et ophtalmologiques**

Une étude a rapporté une détérioration audiométrique continue après le passage du DFO au DFP (Chiodo 1997). Une étude récente a révélé une déficience auditive et des anomalies audiométriques chez 56% des enfants TM recevant du DFP ou DFO, sans différence entre les deux groupes de chélation, avec comme facteur de risque principal commun, un faible taux de ferritine (Chao 2013). Il peut donc être recommandé de surveiller la fonction audiométrique chez les patients sous les régimes contenant du DFP ainsi que du DFO. Il y a eu des rapports isolés de perte de vision (scotome central). Un examen régulier de la vue, y compris l'évaluation de la rétine au moins une fois par an est donc conseillé.

- **Autres effets**

La carence en zinc a également été observée chez certains patients, notamment ceux atteints de diabète (Al-Refaie, 1994). La carence en zinc est difficile à mesurer au niveau plasmatique, et doit être prise au cours du jeûne, en l'absence de chélateur dans le sang. La carence en zinc a été liée à la toxicité de DFP dans les études animales et ont été abrogée par la supplémentation en zinc (Maclean, 2001). Certains cliniciens ajoutent systématiquement la supplémentation en zinc avec la monothérapie de DFP ou dans les combinaisons comprenant ce traitement (ne pas donner le zinc simultanément que le DFP) (Porter de 2013b)

- **Fréquence des événements indésirables par rapport au DFO**

Les effets indésirables ont été signalés dans quatre études randomisées comparant le DFP avec le DFO. Un essai a communiqué des données qui a permis la comparaison de la probabilité d'un événement indésirable avec DFP par rapport au DFO (Maggio 2002). Il a mis en évidence une différence statistiquement significative de l'ordre de deux fois entre DFP (34%) et le DFO (15%), mais aucune différence n'a été noté en terme d'arrêt temporaire ou définitif du traitement.

- **Grossesse**

Le DFP est tératogène chez l'animal et ne doit jamais être administré aux patients qui tentent de concevoir. Jusqu'à ce que l'on en sache plus, les femmes sexuellement actives et les hommes potentiellement fertiles prenant DFP doivent utiliser une contraception. Le DFP ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes

- **Effets secondaires rapportés depuis la mise sur le marché**

Un certain nombre d'effets indésirables supplémentaires ont été rapportés depuis la commercialisation (voir les renseignements à la section 6.2 (FDA 2011)). Parce que ceux-ci sont rapportés volontairement d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament

Effets indésirables du DFX et leurs prises en charge

- **Tolérance générale et fréquence des effets indésirables**

Le DFX a été donné dans le cadre d'études prospectives à plus de 5900 patients avec plus de 5 ans de suivi dans certaines études, de sorte que la relation entre le DFX et les effets indésirables sont relativement bien documentés et définis. La fréquence des effets indésirables apparaît quelque peu plus élevée à des doses de 25 à 35 mg / kg / jour (n = 136; 39,4%) que de 15 à 25 mg / kg / jour (n = 118; 31,1%) ou <15 mg / kg / jour (n = 101; 29,4%).

- **Relations entre la dose et la surcharge martiale**

En général, il est utile de diviser ces effets en ceux qui résultent de l'excès de dosage par rapport au degré de la surcharge en fer et ceux qui ne le sont pas. Les effets gastro-intestinaux, cutanés et rénaux peuvent tous être affectés par le dosage, bien que leurs relations exactes avec la charge en fer de l'organisme n'aient pas été déterminées. Il a toutefois été démontré que chez le NTD recevant un faible dosage (ne dépassant pas 5 à 10 mg / kg) et ayant des niveaux de ferritine ou de LIC bas, de faibles niveaux de ferritine et de LIC peuvent être atteints sans toxicités rénales ou autres. Bien que l'indice thérapeutique (comme avec le DFO) n'a pas été calculé, le principe général de réduction de la dose, soit quand la ferritinémie diminue rapidement, soit quand elle descend en dessous de 1000 ug / L pour la première fois, doit être respecté. Bien que la notice du médicament suggère d'interrompre le traitement lorsque le taux de ferritine sérique atteint 500 ug / L, cela conduit à une approche «stop-start», avec des risques de rebonds du NTBI et des stocks de fer labiles. Beaucoup de cliniciens opèrent donc une politique de réduction de la dose; donnant de très faibles doses (5 mg à 10 mg / kg) à ces patients qui continuent à être transfusés. Certains effets sont remarquables par leur absence, tels que les effets sur la croissance, les os et l'arthropathie.

La relation entre effets indésirables et la charge en fer (LIC) a également été rapportée chez 373 patients (Porter 2013a). Dans cette étude, les effets indésirables gastro-intestinaux liés au traitement de gravité légère à modérées ont été plus fréquemment rapportés chez les patients ayant à l'inclusion une LIC <7 par rapport à ceux > / = 7 mg / g de poids sec, quelques soit le diagnostic, le dosage, l'origine ethnique ou les antécédents d'hépatite B ou C. Le nombre d'augmentation de la créatinine sérique n'était pas plus important dans le groupe à forte surcharge en fer. Mais l'essai ESCALATOR n'a trouvé aucune tendance claire concernant le type ou la fréquence des effets indésirables liés au traitement dans le groupe LIC <7 et celui ≥7 mg / g de poids sec (Taher 2009). La tolérance du DFX tend à s'améliorer avec son maintien à long terme (Cappellini 2011, Cappellini 2010). Un guide pratique été publié, qui comprend un résumé des effets indésirables liés au DFX et un ensemble proposition de stratégies de gestion des risques (Vichinsky 2008).

- **Effets gastro-intestinaux**

Les effets gastro-intestinaux sont relativement fréquents avec le DFX mais sont généralement légers à modérés et incluent la diarrhée, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements. Ils surviennent chez environ 15 à 26% des patients (Vichinsky 2010). Ces symptômes ont rarement besoin d'un ajustement de la dose ou un arrêt, et diminuent d'année en année sur plus de 5 ans de suivi (Cappellini 2011). Dans l'étude EPIC, ces symptômes, ainsi que les anomalies du bilan hépatique, étaient plus fréquents chez les patients ayant des valeurs de référence de LIC faibles (2013a Porter). On ne sait pas dans quelle mesure la présence de lactose dans la formule du DFX affecte la tolérance du médicament chez les patients intolérants au lactose, mais cela nécessite une clarification, étant donné que l'intolérance au lactose est commune, notamment en Asie du Sud-Est. Le rôle de la co-administration de *Lactobacillus acidophilus* ou de yaourt probiotique pour aider la digestion du lactose n'a pas été systématiquement étudié. Des hématuries et méléna secondaires à des ulcères gastriques et / ou duodénaux ont été

rapportés chez les patients prenant du DFX (Yadav 2013, Bauters 2010). Ces patients doivent être examinés et gérés de façon appropriée, et un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* doit être prescrite si nécessaire. Une attention particulière doit être prise chez les patients prenant simultanément des médicaments qui peuvent augmenter la possibilité d'ulcère gastrique. Bien que le fabricant recommande de ne pas prendre le DFX avec de la nourriture ou de diviser les doses, une certaine expérience clinique a montré que des schémas posologiques plus souples peuvent être plus appropriés chez les patients qui souffrent de troubles gastro-intestinaux. Bien que le médicament doive toujours être pris à la même heure chaque jour, l'administration de DFX dans la soirée ou après le repas peut potentiellement améliorer la tolérance gastro-intestinale et la compliance. Par exemple, une étude récente a montré que l'appétence et la tolérance gastro-intestinale du DFX étaient améliorées lorsque les patients étaient autorisés à prendre le traitement avec une nourriture molle au petit déjeuner, ou avec une boisson de leur choix (Goldberg 2013). Une autre option est de diviser la dose de DFX. Cela pourrait aider à réduire les événements gastro-intestinaux sans nuire à l'excrétion de fer (Otto-Duessel 2007)

- **Eruptions cutanées**

Les éruptions cutanées surviennent chez 7 à 11% des patients, et sont généralement prurigineuses, maculo-papuleuse ou généralisée, mais parfois limitée aux paumes et la plante des pieds. L'éruption cutanée est plus fréquente parmi la population asiatique (jusqu'à 18%), souvent d'intensité légère et donne rarement des réactions graves d'hypersensibilité (Viprakasit 2011). L'éruption se développe généralement dans les deux semaines suivant le début du traitement et elle est rare après une année. Elle entraîne rarement l'arrêt définitif du traitement, et les éruptions cutanées bénignes se résolvent souvent sans modification de dose (Cappellini 2011). Pour des éruptions cutanées modérées à sévères, le traitement doit être arrêté et repris plus tard à une dose très faible (<5 mg / kg), en augmentant très lentement jusqu'à des doses thérapeutiques. L'éruption cutanée sévère associée à un œdème de Quincke est rare, et contrairement à l'éruption la plus fréquemment observée avec DFX, peut ne pas répondre à l'interruption et la réintroduction à une dose inférieure. Dans ce cas, le traitement par DFX peut avoir besoin d'être stoppé complètement car l'œdème de Quincke peut être la preuve d'une immunosensibilité.

- **Effets rénaux**

Une augmentation de la créatinine sérique $\geq 30\%$ sur deux mesures consécutives a été observée chez 38% des patients recevant du DFX, le plus souvent à des doses de 20 mg / kg et 30 mg / kg (Cappellini 2006). Ces augmentations sont parfois temporaires et généralement dans les limites de la normale. Elles ne dépassent jamais deux fois la limite supérieure de la normale (LSN), et sont plus fréquentes dans la population de patients ayant la baisse la plus spectaculaire de la LIC et de la ferritine sérique. Dans une étude randomisée, la réduction de la dose de 33-50% était prévue si au moins deux hausses consécutives de la créatinine sérique étaient $> 33\%$ au-dessus de la valeur de base. Comme la créatinine s'est spontanément normalisée dans un certain nombre de cas, les réductions de dose ont été instituées dans seulement 13% des cas. Dans environ 25% de ces cas, la créatinine est ensuite revenue à la valeur de base, tandis que dans les cas restants elle est restée stable ou a fluctué entre la valeur de base et l'augmentation maximale observée avant la réduction de dose. A 5 ans de suivi, aucune preuve de dysfonction rénale progressive n'a été rapportée lorsque les doses et les modifications ci-dessus ont été utilisées (Cappellini 2011). Les autres causes de l'augmentation de créatinine doivent également être considérées chez les patients sous DFX, tels que les calculs rénaux ou l'utilisation concomitante d'AINS. Si un patient subi un événement aigu, tels qu'un choc septique ou des complications vaso-occlusives graves liées à la drépanocytose, il est probablement sage d'interrompre le traitement chélateur martial jusqu'à ce que l'état général se stabilise. interrupt chelation therapy until the general condition stabilises.

- **La protéinurie peut être présente chez environ un quart des patients TM,** indépendamment de la chélation martiale sous-jacente, avec des valeurs moyennes d'environ trois fois celle des contrôles sains (Economou 2010). L'élévation du calcium urinaire et de la cystatine C sont également vues chez les patients sous DFX ou DFP et DFO, alors que l'élévation de la Beta2microglobuline a été observée uniquement chez les patients sous DFX (Economou 2010). Il est recommandé que la protéinurie soit contrôlée régulièrement, et cela peut être effectuée dans le même temps que la réalisation des RAI. Bien que la protéinurie puissent fluctuer considérablement, si il y a une tendance clairement à la hausse dans le rapport de protéines / créatinine supérieure à 1 mg / g, l'interruption ou la réduction de dose doit être envisagée. La notice de ce médicament recommande des tests urinaires mensuelle pour la recherche de protéines, ce qui est utile pour déterminer les tendances de la protéinurie, car des estimations isolées peuvent être trompeuses.
- **Des cas d'acidose tubulaire rénale (syndrome de Fanconi) avec un déséquilibre** électrolytique et une acidose métabolique raison d'un dysfonctionnement tubulaire ont été rarement signalés chez des adultes et des enfants prenant du DFX (Rheault 2011, Grange 2010). Tous ces cas ont régressé après l'arrêt du DFX et une supplémentation d'électrolytes appropriée. Les symptômes de l'acidose tubulaire rénale peuvent être non spécifique, mais peuvent inclure une polyurie, une polydipsie et une déshydratation. Les analyses peuvent montrer une protéinurie, une hypokaliémie, une hypophosphatémie, une acidose métabolique hyperchlorémique avec une perte urinaire excessive (par exemple, des acides aminés, du glucose, du phosphate et du bicarbonate). Certains patients, en particulier les enfants, ont des infections intercurrentes associées au syndrome de Fanconi. L'insuffisance rénale due au DFX peut aussi se développer dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité retardée généralisée. Il est recommandé que la fonction tubulaire proximale rénale soit surveillée régulièrement chez les patients recevant du DFX au long court.
- **Effets hépatiques**
De manière générale, les enzymes hépatiques s'améliorent avec la diminution de la LIC. Cependant, les augmentations des transaminases hépatiques sont parfois observées. Dans l'étude EPIC, 0,6% des 1115 patients TM ont présenté une augmentation des ASAT > 10 fois la limite supérieure de la normale (Cappellini 2010). Ces changements sont couramment observés dans le mois suivant l'initiation du DFX, bien que cela puisse se produire plus tard, en particulier à des doses élevées chez les patients avec une surcharge en fer faible. L'évaluation attentive des taux de base d'alanine aminotransférase (ALAT) devrait donc être effectuée avant le début du traitement, et surveillé toutes les deux semaines pendant le premier mois. Par la suite, la vérification mensuelle des ALAT environ est recommandée. Des anomalies du bilan hépatique sont plus fréquentes chez les enfants recevant DFX, et dans de tels cas, la chélation doit être arrêtée et les niveaux d'ALAT soigneusement surveillés pour assurer qu'ils reviennent à la normale. La réintroduction de DFX en utilisant un programme d'escalade lente a été rapportée dans de tels cas, le patient reprend le DFX à la dose de 125 mg, avec une augmentation de dose toutes les 2-3 semaines prévue si les taux d'ALAT reste stable sur le suivi hebdomadaire. Des améliorations des atteintes hépatiques chez 219 patients atteints de bêta-thalassémie traités avec DFX pendant au moins 3 ans ont été rapportés dans une étude prospective (Deugnier 2011). À la fin de l'étude, la stabilité de la fibrose selon le score d'Ishak (de changement de -1, 0, ou +1) ou des améliorations (changement de </ = - 2) ont été observées chez 82,6% des patients. Le traitement par DFX pendant 3 ans ou plus, inverse ou stabilise la fibrose hépatique chez 83% des patients ayant une surcharge en fer secondaire à la β -thalassémie.
- **Effets hématologiques**
Bien que des effets indésirables hématologiques tels que la thrombopénie et l'agranulocytose

ont été ajoutées à la notice d'information du produit, seuls quelques cas ont été publiés à ce jour. Chez deux patients, la thrombopénie induite par le DFX s'était développée dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité retardée généralisée, en association avec une éruption cutanée, une fièvre, une hyper-éosinophilie, une insuffisance hépatique et rénale (Wei 2011, Gutiérrez Macías 2010).

- **Arthropathie et retard de croissance**

Aucun cas d'arthropathie ou de déficit de croissance n'a été associé à l'administration de DFX.

- **Effets auditifs et ophtalmologiques**

Une étude prospective randomisée d'une durée d'un an comparant 296 patients qui ont reçu le DFX, avec 290 patients recevant du DFO, la surdité, la surdité neurosensorielle ou l'hypoacousie ont été signalés comme des manifestations indésirables chez huit patients dans le groupe DFX, et sept dans le groupe DFO.

Les effets ophtalmologiques sont très rares et leur signification est incertaine, toutefois, la notice d'utilisation actuelle recommande des évaluations annuelles auditives et oculaires (Novartis 2013). Des opacités précoces du cristallin ont été signalées dans les essais d'enregistrement de base du DFX, mais l'incidence (0,3%) ne différait pas significativement chez les patients traités du groupe DFO de contrôle (Cappellini 2006). Les effets sur l'électrorétinogramme vu précédemment avec le DFO n'ont pas été décrits, et la fréquence à laquelle l'évaluation de l'électrorétinogramme est indiquée n'a pas été formellement évaluée. Les effets possibles audiométriques ont été identifiés dans des études antérieures, mais cela n'a pas été reporté systématiquement. Un enquêteur a rapporté des opacités du cristallin chez 3 patients sur 12 (Bloomfield, 1978), ce qui équivaut à une incidence 80 fois supérieure à celle observée dans les essais à grande échelle. La raison de cette incidence élevée n'a pas été clairement établie (Ford 2008).

- **Grossesse et DFX**

Les effets tératogènes du DFX ont été démontrés dans des études animales. Cependant, il y a un cas rapporté d'un bébé de sexe masculin en bonne santé né d'une mère de 38 ans atteints de thalassémie majeure qui a involontairement conçu pendant son traitement par DFX (Anastasi 2011). Cependant, à l'heure actuelle il est recommandé, que les patientes atteintes de thalassémie qui ont un projet de grossesse, doivent éviter l'utilisation de chélateur du fer pendant au moins 3 mois avant le début de celle-ci.

- **Expérience depuis la mise sur le marché**

Un certain nombre d'effets indésirables supplémentaires ont été rapportés après la commercialisation (voir les renseignements à la section 6.2 de la FDA (2011)). Parce qu'ils sont reportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Annexe 3

Modalités pratiques des perfusions de DFO

Modalités pratiques des perfusions sous-cutanées

Parce que l'utilisation régulière de MPO est essentielle pour obtenir un bon résultat, tous les efforts doivent être fait avec chaque individu pour l'aider à trouver le moyen le plus pratique pour l'administration du médicament.

- **Concentration de la perfusion**

Les fabricants de DFO recommandent que chaque flacon de 500 mg du médicament soit dissous dans au moins 5 ml d'eau, ce qui donne une solution à 10%. Des concentrations supérieures peuvent augmenter le risque de réactions locales au site d'injection.

- **Site de perfusion**

Des précautions doivent être prises pour éviter l'insertion d'aiguilles près des gros vaisseaux, les nerfs ou les organes. L'abdomen est généralement le meilleur endroit. Toutefois, en raison des réactions locales telles que l'érythème, l'œdème et l'induration, il est souvent nécessaire de varier les sites utilisés pour injection (voir Figure 3). Certains patients trouvent que la peau sur le muscle deltoïde ou la face latérale de la cuisse, fournit des sites utiles alternatifs supplémentaires. La meilleure aiguille à utiliser dépendra de l'individu. Beaucoup de patients sont satisfaits avec les aiguilles à ailettes de calibre 25 ou plus petit, qui sont insérées à un angle d'environ 45 degrés à la surface de la peau. La pointe de l'aiguille doit se déplacer librement lorsque l'aiguille bouge. D'autres patients préfèrent des aiguilles qui sont insérées verticalement à travers la peau et sont fixés avec un ruban adhésif attaché à l'aiguille (voir Figure 4). La préférence du patient est très variable et les cliniciens doivent rechercher le meilleur type d'aiguille pour chaque patient, pour maximiser la compliance.

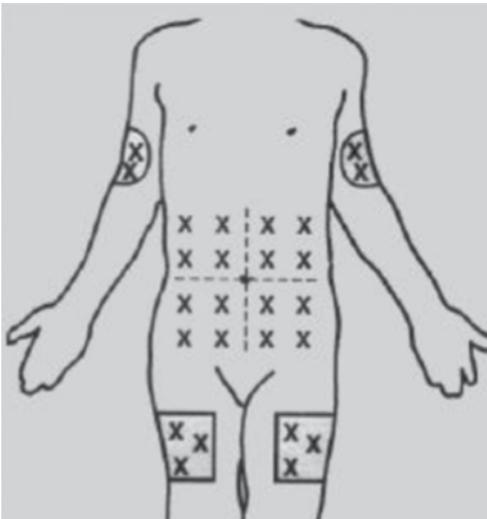


Figure 3. Rotation des sites d'injection.

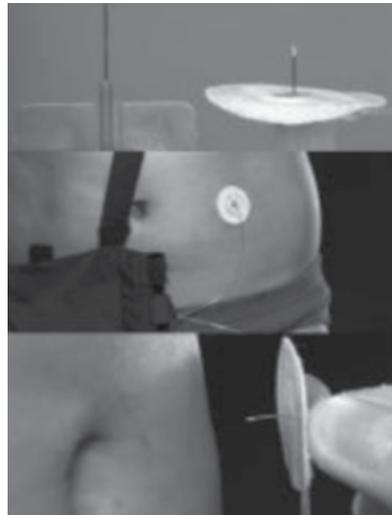


Figure 4. Insertion d'une aiguille pour une perfusion de déféroxamine

- **Types de perfuseur**

Il existe de nombreux types de perfuseur maintenant disponibles. Les nouveaux appareils, y compris les diffuseurs à ballon, sont plus petits, plus légers, et plus silencieux que leurs prédécesseurs. Pour les patients qui trouvent, que la reconstitution, le mélange et l'élaboration du DFO est un problème, les seringues ou les ballons pré-remplies peuvent être utiles. Certaines pompes sont conçues pour surveiller la compliance.

- **Réactions locales**

Les réactions locales persistantes peuvent être réduites en faisant varier les sites d'injection, en réduisant la concentration, ou dans les cas graves, en ajoutant 5 à 10 mg d'hydrocortisone au mélange de perfusion. L'application topique de crème de corticostéroïdes, après l'injection, peut réduire les réactions locales.

Détails pratiques des perfusions intra-veineuses

- Les solutions de DFO à 10% risquent d'endommager et de scléroser les veines périphériques. Si la perfusion doit avoir lieu dans une veine périphérique (situation d'urgence), la solution doit être diluée - par exemple dans 200 à 500 ml de solution saline.
- **La gestion des dispositifs intra-veineux**

L'infection et la thrombose de cathéters peuvent se produire. Des procédures d'aseptie minutieuse doivent être suivies afin d'éviter une éventuelle infection par un staphylocoque epidermidis et aureus. En effet, lorsqu'il y a une contamination, ces bactéries sont difficiles à éradiquer, et souvent le retrait du système de perfusion est nécessaire. Le risque de thrombose et d'infection est susceptible d'être plus grand dans les centres qui ne disposent pas de d'expérience pour l'utilisation de ces dispositifs (Piga, 2006). L'utilisation d'une anticoagulation prophylactique est conseillée, car la thrombose des cathéters- est relativement commune dans la thalassémie majeure (Davis, 2000). Comme le développement de la thrombose peut se produire au niveau de la pointe du cathéter, il est conseillé d'éviter de placer cette pointe dans l'oreillette droite.
- **DFO intra-veineux et transfusions sanguines**

Cela a été utilisé comme un complément au traitement conventionnel (par exemple 1g sur 4 heures dans la ligne de perfusion), mais sa contribution à l'équilibre de fer est très limitée et n'est pas recommandé comme procédure standard. Une attention particulière doit être accordée pour éviter un bolus accidentelle du au DFO collecter dans l'espace mort de la ligne de perfusion. L'administration concomitante du DFO et le sang peut conduire à des erreurs dans l'interprétation des effets secondaires, tels que la fièvre aiguë, des éruptions cutanées, anaphylaxie et d'hypotension lors de la transfusion sanguine. Le DFO ne devrait jamais être ajouté directement dans l'unité de sang.
- **Utilisation du DFO par des bolus sous-cutanés**

Si un diffuseur portable n'est pas disponible ou si des perfusions de 10 heures ne sont pas tolérées, le traitement sous-cutané en bolus peut être envisagé lorsque le patient est à haut risque de complications cardiaques. Une étude randomisée a montré que le taux de ferritine sérique et hépatique en fer peut être contrôlé de manière aussi efficace en donnant une dose totale équivalente (45 mg / kg x 5 par semaine), par deux bolus sous-cutanés ou en perfusion sous-cutanée la nuit pendant 10 heures (Yarali 2006). Cependant, cette technique est peu utilisable en pratique, en particulier chez les enfants, en raison de la douleur induite par les bolus

References

- Adamkiewicz TV, Abboud MR, Paley C, et al. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. *Blood* 2009;114:4632-8.
- Agarwal MB, Gupte SS, Viswanathan C, et al. Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion dependent thalassaemia: Indian trial. *Br J Haematol* 1992;82:460-6.
- Al-Refaie FN, Wonke B, Hoffbrand AV, et al. Efficacy and possible adverse effects of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one (L1) in thalassaemia major. *Blood* 1992;80:593-9.
- Al-Refaie FN, Wonke B, Wickens DG, et al. Zinc concentration in patients with iron overload receiving oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one or desferrioxamine. *J Clin Pathol* 1994;47:657-60.
- Aldouri MA, Hoffbrand AV, Flynn DM, et al. High incidence of cardiomyopathy in beta-thalassaemia patients receiving transfusion and iron chelation: reversal by intensified chelation. *Acta Haematologica* 1990;84:113-7.
- Anastasi S, Lisi R, Abbate G, et al. Absence of teratogenicity of deferasirox treatment during pregnancy in a thalassaemic patient. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011;8 Suppl 2:345-7.
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-9.
- Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004;127:348-55.
- Ang AL, Shah F, Davis B, et al. Deferiprone Is Associated with Lower Serum Ferritin (SF) Relative to Liver Iron Concentration (LIC) Than Deferoxamine and Deferasirox-Implications for Clinical Practice (abstract). *Blood* 2010;116:4246.
- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. *N Engl J Med* 2000;343:327-31.
- Angelucci E, Giovagnoni A, Valeri G, et al. Limitations of magnetic resonance imaging in measurement of hepatic iron. *Blood* 1997;90:4736-42.
- Au WY, Lam WW, Chu WW, et al. A cross-sectional magnetic resonance imaging assessment of organ specific hemosiderosis in 180 thalassaemia major patients in Hong Kong. *Haematologica* 2008;93:784-6.
- Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, et al. Deferasirox-Deferoxamine Combination Therapy Reduces Cardiac Iron With Rapid Liver Iron Removal In Patients With Severe Transfusional Iron Overload (HYPERION)(abstract). *Blood* 2013;2257.
- Ayidinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, et al. Deferasirox-Deferoxamine combination therapy reduces cardiac iron with rapid liver iron removal after 24 months in patients with severe transfusional iron overload (HYPERION) (abstract). *Haematologica* 2014;99:229.
- Ayidinok Y, Evans P, Manz CY, et al. Timed non-transferrin bound iron determinations probe the origin of chelatable iron pools during deferiprone regimens and predict chelation response. *Haematologica* 2012a;97:835-41.
- Ayidinok Y, Ulger Z, Nart D, et al. A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassaemia major. *Haematologica* 2007;92:1599-606.
- Ayidinok Y, Unal S, Oymak Y, et al. Observational study comparing long-term safety and efficacy of Deferasirox with Desferrioxamine therapy in chelation-naive children with transfusional iron overload. *Eur J Haematol* 2012b;88:431-8.
- Bauters T, Mondelaers V, Robays H, et al. Gastric ulcer in a child treated with deferasirox. *Pharm World Sci* 2010;32:112-3.
- Blake DR, Winyard P, Lunec J, et al. Cerebral and ocular toxicity induced by desferrioxamine. *Quarterly Journal of Medicine* 1985;56:345-55.
- Bloomfield SE, Markenson AL, Miller DR, et al. Lens opacities in thalassaemia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978;15:154-6.
- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassaemia major. *Blood* 2006;107:3733-7.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-93.
- Bosquet J, Navarro M, Robert G, et al. Rapid desensitisation for desferrioxamine anaphylactoid reaction. *Lancet* 1983;2:859-60.
- Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anaemia and thalassaemia major. *Am J Hematol* 1993;42:81-5.

Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major [see comments]. *N Engl J Med* 1994;331:567-73.

Bronspiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, et al. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassemia major. *N Engl J Med* 1990;323:713-9.

Buja LM and Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971;51:209-21.

Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, et al. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:277-87.

Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood* 2011;118:884-93.

Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. *Clin Ther* 2007;29:909-17.

Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-62. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica* 2010;95:557-66.

Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123:1519-28

Ceci A, Baiardi P, Felisi M, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *British journal of haematology* 2002;118:330-6.

Chao YH, Wu KH, Lin CY, et al. Audiologic and vestibular assessment in patients with beta-thalassemia major receiving long-term transfusion therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1963-6.

Chatterjee R, Katz M, Oatridge A, et al. Selective loss of anterior pituitary volume with severe pituitary- gonadal insufficiency in poorly compliant male thalassaemic patients with pubertal arrest. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:479-82.

Chiodo AA, Alberti PW, Sher GD, et al. Desferrioxamine ototoxicity in an adult transfusion-dependent population. *J Otolaryngol* 1997;26:116-22.

Choudhry VP, Pati HP, Saxena A, et al. Deferiprone, efficacy and safety. *Indian J Pediatr* 2004;71:213-6.

Cohen AR, Galanello R, Piga A, et al. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003;102:1583-7.

Cohen AR, Galanello R, Piga A, et al. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol* 2000;108:305-12.

Cohen AR, Glimm E and Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood* 2008;111:583-7.

Cohen AR, Mizanin J and Schwartz E. Rapid removal of excessive iron with daily, high-dose intravenous chelation therapy. *J Pediatr* 1989;115:151-5.

Daar S, Pathare A, Nick H, et al. Reduction in labile plasma iron during treatment with deferasirox, a once-daily oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia. *Eur J Haematol* 2009;82:454-7. Davies SC, Marcus RE, Hungerford JL, et al. Ocular toxicity of high-dose intravenous desferrioxamine. *Lancet* 1983;2:181-4.

Davis B, O'Sullivan C and Porter J. Value of LVEF monitoring in the long-term management of beta- thalassaemia. 8th International Conference on Thalassemia and the hemoglobinopathies (Athens) 2001;Abstract 056:147.

Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, et al. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood* 2004;104:263-9.

Davis BA and Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000;95:1229-36.

De Virgillis S, Congia M, Frau F, et al. Desferrioxamine-induced growth retardation in patients with thalassaemia major. *Journal of Pediatrics* 1988; 113:661-9.

Del Vecchio GC, Schettini F, Piacente L, et al. Effects of deferiprone on immune status and cytokine pattern in thalassaemia major. *Acta Haematol* 2002;108:144-9.

Deugnier Y, Turlin B, Ropert M, et al. Improvement in liver pathology of patients with beta-thalassemia treated with deferasirox for at least 3 years. *Gastroenterology* 2011;141:1202-11, 11 e1-3.

Economou M, Printza N, Teli A, et al. Renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major receiving iron chelation therapy either with deferoxamine and deferiprone or with deferasirox. *Acta haematologica* 2010;123:148-52.

El-Beshlawy A, Manz C, Naja M, et al. Iron chelation in thalassemia: combined or monotherapy? The Egyptian experience. *Ann Hematol* 2008;87:545-50.

- Elalfy M, Wali Y, Tony S, et al. Comparison Of Two Combination Iron Chelation Regimens, Deferiprone and Deferasirox Versus Deferiprone and Deferoxamine, In Pediatric Patients With β -Thalassemia Major (abstract). *Blood* 2013;22:559.
- Elalfy MS, Sari TT, Lee CL, et al. The safety, tolerability, and efficacy of a liquid formulation of deferiprone in young children with transfusional iron overload. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:601-5.
- Evans P, Kayyali R, Hider RC, et al. Mechanisms for the shuttling of plasma non-transferrin-bound iron (NTBI) onto deferoxamine by deferiprone. *Transl Res* 2010;156:55-67.
- Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, et al. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol* 2010;148:466-75.
- FDA drug prescribing information for ferriprox 2011. Available online at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021825b1.pdf 2011;
- Filosa A, Vitrano A, Rigano P, et al. Long-term treatment with deferiprone enhances left ventricular ejection function when compared to deferoxamine in patients with thalassaemia major. *Blood Cells Mol Dis* 2013;51:85-8.
- Fischer R, Longo F, Nielsen P, et al. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. *Br J Haematol* 2003;121:938-48.
- Fischer R, Piga A, De Sanctis V, et al. Large-Scale Study in Thalassaemia Using Biomagnetic Liver Susceptometry. *Biomag* 98: Proc. 11th Inte. Conf. Biomagnetism (Sendai) 1998;1-4.
- Fisher CA, Premawardhana A, de Silva S, et al. The molecular basis for the thalassaemias in Sri Lanka. *British journal of haematology* 2003;121:662-71.
- Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013a;8:CD004839.
- Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013b;8:CD004450.
- Ford J and Rojkjaer L. Comment to: Development of lens opacities with peculiar characteristics in patients affected by thalassaemia major on chelating treatment with deferasirox. *Haematologica* 2008;2008;93:e49.
- Freeman AP, Giles RW, Berdoukas VA, et al. Early left ventricular dysfunction and chelation therapy in thalassaemia major. *Ann Intern Med* 1983;99:450-4.
- Gabutti V and Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996;95:26-36.
- Galanello R, Kattamis A, Piga A, et al. A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassaemia. *Haematologica* 2006;91:1241-3.
- Galanello R, Piga A, Alberti D, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. *J Clin Pharmacol* 2003;43:565-72.
- Galanello R, Piga A, Cappellini MD, et al. Effect of food, type of food, and time of food intake on deferasirox bioavailability: recommendations for an optimal deferasirox administration regimen. *J Clin Pharmacol* 2008;48:428-35.
- Garbowski M, Carpenter J-P, Smith G, et al. Calibration of Improved T2* Method for the Estimation of Liver Iron Concentration in Transfusional Iron Overload (abstract). *Blood* 2009;114:2004.
- Goldberg SL, Giardina PJ, Chirnomas D, et al. The palatability and tolerability of deferasirox taken with different beverages or foods. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1507-12.
- Gomber S, Saxena R and Madan N. Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassaemic children. *Indian Pediatr* 2004;41:21-7.
- Gosriwatana I, Loreal O, Lu S, et al. Quantification of non-transferrin-bound iron in the presence of unsaturated transferrin. *Anal Biochem* 1999;273:212-20.
- Grange S, Bertrand DM, Guerrot D, et al. Acute renal failure and Fanconi syndrome due to deferasirox. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2376-8.
- Gutiérrez Macías A, Lizarralde Palacios E, Olabarría Santurtún I, et al. Síndrome de hipersensibilidad retardada inducido por deferasirox [Deferasirox-induced delayed hypersensitivity syndrome]. *Med Clin (Barc)* 2010;134:329-30.
- Ha SY, Chik KW, Ling SC, et al. A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassaemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin* 2006;30:263-74.
- Hod EA, Zhang N, Sokol SA, et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood* Hoffbrand AV, F AL-R, Davis B, et al. Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood* 1998;91:295-300.

Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003;101:4632-9.

Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Non-invasive assessment of tissue iron overload in the liver by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol* 1994;87:171-84.

Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36:21-5.

Kirk P, He T, Anderson LJ, et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:315-9.

Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *J. of Cardiovasc Mag Res* 2009a;1(Suppl 1):02:1-2.

Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation* 2009b;120:1961-8.

Kontoghiorghes GJ, Goddard JG, Bartlett AN, et al. Pharmacokinetic studies in humans with the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one. *Clinical Pharmacology* 1990;48:255-61.

Lal A, Porter J, Sweeters N, et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Bld cells, molecules & diseases* 2013;50:99-104.

Limenta LM, Jirasomprasert T, Jittangprasert P, et al. Pharmacokinetics of deferiprone in patients with beta-thalassaemia: impact of splenectomy and iron status. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:41-50.

Macleay KH, Cleveland JL and Porter JB. Cellular zinc content is a major determinant of iron chelator-induced apoptosis of thymocytes. *Blood* 2001;98:3831-9.

Maggio A, D'Amico G, Morabito A, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:196-208.

Maggio A, Filosa A, Vitrano A, et al. Iron chelation therapy in thalassemia major: A systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Bld cells, molecules & diseases* 2011;47:166-75.

Maggio A, Vitrano A, Capra M, et al. Long-term sequential deferiprone-deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial.

British Journal of Haematology 2009;145:245-54.

Maggio A, Vitrano A, Lucania G, et al. Long-term use of deferiprone significantly enhances left-ventricular ejection function in thalassaemia major patients. *American journal of hematology* 2012;87:732-3.

Marcus RE, Davies SC, Bantock HM, et al. Desferrioxamine to improve cardiac function in iron overloaded patients with thalassaemia major. *Lancet* 1984;1:392-3.

Miller JM, Horger EO, Key TC, et al. Management of sickle hemoglobinopathies in pregnant patients. *Obstetrics & Gynecology* 1981;141:237-41.

Modell B, Khan M and Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000;355:2051-2.

Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, et al. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003;121:187-9.

Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003;361:1597- 602.

Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, et al. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood* 2008;112:2973-8.

Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, et al. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood* 2009;114:4021-6.

Novartis 2013. Summary of Product Characteristics. Available online at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000670/WC500033925.pdf. 2013;

Olivieri N and Brittenham G. Final Results of the randomised trial of deferiprone and deferoxamine. *Blood* 1997;90:264a.

Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, et al. Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major [see comments]. *N Engl J Med* 1995;332:918-22.

Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *The New England journal of medicine* 1998a;339:417-23.

Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 1986;314:869-73.

Olivieri NF, Koren G, Harris J, et al. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *American Journal of Pediatric Hematology Oncology* 1992;14:48-56.

- Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *New England Journal of Medicine* 1994;331:574-8.
- Origa R, Bina P, Agus A, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica* 2005;90:1309-14.
- Otto-Duessel M, Aguilar M, Nick H, et al. Comparison of twice-daily vs once-daily deferasirox dosing in a gerbil model of iron cardiomyopathy. *Exp Hematol* 2007;35:1069-73.
- Pennell D. MRI and iron-overload cardiomyopathy in thalassaemia. *Circulation* 2006a;113:f43-4.
- Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006b;107:3738-44.
- Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2012;97:842-8.
- Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood* 2010;115:2364-71.
- Pennell DJ, Porter JB, Piga A, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox versus deferoxamine for myocardial iron removal in beta-thalassemia major (CORDELIA). *Blood* 2014;123:1447-1454.
- Pepe A, Meloni A, Capra M, et al. Deferasirox, deferiprone and desferrioxamine treatment in thalassemia major patients: cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. *Haematologica* 2011;96:41-7.
- Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Cardiac and hepatic iron and ejection fraction in thalassemia major: multicentre prospective comparison of combined deferiprone and deferoxamine therapy against deferiprone or deferoxamine monotherapy. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013;15:1.
- Piga A, Galanello R, Forni GL, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873-80.
- Piga A, Longo F, Duca L, et al. High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major. *Am J Hematol* 2009;84:29-33.
- Piga A, Luzzatto L, Capalbo P, et al. High dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassaemic patients. *European Journal Haematology* 1988;40: 380-1.
- Pippard MJ, Callender ST and Finch CA. Ferrioxamine excretion in iron-loaded man. *Blood* 1982;60:288-94.
- Pongtanakul B and Viprakasit V. Twice daily deferasirox significantly improves clinical efficacy in transfusion dependent thalassaemias who were inadequate responders to standard once daily dose. *Blood Cells Mol Dis* 2013;51:96-7.
- Porter J, Bowden DK, Economou M, et al. Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in beta-Thalassemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial. *Anemia* 2012;2012:297641.
- Porter J and Hershko C. The properties of Clinically useful Iron Chelators Iron Physiology and Pathophysiology in Humans, Editors Anderson HJ and McLaren GD. Humana Press (Book). 2012;Chapter 28:591-630.
- Porter J, Galanello R, Saglio G, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol* 2008;80:168-76.
- Porter JB, Tanner MA, Pennell DJ, et al. Improved Myocardial T2* in Transfusion Dependent Anemias Receiving ICL670 (Deferasirox) (abstract). *Blood* 2005a;106:3600.
- Porter JB, Abeysinghe RD, Marshall L, et al. Kinetics of removal and reappearance of non-transferrin-bound plasma iron with deferoxamine therapy. *Blood* 1996;88:705-13.
- Porter JB and Davis BA. Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15:329-68.
- Porter JB, Elalfy MS, Taher AT, et al. Efficacy and safety of deferasirox at low and high iron burdens: results from the EPIC magnetic resonance imaging substudy. *Annals of hematology* 2013a;92:211-9.
- Porter JB, Faherty A, Stallibrass L, et al. A trial to investigate the relationship between DFO pharmacokinetics and metabolism and DFO-related toxicity. *Ann NY Acad Sci* 1998;850:483-7.
- Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, et al. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol* Porter JB, Lin KH, Beris P, et al. Response of iron overload to deferasirox in rare transfusion-dependent anaemias: equivalent effects on serum ferritin and labile plasma iron for haemolytic or production anaemias. *Eur J Haematol* 2011;87:338-48.

-
- Porter JB, Rafique R, Srichairatanakool S, et al. Recent insights into interactions of deferoxamine with cellular and plasma iron pools: Implications for clinical use. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005b;1054:155-68.
- Porter JB and Shah FT. Iron overload in thalassemia and related conditions: therapeutic goals and assessment of response to chelation therapies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:1109-30.
- Porter JB, Wood J, Olivieri N, et al. Treatment of heart failure in adults with thalassemia major: response in patients randomised to deferoxamine with or without deferiprone. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013b;15:38.
- Rheault MN, Bechtel H, Neglia JP, et al. Reversible Fanconi syndrome in a pediatric patient on deferasirox. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:674-6.
- Sharma R, Anand R, Chandra J, et al. Distal ulnar changes in children with thalassemia and deferiprone related arthropathy. *Pediatr Blood Cancer* 2013;
- Singh S, Hider RC and Porter JB. A direct method for quantification of non-transferrin-bound iron. *Anal Biochem* 1990;186:320-3.
- St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855-61.
- Storey P, Thompson AA, Carqueville CL, et al. R2* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5T. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:540-7.
- Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol* 2009;
- Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Annals of hematology* 2013;92:1485-93.
- Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115:1876-84.
- Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:543-7.
- Telfer P. Update on survival in thalassemia major. *Hemoglobin* 2009;33 Suppl 1:S76-80.
- Telfer P, Coen PG, Christou S, et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica* 2006;91:1187-92.
- Thomas A, Garbowski M, Ang A, et al. A Decade Follow-up of a Thalassemia Major (TM) Cohort Monitored by Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMR): Significant Reduction In Patients with Cardiac Iron and In Total Mortality. *Blood* 2010;116:Abstract 1011.
- Tondury P, Zimmermann A, Nielsen P, et al. Liver iron and fibrosis during long-term treatment with deferiprone in Swiss thalassaemic patients. *British Journal of Haematology* 1998;101:413-5.
- Traynor K. Deferiprone approved for iron overload. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:2106.
- Tsou AY, Friedman LS, Wilson RB, et al. Pharmacotherapy for Friedreich ataxia. *CNS Drugs* 2009;23:213-23.
- Vichinsky M, Bernaudin, F, Forni GL, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Deferasirox (Exjade®) In Transfused Patients with Sickle Cell Disease Treated for up to 5 Years (abstract). *Blood* 2010;116:845.
- Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: practical patient management. *Am J Hematol* 2008;83:398-402.
- Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, et al. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *Journal of Hepatology* 1996;25:172-7.
- Viprakasit V, Ibrahim H, Ha SY, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of tailoring iron chelation practice in thalassaemia patients from Asia-Pacific: a subanalysis of the EPIC study of deferasirox. *Int J Hematol* 2011;93:319-28.
- Viprakasit V, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, et al. Deferiprone (GPO-L-ONE((R))) monotherapy reduces iron overload in transfusion-dependent thalassemias: 1-year results from a multicenter prospective, single arm, open label, dose escalating phase III pediatric study (GPO-L-ONE; A001) from Thailand. *American journal of hematology* 2013;88:251-60.
- Vlachodimitropoulou E, Garbowski M and Porter. JB. Modelling Combination Chelation Regimes to Optimize Cellular Iron Removal and explore mechanisms of enhanced chelation. *Blood* 2013;Abstract 2200
- Voskaridou E, Christoulas D and Terpos E. Successful chelation therapy with the combination of deferasirox and deferiprone in a patient with thalassaemia major and persisting severe iron overload after single-agent chelation therapies. *British journal of haematology* 2011;154:654-6.
-

Waldmeier F, Bruin GJ, Glaenzel U, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and disposition of deferasirox in beta-thalassemic patients with transfusion-dependent iron overload who are at pharmacokinetic steady state. *Drug Metab Dispos* 2010;38:808-16.

Wanless IR, Sweeney G, Dhillon AP, et al. Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood* 2002;100:1566-9.

Wei HY, Yang CP, Cheng CH, et al. Fanconi syndrome in a patient with beta-thalassemia major after using deferasirox for 27 months. *Transfusion* 2011;51:949-54.

Wolfe L, Olivieri N, Sallan D, et al. Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1985;312:1600-3.

Wood JC. Diagnosis and management of transfusion iron overload: the role of imaging. *Am J Hematol* 2007;82:1132-5.

Wood JC and Ghugre N. Magnetic resonance imaging assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. *Hemoglobin* 2008;32:85-96.

Wood JC, Glynos T, Thompson A, et al. Relationship between labile plasma iron, liver iron concentration and cardiac response in a deferasirox monotherapy trial. *Haematologica* 2011;96:1055-8.

Worwood M, Cragg SJ, Jacobs A, et al. Binding of serum ferritin to concanavalin A: patients with homozygous beta thalassaemia and transfusional iron overload. *Br J Haematol* 1980;46:409-16.

Yadav SK, Gupta V, El Kohly A, et al. Perforated duodenal ulcer: a rare complication of deferasirox in children. *Indian J Pharmacol* 2013;45:293-4.

Yarali N, Fisgin T, Duru F, et al. Subcutaneous bolus injection of deferoxamine is an alternative method to subcutaneous continuous infusion. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:11-6.

Yesim Aydinok P, Patricia Evans, Dr.2, Aysen Terzi, PhD1,* , Nurten Cetiner, PhD1,* and John B. Porter. Randomised Prospective Evaluation of Iron Balance, Chelation Efficiency, Urine Excretion and NTBI Progression with Deferiprone (DFP) or Deferoxamine (DFO) Monotherapy or with Combined DFP Plus DFO (abstract). *Blood* 2005;106:269.

Zanninelli G, Breuer W and Cabantchik ZI. Daily labile plasma iron as an indicator of chelator activity in Thalassaemia major patients. *Br J Haematol* 2009;147:744-51.



COMPLICATIONS CARDIAQUES DE LA THALASSEMIE MAJEURE

Auteurs Malcolm Walker et John Wood

Revu par Ali Taher

Traduit par Marianne Delville

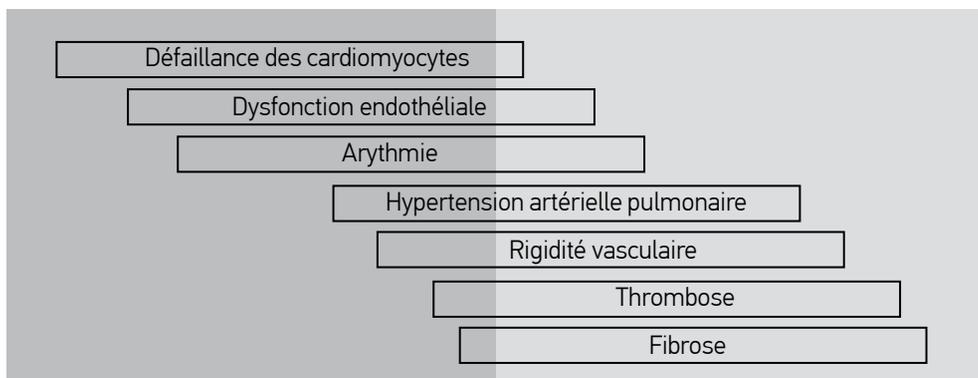
Revu par Jean-Antoine Ribeil

La qualité et l'espérance de vie des patients thalassémiques a été transformée lors de la dernière décennie (Borgna-Pignatti 2010, Modell 2008, Telfer 2006). Lorsque la prise en charge est adaptée il est attendu actuellement que les patients thalassémiques bien pris en charge vivent avec une bonne qualité de vie au de là de 50 ans et puissent avoir des enfants. Bien qu'historiquement la complication cardiaque majeure, était l'insuffisance cardiaque liée à l'accumulation de fer dans les cellules musculaires cardiaques (myocytes), l'amélioration de l'espérance de vie a démasqué d'autres atteintes liées à la thalassémie. Ainsi les complications cardiaques de la thalassémie doivent être classées en deux catégories :

1. Complications secondaires à la surcharge martiale
 - a. Lésions réversibles des cardiomyocytes
 - b. Arythmie, incluant les blocs de branche
 - c. Modifications artérielles- diminution de la compliance vasculaire
2. Complications non associées à la surcharge martiale
 - a. Hypertension artérielle pulmonaire
 - b. Arythmie en particulier ACFA
 - c. Infarctus thrombotique, lié à l'ACFA
 - d. Modification de la fonction cardiaque liée au syndrome restrictif, à la dysfonction diastolique et la fibrose cardiaque
 - e. Modifications artérielles - Trouble de la compliance vasculaire.

LIÉE À LA SURCHARGE MARTIALE

INDÉPENDANT DE LA SURCHARGE MARTIALE



Des recommandations sur la prise en charge cardiaque de la thalassémie ont récemment été publiées (Pennell 2013). D'autres articles plus anciens (Cogliandro 2008) et revues (Walker 2012, Wood 2005) seront aussi utilisés comme références.

Point clé: Les complications dues à la surcharge martiale cardiaque étaient l'une des premières causes de mortalité dans la thalassémie et restent une des causes majeures de morbidité.

Dysfonction cardiaque

Physiopathologie

L'accumulation cardiaque de fer est le premier grand facteur de risque cardiovasculaire chez les patients thalassémiques. La surcharge en fer survient lors de l'exposition du cœur à des taux élevés d'ions fer libres circulants non liés à la transferrine pendant une période prolongée. Bien que les études chez l'animal suggèrent un rôle des canaux calcium dépendant de type L et T, les mécanismes précis de transport restent controversés. La durée d'exposition à un chélateur semble être un facteur important de l'accumulation cardiaque de fer indépendamment de l'équilibre martial global. Ainsi les stratégies reposant sur l'exposition sporadique à des doses élevées de traitement chélateurs doivent être évitées même si elles permettent un bon contrôle de la ferritine sérique et de la surcharge hépatique.

Dans le parenchyme cardiaque, les ions fer libres sont rapidement liés à la ferritine et dégradés en hémossidérine. Ce mécanisme tampon est vital et génère une phase infra-clinique pendant laquelle le fer intracardiaque s'accumule sans ion fer libres (Anderson 2001). L'évaluation du T2* myocardique par IRM permet d'identifier et d'évaluer l'accumulation du fer intracardiaque (Carpenter 2011), permettant l'adaptation du traitement chélateur avant l'installation de signes cardiaques.

Au final le système de tampon ionique du cœur est dépassé et ceci d'autant plus que la quantité de fer stocké est importante (Kirk 2009). L'accumulation du fer ionique labile dans les cardiomyocytes induit un stress oxydatif qui altère les membranes, les transporteurs du fer et l'ADN, aboutissant à la dysfonction cardiaque, l'arythmie et si elle persiste la fibrose cardiaque s'installe. Les perturbations de l'homéostasie du métabolisme de calcium en particulier le canal ryanodine jouent un rôle important dans la physiopathologie de la cardiomyopathie liée à la surcharge martiale.

Sur le plan clinique, il est important de comprendre que les complications liées la surcharge martiale, même sévères sont réversibles avec un traitement chélateur intensif. Cependant, la prévention est un point clé sous la responsabilité du clinicien en charge du patient thalassémique car ces complications sont associées à un risque de mortalité élevé.

Malgré une indiscutable amélioration de la prise en charge, la pathologie cardiovasculaire reste une priorité. Son dépistage nécessite une prise en charge cardiovasculaire spécifique associée à un traitement chélateur précoce et intensif. La prévention dès l'âge pédiatrique de la surcharge en fer aura aussi un impact sur la survenue de complications non liées à la surcharge martiale telle l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA).

Bien que le fer soit la cause principale de dysfonction cardiaque, des déficits en carnitine, thiamine, vitamine D et sélénium, fréquents chez les patients thalassémiques (Claster 2009, Wood 2008) peuvent majorer la dysfonction cardiaque. L'hypothyroïdie, l'hypoparathyroïdie et l'hypogonadisme (DeSanctis 2008) peuvent aussi aggraver la dysfonction cardiaque. La survenue d'une myocardite, bien que peu fréquente dans de nombreux pays, peut précipiter l'insuffisance cardiaque, l'arythmie et les blocs de branche.

Une dysfonction cardiaque non liée à la surcharge martiale est parfois diagnostiquée chez les patients thalassémiques âgés du pourtour méditerranéen. Des lésions hétérogènes à rehaussement tardif après injection de produit de contraste évoquant de la fibrose cardiaque ont été rapportées à l'IRM chez des patients de même origine (Pepe 2009) évoquant l'hypothèse de cardiomyopathie infra-clinique et de dysfonction myocardique associée à l'hépatite C chronique (Matsumori 2006).

Point clé: Même lorsque l'atteinte cardiaque est sévère, un traitement chélateur intensif peut restaurer une fonction myocardique normale.

Manifestations cliniques

Une surcharge cardiaque martiale majeure peut rester asymptomatique. Lorsque la dysfonction cardiaque s'installe, les symptômes sont corrélés au degré de dysfonction ventriculaire. Des signes cliniques débutants peuvent être attribués à tort à la pathologie de base. Par exemple une dyspnée modérée associée à l'anémie. Dans des stades plus avancés d'insuffisance cardiaque, les signes cliniques sont comparables à ceux de toute insuffisance cardiaque et incluent la dyspnée, les œdèmes périphériques, la congestion hépatique et la limitation des efforts.

La présentation clinique de l'insuffisance cardiaque est variable. Les signes classiques d'insuffisance cardiaque gauche incluant râles crépitants, dyspnée d'effort puis orthopnée surviennent à un stade avancé. Les signes d'insuffisance cardiaque droite incluant la turgescence jugulaire, l'hépatomégalie et les œdèmes périphériques sont souvent les premiers signes cliniques (Pennell 2013). Une décompensation d'installation rapide avec des signes d'insuffisance cardiaque droite prédominants peut mimer un abdomen aigu chirurgical avec une hépatosplénomégalie douloureuse évoquant une cholangite ou une obstruction des voies biliaires. Les signes d'insuffisance cardiaques classiques impliquent l'existence d'une cardiopathie évoluée de mauvais pronostic jusqu'à ce que la situation aiguë soit résolue par un traitement chélateur intensif. Il est important de souligner qu'un support circulatoire peut être nécessaire pendant plusieurs semaines avant la récupération.

Point clé: La particularité essentielle de l'insuffisance cardiaque associée à la surcharge martiale est la capacité de récupération complète de la fonction cardiaque avec un traitement chélateur approprié – fait dont les cliniciens non habitués à la prise en charge des patients thalassémiques n'ont pas toujours conscience.

Les palpitations sont fréquentes chez les patients thalassémiques induisant une anxiété importante des patients et de leur médecin. Le pronostic d'une arythmie est corrélé au degré de sévérité de la surcharge martiale et à l'éventuelle dysfonction cardiaque associée. Ainsi en l'absence de surcharge martiale, des complications telles que l'ACFA nécessitent des investigations et une prise en charge médicale classique. En revanche le même diagnostic d'ACFA chez un patient présentant une surcharge martiale majeure, en particulier s'il existe un degré de dysfonction cardiaque, peut être la cause d'une décompensation sévère et nécessite une hospitalisation et une prise en charge rapide. La douleur thoracique n'est pas un symptôme fréquent et peut survenir à l'occasion de pathologies intercurrentes comme une péricardite ou une myocardite. La fréquence de ces complications semble très variable selon les zones géographiques.

Point clé: La prise en charge des palpitations dépend de la situation clinique dans son ensemble incluant l'existence d'une surcharge martiale et d'une dysfonction cardiaque

Examen clinique

L'évaluation cardiologique nécessite le recueil de l'histoire clinique et un examen clinique ainsi qu'un ECG 12 dérivations, une échocardiographie réalisée selon les recommandations publiées. L'IRM cardiaque permettant d'évaluer la surcharge cardiaque en fer (T2*) est un outil indispensable à l'évaluation du risque de complications cardiaques. D'autres examens peuvent être proposés pour évaluer une atteinte spécifique comme l'investigation d'une arythmie cardiaque (Holter ECG) ou l'évaluation fonctionnelle par une épreuve d'effort.

Point clé: L'évaluation cardiaque régulière permet le dépistage et la prise en charge précoce de la pathologie cardiaque.

Investigations cardiovasculaires

- **Electrocardiogramme – ECG**

L'ECG est souvent anormal, mais ces anomalies sont la plupart du temps non spécifiques. Des dépolarisations de l'onde T et du segment ST sur les dérivations antérieures, une modification de l'axe de l'onde T et de l'intervalle QT (Detterich 2012) et parfois des signes d'hypertrophie ventriculaire droite sont observés. Plus rarement, une modification de l'onde p évoque une hypertrophie auriculaire. Un bloc de branche de premier degré et des troubles de la conduction peuvent être observés mais les atteintes plus sévères restent rares. Les anomalies ECG étant non spécifiques et leur réversibilité suite à la chélation du fait n'étant pas établie, il est important de monitorer l'ECG dès l'enfance afin de détecter l'installation de nouvelles anomalies.

Lorsque des anomalies ECG apparaissent, il est nécessaire de compléter les investigations afin d'en préciser la cause. En particulier lorsque les anomalies ventriculaires droites qui évoquent potentiellement une HTAP. L'HTAP est une complication fréquente de la thalassémie intermédiaire. Dans la thalassémie majeure, elle est plus rare et est souvent iatrogène suite à des embolies sur des voies veineuses non anticoagulées (PICC et Port-a-Cath).

- **Holter ECG**

L'évaluation classique de l'arythmie cardiaque repose sur le holter ECG des 24h. Plusieurs moniteurs existent à ce jour. Cependant le rendement de cet examen est faible chez les patients asymptomatique bien chélatés.

- **ECG d'effort**

L'épreuve d'effort sur tapis ou ergocycle permet de dépister une arythmie cardiaque et d'évaluer la capacité fonctionnelle. La performance à l'épreuve d'effort permet d'évaluer l'adéquation de traitement de la cardiopathie. La mesure des échange gazeux permet de vérifier le VO₂ max (consommation de l'O₂ lorsque l'effort est maximal) et la VO₂ anaérobie qui sont deux paramètres fortement corrélés à la fonction cardiaque et au pronostic de la dysfonction ventriculaire gauche.

- **Echocardiographie**

L'échocardiographie est un examen largement disponible, peu coûteux et non invasif. De nombreux paramètres peuvent être obtenus mais les seules mesures du diamètre des cavités lorsqu'elles sont réalisées par un opérateur expérimenté et avec un protocole standardisé, peuvent fournir une évaluation immédiate et rapide de la cardiopathie et de son évolution. Au minimum doivent être évalués :

1. **Les dimensions**

- a. Ventricule gauche en diastole et en systole
- b. Diamètre et volumes auriculaires
- c. Artère pulmonaire et racine aortique
- d. Paroi ventriculaire
- e. Diamètre et volumes des ventricules droits et gauche.

2. **Fonction**

- a. FEVG par une méthode standardisée incluant les méthodes de Teicholz et de Simpson.
- b. Fonction diastolique
 - i. Doppler mitral
 - ii. Vitesse par doppler à l'anneau mitral
 - iii. Profil doppler de l'artère pulmonaire

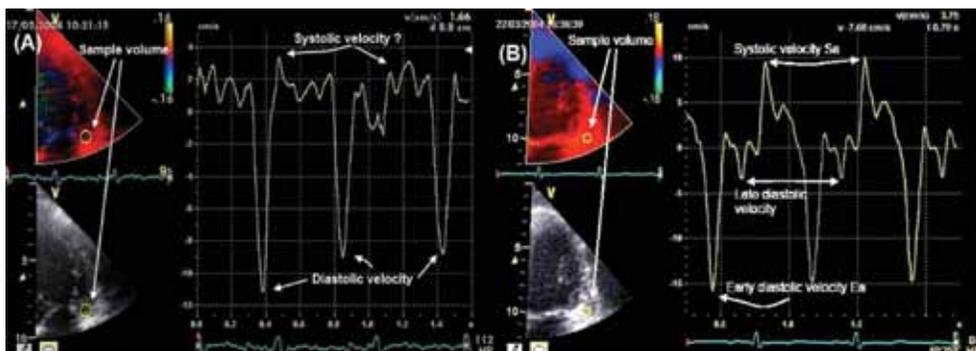
3. Mesure des flux par doppler

- a. Vitesse du jet de régurgitation tricuspide (TR) v_{max}
- b. Flux de l'artère pulmonaire, accélération et jet diastolique

4. Morphologie

- a. Structure et fonction des valves
- b. Elimination d'un thrombus auriculaire droit lorsque des voies veineuses profondes sont présentes
- c. Morphologie des cavités
- d. Présence de shunt ou de foramen ovale perméable.

Figure 1. Exemples d'échocardiographie chez un patient thalassémique



Cette liste n'est pas exhaustive mais inclut la plupart des paramètres qui caractérisent la fonction cardiaque chez les patients thalassémiques. La survenue d'anomalies même subtiles des paramètres collectés longitudinalement souligne la nécessité d'investigations complémentaires par une IRM. Une publication récente a illustré la valeur de l'ETT dans le suivi des patients thalassémiques (Maggio 2013). La cardiomyopathie liée à la surcharge martiale se présente initialement par une augmentation des volumes en fin de systole et des fractions d'éjection limitées. La progression vers la cardiopathie dilatée est tardive. La combinaison des doppler conventionnel et tissulaire devrait être utilisée pour évaluer la fonction diastolique. Une dysfonction diastolique isolée peut survenir mais reste relativement rare.

Une base de données peut facilement être développée pour faciliter le suivi longitudinal de chaque patient. De nouvelles méthodes de mesure pourraient améliorer la sensibilité de l'ETT dans la détection d'atteinte cardiaque infra-clinique (Vogel 2003).

Point clé: Chaque centre devrait développer un protocole spécifique et l'utiliser pour le suivi longitudinal des patients et la détection précoce de toute modification.

L'ETT d'effort peut aussi être utile en permettant l'évaluation de cardiopathies infra-cliniques par une augmentation ou une chute de la FEVG en réponse à une épreuve de stress physique ou médicamenteuse (dobutamine intra-veineuse).

• IRM cardiaque

Depuis un dizaine d'années, il est possible de mesurer la charge tissulaire en fer de façon non invasive par l'IRM (Anderson 2001). La mesure du T2* a été validée comme marqueur de la charge martiale cardiaque et est d'une grande utilité en pratique clinique (Modell 2008, Wood

2009). La mesure de T2* cardiaque est maintenant un paramètre du suivi standard des patients thalassémiques en programme transfusionnel, dès qu'elle est réalisable dans de bonnes conditions soit à partir de l'âge de 10 ans, voir 7 ans dans certains centres si une surcharge martiale élevée est suspectée.

Point clé: La mesure du T2* permet d'identifier les patients dont le risque individuel de développer une complication cardiaque est élevé avant la détection de modifications des paramètres de suivi par des méthodes simple et non invasive telles l'ETT.

Le monitoring individuel de l'efficacité de la chélation du fer est associé à l'amélioration de l'adhésion thérapeutique et donc du résultat thérapeutique. L'IRM cardiaque est l'examen de référence dans la thalassémie majeure, non seulement parce qu'il évalue la surcharge cardiaque en fer (Carpenter 2011, Kirk 2009) mais aussi parce qu'il permet la détection de modifications infra-cliniques de la FEVG. Il est recommandé d'évaluer l'IRM cardiaque respectivement tous les 24, 12 ou 6 mois chez les patients à risques cardiaques faible, standard ou élevé. Du fait de l'anémie chronique, les normes doivent être adaptées chez les patients thalassémiques et prises en compte dans l'analyse des résultats (Westwood 2007).

Prise en charge des complications cardiovasculaires

Les stratégies thérapeutiques de prévention de la pathologie cardiovasculaire chez les patients thalassémiques impliquent un certain nombre de mesures générales incluant le maintien d'un taux d'Hb au moins supérieur à 10 g/dl en plus d'interventions spécifiquement cardiovasculaires. Il faut souligner la nécessité d'un traitement chélateur du fer avec pour objectif un T2* > 20 ms. Le monitoring de la fonction cardiaque est un guide à l'individualisation du traitement. Une altération de la fonction myocardique peut requérir un traitement spécifique mais demande surtout une amélioration de l'observance ou une intensification du traitement chélateur du fer afin de prévenir l'installation inexorable d'une dysfonction cardiaque sévère.

La dysfonction cardiaque suit généralement la surcharge martiale de plusieurs années (Carpenter 2011). Malheureusement, l'élimination du fer est un processus extrêmement long, nécessitant souvent trois ans ou plus si la surcharge est importante (Anderson 2004). Ainsi la prévention de la surcharge cardiaque et le dépistage précoce d'une atteinte cardiaque infra-clinique (par l'IRM) permet de meilleurs résultats que de débiter le traitement après la mise en évidence des anomalies à l'ETT ou à l'examen clinique ou l'apparition de signes cliniques (Chouliaras 2010, Modell 2008).

Point clé: Une altération même minime de la fonction cardiaque nécessite une prise en charge intensive de la surcharge martiale même si le patient est asymptomatique (Davis 2004).

L'association de deferiprone 75-100 mg/kg et de deferoxamine 40-50 mg/kg/jour est la meilleure solution pour assurer une clairance du fer intracardiaque et une stabilisation de la fonction cardiaque (Porter 2013). La deferoxamine doit être administré de façon continue soit par voie sous-cutanée soit intraveineuse jusqu'à normalisation de la fonction cardiaque (Anderson, 2004, Davis 2000, Tanner 2008). Il est important de souligner que l'utilisation de voies intraveineuses augmente le risque de thrombose et d'hypertension artérielle pulmonaire iatrogène post-embolique. Un traitement anticoagulant est justifié en particulier en cas de voies veineuses permanentes.

Les patients dont la valeur du T2* cardiaque descend en dessous de 6 ms sont à haut risque de décompensation cardiaque (Kirk 2009) et devraient recevoir un traitement chélateur intensif même si la fonction cardiaque reste normale. Un épisode de décompensation cardiaque devrait être suivi d'une admission dans un centre de référence de la thalassémie. Si ce n'est pas possible,

une collaboration étroite entre cliniciens en charge et cardiologues expérimentés dans la prise en charge de patients thalassémiques est fortement recommandée car la cardiomyopathie de la surcharge martiale présente de grandes différences avec d'autres cardiomyopathies. Voici un résumé des recommandations (Pennell 2013):

- Un traitement par deferoxamine à 50 mg/kg/jour doit être administré en continu tant que la diurèse est conservée. Un traitement par deferiprone à 75 mg/kg/jour devra être ajouté dès que la voie orale est disponible.
- Les traitements vasopresseurs doivent être maniés avec précaution car ils aggravent le stress oxydatif. Les patients thalassémiques ont classiquement une diminution de la pression artérielle diastolique et une pression artérielle moyenne inférieure à celle d'autres patients. Ainsi le traitement vasopresseur ne doit pas être suivi sur des objectifs chiffrés de pression artérielle mais sur la mesure clinique de paramètres de perfusion cérébraux et rénaux.
- Un dosage des enzymes cardiaque est nécessaire pour éliminer une possible myocardite. Les D-dimères doivent être dosés afin d'éliminer une embolie pulmonaire chez les patients présentant des signes de décompensation cardiaque droite. L'échographie cardiaque au lit permet d'éliminer un épanchement péricardique et de mesurer la pression artérielle pulmonaire.
- La déplétion permet d'améliorer les symptômes congestifs, mais une hyper-diurèse trop importante risque de précipiter l'insuffisance rénale. Les patients thalassémiques avec une insuffisance cardiaque décompensée ont un profil restrictif, une rigidité vasculaire et sont sensibles à l'hypovolémie. En phase aigue, le furosémide en continu est plus facile à adapter que les diurétiques en bolus.
- En cas d'insuffisance hépatique associée liée à la surcharge martiale, à l'hépatite C ou à la congestion hépatique, la synthèse hépatique peut être altérée et la pression oncotique basse. Une supplémentation en albumine peut être requise.
- L'arythmie peut être difficile à contrôler. L'amiodarone est un traitement de choix en phase aigue du fait de son large spectre d'action et de son impact modeste sur la fonction ventriculaire.
- Après un dosage du cortisol, un traitement par stéroïdes à faible dose doit être mis en place jusqu'à ce que le diagnostic d'insuffisance surrénalienne soit éliminé.
- Des dysfonctions thyroïde et parathyroïde doivent être recherchées et prises en charge le cas échéant.
- Beaucoup de patients présentant une cardiomyopathie martiale ont aussi un diabète de type 2. La glycémie doit être monitorée. Un traitement par insuline sera administré si besoin.
- La mesure du T2* cardiaque doit être réalisée dès que possible. Une dysfonction cardiaque survenant en l'absence d'un T2* < 20 ms doit faire évoquer d'autres diagnostics. L'IRM cardiaque avec injection de produit de contraste peut être utilisé pour dépister une myocardite.
- Le maintien d'une excrétion urinaire est impératif car la deferoxamine et la deferiprone sont éliminées par le rein. La dialyse doit être démarrée rapidement en cas de défaillance rénale.
- La mise en place de défibrillateur cardiaque implantable n'est pas conseillée car des arythmies même mettant en jeu le pronostic vital sont réversibles avec un traitement chélateur agressif. Des défibrillateurs externes sont utiles dans l'intervalle.
- Les marqueurs biochimiques de l'insuffisance cardiaque peuvent être utiles comme le BNP ou le NT-pro BNP. Les valeurs sont élevées en cas de décompensation cardiaque et diminuent en réponse au traitement. La prise en charge hospitalière doit être prolongée jusqu'à la normalisation du BNP.
- La transplantation cardiaque reste un traitement de dernier recours. La cardiomyopathie martiale est souvent totalement réversible si le traitement chélateur peut être toléré.

La stabilisation clinique survient classiquement vers 2 semaines mais peut aussi prendre des mois. L'amélioration clinique précède la clairance du fer intracardiaque. L'élimination du fer accumulé sur des longue période est lente avec une demi-vie de 14 mois (Anderson 2004). Le deferasirox n'a pas été évalué dans l'insuffisance cardiaque et son usage n'est pas recommandé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Son usage en phase de récupération est raisonnable (Pennell 2010, Wood 2010).

Depuis quelques années, la tendance à la prise en charge de patients thalassémiques présentant des altérations mineures de la FEVG a reposé sur des traitements connus pour améliorer la fonction myocardique dans d'autres formes de cardiomyopathies (recommandations publiées : McMurray 2012, Yancy 2013). Tous ces agents ont tendance à diminuer la pression artérielle rendant leur usage difficile dans la thalassémie. L'apparition d'une hypotension limite leur usage.

Point clé: La mise en route d'un traitement connu pour améliorer la survie dans d'autres causes d'insuffisance cardiaque est fortement recommandé chez les patients thalassémiques à risque de développer ou présentant un dysfonction cardiaque.

Les traitements de la dysfonction cardiaque incluent un certain nombre de classes thérapeutiques (cf Table 1) dont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Il a été montré dans des essais cliniques contrôlés que ces molécules ainsi que les bêtabloquants et les antagonistes de l'aldostérone permettent réduction de la mortalité chez les patients présentant une cardiomyopathie et une diminution de l'incidence des épisodes de décompensation cardiaque chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche infra-clinique.

Ces résultats sont très prometteurs et bien que leur extrapolation à la thalassémie reste hypothétique ils sont largement utilisés en pratique courante. Les précautions habituelles de prescriptions et d'initiation de traitement doivent être suivies. En particulier une bonne hydratation est requise ainsi qu'un début à petite dose. Les doses doivent être augmentées par la suite jusqu'à la dose maximale tolérée, limitée dans la thalassémie par l'hypotension. Certains patients ne tolèrent pas les IEC à cause d'une toux chronique. Ces patients devraient recevoir un traitement par antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA2) comme le losartan.

Table 1. Molécules utilisées couramment et doses dans la prise en charge de la dysfonction myocardique incluant l'insuffisance cardiaque, chez le patient thalassémique.

CLASSE	AGENT	DOSE
IEC	Ramipril	1,25 - 10 mg en une prise par jour
	Captopril	6,25 - 50 mg trois prises par jour
	Enalapril	2,5 - 20 mg deux prises par jour
	Lisinopril	2,5 - 40 mg en une prise par jour
	Perindopril	2 - 16 mg en une prise par jour
ARA2	Losartan	25 - 150 mg en une prise par jour
	Valsartan	20 - 160 mg deux prises par jour
	Candesartan	4 - 32 mg en une prise par jour
Bétabloquant	Bisoprolol	1,25 - 10 mg en une prise par jour
	Carvidelol	3,125 - 50 mg deux prises par jour
Antagoniste de l'aldostérone	Spirolactone	12,5 - 50 mg deux prises par jour
	Eplerenone	25 - 50 mg en une prise par jour

Arythmies

Les arythmies se manifestent classiquement par des palpitations, mais elles peuvent être asymptomatiques. Le contexte clinique de survenue de l'arythmie détermine le pronostic clinique du patient. Les arythmies menacent le pronostic vital en cas de défaillance cardiaque (Mancuso 2009), mais peuvent être des signes avant-coureurs d'une décompensation cardiaque chez les patients avec une fonction cardiaque normale mais une surcharge martiale importante. Ainsi les palpitations doivent être explorées et traitées selon le contexte global du patient. Des foyers ectopiques, classiquement supra-ventriculaires mais parfois ventriculaires, peuvent induire des signes cliniques nécessitant un traitement préventif (souvent des bétabloquants) en particulier si ces événements déclenchent des arythmies soutenues comme des AFCA. Les arythmies qui entraînent des symptômes hémodynamiques (étourdissement, lipothymie ou syncope) sont associées à risque clinique élevé et correspondent presque toujours à une surcharge martiale importante. En l'absence d'évaluation de la surcharge martiale par l'IRM, le clinicien doit faire l'hypothèse d'une arythmie en lien avec une surcharge martiale et doit en conséquence majorer le traitement chélateur, en urgence en cas de lipothymie ou de syncope. La stratégie thérapeutique doit en premier prendre en charge la surcharge martiale, puis assurer le traitement symptomatique de l'arythmie considérée. Dans la thalassémie majeure, l'arythmie est contrôlée ou résolutive sous traitement chélateur (Anderson 2004). Dans la plupart des cas, l'utilisation de molécule pour la prise en charge d'arythmie bénigne mais symptomatique peut entraîner des complications iatrogènes supérieures au bénéfice clinique attendu. La décision de traiter une arythmie doit donc être évaluée avec précaution en gardant à l'esprit que la surcharge

martiale en est la cause principale. Pour la plupart des troubles du rythme supra-ventriculaire, le patient doit être rassuré. Des extrasystoles ventriculaires isolées ne sont pas synonymes de surcharge martiale. Mais des doublets ou des épisodes de tachycardie ventriculaire sont spécifiques de la cardiomyopathie liée à la surcharge martiale et doivent nécessiter une prise en charge urgente de la surcharge martiale par traitement chélateur intensif.

Chez les patients plus âgés, même en l'absence d'une surcharge martiale concomitante, il semble que l'incidence de l'ACFA soit élevée et augmente (jusqu'à 40% des plus de 40 ans). La prise en charge du risque thromboembolique est un problème majeur chez ces patients dont le risque individuel de thrombose est déjà augmenté (Walker 2013). La mort subite est rare chez les patients thalassémiques majeurs à l'heure actuelle mais les données historiques suggèrent comme mécanisme possible un allongement du QT (Russo 2011) compliqué de Torsades de Pointe.

Point clé: Toute arythmie associée à des signes neurologiques centraux ou une syncope doit être prise en charge en urgence jusqu'à évaluation complète.

Prise en charge de l'arythmie

Puisque la plupart des tableaux d'arythmie sont réversibles, la durée des traitements anti-arythmiques est habituellement courte (moins d'un an). L'amiodarone est la molécule de prédilection du fait de son large spectre d'action et de son impact modeste sur la fonction cardiaque (Pennell 2013). Un traitement prolongé par l'amiodarone est associé à l'augmentation du risque d'hypothyroïdie accru du fait de la toxicité thyroïdienne préexistante de la surcharge (Mariotti 1999). Le traitement peut souvent être terminé après 6 à 12 mois. Les bêtabloquants sont généralement bien tolérés si la titration est lente et peuvent être utile pour contrôler des foyers ectopiques.

L'ACFA peut survenir dans un contexte aigu, en particulier si la surcharge martiale est majeure et précipiter l'insuffisance cardiaque. La cardioversion par choc électrique externe doit être envisagée en urgence si l'épisode dure depuis moins de 24h, si le patient reçoit par ailleurs un traitement anticoagulant ou si une ETO confirme l'absence de caillots intra-auriculaire. Des présentations moins aiguës pourront être traitées par anticoagulation et amiodarone intraveineuse (par voie veineuse centrale) en association avec le traitement chélateur intensif. La cardioversion sera envisagée chez les patients qui échouent au rétablissement d'un rythme sinusal avec le traitement médical et la chélation. Du fait d'un contexte pro-thrombotique, une anticoagulation efficace doit être mise en place chez tous les patients présentant des épisodes d'ACFA.

Les patients thalassémiques avec une ACFA permanente ou récurrente pourraient répondre à l'ablation par radiofréquence mais les interventions par cathétérisme des réentrées intra-nodale ou des tachycardie ventriculaire doivent être évitées. Dans la thalassémie ces procédures ont un faible taux de succès car le trouble du rythme ne dépend pas d'un substrat anatomique focalisé (il n'y a pas de cicatrice, juste un trouble fonctionnel de la conduction). Le traitement des troubles du rythme engageant le pronostic vital comme les torsades de pointes pose un problème de prise en charge dans la thalassémie car les troubles sont réversibles et les critères conventionnels d'implantation de défibrillateur ne s'appliquent pas dans ce groupe de patients présentant une cardiomyopathie toxique. Les défibrillateurs implantables pourraient assurer un choc de sauvetage lors de la prise en charge de la surcharge martiale mais sa mise en place empêche les évaluations IRM futures. Un défibrillateur externe est une alternative sécuritaire dans ces situations.

Bloc de branche et trouble de la conduction

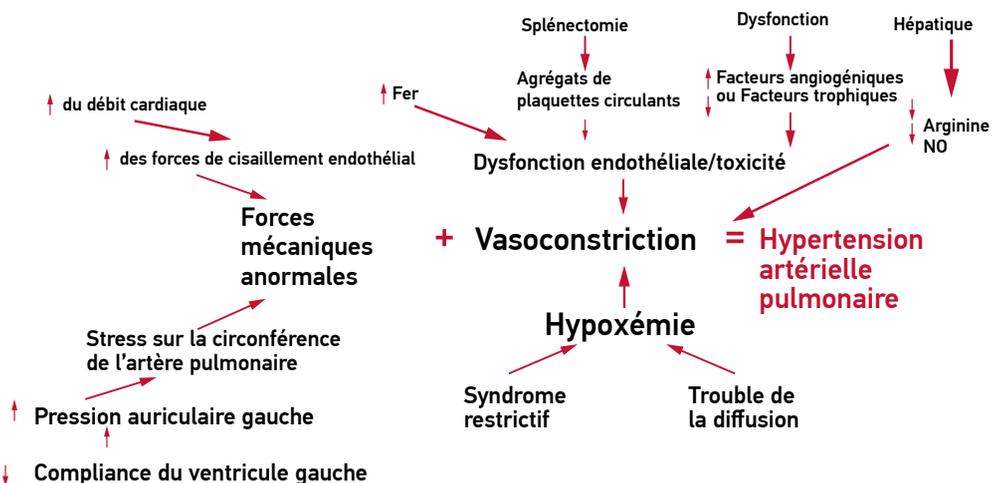
Historiquement, avant la mise à disposition des traitements chélateurs, les blocs de branche étaient fréquents dans la thalassémie, avec une incidence allant jusqu'à 40% chez les plus de 15 ans. Ils sont dorénavant rares dans la plupart des communautés et se rencontrent exceptionnellement lorsque la surcharge martiale est majeure. Les blocs de branche répondent généralement, mais pas toujours, à un traitement chélateur adapté. Cependant cette réponse peut être lente. Ainsi ces patients peuvent nécessiter un pacemaker. La mise en place d'un pace maker à droite est recommandée car elle limite moins l'évaluation de la surcharge martiale des cavité ventriculaire et du septum par l'IRM (T2*).

Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire est fréquente dans la thalassémie intermédiaire mais sa prévalence est variable selon les séries dans la thalassémie majeure (Vlahos 2012, Morris 2010). Ces différences peuvent s'expliquer par des variations locales des traitements chélateurs et des programmes transfusionnels ainsi que par la réalisation ou non de splénectomie. La splénectomie, l'intensité du programme transfusionnel (fréquence et Hb pré-transfusionnelle) et la sévérité de la surcharge martiale sont les facteurs prédictifs les plus importants de l'HTAP (Vlahos 2012, Morris 2011, Musallam 2011).

Mécanismes

L'HTAP est la conséquence de l'interaction de multiples facteurs mécaniques et biochimiques induisant une dysfonction endothéliale, une prolifération intimale et par la suite une occlusion des capillaires pulmonaires (Morris 2008). Les forces mécaniques en jeu incluent l'augmentation des forces de cisaillement liée à l'augmentation du débit cardiaque ainsi que l'augmentation de la pression diastolique associée à la dysfonction diastolique. Les facteurs de stress biochimiques comprennent l'Hb libre, le fer sérique libre non lié à la transferrine, les fragments de membranes vasoactifs (Singer 2006) et des hormones érythropoïétiques de stress. Une augmentation de l'activité arginase et une diminution de la biodisponibilité du NO sont aussi impliqués démontrant, que bien que de multiples voies soient potentiellement impliquées, l'existence de points communs avec l'HTAP décrite dans la drépanocytose (Morris 2013, Hagar 2006). La pathologie pulmonaire et l'hypoxémie contribuent potentiellement à l'HTAP de façon similaire à la population générale. La pathologie embolique chronique doit aussi être évoquée en particulier chez les patients avec une voie veineuse central.



Diagnostic

La recherche par l'ETT de l'HTAP doit être faite une fois ou deux fois par an. La régurgitation tricuspide (RT) et les jets d'insuffisance pulmonaire fournissent respectivement une estimation de la pression pulmonaire systolique et diastolique. Une vitesse de RT en dessous de 2.5 m/s a une bonne valeur prédictive négative, une vitesse de TR entre 2.5 – 3.0 m/s est un résultat borderline et une vitesse de TR > 3 m/s a une bonne valeur prédictive positive. Une vitesse de TR borderline ou anormale doit faire discuter la prise en charge transfusionnelle afin d'évaluer le contrôle de l'érythropoïèse inefficace. La fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique doit être bien évaluée pour éliminer une HTAP post-capillaire. L'oxymétrie de pouls nocturne est utile pour diagnostiquer des désaturations nocturnes. Un syndrome d'apnée du sommeil doit être recherché par une polysomnographie. L'évaluation de la fonction respiratoire incluant des mesures de diffusion doit être réalisée pour éliminer un syndrome restrictif. Le scanner coupes fines et l'angio-scanner permettront d'éliminer une fibrose pulmonaire et une pathologie thromboembolique. Le cathétérisme cardiaque est indiqué chez les patients présentant une vitesse de TR supérieure à 3 m/s malgré l'optimisation du traitement hématologique. Le BNP et le test de marche des 6 min sont utiles à l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Prise en charge

Le traitement de l'HTAP dans la thalassémie présente de multiples facettes et dépend de la sévérité et de l'étiologie. En cas de syndrome d'apnée du sommeil un traitement par pression positive continue est indiqué. L'oxygénothérapie nasal peut suffire en cas de désaturation nocturne sans obstruction des voies respiratoires. L'anticoagulation est le traitement de choix de la maladie thromboembolique. Une anticoagulation préventive doit être discutée chez les patients présentant une HTAP sévère. La prise en charge précoce par diminution de l'intervalle des transfusions permet de résoudre une HTAP débutante (par suppression de cytokines pro-inflammatoires comme le PLGF). L'usage de l'hydroxyurée dans la thalassémie majeure n'a pas été étudié de façon systématique mais a montré son intérêt dans les syndromes thalassémiques non transfusés et son efficacité dans certaines populations (Banan 2013). Chez les patients réfractaires aux mesures conservatrices le sildenafil a fait la preuve de son efficacité et de sa tolérance sur des petites séries de patients (Morris 2013, Derchi 2005). Un cas rapporté de succès thérapeutique suite à un traitement par bloqueur de l'endothéline 1 ou bosentan a été rapporté. Mais cette molécule doit être utilisée avec précaution chez des patients dont la fonction hépatique est altérée (HCV, surcharge martiale).

Maladie vasculaire périphérique

Mécanismes

L'installation d'une pathologie vasculaire progressive fait partie du vieillissement normal. Plusieurs facteurs contribuent mais la perturbation de voies de signalisation par les radicaux libres est un mécanisme central aboutissant à la diminution de l'activité endothéliale, la prolifération intimale, l'augmentation de l'adhésion cellulaire et l'inflammation vasculaire observées dans les vaisseaux sénescents. Dans la thalassémie de nombreux facteurs peuvent accélérer ce phénomène comme la surcharge martiale, les microparticules circulantes, l'hémoglobine circulante, l'anémie chronique, les lipoprotéines oxydées et les cytokines pro-inflammatoires. La résistance à l'insuline et le diabète peuvent majorer le stress oxydatif. La physiopathologie systémique est comparable à celle de l'HTAP. Les patients thalassémiques présentent un risque accru de développer un pseudoxanthome élastique (Aessopos 2002), processus dégénératif des fibres élastiques dont le mécanisme reste inconnu. Son incidence est plus importante chez les patients dont le programme transfusionnel est inadéquat ou dont le traitement chélateur est insuffisant.

Diagnostic

Il n'existe pas de consensus pour le dépistage en routine de la pathologie vasculaire systémique. La mesure de la dilatation dépendante du flux sanguin (Flow mediated dilatation FMD) est un marqueur très sensible de la fonction endothéliale mais n'est pas utilisable en pratique clinique. La mesure de l'épaisseur intimaale coronaire peut être pratiquée en routine mais les normes sont laboratoires et population dépendantes. De plus il n'existe pas de seuil de risque clairement déterminé ni de prise en charge spécifique. La mesure des lipoprotéines de faible densité oxydées est corrélée à la rigidité artérielle (Stakos 2009) mais sa disponibilité est faible.

La surveillance en routine du déficit en ascorbate est recommandée car un déficit induit des défauts de synthèse du collagène. En revanche un traitement par la vitamine C devra être associé à un traitement chélateur du fer lors des surcharge martiales afin d'éviter de majorer le fer libre. Les pseudoxanthomes élastiques se présentent typiquement avec des manifestations cutanées spécifiques. Les atteintes valvulaires et péricardiques associées seront identifiées lors d'une ETT de dépistage standard. Cependant le scanner peut être recommandé chez les patients présentant des lésions cutanées pour évaluer les calcifications vasculaires et la formation de potentiels anévrismes.

Prise en charge

La prévention de la pathologie vasculaire dans la thalassémie consiste principalement en un contrôle de l'adéquation de la transfusion et de la chélation du fer. La splénectomie est un facteur de risque potentiel vu son rôle de clairance des cellules érythrocytaires sénescents et des fragments de membranes vasoactifs (Morris 2011, Singer 2006). La chélation du fer doit avoir comme objectif le contrôle des ions libre ainsi que celui du stress oxydatif mitochondrial. Les différents chélateurs ont des propriétés et une efficacité différente mais le deferasirox et la déféripone permettent tous les deux une amélioration de la fonction endothéliale (Cheung 2008, Tanner 2007).

Résumé et recommandations

Les perspectives des patients thalassémiques ceux sont améliorées avec une meilleure compréhension de la pathologie et la mise en place d'une prise en charge individualisée. Une coopération entre les différentes spécialités est nécessaire. Le traitement de base repose sur l'association concomitante d'une chélation du fer régulière et efficace, sous une forme optimisant la compliance du patient et associée à une évaluation précise de la charge en fer de chaque tissus afin de monitorer le risque individuel. De façon comparable aux atteintes vasculaires des patients non thalassémiques, les choix de vie ont une importance primordiale. L'obésité est plus rare dans la thalassémie que dans la population générale, mais elle n'en est pas moins toxique pour la vascularisation. L'exercice physique pratiqué régulièrement permet une amélioration de la santé vasculaire en restaurant la réactivité endothéliale et en diminuant l'inflammation vasculaire. Bien qu'il n'y ait pas d'études contrôlées concernant le régime et l'exercice physique dans la thalassémie, il existe suffisamment de données physiopathologie générale pour extrapoler ces résultats depuis la population générale.

Ci dessous se trouve un résumé des recommandations clés discutées dans ce chapitre. Le niveau d'évidence associé est indiqué :

- 1) L'insuffisance cardiaque décompensée chez un patient thalassémique doit être prise en charge dans un centre de expérimenté (ou en relation étroite avec celui-ci) **(C)**.
- 2) L'adaptation des traitements diurétiques, vasopresseurs et anti-arythmiques doit être prendre en compte la physiologie particulière dans ce contexte par rapport à celle de la population générale **(C)**.

- 3) Le dépistage et la prise en charge des complications endocrines et métaboliques sont essentiels chez les patients thalassémiques présentant une dysfonction ventriculaire **(C)**.
- 4) L'échec des soins de support ne doit pas être admis de façon trop prématurée du fait de la réversibilité de l'arythmie ventriculaire et de l'insuffisance cardiaque sous traitement chélateur intensif, et ceci bien après des semaines ou des mois de traitement **(C)**.
- 5) Toute arythmie associée à des signes neurologiques centraux doit être considérée comme une urgence médicale jusqu'à son évaluation complète **(C)**.
- 6) L'association de deferoxamine et de deferiprone est le meilleur traitement chélateur intensif dans la thalassémie majeure avec dépôts intracardiaques sévères avec ou sans insuffisance cardiaque **(B)**.
- 7) L'IRM T2* cardiaque est le meilleur outil pour prévenir la dysfonction cardiaque **(B)**.
- 8) En l'absence de disponibilité de l'évaluation par T2* une altération de la fonction cardiaque systolique infra-clinique peut être utilisé comme marqueur de la toxicité cardiaque du fer si des protocoles standardisés sont utilisés et suivi méticuleusement au fil du temps **(B)**.
- 9) Même une altération modérée de la FEVG doit conduire à un traitement agressif et maintenu **(B)**.
- 10) La recherche de l'HTAP par l'ETT doit être réalisée annuellement. Les patients présentant une vitesse de RT supérieure à 3 m/s doivent être exploré par cathétérisme cardiaque si aucune cause étiologique n'est identifiée et corrigée **(B)**.
- 11) Les choix de vie améliorant la santé vasculaire (pas de tabagisme, activité physique régulière, poids contrôlé, régime riche en végétaux) doivent être formellement encouragé dans la thalassémie **(C)**.

References

- Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in beta thalassemia and the sickling syndromes. *Blood* 2002;99:30-5.
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2002;22:2171-9.
- Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004;127:348-55.
- Banan M. Hydroxyurea treatment in beta-thalassemia patients: to respond or not to respond? *Ann Hematol* 2013; 92:289-99.
- Borgna-Pignatti C. The life of patients with thalassemia major. *Haematologica* 2010;95:345-8.
- Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011; 123:1519-28.
- Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Effect of deferasirox (ICL670) on arterial function in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 2008;141:728-33.
- Chouliaras GL, Kattamis A, Berdoukas V, et al. Cardiac magnetic resonance in transfusion dependent thalassaemia: assessment of iron load and relationship to left ventricular ejection fraction. *Br J Haematol* 2010; 151:397-401.
- Claster S, Wood JC, Noetzli L, et al. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol* 2009;84:344-48.
- Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, et al. Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:515-25.
- Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, et al. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood* 2004;104:263-69.
- Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000;95:1229-36.
- Derchi G, Forni GL. Therapeutic approaches to pulmonary hypertension in hemoglobinopathies: Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with haemoglobinopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:471-5.
- DeSanctis V, Govoni MR, Sprocati M, et al. Cardiomyopathy and pericardial effusion in a 7 year-old boy with beta-thalassaemia major, severe primary hypothyroidism and hypoparathyroidism due to iron overload. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6:S181-4.
- Detterich J, Noetzl L, Dorey F, et al. Electrocardiographic consequences of cardiac iron overload in thalassaemia major. *Am J Hematol* 2012;87:139-44.
- Hagar RW, Morris CR, Vichinsky EP, et al. Pulmonary hypertension in thalassaemia major patients with normal left ventricular systolic function. *Br J Haematol* 2006;133:433-5.
- Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation* 2009;120:1961-68.
- Kremastinos DT, Tiniakos G, Theodorakis GN, et al. Myocarditis in beta-thalassemia major. A cause of heart failure. *Circulation* 1995;91:66-71.
- Maggio A, Vitrano A, Calvaruso G, et al. Serial echocardiographic left ventricular ejection fraction measurements: a tool for detecting thalassaemia major patients at risk of cardiac death. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50:241-6.
- Mancuso L, Mancuso A, Bevacqua E, et al. Electrocardiographic abnormalities in thalassaemia patients with heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2009;9:29-35.
- Mariotti S, Loviselli A, Murenu S, et al. High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with beta-thalassemia major submitted to amiodarone treatment. *J Endocrinol Invest* 1999;22:55-63.
- Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, et al. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail* 2006;12:293-8.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14, 803-69.
- Modell B, Khan M, Darlison M, et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:42.
- Morris CR. Vascular risk assessment in patients with sickle cell disease. *Haematologica* 2011;96:1-5.
- Morris CR, Gladwin MT, Kato GJ. Nitric oxide and arginine dysregulation: a novel pathway to pulmonary hypertension in hemolytic disorders. *Curr Mol Med* 2008;8:620-32.
- Morris CR, Kim HY, Trachtenberg F, et al. Risk factors and mortality associated with an elevated tricuspid regurgitant jet velocity measured by Doppler-echocardiography in thalassemia: a Thalassemia Clinical Research Network report. *Blood* 2011;118:3794-802.

- Morris CR, Kim HY, Wood JC, et al. Sildenafil therapy in thalassemia patients with doppler-defined risk for pulmonary hypertension. *Haematologica* 2013;98:1359-67.
- Morris CR, Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:205-13.
- Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011;96: 1605-12.
- Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood* 2010;115:2364-71.
- Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular Function and Treatment in beta-Thalassemia Major: A Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:281-30.
- Pepe A, Positano V, Capra M, et al. Myocardial scarring by delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance in thalassaemia major. *Heart* 2009;95:1688-93.
- Porter JB, Wood J, Olivieri N, et al. Treatment of heart failure in adults with thalassemia major: response in patients randomised to deferoxamine with or without deferiprone. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:38.
- Russo V, Rago A, Pannone B, et al. Dispersion of repolarization and beta-thalassemia major: the prognostic role of QT and JT dispersion for identifying the high-risk patients for sudden death. *Eur J Haematol* 2011;86:324-31.
- Singer ST, Kuypers FA, Styles L, et al. Pulmonary hypertension in thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol* 2006;81:670-5.
- Stakos DA, Tavridou A, Margaritis D, et al. Oxidised low-density lipoprotein and arterial function in beta-thalassemia major. *Eur J Haematol* 2009;82:477-83.
- Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:12.
- Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115:1876-84.
- Telfer P, Coen PG, Christou S, et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica* 2006;91:1187-92.
- Vlahos AP, Koutsouka FP, Papamichael ND, et al. Determinants of pulmonary hypertension in patients with Beta-thalassemia major and normal ventricular function. *Acta Haematol* 2012;128:124-9.
- Vogel M, Anderson LJ, Holden S, et al. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2013;24:113-9.
- Walker JM. Thalassaemia major and the heart, a toxic cardiomyopathy tamed? *Heart* 2013;99: 827-34.
- Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM, et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:1147-51.
- Wood JC. History and current impact of cardiac magnetic resonance imaging on the management of iron overload. *Circulation* 2009;120:1937-9.
- Wood JC, Claster S, Carson S, et al. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2008;141:891-4.
- Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:386-95.
- Wood JC, Glynos T, Thompson A, et al. Follow-up report on the 2-year cardiac data from a deferasirox monotherapy trial. *Am J Hematol* 2010;85:818-9.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-327.

5

ATTEINTES HÉPATIQUES

Author Auteur Pierre Brissot
Revu Maria Domenica Cappellini
Traduit par Marianne Delville
Revu par Jean-Antoine Ribeil

Parmi les différents organes susceptibles d'être atteints dans la thalassémie, le foie est une des cibles préférentielles. La surcharge martiale est la première cause d'atteinte hépatique dans la thalassémie (Voskaridou 2012, Lobo 2011, Porter 2009). Bien que les mesures préventives aient permis une limitation des cas, les infections par le virus des hépatites, en particulier B et C reste un problème majeur (Lai 2013, Triantos 2013, Di Marco 2010, Ragab 2010). Des facteurs hépatotoxiques aggravants potentiels comme le syndrome dysmétabolique et l'alcool doivent être considérés. Le principal risque associé à la pathologie hépatique chronique est la cirrhose (Li 2002) et le risque associé de survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) (Maakaron 2013, Mancuso 2010). La fréquence de ces complications augmente du fait de l'amélioration de l'espérance de vie des patients thalassémiques. La disponibilité de techniques diagnostiques non invasives a permis d'améliorer la prise en charge et la sévérité de ces pathologies. Le pronostic des atteintes hépatiques devrait continuer de s'améliorer du fait d'une amélioration significative des modalités thérapeutiques à la fois de la chélation du fer mais aussi de la prise en charge des hépatites virales.

Surcharge martiale hépatique dans la thalassémie

Les transfusions répétées sont la première cause de surcharge martiale dans la thalassémie majeure. Chaque culot globulaire apporte 200 à 250 mg de fer. En considérant que les stocks corporels de fer sont d'approximativement 4 g et que les pertes quotidiennes sont de l'ordre de 1 à 2 mg (avec une capacité de régulation de l'organisme de ces pertes très limitée), il est facile de comprendre que lorsque la prise en charge nécessite des transfusions tous les 15 jours, la surcharge en fer s'installe rapidement. Puisque les globules rouges sont dégradés par le système réticulo-endothélial (macrophages, essentiellement dans la rate), la surcharge martiale affecte dans un premier temps la rate et dans un moindre degré la macrophages hépatiques (appelés cellules de Kupffer) qui sont moins nombreux dans le foie que les cellules parenchymateuses hépatiques ou hépatocytes. Par la suite le fer intra-macrophagique est relargué progressivement dans la circulation générale atteignant la moelle osseuse et participant à la synthèse de nouveaux érythrocytes. Durant cette phase de relargage, la saturation en fer le la transferrine plasmatique habituellement sous 45% augmente parfois jusqu'à 100%. Ceci à pour conséquence l'apparition de fer plasmatique non lié à la transferrine (Brissot 2012). Ce fer libre est rapidement absorbé par les cellules parenchymateuses du foie, du cœur et du pancréas induisant une surcharge martiale dans ces organes. Ceci est particulièrement vrai pour le foie qui est en première ligne et est le premier organe de stockage du fer.

La dysérythropoïèse est un mécanisme important de surcharge martiale. Elle induit une diminution de la production l'hepcidine, hormone de régulation du fer, par le foie. Le déficit en hepcidine induit via l'activation d'un transporteur extracellulaire du fer appelé ferroportine une augmentation de l'excrétion du fer dans le plasma sur deux localisations principales : le duodénum, aboutissant à une augmentation de l'absorption intestinale du fer et dans des proportion 10 à 20 fois supérieure, dans la rate. Ces processus simultanés conduisent à une saturation de la transferrine. La mise en évidence du rôle de l'hormone érythroferrone est une découverte majeure dans la compréhension du mécanisme précis de la surcharge martiale via l'hepcidine dans la dysérythropoïèse. Cette hormone est probablement le facteur

érythropoétique longtemps recherché (Kautz 2013, Biolron, London). Dans la thalassémie majeure, la participation de la dysérythropoïèse à la surcharge en fer est négligeable en comparaison des transfusions mais elle peut expliquer l'existence d'une surcharge précédant la mise en route du programme transfusionnel. En revanche, la dysérythropoïèse est le principal mécanisme de la surcharge martiale dans les thalassémies non dépendantes de la transfusion (TNDT) (Taher 2013). Dans ce contexte la physiopathologie de la surcharge martiale est très similaire à celle observée dans l'hémochromatose héréditaire secondaire à des déficits de l'hepcidine (Brissot 2011) (Comme les hémochromatoses de type 1, 2, 3 ou 4B).

L'anémie et l'hypoxémie contribuent aussi à la surcharge martiale en diminuant l'impact de l'érythropoïétine sur la synthèse de l'hepcidine.

Ces mécanismes sont résumés sur **Figure 1**.

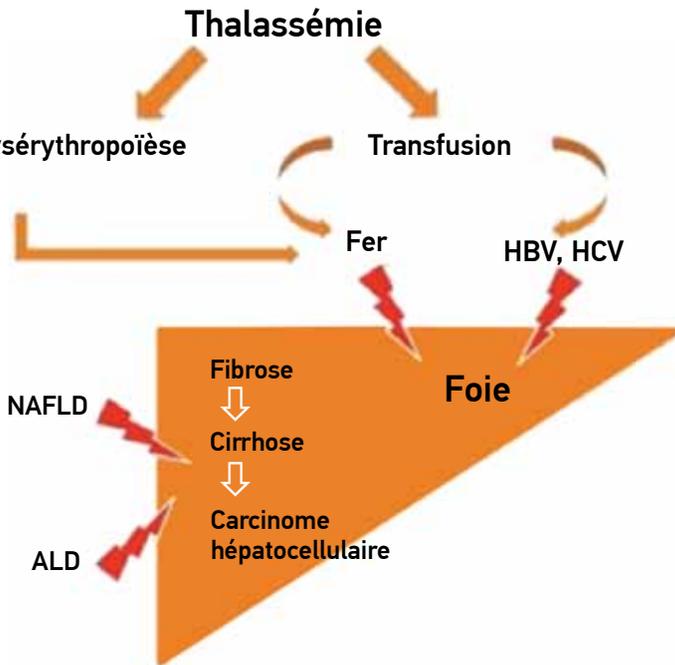


Figure 1. Principales causes des lésions induites par la surcharge martiale dans le foie. NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease = stéatose hépatique non alcoolique dépendante; ALD, alcoholic liver disease = hépatite alcoolique; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.

Lorsque la surcharge martiale concerne principalement les macrophages, les lésions hépatiques sont limitées car le fer est moins toxique dans le système réticuloendothélial. A l'opposé, la surcharge hépatocytaire est très toxique. Dès que l'effet protecteur du stockage par la ferritine est dépassé, les hépatocytes sont lésés. Cela aboutit à la nécrose qui s'exprime biologiquement par une augmentation des transaminases (alanine aminotransferase et aspartate aminotransferase) suivie par le développement d'une cicatrice ou fibrose dont le stade ultime est la cirrhose hépatique. Il a été rapporté que l'augmentation des transaminases survenait lorsque la surcharge en fer intra-hépatocytaire (FIH) >300 $\mu\text{mol/g}$ (Jensen et al. 2003) et la fibrose avec un FIH >400 $\mu\text{mol/g}$ (Angelucci 2002). Le développement de la toxicité du fer est largement dépendant du taux de fer plasmatique non lié à la transferrine (NTBI : non-transferrin bound iron). Ainsi parmi le fer non lié, le fer plasmatique soluble a une capacité élevée de générer des radicaux réactifs de l'oxygène (Esposito 2003, Hershko 2010).

Diagnostic de la surcharge martiale hépatique

Le diagnostic de la surcharge martiale repose sur plusieurs approches combinées. Le recueil des données cliniques est la première étape de l'évaluation diagnostic. Elle doit comporter une évaluation des signes cliniques associés à la surcharge martiale comme la pigmentation cutanée et associée aux atteintes d'organes en particulier sur le plan cardiaque et endocrine.

La deuxième étape repose sur la mesure de paramètres biochimiques. Le plus informatif est la mesure de la ferritine plasmatique dont les normales sont <300 ng/ml chez l'homme et <200 ng/ml chez la femme. Une augmentation de la ferritine doit être analysé correctement. En effet, l'augmentation de la ferritine peut être constatée dans plusieurs situations non liées à la surcharge martiale. Parmi elles, on peut lister l'inflammation (d'où l'importance de la mesure de la CRP), la cytolysé hépatique (dosage des transaminases) et la combinaison de plusieurs facteurs en particulier dysmétabolique. Ensuite, l'élévation est corrélée au degré de surcharge martiale en particulier le FIH. Cependant il faut garder à l'esprit que cette corrélation dépend de la localisation cellulaire du fer. Ainsi l'accumulation de fer est plus élevée s'il est présent dans le système réticuloendothélial plutôt que dans les cellules parenchymateuse. En pratique une ferritine mesurée au delà de 1000 ng/ml n'aura pas la même signification si le fer est déposé dans les cellules parenchymateuse (dans ce cas c'est un seuil critique en terme de toxicité) que dans le système macrophagique (ou cette valeur correspond à une situation moins critique).

La saturation de transferrine plasmatique est un autre paramètre clé. Elle fourni des informations sur de taux de fer biologiquement disponible c'est-à-dire de fer apporté aux cellules. De plus si elle s'élève au dessus de 75% cela signifie la présence de NTBI (Pootrakul 2004). Le NTBI plasmatique en particulier le fer libre plasmatique ne sont pas mesuré en pratique courante mais sont des paramètres prometteurs d'évaluation du potentiel toxique du fer circulant (Zanninelli 2009). L'intérêt pratique de la mesure de l'hepcidine en pratique clinique nécessite des études ultérieures.

L'IRM (**Figure 2**) est à ce jour la méthode non invasive de choix pour confirmer et évaluer la surcharge martiale des organes (Wood 2011). Elle permet de mesure le FIH qui est globalement corrélé à la surcharge corporelle totale même si il existe des sites de stockages extra-hépatique comme la rate (Wood 2011). L'échographie et le scanner n'ont pas d'intérêt dans l'évaluation de la surcharge martiale, l'échographie ne détectant pas le fer et le scanner étant peu spécifique (Wood 2011).

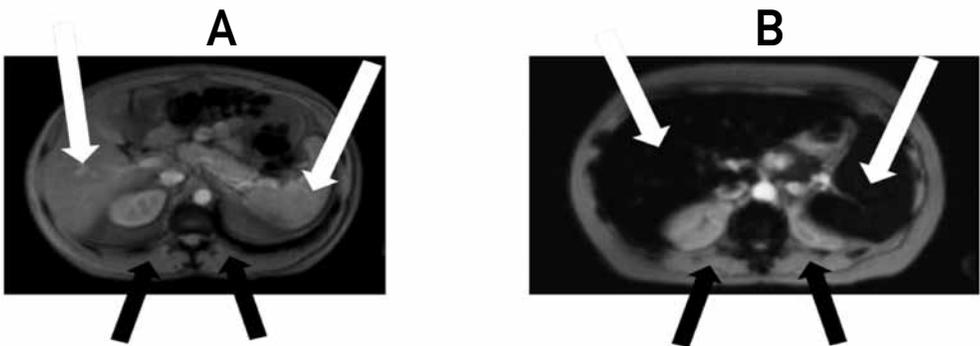


Figure 2. Illustration de la valeur diagnostic de l'IRM dans la surcharge martiale hépatique et splénique. (A): Concentrations en fer hépatique et splénique normales (flèches blanches) : le signal est identique à celui des muscles spinaux (flèches noires). (B): Surcharge martiale hépatique et splénique massive (flèches blanches) : le signal est très diminué en comparaison de celui des muscles spinaux (flèches noires).

La biopsie hépatique (Figure 3) a longtemps été considérée comme le “gold standard” pour l'évaluation de la surcharge martiale hépatique. Elle permet une approche quantitative par la mesure du FIH (soit par une mesure biochimique ou de nos jours par mesure spectrophotométrique). La valeur normale du FIH est $<40 \mu\text{mol/g}$ (poids de foie sec). Une valeur de FIH comprise entre 40 et $120 \mu\text{mol/g}$, 120 et $240 \mu\text{mol/g}$, e $>240 \mu\text{mol/g}$ peut être considérée comme mineure, modérée ou sévère (Berdoukas 2012). De plus la biopsie permet d'évaluer de façon semi-quantitative des types cellulaires affectés par la surcharge (Deugnier 2011). La comparaison à l'IRM de la surcharge hépatique à la surcharge splénique est une nouvelle manière d'évaluer l'implication du parenchyme et des macrophages (une surcharge splénique dominante correspond à des dépôts macrophagiques prédominants). Du fait que la biopsie hépatique est un examen invasif, elle est de moins en moins proposée pour l'évaluation de la surcharge martiale. La combinaison de la mesure de la ferritine sérique et les données de l'IRM est devenue la stratégie de choix.

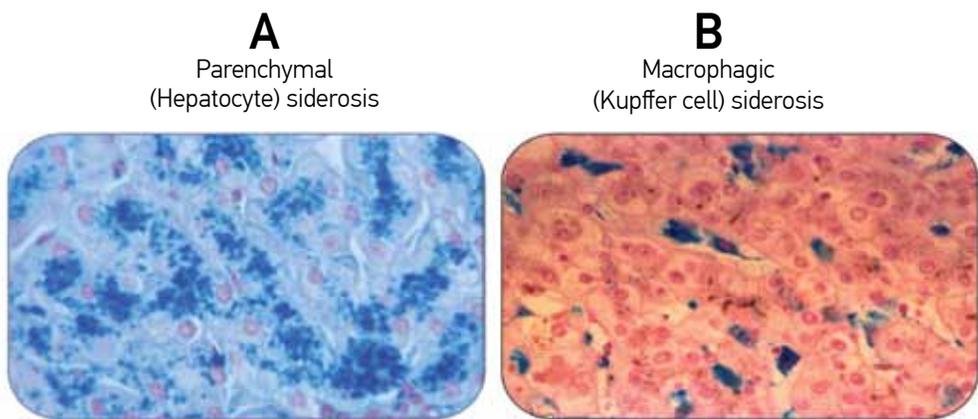


Figure 3. Aspect histologique de la surcharge martiale hépatique (en bleu par la coloration de Perls). (A): Surcharge parenchymateuse (fer intra hépatocyttaire) comme en cas de dysérythropoïèse. (B) : Surcharge macrophagique (cellules de Kupffer) observée dans la surcharge liée au transfusion.

Le calcul du fer transfusé est une manière précise et objective d'évaluer les stocks de fer et ainsi de prédire la surcharge hépatique. Cependant c'est une approche rétrospective qui perd de sa valeur lorsqu'un traitement pour diminuer le fer a été démarré.

Diagnostic général des atteintes hépatiques

Le diagnostic de l'atteinte hépatique repose à la fois sur la clinique et les paramètres biologiques et d'imagerie associés. L'approche clinique est la première étape avec la recherche d'une hépatomégalie (taille et consistance). Il faut garder en mémoire le fait que la surcharge hépatique en tant que telle même ancienne et massive n'induit pas de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire. En conséquence les signes d'hypertension portale (HTP) ou d'insuffisance hépatocellulaire sont habituellement absents (même en cas de vraie cirrhose liée à la surcharge martiale).

Les paramètres biochimiques sont utiles dans deux domaines. Premièrement, ils permettent l'évaluation fonctionnelle de la fonction hépatique. Si la surcharge martiale est significative, une augmentation modérée des transaminases (moins de 2 à 3 fois la normale) pourra en l'absence d'insuffisance hépatique (TP normal) et de cholestase (phosphatase alcaline, gamma-glutamyltransférase et bilirubine conjuguée normaux). Deuxièmement pour évaluer la morphologie. Quand une cirrhose est suspectée, des paramètres biochimiques comme le

dosage de l'acide hyaluronique, peuvent être considérés bien que leur valeur diagnostique reste incertaine (El-Shabrawi 2012). Quand le CHC est suspecté (en cas de cirrhose en particulier en cas d'altération de l'état général et de cholestase biologique), le taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) doit être dosé en sachant qu'une valeur normale n'exclut pas le diagnostic.

L'imagerie est essentielle. L'échographie est un examen clé pour déterminer la morphologie et l'homogénéité du parenchyme (hétérogénéité diffuse liée à la cirrhose, lésion focale correspondant à un CHC) et permet de confirmer les signes d'HTP. L'élastographie hépatique est de plus en plus utilisée pour évaluer de façon non invasive le degré de fibrose hépatique. C'est une mesure de la rigidité hépatique basée sur la propagation d'une onde mécanique générée par vibration. Son interprétation présente deux principales limitations. D'une part elle permet la différenciation de stades extrêmes de cirrhose évoluée comparativement à l'absence de fibrose, les stades intermédiaires de fibrose sont plus difficiles à apprécier. D'autre part, cette technique est essentiellement validée dans l'hépatite C chronique. Ceci dit, c'est un outil fiable à la fois pour les thalassémies transfusion dépendantes et les thalassémies non transfusion dépendantes (TNTD) (Musallam 2012).

La biopsie hépatique est l'examen clé pour diagnostic et quantifier la fibrose avec comme principale limitation son aspect invasif et le biais d'échantillonnage d'un fragment hépatique (ce qui est problématique pour le diagnostic de cirrhose, et en particulier pour la forme nodulaire). La biopsie hépatique permet d'évaluer des potentielles lésions associées (en particulier la stéatose et lésions inflammatoires).

Concernant les complications hépatiques de la surcharge martiale, la principale question est de savoir s'il y a ou non une cirrhose. En effet, l'existence d'une cirrhose est associée à un risque de CHC élevé justifiant un dépistage par échographie et mesure de l'AFP tous les 6 mois. Bien que cette complication soit rare dans la thalassémie, sa fréquence pourrait augmenter du fait de l'amélioration de l'espérance de vie des patients.

Prise en charge de la surcharge martiale

Le foie étant le principal organe de stockage du fer, il est primordial d'éliminer l'excès hépatique de fer à la fois pour limiter le risque de lésions hépatiques (cirrhose) et pour protéger les autres organes en particulier le cœur, les organes endocrines et les os (Musallam 2011). Le niveau de surcharge hépatique à partir duquel un traitement est justifié reste peu clair. Classiquement la valeur de ferritine supérieure à 1000 ng/ml était utilisée mais comme évoqué précédemment les concentrations de ferritine doivent être interprétées en fonction du type cellulaire impliqué. Il est probable que lorsque la surcharge due à la dysérythropoïèse est principalement cellulaire que ce seuil soit beaucoup trop élevé. La mesure du FIH est le paramètre le plus fiable. Une mesure du FIH >40 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec est probablement le reflet d'une surcharge tissulaire significative.

Les modalités thérapeutiques reposent sur la chélation (Hoffbrand 2012). Ce sujet est discuté en détail dans le Chapitre 3, nous focaliserons ce paragraphe sur les spécificités de l'impact de la chélation sur le foie. Dans la thalassémie majeure, la chélation est habituellement débutée entre 2 et 4 ans après 20 à 25 transfusions. L'administration de deferoxamine à la dose de 30-40 mg/kg 5 jours par semaine par voie sous-cutanée prolongée a fait la preuve de son efficacité. Le principal problème est son impact sur la qualité de vie, et donc sur l'observance, en particulier chez les patients les plus jeunes. La deferiprone administrée par voie orale trois fois par jour à la dose 75-100 mg/kg permet une diminution effective du FIH en association avec la deferoxamine (Berdoukas 2012) ou en monothérapie (Viprakasit 2013). Sa principale limitation est le risque exceptionnel mais non prédictible d'agranulocytose, nécessitant la réalisation systématique hebdomadaire de la numération formule sanguine. Le deferasirox est le chélateur oral le plus étudié (Deugnier 2011). Administré chez 219 patients thalassémiques pendant 3

ans ou plus, le deferasirox a permis de stabiliser ou d'améliorer la fibrose hépatique chez 83% des patients. De façon inattendue, l'effet positif sur la fibrose n'était pas uniquement corrélé au degré de déplétion martiale questionnant un potentiel effet direct anti-fibrosant indépendant de ses propriétés de chélation du fer. De plus cet effet thérapeutique était indépendant d'une exposition à l'HCV. Chez les patients TNDT le deferasirox (5 to 20 mg/ kg/jour) a aussi permis une réduction dose-dépendante du fer intra-hépatique : l'efficacité était cohérente parmi les sous-groupe de patients (Taher 2013). La combinaison du deferasirox et de la desferrioxamine est aussi un choix thérapeutique intéressant (Lal 2013). Il est intéressant de mentionner une méta-analyse incluant 1520 patients avec une thalassémie majeure inclus dans des études randomisées suggérant que le FIH était plus bas sous traitement combiné en comparaison à l'utilisation d'une seule molécule. Cependant seulement 7% des essais ne présentaient pas de biais et les données ne son pas en faveur d'un traitement en particulier (Maggio 2011).

Concernant l'allogreffe de moelle osseuse et la surcharge martiale dans la thalassémie, deux points sont importants (Elborai 2012). Premièrement, il est important d'assurer une déplétion martiale avant la greffe (Khalil 2012). Deuxièmement, après la greffe, les saignées peuvent être une option thérapeutique bien tolérée pour réduire la surcharge martiale (Angelucci 2000). Des thérapeutiques à venir ciblant la Tmprss6, protéine hépatique clé dans l'homéostasie du fer, représentent une approche innovante potentielle (Guo 2013, Schmidt 2013).

Hépatite C chronique et thalassémie

Aspects épidémiologiques

L'infection par le virus de l'hépatite C en particulier post-transfusionnelle est un problème majeur dans la thalassémie. 4 à 85% des patients thalassémiques présentent des anticorps anti-HCV (Di Marco 2010). Ce problème concerne en particulier un grand nombre de patients infectés dans le passé quand les mesures préventives lors la transfusion n'étaient pas appliquée (en particulier avant 1991, année de découverte de l'HCV) (Azarkeivan 2012). Cependant dans un grand nombre de pays en voie de développement, le système transfusionnel n'a pas encore intégré l'importance du dépistage de l'HCV chez les donneurs. Le pronostic de l'infection par le HCV est particulièrement sévère chez les patients thalassémiques pour deux raisons : premièrement le cumul de la surcharge martiale hépatique (Angelucci 2000) et secondairement les limitations du fait des effets secondaires, de prescription des traitements antiviraux dans cette population. De plus l'amélioration de l'espérance de vie dans la thalassémie va s'associer à une augmentation de l'incidence des complications liées à la surcharge martiale et le développement de lésions hépatiques sévères comme la cirrhose et le CHC.

Diagnostic de l'HCV chronique dans la thalassémie

La procédure diagnostic globale n'est pas différente de celle chez les patients non thalassémiques. L'infection par le HCV doit être évoquée lorsque le programme transfusionnel a débuté avant 1991 et que les transaminases s'élèvent au delà du seuil attendu lors d'une surcharge martiale. Le diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques, biologique, l'imagerie et la biopsie. .

Les données cliniques clés incluent l'augmentation des transaminases depuis plus de 6 mois. Bien que ceci définit classiquement une infection chronique, l'argument chronologique n'est probablement pas nécessaire quand l'évaluation clinique montre des signes en faveur de lésions hépatiques chroniques. En effet, la cirrhose est en général déjà présente lorsque les signes suivants sont observés : hépatomégalie ferme (associée avec des signes d'insuffisance hépatique), insuffisance hépatocellulaire (ecchymoses, érythème palmaire, télangiectasie et hippocratisme digital), hypertension portale (circulation veineuse collatérale abdominale, splénomégalie à interpréter avec précaution dans ce contexte), décompensation d'une cirrhose (ascite, encéphalopathie, ictère chronique non hémolytique, hémorragie digestive haute sur rupture de varices oesophagienne). Des signes de CHC non hépatiques peuvent révéler le diagnostic.

Les données biologiques sont aussi importantes. Sur le plan fonctionnel, le temps de prothrombine (TP) peut être augmenté et une leucopénie et une thrombocytopenie en rapport avec l'HTP. Sur le plan morphologique, des marqueurs sanguins de la fibrose hépatique sont utiles à la prédiction de la sévérité de la fibrose. Dans la thalassémie l'APRI (aspartate transaminase- to-platelet ratio index) et le test de Fibrose 4 (basé sur les plaquettes, l'aspartate transaminase, l'alanine transférase et l'âge) ont montré leur utilité bien qu'un antécédent de splénectomie interagisse potentiellement avec le paramètre plaquette (Poustchi 2013). Le fibrotest semble prometteur (Elalfy 2013).

L'imagerie et la biopsie hépatique sont des examens importants. L'échographie est un examen de routine pour rechercher des signes directs (hépatique) ou indirects (signes d'HTP) de cirrhose. L'élastographie comme déjà discuté est intéressante chez les patients thalassémiques (Poustchi 2013) et devrait être réalisée en routine pour évaluer la présence et la sévérité de la fibrose hépatique. Bien qu'elle soit moins utilisée de nos jours du fait de la disponibilité des techniques non invasives, la biopsie hépatique reste justifiée quand les autres explorations donnent des résultats discordants ou ne sont pas faisables. Le score histologique principal pour définir le statut hépatique est le score Metavir qui évalue à la fois l'activité (0-3) et la fibrose (0-4 correspondant à la cirrhose) et le score d'Ishak.

Traitement de l'hépatite C chronique dans la thalassémie

L'existence d'une activité HCV significative se manifeste par une cytolysse hépatique (augmentation des transaminases plasmatiques) et une inflammation histologique associée à une fibrose modérée ou sévère. La cytolysse est donc un critère pour poser l'indication d'un traitement antiviral. Les deux autres paramètres importants pour choisir la thérapeutique proposée sont le génotype de l'HCV et le polymorphisme de l'IL28B.

La prise en charge actuelle standard dépend principalement du génotype de l'HCV. Pour un génotype 1 (le plus fréquent) une trithérapie associant ribavirine, interféron pégylé et inhibiteur de protéase (boceprevir ou telaprevir) est recommandé. La période moyenne de traitement est d'un an (la décision de continuer au delà de 3 mois dépend de la réponse thérapeutique à ce terme). La tolérance du traitement peut être problématique avec la survenue d'asthénie, d'un syndrome dépressif, de troubles cutanés, d'une leucopénie, une thrombopénie et de dysthyroïdies. Chez les patients thalassémiques, les complications associées à la ribavirine posent problème, en particulier l'anémie hémolytique qui est particulièrement indésirable dans un contexte d'hémolyse chronique génétique. En pratique, bien qu'un grand nombre d'études rapportent que la tolérance de la ribavirine est bonne dans la thalassémie, les patients doivent avoir un suivi rapproché et une intensification du programme transfusionnel (Di Marco 2010). Un traitement par érythropoïétine n'est pas recommandé. Pour ce qui est des leucopénies, la survenue d'une neutropénie sévère (<500/mm³) devrait faire administrer du G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor). Un traitement concomitant par la deferiprone est non conseillé du fait du risque cumulatif de leucopénie et d'agranulocytose (Ricchi 2010). Une réponse complète maintenue (définie par la négativation de la PCR HCV et la normalisation des transaminases plus de 6 mois après l'arrêt du traitement) est observée après une bithérapie (ribavirine et interféron pégylé) dans 40 à 60% des cas (Di Marco 2010). Il est probable que la trithérapie augmente la réponse thérapeutique comme chez les patients non thalassémiques. Le polymorphisme de l'IL28B semble affecté la réponse thérapeutique chez les patients non thalassémiques. Son impact dans la thalassémie nécessite des investigations (Di Marco 2012).

En cas de génotype 2 ou 3, le protocole standard repose sur l'association ribavirine et interféron pégylé. Chez les patients non thalassémiques les taux de réponses dépassent les 90% après 6 mois de traitement. Aucune étude d'envergure n'a été réalisée pour ces génotypes dans la thalassémie.

La prise en charge thérapeutique de l'hépatite C chronique évolue rapidement. De nouvelles molécules à administration orale seront disponibles dans un futur proche et vont très probablement transformer les stratégies thérapeutiques. En pratique en l'absence de fibrose (stade 0, 1 ou 2 du score Metavir), il est souvent recommandé d'attendre ces nouvelles molécules. Durant cette période d'attente, l'évaluation hépatique doit être suivie sur une base annuelle avec un suivi particulier de l'élastographie.

Hépatite B chronique dans la thalassémie

Aspects épidémiologiques

L'infection par l'HBV concerne 0.3% à 5.7% des patients thalassémiques dans le monde (Di Marco 2010). Dans les pays où le dépistage de l'HBV chez les donneurs et la vaccination a été mise en place, le nombre de nouveaux cas a considérablement chuté. Les porteurs chroniques de l'HBV peuvent présenter une infection inactive ou active, c'est-à-dire une hépatite chronique. En cas d'hépatite chronique, l'évolution peut conduire à la cirrhose et au CHC. Il faudra systématiquement éliminer une co-infection par l'HCV (Tyson 2013).

Aspects diagnostiques

Chez les porteurs inactifs de l'HBV, il n'y a pas de signes cliniques ni d'élévation des transaminases. Sur le plan virologique, les patients présentent un Ag Hbs sérique, l'absence d'Ag Hbe et la présence d'anticorps anti-Hbe ainsi qu'au taux d'ADN HBV circulant bas. Le suivi repose sur la mesure annuelle des transaminases et de l'ADN HBV circulant. La différenciation entre le portage chronique inactif et l'infection chronique peut être délicate. Il faut rechercher avec attention une éventuelle cirrhose sous-jacente d'autant plus que les données cliniques, biologiques, échographiques et même élastométriques peuvent manquer de fiabilité. En cas de doute une biopsie pourra être réalisée.

Le diagnostic du portage de l'HBV suit le même principe que celui de l'HCV. Les différences sont les suivantes :

- i) la réplication virale est exprimée par la présence d'ADN HBV circulant ;
- ii) Les marqueurs sériques non invasifs de la fibrose n'ont pas été validé ;
- iii) L'élastographie peut sous estimer le degré de fibrose. De plus, lorsque l'infection est très active (transaminases plasmatiques élevées ou présence d'inflammation à l'histologie) mais que la réplication HBV est faible, il faut rechercher une co-infection par le virus de l'hépatite delta (HDV).

Aspects thérapeutiques

Le traitement de l'HBV inclut l'interferon (principalement l'interferon pegylé), les analogues nucléosidiques (lamivudine et entecavir) et les analogues nucléotidiques (adefovir et ténofovir). Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques sont administrés par voie orale. L'interferon est réservé aux patients présentant un taux élevé de transaminase plasmatique et une réplication HBV faible. La cible thérapeutique principale est la négativation de l'ADN HBV, l'Ag Hbe et Ag Hbs à 48 semaines de traitement. Les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques sont utilisés en seconde ligne de traitement (après échec de l'interferon) ou au vu de leur profil de tolérance et de leur efficacité antivirale de plus en plus souvent en première ligne de traitement. Du fait de résistance à la lamivudine et l'adefovir, la meilleure option à ce jour est l'entecavir et le tenofovir. Ces molécules sont coûteuses et ne sont potentiellement pas disponibles dans tous les centres. Elles doivent être prescrites sur des programmes de traitement prolongé car si la négativation de l'ADN HBV est rapide, celle des Ag Hbe et Hbs est plus difficile à obtenir. A ce jour, il n'y a pas de données dans la thalassémie.

Stéatose hépatique non alcoolo dépendante dans la thalassémie

La stéatose hépatique non alcoolo dépendante devient est un problème en plein expansion chez les enfants. Aux Etats-Unis 17% des enfants sont en surpoids et 3% ont de la stéatose hépatique. Sachant que cela peut conduire à la fois à un certain degré de surcharge martiale (ou surcharge martiale liée au syndrome dysmétabolique) et à des lésions hépatiques (hépatite stéatosique), une attention particulière devra être donnée à la recherche de troubles métaboliques chez les jeunes patients thalassémiques. Sur le plan nutritionnel, la consommation d'alcool doit être évitée afin de limiter une potentielle hépato-toxicité.

Résumé et recommandations

- La surcharge hépatique en fer doit être évaluée par une stratégie non invasive basée sur la combinaison de la ferritine sérique et les données de l'IRM. La biopsie hépatique n'est en général pas nécessaire.
- L'analyse de la ferritine sérique doit être rigoureuse et doit éliminer les faux positifs comme l'inflammation, la cytolysse, le syndrome dysmétabolique et l'alcoolisme.
- Le niveau de ferritine sérique donnant l'indication d'un traitement chélateur du fer dépend à la fois du degré d'excès tissulaire en fer et de sa localisation cellulaire documentée de façon non invasive par l'IRM.
- La réduction de la surcharge martiale hépatique est un objectif clé pour le foie mais aussi pour le reste de l'organisme.
- Le deferasirox est efficace pour la déplétion en fer et pour réduire les lésions hépatiques.
- Le diagnostic et le traitement des infections par les virus des hépatites B et C sont essentiels.
- Des stratégies non invasives doivent être utilisées pour évaluer le statut hépatique dans l'hépatite C. Elles sont basées sur des marqueurs sériques prédictifs de fibrose ainsi que sur l'élastographie. La biopsie hépatique n'est généralement pas nécessaire.
- Lors du traitement de l'hépatite C, une attention particulière devra être portée aux effets secondaires, en particulier de la ribavirine du fait du risque d'anémie hémolytiques acquises.
- En l'absence de fibrose le traitement de l'hépatite C est différé dans l'attente de la mise imminente sur le marché de nouvelles molécules extrêmement efficace.
- Les transaminases plasmatiques et le taux d'ADN HBV est le principal facteur différenciant l'infection active l'inactive.
- Les analogues nucleosidiques et nucleotidiques par voie orale sont bien tolérés et très efficaces pour traiter l'HBV chronique bien que les séroconversion de l'Ag Hbs restent rares.

References

- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. *New Engl J Med* 2000;343:327-31.
- Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassaemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:17-21.
- Azarkeivan A, Toosi MN, Maghsudlu M, et al. The incidence of hepatitis C in patients with thalassaemia after screening in blood transfusion centers: a fourteen-year study. *Transfusion* 2012;52:1814-8.
- Berdoukas V, Farmaki K, Carson S, et al. Treating thalassaemia major-related iron overload: the role of deferasiprone. *J Blood Med* 2012;3:119-29.
- Brissot P, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, et al. Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends Mol Med* 2011;17:707-13.
- Brissot P, Ropert M, Le Lan C, et al. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:403-10.
- Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *Semin Liver Dis* 2011;31:260-71.
- Deugnier Y, Turlin B, Ropert M, et al. Improvement in liver pathology of patients with beta-thalassaemia treated with deferasirox for at least 3 years. *Gastroenterology* 2011;141:1202-11
- Di Marco V, Bronte F, Calvaruso V, et al. IL28B polymorphisms influence stage of fibrosis and spontaneous or interferon-induced viral clearance in thalassaemia patients with hepatitis C virus infection. *Haematologica* 2012;97:679-86.
- Di Marco V, Capra M, Angelucci E, et al. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassaemia: recommendations from an international panel. *Blood* 2010;116:2875-83.
- El-Shabrawi MH, Zein El Abedin MY, Omar N, et al. Predictive accuracy of serum hyaluronic acid as a non-invasive marker of fibrosis in a cohort of multi-transfused Egyptian children with beta-thalassaemia major. *Arab J Gastroenterol* 2012;13:45-8.
- Elalfy MS, Esmat G, Matter RM, et al. Liver fibrosis in young Egyptian beta-thalassaemia major patients: relation to hepatitis C virus and compliance with chelation. *Ann Hepatol* 2012;12:54-61.
- Elborai Y, Uwumugambi A, Lehmann L. Hematopoietic stem cell transplantation for thalassaemia. *Immunotherapy* 2012;4:947-56.
- Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, et al. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood* 2003;102:2670-7.
- Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823:1434-43.
- Guo S, Casu C, Gardenghi S, et al. Reducing Tmprss6 ameliorates hemochromatosis and beta-thalassaemia in mice. *J Clin Invest* 2013;123:1531-41.
- Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:1-9.
- Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood* 2012;120:3657-69.
- Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood* 2003;101:91-6.
- Khalil A, Zaidman I, Elhasid R, et al. Factors influencing outcome and incidence of late complications in children who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathy. *Pediatr Hematol and Oncol* 2012;29:694-703.
- Kolnagou A, Natsiopoulou K, Kleanthous M, et al. Liver iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreatic, splenic and total body iron load in thalassaemia patients: factors influencing the heterogenic distribution of excess storage iron in organs as identified by MRI T2*. *Toxicol Mech Methods* 2013;23:48-56.
- Lai ME, Origa R, Danjou F, et al. Natural history of hepatitis C in thalassaemia major: a long-term prospective study. *Eur J Haematol* 2013;90:501-7.
- Lal A, Porter J, Sweeters N, et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassaemia. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50:99-104.
- Li CK, Chik KW, Lam CW, et al. Liver disease in transfusion dependent thalassaemia major. *Arch Dis Child* 2002;86:344-7.
- Lobo C, Angulo IL, Aparicio LR, et al. Retrospective epidemiological study of Latin American patients with transfusional hemosiderosis: the first Latin American epidemiological study in iron overload--the RELATH study. *Hematology* 2011;16:265-73.
- Maakaron JE, Cappellini MD, Graziadei G, et al. Hepatocellular carcinoma in hepatitis-negative patients with thalassaemia intermedia: a closer look at the role of siderosis. *Ann Hepatol* 2013;12:142-6.
- Maggio A, Filosa A, Vitranò A, et al. Iron chelation therapy in thalassaemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells Mol Dis* 2011;47:166-75.
- Mancuso A. Hepatocellular carcinoma in thalassaemia: A critical review. *World J Hepatol* 2010;2: 171-4.

- Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011;96: 1605-12.
- Musallam KM, Motta I, Salvatori M, et al. Longitudinal changes in serum ferritin levels correlate with measures of hepatic stiffness in transfusion-independent patients with beta-thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2012;49:136-9.
- Pootrakul P, Breuer W, Sametband M, et al. Labile plasma iron (LPI) as an indicator of chelatable plasma redox activity in iron-overloaded beta-thalassemia/HbE patients treated with an oral chelator. *Blood* 2004;104:1504-10.
- Porter JB. Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease. *Hemoglobin* 2009;33 Suppl 1:S37-45.
- Poustchi H, Eslami M, Ostovaneh MR, et al. Transient elastography in hepatitis C virus-infected patients with beta-thalassemia for assessment of fibrosis. *Hepato Res* 2013;43:1276-83.
- Ragab L, Helal S, Zaghloul N, et al. Clinicovirologic analysis of hepatitis C infection in transfusion-dependent beta-thalassemia major children. *Int J Lab Hematol* 2010;32:184-90.
- Ricchi P, Ammirabile M, Spasiano A, et al. Paradoxically increased ferritin level in a beta-thalassemia major patient following the start of deferasirox chelation therapy. *Acta Haematologica* 2010;123:117-20.
- Schmidt PJ, Toudjarska I, Sendamarai AK, et al. An RNAi therapeutic targeting *Tmprss6* decreases iron overload in *Hfe(-/-)* mice and ameliorates anemia and iron overload in murine beta-thalassemia intermedia. *Blood* 2013;121:1200-8.
- Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Deferasirox demonstrates a dose-dependent reduction in liver iron concentration and consistent efficacy across subgroups of non-transfusion-dependent thalassemia patients. *Am J Hematol* 2013a;88:503-6.
- Taher AT, Viprakasit V, Musallam KM, et al. Treating iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassemia. *Am J Hematol* 2013b;88:409-415.
- Triantos C, Kourakli A, Kalafateli M, et al. Hepatitis C in patients with beta-thalassemia major. A single-centre experience. *Ann Hematol* 2013;92:739-46.
- Tyson GL, Kramer JR, Duan Z, et al. Prevalence and predictors of hepatitis B virus co-infection in a united states cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2013;58:538-45.
- Viprakasit V, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, et al. Deferiprone (GPO-L-ONE((R))) monotherapy reduces iron overload in transfusion-dependent thalassemias: 1-year results from a multicenter prospective, single arm, open label, dose escalating phase III pediatric study (GPO-L-ONE; A001) from Thailand. *Am J Hematol* 2013;88:251-60.
- Voskaridou E, Ladis V, Kattamis A, et al. A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced demographics, trends in mortality and affected births. *Ann Hematol* 2012;91:1451-8.
- Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;1:443-50.
- Wood JC, Mo A, Gera A, et al. Quantitative computed tomography assessment of transfusional iron overload. *Br J Haematol* 2011;153:780-5.
- Zanninelli G, Breuer W, Cabantchik ZI. Daily labile plasma iron as an indicator of chelator activity in Thalassaemia major patients. *Br J Haematol* 2009;147:744-51.



LA RATE

Auteurs Ali Taher et Paul I. Tyan,
Revu par Maria Domenica Cappellini
Traduit par Marianne Delville
Revu par Jean-Antoine Ribeil

La thalassémie correspond à un groupe de pathologies hétérogènes caractérisées par le défaut ou l'absence de production d'une chaîne de l'hémoglobine. L'aspect physiopathologique fondamental est l'augmentation de la destruction des cellules érythrocytaire par le système réticulo-endothélial, en particulier par la rate avec pour conséquence une augmentation de son volume ou splénomégalie. Les arguments principaux pour la splénectomie dans la β -thalassémie majeure dépendante de la transfusion sont la diminution de la destruction érythrocytaire et des besoins transfusionnels avec l'objectif au long cours de la réduction de la surcharge martiale (Rachmilewitz 2011, Cohen 2008). Cependant, les programmes transfusionnels actuels permettent un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel plus adéquat et ont considérablement réduit l'incidence de la splénomégalie et de la splénectomie. La probabilité d'une intervention chirurgicale dans les 10 premières années de vie étaient de 57, 22, 6 et 7%, chez les patients thalassémiques nés dans les années 1960, 1970, 1980 et 1990 (Piga 2011).

Durant le suivi des patients thalassémiques, la taille de la rate doit être suivie par l'examen clinique et si besoin par échographie.

Indication de la splénectomie

Toutes les recommandations s'accordent pour recommander aux cliniciens une attitude conservatrice et à restreindre l'indication de la splénectomie à certaines indications du fait de la majoration des risques thromboemboliques, d'hypertension artérielle pulmonaire ainsi que d'infections après splénectomie (Taher 2010).

La splénomégalie induite par une insuffisance des apports transfusionnels avec un taux d'hémoglobine trop bas peut être réversible. Avant d'envisager la splénectomie dans cette indication, le patient doit recevoir un programme transfusionnel adapté pendant plusieurs mois avant d'être réévalué.

La splénectomie doit être évitée chez les enfants de moins de 5 ans du fait du risque significativement plus élevé de sepsis fulminant post-splénectomie. Les principales indications de splénectomie sont résumées dans la **Table 1**.

Table 1. Indications de la splénectomie dans la thalassémie majeure.

INDICATION	COMMENTAIRE
Augmentation des besoins transfusionnels empêchant un contrôle optimal de la surcharge martiale par traitement chélateur	<ul style="list-style-type: none"> • Volume transfusionnel annuel (75% de l'hématocrite) utilisé comme seuil d'une augmentation des besoins transfusionnels (200–220 ml/kg/ an) • Une alloimmunisation, une infection intercurrente ou un programme transfusionnel insuffisant doivent être éliminés
Hypersplénisme	Cytopénies
Splénomégalie symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes associés comme des douleurs de l'hypochondre gauche ou des troubles de la satiété • Splénomégalie massive avec risque de rupture splénique

Splénectomie et complications péri-opératoires

Il existe actuellement 4 approches pour réaliser une splénectomie : la splénectomie totale par voie ouverte, par voie laparoscopique, la splénectomie partielle et la réduction splénique par embolisation tissulaire. La splénectomie totale est recommandée pour réduire la consommation érythrocytaire excessive et la surcharge martiale qui en découle. Les deux procédures chirurgicales employées sont la splénectomie à ciel ouvert (SO) et la splénectomie par laparoscopie (SL).

SL est associée à une réduction significative de la mortalité post-opératoire à 30 jours, une durée de séjour plus courte et une réduction des plaies pulmonaires associées et des infections (Musallam 2013). La pertinence de la SL a été questionnée chez les patients avec splénomégalie, cependant les études récentes confirment la supériorité de la SL sur la SO chez les patients avec des splénomégalies massives et au (Koshenov 2012).

La splénectomie partielle a pour objectif de conserver une fonction immunologique tout en réduisant le degré d'hypersplénisme (De Montalembert 1990). Du fait du manque d'essais randomisés, aucune conclusion ne peut être apportée sur l'efficacité de la splénectomie partielle en comparaison de la splénectomie complète (Rice 2012). L'efficacité à long terme de cette approche est en cours d'évaluation. En particulier, la vraisemblance d'une repousse splénique et le volume de masse splénique résiduel nécessaire pour assurer les fonctions immunologiques restent deux questions en suspens. Toute chirurgie splénique doit inclure la recherche attentive de rates accessoires.

La réduction de la masse splénique par embolisation est une approche moins invasive de l'hypersplénisme que la splénectomie partielle ou complète (Pringle 1982). Cependant cette approche n'est pas largement répandue et peut se compliquer de fièvre, de douleurs et d'une nécessité d'un recours à la splénectomie totale ultérieure. L'embolisation ne permet pas la recherche de rates accessoires.

Cholécystectomie concomitante

La recherche de calcul vésiculaire doit être réalisée avant la chirurgie, en particulier si le

patient a présenté auparavant des signes cliniques évocateurs d'une pathologie des voies biliaires. Dans certains cas, la mise en évidence d'anomalies des voies biliaires conduira à une cholécystectomie dans le même temps que la splénectomie.

L'appendicectomie réalisée dans le même temps opératoire pourrait permettre de distinguer ultérieurement l'infection par *Yersinia enterocolitica* de l'appendicite aiguë.

La splénectomie peut être aussi l'opportunité de réaliser une biopsie hépatique pour une évaluation histologique de la surcharge martiale hépatique

Splénectomie: effets secondaires

Les complications péri-opératoires comprennent : saignements, atélectasies et abcès sous-phréniques. La thrombose post-opératoire est fréquente en association de numération plaquettaire atteignant 1.000.000 à 2.000.000/mm³. Toutes les guidelines recommandent la prophylaxie péri-opératoire des événements thrombotiques en cas de thrombocytose.

L'aspirine faible dose (80 mg/kg/jour) peut être utilisée chez les patients présentant une thrombocytose et l'anticoagulation chez les patients ayant des antécédents thrombo-emboliques ou d'autres facteurs de risque.

Les principaux effets secondaires de la splénectomie sont les sepsis, la thrombophilie, l'hypertension artérielle pulmonaire et la surcharge martiale.

Sepsis

Le principal risque à long terme après la splénectomie est le sepsis non contrôlé. La rate a un rôle essentiel dans les défenses immunitaires de l'hôte en assurant l'élimination des antigènes circulants et en produisant des anticorps opsonisants, de la tuftsiine et des immunoglobulines principalement des IgM. L'asplénie est associée à une prédisposition au sepsis sévère et à une mortalité infectieuse.

Les pathogènes le plus fréquemment mis en cause chez les patients splénectomisés sont les *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b et *Neisseria meningitidis*. Tous sont associés avec un taux de mortalité élevé. D'autres germes peuvent être mis en cause : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* et *Klebsiella pneumoniae* (Koren 1984). L'introduction d'une vaccination anti-pneumococcique en routine et l'antibiothérapie prophylactique permettent la prévention des infections dans les 2 à 4 années critiques au décours de la splénectomie.

Des infections protozoaires comme la babésiose ont été impliquées dans un tableau d'hémolyse fulminante fébrile chez des patients splénectomisés. Le paludisme est plus sévère chez les patients aspléniques avec un risque de mortalité accru (Boone 1995).

Les signes cliniques caractéristiques d'un sepsis post-splénectomie sont l'apparition brutale de fièvre, de vomissements et de céphalées. L'évolution est rapide vers un état de choc septique et s'accompagne souvent de coagulation intra-vasculaire disséminée. Le sepsis post-splénectomie partage beaucoup des signes cliniques avec le syndrome de Waterhouse-Friederichsen. Le taux de mortalité est d'approximativement 50% malgré une prise en charge intensive. Ainsi, la prise en charge précoce dès la suspicion clinique, même en l'absence d'un certain nombre de signes cliniques associés est primordiale.

Le risque de survenue de sepsis post-splénectomie est associé aux facteurs suivants:

- L'âge; le risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 2 ans. Cependant, la survenue d'une bactériémie fulminante a été rapportée jusqu'à 25-40 ans après la splénectomie.
- Le délai après la splénectomie. Le risque le plus important est documenté 1 à 4 ans après la chirurgie.

- Le statut immunologique du patient.
L'immunoprophylaxie des patients splénectomisé est résumée dans la table 2.

Table 2. Immunoprophylaxies chez les patients splénectomisé.

VACCIN	DELAJ	COMMENTAIRE
Streptococcus pneumoniae	Au moins deux semaines avant la splénectomie, puis tous les 3-5 ans.	<ul style="list-style-type: none"> Taux de protection de 70-85% La réponse immunologique est mauvaise chez les enfants de moins de deux ans.
Haemophilus influenzae type B	Au moins deux semaines avant la splénectomie, puis tous les 3-5 ans.	-
Neisseria meningitidis	Au moins deux semaines avant la splénectomie, puis tous les 3-5 ans.	-
Virus de l'Influenza	Annuel	<ul style="list-style-type: none"> Afin de prévenir la survenue d'un épisode fébrile nécessitant une évaluation et un surveillance intensive chez un patient splénectomisé

* Les enfants vaccinés avant l'âge de deux ans doivent être re-vaccinés à l'âge de deux ans.
 * Les patients splénectomisés avant la vaccination contre le pneumocoque bénéficient malgré tout de la vaccination post-splénectomie.
 * Ces vaccins peuvent être réalisés de façon concomitante à différents sites d'injection.

L'antibioprophylaxie chez les patients splénectomisés est représentée sur la **Figure 1**.

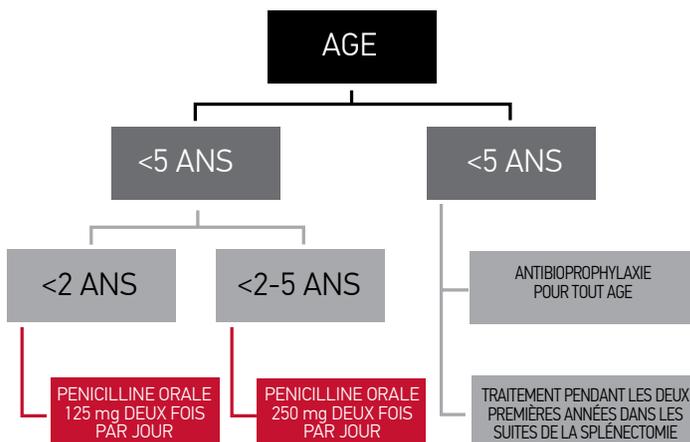


Figure 1. L'antibioprophylaxie chez les patients splénectomisés. * Selon l'évaluation du clinicien référent

En cas de contre-indication à la pénicilline chez les enfants, les alternatives sont l'amoxicilline, le triméthoprime- sulfométhoxazole et l'érythromycine. La prescription de l'antibioprophylaxie doit être réévaluée régulièrement en particulier en fonction de la disponibilité de nouveaux vaccins et des données de résistance aux antibiotiques.

L'importance de l'observance des prophylaxies doit être soulignée auprès des patients. Cependant les limites de ces traitements doivent être expliquées. Les patients et les parents doivent savoir que l'antibioprophylaxie ne prévient pas tous les sepsis post-splénectomie. Le risque de décès suite à une pathologie infectieuse persiste et la prise en charge de tout épisode fébrile doit être rapide.

L'information des patients et des parents doit être rigoureuse pour la prévention des sepsis post-splénectomie. Les cliniciens doivent souligner l'importance du dépistage et d'une consultation rapide en cas d'épisode fébrile. En cas d'épisode fébrile le clinicien doit:

- Evaluer le patient : incluant une évaluation clinique, des évaluations biologiques et des prélèvements microbiologiques si nécessaires.
- Débuter un traitement antibactérien actif sur le *Streptocoque pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*.
- En cas de suspicion de bactériémie, le patient doit recevoir l'antibiothérapie par voie parentérale et rester sous surveillance étroite en milieu hospitalier jusqu'aux résultats microbiologiques.
- Les patients doivent être informés du risque de pathologies associées aux voyages comme la babésiose et la malaria, ainsi que du risque inhérent aux voyages dans des régions éloignées des structures de Santé. Dans ce cas, le patient doit disposer d'une antibiothérapie adaptée avec lui/elle.
- Il doit être rappelé au patient de prévenir les professionnels de santé de leur statut de splénectomisé.

Hypercoagulabilité

Les complications thromboemboliques sont fréquentes dans la thalassémie et encore plus fréquente chez les patients splénectomisés. La présence de phospholipides anioniques sur les parois altérées des érythrocytes et érythroblaste est le principal facteur procoagulant car le nombre de ces cellules altérées circulantes est largement augmenté après la splénectomie. (Cappellini 2005, Borgna-Pignatti 1998).

Leur persistance dans la circulation stimule la production de thrombine. Dans les suites de la splénectomie, les marqueurs de la synthèse de thrombine comme les complexes de thrombine AT III (TAT), les fragments de prothrombine (F1,2), le fibrinopeptide A (FPA) et les D-dimères doivent être dosés annuellement. Une anticoagulation prophylactique sera prescrite si besoin.

Hypertension artérielle pulmonaire

Cette complication est plus fréquente dans la thalassémie intermédiaire mais est en augmentation dans la thalassémie majeure.

L'âge et l'antécédent de splénectomie sont les facteurs de risques principaux de l'hypertension artérielle pulmonaire dans cette population (Morris 2010). Pour plus d'informations sur cette pathologie, voir chapitre 4 sur les pathologies cardiovasculaires.

Surcharge martiale

Chez de nombreux patients, le volume de la rate et son contenu en fer s'approchent de ceux du foie, sous-lignant l'importance de la rate comme organe de stockage du fer chez les patients

thalassémiques majeurs. La splénectomie induit des modifications majeures dans la cinétique de la surcharge martiale et sa toxicité chez les patients β -thalassémiques majeurs. Dans les suites de la splénectomie la capacité de stockage de l'organisme est réduite. Le fer s'accumulera dans le foie, le coeur et les autres organes et en l'absence d'un traitement chélateur la charge martiale de ces organes va augmenter (Aydinok 2011, Aessopos 2005, Fiorelli 1990).

Une autre étude a pu montrer que les patients splénectomisés ont une incidence plus élevée de surcharge martiale myocardique (48%) ainsi qu'un taux de fer intracardiaque plus élevé en comparaison des patients non splénectomisés (Aydinok 2011).

Résumé et recommandations

La splénectomie est recommandée pour réduire la consommation érythrocytaire et la surcharge martiale qui en résulte. Cependant, les cliniciens doivent avoir une approche conservatrice en raison des complications potentielles de chirurgie. La prise en charge actuelle associant transfusion adaptée et traitement chélateur a permis de réduire considérablement l'incidence de la splénomégalie et de la surcharge martiale chez les patients thalassémiques dépendants de la transfusion.

- A ce jour, la splénectomie n'est pas recommandée pour la prise en charge en routine des patients thalassémiques. (C). La splénectomie s'associe à un grand nombre de complications comme l'hypertension artérielle pulmonaire, des accidents vasculaires cérébraux, des thromboses veineuses et les sepsis pour en citer quelques uns. Il faut envisager la splénectomie chez les patients thalassémiques dans 3 situations cliniques : l'augmentation des besoins transfusionnels compromettant la prise en charge de la surcharge martiale, l'hypersplénisme et la splénomégalie symptomatique (C).
- La splénectomie par voie laparoscopique semble être la meilleure approche (B).
- Les pathogènes les plus souvent impliqués dans les infections chez les patients splénectomisés sont les *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b, et *Neisseria meningitidis*. Ainsi l'immunoprofylaxie est recommandée contre ces germes 2 semaines avant l'intervention et tous les 3-5 ans au décours. La vaccination antigrippale est encouragée.
- L'antibioprofylaxie par une pénicilline orale dépend de l'âge du patient et d'évaluation du clinicien (C).
- A l'heure actuelle, du fait d'un protocole de prise en charge transfusionnelle et de chélation rigoureux, la pathologie est relativement bien contrôlée et l'indication de la splénectomie est moins fréquente. Néanmoins, un grand nombre de patients thalassémiques sont splénectomisés. Ces patients ont un risque élevé de pathologies associées et doivent être surveillé de près.

References

- Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood* 2008;111:583-7.
- Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011;118:3479-88.
- Piga A, Serra M, Longo F, Forni G, et al. Changing patterns of splenectomy in transfusion-dependent thalassemia patients. *Am J Hematol* 2011;86:808-10.
- Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost* 2010;8:2152-58.
- Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. *Acta Haematol* 2013;130:64-73.
- Musallam KM, Khalife M, Sfeir PM, et al. Postoperative outcomes after laparoscopic splenectomy compared with open splenectomy." *Ann Surg* 2013;257:1116-23.
- Koshenkov VP, Nemeth ZH, Carter MS. laparoscopic splenectomy: outcome and efficacy for massive and supra-massive spleens. *Am J Surg* 2012;203:517-22.
- Rice HE, Cray SE, Langer JC, et al. Comparative effectiveness of different types of splenectomy for children with congenital hemolytic anemias. *J Pediatr* 2012;160:684-9.
- Koren A, Haasz R, Tiatler A, et al. Serum immunoglobulin levels in children after splenectomy. A prospective study. *Am J Dis Child.* 1984;138:53-5.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:227-31.
- Landgren O, Bjorkholm M, Konradsen HB, et al prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med* 2004;255(6):664-73.
- Spoulou VI, Tsoumas DI, Ladis V, et al. Natural and vaccine-induced immunity against *Haemophilus influenzae* type b in patients with beta-thalassemia. *Vaccine* 2006;24:3050-3.
- Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, et al. Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg* 2009;7:421-3.
- Kaplinsky C, Spierer Z. Post-splenectomy antibiotic prophylaxis--unfinished story: to treat or not to treat? *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:S740-1.
- Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, et al. Coagulation and splenectomy: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 1054: 317-24.
- Morris CR, Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:205-13.
- Casale M, Cinque P, Ricchi P, et al. Effect of splenectomy on iron balance in patients with beta-thalassemia major: a long-term follow-up. *Eur J Haematol* 2013;91:69-73.
- Kolnagou A, Michaelides Y, Kontoghiorghe CN, et al. The importance of spleen, spleen iron, and splenectomy for determining total body iron load, ferritokinetics, and iron toxicity in thalassemia major patients. *Toxicol Mech Methods* 2013;23:34-41.



INFECTIONS

Auteur Yesim Aydinok

Revu par Suthat Fucharoen et Maria Domenica Cappellini

Traduit par Marianne Delville

Revu par Jean-Antoine Ribeil

Les infections et leurs complications étaient le siècle dernier la deuxième cause de mortalité des patients thalassémiques dépendants de la transfusion (TDT) (Borgna-Pignatti 2004). Les infections deviennent la première cause de décès dans les pays occidentaux du fait en partie de la réduction significative du nombre de décès liés aux pathologies cardiaques associées à la surcharge martiale (Modell B, 2008). Les infections sont rapportées depuis plusieurs années comme la première cause de mortalité chez les patients E-beta thalassémique en Thaïlande (Wanachiwanawin 2000).

La variabilité de l'épidémiologie, les différences de niveau socio-économique, les stratégies de prévention et l'accessibilité aux soins dans chaque pays auraient un impact sur la variabilité de la morbidité et des taux de mortalité infectieuse chez les patients TDT. Chez les patients TDT, la transfusion de culots globulaires apporte un risque infectieux significatif incluant le risque d'infection transmises par la transfusion (Vamvakas 2009), les risques indirects d'immuno-modulation liés à la transfusion (Blajchman 2005) et la surcharge martiale (IOL) (Marx 2002). Des mécanismes physiopathologiques sous-jacents comme l'érythropoïèse inefficace, l'hémolyse et l'anémie peuvent avoir des effets délétères sur le système immunitaire et contribuer à la susceptibilité aux infections (Wanachiwanawin 1993). De plus, certaines interventions thérapeutiques comme la chélation du fer, la splénectomie, les cathéters veineux centraux et la greffe de moelle osseuse peuvent contribuer à la survenue de complications infectieuses et induire une morbi-mortalité (**Table 1**).

Table 1. Etiologies du risque infectieux chez les patients thalassémique dépendent de la transfusion.

FACTEURS ASSOCIÉS AU TRAITEMENT

Transfusion de culots globulaires

- Infections transmises par la transfusion
- Immuno-modulation associée à la transfusion
- Surcharge martiale

Splénectomie

Traitement par chélateur du fer

Cathéters veineux centraux

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

FACTEURS ASSOCIÉS À LA MALADIE

Erythropoïèse inefficace

Hémolyse

Anémie

Risques infectieux associés au traitement chez les patients TDT et mesures préventives

Risques infectieux associés à la transfusion de culots globulaires allogéniques

A. A. Infections transmises par la transfusion (ITT)

Le risque d'infections transmises par la transfusion (ITT) chez les patients avec une thalassémie dépendante de la transfusion n'est pas différent pas de celui des patients multi-transfusés pour d'autres indications. Les virus de l'hépatite C (HCV), de l'hépatite B (HBV), du syndrome

d'immunodéficience humaine (VIH) et la syphilis sont les principaux agents infectieux potentiellement transmis par les culots globulaires.

Principes fondamentaux de la sécurité transfusionnelle

- L'exclusion des donneurs potentiels à haut risque est le premier niveau de sécurité concernant les ITT.
- Les stratégies de recrutement des donneurs par une politique de don non rémunéré devraient être mise en place car il a été démontré que cette population de donneurs induisait moins d'ITT.
- Les banques de sang devraient mettre en place en routine le dépistage sanguin des donneurs par une méthode fiable de détection des infections par l'HBV, l'HCV, le VIH et la syphilis (Bloch 2012).
- Tous les patients avec une TDT devraient être protégé par une vaccination contre l'hépatite B. Puisque la protection obtenue par la vaccination n'est pas absolue, les patients devraient être évalué par un dosage annuel des marqueurs sériques de l'infection par l'HBV, ainsi que des autres ITT telles l'HCV et le VIH. L'administration de doses supplémentaires de vaccins contre l'HBV doivent être envisagée en cas de diminution du titre des anticorps anti-HBs (Singh 2003) (A).

The diversity of blood-borne infectious agents transmitted through transfusion of infected blood donated by apparently healthy and asymptomatic blood donors also includes human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-I/II), Cytomegalovirus (CMV), Parvovirus B19, West Nile Virus (WNV), Dengue virus, Babesia spp., Plasmodium spp., trypanosoma cruzi, and the prions that cause variant CJD (Allain 2009).

Preventative measures include:

- Prestorage leucodepletion of pRBC units reduces the transmission of cytomegalovirus (CMV), and may also be effective in reducing the risk of a number of additional transfusion-transmitted infections, including infections due to herpes viruses (e.g., Epstein Barr virus [EBV] and human herpesvirus-8 [HHV-8]), retroviruses (e.g., human T cell lymphotropic virus type1 [HTLV-1] and HIV), bacteria (e.g., Yersinia enterocolitica), protozoa (e.g., Leishmania species and Trypanosoma cruzi), and infectious prion.
- It should be noted that leucodepletion does not provide 100% risk prevention from these infections, but it may provide an additional and justified measure of caution (Cervia 2007) (C).

La diversité des agent infectieux transmissible par le sang de donneurs infectés mais asymptomatiques inclut les virus HTLV-1, le cytomegalovirus (CMV), le parvovirus B19, le virus de West Nile, le virus de la dengue, babesia spp., Plasmodium spp., trypanosoma cruzi, et les prions impliqués dans les variants de la maladie de Creutzfeld Jacob (Allain 2009).

Mesures préventives:

- Le stockage préliminaire des culots globulaires déleucocytés réduit le risque de transmission du CMV et pourrait aussi réduire le risque de transmission d'autres agents infectieux, en particulier les virus de la famille herpès (virus de l'Epstein Barr virus [EBV] et virus HHV-8 [human herpesvirus-8]), les rétrovirus (human T cell lymphotropic virus type1 [HTLV-1] et VIH), les bactéries (Yersinia enterocolitica), protozoaires (Leishmania et Trypanosoma cruzi) et les prions infectieux.
- Il faut noter que la déleucocytation ne permet pas une réduction de 100% du risque de transmission de ces infections, mais il s'agit d'une précaution supplémentaire justifiée (Cervia 2007) (C).

Les infections bactériennes associées à la transfusion de culots globulaires infectés se manifestent par une fièvre élevée, des frissons et une hypotension survenant pendant ou au décours de la transfusion. Le culot globulaire a probablement été infecté lors d'une

bactériémie transitoire du donneur suite à une infection récente. Les bactéries mises en cause sont plus fréquemment des BGN, le plus *Yersinia enterocolitica* et *Serratia marcescans* (Lindholm 2011).

Suspicion et prise en charge des sepsis bactériens lié à la transfusion :

- Si une contamination bactérienne est suspectée, la transfusion doit être immédiatement interrompue.
- Une antibiothérapie intraveineuse associant une céphalosporine de 3e génération (cefotaxime 2 g toutes les 8 h ou ceftriaxone 2 g toutes les 12 h) ou une carbapénème (méropénème or imipénème 2 g toutes les 8 h) associée à la vancomycine (1–1.5 g toute les 12 h) doit être démarrée.
- Une coloration de gram et des hémocultures doivent être réalisées à la fois sur le culots globulaire et chez le patient transfusé (A).

B. B. Immuno-modulation post transfusionnelle

L'immuno-modulation post-transfusionnelle pourrait participer aux altérations immunologiques observées chez les patients TDT. La présence de cellule mononuclées allogéniques au sein des culots globulaires ou des substances solubles relarguées pendant le stockage pourraient expliquer cette immuno-modulation. Cependant la déleucocytation préalable à la conservation des culots globulaires ne réduit pas les altérations immunologiques observées chez les patients thalassémiques (Sirchia 1986).

C. C. Problématique liée à la conservation des culots globulaires

La libération de composants de l'hème dans la circulation suite à la lyse des érythrocytes transfusés pourrait favoriser les infections en apportant du fer aux bactéries (Griffiths 1999). Cette hypothèse est appuyée par la mise en évidence de complexes ferreux de bas poids moléculaires au sein des culots globulaires stockés plus de 10 jours (Marwah 2002). De fait, les culots globulaires stockés plus de 14 jours présentent une augmentation significative du fer non lié à la transferrine et une diminution du pouvoir antioxydant (Ozment 2009). Un essai comparatif de grande envergure est nécessaire pour confirmer si le stockage prolongé des culots globulaires est effectivement associé à une augmentation du risque de survenue d'infections nosocomiales.

- La transfusion de culots globulaires conservés pendant moins de 14 jours pourrait limiter la survenue de complications liées à des défauts de conservation (C).

Pathogène	Nombre de cas (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (15 %)
<i>Staphylococcus pneumonia</i>	8 (13 %)
<i>Escherichia coli</i>	7 (11 %)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	6 (10 %)
<i>Salmonella sp.</i>	4 (7 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (5 %)
<i>Brucella sp.</i>	3 (5 %)
<i>Giardia lamblia</i>	3 (5 %)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (5 %)
Group A <i>Streptococcus</i>	3 (5 %)
<i>Campylobacter jejuni</i>	2 (3 %)
Bactéries grams négatives	8 (13 %)
Autres	2 (3 %)

Rahav G et al. Br J Haematol. 2006; 133(6)

D. Surcharge martiale post-transfusionnelle

La surcharge martiale est un facteur de risque potentiel de la survenue de complications infectieuses car tous les groupes de pathogènes : les protozoaires, les levures, les bactéries gram positive et gram négative ont besoin de fer pour leur survie et leur multiplication. La seule exception est *Borrelia burgdorferi* qui utilise le manganèse au lieu du fer. Certains pathogènes comme *Yersinia enterocolitica*, les *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* et *Legionella pneumophila* augmentent leur virulence et leur pathogénicité en présence d'un excès de fer (Weinberg 2000). Bien que les virus n'aient pas besoin de fer pour leur réplication, plusieurs études ont montré que l'augmentation du fer libre augmentait le risque d'infection virale (Weinberg, 2009) et altérait la réponse clinique aux traitements antiviraux de l'HCV (Pietrangelo 2003). De plus, la surcharge en fer est associée à une progression plus rapide de l'infection par le VIH et un mauvais pronostic chez les patients TDT (Gordeuk 2001). La pathogénicité des *Candida albicans* et *Aspergillum fumigatus* est corrélée à la quantité de fer biodisponible. Le fer a un impact sur l'immunité cellulaire et la surcharge en fer est associée à un mauvais pronostic dans un grand nombre d'infections (Nairz 2010).

- Malgré le manque d'essais contrôlés, la prise en charge de la surcharge martiale est un enjeu thérapeutique dans la prévention des infections (C).

Splénectomie

La splénectomie augmente significativement la susceptibilité aux infections chez les patients thalassémiques. En effet, la rate a un rôle crucial dans les défenses immunitaires en particulier en tant que filtre phagocytaire des germes sanguins et par la production d'anticorps (Di Sabatino 2011).

Le syndrome septique post-splénectomie (Overwhelming post-splenectomy infection ou OPSI en anglais) est défini comme un sepsis fulminant, une méningite ou une pneumonie suite à des infections principalement par *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type B ou *N. meningitidis*. Le risque d'OPSI est multiplié par 50 par rapport à la population générale et persiste à vie (Hansen 2001).

L'OPSI est une urgence médicale. Après une brève phase prodromale associant des symptômes tels que la fièvre, des frissons, des myalgies, des vomissements, une diarrhée, des céphalées ; un tableau de choc septique s'installe en quelques heures avec hypotension, anurie, hypoglycémie et fréquemment une coagulation intravasculaire disséminée et une hémorragie des glandes surrénales (syndrome de Waterhouse-Friderichsen). Puis une défaillance multiviscérale s'installe aboutissant au décès des patients (Brigden 1999). Le taux de mortalité est évalué entre 50 et 70%. La majorité des décès ayant lieu dans les 24 premières heures, un diagnostic et une prise en charge rapide permettent de réduire la mortalité (Holdsworth 1991).

Suspicion clinique et prise en charge des OPSI:

- Les cliniciens doivent être conscients du risque vital induit par les infections chez les patients TDT splénectomisés. L'éducation thérapeutique des patients à la recherche des signes cliniques évocateurs en cas de tableau fébrile est essentielle.
- Chez les patients à risque présentant des signes cliniques évocateurs, une antibiothérapie probabiliste doit être mise en place en urgence. Une céphalosporine de 3^e génération intraveineuse (céfotaxime 2 g toutes les 8 h ou ceftriaxone 2 g toutes les 12 h), sera associée à la gentamicine (5–7 mg/kg toutes les 24h) ou à la ciprofloxacine (400 mg toutes les 12 h) ou à la vancomycine (1–1.5 g toutes les 12 h) (Brigden 1999).
- Dans l'attente des hémocultures, une coloration de gram pourra être réalisée.
- Une RT-PCR permettant le dépistage simultané des infections par 3 germes encapsulés (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* type B et *N. meningitidis*) est disponible (Di Sabatino 2011) (A).

Le traitement préventif repose sur l'antibioprophylaxie par une pénicilline. La vaccination est primordiale (**cf. Chapitre 6 La rate**).

Traitement chélateur du fer

Le contrôle de la charge martiale systémique et le blocage de la mise à disposition du fer aux pathogènes sont des stratégies importantes de défenses de l'hôte. La desferoxamine (DFO) par ses propriétés de sidérophore, a montré son intérêt dans la prise en charge de certaine infection, par exemple elle permet d'améliorer la sortie du coma chez des enfants atteint d'un neuro-paludisme (Gordeuk 1992). Des données expérimentales ont montré un bénéfice du DFO dans les infections à *H. Capsulatum* et *T. cruzi* (Arantes 2011). Cet effet est attribuable au rôle immunomodulateur de la chélation du fer par l'augmentation de la production de monoxyde d'azote (NO) et la diminution de la production d'interleukine-4 (IL-4). Cependant, une certaine quantité de fer est indispensable à la formation de radicaux libres de l'oxygène par la réaction de Fenton et par l'action catalytique des oxydases phagocytaires (phox). Ainsi, le traitement de souris infectées par la salmonelle, un traitement par le DFO altère la clairance des pathogènes du fait d'une diminution de la production de radicaux libres de l'oxygène (Collins 2002). De plus certains pathogènes dont *Y. enterocolitica* ou *V. vulnificus* et Mucorales peuvent utilisé le DFO comme sidérophore et ainsi augmenter leur pathogénicité.

- Un traitement par DFO doit être suspendu de façon temporaire ou surveillé étroitement pour tout épisode fébrile jusqu'à ce qu'il soit prouvé que le pathogène mis en jeu n'ai par la capacité d'utilisé le DFO comme sidérophore (B).

L'impact thérapeutique sur les pathologies infectieuses des chélateurs du fer non sidérophore comme la DFX et la DFP a été étudié. Il a été montré in vitro que *V. vulnificus* était stimulé par le DFO, alors que l'administration orale de chélateur comme le (DFX) et la déferiprone (DFP) avaient une effet inhibiteur sur la croissance de *V. vulnificus* (Neupane, 2009). De plus la DFX et la DFP diminuent la croissance des *Chlamydia psittaci*, *C. trachomatis* et *L. pneumophila* et pourraient être un traitement adjuvant dans les mucormycoses (Ibrahim. 2007; Paradkar 2008). Cependant une étude de Phase II randomisée contrôlée en aveugle n' pas confirmé la sécurité et l'efficacité de la DFP dans le traitement des mucormycoses (Spellberg 2012).

- La DFX et la DFP peuvent être poursuivis lors d'un épisode fébrile (C).

Risques infectieux liés à la pathologie chez les patients TDT et mesures préventives

L'érythroïèse inefficace (EI) et l'hémolyse induisent une hyperplasie des monocytes/macrophages qui phagocytent les précurseurs et les érythrocytes défectueux. Cette augmentation de l'activité phagocytaire pourrait réduire les capacités de défense du système phagocytaire contre les microorganismes (Wiener 1996) et en conséquence submerger les pattern recognition receptors (PRRs) dont les Toll-like receptors (TLRs) (Ozinsky 2000). Il a été démontré cliniquement qu'une anémie sévère était associée à un risque infectieux plus important chez les patients thalassémiques (Wanachiwanawin 2000).

- Les effets délétères de l'anémie, le l'EI et de l'hémolyse sur les mécanisme de défense de l'hôte doivent être contrôlé par le maintien d'une hémoglobine pré-transfusionnelle entre 9.0-9.5 g/dl, ce qui permet la correction de l'anémie et de l'eythropoièse médullaire (C).

Agents infectieux dans la thalassémie : diagnostic et traitement

Infections bactériennes

- *Yersinia enterocolitica*

Y. enterocolitica est un germe faiblement pathogène associé à des tableaux infectieux restreints au tube digestif chez l'hôte immunocompétent. La disponibilité du fer chez les patients présentant une surcharge martiale, en particulier s'ils sont traités par le DFO augmente la virulence de *Y.*

enterocolitica. Le risque de survenue de septicémie fulminante à *Y. enterocolitica* est supérieur dans les pays occidentaux chez les patients traités par DFO (Adamkiewicz 1998).

Manifestations cliniques : La fièvre est le signe clinique le plus fréquent. Elle est souvent associée à des douleurs abdominales et des signes d'entérocolite. Peuvent s'associer un tableau de pharyngite, d'amygdalite, de détresse respiratoire et de polyarthrite.

Le taux de mortalité peut atteindre 50% en cas de septicémie avec la survenue de complications comme une hépatite, un abcès splénique, une ostéomyélite, une invagination intestinale, une néphrite, une méningite ou une endocardite.

Diagnostic microbiologique : la mise en culture dans des conditions adaptées (à 22°C pendant 48 heures) des hémoculture et des selles est nécessaire. Le laboratoire de microbiologie doit mettre en place les conditions de culture adaptée. Les tests sérologiques présentent des cross-réactivités potentielles. Cependant une augmentation de plus d'un facteur quatre du titre des IgG à 15 jours d'intervalle est évocateur d'une infection récente.

Traitement: La prise en charge initiale de base chez tout patient thalassémique présentant les signes cliniques décrits précédemment est la suivante

- Arrêt de la chélation par le DFO *.
- Prélèvements d'échantillons à visée microbiologique.
- Débuter un traitement antibiotique immédiatement.

Le traitement devrait associer du triméthoprime-sulfaméthoxazole intraveineux (400 mg sulfaméthoxazole toutes les 12 h) pendant 7 jours (14 jours en cas de septicémie) associé à la gentamicine (5–7 mg/kg toutes les 24 h). La ceftriaxone par voie intramusculaire (2g toutes les 12h) est une alternative potentielle pour les infections locales (entérite, pharyngite, amygdalite). La ciprofloxacine (400 mg toute les 12 h) est une autre alternative (A).

- *Klebsiella* spp.
Les *Klebsiella* spp. représentent une des principales causes d'infection sévère chez les patients thalassémiques en Extrême Orient (Wanachiwanawin 2000).

Manifestations cliniques : Le tableau clinique peut associer sinusite, septicémie, des abcès pyogéniques du foie, du rein et des glandes parathyroïdes, qui sont associés à un taux de morbimortalité élevé.

Traitement:

- Arrêt de la chélation par le DFO *.
- Prélèvements d'échantillons à visée microbiologique.
- Débuter un traitement antibiotique immédiatement.
La ceftazidime (2 g toutes les 8 h) associées à la gentamicine (5–7 mg/kg toutes les 24 h) devrait être utilisée en première intention. En cas de souches résistantes, les alternatives incluent le méropénème, l'imipénème et les fluoroquinolones.
- Une prise en charge chirurgicale précoce doit être envisagée (A).

Autres infections bactériennes

Les patients thalassémiques semblent présenter un risque élevé d'infection bactérienne sévère, en particulier en cas de splénectomie. Les syndromes septiques post-splénectomie les plus fréquentes sont les méningites, les pneumonies et les sepsis dus aux germes encapsulés (*S. pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* type B, *Neisseria meningitidis*). Les autres pathogènes impliqués dans les sepsis post-splénectomie sont *E.coli*, *P. aeruginosa*, group B streptococci, *Enterococcus spp.*, *V. vulnificus* (Cullingford 1991).

Traitement:

- La fièvre ou tous signes évocateurs d'une infection bactérienne chez les patients thalassémiques, en particulier en cas de splénectomie, doivent être considéré comme une urgence médicale.
- Arrêt de la chélation par le DFO *.
- Prélèvements d'échantillons à visée microbiologique.
- Débuter un traitement antibiotique immédiatement (A).

* La déféripnone n'induit pas une augmentation de la virulence de la deferoxamine sur l'infection à *Y. enterocolitica* dans un modèle expérimental chez la souris (Lesic 2002). La chélation par DFP et DFX ne doit pas être interrompue en cas de suspicion d'infection par *Y. enterocolitica* (C).

Infections virales

Human Parvovirus B19 (PV B19)

Manifestations cliniques : l'infection par le PVB19 ou 5e maladie de l'enfant provoque classiquement un érythème et un syndrome pseudo-grippal. L'ADN du PVB19 est présent dans la circulation sanguine pendant 1 semaine et disparaît après la production d'anticorps neutralisant (IgM pendant 6 à 8 semaines, puis IgG). Ce mécanisme de protection au long cours peut être déficient chez les patients immunodéprimés, aboutissant à la persistance de l'ADN viral.

Le PV B19 infecte plus particulièrement les précurseurs érythroïdes induisant une érythroblastopénie transitoire. Du fait d'un renouvellement érythrocytaire plus rapide, les patients thalassémiques peuvent développer une anémie avec diminution des réticulocytes lors d'une infection par le PVB19 (Ricerca 2009). La prise en charge transfusionnelle sera intensifiée pendant l'épisode infectieux. Le diagnostic d'infection chronique à PVB19 pourra être évoqué chez les patients présentant une consommation érythrocytaire accrue après avoir éliminé d'autres causes potentielles (hypersplénisme, allo-immunisation).

Bien que la transmission soit respiratoire, la transmission suite à la transfusion par des culots globulaires infectés de façon chronique est possible (Lefrère 2005).

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Le VIH induit une déplétion lymphocytaire associée à un risque de survenue d'infections opportunistes. Du fait de l'amélioration et de la mise en place systématique de test sérologique et d'amplification des acides nucléiques, le risque résiduel de transmission a diminué sous la barre des 1/1,3 million dans l'union européenne et aux USA (Velati 2008, Allain 2002). Cependant, en Afrique, la prévalence plus élevée et des tests plus limités induisent 10 à 15% des cas d'infection HIV post-transfusionnelle (Safe blood Africa foundation 2008).

Dans une étude multicentrique incluant 79 patients thalassémiques infectés par le VIH issus de différents pays, la progression au stade SIDA concerne 1,4% des patients après 3 ans et 9% après 5 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre la progression de la maladie et l'âge, le genre, la survenue d'infection aigue ou la splénectomie (Costagliola 1992). Cependant

il existe un lien significatif entre la progression de la maladie et l'administration de DFO, le taux de progression diminue avec l'augmentation de la dose quotidienne de DFO (Costagliola 1994). Un grand nombre de traitement disponible pour la prise en charge du VIH ont été prescrit chez les patients TDT. Puisque la surcharge en fer a un effet potentiellement délétère sur l'évolution de l'infection à VIH-1 et que les patients dont la ferritine est élevée et la dose de DFO faible ont une progression plus rapide (Gordeuk 2001), un contrôle optimal de la charge en fer par un traitement chélateur est recommandée chez les patients TDT infecté par le VIH-1. Bien qu'il n'y ait pas de preuves que la splénectomie modifie la progression de l'infection par le VIH, la splénectomie doit être envisagée avec précaution chez les patients infectés par le VIH.

Cytomegalovirus infection (CMV)

Le cytomegalovirus (CMV) peut être transmis par le sang frais contenant des leucocytes. La transmission du virus par le don de sang issu de donneurs sain infecté par le CMV est estimée aux alentours de 2 à 12%. Les conséquences sont sérieuses chez des patients immunodéprimés comme les patients allogreffés de moelle.

- L'utilisation de dérivés sanguins issus de donneurs séronégatif pour le CMV est efficace en prévention de la transmission. Cependant, le risque de transmission n'est pas complètement écarté. De plus la séoprévalence du CMV peut atteindre 50 à 100% de la population selon les régions limitant la disponibilité de donneurs CMV négatifs.
 - La déleucocytation des culots globulaires permet d'obtenir une numération leucocytaire résiduelle > 5.10⁶ par unité assurant une réduction du risque de transmission presque équivalente à la transfusion de culots issus de donneurs CMV négatifs (Bowden 1995) (A).

Infections fongiques

Mucor sp

Les mucormycoses ou les zygomycoses sont des infections opportunistes affectant potentiellement les patients thalassémiques qui ont eu une allogreffe de moelle. Le fer est un nutriment essentiel des levures autant que des bactéries. La notion d'un effet antifongique de la chélation du fer est un concept qui a plus de 30 ans. Cependant, l'administration de DFO a aboutit à une aggravation des mucormycoses. L'utilisation du DFO comme sidérophore par les levures peut expliquer ce phénomène. En revanche la démonstration d'un bénéfice de la chélation par DFX en traitement antifongique adjuvant (Ibrahim, 2007) a conduit à la réalisation d'un essai associant la DFX à l'amphotéricine B liposomale (AmBisomew) dans le traitement de la mucormycose. Les résultats ont été décevants avec l'observation d'un taux de mortalité à 90 jours accru dans le groupe DFX. Cette étude n'est pas en faveur de l'association d'un traitement par DFX dans la prise en charge de la mucormycose.

Phytiosum insidios

La pythiose est une zoonose tropicale rare provoquée par un champignon le *Phytiosum insidios*. Trois formes de pythiose ont été décrites:

1) une forme cutanée avec des lésions granulomateuses et une cellulite ulcérée de localisations périorbitaire, de la face et des jambes; 2) une pythiose ophtalmique avec kératite et ulcères de cornée; 3) une pythiose systémique affectant les tissus vasculaires, induisant des occlusions artérielles puis une gangrène, conduisant à l'amputation (Vento 2006). Des cas de pythiose ont été rapportés en Thaïlande, en Australie, en Haïti, en Inde, en Nouvelle Zélande et aux USA. La plupart des patients sont décédés dans les 6 mois (Prasertwitayakij 2003).

Des tests diagnostic sérologiques et PCR ont été développés. Les antifongiques ne permettent pas de contrôler l'infection. Le traitement médical seul n'est pas suffisant en cas d'infection systémique.

Deux vaccins ont été développés. Le premier développé contient des antigènes de *P. insidiosum* soluble et s'administre avec une première injection par voie intradermique, puis trois injections sous-cutanées à deux semaines d'intervalle chez les patients présentant une infection systémique. Ce vaccin a été curatif dans un nombre significatif de cas (Wanachiwanawin 2004).

Malaria

Il existe des démonstrations d'une réduction de la sévérité et du risque de mortalité lors d'infection par le plasmodium falciparum chez les porteurs d'une hémoglobinopathie. Cependant, ceci n'est pas vrai chez les patients avec thalassémie majeure et intermédiaire (Vento 2006). L'évolution des résistances et le changement des recommandations doit être prise en compte pour la prescription de prophylaxie chez les patients voyageurs (Chen 2005).

Résumé

Il existe un manque d'étude évaluant les pathologies infectieuses dans la thalassémie. Les connaissances reposent plus sur la description de cas clinique et sur les données expérimentales. Les mécanismes de la susceptibilité aux infections dans la thalassémie doivent encore être précisés.

Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents et de leur impact sur l'évolution des infections et les différences régionales et communautaires du risque infectieux et des mesures de prévention est nécessaire à la réduction du risque de mortalité induite par les infections.

Recommandations

- La mortalité infectieuse qui était classiquement la deuxième cause de mortalité des patients thalassémiques est en passe de devenir la première cause de mortalité de nos jours.
- Les cliniciens doivent être conscient du risque vital induit par les infections dans la thalassémie. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter en cas de fièvre.
- Le contrôle de l'homéostasie du fer a montré un bénéfice thérapeutique.
- L'interruption du DFO et la mise en route rapide d'une antibiothérapie sont fortement recommandées. Les traitements chélateur du fer la deferiprone (DFP) et le deferasirox (DFX) peuvent être poursuivi pendant un épisode fébrile.
- La transfusion de culots globulaires déleucocytés et stockés pendant mois de 14 jours pourrait réduire le risque d'infection transmises.
- La sécurité transfusionnelle doit être assurée par des règles de bonne pratique et un processus de contrôle qualité.
- Les indications de la splénectomie et les mesures préventives des sepsis post-splénectomie doivent être réévaluées.

References

- Adamkiewicz TV, Berkovitch M, Krishnan C, et al. Infection due to *Yersinia enterocolitica* in a series of patients with beta-thalassemia: incidence and predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1998;27:1362–66.
- Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti AB, et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals* 2009;37:71–7.
- Allain JP, Thomas I, Sauleda S. Nucleic acid testing for emerging viral infections. *Transfus Med* 2002;12:275–83.
- Alter HJ, Stramer SL, Dodd RY. Emerging infectious diseases that threaten the blood supply. *Semin Hematol* 2007;44:32–41.
- Anuwatanakulchai M, Pootrakul P, Thuvasethakul P. Non transferrin iron in B-thalassaemia/Hb E and haemoglobin H diseases. *Scand J Haematol* 1984;32:153–8.
- Arantes JM, Francisco AF, de Abreu Vieira PM, et al. *Trypanosoma cruzi*: desferrioxamine decreases mortality and parasitemia in infected mice through a trypanostatic effect. *Exp Parasitol* 2011;128:401–8.
- Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? *Hematology* 2005;10:S208–14.
- Bloch EM, Vermeulen M, Murphy E. Blood Transfusion Safety in Africa: A Literature Review of Infectious Disease and Organizational Challenges. *Transfus Med Rev* 2012;26:164–180.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187–93.
- Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995;86:3598–603.
- Brigden ML, Pattullo AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection—an update. *Crit Care Med* 1999;27:836–42.
- Cervia JS, Wenz B, Ortolano GA. Leukocyte reduction's role in the attenuation of infection risks among transfusion recipients. *Clin Infect Dis* 2007;45:1008–13.
- Chen LH, Keystone JS. New strategies for the prevention of malaria in travelers. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:185–210.
- Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, et al. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 1991;78:716–21.
- Collins HL, Kaufmann SH, Schaible UE. Iron chelation via deferoxamine exacerbates experimental salmonellosis via inhibition of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent respiratory burst. *J Immunol* 2002;168:3458–63.
- Costagliola DG, Girot R, Rebullia P, et al. Incidence of AIDS in HIV-1 infected thalassaemia patients. European and Mediterranean W.H.O. Working Group on Haemoglobinopathies and CooleyCare. *Br J Haematol* 1992;81:109–12.
- Costagliola DG, de Montalembert M, Lefrère JJ, et al. Dose of desferrioxamine and evolution of HIV-1 infection in thalassaemic patients. *Br J Haematol* 1994;87:849–52.
- Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011;378:86–97.
- Gordeuk V, Mukiibi J, Hasstedt SJ, et al. Iron overload in Africa. Interaction between a gene and dietary iron content. *N Engl J Med* 1992;326:95–100.
- Gordeuk VR, Delanghe JR, Langlois MR, et al. Iron status and the outcome of HIV infection: an overview. *J Clin Virol* 2001;20:111–5.
- Griffiths E, Williams P. The iron-uptake systems of pathogenic bacteria, fungi and protozoa. In: Bullen J, Griffiths E (2nd ed), *Iron and Infection. Molecular, Physiological, and Clinical Aspects*, Wiley: Chichester, 1999.
- Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: post splenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:105–21.
- Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991;78:1031–8.
- Ibrahim AS, Gebermariam T, Fu Y, et al. The iron chelator deferasirox protects mice from mucormycosis through iron starvation. *J Clin Invest* 2007;117:2649–57.
- Kim DM, Brecher ME, Bland LA, et al. Prestorage removal of *Yersinia enterocolitica* from red cells with white cell-reduction filters. *Transfusion* 1992;32:658–62.
- Lefrère JJ, Servant-Delmas A, Candotti D, et al. Persistent B19 in immunocompetent individuals: implications for transfusion safety. *Blood* 2005;106:2890–95.
- Lestic B, Foulon J, Carniel E. Comparison of the effects of deferiprone versus deferoxamine on growth and virulence of *Yersinia enterocolitica*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1741–5.
- Lindholm PF, Annen K, Ramsey G. Approaches to Minimize Infection Risk in Blood Banking and Transfusion Practice. *Infectious Disorders - Drug Targets* 2011;11:45–56.
- Marx JJM. Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2002;15:411–26.
- Marwah, SS, Blann A, Harrison P, et al. Increased non-transferrin bound iron in plasma-depleted SAG-M red blood cell units. *Vox Sang* 2002;82:122–6.

- Modell B, Khan M, Dartison M, et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:42.
- Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, et al. The struggle for iron - a metal at the host-pathogen interface. *Cell Microbiol* 2010;12:1691-702.
- Neupane GP, Kim DM. Comparison of the effects of deferasirox, deferiprone, and deferoxamine on the growth and virulence of *Vibrio vulnificus*. *Transfusion* 2009;49:1762-9.
- Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, et al. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13766-71.
- Ozment CP, Turi JL. Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:694-701.
- Paradkar PN, De Domenico I, Durchfort N, et al. Iron depletion limits intracellular bacterial growth in macrophages. *Blood* 2008;112:866-74.
- Pietrangelo A. Hemochromatosis gene modifies course of hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 2003;124:1509-23.
- Pootrakul P, Rugkiatsakul R, Wasi P. Increased transferrin saturation in splenectomised thalassaemic patients. *Br J Haematol* 1980;46:143-5.
- Prasertwitayakij N, Louthrenoo W, Kasitanon N, et al. Human pythiosis, a rare cause of arteritis: case report and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:204-14.
- Ricerca BM, Di Girolamo A, Rund D. Infections in thalassemia and hemoglobinopathies: focus on therapy-related complications. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009;28:1.
- Safe Blood for Africa Foundation. 2008. <http://www.safebloodforafrica.org/>. [Accessed 9 May 2014]
- Singh H, Pradhan M, Singh RL et al. High frequency of hepatitis B virus infection in patients with beta-thalassemia receiving multiple transfusions. *Vox Sang* 2003;84:292-99.
- Sirchia G, Rebutta P, Mascaretti L, et al. The clinical importance of leukocyte depletion in regular erythrocyte transfusions. *Vox Sang* 1986; 51:2-8.
- Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:715-22.
- Wanachiwanawin W, Siripanyaphinyo U, Fucharoen S, et al. Activation of monocytes for the immune clearance of red cells in beta zero-thalassaemia/HbE. *Br J Haematol* 1993;85:773-7.
- Wanachiwanawin W. Infections in E-beta thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:581-7.
- Wanachiwanawin W, Mendoza L, Visuthisakchai S, et al. Efficacy of immunotherapy using antigens of *Pythium insidiosum* in the treatment of vascular pythiosis in humans. *Vaccine* 2004; 22:3613-21.
- Weinberg ED. Microbial pathogens with impaired ability to acquire host iron. *Biomaterials* 2000;13:85-9.
- Weinberg ED. Iron availability and infection. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:600-5.
- Wiener E, Wanachiwanawin W, Chinprasertsuk S, et al. Increased serum levels of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in alpha- and beta-thalassaemia syndromes: correlation with anaemia and monocyte activation. *Eur J Haematol* 1996;57:364-9.
- Vamvakas E, Bajchman MA. Transfusion related mortality: the ongoing risk of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009;113:3406-17.
- Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis* 2006;6:226-33.
- Velati C, Romano L, Fomiatti L, et al. Impact of nucleic acid testing for hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus on the safety of blood supply in Italy: a 6-year survey. *Transfusion* 2008;48:2205-13.

8

PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES

Auteurs Vincenzo De Sanctis, Nikos Skordis et Ashraf. T. Soliman

Revu par Alan Cohen

Traduit par Marianne Delville

Revu par Jean-Antoine Ribeil

Les anomalies endocrines sont particulièrement fréquentes chez les patients thalassémiques majeurs (TM). Malgré la mise en route d'un traitement chélateur adapté précoce, les complications suivantes peuvent survenir : retard de croissance, retard de maturation sexuelle et troubles de la fertilité. Déterminer la prévalence des complications endocriniennes est difficile de fait des différences considérables entre l'âge d'exposition à un premier traitement chélateur, le degré et le type de chélateur utilisé, le niveau d'hémoglobine pré-transfusionnelle et l'amélioration de la survie des patients recevant un traitement chélateur adapté. Le taux de retard de croissance et de complications endocriniennes sur un échantillon de 3817 patients issus de 29 pays est représenté sur la Figure 1 (De Sanctis 2004).

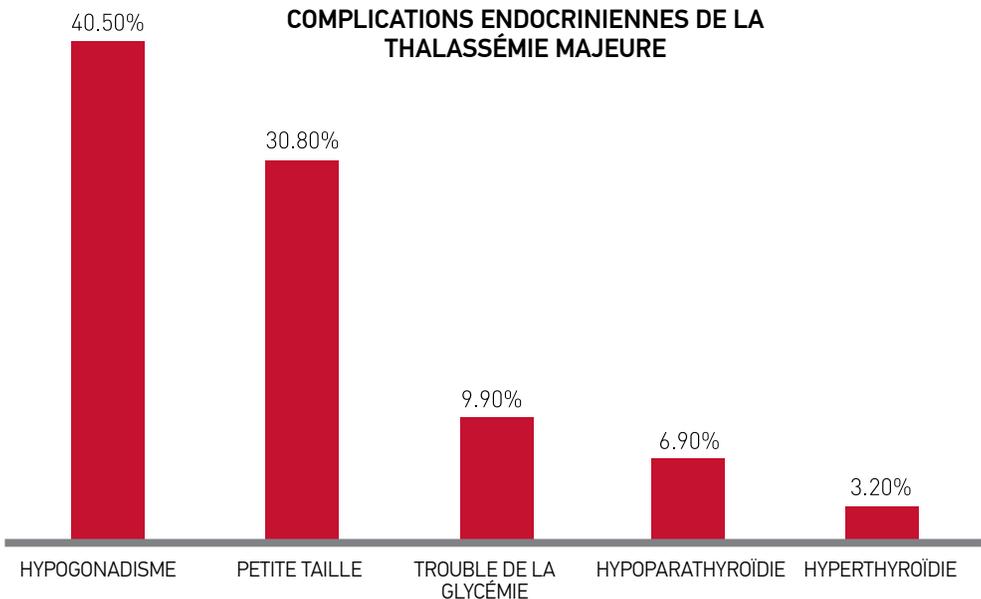


Figure 1. Growth and endocrine complications in thalassemia. Reproduced from Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia (De Sanctis 2004).

Petite taille et retard de croissance

Tous les patients TM présentent un retard de croissance. Les paramètres significativement diminués sont la taille debout et assise, le poids, les diamètres bi-acromiaux (épaule) et bi-crestaux (crête iliaque). Après l'âge de 4 ans, le tracé des courbes de croissance sont systématiquement en dessous ceux des témoins de la population générale. L'âge osseux est fréquemment retardé après l'âge de 6-7 ans. Le retard de croissance devient sévère avec l'absence de poussée pubertaire. Les facteurs contribuant au retard de croissance sont l'anémie chronique, la surcharge martiale et la toxicité des traitements chélateurs (De Sanctis 2013).

D'autres facteurs peuvent s'associer somme des carences d'apport nutritionnel (carence d'apports protéique, carence en vitamine A et D, en Zinc et en carnitine), le déficit ou l'insuffisance en hormone de croissance, le déficit en insulin-like growth factor-I (IGF-I), l'atteinte hépatique, l'hypogonadisme, l'hypothyroïdie et le stress psychosocial.

Diagnosics et investigations

Le diagnostic nécessite une évaluation clinique attentive pour déterminer :

- Une stature inférieure au 3e percentile de l'âge et du genre (selon les normes nationales) (voir annexe) et/ou
- Une vitesse de croissance en cm/an inférieure à 1 DS pour l'âge et le genre (selon les normes nationales) et/ou
- Un déficit de l'axe hypothalamique-hypophysaire (gonadotrophine, déficit en GH, en TSH)
- D'autres causes de retard de croissance (carence nutritionnelle, pathologie hépatique, insuffisance cardiaque).

La première étape de la prise en charge du retard de croissance et de la petite taille repose sur la mesure régulière (tous les 6 mois) de la taille debout et assis, du stade pubertaire (Table 1) et de l'âge osseux incluant l'examen des métaphyses. L'interprétation de la taille doit prendre en compte la taille des parents.

Table 1. Stade pubertaire de Tanner.

DEVELOPPEMENT PENIEN	DEVELOPPEMENT MAMMAIRE	PILOSITE PUBIENNE
P1: Prépubère	B1: Prépubère	PH1: Prépubère
P2 : Stade pubertaire précoce (augmentation du volume testiculaire et du scrotum, 4-5 ml, absence ou minime augmentation de la verge)	B2 : Stade pubertaire précoce (bourgeon mammaire)	PH2 : Stade pubertaire précoce (Quelques poils légèrement pigmentés)
P3 : Milieu de la puberté (augmentation du volume testiculaire de 6 à 12 mL et de la taille de la verge)	B3 : Milieu de la puberté (augmentation du volume mammaire et du diamètre aréolaire)	PH3 : Milieu de la puberté (Poils pubiens bien visibles, pigmentés, bouclés, étalés latéralement)
P4 : Fin de la puberté (augmentation du volume testiculaire de 12 à 25mL et de la longueur et du diamètre de la verge, augmentation de la pigmentation scrotale)	B4 : Fin de la puberté (développement maximal, Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande)	PH4 : Fin de la puberté (Pilosité de type adulte, moins drue)
P5 : Adulte	B5: Adulte	PH5 : Adulte

Il est utile d'inclure dans l'évaluation endocrinienne initiale une évaluation de l'axe hypothalamo-hypophysaire incluant l'évaluation de l'axe thyroïdien (FT4, TSH), de l'axe gonadotrope (testostérone, œstradiol, LH, FSH) et de l'axe somatotrope (IGF-I), de l'Insulin Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3). Un test de stimulation à l'hormone de croissance (Growth Hormone ou GH) peut être nécessaire. Des analyses commentaires pourront comporter : l'évaluation de l'homéostasie du calcium, du phosphore, les phosphatase alcaline, la parathormone et la 25-OH vitamine D, un test d'intolérance glucose et le dosage des IgA anti-transglutaminase pour éliminer la maladie coeliaque. La sécrétion de GH est normale pour la majorité des patients thalassémique. L'évaluation de l'axe somatotrope peut être obtenu par les dosages du aux d'IGF-1 et un test de stimulation de la GH (avec l'utilisation de clonidine, de glucagon ou de GHRH).

L'évaluation radiologique du squelette incluant l'évaluation de la maturation osseuse (âge osseux) et la mesure de la densité minérale osseuse est recommandée chez le grand enfant et au début de l'adolescence du fait de la prévalence élevée des anomalies osseuses et de l'ostéoporose chez les patients TM. Il faut garder à l'esprit que même si l'usage de la desferrioxamine est moins fréquent, cela reste une cause de retard de croissance (Voir Chapitre 3 Surcharge martiale et traitement chélateur) et d'anomalies osseuses.

Traitement

La prévention et le traitement des troubles de la croissance chez les patients TM doivent inclure (cf. Figure 2):

- Une prise en charge adaptée pour maintenir un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel correct.
- Un traitement chélateur du fer adapté pour obtenir une ferritine sérique < 1000 ng/ml.
- L'utilisation des nouveaux chélateurs du fer présentant moins de toxicité osseuse et une meilleure observance.
- La correction des déficits nutritionnels (ratio protéine-calorie, folate, vitamine D, vitamine A, zinc, carnitine) s'ils sont suspectés.
- Une supplémentation en zinc par voie orale doit être prescrite en cas de carence prouvée.
- La correction de l'hypersplénisme.
- Le diagnostic et prise en charge d'un retard de croissance. Un traitement par GH est utile pour la plupart des patients.
- La prise en charge séquentielle adaptée des retards pubertaires avec une induction de la puberté dans un délai approprié pour obtenir un développement pubertaire normal et l'accrétion minérale osseuse.
- Le diagnostic et la prise en charge précoce d'une éventuelle hypothyroïdie et de troubles de l'homéostasie glucidique (intolérance au glucose et diabète).

PRÉVENTION DES RETARDS DE CROISSANCE DANS LA THALASSÉMIE MAJEURE

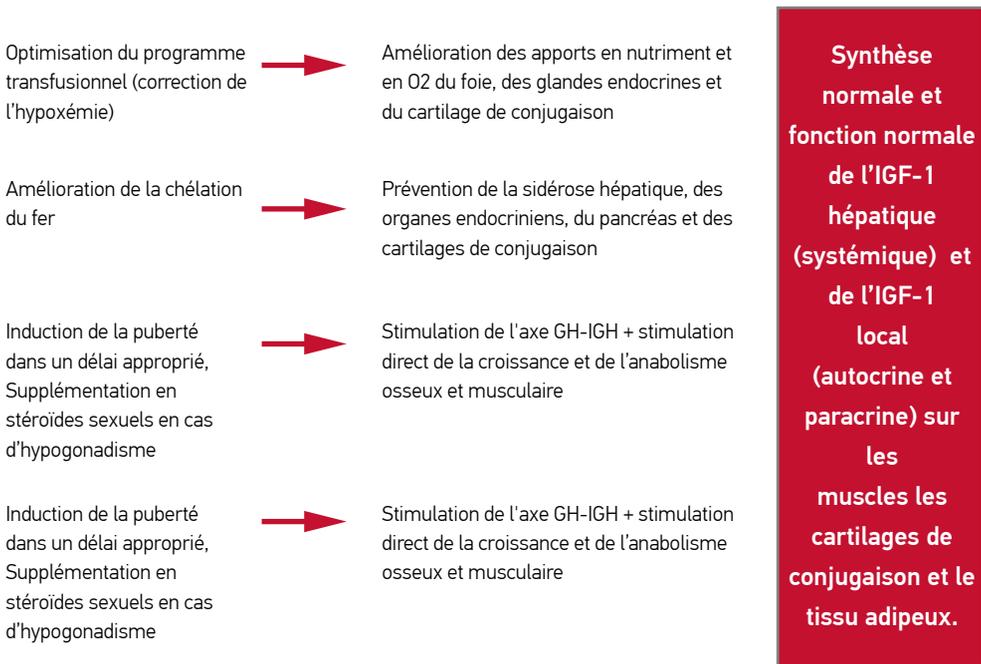


Figure 2. Prise en charge pratique du retard de croissance dans la thalassémie. Avec la permission de (Soliman 2013).

Retard pubertaire et hypogonadisme

Le retard pubertaire et l'hypogonadisme sont les signes cliniques les plus évidents de la surcharge martiale. Le retard pubertaire se définit comme l'absence totale de développement pubertaire chez la fille de plus de 13 ans et le garçon de plus de 14 ans. L'hypogonadisme est défini chez les garçons par l'absence d'augmentation du volume testiculaire (moins de 4 mL) et chez les filles par l'absence de développement mammaire à l'âge de 16 ans (De Sanctis 2013a). L'arrêt de la croissance pubertaire est une complication fréquente de la surcharge martiale modérée et sévère. Elle se caractérise par l'absence de progression pubertaire pendant plus d'un an. Dans cette situation le volume testiculaire se maintient entre 6-8 ml et le volume mammaire reste au stade B3. La vitesse de croissance est aussi très diminuée voire absente chez ces patients (De Sanctis 2013a). L'hypogonadisme chez les adolescents et les adultes TM a une prévalence de 38% chez les femmes et de 43% chez les hommes (Figure 1).

- Les investigations de routine incluent : des analyses biochimiques, l'évaluation de la fonction thyroïdienne (TSH et FT4), de l'âge osseux (radios du poignet et de la main) et de la densité minérale osseuse (DMO).
- L'évaluation de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez les patients TM présentant un retard pubertaire et/ou un hypogonadisme montre :
 - Un taux basal de FSH et de LH bas.
 - Une faible sécrétion de LH/FSH en réponse à la GnRH (gonadotropin releasing hormone).
 - Des perturbations et une variabilité du schéma pulsatile de sécrétion de la sécrétion de LH et de FSH.

- Un faible taux de stéroïdes sexuels (œstradiol et testostérone).
- Dans certain cas une faible sécrétion de testostérone en réponse à l'human chorionic gonadotropin (HCG).
- Une échographie pelvienne pour mesurer la taille de l'utérus et des ovaires chez les filles.

Traitement

Le traitement du retard ou de l'arrêt de la puberté et de l'hypogonadisme hypogonadotrope dépend de l'âge, de la sévérité de la surcharge martiale, des lésions de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de l'existence de problèmes psychologiques résultants de l'hypogonadisme. Une collaboration étroite doit avoir lieu entre les endocrinologues et les autres cliniciens.

Chez les filles, la première étape est l'administration d'éthinyl œstradiol (EE 2,5-5 µg par jour) pendant 6 mois suivie d'une réévaluation clinique. En l'absence d'une puberté spontanée après 6 mois de traitement, la dose de EE est augmentée graduellement (5-10 µg par jour) pendant une durée de 12 mois. En l'absence de règle, un traitement substitutif oestroprogestatif est recommandé.

Chez les garçons, en cas de retard pubertaire, l'administration de petites doses mensuelles d'ester de testostérone intramusculaire (30-50 mg) est réalisée pendant 6 mois puis réévaluée. Chez les patients présentant un hypogonadisme gonadotrope, une dose mensuelle de 50 mg pourra être continuée jusqu'à la fin de la poussée de croissance. La dose virilisante est 75-100 mg tous les 10 jours, administrée par voie intramusculaire après la finalisation de la croissance et au delà. Le même effet peut être obtenu avec de la testostérone topique (gel).

En cas d'arrêt pubertaire, le traitement repose sur l'administration intra musculaire d'ester de testostérone ou de forme topique, comme pour la prise en charge du retard pubertaire et de l'hypogonadisme gonadotrope.

Le traitement du retard pubertaire doit être individualisé à chaque patient en prenant compte la complexité du problème et des complications potentiellement associées.

Hypothyroïdie

La survenue d'une hypothyroïdie est attribuée principalement à la surcharge martiale et est peu fréquente chez les patients dont la surcharge martiale est prise en charge de façon optimale. L'hypothyroïdie centrale est peu fréquente (De Sanctis 2012a). La fréquence de l'hypothyroïdie est comprise entre 6 et 30%. Une prévalence est plus faible chez les patients dont la surcharge martiale est plus faible, confirmée par un dosage de la ferritine sérique. Ces grandes variabilités entre les différentes études peuvent être attribuées aux différences de génotypes des patients et aux protocoles thérapeutiques dont les seuils transfusionnels et les traitements chélateurs varient (De Sanctis 2012b).

Evaluation biologique

La recherche d'une pathologie thyroïdienne doit être réalisée tous les ans à partir de l'âge de 9 ans (sauf si des symptômes d'hypothyroïdie sont rapportés) (Rindang 2011). Les dosages clés sont la T4 libre et la TSH. L'évaluation pourra inclure les examens suivants :

- Les anticorps antithyroïdiens : auto anticorps anti-thyroidoperoxidase and anti-thyroglobuline. La recherche d'auto-anticorps sera réalisée dans certaines situations pour exclure l'auto-immunité et est le plus souvent négative.
- L'échographie thyroïdienne permet d'éliminer des anomalies morphologiques

thyroïdiennes.

- Dans certains cas, l'âge osseux.
- La biochimie plasmatique incluant le profil lipidique.
- La ferritine sérique.
- L'ECG et l'échographie cardiaque.
- L'IRM hypophysaire dans certains cas.

Grades de dysfonction thyroïdienne

Les grades suivants ont été décrits (De Sanctis 2012a) :

- L'hypothyroïdie infra-clinique correspond à l'association d'une TSH élevée à un dosage de T4 libre normal. Deux sous-types d'hypothyroïdie infra-clinique ont été rapportés :
 - Type A (T4 libre normale, TSH 5-10 microU/ml)
 - Type B (T4 libre normale, TSH > 10 microU/ml)
- L'hypothyroïdie déclarée associe une TSH élevée et une T4 libre basse

Evaluation clinique

Les signes cliniques classiques d'hypothyroïdie chez les patients TM ne sont pas faciles à mettre en évidence car la plupart des symptômes, en particulier les symptômes d'hypothyroïdie frustrée ne sont pas spécifiques et sont fréquemment attribués à l'anémie ou aux autres pathologies associées (Sabato 1983). Les patients thalassémiques présentant une hypothyroïdie clinique présentent une cassure de la courbe de croissance, un retard pubertaire, une insuffisance cardiaque et un épanchement péricardique (De Sanctis 2013a). Ils sont plus petits, avec un retard d'âge osseux plus important, par rapport aux patients TM euthyroïdiens.

Traitement

Le traitement dépend de la sévérité de la défaillance. Une bonne compliance du traitement chélateur peut prévenir voire améliorer l'hypothyroïdie (infra-clinique - basal TSH 5 to 10 mUI/ml). L'hypothyroïdie infra-clinique nécessite une surveillance médicale régulière et un traitement chélateur intensif. Les patients présentant une hypothyroïdie clinique doivent recevoir un traitement (De Sanctis 2013a). La principale précaution à prendre chez le patient thalassémique est la cardiomyopathie. En effet un traitement par amiodarone peut induire une hypothyroïdie sévère qui peut elle-même dégrader la fonction cardiaque (Alexandrides 2000).

Intolérance au glucose (IG) et diabète

L'IG et le diabète sont des complications fréquentes chez les patients dont le traitement chélateur est insuffisant. Cependant la description de ces pathologies chez des patients dont le programme transfusionnel et le traitement chélateur était adéquat suggère que le développement du diabète peut reposer sur d'autres facteurs comme : la sensibilité individuelle au fer, l'anémie chronique, le déficit en Zinc et le dépôt de collagène secondaire à l'augmentation d'activité de la protocollagène proline hydrolase associée induisant des anomalies de la microcirculation pancréatique (De Sanctis 2013b, De Sanctis 2004, Iancu 1990).

La prévalence de l'IG et du diabète insulino-dépendant (DID) chez les adolescents et les jeunes adultes TM traité par desferrioxamine est comprise entre 0 et 17 % selon les séries (Skordis 2013). Le diabète est rare durant la première année de vie et sa prévalence augmente avec l'âge. L'IT peut débuter dès la deuxième décennie en parallèle de la puberté. L'association de la puberté et de la thalassémie peut expliquer l'augmentation de la résistance à l'insuline chez les adolescents thalassémiques (Skordis, 2013).

Physiopathologie du diabète dans la thalassémie

L'agression initiale est liée à l'insulino-résistance liée à la surcharge martiale plus qu'à l'altération de la production d'insuline. Dans un deuxième temps les lésions des cellules β et le défaut de production d'insuline sont la conséquence des dépôts de fer (Skordis 2013).

La séquence des anomalies de la fonction des cellules β pancréatiques dans la thalassémie est représentée figure 3 (Figure 3):

- Résistance à l'insuline avec hyperinsulinisme et tolérance au glucose conservée,
- Résistance à l'insuline avec IG et altérations progressive de la fonction des cellules β avec une réduction de la sécrétion d'insuline et
- Diabète insulino-dépendant.

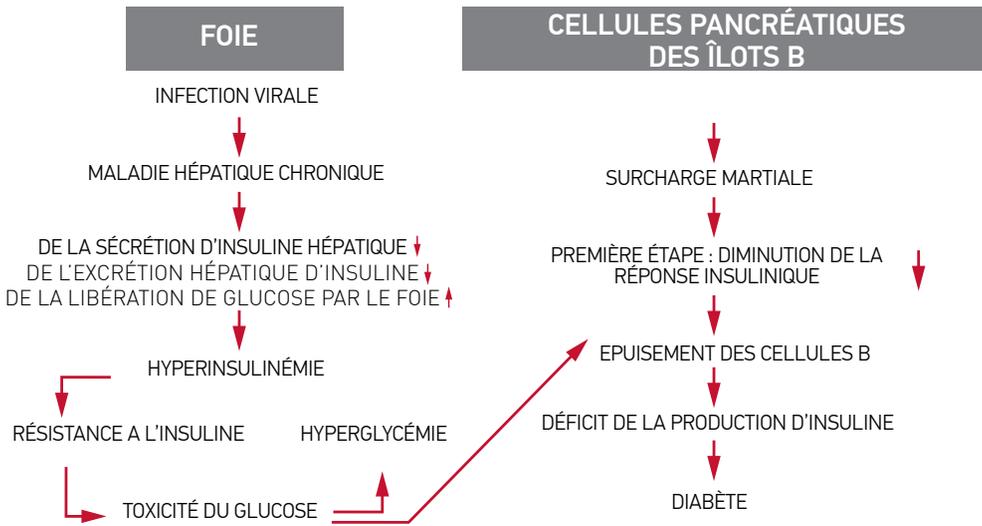


Figure 3. Physiopathologie des anomalies de l'homéostasie glucidique dans la thalassémie. Reproduit avec la permission de (De Sanctis V. TIF Congress, Dubai – 2006).

La sidérose hépatique et des cellules β pancréatiques et la toxicité du glucose peuvent altérer la tolérance au glucose. L'interaction entre la sidérose hépatique et l'hépatite C facilite et accélère la progression vers le DID au plus tard l'âge adulte (De Sanctis 2013a). Le dépistage précoce des anomalies du métabolisme du glucose est essentiel. Un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) devrait être pratiqué tous les ans chez les patients TM après l'âge de 10 ans, voir plus tôt si besoin (Skordis 2013).

Diagnosics

Les critères diagnostiques de l'intolérance au glucose sont présentés sur la Figure 4 :

- Une glycémie à jeun >126 mg/dl pose le diagnostic de diabète.
- Lors d'une HGPO une glycémie sérique à 2 heures > 200 mg/dl pose le diagnostic de diabète.
- Lors d'une HGPO une glycémie sérique à 2 heures $> 140 < 200$ mg/dl pose le diagnostic d'intolérance au glucose.

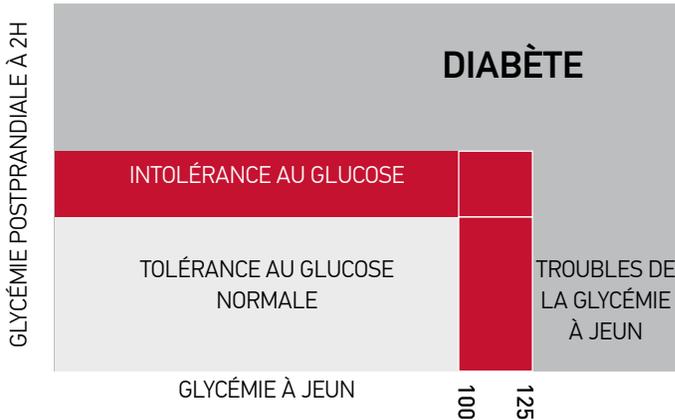


Figure 4. Critères diagnostiques des anomalies de la tolérance glucidique.

La charge martiale pancréatique est le prédicteur le plus significatif de toxicité sur les cellules β . Elle peut être évaluée par l'IRM pancréatique (Noetzli 2009) bien que cette technique ne soit pas standardisée pour la pratique clinique. L'IRM et le dosage de la glycémie et de l'insulinémie à jeun sont des outils complémentaires qui pourraient identifier les patients à risque de diabète avant la survenue des lésions irréversibles. Néanmoins l'HGPO reste le gold standard pour évaluer l'homéostasie du glucose. Le dépistage des hépatites et le traitement chélateur sont des mesures importantes de la prévention du diabète.

Prise en charge

La prise en charge de l'IG et du diabète est la suivante (De Sanctis 2013a, De Sanctis 2013b, Skordis 2013):

- Régime diabétique.
- Activité physique régulière.
- Traitement chélateur intensif: l'association de desferrioxamine et de deferiprone permet de normaliser la fonction des cellules β et peut ainsi améliorer l'insulinosécrétion, l'IT et réduire les dépôts de fer intra-hépatiques (Berdoukas 2012).
- Antidiabétiques oraux : l'introduction d'ADO a sa place à un stade précoce de diabète avant la nécessité d'avoir recours à l'insuline.
- Insuline: chez les patients symptomatiques ou chez les patients présentant une glycémie élevée malgré les autres mesures thérapeutiques (Figure 5).

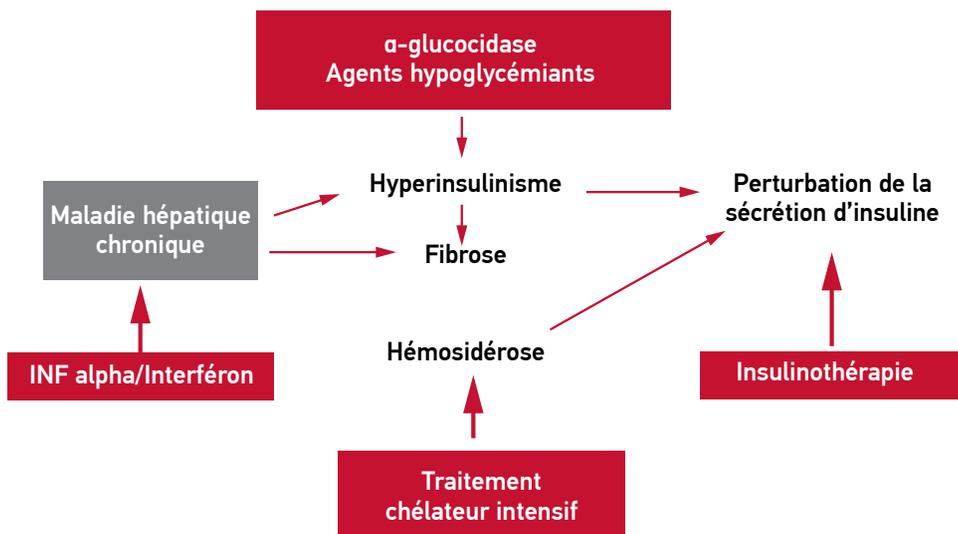


Figure 5. Prise en charge thérapeutique des anomalies de la tolérance glucidiques et du diabète dans la thalassémie. Reproduit avec la permission (De Sanctis V. TIF Congress, Dubai – 2006).

Le monitoring du contrôle glycémique chez les patients TM n'est pas différent de celui de la population générale diabétique (De Sanctis 2013a, De Sanctis 2013b):

- Monitoring de la glycémie capillaire à domicile.
- Cétones urinaires si la glycémie sanguine est supérieure à 250mg/ml.
- Dosage de la fructosamine mensuelle. L'HbA1C n'est pas un bon indicateur glycémique du fait de la réduction de la durée de vie des érythrocytes, de l'hématopoïèse inefficace et des transfusions répétées de culots globulaires (De Sanctis 2013a).
- Evaluation de la fonction rénale, de la microalbuminurie et de la protéinurie.

Hypoparathyroïdie (HPT)

L'HPT est une complication typique de la deuxième décennie de vie chez les TDT. L'incidence de l'HPT varie selon les centres de 1.2% à 19 % et les hommes sont plus fréquemment atteints (ratio homme/femme = 1,35) (Vogiatzi 2009, Sleem 2007, De Sanctis 2004). Récemment, des anomalies sur le scanner cérébral ont été rapportées chez les patients thalassémiques avec HPT (Karimi 2009, Soliman 2008). L'ECG pourra détecter une éventuelle anomalie de l'activité électrique cardiaque.)

Signes cliniques et symptômes

La majorité des patients ont une forme clinique modérée et présentent des paresthésies. Lors d'atteintes plus sévères le tableau clinique pourra comporter tétanie, convulsion ou insuffisance cardiaque (Skordis 2013).

Investigations

Le dépistage doit débuter avant l'âge de 16 ans. Il devra inclure les dosages sérique de la calcémie, de la phosphorémie et l'évaluation de la balance phosphorée. Si la calcémie est basse et la phosphorémie élevée, la PTH devra être dosée (Skordis 2013).

Prise en charge

Le traitement de l'HPT a pour objectif la prévention des complications aiguës et chroniques de l'hypocalcémie. Les principaux objectifs sont : le contrôle des symptômes cliniques, le maintien de la calcémie dans les valeurs normales inférieures la normalisation de la phosphorémie, le maintien de la calciurie des 24h sous 7,5 mmol/jour (300 mg/jour) et le maintien du produit phosphocalcique sous 55 mg/dl (4,4 mmol/l) pour prévenir la survenue de lithiases rénales, de néphrocalcinose et de calcifications de tissus mous (De Sanctis 2013a).

Le traitement inclut:

- L'administration orale de vitamine D ou de l'un de ces analogues. Les doses de vitamine D pour maintenir une calcémie normale peuvent être élevées chez certains patients. La surveillance doit être rapprochée afin de dépister une éventuelle hypercalcémie iatrogène (De Sanctis 2012b).
- La dose 0,25 à 1 µg de Calcitriol deux fois par jour est en général suffisante pour normaliser la calcémie et la phosphorémie. A l'initiation du traitement, il sera nécessaire de réaliser une évaluation biologique une fois par semaine. Par la suite les dosages plasmatiques et urinaires seront réalisés tous les trimestres.
- Chez les patients présentant la persistance d'une phosphorémie élevée, un traitement chélateur (en excluant l'aluminium) pourra être prescrit.
- La tétanie et l'insuffisance cardiaque provoquée par l'hypocalcémie nécessitent l'administration de calcium intraveineux sous monitoring cardiaque et de vitamine D par voie orale.
- Dans certaines études, l'utilisation de PTH 1-34 humaine de synthèse a pu montrer sont intérêt dans la prise en charge de l'HPT de l'enfant. Cependant ce traitement n'est pas à ce jour approuvé et il n'y a pas de données sur son application dans la thalassémie (De Sanctis 2012b).
- Chez certains patients traités par calcium et vitamine D pour une HPT une hypercalciurie liée l'effet anti-calciurique de la PTH peut survenir. Dans ce cas, la prise en charge peut requérir la restriction des apports sodés, l'utilisation de diurétiques thiazidiques ou la réduction de la posologie de calcium ou de vitamine D 1-alpha-hydroxylée. Ces mesures peuvent aussi être mise en place dès le début de la prise en charge en prévention de l'hypercalciurie (De Sanctis 2012b).

Prise en charge diététique

Il n'y a pas de régimes spécifiques, mais certains cliniciens demandent une consultation de diététique dont les recommandations seront:

- Un régime riche en calcium, incluant des produits laitiers, des légumes verts à feuille (brocoli, kalé), des jus d'orange et céréales enrichis.
- Un régime pauvre en phosphore en évitant les boissons contenant du bicarbonate qui contiennent du phosphore sous la forme d'acide phosphorique. Les œufs et la viande sont aussi riches en phosphore

Insuffisance surrénale

Plusieurs études rapportent l'existence d'une prévalence augmentée d'une insuffisance surrénale « biologique » chez les patients thalassémiques comprise entre 0 et 45%. L'insuffisance surrénale « clinique » est en revanche très rare (El Kholly 2013).

Diagnostic

Les signes cliniques d'une insuffisance surrénale minimale peuvent être masqués par des symptômes qui sont fréquents chez les patients TM comme l'asthénie, la faiblesse musculaire, les arthralgies et la perte de poids.

Tests biologiques

Le dosage de cortisol basal et à 30-60 min après l'injection d'ACTH ou la stimulation à l'insuline sont utilisés pour l'évaluation de la fonction surrénalienne. Il est recommandé d'évaluer la fonction surrénalienne tous les 1-2 ans en particulier chez les patients traités par GH car ces patients peuvent ajouter un déficit corticotrope central partiel ou complet à l'insuffisance périphérique (El Kholly, 2013).

Traitement

Bien que l'insuffisance surrénale infraclinique ne soit pas rare chez les patients TM, elle a peu d'impact à l'état basal mais pourrait avoir un impact potentiel en condition de stress. Ainsi un traitement glucocorticoïde pourrait être recommandé en condition de stress (El Kholly 2013). Cependant l'insuffisance surrénalienne symptomatique et l'insuffisance surrénalienne aiguë sont rares.

Résumé

Les complications endocriniennes, les retards de croissance et du développement pubertaire sont des manifestations associées à la surcharge martiale fréquentes. Ainsi les patients TM nécessitent une surveillance régulière des signes cliniques et biologiques associés à ces complications endocriniennes. La prévention est la priorité. Il y a peu de données publiées concernant le traitement chélateur dans cette indication. Lorsque les complications sont installées, la prise en charge doit être centrée sur l'interruption du processus évolutif et le traitement des symptômes.

References

- Alexandrides T, Georgopoulos N, Yarmenitis S, et al. Increased sensitivity to the inhibitory effect of excess iodide on thyroid function in patients with beta-thalassemia major and iron overload and the subsequent development of hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000;143:319-25.
- Berdoukas V, Farmaki K, Carson S, et al. Treating thalassemia major-related iron overload: the role of deferiprone. *J Blood Med* 2012;3:119-29.
- De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;2:249-55.
- De Sanctis V, Soliman A, Campisi S, et al. Thyroid disorders in thalassaemia: An update. *Curr Trends Endocrinol*. 2012a;6:17-27.
- De Sanctis V, Soliman A, Fiscina B. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012b;19:435-42.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab* 2013a;17:8-18.
- De Sanctis V, Soliman A, Yassin M. Iron overload and glucose metabolism in subjects with β -thalassaemia major: An Overview. *Curr Diabetes Rev* 2013b;9:332-341.
- El Kholy M. Adrenal disorders. In: *The Ludhiana Booklet. Growth and endocrine complications in thalassaemia*. EndoThal 2013. Press: Ludhiana, 2013.
- Iancu TC, Ward RJ, Peters TJ. Ultrastructural changes in the pancreas of carbonyl iron-fed rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:95-101.
- Karimi M, Rasekhi AR, Rasekh M, et al. Hypoparathyroidism and intracerebral calcification in patients with beta-thalassemia major. *Eur J Radiol* 2009;70:481-4.
- Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, et al. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. *Blood* 2009;114:4021-6.
- Rindang CK, Batubara JRL, Amalia P, et al. Some aspects of thyroid dysfunction in thalassaemiamajor patients with severe iron overload. *Paediatr Indones* 2011;51:66-72.
- Sabato AR, De Sanctis V, Atti G, et al. Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1983;58:120-7.
- Skordis N, De Sanctis V. Diabetes mellitus. In: *The Ludhiana Booklet. Growth and endocrine complications in thalassaemia*. Endo Thal 2013. Press: Ludhiana 2013.
- Sleem GA, Al-Zakwani IS, Almuslahi M. Hypoparathyroidism in adult patients with Beta-thalassemia major. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2007;7:215-8.
- Soliman A, Adel A, Bedair E, et al. An adolescent boy with thalassemia major presenting with bone pain, numbness, tetanic contractions and growth and pubertal delay: panhypopituitarism and combined vitamin D and parathyroid defects. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6:155-7.
- Soliman AT, De Sanctis V. Growth disorders in thalassaemia. *Endo Thal* 2013;11:99-102.
- Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, et al; Thalassaemia Clinical Research Network. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol* 2009;146:546-6.



FERTILITE ET GROSSESSE

Auteur N Skordis

Revu par John Porter

Revue indépendante par Gabriel Kalakoutis

Traduit par Marianne Delville

Revu par Jean-Antoine Ribell

Les progrès de la prise en charge de la TM avec l'optimisation du programme transfusionnel et de la chélation du fer ont permis l'amélioration de la survie jusqu'à l'âge adulte. En parallèle, la qualité de vie des patients a aussi augmenté de façon significative. Ainsi, l'espoir de fonder une famille, aspect clé de la qualité de vie, est une aspiration majeure pour beaucoup d'entre eux. Bien qu'une fertilité spontanée est possible chez les patients bien transfusés et bien chélatés présentant une puberté spontanée et un cycle menstruel normal, la majorité d'entre eux présentent une hypofertilité principalement liée à l'hypogonadisme hypogonadotrope (HH) induit par la sidérose post-transfusionnelle (Skordis 1998). En cas d'échec de procréation spontanée, une prise en charge médicale spécifique doit être proposée (Procréation Médicalement Assistée PMA)..

La planification de la grossesse est essentielle à la fois pour les conceptions spontanées et les PMA, car la grossesse chez les patientes TM est associée à un risque materno-foetal. Cependant, ces risques peuvent être minimisés par un conseil pré-natal impliquant une équipe pluridisciplinaire : hématologue, spécialiste de la fertilité, cardiologue et obstétricien, en association avec les infirmières spécialisées.

La prise en charge des patients avec thalassémie intermédiaire (TI) est comparable à celle des patients TM avec quelques ajustements. Les patients TM les plus âgés ont fréquemment un HH et présentent ainsi peu de chances de concevoir spontanément ; alors que les patients TI ont une fertilité conservée avec une axe gonadotrope fonctionnel (Chatterjee 2000). De plus la prise en charge pendant la grossesse sera différente car les patientes TI ont un risque thrombotique accru et peuvent nécessiter un recours à la transfusion durant la grossesse pour réduire ce risque (Nassar 2006). En plus des complications potentielles liées à la surcharge martiale, les patientes TM présentent un risque accru de complications thromboemboliques, en particulier chez les patientes splénectomisées et celle qui présentent un auto-anticorps.

Prise en charge de l'hypofertilité chez la femme

Bien que 80 à 90% des patients aient un HH, la fonction gonadique est conservée chez la majorité d'entre eux. Ainsi la fertilité peut être récupérée (l'ovulation chez la femme et la spermatogénèse chez l'homme) par l'injection de gonadotrophine humaine (De Sanctis 1988a, De Sanctis 1988b). Cependant d'autres pathologies endocrines comme le diabète ou l'hypothyroïdie peuvent impacter les résultats de ce traitement. La survenue de grossesse spontanée ou après induction de gamétogénèse a été rapportée chez des patients TM hommes et femmes (Aessopos 1999, Skordis 2004).

La prise en charge de l'hypofertilité nécessite une planification attentive et une préparation, avec une évaluation complète, incluant une consultation de conseil pré-natal (voir plus bas). L'évaluation de la fertilité des patients thalassémiques devrait inclure une évaluation des partenaires selon les critères standard (voir <http://www.rcog.org.uk>). Les options thérapeutiques dépendent de deux facteurs : a) les statut du partenaire 2) le niveau lésionnel de

l'axe gonadotrope. Si les deux partenaires sont homozygotes pour la thalassémie, l'utilisation de don de gamètes, plus simplement de spermatozoïdes plus facilement accessible dans des banques de sperme, alors que l'utilisation de dons d'ovocytes est plus difficile techniquement avec un taux de succès non prédictible (Deech 1998). Si le partenaire est hétérozygote, un test de diagnostic pré-implantatoire peut être une option en permettant le diagnostic avant conception. Cette méthode est potentiellement mieux acceptée dans certaines communautés dont les croyances religieuses s'opposent à l'interruption de grossesse. Enfin en cas d'atteintes sévères ou si les deux patients sont TM, l'adoption est une alternative. Dans cette situation l'environnement familial doit être pris en considération.

Induction de l'ovulation

L'induction de l'ovulation avec des perfusions pulsatile de GnRH n'est possible qu'à un stade précoce de lésions de l'axe gonadotrope quand les sécrétions de gonadotrophines (FSH, LH) restent pulsatiles. Mais la plupart des patientes HH bien qu'ils n'aient plus de sécrétion pulsatile, ont des gonades fonctionnelles et peuvent bénéficier d'un traitement par gonadotrophine (taux de succès de 80%) (Skordis 2004). Les patientes présentant un endométriose ou des lésions des trompes répondront mieux à un FIV. Les molécules utilisées sont puissantes et peuvent induire le développement de deux follicules ou plus avec un risque de grossesse multiple et induit un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Ce tableau associe l'augmentation de la perméabilité ovarienne et un syndrome de fuite capillaire avec de l'ascite et une déshydratation. Environ 1 à 2% des femmes traitées pour une stimulation ovarienne développent un syndrome d'hyperstimulation sévère source de douleurs abdominales, d'une dyspnée, de vomissements et d'une prise de poids rapide. Les cas les plus sévères nécessitent une hospitalisation pour la prise en charge de complications sévères menaçant le pronostic vital, comme les troubles hydro-électrolytiques, le choc hypovolémique, l'insuffisance respiratoire ou rénale ou les thromboses artérielles. L'induction de l'ovulation doit ainsi être prise en charge par un spécialiste de la reproduction selon les recommandations de la Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA) (Deech 1998). Les patientes doivent être informées des risques de syndrome d'hyperstimulation, de grossesses multiples, de grossesse extra-utérine et de fausses couches. Les risques d'hyperstimulation et de grossesse multiples doivent être minimisés par une surveillance étroite du cycle induit incluant une échographie par voie endovaginale. L'obtention d'un consentement est nécessaire pour ces procédures de stimulation. L'induction de l'ovulation est potentiellement indiquée chez les patientes en aménorrhée primaire, secondaire ou celle qui avec un cycle menstruel conservé échoue à concevoir et en cas de grossesse planifiée si les deux partenaires sont thalassémiques. Dans cette situation, la stimulation du développement folliculaire est essentielle à l'obtention d'ovocytes car elle permet d'augmenter le succès avec le transfert de plus d'un embryon. L'induction de follicules nécessite un protocole de stimulation et différents protocoles d'induction dépendants des protocoles de chaque équipes.

La plupart des protocoles d'induction d'une ovulation dans la thalassémie sont basés sur des traitements standards incluant des gonadotrophines (FSH et LH) et du clomifène, pour stimuler le développement des follicules puis de l'hCG et de la LH pour déclencher l'ovulation à la fin développement folliculaire. Des traitements adjuvants comme les analogues de la GnRH (agonistes et antagonistes) pour la suppression ovarienne ne sont pas utilisées chez les patients thalassémiques dont l'axe hypothalamo-hypophysaire n'est pas intact. La dose et la fréquence des injections de gonadotrophines dépend de la réponse de la patiente évaluée par le nombre et la taille des follicules et le taux d'oestradiol. L'hCG est administré quand le nombre et la taille d'au moins deux follicules atteignent 17 mm, puis 36h après l'injection d'hCG, la ponction de l'ovocyte est réalisée.

Points clés de l'induction de l'ovulation:

- Surveillance du cycle par échographie par voie endovaginale.
- Poursuite du traitement jusqu'à l'injection de l'hCG et confirmation biologique de la grossesse.
- Support lutéale avec de la progestérone si besoin.
- Après 6 cycles maximums, le clinicien doit réévaluer la patiente et l'adresser pour une fécondation in vitro.

Fertilité masculine et induction de la spermatogénèse

L'induction de la spermatogénèse chez les hommes est plus difficile que l'induction de l'ovulation chez les femmes avec un taux de succès de seulement 10 à 15% chez les patients atteints d'une surcharge martiale modérée à sévère (Skordis et al 2004). Le processus d'induction doit suivre les recommandations du HFEA en insistant sur le conseil et le recueil du consentement (Deech, 1998). Voici un protocole validé d'induction de la spermatogénèse.

- Evaluation du niveau basal de testostérone et spermogramme.
- hCG 2000 unités deux fois par semaine pendant 6 mois.
- Surveillance du taux de testostérone.
- Répéter le spermogramme.
- En cas d'échec, continuer l'hCG associé à de l'HMG 75 unités ou à la FSH recombinante FSH trois fois par semaine pendant 6 mois supplémentaires.
- Si le spermogramme est satisfaisant, conservation du matériel.
- Si l'azoospermie persiste, arrêt du traitement.

Le traitement hormonal des troubles de la puberté est complexe chez les patients thalassémiques du fait des complications associées. La prise en charge doit être individualisée. Une collaboration étroite entre l'endocrinologue et les autres cliniciens est cruciale. Les patients présentant un HH avant le développement pubertaire complet ont généralement un volume testiculaire inférieur à 5 ml. Ils nécessitent en général un traitement associant hCG et de la gonadotropine (ou de la FSH) pour induire la spermatogénèse.

Ce processus de traitement est exigeant et peut prendre jusqu'à 2 ans. Le dosage initial d'hCG est classiquement entre 1.000 et 2.000 IU par voie intramusculaire deux fois par semaine. La réponse clinique et le taux de testostérone sont surveillés. L'ajustement de la dose d'hCG permet d'optimiser la réponse clinique. Si le patient présente une virilisation complète et que 8 à 12 mois de traitement par hCG n'ont pas permis la production de sperme, un traitement par FSH sera associé. La collecte dans une banque du sperme est recommandée même chez les patients dont le spermogramme montre une oligospermie et une hypomotilité. Dès qu'une grossesse est débutée, le traitement par FSH pourra être arrêté et la spermatogénèse sera maintenue par hCG seule (De Sanctis 2012). Si ce régime thérapeutique ne permet pas une spermatogénèse adéquate après deux ans, il n'y a pas d'indication à poursuivre.

La mise en place récente de technique de micromanipulation comme l'injection intracytoplasmique de sperme (IICS) a permis d'améliorer le taux de conception même chez les patients oligospermiques. Ainsi la cryopréservation du sperme doit être envisagée chez tous les patients évoquant un souhait de paternité ultérieure sauf s'ils sont déjà azoospermique, afin de bénéficier d'une fertilité la plus préservée possible et ainsi la chance de concevoir. Cependant, des publications récentes sur les lésions de l'ADN spermatiques chez le patient thalassémique (De Sanctis 2008, Perera 2002) soulèvent des inquiétudes sur le risque mutagène en particulier après une injection intra-cytoplasmique de sperme qui ne permet pas la sélection du gamète, barrière protectrice naturelle.

Conseil pré-gestationnel

Avant d'entamer un traitement de la fertilité, il est important que le patient et son partenaire bénéficient d'une consultation de conseil pré-gestationnel dont voici les 3 objectifs principaux : (a) une évaluation de l'éligibilité, (b) l'opportunité de reprendre par le clinicien les thérapeutiques prescrites et (c) un temps de discussion entre le clinicien, le patient et son partenaire sur les risques associés à l'induction d'une fertilité et de la grossesse.

Evaluation de l'éligibilité

La possibilité d'une grossesse avec une issue optimale pour la mère et l'enfant doit être envisagée. Avant d'encourager une patiente TM à une grossesse, au minimum trois facteurs doivent être évalués avec précaution: le degré d'atteinte cardiaque, la dysfonction hépatique et le risque de transmission verticale de virus.

1. Le point essentiel concerne l'évaluation de la fonction cardiaque car elle reste la première cause de mortalité chez les patients transfusés. Le débit cardiaque augmente pendant la grossesse d'au moins 25-30% du fait d'une augmentation de la fréquence cardiaque et de volume d'éjection. Ce phénomène associé à la surcharge martiale induit un risque potentiel de décès prématuré par défaillance cardiaque. Ainsi il est prudent que toutes les patientes TM soient évaluées par une échographie cardiaque (FEVG>65%, Fraction de raccourcissement > 30%), par une ECG (de repos et d'effort) et un holter ECG des 24h pour éliminer des troubles du rythme paroxystiques. Si une dysfonction ventriculaire gauche est démasquée en condition de stress ou une arythmie significative est observée, la grossesse sera fortement déconseillée à la patiente (Hui 2002). La plupart des investigations cardiaques non invasives sont peu performantes pour dépister une surcharge martiale tissulaire à un stade précoce. La mesure du gradient de T2* par l'IRM permet de quantifier la charge en fer et peut la corrélérer précisément aux dimensions du ventricule gauche (Anderson I 2001). Si l'examen est disponible, l'IRM cardiaque devra être réalisée avec pour objectif la démonstration d'un T2* inférieur à 20 ms.
2. La fonction hépatique devra être évaluée par la biochimie plasmatique, l'évaluation de la surcharge martiale pourra être mesurée par un ponction biopsie hépatique ou par l'IRM. La biopsie hépatique permet d'évaluer aussi les lésions de fibroses et de cirrhose (RCOG Clinical Green Top Guidelines 2004). En ce qui concerne les patientes infectées par l'HCV, un traitement devra être administré pour négativer la charge virale.
3. Avant de débiter une grossesse, il faudra aussi évaluer la santé osseuse par une radiographie du rachis et une ostéodensitométrie de la hanche et du rachis (score de densité minérale osseuse). L'ostéopénie et l'ostéoporose devront être prise en charge par une thérapeutique appropriée (voir Chapitre 10 L'ostéoporose).
4. Les infections par les virus de l'HIV, hépatite B, hépatite C et de la rubéole devront être recherchées. L'opportunité d'obtenir une immunisation contre la rubéole ne doit pas être oubliée avant la mise en route d'une grossesse. Si la patiente est séropositive pour le VIH et souhaite fonder une famille, elle devra suivre un traitement selon les recommandations usuelles, incluant un traitement antirétroviral, une délivrance par césarienne et ne devra pas allaiter pour réduire le risque de transmission verticale du virus.
5. Un dépistage du diabète, d'une dysfonction thyroïdienne et d'un anticorps anti-érythrocytaires seront réalisés.

6. Les deux partenaire seront dépister à la recherche d'une hémoglobinopathie (Galanello 2010).

L'étude de l'éligibilité inclus les évaluations suivantes:

- L'évaluation de la fonction cardiaque : ECG et échocardiographie.
- Le bilan hépatique, échographie hépatique.
- Vaisseaux : bilan de coagulation, doppler.
- Fonction endocrinienne : fonction thyroïdienne, homéostasie calcique, dosage de la vitamine D.
- Fonction pancréatique : test d'hyperglycémie orale provoquée.
- Infection virale : HBV, HCV, HIV.
- Statut martial.

L'étude de la faisabilité inclus les évaluations suivantes :

- L'axe gonadotrope.
- L'analyse de l'ovulation.
- Une échographie de l'utérus et des ovaires.
- Un test de Hühner ou test post-coital.
- Une Hystérosalpingographie.
- Un bilan endocrinien complet.

Réévaluation des traitements

Cette consultation est une bonne opportunité pour présenter les options thérapeutiques disponibles et conseiller les patientes sur leur régime alimentaire, les risques associés à la consommation d'alcool et de tabac et de débiter une supplémentation en acide folique, en calcium et en vitamine D. Les patiente sous traitement chélateur (deferasirox ou deferiprone) doivent être avertie de la nécessité de switch thérapeutique vers la desferrioxamine avant l'induction de l'ovulation ou de la spermatogenèse (Singer 1999). Un éventuel traitement hormonal substitutif devra être suspendu au moins 4 à 6 semaines avant l'induction de la gamétogénèse. Les biphosphonates ont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement du fait de la déplétion cacique. Bien qu'il n'y ait pas de recommandations, du fait de la demi-vie longue des bisphosphonates ils doivent idéalement être suspendu 6 mois avant la conception. De ce fait, il est important d'assurer des apports calciques et en vitamine D suffisants pendant la grossesse. Les autres traitements qui doivent être suspendu au moins 6 mois avant la conception incluent : l'interferon, la ribavirine et l'hydroxyurée. Les patientes traitées pour une hypothyroïdie doivent augmenter leur traitement substitutif pour assurer l'euthyroïdie. L'hyperthyroïdie est rare chez les patients thalassémiques. Cependant, si une patiente reçoit un traitement anti-thyroidien par carbamazole, celui-ci devra être remplacé par le propyl thiouracil.

Point clé concernant les la réévaluation des traitements avant la grossesse:

- Souligner l'importance de la supplémentation en acide folique.
- Arrêt de la DFX et de la vitamine C.
- Arrêt des ARAII.
- La metformine peut être poursuivie mais les autres ADO doivent être remplacés par une insulinothérapie.
- Arrêt des bisphosphonates au moins 6 mois avant la grossesse.
- Supplémentation en calcium et en vitamine D.

Risques associés à la grossesse

Toutes les patientes doivent être informées que la grossesse ne modifie par l'histoire naturelle de la thalassémie. La prise en charge dans un centre multidisciplinaire améliore le pronostic fœtal avec une diminution de l'incidence des retards de croissance (Aessopos 1999, Tuck 2005,

Ansari 2006). Le risque de survenue de complication maternelle telle l'hémorragie materno-fœtale et la prééclampsie, est comparable à celui de la population générale. Il a aussi été montré que la deferoxamine n'est pas indispensable pendant la grossesse chez les patientes ne présentant pas de surcharge martiale et dont la fonction cardiaque est conservée. La ferritine classiquement diminue d'environ 10% malgré l'intensification du programme transfusionnel (Daskalakis 1998, Aessopos 1999, Butwick 2005, Tuck 2005). Pendant la grossesse, l'objectif est de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl. Dès la confirmation de la grossesse, la patiente doit être suivie dans un centre pluridisciplinaire avec obstétricien, sage-femme, hématologue et anesthésiste. La patiente doit être informée que malgré une grossesse à haut risque le pronostic est habituellement favorable.

Les risques identifiés associés à la grossesse incluent:

- La grossesse ne modifie pas l'histoire naturelle de la pathologie.
- Surveillance intense et attentive.
- Risques de complications cardiaques.
- Les risques spécifiques associés à la grossesse sont similaires à la population générale.
- Le risque de fausse-couche est identique à la population générale.
- Pas d'augmentation du risque malformatif.
- Augmentation du risque de retard de croissance intra-utérine d'un facteur 2.
- Risque d'accouchement prématuré augmenté d'un facteur 2.
- Risque de transmission virale de l'HVB, HCV et HIV.
- Risque d'alloimmunisation.
- Le risque de prématurité et de retard de croissance augmente en cas de grossesse multiple

Il est important de noter que le principal risque maternel est cardiaque. Ce risque sera minimisé par l'optimisation de la fonction cardiaque et un bon contrôle de la surcharge martiale avant le début de la grossesse.

Prise en charge de la grossesse

Les points clés sont l'évaluation de la fonction cardiaque, hépatique et thyroïdienne chaque trimestre. Le suivi échocardiographique chez la femme TM enceinte a montré une dysfonction diastolique modérée fréquente, avec une détérioration du ratio E/A qui correspond à l'augmentation des pressions de remplissage associée à l'augmentation du volume sanguin lié à la grossesse. Si la prise en charge de la surcharge martiale est optimale, aucune complication cardiaque significative n'est observée. Aussi, les cliniciens doivent vérifier le contrôle optimal de la surcharge martiale avec une fonction cardiaque optimale et l'évaluation du T2* myocardique avant l'initiation de la grossesse chez les patientes TM (Kypris 2011).

Le dépistage du diabète gestationnel doit être réalisé pour toutes les patientes à 16 semaines d'aménorrhée et s'il est normal, répété à 28 semaines. La croissance fœtale sera évaluée par des échographies répétées à partir de 24-26 semaines d'aménorrhée. Dans certains cas, en particulier chez les patientes avec thalassémie intermédiaire, une prophylaxie anti-thrombotique par héparine de bas poids moléculaire sera envisagée à partir du 2e trimestre (Nassar 2006, Eldor 2002). Bien qu'il existe une prédisposition aux thromboses veineuses suite à la splénectomie, aucun événement thrombotique n'a été rapporté (Daskalakis 1998, Tuck 1998). Les besoins en folates sont augmentés pendant la grossesse, ceci est particulièrement significatif chez les patientes thalassémiques du fait de l'hyperactivité osseuse. Une supplémentation en acide folique régulière est recommandée chez les patientes thalassémiques pour la prévention d'une

anémie mégalo-blastique surajoutée bien que ceci ait été montré seulement chez les patientes β -thalassaemia mineur (Leung 1989).

En cas de dégradation de la fonction cardiaque durant la grossesse, la deferoxamine pourra être utilisée avec précaution, car les éléments montrant une potentielle tératogénicité sont incertains (Singer 1999). Cependant, le fer intramyocardique peut s'accumuler pendant la grossesse. Des cas d'aggravation de la fonction cardiaque (Perniola et al 2000) et d'insuffisance cardiaque fatale ont été rapportés (Tsironi 2010, Tuck 1998). La deferoxamine a donc été utilisée pendant plusieurs grossesses à risque en particulier lors du troisième trimestre (Bajoria 2009, Tsironi 2005, Singer 1999). En ce qui concerne les nouveaux agents chélateurs oraux, les données concernant la toxicité fœtale sont insuffisantes. Cependant, les informations fournies par le fabricant sur la deferoxamine rapportent un risque de malformation du squelette chez l'animal. Bien qu'il n'y ait aucune anomalie fœtale rapportée avec cette molécule, les patientes doivent être informées avant la prescription des risques potentiels pendant la grossesse. Ainsi les patientes avec une histoire clinique de dépôts de fer intra-myocardique ou présentant une fonction cardiaque limite, la deferoxamine pourra être envisagée lors du dernier trimestre ou dans la période pré-partum car l'acidose prolongée durant le travail peut augmenter le risque de décompensation cardiaque.

Concernant la prise en charge du travail, si la grossesse n'est pas compliquée, il est possible d'attendre un travail spontané. Comme dans les données publiées, l'expérience des auteurs suggère que 80% des patientes thalassémiques nécessitent une césarienne du fait de l'augmentation de l'incidence des anomalies du bassin osseux conséquence de la petite taille et des déformations du squelette. Lorsqu'elle est possible, l'anesthésie épidurale est préférable afin d'éviter les risques associés à l'intubation, du fait des déformations maxillo-faciales chez les patientes thalassémiques, et à l'anesthésie générale. Si la mère présente des comorbidités avant la grossesse comme le diabète ou les pathologies cardiovasculaires, la prolongation de la grossesse doit être évitée. Des petites doses de deferoxamine peuvent être utilisées en cas de travail prolongé chez les patientes présentant une atteinte cardiaque.

Bien que la plupart des anomalies du squelette soient évitables par la transfusion régulière, des anomalies du rachis associées à la thalassémie sont possibles. L'ostéoporose et la scoliose sont fréquentes chez les patientes TM malgré la transfusion. Les patientes présentant une ostéoporose ont classiquement des corps vertébraux de petite taille et la position du cône médullaire peut être plus basse qu'attendu (Borgna-Pignatti 2006a, Borgna-Pignatti 2006b). Il est ainsi important de corriger l'ostéoporose avant la grossesse par traitement hormonal substitutif et par bisphosphonates si nécessaire afin d'améliorer la densité minérale osseuse pour que l'anesthésie péridurale soit possible. Les bisphosphonates doivent cependant être arrêtés au moins 6 mois avant la grossesse du fait de leur biodisponibilité prolongée. Après la délivrance la deferoxamine peut être recommandée car les concentrations sont faibles dans le lait maternel et parce qu'il n'y a pas d'absorption par voie orale (Howard 2012). Cependant l'expérience d'allaitement chez des patientes sous deferoxamine est maigre et n'a pas fait l'objet d'une étude clinique. L'allaitement doit être encouragé dans tous les cas sauf infection par les virus du VIH et hépatite C avec positivité de l'ARN viral et hépatite B avec Ag HbS positif du fait de risque de transmission verticale.

Toutes les patientes doivent recevoir un conseil concernant la contraception. Les dispositifs intra-utérins doivent être évités du fait du risque infectieux. Les contraceptifs oestroprogestatifs doivent être évités du fait du risque de complications thromboemboliques. Dans la plupart des cas, un progestatif seul ou une méthode mécanique sera appropriée. Les patients masculins

avec HH n'ont pas de fertilité spontanée et ainsi la contraception n'est pas utile au sein de leur couple. La supplémentation en calcium et en vitamine D fit être poursuivie pendant l'allaitement alors que les bisphosphonates ne seront repris qu'après l'arrêt de l'allaitement (Howard et al 2012).

Les points clés pour la prise en charge de la grossesse incluent:

- L'évaluation de la fonction cardiaque, hépatique et thyroïdienne une fois par trimestre.
- Le dépistage du diabète.
- L'augmentation de la fréquence des transfusions pour maintenir une Hb pré-transfusionnelle supérieure à 10 g/dl.
- Une surveillance de la croissance fœtale par des échographies répétées.
- L'augmentation de l'incidence des césariennes.
- L'incitation à l'allaitement, sauf en cas d'infection par le VIH, la positivité de l'ARN HCV ou de l'Ag Hbs
- La reprise de la DFO après la délivrance.
- La discussion des choix de contraception, choix entre progestatif et méthode mécanique.
- L'exclusion des dispositifs intra-utérins et des oestroprogestatifs.
- L'implémentation d'une approche pluridisciplinaire associant les spécialistes impliqués dans la prise en charge des femmes thalassémiques.

Les patientes TM semblent présenter un vieillissement ovarien accéléré en comparaison des femmes non thalassémiques soulevant la question de l'âge limite assurant une réserve ovarienne suffisante pour le succès de la stimulation ovarienne. La réserve ovarienne est le reflet de la capacité de l'ovaire à produire un ovule capable d'être fertilisé et d'aboutir à une grossesse normale et à son succès. Elle détermine aussi le risque de fausse-couches (Singer 2011). L'évaluation de la réserve ovarienne peut indiquer une échographie pour mesurer la taille du pool folliculaire ovarien résiduel. Le vieillissement reproducteur est lié directement au déclin du nombre de follicules antraux. Une sécrétion faible de gonadotrophine chez les patientes est associée à la réduction du nombre de follicules antraux et du volume ovarien alors que le niveau d'hormone anti-müllérienne, marqueur très sensible de la réserve ovarienne indépendant de l'effet de la gonadotrophine, est la plupart du temps normale. L'AMH, qui empêche le développement de follicules non-dominants et diminue la réponse des follicules à la FSH à l'initiation du cycle est produit par les follicules pré-antraux et antraux précoces. Une réserve ovarienne abaissée est prédictive d'une faible chance de grossesse spontanée et une réponse ovarienne à la stimulation hormonale diminuée. L'AMH est le premier marqueur des changements associés à l'âge. Elle présente peu de variabilité intra et inter-cycle et est ainsi un biomarqueur important pour l'évaluation de la capacité reproductive dans la TM, démontrant la bonne conservation de la capacité reproductive avant 30-35 ans. L'AMH pourrait être utile dans mettre en place des études sur l'impact de l'amélioration de la fonction ovarienne des traitements chélateurs (Leung 2012).

La survenue d'une grossesse spontanée chez une patiente dont l'axe hypothalamo-hypophysaire est préservé et qui a des cycles menstruels réguliers est commune. A l'opposé les patientes présentant une aménorrhée primaire ou secondaire seront capable de concevoir après l'induction d'une ovulation. Cependant la plupart des complications potentielles de la TM doivent être évaluée exhaustivement avant et pendant la grossesse.

L'évaluation des patientes thalassémiques ayant un désir de grossesse doit inclure:

- L'évaluation de la fonction cardiaque avec ECG et échocardiographie.

- L'évaluation de la fonction hépatique et une échographie hépatique.
- La recherche des infections virales (HCV, HBV, HIV).
- L'évaluation vasculaire : coagulation, doppler.
- Test d'hyperglycémie orale provoquée, optimisation du traitement d'un éventuel diabète.
- Statut martial, optimisation du traitement chélateur.
- Fonction thyroïdienne.
- L'évaluation de l'immunité anti-toxoplasmique, anti-rubéole.
- La synthèse de l'histoire clinique.
- La recherche de RAI.
- Le dépistage des hémoglobinopathies chez le partenaire.
- Un éventuel conseil génétique.

Résumé et recommandations

- La surcharge martiale de l'axe hypothalamo-hypophysaire est la principale cause d'infertilité chez l'homme.
- Une grossesse peut être menée avec succès chez une patiente thalassémique majeure via l'induction d'une ovulation car la fonction ovarienne est conservée.
- L'ovulation chez les femmes et la spermatogénèse chez les hommes peuvent être déclenchées par l'administration de gonadotrophine exogène.
- La prise en charge de l'infertilité nécessite une planification et une préparation.
- L'induction de l'ovulation doit être prise en charge par un spécialiste de la reproduction.
- Plusieurs facteurs doivent être pris en compte avant d'encourager une grossesse chez une patiente TM. Sont à évaluer le degré de dysfonction cardiaque pré-existant, la dysfonction hépatique ainsi que le risque de transmission verticale de virus.
- La grossesse en tant que telle ne modifie pas l'histoire naturelle de la thalassémie, si le traitement est bien mené et que la fonction cardiaque est conservée, il n'y a pas de risque maternel. Si la fonction myocardique se dégrade durant la grossesse, la deferoxamine peut être utilisée avec précaution après le 1er trimestre.

References

- Aessopos A, Karabatsos F, Farmakis D, et al. Pregnancy in patients with well-treated beta-thalassemia: outcome for mothers and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:360-5.
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-9.
- Ansari S, Azarkeivan A, Tabaroki A. Pregnancy in patients treated for beta thalassemia major in two centers (Ali Asghar Children's Hospital and Thalassemia Clinic): outcome for mothers and newborn infants. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:33-7.
- Bajoria, R., Chatterjee, R. Current perspectives of fertility and pregnancy in thalassemia. *Hemoglobin* 2009;33:S131-5.
- Borgna-Pignatti C. Thalassemia. A few new tiles in a large mosaic. *Haematologica* 2006a;91:1159-61.
- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006b;107:3733-7.
- Butwick A, Findley I, Wonke B. Management of pregnancy in a patient with beta thalassaemia major. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:351-4.
- Chatterjee R, Katz M. Reversible hypogonadotrophic hypogonadism in sexually infantile male thalassaemic patients with transfusional iron overload. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:33-42.
- Daskalakis GJ, Papageorgiou IS, Antsaklis AJ, et al. Pregnancy and homozygous beta thalassaemia major. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1028-32.
- De Sanctis V, Vullo C, Katz M, et al. Gonadal function in patients with beta thalassaemia major. *J Clin Pathol* 1988a;41:133-7.
- De Sanctis V, Vullo C, Katz M, et al. Induction of spermatogenesis in thalassaemia. *Fertil Steril* 1988b;50:969-75.
- De Sanctis V, Perera D, Katz M, et al. Spermatozoal DNA damage in patients with B thalassaemia syndromes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6:S185-189.
- De Sanctis V, Soliman A, Yassin M. An overview of male reproduction in thalassaemia. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza* 2012;10:2.
- Deech R. Legal and ethical responsibilities of gamete banks. *Hum Reprod* 1998;13:S80-3.
- Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002;99:36-43.
- Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11.
- Howard J, Tuck S, Eissa A, et al. Hemoglonpathies in Pregnancy. In: Cohen H, O'Brien P (ed) *Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy*. Springer - Verlag: London, 2012.
- Hui PW, Lam YH, Chen M et al. Attitude of at-risk subjects towards preimplantation genetic diagnosis of alpha- and beta-thalassaemias in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2002;22:508-11.
- Kypris L, Simamonian K, Efstathiou E et al. Cardiac monitoring during pregnancy in women with Thalassemia Major [abstract]. 12th International Conference on Thalassaemia and The Haemoglobinopathies, 2011.
- Leung TY, Lao TT. Thalassaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:37-51.
- Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, et al. Pregnancy in patients with beta-thalassemia intermedia: outcome of mothers and newborns. *Am J Hematol* 2006;81:499-502.
- Origa R, Piga A, Quarta G, et al. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica* 2010;95:376-81.
- Perera D, Pizzey A, Campbell A, et al. Sperm DNA damage in potentially fertile homozygous beta-thalassaemia patients with iron overload. *Hum Reprod* 2002; 17:1820-5.
- Perniola R, Magliari F, Rosatelli MC, et al. High-risk pregnancy in β -thalassemia major women. Report of three cases. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:137-139.
- Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? *Am J Hematol* 1999;60:24-6.
- Singer ST, Vichinsky EP, Gildengorin G, et al. Reproductive capacity in iron overloaded women with thalassemia major. *Blood* 2011;118:2878-81.
- Skordis N, Petrikkos L, Toumba M, et al. Update on fertility in thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;Suppl 2:296-302.
- Skordis N, Christou S, Koliou M, et al. Fertility in female patients with thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11 (Suppl 3):935-43.

Tsironi M, Ladis V, Margellis Z, et al. Impairment of cardiac function in a successful full-term pregnancy in a homozygous β -thalassemia major: does chelation have a positive role? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:117-118.

Tsironi M, Karagiorga M, Aessopos A. Iron overload, cardiac and other factors affecting pregnancy in thalassemia major. *Hemoglobin* 2010;34:240-50.

Tuck SM. Fertility and pregnancy in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:300-7.

Tuck SM, Jensen CE, Wonke B, et al. Pregnancy management and outcomes in women with thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:S923-8.

Auteurs: Ersi Voskaridou and Evangelos Terpos

Revu par Ali Taher

Traduction: Laure Joseph

Revue par Jean-Antoine Ribeil

Cooley et Lee ont décrit la première série de splénomégalie chez des enfants non transfusés ayant une anémie et des modifications osseuses particulières avec un faciès d'allure mongoloïde causée par l'élargissement des os du crâne et du visage (Cooley 1925). D'autres anomalies osseuses ont également été décrites chez des patients atteints de thalassémie, telles que la scoliose, les déformations rachidiennes, les compressions nerveuses, des fractures spontanées, l'ostéopénie et l'ostéoporose.

Dans l'ostéoporose, la densité minérale osseuse (DMO) est réduite, la microarchitecture osseuse est interrompue, et, la quantité et la variété des protéines non collagéniques de l'os sont modifiées (**Figure 1**). Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'ostéoporose est caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux, conduisant à une fragilité osseuse et à une augmentation corrélée du risque de fracture. L'ostéoporose est une cause importante de morbidité chez les patients atteints de thalassémie majeure (TM).

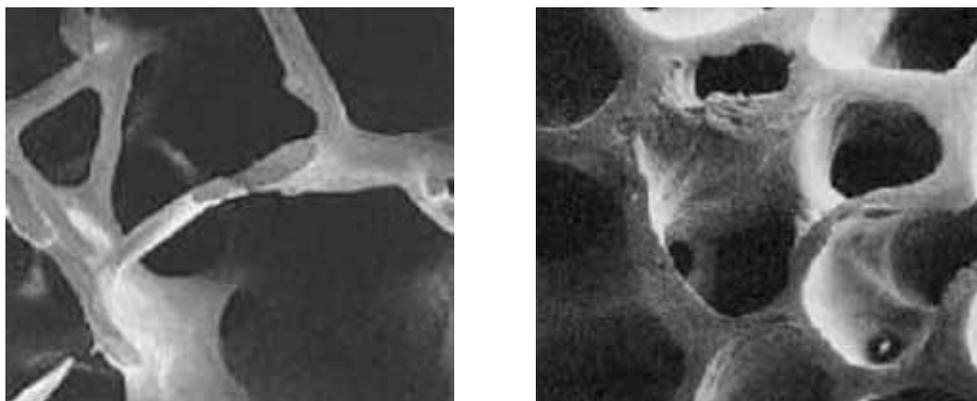


Figure 1. Os ostéoporotique (A) et os normal (B).

Le cut off de 2,5 écarts-types en dessous de la moyenne normale de la densité minérale osseuse (DMO) pour l'âge respectif est utilisé pour la définition de l'ostéoporose, alors que la baisse de la DMO entre 1,5 et 2,5 écarts-types en dessous de la moyenne normale pour l'âge respectif est défini comme l'ostéopénie. Le traitement avec les programmes transfusionnels et la chélation ont considérablement prolongé la survie des patients atteints de thalassémie. Ainsi, l'ostéopénie et l'ostéoporose représentent des causes importantes de morbidité chez les jeunes adultes des deux sexes atteints de TM ou de thalassémie intermédiaire et l'incidence de l'ostéopénie ou ostéoporose chez les patients TM bien traités a été évaluée à environ 40-50% (Voskaridou 2004). La densité minérale osseuse (DMO) est une mesure largement utilisée et bien établi pour évaluer la santé du squelette. L'absorptiométrie biphotonique à rayons X ou DXA est l'étalon-or pour la mesure de la DMO. C'est une technique non invasive et qui peut être effectuée au niveau de la hanche, la colonne vertébrale lombaire, et le radius distal (**figure 2**)



Figure 2. Appareil de DXA typique.

Definitions

- Ostéoporose: T-score < -2.5 entraînant un haut risque de fracture.
- Ostéopénie: T-score entre -1 et -2.5 .
- Densité minérale osseuse normale: T-score > -1.0 .
- Le T-score est défini comme le nombre de déviations standard (SD) de la masse osseuse d'un patient au-dessus ou en dessous du pic de masse osseuse moyenne pour un femme de 30 ans en bonne santé.

Métabolisme normal de l'os

Il existe une idée fausse répandue que les os sont statiques et ne changent guère une fois qu'une personne devient un adulte. Au contraire, les os sont continuellement dans un processus dynamique de résorption et de formation connu sous le nom de métabolisme osseux (**figure 3**).

Les cellules responsables du métabolisme osseux connues sont les ostéoblastes qui sécrètent de l'os nouveau, et les ostéoclastes, qui résorbent l'os existant. La structure des os, ainsi que l'apport adéquat de calcium, exige une coopération étroite entre ces deux types de cellules. Elle repose sur des voies de signalisation complexes pour atteindre des taux appropriés de croissance et de différenciation. Ces voies de signalisation comprennent l'action de plusieurs hormones, dont l'hormone parathyroïdienne (PTH), la vitamine D, l'hormone de croissance, la signalisation Wnt, les stéroïdes, et la calcitonine, ainsi que plusieurs cytokines. C'est de cette façon que le corps est capable de maintenir des niveaux appropriés de calcium requis pour les processus physiologiques.

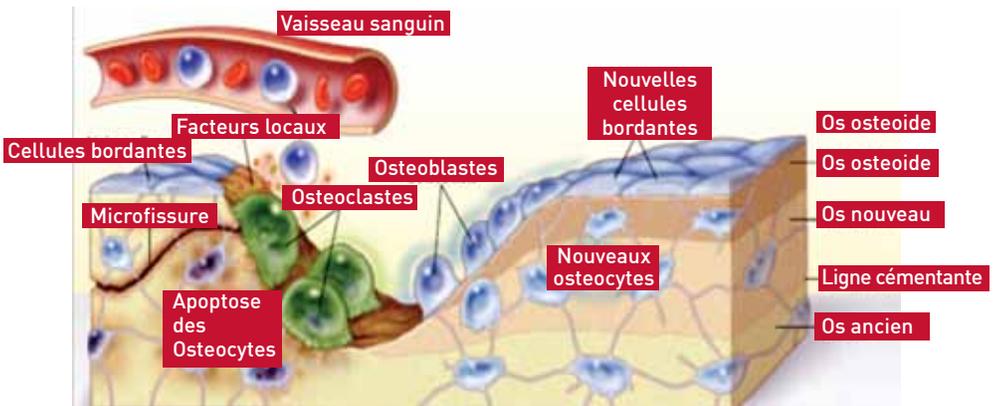


Figure 3. Plusieurs microfissures sont développés chaque minute au niveau des os. L'os endommagé est résorbé par les ostéoclastes, et reconstruit par les ostéoblastes, qui communiquent par une signalisation médiée par des cytokines. Les ostéocytes sont des « vieux » ostéoblastes qui occupent l'espace lacunaire et qui sont entourés par la matrice osseuse; les ostéocytes sont considérés comme une cellule clé pour le remodelage osseux.

Pathogénèse

Dans la thalassémie, l'expansion médullaire provoque l'interruption mécanique de la formation osseuse, ce qui entraîne un amincissement cortical, et est considéré à ce jour comme une raison principale de la distorsion et de la fragilité des os chez les patients atteints de thalassémie. Cependant, la physiopathologie de l'ostéoporose chez les TM est très complexe. En plus du développement de la distorsion osseuse due à l'hématopoïèse inefficace et l'expansion progressive de la moelle, il y a plusieurs facteurs génétiques et acquis qui sont impliqués dans la destruction osseuse chez le TM (Wonke 1998)

Facteurs génétiques

Le polymorphisme sur le site SP1 du gène du collagène de type 1 (COL1A1, le collagène de type I est la principale protéine de la matrice osseuse) a été associé à une réduction de la DMO dans l'ostéoporose postménopausique, et prédispose les femmes à des fractures ostéoporotiques. Dans une étude dirigée par Wonke, environ 30% des patients étaient hétérozygotes TM (Ss) et 4% étaient homozygotes (SS) pour le polymorphisme de Sp1. Les auteurs ont conclu que les patients masculins avec TM porteurs de la mutation de Sp1 pouvaient développer une ostéoporose sévère de la colonne vertébrale et de la hanche plus fréquemment que les patients qui ne portent pas cette mutation. D'autres facteurs génétiques ont été signalés en corrélation avec une faible densité minérale osseuse chez les patients adultes atteints de TM. Ils comprennent le polymorphisme du récepteur de la vitamine D (VDR) BSML BB, la perte de fonction par des mutations fonctionnelles dans le gène du récepteur de la vitamine D, la variation de séquence de 713- 8delC du transforming growth factor- β 1, la présence de polymorphismes de restriction de longueur des fragments du gène du récepteur de la calcitonine, des récepteurs aux oestrogènes et du locus du gène de l'interleukine-6 .

Facteurs acquis

Les complications endocriniennes: hypothyroïdie, hypoparathyroïdisme, le diabète sucré, et principalement l'hypogonadisme (comme la puberté retardée et / ou hypogonadisme secondaire) sont considérées comme les principales causes de l'ostéopénie / ostéoporose chez le TM. L'hémossidérose de l'hypophyse et le dépôts de fer dans les cellules gonadotropes des testicules et des ovaires sont impliqués dans la pathogenèse de l'hypogonadisme chez le TM.

La surcharge en fer et la deferoxamine:

le dépôt de fer dans l'os ostéoïde altère la maturation et inhibe la minéralisation localement, ce qui entraîne une ostéomalacie focale. Le mécanisme par lequel la surcharge en fer intervient dans la maturation et la minéralisation ostéoïde comprend l'incorporation de fer dans des cristaux d'hydroxyapatite de calcium, ce qui affecte en conséquence la croissance de cristaux d'hydroxyapatite et réduit l'unité métabolique osseuse résistante à la traction. La déféroxamine inhibe la synthèse de l'ADN, la prolifération des ostéoblastes et des fibroblastes, la différenciation des précurseurs des ostéoblastes, et la formation de collagène, mais entraîne l'apoptose des ostéoblastes, en particulier chez les patients qui reçoivent des doses trop élevées de déféroxamine.

Les carences vitaminiques:

La carence en vitamine C chez les patients atteints de surcharge martiale ayant de faibles niveaux sérique d'acide ascorbique entraîne un risque de fractures ostéoporotiques. La carence

en vitamine D est également impliquée dans la physiopathologie de l'ostéoporose chez les patients TM en raison de l'effet régulateur de la vitamine D pour les ostéoclastes et les ostéoblastes.

Activité physique:

Les patients atteints de TM ont une activité physique réduite en raison des complications de la maladie et, occasionnellement, du fait de la surprotection par leurs parents qui ne favorisent pas l'activité musculaire. Cette activité physique réduite prédispose à la perte osseuse et à l'ostéoporose ultérieure.

Tous les facteurs ci-dessus peuvent conduire à la perte osseuse par l'augmentation de la fonction des ostéoclastes et / ou réduire l'activité des ostéoblastes.

La fonction des ostéoclastes chez accrue chez les patients thalassémiques ayant de l'ostéoporose.

Les patients atteints de TM et d'ostéoporose ont des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse augmentés, tels que le peptide N-terminal ou C-terminal du collagène de type I (NTX ou CTX, respectivement) et la phosphatase acide tartrate résistante de type 5b (TRACP- 5b). L'élévation de ces marqueurs est corrélée avec la DMO de la colonne lombaire chez ces patients (Voskaridou, 2001) (tableau 1). Cette activité accrue des ostéoclastes semble être au moins partiellement due à un déséquilibre dans le système récepteur activateur du facteur-kappa B nucléaire ligand (RANKL)/ostéoprotégérine (OPG) (Morabito 2004). Ce système est très important pour l'activation et la prolifération des précurseurs des ostéoclastes et la surproduction de cytokines qui sont impliqués dans la différenciation et la fonction des ostéoclastes. Le rapport du sRANKL / OPG dans le sérum ainsi que l'IL-1 α , le TNF- α , IL-6 et TGF- β sont augmentés chez les patients atteints de thalassémie avec ostéopénie / ostéoporose, suggérant leurs implications dans la pathogénèse de la perte osseuse chez les TM. L'activine-A, un membre de la superfamille de TGF- β , favorise l'activité ostéoclastique in vitro, est également élevée dans le sérum de patients atteints de TM, et est en corrélation avec une faible DMO.

Réduction de la fonction des ostéoblastes chez les patients thalassémiques avec l'ostéoporose.

Il existe des preuves de la fonction réduite des ostéoblastes des TM principalement en raison de l'intoxication des ostéoblastes par le fer et / ou le résultat d'une fonction diminuée de l'axe de l'hormone de croissance (GH) et du facteur-1 de l'insuline (IGF-1). Cependant, de nouvelles molécules semblent être impliquées dans le dysfonctionnement des ostéoblastes dans les TM. Les inhibiteurs de la voie de signalisation Wnt, Dickkopf-1 (DKK-1) et la sclérostine, qui bloquent la différenciation et la fonction des ostéoblastes, sont augmentés dans le sérum de patients TM atteints d'ostéoporose et ils sont inversement corrélés à la DMO (Voskaridou 2012, Voskaridou 2009). L'inhibition de Wnt semble être une voie importante impliquée dans la perte osseuse chez TM. En outre, l'activine-A, qui est élevé dans le sérum de patients TM, ne se contente pas d'activer la fonction des ostéoclastes, mais inhibe également l'activité des ostéoblastes.

MARQUEURS DE LA RESORPTION OSSEUSE	MARQUEURS DE LA FORMATION OSSEUSE
NTX* CTX* ICTP* RANKL Activine -A Dickkopf-1 Sclérostine	bALP* OC* PINP*

*Ces marqueurs peuvent être réalisés facilement en routine dans un laboratoire de biochimie. NTX, N-terminal cross-linking telopeptide of collagen type-I; CTX, C-terminal cross-linking telopeptide of collagen type-I; ICTP, carboxyterminal cross-linking telopeptide of collagen type-I; RANKL, receptor-activator of nuclear factor-kappa B ligand; bALP, bone-specific alkaline phosphatase; OC, osteocalcin; PINP, Procollagen I Intact N-terminal.

Prise en charge de l'ostéoporose associée à la thalassémie

Prévention et principes généraux

La prévention et le traitement de la perte osseuse précoce sont une attitude efficace

- La vérification annuelle de la DMO à partir de l'adolescence est considérée comme indispensable. La DMO est une mesure largement utilisée et bien établie de la santé du squelette et il est évalué par DXA. La DXA est l'étalon-or pour la mesure de la DMO. C'est une technique non invasive et qui peut être effectuée au niveau de la hanche, de la colonne lombaire, et du radius distal.
- L'activité physique doit toujours être encouragée.
- Le tabac est déconseillé.
- Un apport adéquat en calcium au cours du développement du squelette peut augmenter la masse osseuse à l'âge adulte, et, en combinaison avec l'administration de faibles doses de vitamine D peuvent prévenir la perte osseuse et les fractures.
- Le diagnostic et le traitement du diabète sucré doivent être précoces
- La chélation du fer adéquate peut prévenir la toxicité du fer dans l'os et des transfusions sanguines suffisantes peut inhiber l'expansion incontrôlée de la moelle osseuse.

Supplémentation hormonale

La prévention de l'hypogonadisme semble être un moyen très efficace pour prévenir l'ostéoporose et d'autres déformations osseuses chez les patients atteints de thalassémie. Le traitement hormonal substitutif continu avec œstrogènes transdermiques pour les femmes ou de l'hormone chorionique gonadotrope humaine pour les hommes améliore les paramètres de la densité osseuse.

Calcitonine

Des injections parentérales et l'instillation de calcitonine par voie nasale, qui est un puissant inhibiteur des ostéoclastes, sont disponibles. La calcitonine soulage la douleur osseuse, améliore les signes radiologiques de l'ostéoporose, diminue le nombre de fractures sans effets secondaires importants. Toutefois, des données cliniques très limitées sur les TM ont été rapportés dans la littérature

Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique et restent une des pierres angulaires de la gestion de l'ostéoporose associée à la TM- (tableau 2). Les bisphosphonates inhibent le recrutement des ostéoclastes et leur maturation, empêchent le recrutement et le développement des précurseurs des monocytes en ostéoclastes, induisent l'apoptose des ostéoclastes et interrompent leur fixation à l'os. Presque toutes les générations de bisphosphonates ont été utilisés pour tenter d'augmenter la DMO dans l'ostéoporose induite par la thalassémie.

L'administration orale de l'alendronate mais pas du clodronate intramusculaire normalise le taux de renouvellement osseux et entraîne une augmentation de la DMO de la colonne vertébrale et de la hanche. Le pamidronate, un bisphosphonate de deuxième génération, a été administré

par voie intraveineuse chez les patients TM avec ostéoporose. Il entraîne une amélioration significative de la DMO dans la plupart des patients, une nette diminution des marqueurs de la résorption osseuse (NTX et TRACP-5b), et une réduction significative de la douleur (Voskaridou 2003).

Le nérédronate est une troisième génération de bisphosphonate qui a été administré par voie intraveineuse chez les patients TM souffrant d'ostéoporose. Le nérédronate a été associé à une réduction de la résorption osseuse, une augmentation de la DMO, la réduction des douleurs dorsales et l'amélioration de la qualité de vie (Forni 2012).

L'acide zolédronique est le plus puissant bisphosphonate de troisième génération existant à ce jour. et il est extrêmement efficace dans l'augmentation de la DMO chez les patients TM (Voskaridou 2006). L'acide zolédronique continue d'agir au moins dans l'année qui suit son arrêt. Tous les bisphosphonates doivent être donnés à des doses plus élevées chez les patients ostéoporotiques TM que dans l'ostéoporose post-ménopausique pour produire des effets similaires, en raison de l'étiologie complexe de l'ostéoporose associée à la TM . Cependant, d'autres essais doivent être réalisés pour clarifier le rôle exact de chaque bisphosphonate, leurs dosages exacts, leurs avantages, la sécurité à long terme ainsi que les effets de la combinaison des bisphosphonates avec d'autres agents efficaces dans l'ostéoporose induite dans la TM. Il n'y a pas d'expérience, basée sur des études cliniques, concernant les effets des bisphosphonates après les fractures ou la chirurgie de la hanche.

Table 2. The bisphosphonates used in patients with thalassaemia and osteoporosis.

BISPHOSPHONATES*	Voie d' ADMINISTRATION	DOSE & DUREE
Alendronate	Per os	10 mg / jour**
Pamidronate	IV	30 mg / mois**
Zoledronate	IV	4 mg / 3 mois**
Neridronate	IV	100 mg / 6 mois**

*Tous les patients doivent prendre 500-1000 mg/d de calcium et 400 IU de cholécalférol. IV, intraveineux.

**l'utilisation de bisphosphonates ne doit pas excéder 12 mois d'administration. Le patient doit être surveillé avec une DXA tous les ans et en fonction des résultats le traitement sera reconduit ou pas. Il n'y a pas de données au delà de 2-3 ans de traitement.

Autres nouveaux agents

Le tériparatide, un fragment de peptide recombinant de l'hormone parathyroïdienne, et le ranélate de strontium, un deuxième agent anabolisant, qui semblent prévenir les fractures ostéoporotiques chez les femmes ménopausées, sont à l'étude, mais leurs effets dans l'ostéoporose induite par TM reste à prouver. L'anticorps contre RANKL, comme le denosumab, qui vient d'être autorisé par la Food and Drugs Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, et des anticorps contre Dkk-1 ou contre la sclérostine peuvent être des agents futurs pour la gestion efficace de cette complication complexe de la thalassémie . Le sotatercept, une protéine chimère contenant le domaine extracellulaire du récepteur 2A de l'activine (ActRIIA) inhibe l'activine-A, et elle augmente la densité minérale osseuse ainsi que le taux d'hémoglobine dans des modèles animaux de TM. L'étude de phase II chez les patients TM et les patients thalassémiques intermédiaire vient de débuter.

Conclusion et recommandations

L'ostéoporose est une cause importante de morbidité chez les patients atteints de thalassémie majeure; elle est présente chez environ 40 à 50% des patients. La pathogénie inclut des facteurs génétiques ainsi que les complications endocriniennes (principalement hypogonadisme), la surcharge en fer, l'expansion médullaire, les carences vitaminiques et le manque d'activité physique. Ces facteurs peuvent conduire à la destruction de l'os à travers l'augmentation de la fonction des ostéoclastes et / ou la réduction de l'activité des ostéoblastes. La gestion de l'ostéoporose associée à la thalassémie associe un apport de calcium et de vitamine D, une chélation du fer suffisante, un traitement hormonal substitutif et l'inhibition de la fonction des ostéoclastes principalement par bisphosphonates. L'administration intraveineuse de pamidronate ou d'acide zolédronique semble être plus efficace que les bisphosphonates oraux. D'autres nouveaux agents tels que l'inhibiteur des ostéoclastes le denosumab, le tériparatide et l'antagoniste de l'activine A sotatercept sont en cours d'étude, mais leurs effets dans l'ostéoporose induite par le TM reste à prouver.

Les principales recommandations incluent:

- La vérification annuelle de la DMO à partir de l'adolescence est considérée comme indispensable.
- Les marqueurs biochimiques du métabolisme osseux peuvent être contrôlés chaque année: NTX, CTX, BALP.
- L'activité physique doit toujours être encouragé.
- Fumer doit être déconseillé.
- Un apport adéquat en calcium au cours du développement du squelette peut augmenter la masse osseuse à l'âge adulte et en combinaison avec l'administration de faibles doses de vitamine D peut prévenir la perte osseuse et les fractures.
- Le diagnostic et le traitement précoce du diabète sucré.
- La chélation adéquate du fer peut prévenir la toxicité de fer dans l'os, et des transfusions sanguines suffisantes peuvent inhiber l'expansion incontrôlée de la moelle osseuse.
- Un hormonal substitutif quand il est nécessaire.
- Les bisphosphonates doivent être administrés en concomitance avec le calcium et la vitamine D pour une durée maximale de deux ans.

References

Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with -anaemia and peculiar bone change. *Transactions of the American Pediatric Society* 1925;37:29.

Forni GL, Perrotta S, Giusti A, et al. Neridronate improves bone mineral density and reduces back pain in β -thalassaemia patients with osteoporosis: results from a phase 2, randomized, parallel-arm, open-label study. *Br J Haematol* 2012;158:274-82.

Morabito N, Gaudio A, Lasco A, et al. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassaemia-induced osteoporosis: new pieces of the puzzle. *J Bone Miner Res* 2004;19:722-7.

Voskaridou E, Kyrtsionis MC, Terpos E, et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *Br J Haematol* 2001;112:36-41.

Voskaridou E, Terpos E, Spina G, et al. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2003;123:730-7.

Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004;127:127-39.

Voskaridou E, Anagnostopoulos A, Konstantopoulos K, et al. Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patients with beta-thalassaemia: results from a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 2006;91:1193-202.

Voskaridou E, Christoulas D, Xirakia C, et al. Serum Dickkopf-1 is increased and correlates with reduced bone mineral density in patients with thalassaemia-induced osteoporosis. Reduction post-zoledronic acid administration. *Haematologica* 2009;94:725-8.

Voskaridou E, Christoulas D, Plata E, et al. High circulating sclerostin is present in patients with thalassaemia-associated osteoporosis and correlates with bone mineral density. *Horm Metab Res* 2012;44:909-13.

Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, et al. Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:795-801.

11

SOINS DENTAIRES

Auteurs: Navdeep Kumar and Faiez N Hattab

Revu par John Porter

Traduction: Laure Joseph

Revu par Jean-Antoine Ribeil

La thalassémie est une des maladies génétiques les plus répandues dans le monde et représente un problème de santé publique important associé à des défis sociaux dans les zones où l'incidence est élevée. Les manifestations de la maladie sont modulées par plusieurs facteurs génétiques, raciaux et environnementaux. La thalassémie affecte presque exclusivement des populations d'origines ethniques particulières et est caractéristique dans sa distribution. En conséquence, il y a des variations géographiques dans la sensibilité aux manifestations oro-faciales dentaires de la thalassémie et de nombreux dentistes peuvent manquer d'expérience dans le traitement de ces patients (Hattab 2012, Duggal, 1996). Par conséquent les patients peuvent éprouver des difficultés à accéder à des soins dentaires appropriés. Lorsque le traitement dentaire est réalisé, le dentiste peut ne pas être pleinement conscient des implications de la thalassémie dans la prise en charge, et peut ne pas assurer la liaison avec des collègues d'hématologie. Inversement, la peur de l'inconnu peut être associée à une réticence de fournir quoi que ce soit au-delà de soins dentaires de base. En effet, de nombreux dentistes généralistes peuvent préférer adresser ces patients soit à des services dentaires spécialisés, soit à des unités dentaires spécialisés en milieu hospitalier, en particulier lorsque les extractions dentaires sont nécessaires. Ce chapitre examine des considérations essentielles pour les soins dentaires des patients atteints de thalassémie, afin de fournir des conseils pour une meilleure gestion et également une prestation de soins optimale en ce qui concerne les systèmes de santé, l'organisation et les voies de recours.

Caractéristiques des atteintes oro-faciales

De nombreuses manifestations oro-faciales ont été décrites dans la thalassémie, et celles-ci sont résumées dans le tableau 1. Il est important que les patients et les dentistes soient conscients que si ces caractéristiques sont présentes, ils peuvent être associés avec le processus de la maladie thalassémique sous-jacente, de sorte qu'une prise en charge appropriée doit être initiée. Il est connu que la thalassémie peut entraîner des modifications osseuses; son importance dépend de la gravité de l'anémie, de l'âge du patient, de la durée des symptômes cliniques, ainsi que du moment d'introduction d'un programme transfusionnel et d'une éventuelle splénectomie. Lorsque les modifications osseuses sont présentes, le changement principal qui a été rapporté dans la littérature est une malformation des os du visage en raison de l'hyperplasie de la moelle osseuse causée par un turn over rapide des globules rouges, en particulier dans la β -thalassémie majeure. L'hyperplasie de la moelle osseuse au niveau de l'os maxillaire (mâchoire supérieure) est supérieure à celui de la mandibule, et se traduit par un aspect caractéristique appelée «face d'écureuil» (Abu Alhaja 2002), comme illustré sur la figure 1. Ceci peut être associé avec un espacement des dents supérieures, la dérive vers l'avant des incisives maxillaires et une augmentation du surplomb (voir la figure 2). Là où il y a un mauvais alignement des dents en raison de l'expansion maxillaire, le traitement orthodontique ou la dentisterie cosmétique peut être nécessaire pour corriger cet alignement.

Tableau 1. Résumé des atteintes oro-faciales décrites dans la thalassémie.**MANIFESTATIONS ORO-FACIALES DE LA THALASSAEMIE**

Elargissement de la mâchoire supérieure (face d'écureuil)
 Migration et espacement des dents antéro supérieures
 Augmentation des caries
 Retard du développement dentaire
 Modifications des morphologies dentaires
 L'os alvéolaire peut avoir un aspect radiologique de type 'chickenwire-like'
 Pneumatisation retardée des sinus maxillaires
 Gonflement douloureux des parotides et xérostomie (due aux dépôts de fer)
 Pâleur des muqueuses et décoloration des dents
 Langue inflammatoire et lisse (chéilite) secondaire à la carence en folate
 Ulcération buccale (très rare)
 Gingivostomatite nécrosante (très rare)



Figure 1. Vue de profil d'un garçon de 13 ans atteints de thalassémie majeure montrant des caractéristiques typiques du visage de thalassémie majeure; caractérisée par des bosses frontales, des pommettes bombées, nez en selle (aplatissement de la racine du nez), et une protrusion des prémaxillaires.

Les caractéristiques des paramètres de l'arcade dentaire des patients atteints de β -thalassémie majeure peut comprendre un maxillaire étroit, un maxillaire et une mandibule plus courts, une réduction de la longueur et de la largeur de la branche et une taille plus petite de la couronne de la dent (Hattab, 2013a, Hattab 2011, Al-Wahadni 2005, Hattab 2000). La taille réduite de la dent peut rendre déficient l'os dento-alvéolaire logeant les dents. Une augmentation de l'incidence du schéma squelettique de classe II et la prédominance de la croissance verticale de la mandibule ont également été notées (Toman 2011, Amini 2007). Ces changements peuvent avoir des implications pour le traitement orthodontique. Le développement dentaire retardé associé à un retard de croissance physique a également été noté chez les patients avec des β -thalassémies majeures (Hattab 2013b).*

La prévalence des caries a été retrouvée significativement plus élevée chez les patients thalassémiques que chez les témoins sains (Hattab 2001 Siamopoulou-Mavridou 1992). L'expérience plus fréquente des caries dentaires chez les patients souffrant de β -thalassémie peut être attribuée à une mauvaise hygiène bucco-dentaire, des mauvaises habitudes alimentaires, le manque de sensibilisation dentaire, le débit salivaire réduit, et les soins dentaires négligés.

En plus de la vitesse d'écoulement salivaire réduite, les patients β -thalassémiques majeurs (Hattab 2001) ont une plus faible concentration salivaire d'immunoglobuline A (Siamopoulou Mavridou-1992) et des niveaux salivaires plus élevés de *Streptococcus mutans* (Luglie 2002). Les patients thalassémiques ont une tendance à la hausse de la fréquence de la plaque dentaire, de gingivite et de parodontite que les sujets témoins (Hattab 2012, Mehdizadeh 2008).

Des changements dans la morphologie dentaire sont constamment notés et comprennent des racines courtes, un taurodontisme et une lamina dura atténuée. Les modifications radiographiques (Figure 2) comprennent un os frontal épaissi, un cortex aminci de la mandibule, des sinus maxillaires de petite taille, un faible canal dentaire inférieur et des espaces médullaires agrandis (Hattab 2012, Hazza'a 2006). Le dépôt de fer dans les glandes parotides peut entraîner un gonflement du visage douloureux, mais est rare (Hattab 2012, Goldfarb 1983). Des douleurs dentaires et de la mâchoire, une pâleur de la muqueuse buccale, des ulcérations buccales et des brûlures de la langue peuvent également être présents, secondaire à une anémie chronique. La stomatite nécrosante, possiblement liée à une agranulocytose secondaire à la déféprone a également été décrite dans la thalassémie (Tewari et 2009).



Figure 2. Radiographie d'un garçon de 15 ans souffrant de thalassémie majeure avec un maxillaire proéminent, un os frontal épaissi, un bord inférieur de la mandibule aminci et un sinus maxillaire partiellement effacé.

Évaluation des risques pour la prestation des soins dentaires

En raison de la grande variabilité clinique des signes et symptômes systémiques chez les patients atteints de thalassémie, l'aspect le plus important des soins dentaires est la nécessité d'une approche par des équipes coordonnées, en assurant une liaison étroite avec l'hématologue, et le cas échéant le pédiatre. Afin de procéder à une évaluation complète des risques, l'information par l'équipe d'hématologie de l'état clinique du patient, des résultats récents et des examens biologiques sanguins doivent être accessibles pour s'assurer que le risque est minimisé lors de la planification des soins dentaires. Le cadre approprié pour la prestation de soins devrait être déterminé, pour savoir si cela rentre dans le cadre de soins primaires ou secondaires (en milieu hospitalier ou pas).

Types d'anesthésie

La plupart des gens atteints de thalassémie peuvent recevoir un traitement dentaire de routine dans le cadre des soins primaires, sous anesthésie locale, sans problèmes. Il existe un risque théorique associé, à donner un anesthésique local contenant de l'adrénaline, car elle peut conduire à une insuffisance de la circulation locale chez les patients atteints de thalassémie. Dans cette perspective, on peut envisager d'utiliser un anesthésique local sans vasoconstricteur pour

les procédures dentaires courtes, et d'utiliser une solution avec 2% de lidocaïne et 1 / 100.000 d'épinéphrine pour les procédures plus longues nécessitant une anesthésie plus profonde.

La sédation doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de thalassémie en raison de la présence d'une anémie chronique, potentiellement grave avec un risque de dépression respiratoire. Pour cette raison, la sédation par inhalation est préférable par rapport à la sédation intraveineuse. L'utilisation de l'anesthésie générale est à éviter en raison des risques liés à l'anémie sous-jacente. Lorsque l'anesthésie générale est absolument nécessaire, elle doit être effectuée dans le cadre des procédures de patients hospitalisés, avec le patient pris en charge par l'équipe d'hématologie.

Co-morbidités qui peuvent impacter sur les soins dentaires

Les individus atteints de thalassémie éprouvent souvent des effets secondaires multiples de leur trouble. Ceux-ci peuvent avoir un impact sur la prestation des soins dentaires dans un certain nombre de façons, comme résumé ci-dessous:

- **Anémie chronique**
 - En plus des manifestations oro-faciales associées à une anémie chronique, les patients peuvent sembler être fatigués, léthargiques et peu motivés. Les soins dentaires et la procédure prévue doivent être adaptés en fonction de leur tolérance le jour du traitement.
- **Infections**
 - Les infections sont des complications majeures et représentent l'une des principales causes de morbidité chez les patients atteints de thalassémie. Les patients qui ont subi une splénectomie sont plus à risque d'infection significative suite à une bactériémie (Wang, 2003). Plusieurs anomalies immunitaires (Vento 2006), les neutrophiles défectueux, le chimiotactisme des macrophages (Skoutelis 1984) et l'augmentation de la colonisation orale par le *Candida albicans* (Van Dis 1984) ont été notés chez les patients atteints de thalassémie. Le risque accru d'infection doit être pris en compte lors de la prestation de soins dentaires.
- **Dépression**
 - L'adhésion à vie à un régime médical compliqué peut avoir une incidence sur le fonctionnement émotionnel des patients atteints de thalassémie. Cela peut avoir un impact sur la motivation des patients et la volonté d'accepter des interventions dentaires (Mednick 2010).
- **Infections transmises par les transfusions**
 - Avant le dépistage des produits sanguins, les gens atteints de thalassémie avaient un risque accru de transport de l'hépatite B, C, G et virus VIH. Des protocoles de dépistage appropriés doivent être en place et des précautions prises lors de la prestation des soins. Dans le cas de cirrhose hépatique ou de maladie hépatique associée, la prudence doit être de mise lors de la prescription de médicaments. Pour tous les patients atteints de thalassémie ayant des transfusions régulières, les soins dentaires invasifs doivent être réalisés dans la semaine suivant l'échange prévu, quand la numération globulaire du patient est optimale. Les interventions dentaires invasives doivent être évitées le jour de la transfusion, car le patient est souvent fatigué après celle-ci.
- **Surcharge en fer et dépôts tissulaires**
 - L'accumulation de fer dans les tissus hépatiques, cardiaques et endocriniens est bien documenté pour les patients atteints de thalassémie majeure. Les dentistes doivent prendre des précautions supplémentaires pour compenser les éventuelles complications telles que l'insuffisance hépatique et le diabète. Des dépôts de fer ont également été trouvés dans la gencive (Caliskan 2011). L'incorporation du pigment sanguin, la bilirubine; un produit de dégradation de l'hémoglobine, a été décrite dans les tubules dentinaires résultant en une coloration jaune de dents (Hattab 1999). Bien que l'impact des dépôts de fer sur la santé

parodontale est inconnu, d'autres études portant sur l'utilisation de biopsies gingivales pour le diagnostic de la surcharge en fer sont nécessaires.

- **Cardiomyopathie**

- L'anémie chronique peut entraîner une cardiomyopathie et est encore aggravée par la surcharge en fer cardiaque. Bien que les patients peuvent être asymptomatiques avec leur dysfonctionnement cardiaque, quand ils sont anxieux et / ou vont subir une intervention dentaire stressante, ils peuvent précipiter leurs symptômes cardiaques. Les dentistes doivent être conscients du degré d'atteinte cardiaque et mettre en œuvre des précautions, le cas échéant

- **Complications liées aux bisphosphonates**

- Les bisphosphonates sont couramment utilisés chez les patients thalassémiques pour stabiliser le remodelage osseux. Cependant, au cours des dernières années il y a eu un nombre croissant de cas d'ostéonécrose de la mâchoire secondaire aux bisphosphonates. Elle est caractérisée par l'exposition trans-muqueuse de l'os nécrosé, souvent déclenchée par un traumatisme chirurgical tels que les extractions dentaires (voir Figure 3). Il n'y a actuellement aucune preuve claire de l'efficacité de toute intervention pour gérer cette complication (Fedele 2009). Dans cette perspective, les extractions dentaires sont évitées dans la mesure du possible.



Figure 3. Image d'ostéonécrose de la mâchoire secondaire aux bisphosphonates: Exposition osseuse 3 mois après l'extraction dentaire d'une molaire inférieure gauche.

Prise en charge

Les patients atteints de β -thalassémie majeure sont à risque accru de développer une carie dentaire et une maladie parodontale. En plus, il peut y avoir un risque accru lors de la réalisation des soins dentaires invasifs secondaires aux comorbidités potentiels multiples qui sont associés à la thalassémie. Compte tenu de cela, les patients doivent avoir un programme de prévention maintenu avec un suivi régulier par un dentiste en étroite collaboration avec l'équipe d'hématologie. Des consignes d'hygiène orale, des conseils diététiques et des mesures préventives, y compris la prophylaxie, l'application de fluorure, et le scellement des fissures doivent être mises en œuvre pour minimiser le besoin d'interventions dentaires invasives. Les dentistes doivent également être conscients des manifestations oro-faciales de thalassémie afin qu'elles puissent être identifiées tôt et gérées de manière appropriée.

Une liaison étroite avec l'équipe d'hématologie est nécessaire pour déterminer les complications potentielles lors de la réalisation du traitement dentaire invasif et les mesures mises en place pour réduire les risques. La gravité de la thalassémie, le degré de l'anémie - tel que déterminé par les résultats récents de numération sanguine, le degré d'atteintes organiques, et les comorbidités doivent être établis afin que le risque puisse être réduit et que les soins soient dispensés dans un cadre approprié

Abcès et infections dentaires

Les facteurs prédisposants pour les infections chez des patients thalassémiques comprennent une anémie sévère, la surcharge en fer, la splénectomie, et une gamme d'anomalies immunitaires. En conséquence, ces patients présentent un risque potentiel d'infection dans les suites de procédures dentaires associées à une bactériémie (plus particulièrement les extractions dentaires ou détartrage). Les recommandations concernant l'antibioprophylaxie varient d'un pays à l'autre dont certaines sont similaires à celle utilisées pour la prévention de l'endocardite bactérienne. Les patients présentant des infections dentaires / des abcès aigus doivent recevoir des soins dentaires d'urgence et un traitement antimicrobien adapté.

Déformations maxillo-faciales

Les patients atteints de thalassémie peuvent avoir une expansion médullaire conduisant à des malformations des os du visage. Ceci est plus fréquent pour les personnes qui sont insuffisamment transfusés ou qui commencent une transfusion à un stade avancé. La correction de la déviation des dents maxillaires antérieures et l'augmentation du surplomb doivent être prises en charge pour améliorer l'esthétique, réduire la sensibilité à un traumatisme, éviter l'inflammation gingivale, et améliorer la capacité fonctionnelle. Il est recommandé d'initier le traitement orthodontique dès que possible, en se concentrant sur les approches préventives.

Prise en charge des patients sous biphosphonates

Tous les patients devraient idéalement avoir une évaluation dentaire complète avec leur dentiste local avant le début du traitement par bisphosphonate, pour assurer qu'ils ont une santé bucco-dentaire aussi bonne que possible. L'accent est mis sur la réduction du traumatisme de la muqueuse et l'évitement des extractions dentaires ultérieurs. Des conseils dentaires préventifs doivent être délivrés, en insistant sur l'importance de signaler des symptômes dès que possible tels que des dents qui se déchaussent, une douleur ou un gonflement, (SDCEP guide 2011). Si un patient a une exposition osseuse spontanée ou chronique, l'avis d'un chirurgien stomatologue ou maxillo-facial référent doit être envisagé. Quand un patient est déjà sous bisphosphonates et qu'une extraction dentaire est inévitable, les extractions simples peuvent être faites dans les soins primaires, même si un deuxième avis peut être demandé en cas de besoin. Les extractions chirurgicales doivent être effectuées par un stomatologue ou un chirurgien maxillo-facial. Tous les patients doivent être informés du risque pré-opératoire et étroitement surveillés post-opératoire. Il n'y a aucune preuve de l'intérêt de l'arrêt temporaire des bisphosphonates, car les médicaments persistent dans les tissus squelettiques pendant des années. Il n'y a pas de preuves concluantes en faveur de l'utilisation d'antibiotiques ou de la prophylaxie par des topiques antiseptiques, sur la réduction du risque d'ostéonécrose de la mâchoire (Fedele 2009).

References

- Abu Alhaja ESJ, Hattab FN, Al-Omari MAO. Cephalometric measurements and facial deformities in subjects with B-thalassaemia major. *Eur J Orthod* 2002;24:9-19.
- Al-Wahadni A, Qudeimat MA, Al-Omari M. Dental arch morphological and dimensional characteristics in Jordanian children and young adults with beta-thalassaemia major. *Int J Paediatr Dent* 2005;15:98-104.
- Amini F, Jafari A, Eslamian L, et al. A cephalometric study on craniofacial morphology of Iranian children with beta-thalassaemia major. *Orthod Craniofac Res* 2007;10:36-44.
- Calışkan U, Tonguç MO, Ciriş M, et al. The investigation of gingival iron accumulation in thalassaemia major patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:98-102.
- Duggal MS, Bedi R, Kinsey SE, et al. The dental management of children with sickle cell disease and beta-thalassaemia: a review. *Int J Paediatr Dent* 1996;6:227-34.
- Goldfarb A, Nitzan DW, Marmary Y. Changes in the parotid salivary gland of beta-thalassaemia patients due to hemosiderin deposits. *Int J Oral Surg* 1983;12:115-9.
- Hattab FN, Qudeimat MA, Al-Rimawi HS. Dental discoloration: an overview. *J Esthet Dent* 1999; 11:291-310.
- Hattab FN, Abu Alhaja ESJ, Yassin OM. Tooth crown size of the permanent dentition in subjects with thalassaemia major. *Dent Anthropol* 2000;14:7-13.
- Hattab FN, Hazza'a AM, Yassin OM, et al. Caries risk in patients with thalassaemia major. *Int Dent J* 2001;51:35-8.
- Hattab FN, Yassin OM. Dental arch dimensions in subjects with beta-thalassaemia major. *J Contemp Dent Pract* 2011; 12:429-33.
- Hattab FN. Periodontal condition and orofacial changes in patients with thalassaemia major: a clinical and radiographic overview. *J Clin Paediatr Dent* 2012; 36:301-7.
- Hattab FN. Mesiodistal crown diameters and tooth size discrepancy of permanent dentition in thalassaemic patients. *J Clin Exp Dent* 2013a;5:239-44.
- Hattab FN. Patterns of physical growth and dental development in Jordanian children and adolescents with thalassaemia major. *J Oral Sci* 2013b;55:71-7.
- Hazza'a AM, Al-Jamal G. Radiographic features of the jaws and teeth in thalassaemia major. *Dentomaxillofac Radiol* 2006;35:283-8.
- Fedele S, Kumar N, Davies R, et al. Dental management of patients at risk of osteonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis* 2009;15:527-37.
- Lugliè PF, Campus G, Deiola C, et al. Oral condition, chemistry of saliva, and salivary levels of *Streptococcus mutans* in thalassaemic patients. *Clin Oral Investig* 2002;6:223-6.
- Mednick L, Yu S, Trachtenberg F et al. Thalassaemia Clinical Research Network. *Am J Hematol*. Symptoms of depression and anxiety in patients with thalassaemia: prevalence and correlates in the thalassaemia longitudinal cohort. 2010;85:802-5.
- Mehdizadeh M, Mehdizadeh M, Zamani G. Oro-dental complications in patients with major beta-thalassaemia. *Dent Res J*. 2008;5:17-20.
- SDCEP Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates. Guidance Document 2011.
- Siamopoulou-Mavridou A, Mavridis A, Galanakis E, et al. Flow rate and chemistry of parotid saliva related to dental caries and gingivitis in patients with thalassaemia major. *Int J Paediatr Dent* 1992;2:93-7.
- Tewari S, Tewari S, Sharma RK, et al. Necrotizing stomatitis: a possible periodontal manifestation of deferiprone-induced agranulocytosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108:13-19.
- Toman HA, Nasir A, Hassan R, et al. Skeletal, dentoalveolar, and soft tissue cephalometric measurements of Malay transfusion-dependent thalassaemia patients. *Eur J Orthod*. 2011;33:700-4.

12

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

Auteurs: Emanuele Angelucci, Alok Srivastava and Sara Usai

Revu par Maria Domenica Cappellini

Traduction: Laure Joseph

Revu par Jean-Antoine Ribeil

Trente ans se sont écoulés depuis les premières greffes de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) dans la thalassémie. Cette procédure est aujourd'hui un traitement largement appliqué pour obtenir la guérison définitive de la thalassémie majeure, avec plus de 3000 HSCTs effectuées dans le monde entier (Angelucci 2010). A ce jour, malgré l'arrivée tant attendue de la thérapie génique, l'HSCT demeure la seule option curative disponible pour la thalassémie majeure. Ce chapitre fournit une vue d'ensemble des preuves accumulées en faveur de l'HSCT, les recommandations actuelles, les applications pratiques et les considérations de santé de l'HSCT dans la thalassémie majeure.

Vue d'ensemble des preuves

Greffe géno-identique

Au cours des 20 dernières années du dernier millénaire, plus de 1000 patients atteints de thalassémie ont subi une greffe HLA identique d'un donneur intra-familial dans le centre de transplantation de Pesaro. Dans une série de 900 patients consécutifs, le centre de Pesaro a rapporté une probabilité de survie sans thalassémie-à 20 ans de 73% (Angelucci 2008). Ceci fournit la meilleure preuve du potentiel de l'HSCT comme traitement curatif de la thalassémie majeure.

Au cours des dernières années, un certain nombre de facteurs - y compris de meilleures prophylaxies contre la maladie du greffon contre l'hôte, un traitement plus efficace de l'infection à cytomégalovirus, l'amélioration des techniques d'asepsie, des typages HLA plus précis et l'évolution de l'antibiothérapie systémique, ont conduit à une amélioration remarquable des résultats de procédure de transplantation de moelle osseuse (Angelucci 2010), avec obtention d'une guérison de la thalassémie pour 80% à 90% des sujets.

Stratification du risque

Dans les années 80 au cours de l'ère de la déféroxamine, le groupe de Pesaro a développé un système pronostique pour prédire les résultats de la transplantation chez les patients de moins de 17 ans (Lucarelli 1993, Lucarelli 1990). Ce schéma pronostique comportait trois variables toutes liées à la surcharge en fer:

1. Qualité de chélation reçue au cours de la vie avant la transplantation (régulière vs irrégulière).
2. Hépatomégalie (définie comme plus de 2 centimètres au-dessous du rebord costal).
3. La présence d'une fibrose hépatique pré-transplantation, telle que déterminée par l'examen anatomo-pathologique d'une biopsie hépatique.

Ces variables permettent de stratifier les patients en trois groupes: les patients de classe I pour lesquels il n'y avait aucun des facteurs de risque défavorables, classe II pour lesquels un ou deux facteurs de risque défavorables étaient présents, et de classe III quand les 3 facteurs étaient présents. Les résultats ce sont avérés remarquablement différent entre ces trois groupes. La classification a été élaborée à une époque où la déféroxamine était le seul

traitement chélateur disponible, et où la chélation irrégulière était considérée comme un échec du traitement conventionnel. Néanmoins, le concept important et toujours applicable découlant de la classification de Pesaro est que le contrôle constant tout au long de la vie de la surcharge en fer et la prévention des lésions tissulaires liées au fer, sont cruciaux pour une transplantation réussie. Au cours de la dernière décennie, presque tous les centres de transplantation ont suivi cette classification simple pour prédire les risques et les avantages de HSCT dans la thalassémie et effectué l'HSCT dans les premières années de la vie avant que des complications liées au fer ne se soient développées (Baronciani 2011).

Bien que cette classification fonctionne bien, il y a des limites lorsqu'elle est appliquée à des patients qui ont été mal chélatés. Pour ces patients à haut risque, une approche fondée sur l'âge (au-dessus ou au-dessous de 7 ans) et la taille du foie (plus ou moins de 5 centimètres au-dessous du rebord costal) semble discriminer des catégories de risque avec une corrélation avec l'évolution (Mathews 2007). Cette approche a également été validée dans une analyse du CIBMTR (Sabloff 2011). En complément, les techniques de transplantation se sont améliorées et la mortalité liée à la greffe (TRM) a fortement diminué jusqu'à 5%, voir même plus bas chez les jeunes enfants à faible risque transplantés à partir d'un donneur géno-identique (Angelucci 2010). Dans une étude de grande envergure de l'EBMT, 1061 cas de transplantations géno-identiques réalisées dans la dernière décennie ont été incluses (132 centres dans 28 pays, âge médian des patients de 7 ans), la survie globale à long terme et la survie sans thalassémie-était de 91% ± 0,01 et 83% ± 0,01, respectivement (Baronciani 2011). Le conditionnement à base de tréosulfan a contribué à l'amélioration globale de la survie globale et de la survie sans thalassémie, même chez les patients à haut risque, à 88% et 77%, respectivement (Mathews 2013). Le tableau 1 représente les résultats prévisibles de l'HSCT à l'époque actuelle. Il est à noter qu'il n'y a pas de différences significatives qui ont été enregistrées dans les rapports publiés entre greffes réalisées dans les pays industrialisés et celles effectuées dans d'autres pays, où, aujourd'hui, plus de 30% des procédures sont régulièrement effectuées (Baronciani 2011). Une analyse détaillée des résultats récents à travers le monde entier publiés est disponible (Angelucci 2014).

Tableau 1. Probabilité attendue de survie globale et de survie sans thalassémie dans les suites de greffe de cellules souches hématopoïétiques pour une TM

CLASSE	SURVIE GLOBALE	SURVIE SANS THALASSEMIE
Classe 1	95%	90%
Classe 2	85%	80%
Classe 3	75-80%	65-70%
Adulte	70-75%	75%

Des résultats similaires n'ont pas été obtenus chez les patients adultes, où la survie globale et la survie sans thalassémie étaient de 66% à 62% respectivement, avec des taux de mortalité liée à la greffe de 35% et un risque très limité de récurrence de la maladie. Nous manquons actuellement de données de grandes d'expérience chez les adultes depuis les dix dernières années, avec les résultats d'une seule étude retrouvant un taux de mortalité liée à la greffe de 25%. Concernant la source de cellules souches hématopoïétiques, une grande étude rétrospective a récemment démontré qu'un donneur de la fratrie HLA-identique, ou du sang de cordons placentaires peuvent être utilisés avec une probabilité similaire de succès, à condition qu'un nombre suffisant de cellules nucléées soit récolté et administré (Locatelli 2013).

Donneurs alternatifs

Etant donné que la plupart des patients atteints de thalassémie n'ont pas de donneur géno-identique dans leur fratrie, il y a un intérêt à utiliser des donneurs alternatifs (voir Tableau 2 pour les indications d'HSCT approuvées et expérimentales dans la thalassémie majeure). Dans ce contexte, trois possibilités ont été rapportées:

1. Donateurs non apparentés matchés

-Un certain nombre d'études ont montré que les greffes avec des donneurs non apparentés peuvent guérir une grande proportion de patients atteints de thalassémie, à condition que le donneur ait été sélectionné en utilisant le typage moléculaire à haute résolution à la fois pour l'HLA de classe I et de classe II, et selon des critères rigoureux de compatibilité avec le bénéficiaire (identité ou disparité allélique unique pour le locus HLA-A, B, C, et les loci DRB1 et DQB1). En utilisant cette approche, un donneur compatible peut être trouvé dans environ un tiers des patients caucasiens atteints de thalassémie majeure. En outre, le risque de rejet peut être réduit en sélectionnant des donneurs non apparentés qui ne possèdent pas de mésappariements non permissifs au niveau du locus HLA-DPB1 dans le sens hôte versus greffe (Fleischhauer 2006). Cependant, beaucoup reste à apprendre en ce qui concerne la sélection de donneurs adéquats pour les greffes non apparentées et les classer en différentes catégories de risque. La principale limite de cette approche est l'expérience limitée, avec quelques centaines de patients transplantés à l'échelle mondiale. La distribution des registres de donneurs est également limitée principalement aux pays industrialisés et aux donateurs caucasiens, du fait des coûts importants de ces greffes et de l'établissement de nouveaux registres de donneurs.

2. Donneurs non apparentés de sang de cordon placentaire

- À l'heure actuelle seulement deux études ont examiné cette approche, et avec des résultats contrastés. Jaing et al ont rapporté des résultats de transplantation de sang de cordon placentaire chez 35 patients atteints de thalassémie, où il a été observée une survie globale de 88%, et une survie sans thalassémie de 74%. L'incidence cumulative de TRM (mortalité liée à la transplantation) était de 11% (Jaing 2012). En combinant les données de 3 registres différents, Ruggeri a trouvé un résultat beaucoup moins favorable dans ce type de greffe. Pour 35 patients atteints de thalassémie, la survie globale était de 62%; avec une survie sans thalassémie de seulement 21% (Ruggeri 2011).

3. Donneurs apparentés haplo-identiques

-L'expérience des greffes haplo-identiques est-disparate et est jusqu'à présent limitée. Les résultats sont inférieurs à ceux obtenus avec un frère donneur HLA-identique. Dans une série consécutive de 29 patients, la probabilité de survie globale et la survie sans récurrence était de 65% et 21% respectivement, avec un suivi médian de 7 ans (Gaziev 2000). De meilleurs résultats ont été rapportés dans une série limitée (n = 22) de patients atteints de thalassémies hétérogènes avec utilisation d'un donneur apparenté haploidentique et une «mégadose» de cellules sélectionnées CD34 + (Sodani 2010).

Tableau 2. Procédures de transplantations acceptées et expérimentales dans la TM.

PROCEDURES	STATUT
Donneur géno-identique	Accepté
Donneur pheno-identique	Accepté
Donneur non apparenté de sang de cordons placentaires	Expérimentale
Donneur haplo-identique	Expérimentale

Evaluation pré-greffe

Chez les enfants ainsi que les adultes, une attention particulière doit être réservée à l'évaluation pré-transplantation. Cela devrait inclure (en plus des évaluations pré-HSCT classiques) une étude précise de la surcharge en fer, comprenant le contenu myocardique et hépatique en fer et une évaluation de la fonction cardiaque et hépatique, ainsi qu'une histologie hépatique - avec une attention particulière au degré de fibrose (pour évaluer la fibrose, la biopsie reste l'examen de référence par rapport à l'élastographie du foie). Aucun régime de chélation spécifique n'est recommandé avant l'HSCT, mais l'objectif général est que le fer doit être chélaté autant que possible avant la greffe. Le traitement intensif par déféroxamine IV en pré-greffe appliquée par le groupe Pesaro pour les patients à haut risque a été développé en association avec un régime hyper-transfusionnel pour diminuer l'expansion érythroïde. Il faisait partie intégrante du régime de conditionnement et n'était pas rapporté comme étant une thérapie de chélation intensive pour diminuer la surcharge en fer pré-existante. Cependant, il est important de noter que la situation idéale serait celle d'une thérapie de chélation constante et régulière au cours de la vie avec un équilibre de fer négatif, plutôt qu'un traitement chélateur pré-transplantation intensif. Les dysfonctions endocriniennes n'ont pas d'impacts sur les résultats de l'HSCT, mais devrait néanmoins être étudiés pour permettre suivi post-greffe précis.

Suivi

Le suivi clinique post-transplantation est d'une importance particulière. Dans la première année, un suivi attentif des paramètres hématologiques, de la prise de greffe, des complications infectieuses et de la maladie du greffon contre l'hôte est essentiel. Une immunisation appropriée est nécessaire dans la deuxième année, si il n'y a aucune réaction du greffon contre l'hôte. À long terme, le suivi est d'un intérêt particulier en ce qui concerne le suivi de l'évolution des atteintes organiques (surcharge en fer, développement pubertaire, retard de croissance et troubles endocriniens) liés à la maladie initiale. Un certain nombre d'études rapportent que la surcharge en fer, l'hépatite chronique, la fonction cardiaque et les déficits endocriniens peuvent être gérés plus facilement après la transplantation, permettant parfois la guérison des organes gravement endommagés (Muretto 2002). Il est également particulièrement important d'éliminer l'excès de fer après la transplantation. Cela peut généralement être fait par des saignées répétées (6 ml / kg sang prélevé à des intervalles de 14 jours) (Angelucci 1997), ou par tritement chélateur. Si les saignées ne sont pas réalisables, la chélation orale peut être proposée avec le schéma posologique standard. Les événements de type agranulocytose rapportés sous déféripone justifient la prudence lors de l'utilisation de ce médicament. Tous les traitements chélateur de fer doivent être débutés qu'une fois la greffe stabilisée, et chez un patient libre de tout traitement immunosuppresseur ou de prophylaxie, et en l'absence de GvHD chronique

Les dysfonctions endocriniennes et l'infertilité requièrent une expertise et un suivi spécifiques après la greffe, bien que plusieurs conceptions spontanées aient été enregistrées après une HSCT chez des sujets traités qu'ils soient pères ou mères.

Rentabilité et coût

Les soins médicaux des sujets thalassémiques rentrent dans un processus complexe, multidisciplinaire et coûteux qui nécessite des unités dédiées et expérimentées. D'un point de vue de santé publique mondiale, la thalassémie est un problème important dans certaines régions. Une étude italienne sur la base des estimations coûts / bénéfices sur le plan social a quantifié les tarifs, les dépenses et les bénéfices en 2006 pour les patients atteints de thalassémie. Les coûts moyens étaient de 1242€ / patient / mois, dont 55,5% était attribuée à la chélation du fer, et 33,2% aux transfusions (Scalone 2008).

Ces données se comparent aux médianes de coûts globaux pour les greffes géno-identiques réalisées dans le cadre de maladies non malignes, de 112.000 - 150.000 USD (dollar US), ce qui

se traduirait par 1.900 USD par année de vie prévue en cas de HSCT effectué dans l'enfance (Matthes-Martin 2012). Cependant, le coût de la transplantation peut varier considérablement à travers le monde, et est d'environ 20.000 USD en Inde, par exemple (Chandy 2008). Lorsque l'on considère les coûts combinés très importants de la transfusion sanguine tout au long de la vie, la chélation et la gestion des complications pour des soins optimaux de la thalassémie (qui dépassent clairement les ressources de santé disponibles dans la plupart des pays non-industrialisés), la transplantation est certainement une option rentable si une expertise adéquate existe, même dans les pays en voie de développement.

Conclusion et recommandations

- La transplantation de cellules souches hématopoïétiques doit être proposée aux patients atteints de thalassémie (et aux familles) à un âge précoce, ou avant que les complications dues à la surcharge en fer ne se soient développées si un frère ou une soeur HLA identique est disponible **(B)**.
- De la moelle osseuse ou du sang de cordon à partir d'une fratrie HLA identique peuvent être utilisés **(B)**.
- Un donneur non apparenté peut être sélectionné pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques pour une thalassémie, à condition que des critères élevés de compatibilité à la fois pour les loci d'HLA de classe I et II soient présents **(B)**.
- La greffe avec du sang de cordon placentaire non apparenté dans la thalassémie ne doit être envisagée que chez les patients à faible risque, si l'unité de sang placentaire est HLA-compatible et contient un nombre de cellules approprié, dans le cadre d'essais cliniques expérimentaux bien conçus **(C)**.
- La greffe à partir d'un donneur intra familial non HLA-compatible dans la thalassémie devrait encore être considéré comme une approche expérimentale et devrait être menée seulement dans le cadre d'essais cliniques bien conçus **(C)**.
- Des schémas de conditionnement myélo-ablatifs (sans irradiation) doivent toujours être utilisés pour la transplantation standard (B). Des conditionnements à toxicité réduite sont en cours d'étude et peuvent être utilisés dans le cadre des essais cliniques expérimentaux **(C)**.
- Les soins post-transplantation doivent inclure toutes les complications liées à la thalassémie présentes avant la transplantation. Après la transplantation, la surcharge en fer peut être complètement traitée par des saignées successives **(B)**.
- Chez les patients atteints de thalassémie, la greffe est rentable par rapport à un traitement transfusionnel au long cours **(B)**

References

- Angelucci E Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;456-62.
- Angelucci E, & Baronciani, D. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Haematologica* 2008;93:1780-4.
- Angelucci, E, Muretto P, Lucarelli G, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation.
- Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients. *Blood* 1997;90:994-8.
- Baronciani D, Pilo F, Lyon-Caen S, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia Major. Report from the EBMT Hemoglobinopathy Registry (abstract). *Blood* 2011;118:414.
- Chandy M. Stem cell transplantation in India. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:S81-4.
- Fleischhauer K, Locatelli F, Zecca M, et al. Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with nonpermissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction. *Blood* 2006;107:2984-92.
- Gaziev D, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Bone marrow transplantation from alternative donors for thalassemia: HLA-phenotypically identical relative and HLA-nonidentical sibling or parent transplants. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:815-21.
- Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, et al. Unrelated cord blood transplantation for thalassaemia: a single- institution experience of 35 patients. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:33-9.
- Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA- identical sibling. *Blood* 2013;122:1072-8.
- Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med* 1993; 329:840-44.
- Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990;322:417-421.
- Mathews V, George B, Deotare U, et al. A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with beta thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:889-94.
- Mathews V, George B, Viswabandya A, et al. Improved clinical outcomes of high risk beta Thalassemia major patients undergoing a HLA matched related allogeneic stem cell transplant with a treosulfan based conditioning regimen and peripheral blood stem cell grafts. *PLoS One* 2013;8:e61637.
- Matthes-Martin S, Potschger U, Barr R, et al. Costs and cost-effectiveness of allogeneic stem cell transplantation in children are predictable. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1533-9.
- Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 2002;136:667-72.
- Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, et al. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:1375-82.
- Sabloff M, Chandy M, Wang, Z, et al. HLA-matched sibling bone marrow transplantation for beta- thalassemia major. *Blood* 2011;117:1745-50.
- Scalone L, Mantovani LG, Krol M, et al. Costs, quality of life, treatment satisfaction and compliance in patients with beta-thalassemia major undergoing iron chelation therapy: the ITHACA study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1905-17.
- Sodani P, Isgro A, Gaziev J, et al. Purified T-depleted, CD34+ peripheral blood and bone marrow cell transplantation from haploidentical mother to child with thalassemia. *Blood* 2010;115:1296-302.

13

APPROCHES NOUVELLES ET ALTERNATIVES

Auteurs: Vijay G. Sankaran and Maria Domenica Cappellini

Revu par Ali Taher

Traduction: Laure Joseph

Revu par Jean-Antoine Ribeil

Bien qu'il n'y ait actuellement aucun traitement définitif pour les principales maladies de l'hémoglobine, à l'exception de la greffe de moelle osseuse, la potentielle correction du déséquilibre de production des chaînes de globine dans la β -thalassémie, grâce à la réactivation des gènes de l'hémoglobine fœtale, est une approche qui est très prometteuse et qui pourrait conduire à des options thérapeutiques pour les patients.

Le locus de la β -globine humaine sur le chromosome 11 est régulé au cours du développement (Sankaran 2010). Dans les premières semaines de gestation, il y a une expression majoritaire de la chaîne de globine embryonnaire β -like, la ϵ -globine. Elle est ensuite remplacée pour une grande partie de la gestation par l'hémoglobine fœtale où les gènes γ -globine forment cette chaîne β globine-like prédominante jusqu'à la naissance (Sankaran 2010). Autour de cette période, un switch lié au développement a lieu avec une extinction des gènes de la γ -globine et une activation de la synthèse de la chaîne β -globine adulte. Chez les personnes sans anémie, ce switch est presque complet à l'âge d'1 an. Ce processus a été étudié au niveau moléculaire et certains régulateurs de ce processus ont été décrits (Sankaran 2011).

L'augmentation de la production de chaînes γ -globine après la période de l'enfance peut compenser la production défectueuse de β -globine qui caractérise la β -thalassémie (Weatherall 2001). En conséquence, le déséquilibre de production des chaînes de globine est réduit et les symptômes cliniques de la maladie sont améliorés. Des observations cliniques précoces démontrant l'effet de l'amélioration de l'augmentation de la production d'hémoglobine fœtale (HbF) chez de rares patients β -thalassémique qui sont cliniquement asymptomatiques (tels que ceux ayant une persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale). Ces effets ont été étayés par des études épidémiologiques de plus grandes envergures, qui montraient une amélioration quantitative liée à l'augmentation de la production de γ -globine conduisant à plus d'HbF (Musallam 2012, Weatherall 2000).

Introduction

Nous avons récemment examiné en détail les essais cliniques reportés dans la littérature impliquant des inducteurs d'HbF chez les patients atteints de β -thalassémie (Musallam 2013). Dans l'ensemble, bien qu'il y ait eu des succès dans un nombre limité d'essais utilisant des inducteurs d'HbF, il n'y a pas un seul agent qui a démontré un succès universel. En outre, les études des divers inducteurs HbF sont biaisées par l'hétérogénéité des objectifs de ces études, et, des populations de patients atteints de β -thalassémie (tableau 1) (Musallam 2013). Nous avons résumé brièvement ici ces constatations et fait de nouvelles recommandations pour l'utilisation de ces agents dans la pratique clinique.

Les agents déméthylants (la 5-azacytidine et la decitabine)

Les premières études cliniques d'inducteurs d'HbF ont été faites avec la 5-azacytidine (Ley, 1982). Dans des études à court terme, il y avait une forte induction d'HbF observée chez les patients β -thalassémique. Par la suite, d'autres études ont été limitées en raison des inquiétudes sur les effets néfastes à long terme de l'utilisation de ce médicament. La decitabine (5-aza-2'-deoxycytidine)

est un analogue du 5-azacytidine ayant un meilleur profil de sécurité. Une seule étude pilote a montré que la décitabine, en sous cutanée, à la dose de 0.2mg/kg deux fois par semaine pendant 12 semaines, augmentait l'hémoglobine totale de 7.88 à 9.04 g/dl (2 patients ont eu des élévations ≥ 1.5 g/dl) et la valeur absolue d'hémoglobine fœtale de 3.64g/dl à 4.29g/dl chez cinq patients atteints de β -thalassémie intermédiaire (Oliveiri 2011). De futures études sont nécessaires, pour évaluer quel agent pourrait être efficace et avoir une toxicité minimale à long terme.

L'hydroxyurée

La plus grande partie de la littérature concernant l'utilisation d'inducteur d'HbF dans la β -thalassémie découle de l'utilisation de l'hydroxyurée, un agent cytotoxique qui inhibe la ribonucléotide réductase et donc ralentit la progression dans le cycle cellulaire (Musallam 2013). Le mécanisme exact, par lequel l'hydroxyurée augmente l'HbF n'est pas clair, mais pourrait être attribuable à son action sur la différenciation des cellules érythroïdes dans la moelle osseuse (Platt, 2008). Aucune étude randomisée n'a été réalisée avec cet agent, mais de plus grandes cohortes et des études cas-témoins ont été effectués dans diverses populations de patients bêta-thalassémiques (Musallam 2013). En outre, l'hydroxyurée a été largement utilisé chez les patients drépanocytaires, où il a montré l'efficacité clinique dans les deux études de suivi à court et à long terme (Ware 2010, Platt 2008). Les études de cet agent ont été effectuées dans les populations transfusion-dépendantes et indépendantes avec des formes variables de β -thalassémie. Nous avons récemment passé en revue toutes les études utilisant cet agent qui ont été réalisées à ce jour (Musallam 2013). Bien que les populations étudiées et les objectifs principaux étaient hétérogènes et les résultats variables, un certain nombre d'études ont montré un net avantage de l'utilisation de cet agent chez certains patients. Cela comprend une réduction du besoin transfusionnel, une augmentation du taux d'hémoglobine, une diminution des marqueurs de l'érythropoïèse inefficace, et une diminution de la morbidité (Musallam 2013). Les études concernant ce traitement sont hétérogènes, mais l'hydroxyurée est à ce jour celui ayant le plus haut niveau de preuves parmi tous les inducteurs d'HbF testés chez les patients bêta-thalassémiques (**tableau 1**).

Acides gras à chaînes courtes

L'observation que les nourrissons de mères diabétiques avaient une transition retardée de l'hémoglobine fœtale à l'hémoglobine adulte a conduit à l'hypothèse que les acides gras à chaîne courte, tel que le butyrate pourraient agir comme des inducteurs de HbF. Cela a conduit à un premier essai, où il était réalisé une perfusion de butyrate d'arginine (à une dose de 500 mg / kg / jour) pendant 2-3 semaines chez trois patients bêta-thalassémiques (dont deux transfusion-dépendants), qui a montré de façon prometteuse une diminution du déséquilibre de production des chaînes de globine (Perrine 1993). Cependant, un autre essai suivi qui avait étendu la durée de ce traitement à 9-13 semaines avec des escalades de doses de butyrate d'arginine de 500 à 2000 mg / kg / jour pendant six jours par semaine, n'a pas réussi à atteindre le critère d'évaluation hématologique primaire qui était une augmentation du taux d'hémoglobine de 2 g / dl chez cinq patients β -thalassémiques (Sher, 1995). Une étude de cohorte séparée de traitement par du phénylbutyrate de sodium, par voie orale, à une dose de 20 g / jour pendant 41 à 460 jours, a montré que quatre des 11 patients β -thalassémiques avaient augmenté leurs taux d'hémoglobine total à plus de 1 g / dl (augmentation moyenne de 2,1 g / dl), avec une augmentation de la production d'HbF (Collins, 1995). Deux études de cohorte ont examiné l'efficacité de l'isobutyramide (dérivé de butyrate orale pour induire l'HbF) et ont montré des réponses variables chez les patients β -thalassémiques (Cappellini 2000, Reich 2000). Très récemment, l'acide gras à chaîne courte pris par voie orale, le 2,2-diméthylbutyrate, a été étudié chez des patients β -thalassémiques intermédiaires et les premiers résultats sont prometteurs (Fucharoen 2013), bien que d'autres essais sont nécessaires pour affirmer ces bénéfices. D'autres études sont nécessaires, mais actuellement les preuves de l'efficacité clinique sont plutôt limitées pour ces agents.

Agents stimulants de l'érythropoïèse et autres agents

L'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante ou d'agent stimulant de l'érythropoïèse récent comme la darbépoïétine alfa chez les patients β -thalassémiques sont associées à une augmentation du niveau de l'hémoglobine totale (Singer 2011). Il a été démontré que la combinaison de l'hydroxyurée et de l'érythropoïétine (50.000 U, trois fois par semaine) est associé à des élévations plus importantes du niveau d'hémoglobine totale par rapport à l'hydroxyurée seul (1,7 par rapport à 2 g / dl à l'issue de 6 mois de traitement) chez les patients atteints de β -thalassémies intermédiaires (Loukopoulos). D'autres études limitées de ces thérapies combinées ont été effectuées. Les nouveaux agents stimulant l'érythropoïèse qui agissent indépendamment de l'érythropoïétine se sont également révélés prometteurs dans les études pré-cliniques et des essais cliniques de ces agents sont actuellement prévues ou sont en cours.

La thalidomide, un médicament connu pour ses propriétés immunomodulatrices et anti-angiogéniques, a récemment été suggéré comme induisant l'expression de γ -globine et augmente la prolifération de cellules érythroïdes en utilisant des modèles de culture in vitro (Aerbajinai 2007). Deux rapports de cas ont montré que le thalidomide à la dose de 75-100 mg / kg / jour provoquait une augmentation progressive et rapide du taux d'hémoglobine totale et de l'HbF chez les patients thalassémiques majeurs (Masera 2010, Aguillar-Lopez 2008). L'efficacité de cet agent dans des études plus importantes reste à voir.

En outre, des études précliniques récentes ont suggéré que des agents qui bloquent l'activité de certaines cytokines de la famille du TGF- β , notamment le sotatercept (ACE-011), tous comme les inhibiteurs de la kinase JAK2, peuvent être des agents utiles pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie. Au moment où ce chapitre a été écrit, il n'y a pas de publications ayant déclaré l'utilisation de ces agents dans des essais cliniques, bien que les premiers rapports prometteurs de l'essai clinique du sotatercept (enregistrement des essais cliniques NCT01571635) suggèrent que de telles publications sont attendues en le futur proche. À l'heure actuelle, il est trop tôt pour déterminer si oui ou non, ces agents auront une efficacité dans les essais cliniques.

Tableau 1. Résumé des études des inducteurs d'HbF chez les patients β -thalassémiques. Modifié avec la permission de(Musallam 2013).

AGENT	PRINCIPAUX RESULTATS POSITIFS	LIMITES	NIVEAU DE PREUVE
5-azacytidine	<ul style="list-style-type: none"> • Obtention d'une réponse hématologique marquée 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu d'études • Petites cohortes • Questions quand à la sécurité 	C
Décitabine	<ul style="list-style-type: none"> • Obtention d'une réponse hématologique • Effets favorable sur indice des hématies • Bien tolérée 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu d'études • Petites cohortes 	C
Hydroxyurée	<ul style="list-style-type: none"> • Obtention d'une réponse hématologique • Effets favorables sur les hématies, l'hémolyse, et l'indice d'hypercoagulabilité • Effets favorable sur la morbidité • Bien tolérée 	<ul style="list-style-type: none"> • Phénotypes hétérogènes étudiés ensemble • Objectifs principaux hétérogènes analysés ensemble • Dose idéale et traitement toujours controversée • Manque d'efficacité de la thérapie à long terme • Données sur la prédiction de la réponse incertaines 	B
Acides gras à courtes chaînes	<ul style="list-style-type: none"> • Obtention d'une réponse hématologique • Effets favorable sur les hématies et l'indice des hématies • Bien toléré 	<ul style="list-style-type: none"> • Petites cohortes • Manque d'efficacité de la thérapie à long terme 	C

AGENT	PRINCIPAUX RESULTATS "POSITIFS	LIMITES	NIVEAU DE PREUVE
Agents stimulants de l'érythropoïétine	<ul style="list-style-type: none"> • Obtention d'une réponse hématologique • Effets favorables en combinaison avec l'hydroxyurée • Bien toléré 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu d'études • Petites cohorte • Hautes doses requises • Pas d'effets cumulatifs avec les acides gras à courte chaînes 	C

Conclusion et recommandations

À l'heure actuelle, nous ne recommandons pas l'utilisation d'agents inducteurs d'HbF ou d'agents stimulant l'érythropoïèse en dehors du contexte des essais cliniques. Cependant, nous constatons qu'il existe un consensus de la littérature suggérant que l'hydroxyurée peut être efficace et aider certains patients atteints de β -thalassémie, y compris ceux qui sont régulièrement transfusés, ceux qui ne nécessitent que des transfusions épisodiques ou ceux qui sont transfusion indépendant (C). En tant que tel, si un patient ne montre pas des réponses appropriées à d'autres thérapies et si ils ont un désir d'essayer un autre agent thérapeutique, un essai de l'hydroxyurée peut être utile. Il est important de surveiller les signes de toxicité de l'hydroxyurée, en particulier en surveillant la leucopénie. En outre, l'inconfort gastro-intestinal et l'hyperpigmentation ou d'autres changements de la peau peuvent être associés à l'utilisation de l'hydroxyurée et doivent être étroitement surveillés. Nous recommandons que l'hydroxyurée soit initié à la dose de 15 mg / kg / jour par voie orale avec une numération sanguine suivi toutes les 4 semaines. Nous recommandons une escalade de dose de 2,5 à 5 mg / kg / jour toutes les 8 semaines avec une surveillance étroite effectuées à intervalles de 4 semaines. Notre objectifs est généralement de déterminer la dose maximale tolérée en veillant à ce que le nombre absolu de neutrophiles reste $> 2,0 \times 10^9 / L$. L'efficacité clinique peut être évaluée en mesurant la fréquence de transfusion chez les patients sous programme transfusionnel régulier, ou par la surveillance des niveaux d'hémoglobine totale pour ceux qui sont transfusés par intermittence ou jamais transfusés.

References

- Aerbajinai W, Zhu J, Gao Z, et al. Thalidomide induces gamma-globin gene expression through increased reactive oxygen species-mediated p38 MAPK signaling and histone H4 acetylation in adult erythropoiesis. *Blood* 2007;110:2864-71.
- Aguilar-Lopez LB, Delgado-Lamas JL, Rubio-Jurado B, et al. Thalidomide therapy in a patient with thalassemia major. *Blood Cells Mol Dis* 2008;41:136-7.
- Collins AF, Pearson HA, Giardina P, et al. Oral sodium phenylbutyrate therapy in homozygous beta thalassemia: a clinical trial. *Blood* 1995;85:43-9.
- Domenica Cappellini M, Graziadei G, Ciceri L, et al. Oral isobutyramide therapy in patients with thalassemia intermedia: results of a phase II open study. *Blood Cells Mol Dis* 2000;26:105-11.
- Fucharoen S, Inati A, Siritanaratku N, et al. A randomized phase I/II trial of HQK-1001, an oral fetal globin gene inducer, in beta-thalassaemia intermedia and HbE/beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2013;161:587-93.
- Ley TJ, DeSimone J, Anagnou NP, Keller GH, et al. 5-azacytidine selectively increases gamma-globin synthesis in a patient with beta+ thalassemia. *N Engl J Med* 1982;307:1469-75.
- Loukopoulos D, Voskaridou E, Stamoulakatou A, et al. Hydroxyurea therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:120-8.
- Masera N, Tavecchia L, Capra M, et al. Optimal response to thalidomide in a patient with thalassaemia major resistant to conventional therapy. *Blood Transfus* 2010;8:63-5.
- Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD, et al. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with beta-thalassemia intermedia. *Blood* 2012;119:364-7.
- Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, et al. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2013;121:2199-12.
- Olivieri NF, Saunthararajah Y, Thayalasuthan V, et al. A pilot study of subcutaneous decitabine in beta- thalassemia intermedia. *Blood* 2011;118:2708-11.
- Perrine SP, Ginder GD, Faller DV, et al. A short- term trial of butyrate to stimulate fetal-globin-gene expression in the beta-globin disorders. *N Engl J Med* 1993;328:81-6.
- Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008;358:1362-9.
- Reich S, Buhner C, Henze G, et al. Oral isobutyramide reduces transfusion requirements in some patients with homozygous beta-thalassemia. *Blood* 2000;96:3357-63.
- Sankaran VG. Targeted therapeutic strategies for fetal hemoglobin induction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011: 459-65.
- Sankaran VG, Nathan DG. Reversing the hemoglobin switch. *N Engl J Med* 2010;363:2258-60.
- Sher GD, Ginder GD, Little J, et al. Extended therapy with intravenous arginine butyrate in patients with beta-hemoglobinopathies. *N Engl J Med* 1995;332:1606-10.
- Singer ST, Vichinsky EP, Sweeters N, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anaemia in alpha- or beta- thalassaemia intermedia syndromes. *Br J Haematol* 2011;154:281-4.
- Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood* 2010;115:5300-11.
- Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassaemia syndromes* (4th ed). Blackwell Science: Oxford, 2011.

14

THERAPIE GENIQUE

Auteurs Michel Sadelain, Farid Boulad, Isabelle Riviere and Aurelio Maggio

Revu par Ali Taher

Traduction: Laure Joseph

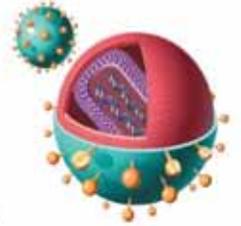
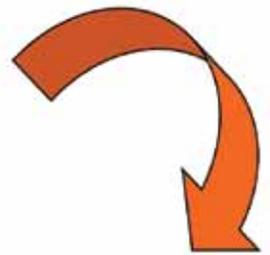
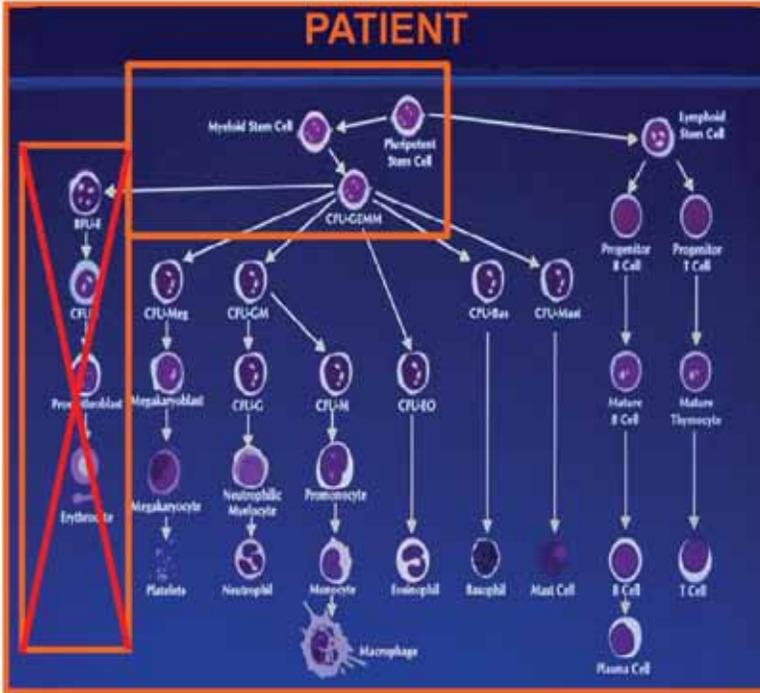
Revu par Jean-Antoine Ribeil

Rationnel du transfert du gène de la globine et ingénierie cellulaire

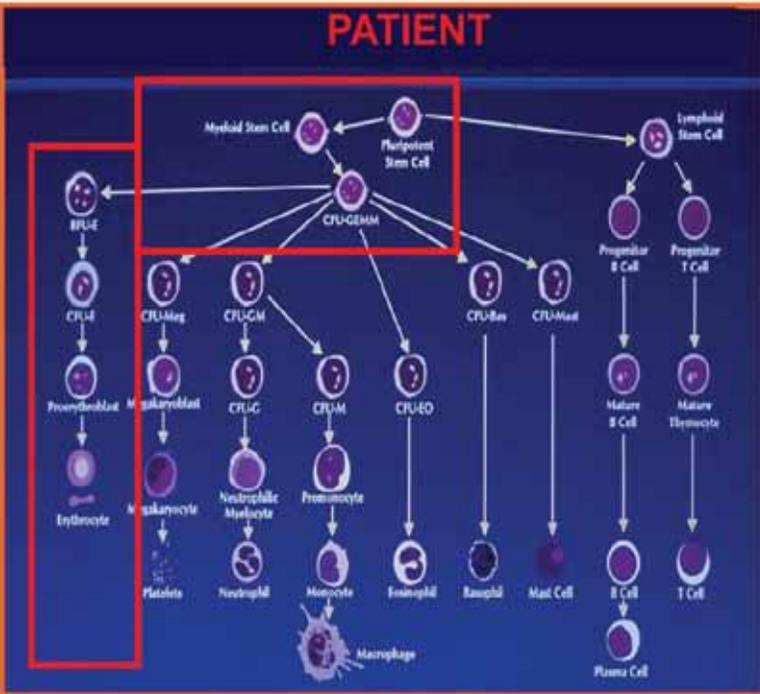
La Bêta-thalassémie majeure est traitée avec des transfusions tout au long de la vie à partir de globules rouges normaux de donneur (GR), que la moelle osseuse thalassémique est incapable de produire. La chélation du fer est nécessaire pour enrayer la surcharge en fer qui s'installe inexorablement chez les patients transfusés chroniques. Le seul moyen de guérir plutôt que de traiter les bêta-thalassémies sévères est de fournir au patient des cellules souches hématopoïétiques saines (CSH). Ce sont des cellules qui se trouvent dans la moelle osseuse et qui donnent naissance à tous les types de cellules sanguines, dont 20 milliards de globules rouges par jour chez l'adulte. Les CSH doivent être récoltées à partir d'un donneur avec des gènes de la bêta-globine de type sauvage pour produire à long terme des globules rouges avec une teneur normale en hémoglobine. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques de donneur chez les patients thalassémiques peut en effet être curative, mais cette option n'est pas disponible pour la grande majorité des sujets thalassémiques, pour qui un donneur apparenté compatible peut ne pas être trouvé (Sadelain 2007). Étant donné les risques importants associés aux greffes phéno-identiques ou mismatch, la plupart des patients atteints de thalassémie ont un programme transfusionnel tout au long de leur vie, qui ne corrige pas l'érythropoïèse inefficace et aggrave l'accumulation systémique de fer. En outre, malgré l'amélioration considérable de l'espérance de vie au cours des dernières décennies (Borgna-Pignatti 2004, Telfer 2009, Ladis 2011), le risque de certaines complications graves découlant sur le long terme des infections virales, de la toxicité du fer et de la cirrhose du foie, perdurent (Mancuso 2006). Ces risques médicaux, ainsi que le coût socio-économique de la bêta-thalassémie, justifient la recherche de thérapies curatives.

Le but du transfert de gènes de la globine est de restaurer la capacité des propres cellules souches hématopoïétiques du sujet thalassémique à générer des globules rouges avec une teneur en hémoglobine normale (Personnes 2004, Sadelain 2006, Sadelain 2006). Les propres CSH du patient sont les cellules dans lesquelles le vecteur portant le gène de globine doit être transféré afin d'obtenir des avantages à long terme, parce que ces cellules peuvent persister pendant des années et sont les seules cellules capables de produire en permanence toutes les lignées hématopoïétiques, y compris la lignée érythroïde et les globules rouges (figure 1). Le but de cette thérapie est donc de parvenir à l'indépendance transfusionnelle sans encourir les risques de la transplantation de moelle osseuse provenant d'un donneur non géno-identique. Pour les patients qui n'ont pas de donneur HLA compatible et qui ont donc un risque plus élevé de mortalité après la transplantation allogénique de CSH, le transfert de gènes de globine dans les cellules souches autologues offre la perspective d'une thérapie curative à base de cellules souches.

B. Transfert autologue du gene de globine



HIV virus

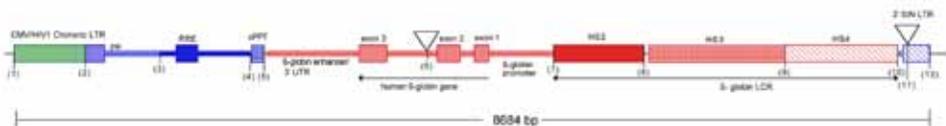


James A. Perkins 2001

Preuve pré-cliniques de principe et études de sécurité

La mise en œuvre du transfert d'un gène de globine pour le traitement de la bêta-thalassémie sévère nécessite l'introduction efficace d'une globine régulée β humaine ou d'une globine β -like dans les CSH. Le gène de la bêta-globine doit être exprimé de manière spécifique dans la lignée érythroïde et à un niveau élevé, en particulier pour le traitement de la bêta-thalassémies zéro transfusion-dépendante. Après des essais multiples et systématiques de différentes conceptions de vecteur, nous avons identifié dans la fin des années 1990 plusieurs combinaisons de séquences génomiques qui ont pu être transférées de façon stable dans des CSH murines qui ont pu exprimer le gène de la bêta-globine humaine à des niveaux thérapeutiques (May 2000). Cette étude a été la percée capitale attendue, depuis plus d'une décennie, malgré les meilleurs efforts de nombreux groupes internationaux qui avaient échoué à atteindre cet objectif. Le vecteur lentiviral appelé TNS9, qui code pour une combinaison particulièrement efficace comprenant promoteur, intron, un enhancer et des éléments du LCR (locus control region elements) (figure 2), a corrigé efficacement le syndrome thalassémique chez des souris bêta-thalassémiques (May 2000). Dans cette étude et d'autres ultérieures (Rivella 2003, May 2002, May 2000), nous avons démontré que les souris greffées avec le vecteur TNS9 au niveau de leurs cellules sanguines et médullaires présentaient une correction de l'anémie, une régression de l'hématopoïèse extra-médullaire et l'absence d'accumulation de fer dans les tissus périphériques et les organes (May 2002). Dans un modèle létal de thalassémie bêta-zéro-majeure, dans lequel des souris succombent dans les 60 jours suivant la naissance d'une anémie sévère, avec une splénomégalie massive, une hématopoïèse extra-médullaire et une surcharge hépatique en fer, nous avons montré une remission et une survie à long terme après le transfert de TNS9 dans des CSH issues du foie fœtale (Rivella 2003). Dans les grandes cohortes de souris, nous n'avons pas observé de preuve d'extinction du vecteur dans le temps, ni dans les chimères primaires, secondaires et même tertiaires (observations non publiées), indiquant que le vecteur de TNS9 pourrait fonctionner en continu pendant plus de 2 ans. Plusieurs groupes ont généré par la suite des variants du vecteur TNS9 et ont également reporté des réponses curatives dans des modèles murins de bêta-thalassémie ou de drépanocytose (Revue de la littérature par Persons 2004, Sadelain 2008, Sadelain 2007, Sadelain 2006). Compte tenu de la haute performance du vecteur TNS9 et de la grande quantité de données recueillies avec ce vecteur sur plusieurs années, y compris des données de sécurité approfondies résumées ci-dessous, nous avons sélectionné l'unité de transcription TNS9 pour des investigations cliniques. Le groupe de Philippe Leboulch à Paris a évalué un vecteur variant de TNS9 appelé SS87 (Bank 2005).

Figure 2. Schéma du vecteur globine intégré TNS9.355. Le vecteur code pour le gène de la β -globine humaine, y compris son promoteur (p), son activateur distal (e) et trois fragments de la région de contrôle du locus humain HS2, HS3 et HS4. Les triangles inversés représentent des délétions dans le second intron du gène de la β -globine humaine et dans la région enhancer / promoteur des LTR (long terminal repeats). Le gène β -globine est orienté en antisens du fait de la transcription du vecteur.



Un autre aspect critique de la conception et de la sélection d'un vecteur LCR pour l'application thérapeutique est son profil de sécurité. La principale préoccupation à cet égard est le potentiel d'«oncogénèse par insertion», qui, dans sa forme extrême peut conduire à la leucémie. La constitution de la leucémie est causée par une combinaison d'événements impliquant l'action du vecteur sur des oncogènes endogènes et l'accumulation de mutations supplémentaires dans le même clone. Cette complication a été observée chez des patients présentant une immunodéficience combinée sévère traitées avec des CSH modifiées avec des vecteurs

rétroviraux comprenant des LTR, qui sont des éléments génétiques comprenant un promoteur et un enhancer, qui sont actifs dans tous les types cellulaires. Les vecteurs de la globine, au contraire, sont spécifiques à la lignée érythroïde, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas transcrits dans les CSH elles-mêmes ou dans toutes les lignées hématopoïétiques autres que la lignée érythroïde (Chang, 2007). En outre, les vecteurs de globine s'activent fortement dans les cellules érythroïdes à un stade tardif peu de temps avant l'énucléation, un processus naturel dans la maturation des cellules érythroïdes qui empêche la transformation oncogénique et l'expansion clonale. Malgré ces caractéristiques avantageuses des vecteurs de globine, nous avons tout de même mené, dans le cadre de notre recherche, l'Investigational New Drug (IND) aux États-Unis (US) en application des règles de la Food and Drug Administration (FDA), l'évaluation d'une série extensive de sécurité de vecteurs TNS9-like et de vecteurs contrôles dans de grandes cohortes de souris thalassémiques (observations non publiées). Dans près de 300 souris receveuses, y compris les animaux bénéficiaires primaires et secondaires, suivis pendant une moyenne de 12 et 20 mois, respectivement, on n'a pas observé un seul cas de leucémie. Bien que ces résultats ne puissent pas garantir la sécurité de ces vecteurs, les données de sécurité sont de loin supérieures à celles obtenues avec des vecteurs codant pour des LTR et sont encourageantes autant qu'elles le peuvent. Du fait des données d'efficacité et de sécurité ci-dessus, la FDA nous a accordé en 2012 la première approbation aux États-Unis pour un essai clinique évaluant le transfert de gène de globine chez les patients thalassémiques. Cette approbation a ouvert la voie à d'autres groupes pour obtenir l'approbation de la FDA pour l'études du transfert de gènes de la globine pour le traitement de la bêta-thalassémie et de la drépanocytose.

Premières étapes cliniques

De multiples études dans plusieurs modèles animaux ont établi que la correction de l'anémie et des dommages secondaires aux organes due à l'accumulation de fer est faisable en utilisant des vecteurs lentiviraux codant un gène régulé de bêta globine humaine ou de bêta-globine-like. Ces résultats majeurs sont fortement en faveur de l'idée de transférer un gène de globine humaine dans des CSH autologues comme une alternative rationnelle à la transplantation à haut risque non géno—identique ou mismatch chez les patients souffrant de bêta-thalassémie majeures. Avant de procéder à des études cliniques, nous avons décidé de commencer par évaluer l'innocuité et la faisabilité du recueil de CSH des patients atteints de thalassémie, et, d'utiliser ces cellules CD34 + de patients thalassémiques pour optimiser le transfert du gène de globine selon des conditions actuelles de «Bonnes Pratiques de Fabrication" (BPF). L'exécution d'un transfert de gène à des CSH de patients, suivant des conditions rigoureuses approuvés par la FDA, dans une installation construite à cet effet (que nous avons construites et validées au MSKCC), est essentiel pour mettre en œuvre correctement cette thérapie

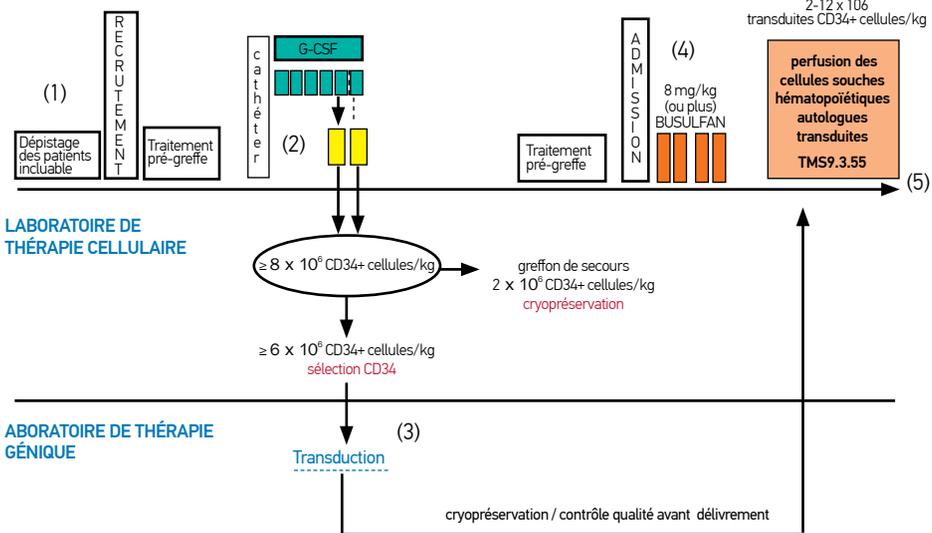
Nous avons mené un essai pilote pour étudier l'innocuité et l'efficacité de la mobilisation des CSH CD34 + chez des adultes souffrant d'une bêta-thalassémie majeure. Un objectif secondaire de cette étude clinique était d'évaluer si ces CSH CD34 + pourraient être transduites dans des conditions BPF (ou cGMP « current Good Manufacturing Practice) et à des niveaux suffisants pour procéder à un essai clinique thérapeutique, en utilisant le vecteur lentiviral TNS9.3.55. Les cinq patients inclus ont bien toléré le G-CSF avec des effets secondaires minimes, confirmant des études antérieures de mobilisation de sujets thalassémiques en pédiatrie (Li et al., 1999) et chez l'adulte (Yannaki et al. 2012). Toutes les collections de cellules CD34 + ont atteint la dose cible minimum de 8×10^6 cellules CD34 + / kg après cytophèreses à J5 et J6. En utilisant des stocks du vecteur lentiviral de grade clinique TNS9.3.55, nous avons démontré le transfert de gènes avec des VCN (vector copy number ou nombre de copie de vecteur par cellule) évaluée entre 0,2 à 1,5 dans des cellules CD34+ de patients dans nos études d'optimisation, avec une moyenne de 0,55 en trois validations effectuées sous des conditions cGMP correspondant à une excellente gamme pour la transduction. Les cellules CD34 + transduites ont maintenu leur potentiel de greffe des souris NOD / SCID- γ c null, et une VCN stable à 6 mois après la transplantation (Boulad 2014). Cette procédure validée pour la collecte de cellules souches et la transduction du gène de globine a été approuvé dans le cadre de notre demande d'IND et est maintenant mise en œuvre

dans le premier essai américain pour évaluer le transfert de gènes de globine chez les patients souffrant de maladies héréditaires de l'hémoglobine graves (NCT01639690 au clinicaltrials.gov). Notre analyse bénéfique / risque a été soutenue par le Recombinant DNA Advisory Committee, qui a examiné en détail notre proposition d'essai et a voté à l'unanimité en faveur (Minutes de la réunion RAC - évaluation de la technologie biomédicale au NIH 2006).

Cet essai clinique, qui a ouvert fin 2012, recrute des sujets adultes atteints de bêta-thalassémie majeure transfusion-dépendants et qui n'ont pas un donneur HLA compatible. Le traitement est basé sur l'administration de cellules hématopoïétiques CD34 + autologues transduites avec le vecteur TNS9.3.55, qui est un vecteur lentiviral codant pour le gène normal de la β -globine humaine. Les cellules sont transduites ex vivo, congelées, testées pour l'efficacité de la transduction, la stérilité et d'autres critères de qualités, et perfusées au donneur après un conditionnement d'intensité réduite (Figure 3). Le but ultime est de restaurer la capacité du sujet de produire des globules rouges ayant une teneur accrue d'hémoglobine adulte normale et d'atteindre l'indépendance transfusionnelle. Au minimum l'obtention d'une nette diminution des besoins transfusionnels représenterait déjà un progrès significatif.

Figure 3. Schéma de l'essai clinique de New York. L'essai se déroule selon les cinq étapes clés suivantes: (1) examen de l'admissibilité et du consentement éclairé; (2) mobilisation de cellules CD34 + et recueil; (3) transfert du gène globine et l'évaluation de la biosécurité; (4) Conditionnement DNA et perfusion des cellules CD34+ transduites; (5) la surveillance post-greffe.

PATIENT- CENTRE DE SOINS CLINIQUES



Les points de sécurité finaux et essentiels de cette étude et d'autres essais sont d'évaluer l'innocuité et la tolérance des cellules CD34 + autologues qui ont été transduites avec le TNS9.3.55 (tableau 1). Ces contrôles sont finalisés en mesurant avec soin le niveau de CSH greffées, qui se reflète dans la VCN des cellules du sang et la multiplicité des cellules souches hématopoïétiques qui contribuent à la formation des cellules du sang à différents points dans le temps. Celle-ci est évaluée par l'analyse à haut débit des sites d'intégration du vecteur. Ce dernier fournit des informations importantes sur l'émergence possible d'expansion clonale, qui reflète l'expansion massive d'une seule cellule et peut être un prélude à la transformation leucémique. Un tel événement a été observé chez un patient thalassémique traité avec le vecteur de globine $\beta 87$ à l'hôpital Necker à Paris en France. Dans ce cas, une seule cellule clonale de progéniteurs portant le vecteur de la $\beta 87$ intégré dans un

gène endogène appelé HMGA2, fourni la plus grande fraction des cellules myéloïde et érythroïdes génétiquement modifiées (Cavazzana-Calvo, 2010). L'expansion de ces cellules contribuent à environ un tiers de l'hémoglobine totale une année après la thérapie génique, avec un autre tiers provenant de l'hémoglobine F induites après la transplantation et le dernier tiers correspondant à la propre hémoglobine E du patient. Au total, ces trois sources d'hémoglobine ajoutées, on obtient jusqu'à 9 -10 g / dl. Cela a permis d'obtenir une indépendance du patient vis-à-vis de la transfusion. Un résultat positif qui, compte tenu du faible niveau de transfert du gène, ne serait pas arrivé sans l'émergence inattendue d'un clone majoritaire. Heureusement, cette expansion clonale n'a pas progressé en transformation leucémique et le patient reste en bonne santé 5 ans après sa greffe. L'utilisation de ce vecteur a maintenant été arrêté.

Tableau 1. Points clés du transfert de gène de globine et d'autres essais cliniques à base de cellules souches modifiées.

EFFICACITES ATTENDUES	Présence du transgène dans plus de 10% des cellules myéloïdes sanguines
	Reconstitution hématopoïétique polyclonale
	Indépendance transfusionnelle
	Bénéfices à long terme,
PREOCCUPATIONS DE SECURITE	Toxicité du conditionnement (mucite, neutropénie, saignement, amenorrhée)
	Réponse immunitaire contre les composants du vecteur
	Recombinaison restaurant le potentiel de réplication au lentivirus
	Expansion clonale, pouvant précéder une transformation leucémique

Au-delà de l'efficacité et de la sécurité de la structure intrinsèque du vecteur lui-même, la réponse thérapeutique est largement déterminée par trois paramètres clés: la dose de cellules CD34+, le niveau de transduction du gène de globine dans les cellules CD34 greffées, et le régime de conditionnement chimiothérapique administré au patient. Au minimum, une chimiothérapie cytotoxique est nécessaire pour favoriser la prise de greffe de cellules CD34+. Une question clé est de savoir si une dose myéloablatrice, est nécessaire, ou si un conditionnement à intensité réduite, associé à une toxicité moindre et une récupération hématopoïétique plus rapide, est suffisante. Le protocole réalisé à Paris a utilisé le premier; l'étude TNS9.3.55 à New York évalue le dernier. Il y a un large consensus que le régime de conditionnement non myéloablatif aurait de nombreux avantages, y compris une toxicité réduite, la récupération hématopoïétique rapide et hospitalisation raccourcie, mais il peut ne pas être suffisant pour assurer la prise de greffe optimale. Des études approfondies seront nécessaires pour déterminer si un conditionnement plus « léger » permettra une prise de greffe thérapeutique chez les patients thalassémiques.

Conclusion et recommandations

Transfert de gène de globine dans les cellules CD34+ autologues commence à être évalué chez les patients thalassémiques. L'étude $\beta 87$ a débuté la première fois en 2008, mais, en raison du transfert de faible efficacité du gène, vecteur d'instabilité génomique et la survenue d'une expansion clonale, l'évaluation clinique de ce vecteur a été arrêtée. Grâce à l'aboutissement de

travaux supplémentaires pour optimiser le recueil des cellules CD34 +, améliorer la production de vecteurs et augmenter l'efficacité de transfert de gène dans les cellules CD34 + de patients thalassémiques, nous avons présenté notre premier protocole à la FDA américaine, qui nous a donné l'accord d'évaluer le vecteur TNS9.3.55 en 2012. Selon recommandations de la FDA, l'étude en cours est réservée aux adultes; les patients pédiatriques seront inclus à une date ultérieure, après avoir examiné les données d'innocuité et d'efficacité obtenues chez les adultes. L'essai de MSKCC fonctionne comme un consortium international, comprenant (mais sans s'y limiter) les centres collaborateurs en Italie, la Grèce, le Liban et la Thaïlande (Sadelain 2010). D'autres études basées sur le transfert de gènes de globine sont censées commencer à traiter les patients en 2014 ou plus tard aux États-Unis et en France (Genetix Pharmaceuticals, maintenant Blue Bird Bio, avec une optimisation du vecteur $\beta 87$), à Milan, Italie (MolMed), Cincinnati, États-Unis (Children's Hospital), Memphis, États-Unis (Saint Jude Hospital) et Los Angeles (UCLA). Les 5 prochaines années sont sur le point de déterminer l'innocuité, l'efficacité et le potentiel ultime de cette thérapeutique. Il est encourageant de constater que des vecteurs simples, qui ne nécessitent pas une expression régulée ou très importante du transgène, ont montré des résultats cliniques prometteurs dans certains syndromes d'immunodéficience (Boztug 2010, Aiuti 2009, Hacein-Bey-Abina 2002, Cavazzana-Calvo, 2000) et troubles métaboliques (Biffi 2013, Cartier 2009). Cependant, le défi est plus grand dans la thalassémie, comme dans la drépanocytose, où des vecteurs complexes avec des titres plus faibles sont évalués chez des patients adultes plutôt que des patients pédiatriques traités pour ces autres maladies.



Figure 4. Historique de l'évolution de la Thérapie génique dans les hémoglobinopathies. La preuve de concept a été apporté par les résultats rapportés par May et al en 2000, qui a démontré la faisabilité et l'efficacité du transfert du gène de globine dans un modèle de souris de bêta-thalassémiques. Six patients ont été traités avant 2013, trois à Paris (France), à l' Hôpital Necker et trois à New York (USA), au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

En même temps, de nouvelles technologies sont en train d'apparaître, qui se fonderont et prolongera l'expérience des transfert de gène de globine. Le transfert de gène par un intermédiaire rétroviral dans les cellules souches de moelle osseuse ou périphériques après mobilisation, ou le sang du cordon ombilical, est efficace, mais soumis aux aléas d'intégration vectorielle semi-aléatoire. L'inclusion d'éléments génétiques avec le blocage d'enhancer et l'activité de barrière de chromatine peut améliorer l'efficacité et la sécurité de vecteurs actuels (Emmery 2011).

Une alternative au transfert de gène de globine est de déréguler le gène de gamma-globin en visant le facteur de transcription BCL11A (Uda 2008). Cette approche n'exigerait pas une forte expression de transgène, mais son efficacité, seule, n'est pas prouvée. L'incapacité de faire proliférer des HSCs primaires disponible en nombres limités écarte la possibilité de dépistage des sites d'insertion du vecteur avant la perfusion de ces cellules thérapeutiques.

Deux approches alternatives apparaissent pour contourner cette limitation (Riviere 2012). L'une est de cibler la livraison des gènes de globine, en utilisant des nuclease pour augmenter l'efficacité de livraison des gènes (Li 2013) - qui, cependant, reste à un stade infraclinique jusqu'à présent. Cette approche peut être utilisée pour la réparation de gène ou pour l'ajout de gène

à un site prédéterminé, qui serait un port d'attache génomique idéal, sûr et validé (Sadelain 2012). L'autre est d'exploiter le potentiel de prolifération des cellules souches pluripotentes, desquelles peuvent être tirées les cellules souches hématopoïétiques en principe - bien que ce but reste illusoire actuellement. Bien que ces nouvelles approches soient encore incertaines actuellement, il est réconfortant que de nouvelles options soient développées pour traiter les bêta-thalassémies, le transfert de gène de globine par vecteur

References

- Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 2009;360:447-58.
- Bank A, Dorazio R and Leboulch P. A phase I/II clinical trial of beta-globin gene therapy for beta-thalassaemia. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:308-16.
- Biffi A, Montini E, Lorioli L, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* 2013;341:1233-158.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187-93.
- Boulad F, Wang X, Qu J, et al. Safe mobilization of CD34+ cells in adults with beta-thalassaemia and validation of effective globin gene transfer for clinical investigation. *Blood* 2014; 123:1483-6.
- Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 2009;326: 818-23.
- Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000;288:669-72.
- Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia. *Nature* 2010;467:318-22.
- Chang AH and Sadelain M. The genetic engineering of hematopoietic stem cells: the rise of lentiviral vectors, the conundrum of the Itr, and the promise of lineage-restricted vectors. *Mol Ther* 2007;15:445-56.
- Emery DW. The use of chromatin insulators to improve the expression and safety of integrating gene transfer vectors. *Hum Gene Ther* 2011;22:761-74.
- Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N Engl J Med* 2002;346:1185-93.
- Li K, Wong A, Li CD, et al. Granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood stem cells in beta-thalassaemia patients: kinetics of mobilization and composition of apheresis product. *Exp Hematol* 1999;27:526-32.
- Li L, Krymskaya L, Wang J, et al. Genomic editing of the HIV-1 coreceptor CCR5 in adult hematopoietic stem and progenitor cells using zinc finger nucleases. *Mol Ther* 2013;21: 1259-69.
- Mancuso A., Sciarino E, Renda MC, et al. A prospective study of hepatocellular carcinoma incidence in thalassaemia. *Haemoglobin* 2006;30:119-24.
- May C, Rivella S, Callegari J, et al. Therapeutic haemoglobin synthesis in beta-thalassaemic mice expressing lentivirus-encoded human beta-globin. *Nature* 2000;406:82-6.
- May C, Rivella S, Chadburn A et al. Successful treatment of murine beta-thalassaemia intermedia by transfer of the human beta-globin gene. *Blood* 2002;99:1902-8.
- Persons DA and Tisdale JF. Gene therapy for the haemoglobin disorders. *Semin Hematol* 2004;41:279-86.
- Rivella S, May C, Chadburn A, et al. A novel murine model of Cooley anaemia and its rescue by lentiviral-mediated human beta-globin gene transfer. *Blood* 2003;101:2932-9.
- Riviere I, Dunbar CE and Sadelain M. Hematopoietic stem cell engineering at a crossroads. *Blood* 2012;119:1107-16.
- Sadelain M. Recent advances in globin gene transfer for the treatment of beta-thalassaemia and sickle cell anaemia. *Curr Opin Hematol* 2006;13:142-8.
- Sadelain M, Boulad F, Galanello R, et al. Therapeutic options for patients with severe beta-thalassaemia: the need for globin gene therapy. *Hum Gene Ther* 2007;18:1-9.
- Sadelain M, Boulad F, Lisowski L, et al. Stem cell engineering for the treatment of severe haemoglobinopathies. *Curr Mol Med* 2008;8:690-697.
- Sadelain M, Riviere I, Wang X et al. Strategy for a multicenter phase I clinical trial to evaluate globin gene transfer in beta-thalassaemia. *Ann NY Acad Sci* 2010;1202:52-8.
- Sadelain M, Papapetrou EP and Bushman FD. Safe harbours for the integration of new DNA in the human genome. *Nat Rev Cancer* 2012;12:51-8.
- Telfer PT, Warburton F, Christou S, et al. Improved survival in thalassaemia major patients on switching from desferrioxamine to combined chelation therapy with desferrioxamine and deferiprone. *Haematologica* 2009;94:1777-8.

Uda M, Galanello R, Sanna S, et al. Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal haemoglobin and amelioration of the phenotype of beta-thalassaemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:1620-5.

Yannaki E, Papayannopoulou T, Jonlin E, et al. Hematopoietic stem cell mobilization for gene therapy of adult patients with severe beta-thalassaemia: results of clinical trials using G-CSF or plerixafor in splenectomized and nonsplenectomized subjects. *Mol Ther* 2012;20:230-38.

'Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) meeting minutes. Biomedical Technology Assessment at the U.S. Department of Health and Human Services. 2006. Can be accessed at: http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/RAC_minutes_06-07.pdf

15

SUPPORT PSYCHOLOGIQUE

Auteurs Robert C. Yamashita, L. Lauren Mednick and Dru Haines

Revu par John Porter

Traduction Marianne Delville

Traduit par Jean-Antoine Ribeil

Le besoin d'une continuité entre la prise en charge médicale et le support psychologique est largement accepté dans la prise en charge des pathologies chroniques (Falvo 2014, Lubkin 2014). En effet les problèmes psychologiques ont un impact négatif sur l'adhésion thérapeutique dans la thalassémie majeure (Porter 2011, Evangelini 2010, Panitz 1999, Beratis 1989). Ce chapitre a pour objectifs (1) une revue des données publiées sur le plan social et les problèmes de comportements dans la thalassémie et (2) positionner les interventions sociales et psychologiques déjà mise en place pour des problèmes similaires dans d'autres pathologies. Cependant, il y a étonnement peu de données publiées sur les interventions de support psychologique dans la thalassémie. Une revue Cochrane de 2001 sur les thérapeutiques psychologiques dans la thalassémie (Anie 2001) établi une mise à jour en 2001 et conclut à l'absence d'études randomisées contrôlées sur les thérapeutiques psychologiques et qu'aucune étude avec une quasi-randomisation n'a été retrouvées. Ceci est particulièrement troublant car de nombreuses observations dans les 25 dernières années soulignent que le comportement dans l'observance en particulier du traitement chélateur du fer est un paramètre significatif sur le pronostic à long-terme (Efthimiadis 2006, Borgna-Pignatti, 2004, Porter 2002, Modell 2000, Olivieri, 1994).

Le défi du support psychologique : que nous dit la littérature ?

Le défi du support psychologique dans la thalassémie n'est pas une question rhétorique. Il inclut une série de réponses définies à différents problèmes révélés dans la thalassémie depuis les 30 dernières années. Ceci est illustré par la simple recherche de titre et abstract sur Pubmed sur le support psychologique et la thalassémie. Le premier des 11 rapports (incluant la revue Cochrane) identifie la prise en charge des troubles psychologiques comme un besoin dès 1985 pour la prise en charge de patients pédiatriques en Italie (Colombino 1985). Cependant, une décennie s'écoule avant la deuxième publication sur l'impact des problèmes psychologique sur l'adhésion au traitement chélateur, et ce malgré la mise en place de service de soins de support psychologique (Politis 1998). Ceci a été à nouveau constaté chez les patients adultes en 2003 (Galanello 2003) et sur une étude de survie de patients (Vardaki 2004). Un petit groupe d'études ont analysé la « charge psychologique » dans différents groupes de patients pédiatriques et de soignants (Prasosmuk 2007, Aydinok, 2005), d'adolescents (Roy 2007) et d'adultes (Mednick, 2010, Gharaibeh 2009). Une seule étude interventionnelle non randomisée publiée en 2009 a évalué la thérapie cognitive et comportementale familiale pour optimiser l'adhésion thérapeutique à la chélation (Mazzone 2009). Ces résultats suggèrent une grande diversité dans les approches de soins de support pour prendre en charge le développement des patients et leur survie à long terme associée à l'adhésion au traitement chélateur.

Ces résultats suggèrent que le « support psychologique » est une réponse à un besoin clinique qui nécessite une spécification. Pour mettre en place une compréhension des éléments clés à la mise en place d'un support psychologique dans la thalassémie, nous avons réalisé une revue analytique des 371 articles identifiés par les recherches de publication dans le domaine "behavioral and social science research" (BSSR) (**Figure 1**). La lecture des textes complets a

permis de déterminer que 9% (35) des articles étaient spécifiques de la BSSR ou des narrations personnelles. 11% (39) ont ciblé des problèmes cliniques impliquant une question associée à la BSSR (grossesse nécessitant des soins de support) et n'ont pas associé la compréhension des soins de supports. Les articles restant ont compris les domaines cliniques suivants:

- Dépistage anténatal (30% des articles) : Ces articles ont décrit une réponse bien organisée aux problèmes liés à l'introduction d'un dépistage anténatal dans une population à risque. Ils illustrent la complexité de la création d'une solution complète associant un support gouvernemental, une législation, l'éducation de la population et l'interaction avec le patient. Ces rapports ont tendance à être la célébration a posteriori des résultats de la mise en place d'un processus ardu (**Grade TIF: D**). Les efforts pour dupliquer ces succès ont généré des articles qui identifient les risques spécifiques associés à la diversité des communautés en particulier chez les migrants. Ces articles ont permis d'identifier les défis que représentent l'implémentation en pratique des ces stratégies interventionnelles (**Grade TIF : C**). Les expériences de dépistage anténatal ayant abouti à la réussite de la mise en place d'une stratégie sont de petite taille et concernent des environnements homogènes. Les défis de la mise en place d'interventions cliniques dans des populations complexes n'ont pas été totalement appréhendés. Un petit nombre d'articles ont posés les éléments de cette complexité environnementale (Vichinsky 2005) en regardant l'impact économique de la chélation du fer (Payne, 2007; Riewpaiboon 2010), la sensibilisation clinique des communautés de patients affectés (Choy 2000) et les besoins spécifiques associés aux différences culturelles (Banerjee 2011) (**Grade TIF : C**).
- Le traitement chélateur du fer (10% des articles) : le plupart de ces investigations évaluent soit l'adhésion (Matsui 1994) soit le vécu des patients traités (Porter 2012, Taher 2010, Payne 2007) (**Grade TIF : B**). Plus de la moitié de ces publications datent des dix dernières années après l'introduction des nouveaux chélateurs oraux et reposent sur une base scientifique d'évaluation du devenir médical des patients comme premier élément de la compréhension des pratiques de chélation des patients (Porter 2012, Porter 2011, Sobota 2011, Evangeli 2010, Mednick 2010). Ces rapports ont une excellente base scientifique (**Grade TIF : A**), car ils ont été associés à d'autres investigations cliniques. Leur objectif n'a pas été de résoudre les problèmes comportementaux ou sociaux.
- Problèmes psychologiques (14% des articles) : Le reconnaissance de la susceptibilité des patients thalassémiques aux pathologies psychiatriques semblent être reconnue largement à travers le monde (Cakaloz 2009, Saini 2007, Shaligram 2007a, Shaligram 2007b, Aydinok 2005, Pradhan 2003, Sadowski 2002). Ces articles étudient les problèmes psychologiques dans le contexte de l'adhésion thérapeutique avec l'hypothèse implicite que les problèmes d'adhésion thérapeutique sont la conséquence de troubles psychologiques ou cognitifs. Les premiers rapports sont plutôt de simples études cliniques descriptives (**Grade TIF: C**). Des études plus récentes ont déplacé les investigations vers la recherche de troubles cognitifs (Duman 2011, Zafeiriou, 2006, Armstrong 2005, Monastero 2000) (**TIF grade: B**). Angastiniotis souligne le fait que les problèmes associés aux troubles psychologiques dans la thalassémie pourraient être corrélés au niveau et aux types de services de support mis à disposition (Angastiniotis 2002) et pas seulement un problème de construction psychologique du patient.
- Support social (20% des articles) : Ces études évaluent le niveau de besoin des patients et de leur famille. L'effort pour évaluer scientifiquement ces besoins a été initié le travail de Ratip pour développer un estimateur standardisé spécifique de la pathologie (Canastan, 2003, Ratip 1996, Ratip 1995) et a continué avec d'autres études (Tsiantis 1996, Zani 1995). Ce domaine semble être celui dans lequel on trouve les plus d'études internationales dont la cible est la modification des pratiques institutionnelles (Marovic

2008), la mise en place de thérapie de groupe (Marovic 2008, Yamashita 1998), de thérapie familiale (Mazzone, 2009) et de formations sur la chélation (Treadwell 2001). Alors que ces rapports suggèrent un certain succès, ils manquent d'une évaluation analytique robuste (Grade TIF : C).

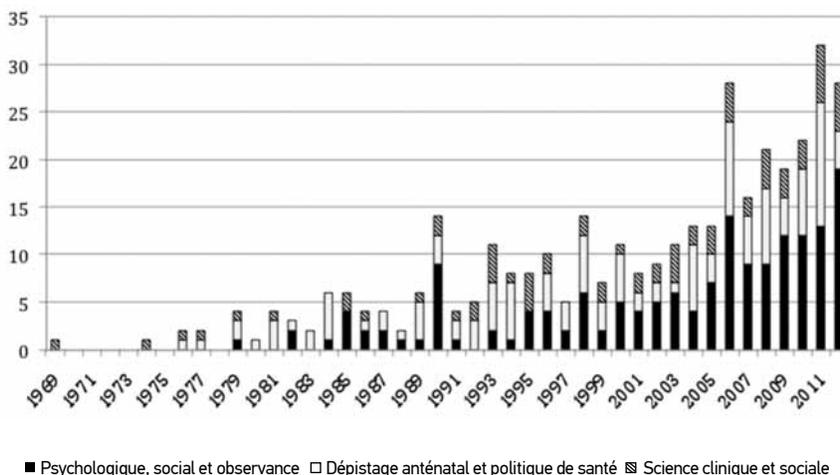


Figure 1. 1979-2012 : Articles dans le domaine BSSR sur les aspects psychologiques associés à la thalassémie, classés par sous-types. Une base de donnée analytique des références disponibles a été construite à partir de plusieurs bases de données : PubMed, biological abstracts, psycINFO, CINHAL, sociological abstracts, social services et JSTOR. Cette recherche a été menée en utilisant un certain nombre de termes tronqués (psych*, soc*, quality of life) et des questions pertinentes (counsel*, compl*, adher*, econ*, etc.). Une lecture des abstracts pour évaluer la pertinence des articles sélectionnés a été réalisée car beaucoup d'articles cliniques citent une terminologie BSSR en conclusion (l'évolution clinique modifie la qualité de vie) et n'ont pas été utilisés de façon substantielle pendant l'étude.

La revue de l'ensemble de ces publications suggère que les patients thalassémiques et leurs soignants sont confrontés à de divers défis psychologiques et sociaux impactant le fonctionnement émotionnel et augmentant potentiellement la vulnérabilité aux symptômes psychiatriques comme la dépression et l'anxiété (Duman 2011, Gharaibeh 2009, Marovic 2008, Prasomsuk 2007, Roy 2007, Zafeiriou 2006, Aydinok 2005, Vardaki 2004, Galanello 2003, Angastiniotis 2002, Politis 1998, Ratip 1996, Ratip 1995). Le terme de support psychologique fait référence à une variété de réponses organisationnelles aux besoins cliniques et non à une stratégie interventionnelle cohérente. Ainsi, il n'y a pas d'essai institutionnel bien conduit avec l'objectif de pourvoir un support psychologique afin d'améliorer le bien être des patients et de leur famille (TIF Grade: F). Le peu d'études interventionnelles sont de petite taille et sont des études descriptives de la réponse clinique (TIF Grade: C). Elles manquent de rigueur analytique car les outils standardisés d'analyse comportementale et de recherche en science sociale n'ont pas été utilisés. Des rapports plus récents ont démontré une volonté de développer une méthodologie rigoureuse et scientifique pour l'analyse du devenir des patients sous traitement chélateur du fer (Haines 2013, Porter 2012, Trachtenberg 2012a, Trachtenberg 2012b, Porter 2011, Sobota, 2011, Trachtenberg 2011, Evangeli 2010). La plupart ont été conçus pour renseigner une réponse clinique à un problème clinique sous-jacent. Ces efforts devraient poser les bases des fondations analytiques des études à venir sur le support psychologique.

En attendant, nous pouvons seulement offrir des recommandations sur le support psychologiques basées sur les meilleures pratiques existantes et sur les travaux effectués dans d'autres pathologies.

Considérations pratiques

Les recommandations de standardisations des soins de support psychologiques nécessitent un modèle d'organisation pratique. Comme les défis spécifiques associés à la thalassémie diffèrent au cours du développement, un modèle du parcours clinique qui commence par poser les bases fonctionnelles définissant l'expérience du patient et de sa famille est une aide précieuse (diagnostic-traitement). Il existe deux facteurs modifiant l'expérience clinique. Premièrement, la thalassémie est une pathologie chronique diagnostiquée peu de temps après la naissance, le développement naturel de l'enfant vers l'âge l'adulte définit la façon dont le patient apprend à vivre avec sa pathologie. Dans les premier temps, le patient est dépendant des adultes accompagnants et au fil du développement, le patient doit réussir à se prendre en charge lui même. Le deuxième point est l'organisation institutionnelle des soins cliniques. Les soins en pédiatrie sont basés sur l'interaction avec le patient et sa famille, en médecine adulte, sur le patient seul. Cette situation rend complexe la mise en place de recommandations sur les soins de support. Tout le long du parcours de soin (diagnostic, début des transfusions, initiation de la chélation, transition à l'âge adulte), les patients et leur famille sont potentiellement plus vulnérables aux séquelles psychologiques associées à la prise en charge de la pathologie et des défis de développement sont fréquents durant ces périodes. Notre modèle de parcours de soin de la thalassémie est illustré par la **figure 2**.

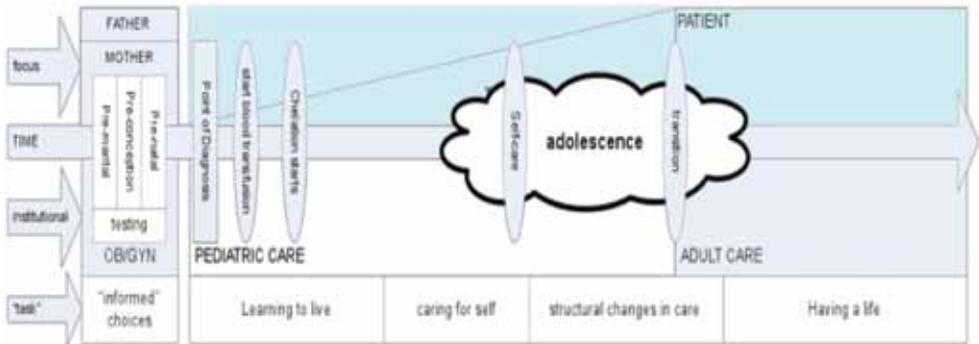


Figure 2. Diagramme du parcours de soin.

Des études systématiques étudiant les modalités de différentes interventions en vue d'aider les patients et leur famille à surmonter efficacement les défis particuliers de chaque étape sont nécessaires. Elles doivent évaluer comment le vécu familial précoce en « amont » peut impacter l'adhésion du patient aux modalités thérapeutiques et la survie à long terme en « aval ». Comme la plupart des études existantes sont des études descriptives, les recommandations suivantes reposent largement sur notre expérience clinique ou les données obtenues concernant d'autres pathologies chroniques.

Au diagnostic

Les parents vont passer au travers d'une série de réaction après le diagnostic d'un syndrome thalassémique chez leur enfant (choc, déni, tristesse/colère, adaptation, réorganisation) (Drotar, 1975). Une des premières préoccupations est l'obtention d'informations fiables (Starke, 2002). L'apprentissage des tâches additionnelles à mettre en place pour la prise en charge d'un enfant

thalassémique peut dépasser le parent et induire une détresse psychologique (Politis, 1998; Galanello, 2003; Yamashita, 1998). Il est important de souligner que si les parents se sentent dépassés par la prise en charge de leur enfant, la mise en place d'une prise en charge efficace est compromise (Otsuki, 2010). Afin de minimiser cette impression, le support psychologique des parents au moment du diagnostic devrait inclure:

- La mise à disposition des informations nécessaires sur la thalassémie. Les informations seront répétées plusieurs fois pour s'assurer de leurs bonnes compréhensions.
- La possibilité de poser des questions et de partager les inquiétudes.
- L'occasion de rencontrer les parents d'enfants thalassémiques plus âgés, permettant d'améliorer le support social et la confiance tout en diminuant les sentiments d'impuissance et de désespoir.
- L'accès à des psychologues cliniques afin de permettre l'exploration et la gestion de leur sentiment de perte de façon constructive.

Ceci est particulièrement important pour aider les parents à accepter et apprendre à surmonter efficacement la pathologie chronique de leur enfant dès les stades les plus précoces. En effet, le comportement des parents et leur attitude le long du développement va poser les fondations de la prise en charge de la pathologie par l'enfant. Les parents qui font preuve d'une prise gestion saine et comprennent que si le patient est bien suivi et présente une bonne adhésion à son traitement il peut mener une vie réussie (Pakbaz 2010) vont aider leur enfant à apprendre à considérer la thalassémie comme un fragment de leur vie plus que comme une définition. Le fait de présenter à la famille une autre famille ayant géré de façon appropriée le diagnostic de la thalassémie chez leur enfant est une expérience potentiellement utile aux parents d'un jeune enfant.

Début des transfusions

La meilleure façon de mettre en place un support psychologique pour aider un jeune enfant à surmonter efficacement des procédures médicales invasives ont largement été étudiées (Edwards 2010, Thompson 2009, Brown 2007, Hayman 2002, Brown, 1999, Hymovich, 1992). Il est essentiel d'aider les parents et les enfants dès que leur développement le permet à s'engager dans des stratégies de prise en charge car le vécu d'une détresse durant la procédure médicale est prédictif d'une détresse lors des procédures à venir (Frank 1995).

Le début du traitement ayant lieu dès le plus jeune âge, les enfants cherchent chez leur parents des signes sur la façon dont ils devront réagir lors de nouvelle situation génératrice d'anxiété. Dans une étude, le comportement des parents durant les procédures invasives a permis d'expliquer 53% de la variance dans les comportement de détresse des enfants (Frank 1995). Le fait de fournir des informations sur la procédure à venir et de donner un rôle au parent (par exemple distraire l'enfant) permettrait de réduire l'anxiété parentale et ainsi aurait un impact positif sur l'enfant. Cependant si les parents ne sont pas capables de rester calme devant leur enfant lors d'une procédure telle une transfusions de culots globulaires, il est utile que le clinicien donne au parent la « permission » de quitter la chambre et d'envisager l'aide d'un autre soutien adulte.

Des stratégies spécifiques directement dirigées vers l'enfant ont été particulièrement utile pour aider les enfants à gérer efficacement les procédures invasives. Dans une méta-analyse des interventions psychologiques de la détresse liée aux procédures impliquant des aiguilles chez les enfants et les adolescents, la distraction a été démontrée comme étant l'une des stratégies les plus efficaces (Uman 2008). En effet, une étude récente a montré que le fait de faire des bulles pendant une injection réduisant l'anxiété (Bagherain 2012). Il est important de noter que

la méthode de distraction employée devra être adaptée aux centres d'intérêts de l'enfant, à son âge et à son développement psychomoteur. Il est particulièrement utile d'encourager les parents qui ont tendance à mettre en place des procédures de réassurance excessive de se concentrer plutôt sur la distraction de l'enfant, car la réassurance a souvent tendance à majorer la peur et la détresse (Manimala 2000) en recentrant l'attention de l'enfant sur les aspects inquiétant et douloureux de l'intervention.

Lorsque l'enfant grandit, il peut être demandeur de plus d'informations sur les transfusions et les autres procédures médicales (comme l'IRM). Favoriser la confiance, réduire les incertitudes, corriger les idées fausses, développer leur confiance en leur capacité à gérer la procédure et la réduction du stress font partie des procédures potentiellement utiles pour fournir des informations avancées à une enfant (Jaaniste 2007; Jipson 2007). Les informations pré-procédure efficaces devraient inclure:

- Une explication orale adaptée au développement de l'enfant de ce qu'il voit, entend, sent et ressent durant, avant et après la procédure.
- Des informations minimalement menaçantes mais exactes car un enfant qui reçoit des informations qui ne se sont pas vérifiées au final (par exemple, « tu ne sentiras rien ») mais qui est en fait susceptible de ressentir de la douleur) est plus à risque de développer une perte de confiance dans la relation avec ses parents et/ou l'équipe médicale, ayant potentiellement un impact négatif sur la relation future.
- L'utilisation de supports visuels (livres, images, modélisations, vidéos...).
- Si possible, le jeu peut aider un jeune enfant à comprendre sa prise en charge thérapeutique.
- Un temps pour que l'enfant puisse poser des questions.

Initiation du traitement chélateur

Les parents ont besoin de recevoir un soutien et d'être guidé dans le choix du meilleur traitement chélateur pour leur enfant. Par exemple, les chélateurs oraux sont associés à moins de détresse et une meilleure qualité de vie chez les patients plus âgés, mais du fait des caractéristiques de développement spécifiques des très jeunes enfants (préférence alimentaire transitoire, comportement opposant, non prédictibilité), ceci n'est pas systématiquement vrai chez certains enfants de ce groupe d'âge (Fiese 2005). Les parents de très jeunes enfants doivent être encouragés à choisir avec précaution les options de chélation en fonction de leurs propres capacités et de celles de la personnalité de leur enfant.

Lors de la mise en place du traitement chélateur, les parents doivent être encouragés à développer des routines cohérentes autour de la prise du traitement. La mise en place de routines prédictibles autour du traitement médical de l'enfant fait en sorte que ces tâches fassent partie de la routine quotidienne, améliorant ainsi l'adhésion au traitement en minimisant plusieurs des problèmes associés à la difficulté d'adhérence thérapeutique (oubli, conflit autour de la prise du traitement...) (Fiese 2005, Rand 2005)

Les interventions autour du comportement qui incluent une surveillance rapprochée et un encouragement à atteindre les objectifs thérapeutiques ont montré leur succès dans l'amélioration de l'adhésion thérapeutique chez les patients thalassémiques (Koch 1993). L'utilisation d'incitations peut être particulièrement utile pour les patients pédiatriques qui n'ont pas encore compris la valeur intrinsèque de l'adhérence à un régime médical non désiré. Cela peut inclure des encouragements, des autocollants, de petits jouets ou d'autres incitations gagnées immédiatement ou à distance en récompense d'une bonne coopération au traitement chélateur quotidien. En associant une conséquence positive (autocollant, jouet...) à un stimuli désagréable (chélation), l'enfant met en place une association positive à l'événement

désagréable en augmentant la probabilité d'une bonne acceptation dans le futur.

A différents temps du parcours de soin, le patient peut avoir du mal sur la question de l'adhérence au traitement chélateur (Evangelini 2010). Dans cette situation, il est nécessaire de s'interroger sur les raisons de ces difficultés. Les interventions thérapeutiques qui ne prennent pas en compte les barrières spécifiques de l'individu à l'adhérence thérapeutique ont peu de chance de réussir (voir Table 1 pour les causes les plus fréquentes et les interventions conseillées). En général, les interventions efficaces visant à améliorer l'adhérence habituellement:

- Incorporent une ou plusieurs stratégies comportementales.
- Incluent les patients et leurs parents dans leur développement.
- Commencent là où le patient en est, modifiant graduellement l'objectif en visant des résultats optimaux.
- Nécessitent une réévaluation au cours du temps.

Table 1. Barrières les plus communes à l'adhésion thérapeutique et solutions suggérées.

BARRIERE	INTERVENTION
Mauvaise compréhension du régime thérapeutique ou de son importance	Assurer une éducation adaptée à l'âge
Oubli	Mettre en place des alarmes; utiliser des rappels visuels
Inconfort	Travailler avec l'équipe médicale pour changer le régime thérapeutique et l'intégrer au mieux au mode de vie du patient
Calendriers incohérents	Mettre en œuvre un système de rappel (par exemple, des alarmes); utiliser un tableau d'auto-surveillance pour documenter l'achèvement des tâches.
Effets secondaires du traitement	Trouver des moyens pour aider à minimiser ou à faire face aux effets secondaires
Durée du traitement	Aider le patient à trouver des activités à faire pendant le traitement
Schéma thérapeutique compliqué	Simplifier le régime (avec l'équipe médicale); créer un graphique d'auto-surveillance pour documenter l'achèvement de chaque tâche
Stigmatisation sociale	Engager le patient dans le traitement visant à améliorer son estime de soi; encourager le patient à rencontrer d'autres personnes avec des prescriptions médicales similaires
Mauvaise supervision	Accroître la participation et la surveillance des adultes
Croyances culturelles ou religieuses	Travailler avec la famille afin de comprendre leurs croyances et lorsque cela est possible d'adapter les traitements pour qu'ils correspondent à leurs valeurs

BARRIERE	INTERVENTION
Les maladies psychiatriques	Traiter la maladie psychiatrique sous-jacente
Psychopathologie de la famille	Travailler avec les aidants en vue de créer un environnement qui soit propice à encourager l'adhésion (par exemple, une diminution des conflits, amélioration de la communication)
Manque de soutien social	Aider le patient / la famille à trouver des ressources au sein de leur communauté; encourager le patient à rencontrer d'autres personnes avec des pathologies similaires

Les autres opportunités de soutien psychologique durant l'enfance

Comme les enfants thalassémiques manquent fréquemment l'école du fait des rendez-vous médicaux et des transfusions (Gharaibeh 2009), ce qui peut avoir un impact négatif sur leur scolarité (Thavorncharoensap 2010), les parents devraient être encouragés à informer l'école sur la pathologie de leur enfant et mettre en place des stratégies pour soutenir l'enfant lors des absences. De plus, les patients thalassémiques sont potentiellement vulnérables aux déficits cognitifs (Duman 2011, Nevruz 2007, Economou 2006, Zafeiriou 2006, Armstrong 2005, Lucke 2005, Zafeiriou 2004, Monastero 2000). Si les parents ou l'école ont des inquiétudes, il peut être utile de réaliser une évaluation neuropsychologique et le cas échéant fournir des recommandations qui pourront améliorer les capacités d'apprentissage.

Adolescence et transition vers l'autonomie de la prise en charge

L'adolescence est une période de la vie pendant laquelle l'adhésion à un traitement quotidien se réduit (Trachtenberg 2011). Le transfert de la responsabilité des parents vers l'adolescent a souvent lieu avant que le patient soit suffisamment émotionnellement mature, aboutissant à des défauts d'observance. Parce que les adolescents sont vulnérables, au fait que leurs décisions peuvent être guidées par leur désir d'autonomie et de liberté et leur besoin normatif, les parents doivent continuer à jouer un rôle actif dans la surveillance de l'autonomie thérapeutique. Le partage des responsabilités entre le patient et les parents, a montré quelle permettait l'amélioration de l'adhésion thérapeutique (Evangelini 2010, Treadwell 2001).

Aussi, pour éviter les conséquences néfastes d'un transfert trop rapide des responsabilités, la transition requiert:

- Une mise en place graduelle au cours du temps, commençant quand l'enfant est jeune (aider à rassembler le matériel) et augmenter leur implication avec leur maturité.
- Apprentissage chez les patients plus âgés comment prendre leur responsabilité dans des tâches souvent négligées comme la prise de rendez-vous médicaux ou les commandes de matériels.

Transition vers l'âge adulte

L'une des raisons pour laquelle l'adhésion thérapeutique est potentiellement au plus bas chez les jeunes adultes et probablement l'insuffisance d'encadrement psychosocial lors de la transition des unités de soins pédiatriques vers les structures de soins des adultes (Trachtenberg 2011). Souvent la transition est brutale laissant le patient non préparé à la médecine adulte (Bryant 2009). La discussion du transfert doit avoir lieu bien avant qu'il soit effectif et doit inclure une

discussion sur les préoccupations du patient et comment se préparer et gérer les changements inhérents au passage d'un service de pédiatrie à un service de médecine adulte. De plus, un plan transitionnel bien coordonné devrait être mis en place et inclure:

- L'opportunité d'orienter le patient vers un service de médecine adulte et l'ensemble du système de santé destiné aux patients.
- Des consultations communes avec des hématologues pédiatriques et adultes.

La prise en charge de la douleur chez les patients thalassémiques adultes est une préoccupation émergente en médecine (Haines 2013, Trachtenberg 2010). La présence de douleur chez les patients non-thalassémiques adultes est associée à un diminution de l'investissement social et l'augmentation du risque de dépression (Ozminkowski 2012, Garber 2010, Avlund 2007, Dunn 2004, Koenig, 1997, Burckhardt 1985). Les cliniciens devraient encourager les patients douloureux à mettre en place un certain nombre de stratégies cognitives et comportementales de gestion qui ont montré leur bénéfice pour la prise en charge de la douleur et de la détresse en apprenant comment réguler leur réponse émotionnelle et physique à la douleur (Shega 2012, Palermo 2010, Eccleston 2009). Une prise en charge efficace de la douleur inclut une combinaison de méthodes pharmacologiques et non pharmacologiques non limitées incluant:

- Une respiration abdominale profonde
- Une imagerie guidée
- Un relaxation musculaire progressive
- L'hypnose
- Le biofeedback.

Importance du support social au cours du développement

Comme le soutien social a montré son rôle dans le fonctionnement psychosocial des enfants et de leur famille (Lewandowski 2007), dès le plus jeune âge, les patients et leur famille pourraient bénéficier de:

- La décision de la façon de présenter le problème médical du patient à la famille et aux amis
- L'apprentissage des risques négatifs (sensation de honte) relatifs au fait de garder la thalassémie secrète.
- Se reposer sur les amis, la famille, le soutien des communautés sociales ou religieuses.
- La rencontre d'autres patients et d'autres familles présentant des pathologies chroniques lors de formations coordonnées ou non par des fondations spécifiques à la pathologie, par exemple, ou par des entrevues facilitées par un clinicien.

Le support psychosocial le long de la vie fait partie du soin

Comme les préoccupations sociales et émotionnelles peuvent survenir à tout moment de la prise en charge des patients et peuvent avoir un impact sur la qualité de vie, tout comme la santé physique, les opportunités d'accès à un support psychosocial doivent faire partie de la prise en charge thérapeutique de tout patient thalassémique. La rencontre avec une équipe pluridisciplinaire incluant infirmière, travailleur sociaux et psychologues régulièrement lors du suivi semble être la meilleure approche. Ces cliniciens sont les plus à même d'évaluer toute préoccupation sociales, émotionnelle ou cognitive et d'intervenir si nécessaire. Ceci pourrait être particulièrement utile chez les patients qui développent des symptômes psychiatriques comme l'anxiété et la dépression en permettant le début précoce d'une psychothérapie afin de prévenir la survenue de conséquences à long terme. L'insrtion de support psychosocial dans le soin courant permet d'enlever la stigmatisation parfois générée par cette prise en charge.

Résumé et recommandations

Au total, malgré un manque d'étude de grande ampleur, randomisée et contrôlée réalisées dans des populations de patients thalassémiques il y a un grand nombre d'analyse cas-témoin qui suggèrent que le bien-être psychologique a un impact sur l'adhésion thérapeutique dans la prise en charge de pathologies chroniques en général (B). Dans la thalassémie, les rapports publiés démontrent ce lien dans des études essentiellement descriptives (C). Une méta-analyse suggère que des efforts récents ont été fait vers des investigations de grade « B » (des études ancillaires d'essais randomisés contrôlés dans d'autres domaines cliniques). Cependant le manque d'outils de mesure standardisés modère cette affirmation. Les résultats à ce jour suggèrent que:

- Le bien-être psychosocial a une impact sur l'adhésion au traitement chélateur dans la thalassémie majeure et donc sur la survie **(C)**.
 - Les patients thalassémiques sont vulnérables aux enjeux psychologiques **(C)**.
- L'analyses des données rapportées par les patients montre que la chélation par voie orale présente un bénéfice par rapport à la voie parentérale **(B)**.
- L'investigation neuropsychologique des déficits cognitifs montre que les véritables troubles intellectuels et les problèmes psychosociaux sont présents chez un nombre limité de patients **(B)**.
- Les bénéfices du support psychologique ont été suggérés avec une grande diversité d'approche incluant **(C)**:
 - Le changement des pratiques institutionnelles
 - des sessions de patients en groupe
 - la thérapie familiale
 - des camps de formation sur la chélation.
- Dans toutes les pathologies chroniques, la continuité des soins est essentielle pour la survie au long court **(A)**. Le support institutionnel par une équipe pluridisciplinaire est essentiel **(A)**. Il existe un nombre croissant d'évidences qui soulignent les problèmes associés à la transition des soins pédiatriques vers les soins de médecine adulte dans les pathologies chroniques **(B)**. Les pathologies rares et négligées rendent complexes les modèles d'allocation des ressources et conduisent à des disparités **(A)**. Dans la thalassémie, ces problèmes sont connues et des rapports des comités d'experts recommandent des les prendre en charge mais il n'a y pas d'études formelles **(F)**.

Alors que les évidences de grade A et B sur le support psychosocial sont rares dans la thalassémie, l'expérience de plusieurs centres suggèrent fortement que le bien-être psychosociale est un facteur clé de l'observance et de la survie. Une expertise en support psychosocial doit être disponible dans les centres spécialisés dans la prise en charge de la thalassémie **(C)**.

- Le support psychologique doit être adapté à l'âge du patient
 - Enfant (en général, A, dans la thalassémie **C**)
 - Adolescents – transition (en général, B, dans la thalassémie **C**)
 - Adultes –problèmes de gestion de la douleur (en général, A, dans la thalassémie **C**)

Les bases des soins de support psychologique pourraient être plus largement définies si des études interventionnelles multicentriques bien conduites utilisant des outils standardisés étaient mise en place pour évaluer le bénéfice des interventions sur l'adhésion au traitement. L'utilisation d'approches bien établies dans les sciences sociales et comportementales est nécessaire pour identifier les éléments utiles du « support psychologiques » qui sont les plus largement applicables à la population de patients thalassémiques.

References

- Anie KA, Massaglia P. Psychological therapies for thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ;3:CD002890.
- Angastiniotis M. The adolescent thalassaemic. The complicant rebel. *Minerva Pediatr* 2002;54:511-5.
- Armstrong FD. Thalassaemia and learning: Neurocognitive functioning in children. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:283-9.
- Avlund K, Rantanen T, Schroll M. Factors underlying tiredness in older adults. *Aging Clin Exp Res* 2007;19:16-25.
- Aydinok Y, Eremis S, Bukusoglu N, et al. Psychosocial implications of Thalassaemia Major. *Pediatr Int* 2005;47:84-9.
- Banerjee AT, Watt L, Gulati S, et al. Cultural beliefs and coping strategies related to childhood cancer: the perceptions of South Asian immigrant parents in Canada. *J Pediatr Oncol Nurs* 2011;28:169-78.
- Beratis S. Noncompliance with iron chelation therapy in patients with beta thalassaemia. *J Psychosom Res* 1989;33:739-45.
- Bagherain S, Borhani F, Zadeh AA, et al. The effect of distraction by bubble-making on the procedural anxiety of injection in Thalassaemic school-age children in Kerman thalassaemia center [Farsi]. *J Nurs Midwifery* 2012;22:76.
- Bandstra NF, Skinner L, LeBlanc C, et al. The role of child life in pediatric pain management: A survey of child life specialists. *J Pain* 2008;9:320-29.
- Bolig R, Yolton KA, Nissen HL. Medical play and preparation: Questions and issues. *Children's Health Care* 1991;20:225-9.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-93.
- Brown RT. Sick cell disease. In: Brown RT (ed), *Cognitive aspects of chronic illness in children*. Guildford Press: New York, 1999.
- Brown RT, Rickel AU, and Daly BP. Theories and models of the disorder. In: Brown RT (ed), *Chronic illness in children and adolescents*. Hogrefe & Huber: Toronto, 2007.
- Bryant R, Walsh T. Transition of the chronically ill youth with hemoglobinopathy to adult health care: an integrative review of the literature. *J Pediatr Healthcare* 2009; 23:37-48.
- Burckhardt CS. The impact of arthritis on quality of life. *Nurs Res* 1985;34:11-6.
- Burns-Nader ES. The effects of medical play on reducing fear, anxiety, and procedure distress in school-aged children going to visit the doctor. The University of Alabama. <http://gradworks.umi.com/34/90/3490855.html> (accessed 9 May 2014).
- Cakaloz B, Cakaloz I, Polat A, et al. Psychopathology in thalassaemia major. *Pediatr Int* 2009;51:825-8.
- Canatan D, Ratip S, Kaptan S, et al. Psychosocial burden of beta-thalassaemia major in Antalya, south Turkey. *Soc Sci Med* 2003;56:815-9.
- Choy J, Foote D, Bojanowski J, et al. Outreach strategies for Southeast Asian communities: experience, practice, and suggestions for approaching Southeast Asian immigrant and refugee communities to provide thalassaemia education and trait testing. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:588-92.
- Colombino G, Bonzano L. Assistance for the thalassaemic child in a child care center. *Minerva Med* 1985;76:209-11.
- Drotar D, Baskiewicz A, Irvin N, et al. The adaptation of parents to the birth of an infant with a congenital malformation: a hypothetical model. *Pediatrics* 1975;56:710-7.
- Duman O, Arayici S, Fettahoglu C, et al. Neurocognitive function in patients with beta-thalassaemia major. *Pediatrics International* 2011;53:519-23.
- Dunn KM, Croft PR. Epidemiology and natural history of low back pain. *Eura Medicophys* 2004;40:9-13.
- Eccleston C, Palermo TM, Williams AC, et al. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD003968.
- Economou M, Zafeiriou DI, Kontopoulos E, et al. Neurophysiologic and intellectual evaluation of beta-thalassaemia patients. *Brain Devel* 2006;28:14-18.
- Edwards M, Titman P. In: *Promoting psychological well-being in children with acute and chronic illness*. Jessica Kingsley Publishers : Philadelphia, 2010
- Efthimiadis GK, Hassapopoulou HP, Tsikaderis DD, et al. Survival in thalassaemia major patients. *Circ J* 2006;70:1037-42.
- Evangeli M, Mughal K, Porter JB. Which Psychological Factors are Related to Chelation Adherence in Thalassaemia? A Systematic Review. *Hemoglobin* 2010;34:305-321.
- Falvo DR. In: *Medical and psychosocial aspects of chronic illness and disability* (5th ed). Jones & Bartlett Learning: Burlington, Mass, 2014.

- Fiese BH, Wamboldt FS, Anbar RD, Family asthma management routines: connections to medical adherence and quality of life. *J Pediatr* 2005;146:171-6.
- Frank NC, Blount RL, Smith AJ, et al. Parent and staff behavior, previous child medical experience, and maternal anxiety as they relate to child procedural distress and coping. *J Pediatr Psychol* 1995;20:277-89.
- Galanello R. A thalassaemic child becomes adult. *Rev Clin Exp Hematol* 2003;7:4-21.
- Garber CE, Greaney ML, Riebe D, et al. Physical and mental health-related correlates of physical function in community dwelling older adults: a cross sectional study. *BMC Geriatr* 2010;10:6.
- Gharaibeh H., Amarnah BH, anZamzam SZ, The psychological burden of patients with beta thalassaemia major in Syria. *Pediatr Intl* 2009;51:630-6.
- Haines D, Martin M, Carson S, et al. Pain in thalassaemia: the effects of age on pain frequency and severity. *Br J Haematol* 2013;160:680-7.
- Hayman LL, Mahon MM, Turner JR. In: *Chronic illness in children: an evidence-based approach*. Springer Pub: New York, 2002.
- Hymovich DP, Hagopian GA In: *Chronic illness in children and adults: a psychosocial approach*. Saunders: Philadelphia, 1992.
- Jaaniste T, Hayes B, von Baeyer CL. Providing children with information about forthcoming medical procedures: A review and synthesis. *Clinical Psychology: Science and Practice* 2007;14:124-43.
- Jipson JL, Melamed BG. New approaches on the horizon: Comments on Jaaniste, Hayes and von Baeyer's 'Providing children with information about forthcoming medical procedures: A review and synthesis.'. *Clinical Psychology: Science and Practice* 2007;14:149-56.
- Koch DA, Giardina PJ, Ryan M, et al. Behavioral contracting to improve adherence in patients with thalassaemia. *J Pediatr Nurs* 1993;8:106-111.
- Koenig HG. Differences in psychosocial and health correlates of major and minor depression in medically ill older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1487-95.
- Lewandowski A, Drotar D. The relationship between parent-reported social support and adherence to medical treatment in families of adolescents with Type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2007;32:427-36.
- Lubkin IM, Larsen PD. In: *Chronic illness: impact and interventions* (8th ed). Jones & Bartlett Learning: Burlington, Mass, 2013.
- Lucke T, Pfister S, Durken M. Neurodevelopmental outcome and haematological course of a long-time survivor with homozygous alpha-thalassaemia: case report and review of the literature. *Acta Paediatr* 2005;94:1330-3.
- Manimala MR, Blount RL, Cohen LL. The effects of parental reassurance versus distraction on child distress and coping during immunizations. *Children's Health Care* 2000;29:161-77.
- Marovic S, Snyders F. Addressing complexities of medical noncompliance in serious childhood illness: Collaborating at the interface of providers, families, and health care systems. *Families, Systems, & Health* 2008;26:237-49.
- Matsui D, Hermann C, Klein J, et al. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 944-9.
- Mazzone L, Battaglia L, Andreozzi F, et al. Emotional impact in β -thalassaemia major children following cognitive-behavioural family therapy and quality of life of caregiving mothers. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009;5:5.
- McCue K. Medical play: An expanded perspective. *Children's Health Care* 1988;16:157-161.
- Mednick L, Yu S, Trachtenburg F, et al. Symptoms of depression and anxiety in patients with thalassaemia: prevalence and correlates in the thalassaemia longitudinal cohort. *Am J Hematol* 2010;85:802-5.
- Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000;355:2051-2.
- Monastero R, Monastero G, Ciaccio C, et al. Cognitive deficits in beta-thalassaemia major. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000;102:162-8.
- Nevruz O, Ulas U, Cetin T, et al. Cognitive dysfunction in beta-thalassaemia minor. *Am J Hematol* 2007;82:203-7.
- Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassaemia. *N Engl J Med* 1994;331:574-8.
- Otsuki M, Eakin MN, Arceneaux LL, et al. Prospective relationship between maternal depressive symptoms and asthma morbidity among inner-city African American children. *J Pediatr Psychol* 2010;35:758-67.
- Ozminkowski RJ, Musich S, Bottone FG, et al. The burden of depressive symptoms and various chronic conditions and health concerns on the quality of life among those with Medicare Supplement Insurance. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27:948-58.

-
- Pakbaz Z, Treadwell M, Kim HY, et al. Education and employment status of children and adults with thalassaemia in North America. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:678-83.
- Palermo TM, Eccleston C, Lewandowski AS, et al. Randomized controlled trials of psychological therapies for management of chronic pain in children and adolescents: an updated meta-analytic review. *Pain* 2010;148:387-97.
- Panitz D. In: Sugar M. Difficulties encountered by adolescent thalassaemia patients, in Trauma and adolescence. International Universities Press, Inc: Madison, CT, 1999.
- Payne KA, Desrosiers MP, Caro JJ, et al. Clinical and economic burden of infused iron chelation therapy in the United States. *Transfusion* 2007;47:1820-1829.
- Politis C. The psychosocial impact of chronic illness. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:349-54.
- Porter JB, Davis BA, Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15:329-68.
- Porter JB, Evangelini M, El-Beshlawy A. Challenges of adherence and persistence with iron chelation therapy. *Int J Hematol* 2011;94:453-60.
- Porter J, Bowden DK, Economou M, et al. Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in beta-Thalassaemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial. *Anemia* 2012;2012:297641.
- Pradhan PV, Shah H, Rao P, et al. Psychopathology and self-esteem in chronic illness. *Indian J Pediatr* 2003;70:135-8.
- Prasomsuk S, Jetsrisuparp A, Ratsaniri T, et al. Lived experiences of mothers caring for children with thalassaemia major in Thailand. *J Spec Pediatr Nurs* 2007;12:13-23.
- Rand CS. Non-adherence with asthma therapy: more than just forgetting. *J Pediatr* 2005; 146:157-9.
- Ratip S, Skuse D, Porter J, et al. Psychosocial and clinical burden of thalassaemia intermedia and its implications for prenatal diagnosis. *Arch Dis Child* 1995;72:408-12.
- Ratip S, Modell B. Psychological and sociological aspects of the thalassaemias. *Semin Hematol* 1996;33:53-65.
- Riewpaiboon A Nuchprayoon I, Torcharus K, et al. Economic burden of beta-thalassaemia/Hb E and beta-thalassaemia major in Thai children. *BMC Res Notes* 2010;3:29.
- Roy T, Chatterjee SC. The experiences of adolescents with thalassaemia in West Bengal, India. *Qual Health Res* 2007;17:85-93.
- Sadowski H, Kolvin I, Clemente C, et al. Psychopathology in children from families with blood disorders: A cross-national study. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2002;11:151-161.
- Saini A, Chandra J, Goswami U, et al. Case control study of psychosocial morbidity in beta thalassaemia major. *J Pediatr* 2007;150:516-20.
- Shaligram D, Girimaji SC, Chaturvedi SK. Psychological problems and quality of life in children with thalassaemia. *Indian J Pediatr* 2007;74:727-30.
- Shaligram D, Girimaji SC, Chaturvedi SK. Quality of life issues in caregivers of youngsters with thalassaemia. *Indian J Pediatr* 2007;74:275-8.
- Shega JW, Andrew M, Hemmerich J, et al. The relationship of pain and cognitive impairment with social vulnerability--an analysis of the Canadian Study of Health and Aging. *Pain Med* 2012;13: 190-7.
- Sobota A, Yamashita R, Xu Y, et al. Quality of life in thalassaemia: a comparison of SF-36 results from the thalassaemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms. *Am J Hematol* 2011;86:92-5.
- Starke M, Moller A. Parents' needs for knowledge concerning the medical diagnosis of their children. *J Child Health Care* 2002;6:245-57.
- Taher A, Al Jefri A, Elalfy MS, et al. Improved treatment satisfaction and convenience with deferasirox in iron-overloaded patients with beta-Thalassaemia: Results from the ESCALATOR Trial. *Acta Haematol* 2010;123:220-5.
- Thavorncharoensap M, Torcharus K, Nuchprayoon, et al. Factors affecting health-related quality of life in Thai children with thalassaemia. *BMC Blood Disord* 2010;10:1.
- Thompson RH. In: The handbook of child life : a guide for pediatric psychosocial care. Charles C. Thomas: Springfield, Ill, 2009.
- Trachtenberg F, Foote D, Martin M, et al. Pain as an emergent issue in thalassaemia. *Am J Hematol* 2010;85:367-70.
- Trachtenberg F, Vichinsky E, Haines D, et al. Iron chelation adherence to deferoxamine and deferasirox in thalassaemia. *Am J Hematol* 2011;86:433-6.
- Trachtenberg F, Martin M, Gren S, et al. Use of electronic data collection to assess pain in thalassaemia: a feasibility study. *International Journal of Palliative Nursing* 2012a;18: 441-445.
- Trachtenberg FL, Mednick L, Kwiatowski JL, et al. Beliefs about chelation among thalassaemia patients. *Health Qual Life Outcomes* 2012;10:148.
-

Treadwell MJ, Weissman L. Improving adherence with deferoxamine regimens for patients receiving chronic transfusion therapy. *Semin Hematol* 2001;38:77-84.

Tsiantis J, Dragonas TH, Richardson C, et al. Psychosocial problems and adjustment of children with beta-thalassemia and their families. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1996;5:193-203.

Uman LS, Chambers CT, McGrath PJ, et al. A systematic review of randomized controlled trials examining psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents: an abbreviated cochrane review. *J Pediatr Psychol* 2008;33:842-54.

Vardaki MA, Philalithis AE, Vlachonikolis I. Factors associated with the attitudes and expectations of patients suffering from beta-thalassaemia: a cross-sectional study. *Scand J Caring Sci* 2004;18:177-87.

Vichinsky EP, mACKLIN ea, Waye JS, et al. Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease. *Pediatrics* 2005;116:818-25.

Yamashita RC, Foote D, Weissman L. Patient cultures: thalassemia service delivery and patient compliance. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:521-2.

Zafeiriou DJ, Economou M, Athanasiou-Metaxa M. Neurological complications in beta-thalassemia. *Brain Dev* 2006;28:477-81.

Zani B, Di Palma A, Vullo C. Psychosocial aspects of chronic illness in adolescents with thalassaemia major. *Journal of Adolescence* 1995;18:387-402.

Zafeiriou DJ, Prengler M, Gombakis N, et al. Central nervous system abnormalities in asymptomatic young patients with Sbeta-thalassemia. *Ann Neurol* 2004;55:835-9.

16

MODE DE VIE ET QUALITE DE VIE

Auteur Michael Angastiniotis

Revu par Ali Taher and Maria Domenica Cappellini

Traducteur Marianne Delville

Revu par Jean-Antoine Ribeil

Les patients dont la thalassémie est traitée de façon optimale peuvent de nos jours avoir une vie quasi-normale et un développement à la fois physique et émotionnel régulier de l'enfance à l'âge adulte. Selon des définitions de l'OMS, la santé est un état de bien-être physique, mental et social complet, et non pas seulement l'absence de maladie ou d'infirmité. Les professionnels de santé devraient au delà du suivi des protocoles de soins, avoir l'objectif de réduire le plus possible le degré d'interférence de la pathologie avec la vie personnelle et sociale des patients. Ceci peut s'accomplir en reconnaissant les limitations imposées par la pathologie mais aussi par les effets du régime thérapeutique sur le style de vie des patients et sur le temps pris par les traitements sur la vie normale. La reconnaissance de ces besoins vient avec la connaissance de tous les aspects de la pathologie, avec l'expérience et avec une approche holistique de la prise en charge du patient. Au delà de la prise en charge de la condition physique, l'équipe de soignants devrait être dans la capacités d'écouter et de répondre à toutes les requêtes que le patient pourrait soulever et devrait pouvoir le conseiller dans ces choix de style de vie.

Avoir une vie « normale » est une priorité souvent exprimée par les patients. Cela inclut l'intégration sociale, l'interaction avec les autres individus et le fait de contribuer à la société en dépit des contraintes imposées par la maladie et ses traitements potentiellement source d'isolement, et dans certaines populations de stigmatisation. La marginalisation peut conduire à la dépression et peut induire l'augmentation des risques médicaux. Cette problématique et les questions de qualité de vie se posent d'autant plus que la survie est meilleure et que la minimisation du risque de complication est permise par les nouveaux traitements. Les concepts de qualité de vie, d'intégration sociale, de vie et d'expériences de vie, au delà des soins sont entremêlés. Les soins de support décrits dans le chapitre 15 sont un élément essentiel de l'organisation, ainsi que de la qualité des soins dans une approche holistique. L'équipe soignante devrait garder ses concepts à l'esprit et devrait pouvoir guider les patients sur un large nombre de questions concernant la vie quotidienne. Ci-dessous sont listées quelques questions potentiellement posées par les patients. Bien que les équipes soignantes soient amenées à répondre à ces questions, trop souvent le patient n'obtient pas de réponses ou a des informations erronées. Ce chapitre a pour objectif de fournir les bases à partir des quelles les professionnels de santé pourraient fournir des informations adaptées à leurs patients.

- Activités – sport – quelles limites ?
- Vie sociale – danse, tabac et alcool – qu'est-ce qui est autorisé ?
- Education – comment le traitement et les consultations médicales interfèrent avec le programme éducatif ?
- Est-ce le programme de consultations peut-être adapté à mes besoins ?
- Emploi – quels métiers sont possibles ? Est-ce qu'il y a un préjudice pour l'employeur ? Aurais-je des absences ?
- Puis-je me marier et avoir des enfants ?
- Puis-je entretenir une famille ? pendant combien de temps ?
- Puis-je avoir une assurance vie, une assurance de santé ?
- Puis-je prendre un crédit ? une hypothèque ?

Activités physique et sportive

Un des sujets de préoccupation fréquente des patients concerne leur capacité à travailler et participer aux activités sportives. De façon générale, les activités physiques et sportives doivent être encouragées car ceux sont des éléments importants de la vie normale en bonne santé ainsi que de l'intégration sociale. Cependant les limitations liées à la pathologie chronique doivent être reconnues. Les limites des capacités physiques sont influencées premièrement par le degré d'anémie, les fonctions cardio-circulatoire et respiratoire qui sont les facteurs clés de l'oxygénation des tissus. A cela s'ajoutent d'autres comorbidités associées aux atteintes chroniques de la thalassémie comme la dysfonction cardiaque, les atteintes endocriniennes et l'hépatite chronique. Ces facteurs ont été évalués dans plusieurs études qui ont principalement étudié la contribution des fonctions cardiaques et respiratoires sur la tolérance à l'effort. L'ergométrie a été utilisée dans la plupart des études (la plupart sur un vélo ou un tapis de course) associant entre autres l'évaluation de la fonction respiratoire par la mesure de la capacité ($VO_2\max$) et cardiovasculaire par l'échographie et l'IRM cardiaque avec les mesure de la fréquence cardiaque d'effort, le volume d'éjection et le retentissement de la surcharge martiale (Nanas 2009, Vasileiadis 2009, Marinov 2008). Les études actuelles ont montré qu'il y a une limitation des capacités physiques chez les patients thalassémiques dépendants de la transfusion. Les facteurs contribuant à ces limitations incluent le degré d'anémie, la surcharge en fer et son retentissement sur la fonction cardiaque, l'inflammation (Sohn 2013) et dans certains cas une insuffisance respiratoire restrictive (Piatti 2006).

La population des patients thalassémiques n'est pas homogène, des milliers de patients survivent en tolérant des faibles taux d'hémoglobine et une mauvaise adhérence au traitement chélateur. La prévalence des complications varie largement en fonction de la qualité de la prise en charge médicale. La mise en place de recommandations générales pour l'ensemble des patients n'est donc pas utile. Une approche avec la réalisation de test individualisés et de conseils en fonction de l'évaluation clinique complète (qui devrait inclure l'ergométrie) est plus accessible et plus largement applicable. De façon générale les enfants et les pré-adolescents peuvent faire tout exercice sans restrictions si ils sont traités selon les standards actuels. En cas de taux d'hémoglobine faible, une évaluation cardiorespiratoire complète doit être réalisée. A partir du début de l'adolescence, l'accumulation de fer et les lésions tissulaires cardiaques et endocrine se manifestent. Pour cette raison, même s'il n'y a pas de restriction dans les activités physiques quotidiennes, la tolérance à l'effort doit être évaluée à intervalle régulier. Nous avons vu dans les chapitres précédents qu'une évaluation cardiaque annuelle est déjà recommandée pour tous les patients thalassémiques après l'âge de 8-10 ans (**voir Chapitre 7**). Si des activités athlétiques sont envisagées, l'ergométrie est nécessaire. Les autres comorbidités doivent être évaluées en incluant les atteintes osseuses qui sont fréquentes à tous les âges.

En plus de la douleur, elles peuvent limiter la mobilité et la propension aux fractures doit être prise en compte avant de donner un avis concernant l'exercice et les sports. De façon très médiatisée, un patient thalassémique majeur a ainsi pu courir deux fois le marathon de Londres. Ce succès est inspirant pour tous les patients autour du monde et démontre que les thérapeutiques actuelles peuvent permettre une qualité de vie normale. Cependant cet exemple concernant une minorité de patients privilégiés et bien optimisés démontre à quel point le spectre de soins de thalassémie à travers le monde est hétérogène.

Education

Une étude européenne récente concernant la thalassémie et la drépanocytose a montré que 21% des patients de plus de 18 ans ont pu terminer des études de niveau universitaire (Enerca, sous presse). Ceci dissipe d'éventuels doutes concernant la capacité des patients à réussir leur formation. Le principal facteur limitant évoqué par les patients est la nécessité d'interrompre les enseignements pour suivre les rendez-vous médicaux et les transfusions qui ont le plus souvent lieu pendant les heures ouvertes. Ce retour doit être pris en considération lors de la planification des soins (voir chapitre 17). De plus les équipes médicales doivent être prêtes à assurer la liaison avec les services éducatifs et les enseignants pour fournir des informations et éduquer sur la thalassémie ainsi que sur les capacités scolaires des patients. En effet, il est reconnu que les préoccupations et parfois même les préjugés des enseignants peuvent affecter les résultats scolaires des élèves. Le préjudice existe aussi sur la cours de récréation où l'intimidation et les comportements négatifs peuvent conduire le jeune patient thalassémique à se sentir différent et isolé, ce qui peut avoir un effet durable sur leur image de soi. Se sentir différent peut aussi avoir des conséquences individuelles dans les pays où la thalassémie est considérée comme une maladie de migrants, conduisant potentiellement à des questions raciales et ethniques (Dyson, 2010). Ces problématiques nécessitent une intervention pédagogique chez les enseignants et peuvent nécessiter la participation et l'assistance du centre de prise en charge de la thalassémie. En fin de compte, les patients thalassémiques doivent être traités de la même manière que tous les autres étudiants et ne devraient jamais être considérés comme membres «faibles» de leur classe ou de la société.

Emploi

Beaucoup de patients adultes atteints de thalassémie tiennent un emploi sans difficultés particulières. Cependant, des problèmes persistent encore en raison de plusieurs facteurs liés en partie aux patients, mais aussi eux employeurs et à l'environnement social plus général. Beaucoup de patients qui n'ont pas bénéficié d'un soutien psychosocial adéquat ont une faible estime de soi et le sentiment qu'une « mauvaise santé » ne leur permet pas de travailler. Même en Europe, où la plupart des services sont considérés comme assurant un niveau élevé de prise en charge, ces problèmes restent répandus. Dans l'enquête mentionnée ci-dessus (Enerca sous presse), incluant plus de 300 patients de plus de 20 ans, la moitié sont employés à temps complet, tandis que 19% travaillaient à temps partiel et 31% étaient au chômage. Ces chiffres dépassent de loin les statistiques nationales du chômage, mais il convient de noter que 14% des chômeurs l'étaient par leur propre décision. Cela indique qu'un nombre significatif de patients ont des difficultés et ont besoin du soutien de leur équipe soignante ainsi que des services sociaux. Les préjugés des employeurs sont cependant encore un problème dans de nombreuses régions du monde. Dans une enquête TIF (non publié 2009) impliquant des patients du Moyen-Orient, 80% (96 patients) ont déclaré qu'ils avaient des difficultés à obtenir un emploi principalement en raison de la réticence, ou même dans certains cas de refus flagrant des employeurs. Les raisons invoquées sont les absences répétées, renforçant à nouveau le point que les visites à la clinique pendant les heures de travail peuvent jouer un rôle, mais aussi craignent que « quelque chose » peut se produire en raison de la maladie, et la conviction que cet employé peut ne pas être en mesure de faire le travail.

La Convention des Nations Unies sur les droits des personnes handicapées (Nations Unies 2007) stipule clairement dans son article 27 que les États membres reconnaissent le droit des personnes handicapées de travailler sur un pied d'égalité avec les autres, interdisant la discrimination sur la base du handicap, assurant l'égalité rémunération pour un travail de valeur égale ainsi que des conditions de travail sûres et saines. Dans cette perspective, l'équipe de soins de thalassémie a un devoir de défense des intérêts de leurs patients, de l'éducation des employeurs potentiels. L'équipe devrait également inculquer une attitude positive chez leurs

patients au sujet de leur capacité à travailler. Pour les tâches manuelles, il peut être nécessaire d'évaluer la capacité des individus selon le même protocole utilisé dans l'évaluation pour l'exercice et le sport, mais avec des précautions spéciales si une pathologie cardiaque ou une ostéoporose sont présentes.

Mariage et vie reproductive

Le fait de se marier est largement considéré comme un objectif clé dans la vie. Les patients atteints de thalassémie ont ainsi démontré leur bonne capacité à nouer des relations. A Chypre, d'après une présentation du Centre de la thalassémie Nicosie (Christou 2012), parmi 284 patients âgés de plus de 18 ans, 52% étaient mariés, tandis que 4% avaient divorcé. Dans le même groupe de patients, 78% avaient des enfants, avec 194 enfants nés de mères thalassémiques. Ces chiffres peuvent être en contraste avec les populations thalassémiques où la majorité des patients sont des enfants, et où la stigmatisation des patients limite les possibilités de nouer des relations stables. Le rôle de l'équipe soignante à cet égard est de veiller à ce que les patients soient vus par un endocrinologue dès un âge précoce pour éviter l'hypogonadisme autant que possible et d'initier un traitement précoce, de sorte que tout retard ou l'absence dans le développement sexuel soit évité (voir chapitre 8 et 9). L'équipe devrait également fournir un appui général et un encouragement, et le service de prise en charge de la thalassémie a le devoir de coordonner l'équipe multidisciplinaire qui supervise la mère thalassémique pendant sa grossesse et l'accouchement.

Nutrition

Des questions relatives à la nutrition sont souvent posées par les patients et leurs parents, puisque les besoins quotidiens peuvent influencer sur la santé du patient. En effet, il a été suggéré que le retard de croissance observé chez les enfants peut être partiellement liée à la dénutrition. Pour tester cette hypothèse, l'effet d'un régime hypercalorique sur la correction partielle ou complète de troubles de la croissance chez les enfants thalassémique majeur qui étaient affectés par une endocrinopathie ou une cardiomyopathie a été étudié (Soliman 2004). Les résultats ont montré que l'augmentation de l'apport calorique a augmenté significativement le taux d'IGF-I, l'épaisseur du pli cutané, la circonférence du bras et de l'IMC, améliorant ainsi au moins partiellement la croissance. Cette observation est cohérente avec d'autres études (Fuchs, 1997). Il semble donc logique de recommander un apport calorique élevé au cours de la croissance, d'autant plus que la différence entre la consommation et les dépenses sont supérieures chez les jeunes enfants (Fung 2012). En outre, il existe de nombreuses descriptions de déficit en vitamines et de carences en micronutriments dans la thalassémie qui peuvent également influencer sur la croissance (Fung 2010, Cluster 2009). Il est donc important de surveiller certaines vitamines et sels minéraux importants.

Zinc

Le zinc est un élément essentiel qui dans la thalassémie peut être éliminé par les traitements chélateur du fer (Erdogan 2013), associé à une carence dans les apports alimentaires, une mauvaise absorption (Fung 2012) ou une augmentation des pertes urinaires avec une utilisation prolongée de diurétiques thiazidiques. La carence en zinc peut affecter la croissance et la maturation sexuelle et peut également provoquer une perte de cheveux, de la diarrhée, des troubles de la peau et une perte d'appétit. En outre, il est également essentiel pour le système immunitaire - en particulier pour la fonction lymphocytaire (Tienboon 2003).

Il y a eu peu d'études sur les effets de la supplémentation. Dans une analyse Cochrane récente sur la supplémentation en zinc dans la thalassémie et la drépanocytose (Swe 2013) il a été conclu que, malgré un certain effet de la supplémentation sur la vitesse de croissance, il n'y a pas de preuves provenant d'essais contrôlés randomisés indiquant un avantage à la surveillance du

dosage plasmatique du zinc des patients. Les auteurs recommandent d'autres essais répondre à cette question. Depuis, un essai contrôlé randomisé, en double aveugle et contre placebo (Fung 2013) incluant de jeunes patients (10-30 ans) avec une faible masse osseuse a montré que la supplémentation en zinc a entraîné significativement une plus grande augmentation de densité minérale osseuse. La surveillance des niveaux de zinc, en particulier chez les patients traité par la déféprone est recommandé et si des suppléments devraient être prescrits. La supplémentation en zinc est habituellement délivrée sous la forme de sulfate de zinc, bien que d'autres formulations sont également disponibles. La dose habituelle est de 125 mg 1 à 3 fois par jour, bien que des doses de 220 mg 3 fois par jour ont été utilisées dans les troubles de l'hémoglobine. La prudence est cependant nécessaire pour des doses élevées, car la toxicité est possible – comme l'irritation gastro-intestinale, ainsi que des interactions avec d'autres minéraux et médicaments.

Fer

Chez les patients thalassémiques régulièrement transfusés la contribution de l'apport alimentaire de fer n'est pas significative en comparaison à l'apport en fer transfusionnel (voir chapitre 3). Cependant, chez les patients qui sont transfusés, la prise orale devient plus significative si niveau pré-transfusionnel est faible. Globalement, beaucoup de patients dépendants des transfusion ne reçoivent pas de transfusions sanguines avant que les niveaux d'hémoglobine tombent à 6 ou 7 g / dl et l'absorption du fer peut monter jusqu'à 5 g/dl/jour. Dans ce groupe de patients, la restriction alimentaire de fer est importante. Prendre du thé noir avec repas peut réduire l'absorption du fer, tandis que les aliments riches en vitamine C augmentent l'absorption.

Calcium et Vitamine D

Le calcium et la vitamine D sont les suppléments les plus couramment prescrits pour les patients atteints de thalassémie. L'homéostasie calcique est intimement liée à la vitamine D. Or la carence en vitamine D dans la thalassémie est présente chez 85% (Mirhosseini 2013) à 100% (Soliman 2008). La carence en vitamine D existe même dans les environnements ensoleillés, où la majorité des patients atteints de thalassémie vivent (Nakavachara 2013). Une faible consommation de calcium (Fung 2012) et l'hypercalciurie (Quinn 2011) que l'on trouve chez ces patients peuvent contribuer à la perturbation de l'homéostasie du calcium, en particulier en cas d'hypoparathyroïdie associée. Les effets de la carence en vitamine D sont bien connus. L'augmentation de l'absorption du calcium et du phosphore intestinal ainsi que la régulation par les hormones parathyroïdiennes peuvent participer à l'augmentation des titres (Wacker 2013). La carence induit une mauvaise minéralisation osseuse, ce qui contribue à la maladie osseuse dans la thalassémie. La carence est également associée à une faiblesse musculaire et de façon plus importante peut affecter le muscle cardiaque, provoquant une dysfonction ventriculaire gauche associée à l'absorption du fer cardiaque (Wood 2008).

La vitamine D et la supplémentation en calcium sont recommandées pour tous les patients à une dose de 2000UI/jour (Fung EB 2011). Il est également suggéré que les niveaux de vitamine soient surveillés tous les 6 mois chez les patients thalassémiques (Nakavachara 2013, Fung 2011). Une alimentation riche en calcium, incluant lait, fromage et poissons gras est également recommandée.

Acide folique

Les patients traités par un régime transfusionnel intensif développent rarement une carence en folates, contrairement à ceux sur les schémas de transfusion sont moins soutenus. Mais compte tenu du fait que de nombreux patients atteints de thalassémie majeure sont transfusés à des faible taux d'hémoglobine (et que leur statut en folates est inconnu), ainsi que des possibles avantages de la supplémentation en acide folique dans la réduction des risques de thromboses liée à l'homocystéinémie et l'athérosclérose (Qin 2012) il peut être envisagé de

fournir des suppléments en acide folique jusqu'à 1 mg/jour à tous les patients. Les risques d'effets toxiques sont faibles.

Vitamine E

La vitamine E est une vitamine liposoluble dont les réserves qui sont souvent épuisées chez les patients atteints de thalassémie. La raison principale est que la charge martiale hépatique et les lésions associées se traduisent par une réduction des lipides sériques (Livrea 1996). Il a été aussi démontré que l'apport alimentaire est réduit (Fung 2012). La supplémentation en vitamine E permet de réduire le stress oxydatif dans la thalassémie (Pfieffer 2008) et de réduire la peroxydation lipidique des membranes des globules rouges (Sutipornpalangkul 2012). Cependant, ces essais, utilisant 400 UI / jour, étaient conduits pendant des durées relativement courtes de traitement avec un petit nombre de patients. L'utilisation prolongée, en particulier à des doses élevées, comporte des dangers potentiels et des essais plus étendus sont donc nécessaires dans la thalassémie. Cependant, une alimentation riche en aliments contenant de la vitamine E peut être recommandée, avec l'apport d'aliments y compris d'œufs, d'huiles végétales (par exemple huile d'olive, huile de maïs, carthame et l'huile de tournesol), de noix et de céréales.

Vitamine C

La vitamine C a des propriétés antioxydantes. Elle peut également être basse en rapport avec la libération de radicaux libres provoquant une augmentation des dommages oxydatifs. Toutefois, la prudence est de mise dans les recommandations de supplémentation pour les raisons suivantes:

- La vitamine C est connue pour favoriser l'absorption du fer alimentaire. Les patients régulièrement transfusés doivent contrôler leur consommation de fer.
- La vitamine C augmente de fer labile et contribue donc à la toxicité du fer. La disponibilité accrue de fer chélatable permet à la deferroxamine d'excréter plus de fer. Afin d'éviter la toxicité, la vitamine C est donnée au moment de la perfusion de deferroxamine à une dose ne dépassant pas 2-3mg/kg. Cet avantage ne se voit pas avec les autres agents chélateurs.

Traitements de supports

Diverses substances, souvent dérivées de plantes, ont été proposées pour améliorer le traitement de la thalassémie. Ceux-ci séduisent souvent les patients et les professionnels devraient donc être en mesure de répondre à toutes leurs questions et être conscients des avantages potentiels, des limites, voire des dangers de ces substances. Certaines d'entre elles sont validées par des essais cliniques et doivent être discutées de manière plus détaillée.

L-Carnitine

La carnitine est un dérivé de butyrate - acide bêta-hydroxy-gamma-triméthylaminobutyrique. Les avantages potentiels dans la thalassémie, reposent sur ces probables propriétés antioxydantes et cardioprotectrices. Il est connu pour être essentiel pour le métabolisme des acides gras à chaîne longue et il est présent dans les tissus dont les besoins énergétiques sont élevés, tels que le muscle squelettique, le muscle cardiaque et le foie. Dans les essais cliniques, la L-carnitine à une dose de 50 mg / kg / jour a entraîné les avantages suivants:

- Amélioration de la fonction diastolique et des améliorations de la performance physique.
- Amélioration significative de la pression systolique de l'artère pulmonaire chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (El-Beshlawy 2008)
- Une augmentation des intervalles de transfusion (El-Beshlawy 2007).

Toutefois, la prudence est nécessaire chez les patients présentant des crises d'épilepsie et ceux présentant une hypothyroïdie, car la L-carnitine inhibe l'entrée de la triiodothyronine (T3) et de la thyroxine (T4) dans les noyaux des cellules (Benvenega 2004).

Blé en herbe

C'est un aliment populaire, préparé comme un jus de blé en herbe. Il contient de la chlorophylle, de vitamines, de minéraux et de plusieurs enzymes. L'herbe de blé est censée augmenter la production de globules rouges et d'augmenter l'intervalle entre les transfusions, qui a été démontré dans un petit nombre de patients et confirmés plus récemment (Singh 2010).

Silymarine

Undérivé du Chardon-Marie (*Silybum marianum*), la silymarine est un complexe de flavonolignane qui a des propriétés antioxydantes et a été étudiée comme un agent hépatoprotecteur. Dans des publications récentes, ce rôle de la silymarine a été confirmé et il a en outre été montré sa capacité à inhiber l'entrée du virus de l'hépatite C dans les hépatocytes (Blaising 2013, Caciapuoti 2013, Polyak 2013). Ces avantages peuvent être utiles chez les patients qui ont des lésions hépatiques liées à la surcharge en fer dont beaucoup sont infectés par l'hépatite C. Il est disponible sous forme de capsule et habituellement dosé à 140 mg trois fois par jour.

Alcool

Les patients atteints de thalassémie devraient être dissuadés de consommer de l'alcool. L'alcool peut potentialiser les dommages oxydatifs de fer et aggrave l'effet des virus de l'hépatite sur le foie. Si le foie présente une surcharge martiale et/ou une par le VHC ou le VHB, la consommation d'alcool peut en outre favoriser la progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La consommation d'alcool peut aussi affecter la formation des os et est un facteur de risque d'ostéoporose. En outre, l'alcool peut avoir des interactions inattendues avec des médicaments.

Tabac

Le tabac doit également être évité car il peut affecter directement le remodelage osseux, qui est associée à l'ostéoporose. Compte tenu également des atteintes cardiorespiratoire (voir la discussion ci-dessus), on peut supposer que le tabagisme ne fera qu'empirer les choses, et bien sûr apporter tous les effets indésirables décrits dans la population générale.

Abus de drogue

La toxicomanie est courante dans la plupart des sociétés et un danger particulier chez les adolescents et les jeunes. Les patients atteints de thalassémie qui tentent de s'"intégrer" et d'être accepté dans des groupes de pairs sont potentiellement vulnérables à l'expérimentation avec les médicaments. Il n'y a pas d'études publiées sur la prévalence de l'abus de drogues dans cette cohorte, mais de nombreux cliniciens ont rencontré des cas isolés. Le personnel soignant devrait être en mesure de reconnaître les patients qui ont un problème et être prêt à avoir des discussions transparentes autour de ces questions. L'abus de substances aura des conséquences graves chez les patients thalassémiques avec lésions tissulaires affectant de nombreux organes vitaux.

Qualité de vie

Toutes les questions abordées dans ce chapitre sont abordées par un service qui offre des soins holistiques, en parallèles des soins répondant aux normes communément acceptées. L'objectif est de parvenir à l'autonomie dans la vie et pour permettre aux patients de satisfaire leurs ambitions personnelles. Pour déterminer si une équipe de soins de santé a été couronnée de

succès dans ses efforts, la qualité de la vie devrait être une mesure importante des résultats. Dans un éditorial, le Comité de la communication de l'Association européenne d'hématologie mentionne ce qui suit: «La qualité de vie sera, très bientôt, complètement intégrée dans les soins aux patients ... Lorsqu'une maladie hématologique évolue de la maladie aiguë, menaçant le pronostic vital immédiat, vers la chronicité, l'évaluation et le maintien de la qualité de la vie devient encore plus important pour les patients » (Chomienne, 2012).

Comment la qualité de vie est évaluée ? Le concept de qualité de vie implique la perception de leur propre vie et de leur bien-être par chaque patient. Comme le bien-être inclut des fonctions psychologiques et sociales, qui à leur tour sont influencées par l'état général de santé, l'évaluation doit inclure toutes ces dimensions. Plusieurs mesures ont été mises au point pour évaluer la qualité de la vie, qui explorent des domaines tels que l'état physique, l'état émotionnel et les circonstances sociales. Ces domaines sont incorporés dans les questionnaires - dont plusieurs ont été testés, validés et utilisés dans la thalassémie. Voici des exemples des principaux instruments utilisés:

- Le questionnaire WHOQOL (Telfer 2005).
- Les PedsQoL Generic Core Scales (Clarke, 2010).
- Le Dartmouth Primary Care Cooperative Information Chart System (Pakbaz 2005).
- Le Short Form Health Survey- SF36 (Musallam 2011, Sobota 2011).

Plus récemment, le Specific Thalassaemia Quality of Life Instruments (STQOLI) a été développé et validé. Le STQOLI a été publié en Grèce pour tenir compte des expériences telles que la dépendance à divers régime de chélation du fer (Lyraikos 2012). TranQoL a également été développé au Canada (Klaassen 2013). Le but de ce chapitre n'est pas de recommander un instrument en particulier, mais d'inviter les services qui prennent en charge des patients présentant une thalassémie à adopter et à utiliser un instrument de leur choix et de l'appliquer au fil du temps à leurs patients. Ces centres devraient suivre l'évolution des auto-évaluations réalisées par leurs patients, comme la situation de chaque patient évolue avec les modifications des traitements ou l'apparition de complications (Gollo 2013). Ces instruments peuvent être utilisés pour surveiller et évaluer les individus, ainsi que des groupes de patients, leur permettre ainsi d'évaluer les performances du centre et d'identifier toutes les faiblesses potentielles qui doivent être abordées.

La qualité de vie liée associée à la santé estimée par ces différents outils ne peut pas être utilisée pour faire des comparaisons sur l'état des soins entre les différentes régions géographiques. Les variables comprennent la gravité de la maladie des groupes de patients (Musallam 2011), la gestion antérieure des patients, l'apparition de complications, la mise en place d'un traitement chélateur par voie soit orale, soit parentérale (Porter 2012), l'âge des patients et si c'est les parents ou les enfants répondent (Coacci 2012). La surveillance des groupes de patients au fil du temps en utilisant le même instrument peut cependant fournir des données précieuses sur les mesures du résultat et de la performance du centre.

Résumé et recommandation

- Une approche holistique des soins doit inclure la reconnaissance du besoin d'intégration sociale et d'une vie «normale».
- Le médecin référent doit être en mesure de fournir des conseils sur des questions de style de vie.
- L'activité physique doit être encouragée, mais les comorbidités et les spécificité de chaque patient doivent être identifiées. L'ergométrie et l'évaluation cardiovasculaire peuvent être nécessaires en fonction de l'activité proposée.
- Les rendez-vous médicaux devraient être flexibles et prendre en considération les contraintes du patient, tels que leur scolarité et leur travail.
- Assurer la liaison avec les enseignants et les employeurs permet d'offrir un meilleure compréhension de la pathologie et de sa gestion.
- La surveillance régulière de la croissance est nécessaire et les facteurs nutritionnels tels que les défauts d'apport calorique et les carences en oligo-éléments doivent être considérées en cas de retard de croissance. Les services d'un diététicien peuvent être utiles à cet égard.
- Les suppléments en zinc peuvent être donnés en cas de carence, d'un retard de croissance et d'une masse osseuse réduite, mais ne sont pas recommandés en routine. La dose usuelle est de 125 mg de sulfate de zinc 1-3 fois par jour.
- La restriction en fer alimentaire est recommandée chez les patients avec un régime transfusionnel peut intensif avec de faibles taux d'hémoglobine pré-transfusionnel.
- Les suppléments en calcium et en vitamine D sont recommandés pour tous les patients à une dose de 2000 UI, avec une surveillance des taux de vitamine D tous les 6 mois. Une alimentation riche en calcium est également recommandé (par le lait, poissons, fromages, etc.).
- Une supplémentation en acide folique jusqu'à 1 mg/jour est nécessaire pour tous les patients avec de faibles taux d'hémoglobine. La supplémentation peut être envisagée pour tous les patients, car le risque de thrombose peut être réduit et la toxicité est faible.
- Une alimentation riche en aliments à forte teneur en vitamine E, tels que les œufs et les huiles végétales est recommandée. L'utilisation prolongée de suppléments exige des recherches plus poussées.
- Les suppléments de vitamine C sont recommandés, en association à des perfusions de desferrioxamine à une dose de 2-3 mg/kg/jour, si la carence est prouvée.
- La L-carnitine peut être bénéfique à une dose de 50 mg/kg/jour, bien que la prudence soit recommandée chez les patients atteints de dysfonction thyroïdienne.
- Il n'y a pas suffisamment de preuves sur les avantages à long terme de l'herbe de blé.
- La silymarine à une dose de 140 mg trois fois par jour est recommandée si une atteinte hépatique est détectée et sur avis de l'hépatologue.
- Les soins dentaires de routine sont indispensables pour tous les patients atteints de thalassémie. La mise en place de transfusions sanguines adéquates dès un âge précoce pourront prévenir les déformations maxillaires et réduire le besoin d'interventions orthodontiques.
- La consommation d'alcool, de tabac et l'abus de substances doivent être évitées.

References

- Bekheirnia MR, Shamshirsaz AA, Kamgar M, et al. Serum zinc and its relation to bone mineral density in beta-thalassaemic adolescents. *Biol Trace Elem Res* 2004;97:215-24.
- Benvenega S, Amato A, Calvani M, et al. Effects of carnitine on thyroid hormone action. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:158-67.
- Beshlawy AE, Abd El Dayem SM, Mougny FE, et al. Screening of growth hormone deficiency in short thalassaemic patients and effect of L-carnitine treatment. *Arch Med Sci* 2010;6:90-5.
- Blaising J, Lévy PL, Gondeau C, et al. Silibinin inhibits hepatitis C virus entry into hepatocytes by hindering clathrin-dependent trafficking. *Cell Microbiol* 2013;15:1866-82.
- Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, et al. Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2013;5:109-113.
- Caocci G, Efficace F, Ciotti F, et al. Health related quality of life in Middle East children with beta-thalassaemia. *BMC Blood Disord* 2012;12:6
- Chomienne C, Guenova M, Hagenbeek A, et al. Quality of Life in hematology: European Hematology Association theme of the year ... and years to come. *Haematologica* 2013;98:2-3.
- Clarke SA, Skinner R, Guest J, et al. Health-related quality of life and financial impact of caring for a child with Thalassaemia Major in the UK. *Child Care Health Dev* 2010;36:118-22.
- Claster S, Wood JC, Noetzli L, et al. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol* 2009;84:344-8.
- Dyson S.M, Atkin K, Culley L.A, et al. Disclosure and sickle cell disorder: A mixed methods study of the young person with sickle cell at school. *Soc Sci Med* 2010;70:2036-44.
- El-Beshlawy A, El Accaoui R, Abd El-Sattar M, et al. Effect of L-carnitine on the physical fitness of thalassaemic patients. *Ann Hematol* 2007;86:31-3.
- El-Beshlawy A, Youssry I, El-Saidi S, et al. Pulmonary hypertension in beta-thalassaemia major and the role of L-carnitine therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:734-43.
- Erdoğan E, Canatan D, Ormeci AR, et al. The effects of chelators on zinc levels in patients with thalassaemia major. *J Trace Elem Med Biol* 2013;27:109-111.
- European Network for Rare and Congenital Anaemias (ENERCA). White Book. 2014 (in-print). Information can be accessed at: <http://www.enerca.org/activities-news/news/66/new-educational-publications-by-the-thalassaemia-international-federation>
- Fuchs GJ, Tienboon P, Khaled MA, et al. Nutritional support and growth in Thalassaemia major. *Arch Dis Child* 1997;76:509-12.
- Fung EB, Aguilar C, Micaly I, et al. Treatment of vitamin D deficiency in transfusion-dependent thalassaemia. *Am J Hematol* 2011;86:871-3.
- Fung EB, Kwiatkowski JL, Huang JN, et al. Zinc supplementation improves bone density in patients with thalassaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;99:960-71.
- Fung EB, Xu Y, Trachtenberg F, et al. Inadequate dietary intake in patients with thalassaemia. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:980-90.
- Fung EB. Nutritional deficiencies in patients with thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:188-96.
- Gollo G, Savioli G, Balocco M, et al. Changes in the quality of life of people with thalassaemia major between 2001 and 2009. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:231-6.
- Klaassen RJ, Barrowman N, Merelles-Pulcini M, et al. Validation and reliability of a disease-specific quality of life measure (the TranQol) in adults and children with thalassaemia major. *Br J Haematol* 2014;164:431-7.
- Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassaemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood* 1996; 88:3608-14.
- Lyrakos GN, Vini D, Aslani H, et al. Psychometric properties of the Specific Thalassaemia Quality of Life Instrument for adults. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:477-97.
- Mirhosseini NZ, Shahar S, Ghayour-Mobarhan M, et al. Bone-related complications of transfusion-dependent beta thalassaemia among children and adolescents. *J Bone Miner Metab* 2013;31:468-76.
- Musallam KM, Khoury B, Abi-Habib R, et al. Health-related quality of life in adults with transfusion-independent thalassaemia intermedia compared to regularly transfused thalassaemia major: new insights. *Eur J Haematol* 2011;87:73-9.

- Nakavachara P, Viprakasit V. Children with hemoglobin E/ β -thalassemia have a high risk of being vitamin D deficient even if they get abundant sun exposure: A study from Thailand. *Pediatr Blood Cancer*.2013;60:1683-88.
- Nanas S, Vasileiadis I, Dimopoulos S, et al. New Insights into the exercise intolerance of beta- Thalassemia major patients. *Scand J Med Sci Sports* 2009;9:96-102.
- Pakbaz Z, Treadwell M, Yamashita R, et al. Quality of life in patients with thalassemia intermedia compared to thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:457-61.
- Pfeifer WP, Degasperi GR, Almeida MT, et al. Vitamin E supplementation reduces oxidative stress in beta thalassaemia intermedia. *Acta Haematol* 2008;120:225-31.
- Piatti G, Allegra L, Fasano V, et al. Lung Function in β -Thalassemia Patients: A Longitudinal Study. *Acta Haematol* 2006;116:25-9.
- Polyak SJ, Ferenci P, Pawlotsky JM. Hepatoprotective and antiviral functions of silymarin components in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2013;57:1262-71.
- Porter J, Bowden DK, Economou M, et al. Health related quality of life, treatment satisfaction, adherence and persistence in β -thalassaemia and myelodysplastic syndrome patients with iron overload receiving Deferasirox: results from the EPIC clinical trial. *Anemia* 2012:297641.
- Qin X, Xu M, Zhang Y, et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 222:307-13.
- Quinn CT, Johnson VL, Kim HY, et al. Thalassemia Clinical Research Network. Renal dysfunction in patients with thalassaemia. *Br J Haematol* 2011;153:111-7.
- Singh K, Pannu MS, Singh P, et al. Effect of wheat grass tablets on the frequency of blood transfusions in Thalassemia Major. *Indian J Pediatr* 2010;77:90-1.
- Sobota A, Yamashita R, Xu Y, et al. Thalassemia Clinical Research Network. Quality of life in thalassemia: a comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms. *Am J Hematol* 2011;86:92-5.
- Sohn E.Y, Kato R, Noetzi L.J et al. Exercise performance in Thalassemia major: correlation with cardiac iron burden. *Am J Hematol* 2013;88:193-7.
- Soliman A, Adel A, Wagdy M, et al. Calcium homeostasis in 40 adolescents with beta-thalassemia major: a case-control study of the effects of intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6:149-54.
- Soliman AT, El- Matary W, Fattah MM, et al. The effect of high-calorie diet on nutritional parameters of children with beta-thalassaemia major. *Cin Nutr* 2004;23: 1153-8.
- Sutipornpalangkul W, Morales NP, Unchern S, et al. Vitamin E supplement improves erythrocyte membrane fluidity of thalassemia: an ESR spin labeling study. *J Med Assoc Thai* 2012;95:29-36.
- Swe KM, Abas AB, Bhardwaj A, et al. Zinc supplements for treating thalassaemia and sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;28:6.
- Telfer P, Constantinidou G, Andreou P, et al. Quality of life in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:273-82.
- Tienboon P. Effect of nutrition support on immunity in paediatric patients with beta-thalassaemia major. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003;12:61-5.
- Tocco F, Crisafulli A, Melis F, et al. Exercise capacity and cardiovascular changes in patients with beta- Thalassaemia major. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26:31922.
- United Nations Convention On The Rights Of Persons With Disabilities 2007. Can be accessed at: <http://www.un.org/disabilities/documents/convention/convoptprot-e.pdf>.
- Vasileadis I, Roditis P, Dimopoulos S, et al. Impaired oxygen kinetics in beta- Thalassaemia major patients. *Acta Physiol* 2009;196:357-63.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D—Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;10:111-8.
- Wood JC, Claster S, Carson S, et al. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2008;141:891-94.



ORGANISATION ET PROGRAMMATION DES SOINS DANS LA THALASSÉMIE

Auteurs Michael Angastiniotis et Androulla Eleftheriou

Revu par Maria Domenica Cappellini et Ali Taher

Traducteur Marianne Delville

Revu par Jean-Antoine Ribeil

Dans de nombreux hôpitaux les patients atteints de thalassémie sont gérés dans les services d'hospitalisation d'hématologie générale, de pédiatrie et d'oncologie et les unités de d'hopitaux de jour, avec des groupes hétérogènes de patients présentant une variété de pathologies sans lien avec les hémoglobinopathies. Il n'est pas rare de voir des patients adultes transfusés à côté d'enfants. Cela peut être justifié lorsque le nombre de patients est faible, mais dans des régions de forte prévalence, des unités distinctes ont été créées il y a plusieurs années, reconnaissant la nécessité des besoins de confidentialité et de sécurité des patients et afin de faciliter la prise en charge multidisciplinaire (Angastiniotis 1988). Un centre de thalassémie idéal peut partager l'espace et des services avec d'autres troubles de globules rouges comme la drépanocytose et les anémies congénitales et chronique plus rares, car ils partagent des complications et des besoins communs. L'essentiel est que ces unités soient dédiées mais pas isolées. Ce chapitre examine comment les systèmes de soins de santé peuvent être mieux organisés pour offrir des soins optimaux aux patients atteints de thalassémie

L'équipe pluridisciplinaire

L'implication de plusieurs atteintes d'organes associés à la thalassémie et d'autres anémies dépendantes de la transfusion a clairement été développée dans ces recommandations et ce sont les complications qui dictent la composition de l'équipe multidisciplinaire. Il est prévu qu'un hématologue ou un pédiatre expérimenté ou un interniste supervise les soins de base à ces patients (voir le tableau 1), y compris la surveillance de la surcharge en fer et l'évaluation des dommages aux organes qui en résultent inévitablement. L'équipe associée devrait comprendre:

- **Des infirmières spécialisées**

Le travail, les responsabilités et les compétences spécifiques des infirmières prenant en charge les hémoglobinopathies comprennent entre autres la supervision des transfusions sanguines, les aspects pratiques des traitements de chélation du fer, le soutien et la communication avec le patient, l'information, l'encouragement de l'autonomie la gestion des soins et le contrôle des symptômes (Anionwo 2012, Aimiwu 2012, Tangayi 2011). Pour développer le type d'expertise requis il y a nécessité d'une continuité des soins et non la rotation fréquente du personnel qui est souvent observée dans les services hospitaliers. L'infirmière spécialisée est un atout pour le service car elle représente le contact le plus proche du patient et assure habituellement la liaison entre le patient et l'équipe médicale.

- **Cardiologue**

Compte tenu de l'importance de la surveillance cardiologique et de la gestion en temps réel des éventuelles complications cardiaques (voir chapitre 4), le cardiologue forme une figure centrale dans l'équipe. Dans de nombreux centres, le patient est souvent appelé à consulter un cardiologue après la manifestation de symptômes cliniques. Il est fortement recommandé qu'un cardiologue ayant des connaissances spécialisées sur la thalassémie devienne un membre régulier de l'équipe. La survenue de complications cardiaques est étroitement liée aux questions de contrôle du taux d'hémoglobine, à la surcharge en fer, à la chélation du fer, aux endocrinopathies, aux facteurs nutritionnels et à d'autres questions dans cet état multi-organes. Il est donc important que les collègues de cardiologie

impliqués dans les soins comprennent les problématiques spécifiques et soient capables de discuter non seulement avec les collègues de la même équipe, mais aussi avec les patients. Pour ces raisons, le cardiologue doit être bien informé sur les questions telles que l'observance du patient et la situation psychosociale pour leur permettre de contribuer à la prise en charge complète du patient. Les cardiologues avec un intérêt particulier dans la thalassémie doivent donc être identifiés et invités à superviser le suivi et le traitement des patients en étroite collaboration avec l'équipe.

- **Hépatologue**

Bien que les complications cardiaques restent la principale cause de décès, l'amélioration de la prise en charge de ces complications cardiaques grâce à l'intervention thérapeutique précoce a abouti à un vieillissement de la population des patients thalassémiques et ainsi à augmenter le développement de complications hépatiques, qui sont responsables d'une proportion croissante de morbidité et de mortalité.

La gestion de la maladie hépatique est également complexe du fait de la présence d'une surcharge en fer, avec ou sans la contribution de l'hépatite chronique virale (Di Marco 2010). Pour des questions telles que le rôle de l'intensification de la chélation du fer, le contrôle des niveaux d'hémoglobine lorsque les agents anti-viraux sont utilisés et le traitement des complications des traitements anti-viraux, il est impératif que le travail d'équipe se fasse en étroite collaboration avec l'hépatologue.

- **Endocrinologue**

La survenue de complications endocriniennes est presque systématique chez les patients thalassémiques. Ils affectent la qualité de vie et ont aussi des conséquences graves pour le bien-être physique (voir chapitre 8). Il est donc important à un âge précoce que tous les patients dépendants de la transfusion soient examinés par un endocrinologue pour superviser tous les traitements potentiellement nécessaires. Un groupe international d'experts a été mis en place concernant les aspects endocrinologiques de la thalassémie. Il encourage et forme les endocrinologues dans les soins spécifiques de la thalassémie (De Sanctis 2013). Le rôle de l'endocrinologue dans l'équipe multidisciplinaire est essentiel comme illustré par l'impact psychologique des troubles endocriniens tels que la puberté retardée.

- **Diabétologue**

La prévalence du diabète est élevée dans la thalassémie et augmente avec le vieillissement de la population de patient les patients vieillissent atteignant une prévalence de 20% (voir le chapitre 8). Bien que le diabète soit généralement pris en charge par l'endocrinologue de l'équipe, les avantages d'un centre dédié à la prise en charge du diabète peuvent être intéressants. Récemment, au Royaume-Uni, un centre prenant en charge diabète et thalassémie a fonctionné avec succès et ce type de structure pourrait être recommandé comme étant un avantage supplémentaire pour les patients thalassémiques (Tzoulis 2013).

- **Psychologue**

La complexité de soutien psychosocial est expliquée dans le chapitre 15. La nécessité de la présence d'un psychologue au sein de l'équipe ne devrait pas exiger davantage de justification. Le rôle du psychologue est aussi de soutenir et de conseiller l'équipe de soins et les familles des patients. Tous les employés concernés ont besoin de formation d'autant qu'ils sont souvent sollicités pour des conseils bien avant la consultation par un psychologue professionnel. En outre, le sentiment d'impuissance dans la gestion d'une maladie incurable peut conduire à l'épuisement émotionnel et ainsi de discussion avec l'équipe de soins devrait faire partie du rôle du psychologue dans le centre. Les interventions psychiatriques ne sont pas souvent nécessaires mais les équipes doivent être conscientes de cette possibilité et d'y faire appel rapidement lorsque cela est nécessaire.

- **Travailleur social**

Le rôle d'un travailleur social chevauche fréquemment celui du psychologue. Il existe toutefois des problèmes spécifiques qui se posent à propos de la famille, des paramètres

financiers et sociaux qui tombent clairement dans le domaine de l'assistante sociale, en fonction du rôle du système social dans chaque pays. Il est le rôle de l'équipe de soins de décider si il y a un besoin selon les circonstances particulières et de veiller à la présence des travailleurs sociaux le cas échéant.

- **Obstétriciens**

En cas de grossesse, les spécialistes en obstétrique devraient être impliqués et de collaborer étroitement avec l'équipe de prise en charge de la thalassémie dès la consultation pré-conceptionnelle jusqu'à la gestion du post-partum (voir le chapitre 9).

Table 1. Résumé des rôles, des caractéristiques et des responsabilités des membres qui composent l'équipe de soins de thalassémie

SPECIALITÉS	DESCRIPTION
Hématologue/Pédiatre/ Interniste	Habituellement, le médecin responsable des soins de routine qui coordonne également toute l'équipe.
Infirmières spécialisées dans la prise en charge des hémoglobi-nopathies	Supervision des transfusions, éducation thérapeutique des patients, assistance et contrôle des symptômes. Assure la continuité des soins.
Cardiologue	De préférence ayant un intérêt particulier dans les troubles de l'hémoglobine. Surveille tous les patients dès l'enfance et se charge de traitement lors de la survenue de complications. Liaison avec d'autres membres de l'équipe sur les besoins de chélation du fer
Endocrinologue	Idéalement avec un intérêt particulier pour les troubles de l'hémoglobine. Evalue tous les patients du début de l'adolescence à l'âge adulte. Suggère un traitement individuel des complications et assure la liaison avec toute l'équipe, ainsi qu'avec le gynécologue en cas d'infertilité ou de grossesse.
Hépatologue	L'hépatologue est appelé en cas de besoin, souvent lorsque les infections virales hépatiques nécessitent un traitement.
Obstétriciens	Assurer la liaison avec l'équipe d'hématologie principalement pendant la grossesse qui nécessite des soins multidisciplinaires.
Psychologue et travailleurs sociaux	Les soins de support sont essentiels pour les patients et les familles. Fournir l'éducation et le soutien pour le personnel pour l'aider à fournir des soins holistiques.
Dentiste	Surveiller régulièrement les complications dentaires et maxillaires et effectuer une intervention précoce en cas de besoin.
Pharmaciens	Une connaissance des hémoglobi-nopathies permettra aux pharmaciens de conseillers l'équipe sur les choix thérapeutiques et d'assurer l'approvisionnement des médicaments essentiels.

SPÉCIALITÉS	DESCRIPTION
Diététicien	Sont souvent peu représentés dans les équipes, comme les membres principaux sont en mesure de faire face à aux besoins alimentaires de bases. Un professionnel peut aider à répondre aux questions et sera indispensable pour donner des conseils en cas de complications liées au diabète et de maladies du foie.

Il est essentiel que les équipes soient bien coordonnées par le médecin référent hématologue ou autres spécialistes prenant en charge le traitement et les soins de base. Pour permettre à l'équipe de remplir son rôle la mise en place de réunions pluridisciplinaires fréquentes est utile, avec la possibilité pour chaque spécialiste contribuant au soin de donner son point de vue d'experts sur les questions cliniques et psychosociales soulevées par des cas individuels, mais aussi concernant l'organisation des soins de l'ensemble des patients. Selon EH Wagner (Wagner, 2000), la responsabilité de l'équipe commence avec un protocole ou une directive qui définit les différentes composantes des soins de haute qualité.

Les autres fonctions de l'équipe comprennent:

- La planification du traitement. Cela devrait prendre en considération les préférences des patients. Une bonne adéquation entre l'équipe et le patient peut améliorer l'observance thérapeutique (Haynes, 2002).
- Mise en place d'outils de gestion pour aide à la décision afin que tous les soignants suivent des protocoles uniformes.
- Des supports pour la prise en charge autonome par le patient de ses soins. Cela nécessite informations, encadrement et encouragement du patient.
- La mise en place de consultations pluridisciplinaires quand une nouvelle complication ou un changement de traitement est nécessaire. Par exemple, quand une complication cardiaque est détectée, un entretien commun avec l'hématologue et le cardiologue impliqués sera utile et pourra rassurer le patient sur l'existence d'une continuité des soins, ainsi que sur l'existence d'une discussion et d'un accord entre les experts sur les décisions relatives à leurs soins.
- L'assurance pour le patient que le travail d'équipe n'est pas théorique, mais est suivi par le partage des résultats par une information diffusée à tous les groupes et disciplines concernées, afin que les décisions prennent en compte tous les spécialités d'organes impliqués et les conséquences pour le patient.

Programmation du traitement

L'organisation générale d'une unité de la thalassémie est illustrée dans la Figure 1. Les visites au centre de traitement sont fréquentes et liées à la préparation et la conduite des transfusions sanguines, aux examens effectués par les médecins - y compris les diverses consultations spécialisées, à la réalisation d'examen spécialisés biologiques et radiologiques. Le suivi approprié nécessite un temps important pour les patients et peut interférer avec d'autres activités importantes - comme aller à l'école et le travail. Cette situation est aggravée par les horaires des services souvent en conflit avec les heures de travail; un point qui a été souligné par les patients lors de réunions internationales. Dans une enquête menée par la TIF et publié dans le Livre Blanc de l'Enerca (impression en cours), sur 415 patients à travers l'Europe près de 20% ont déclaré qu'ils doivent attendre plus de deux heures pour la transfusion et 62% sont transfusés le matin - conduisant inévitablement à une absence à l'école ou au travail. Ces

considérations doivent être prises en compte dans un service centré sur le patient visant à une meilleure intégration patient. Pour obtenir un meilleur service, le centre de la thalassémie a besoin de collaborer étroitement avec l'administration hospitalière afin d'organiser l'après-midi, le soir ou le week-end des transfusions et des consultations. Le centre devrait également construire une coopération étroite avec la banque de sang et d'autres laboratoires pour fournir des services en dehors des heures ouvrées, afin de mieux répondre aux besoins des patients atteints de thalassémie. Le centre de soins de jour idéal devrait être conçu pour permettre la vie privée - pour les patients adultes en particulier.

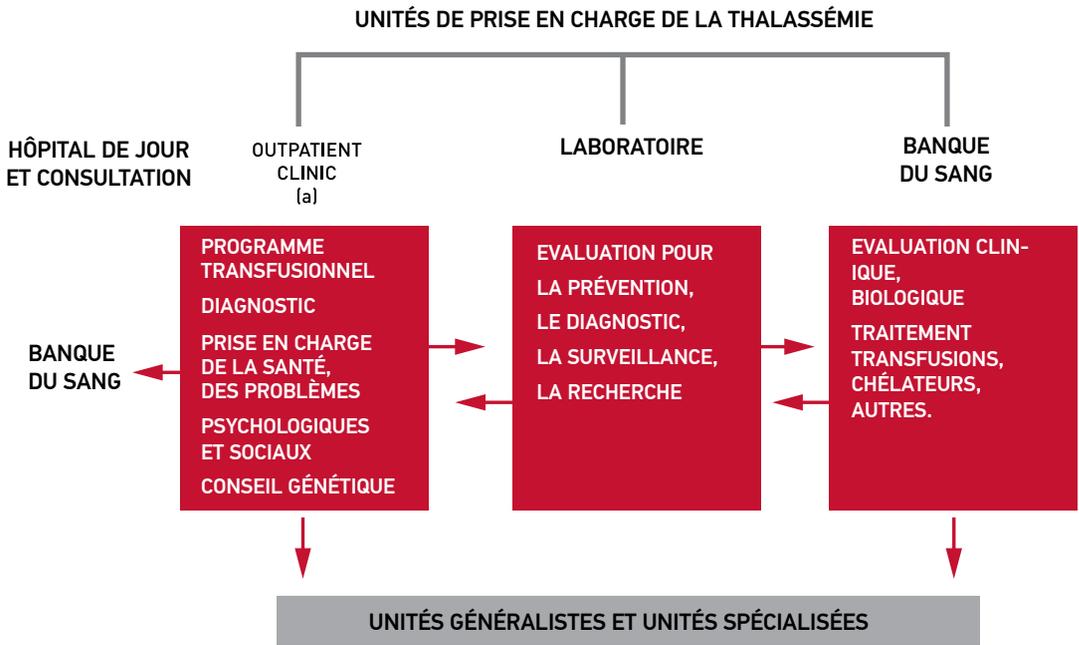


Figure 1. Exemple d'interactions organisationnelles dans la prise en charge de la thalassémie à travers les différents services d'un centre. Reproduit avec la permission de Kattamis 1989.

Centres de référence

Selon le nombre de patients qu'ils prennent en charge, les centres peuvent être divisés en centre de référence ou centres secondaires / périphériques. Un centre de référence devrait atteindre des normes internationales des centres d'expertise reconnus. Ces normes comprennent:

- Les critères de qualité pour les centres d'expertise pour les maladies rares, recommandés par le Comité d'experts sur les maladies rares EUCERD de l'Union européenne. Parmi les 16 principaux critères que l'EUCERD propose (Recommandations de EUCERD sur les critères de qualité pour les centres d'expertise pour les maladies rares dans les États membres 2011), il est dit qu'un centre d'expertise devrait rassembler ou coordonner au sein du secteur des soins de santé spécialisés, des compétences multidisciplinaires y compris les compétences paramédicales et les services sociaux. Ils devraient collaborer avec les associations de patients afin d'apporter le point de vue des patients. Elles devraient contribuer à l'élaboration de guides de bonnes pratiques, contribuer à la recherche et offrir des formations aux professionnels de santé.
- La Chronic Care Model (CCM) développé aux États-Unis (Epping-Jordan 2004).

Ce modèle comprend la promotion de l'auto-gestion et des changements dans l'organisation de la prestation des soins - un exemple pourrait être le calendrier des visites à la clinique, comme suggéré ci-dessus. L'utilisation des recommandations de prise en charge doit être intégré dans un système de prise de décision, ce qui peut aider le personnel à suivre les différents protocoles. En outre, les systèmes d'information clinique pour organiser les données et élaborer des registres de patients sont fortement recommandés.

- L'accréditation des centres de soins de santé par un organisme reconnu internationalement, tels que le Comité technique de l'ISO, l'ISQua et la Joint Commission International (JCI), serait également un atout supplémentaire.

Réseau entre les centres

Une exigence supplémentaire est que les centres de référence doivent travailler en réseau avec des centres secondaires ou périphériques et offrir un soutien clinique. Ceci est aussi une forte recommandation du groupe de EUCERD (Recommandations de EUCERD à la Commission européenne et les États membres sur les réseaux européens de référence pour les maladies rares 2013). Il est impossible de maintenir toute l'expertise et la technique nécessaire pour les soins de la thalassémie, comme décrit dans ce livre, dans tous les centres au sein d'un pays, surtout si un petit nombre de patients est impliqué. Le réseau qui comprend le partage de l'information du patient, fournissant les techniques de surveillance et des conseils pour les prises de décisions cliniques, est un service important du centre de référence. Ces objectifs peuvent être atteints grâce à des visites périodiques des patients vers le centre de référence. La figure 2 fournit des preuves que les patients gérés sur place ou en étroite collaboration avec un centre de référence (à travers les réseaux) ont une meilleure survie (Forni 2009).

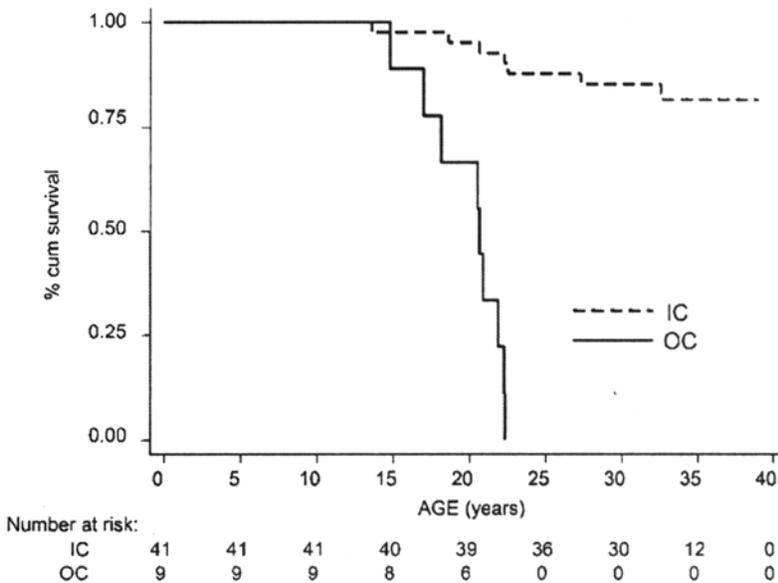


Figure 2. Survie globale selon les courbes de Kaplan-Meier des patients suivis par un centre de référence (IC) comparé aux patients suivis dans des centres non-spécialisés patients (OC). Log-rank P-value <0.0001; hazard ratio OC en comparaison IC ajusté selon le genre (modèle de Cox): 18.1, IC 95% = 4.7-69.0; P<0.001. Reproduit avec la permission de (Forni 2009). IC, specialised centre; OC, non-specialised centre.

Résumé et recommandations

Un centre de thalassémie devrait fournir les prestations suivantes:

- Unités de soins de jour
- Faciliter l'accès à des soins de qualité pour tous les patients. Ceci peut être réalisé grâce à des réseaux de centre de prise en charge.
- Une collaboration étroite avec les services impliqués, telles que la banque de sang et d'autres laboratoires.
- Suivre les recommandations de prise en charge, pour une prestation de soins complète et globale.
- Être activement impliqué dans la recherche.
- avoir une étroite collaboration avec les groupes/associations de soutien aux patients.
- Fournir le plaidoyer auprès des autorités de santé pour le développement des services et les droits des patients.

References

- Angastiniotis M, Kyriakidou S, Hadjiminas M. The Cyprus Thalassaemia Control Program. *Birth Defects: Original Article Series* 1988;23:417-32.
- Aimiuwu E, Thomas A, Roheemun N, et al. A guideline for the haemoglobinopathy nurse. 2012 TIF Publication No. 17.
- Anionwu E, Leary A, Johnson K. Protecting specialist roles in haemoglobin disorders. *Nurs Times* 2012;108:18.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:8-18.
- Di Marco V, Capra M, Angelucci E, et al. Italian Society for the Study of Thalassaemia and Haemoglobinopathies; Italian Association for the Study of the Liver. Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel. *Blood* 2010;116:2875-83.
- Epping-Jordan J, Pruitt S, Bengoa R, et al. Improving the quality of health care for chronic conditions. *Qual Saf Health Care* 2004;13:299-305.
- EUCERD Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States. 2011; Can be accessed at:
<http://nestor.orpha.net/EUCERD/upload/file/EUCERDRecommendationCE.pdf>.
- EUCERD Recommendations to the European Commission and the Member States on European Reference Networks for Rare Diseases. 2013; Can be accessed at:
http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=2207.
- Fegran L, Hall EO, Uhrenfeldt L, et al. Adolescents' and young adults' transition experiences when transferring from paediatric to adult care: A qualitative metasynthesis. *Int J Nurs Stud*. 2013 51:123-35.
- Forni GL, Puntoni M, Boeri E, et al. The influence of treatment in specialized centers on survival of patients with thalassemia major. *Am J Hematol* 2009;84:317-8.
- Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880-3.
- Levine L, Levine M. Health care transition in thalassemia: pediatric to adult-oriented care. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:244-7.
- Musallam K, Cappellini MD, Taher A. Challenges associated with prolonged survival of patients with thalassaemia: transitioning from childhood to adulthood. *Pediatrics* 2008;121: 1426-9.
- Tangayi S, Anionwu E, Westerdale N, et al. A skills framework for sickle cell disease and thalassaemia. *Nurs Times* 2011;107:12-3.
- Tzoulis P, Shah F, Jones R, et al. Joint Diabetes Thalassaemia Clinic: a new effective model of care. *Hemoglobin* 2014;38:104-10.
- Wagner EH. The role of patient care teams in chronic disease management. *BMJ* 2000;320:569-72.

GUIDE DES EVALUATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Catégories	Paramètres mesurés	Tous les (mois)				
		1	3	6	12	24
Paramètre de base	Etude de l'hémoglobine					
	Biologie moléculaire (alpha et beta globines)					
	Phénotype érythrocytaire (avant transfusion)					
Transfusion de culots globulaires	Volume transfusé			X	X	
	Coombs (direct)					
Croissance et développement chez l'enfant	Taille		X			
	Taille assise		X			
	Poids		X			
	Age osseux				X	
	Vitesse de croissance			X		
	Stades pubertaires selon Tanner			X		
Biométrie chez l'adulte	Taille				X	
	Poids		X			
Hématologie	NFS	X				
	Coombs (direct)					
Fer	Ferritine		X			
	Fer hépatique				X	
	Audiogramme				X	
	Consultation d'ophtalmologie				X	
	Fer, Coefficient de saturation du fer					
	Saturation de la transferrine					
Fonction et pathologie hépatique	ASAT, ALAT, γGT		X			
	Bilirubine (totale)		X			
	Bilirubine (directe)		X			
	Sérologie de l'hépatite A				X	
Hépatite B	Sérologie de					
	PCR HBV				X	
	Sérologie de l'hépatite C				X	
	PCR HCV				X	
TP, TCA						X
	Albumine		X			
	IRM hépatique				X	
	Echographie hépatique				X	
	Fibroscan					X
	Biopsie hépatique					
Néphrologique et autres	Urée, créatinine		X			
	Ionogramme urinaire			X		
	Taux de Zn			X		
	Consultation Dentiste				X	
Endocrine	T3, T4 libre, TSH				X	
	PTH				X	
	Calcium, calcium ionisée		X			
	Glycémie à jeun		X			
	Test de tolérance au glucose					X
	IGF-1, IGF BP-3					
	LH-ICMA					
	FSH					
	Oestradiol					
Ostéoporose	Ostéodensitométrie					X
	Dosage de la vitamine D			X		
Cardiologie	ECG				X	
	Holter ECG					
	ECG d'effort				X	
	Echocardiographie				X	
	IRM T2*				X	

Si indication clinique	Initialement	Commentaires
	X	
	X	
	X	
X		
		Après l'âge de 10 ans
X		Toutes les 1-2 semaines pour les patients sous Défériprone
X		A partir de l'âge de 8 ans. S'il existe des arguments en faveur d'une atteinte hépatique, l'histologie est nécessaire.
X		
X		
X		Tous les mois sous deferasirox
X		Si la sérologie est positive. Si l'hépatite est active, surveiller ces paramètres selon les recommandations internationales l'hépatite B
X		Si la sérologie est positive. Si l'hépatite est active, surveiller ces paramètres selon les recommandations internationales. A faire avant la biopsie hépatique. A réaliser plus fréquemment en cas d'atteinte hépatique.
		A partir de l'âge de 8 ans. S'il existe des arguments en faveur d'une atteinte hépatique, l'histologie est nécessaire.
X		
X		
		Tous les mois sous Deferasirox
		A partir de 5 ans
X		Annuellement après l'âge de 10 ans
X		En cas de retard de croissance.
X		En cas de retard pubertaire : à 12 ans chez les filles et 14 ans chez les garçons
X		
X		
X		
X		
X		A partir de l'âge de 8 ans

INDEX

Description	Numéro de page
A	
Absorption du fer	17, 43, 228
α- thalassémie	22
Alloimmunisation	33, 37
Anémie hémolytique autoimmune	37
Absorption gastro-intestinale du fer	43
Adhésion thérapeutique	53, 73, 181,210
Agranulocytose	71, 77, 81
Audition	79, 83
Arthropathie	81, 82
Amiodarone	104, 107, 151
Arythmie	106-107
Adéfovir	121
Insuffisance surrénalienne	156
Arrêt du développement pubertaire	149
Acide folique	163, 228, 232
Alendronate	174
5 - Azacytidine	192, 195
Acide gras à chaînes courtes	193
Abus et toxicomanie	230
B	
Biopsie hépatique	47, 117, 161, 189
Bisphosphonates	162, 165, 174, 175, 182, 183
C	
Corrélation génotype-phénotype	20
Chagas (maladie de)	28
Culots érythrocytaires congelés	30
Compatibilisation	31
Culots globulaires Déplasmatisés	29, 36
Croissance	29, 79, 87, 146-149, 227,232
Conservation des culots érythrocytaires	30, 136
Charge martiale	42
Cirrhose	44, 114, 118

Carcinome hépatocellulaire	114, 118
Consommation d'alcool	122, 230
Chimioprophylaxie	129, 131
Cytomegalovirus (CMV)	135, 141
Calcium	148, 155, 162, 174, 228, 232
Calcitriol	155
Conseil pré-natal	158, 161
Caries dentaires	179, 182
Centres de référence	240

D

Déformations	19, 170
Déleucocytation	29, 36
Diurétiques	36, 37, 104, 227
Desferioxamine DFO	54, 55-60, 76, 79, 162, 172
Deferasirox	54, 64-68, 76, 119, 138, 162
Deferiprone	55, 60-63, 104, 119, 138
Douleur abdominale	80, 81, 84, 139
Diabètes	109, 151-154, 164, 237
Donneur non apparenté	133
Densité Minérale Osseuse (DMO)	170
Déformation Maxillo-faciale	183
Donneur apparenté	188
Decitabine	192, 195

E

Erythropoïèse inefficace	16
Expension médullaire	32, 183
Echocardiographie	50, 101-103, 109, 161, 163
Electrocardiogramme (ECG)	101
Exercice	101, 110, 225
Embolie pulmonaire	104
Echographie	118, 150, 162, 165
Entecavir	121
Erythropoïétine (EPO)	194
Education	226
Emploi	226

F

Filtration (Déleucocytation)	29
Fibrosis hépatique	43, 115, 120
Fer non lié à la transferrine (FNLT)	44, 52
Fer libre plasmatique (LPI)	44, 52
Fer intra hépatique (LIC)	47
Ferritine	44, 45-46, 56, 61, 64, 69, 116, 122

Fonction cardiaque	50, 56, 62, 66, 70, 100
Fraction d'éjection (FEVG)	50, 62, 70

G

Gènes des globines	15
GvH post-transfusionnelle	37

H

Hémoglobine adulte (Hb A)	14
Hémoglobine Foetale (Hb F)	14, 192
Hématopoïèse Extramedullaire	19, 29, 32
Hémoglobine E (Hb E)	21
Hémoglobine Lepore	22
Hémoglobine S (Hb S)	22
Hémoglobine H (Hb H)	22
Hydrops fœtal de Bart	23
Hépatite B (HBV)	28, 114, 121, 135
HIV	28, 135, 140, 181
HLA	29, 186, 188
Hémoglobine Pré-transfusionnelle	32, 34, 43, 163
Hémolyse aigue	36
Hypogonadisme Hypogonadique	58, 149-150, 158, 172
Holter ECG	101
Hypertension artérielle pulmonaire	108, 130
Hépatite C (HCV)	114, 119-121, 135, 152, 161, 230
Hepcidine	114
Haemophilus influenzae	128
Hypersplénisme	127
Hypothyroïdie	150
Hypoparathyroïdie	154-155
Hypocalcémie	155
Hydroxyurée	193, 195

I

Inactivation des pathogènes	38
IRM	48, 116
IRM cardiaque	49-51, 103
Insuffisance cardiaque	50, 60, 66, 74, 98, 105
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	105
Interféron (pegylé)	120
Infections fongiques	141
Immuno modulation post-transfusionnelle	136

K

Klebsiella	139
------------	-----

L

Lamivudine	121
Lithiase vésiculaire	127
L-carnitine	229

M

Myocardite	99, 104
Maladie vasculaire périphérique	109-110
Mariage	227
Malaria	142

N

Néocyte	30
Neutropénie	71, 77, 81
Néridronate	174
Nutrition	227

O

Ovulation	159
Ostéoblastes	171
Ostéoclastes	171
Ostéodensitométrie	171

P

Palpitations	100, 106
Péricardite	100
Pseudoxanthoma elasticum	109
Puberté	147, 149
Parvovirus B19	140
Pamidronate	174
Prise en charge pluridisciplinaire	236

Q

Qualité de vie	231
----------------	-----

R

Radicaux oxydants libres (ROS)	23, 44, 115
Réaction allergiques post-transfusionnelle	29, 36
Réactions post-transfusionnelle nonhémolytique fébrile	29, 38
Réaction post-transfusionnelle retardée	37
Retard pubertaire	149
Régime	155, 227

S

Syndrome de Gilbert's	21
Splénectomie	35, 126, 137
Surcharge volémique (transfusion)	38
SQUID	48
Spermatogénèses	160
Silymarin	230

T

Transfusion related acute lung injury (TRALI)	37
Traitements combinés	68-72, 104
Thrombocytopénie	81
Thrombose	128, 130, 164, 229
Tolérance au glucose	151
Tabagisme	174, 230

U

Ulcères de jambe	19
------------------	----

V

Vitamine C	58, 63, 172, 229
Vision	79, 83
Vitamine D	155, 162, 172, 228
Vitamine E	229

W

West Nile virus	28, 135
-----------------	---------

Y

Yersinia enterocolitica	80, 135, 138
-------------------------	--------------

Z

Acide zolendronique	175
Déficit en Zinc	83, 148, 227

