



RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES THALASSEMIES NON DEPENDANTES DES TRANSFUSIONS (NTDT)

ALI TAHER
ELLIOTT VICHINSKY
KHALED MUSALLAM
MARIA DOMENICA CAPPELLINI
VIP VIPRAKASIT

REVIEWER
SIR DAVID WEATHERALL

TRADUIT EN FRANÇAIS PAR:
Dr Marianne DELVILLE
Dr Laure JOSEPH

TRADUCTION DIRIGÉE PAR :
Dr Jean-Antoine RIBEIL



**THALASSAEMIA
INTERNATIONAL
FEDERATION**

PUBLIE PAR LA FEDERATION INTERNATIONALE
DE LA THALASSEMIE



Fédération Internationale de la Thalassémie
BP 28807, Nicosie 2083, Chypre
Tél. +357 22 319 129
Fax. +357 22 314 552
Email: thalassaemia@cytanet.com.cy
Website: www.thalassaemia.org.cy

ISBN: 978-9963-717-10-1

ISBN: 978-9963-717-10-1

©2013 Team up Creations Ltd
14, Rue Othonos, 1016 Nicosie, Chypre

Tous droits réservés.

Cette publication contient les points de vu collectifs d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par la Fédération internationale de la Thalassémie.

Imprimé à Nicosie, Chypre.

Fédération Internationale de la Thalassémie
BP 28807, Nicosie 2083, Chypre
Tél. +357 22 319 129
Fax. +357 22 314 552
Email: thalassaemia@cytanet.com.cy
Website: www.thalassaemia.org.cy

AUTEURS & REVISEURS (Par ordre alphabétique sur le prénom)

Professeur Ali Taher

Département de Médecine Interne, Division d'Hématologie et d'Oncologie
Centre médical de l'Université Américaine de Beyrouth, Beyrouth, Liban et Centre de soins chroniques, Hazmieh, Liban

Professeur Elliott Vichinsky

Département d'Hématologie et d'Oncologie, Hôpital pour Enfants et Centre de Recherche d'Oakland, Oakland, CA, États-Unis

Dr. Khaled Musallam

Département de Médecine Interne, Division d'Hématologie et d'Oncologie
Centre médical de l'Université Américaine de Beyrouth, Beyrouth, Liban & Département de Médecine et spécialités médicales, Hôpital IRCCS Ca' Granda Foundation Maggiore Policlinico, Milan, Italie

Professeur Maria Domenica Cappellini

Département de la Communauté de Sciences Cliniques, Université de Milan, Hôpital IRCCS Ca' Granda Foundation Maggiore Policlinico, Milan, Italie

Professeur agrégé Vip Viprakasit

Division d'Hématologie et d'Oncologie, Département de Pédiatrie et Centre de Thalassémie, Faculté de Médecine Hôpital Siriraj, Université Mahidol, Bangkok, Thaïlande

REVU PAR

Professeur Sir David Weatherall FRS

Institut de médecine moléculaire Weatherall, Université d'Oxford, Hôpital John Radcliffe Headington, Oxford, Londres, Royaume-Uni

TRADUIT EN FRANÇAIS PAR:

Dr Marianne DELVILLE

Dr Laure JOSEPH

TRADUCTION DIRIGÉE PAR:

Dr Jean-Antoine RIBEIL

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS - FEDERATION INTERNATIONALE DE LA THALASSEMIE	v
AVANT-PROPOS - PROFESSEUR SIR DAVID WEATHERALL	vii
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
Epidémiologie des NTDT	2
Distinction phénotypique et association génotype-phénotype dans les NTDT	3
Dépistage et diagnostics biologiques des NTDT	7
Champs d'applications de ces recommandations	8
Bibliographie	9
CHAPITRE 2 TRANSFUSION SANGUINE	12
Cas clinique	12
Contexte et éléments de preuves	12
Recommandations pratiques	15
Bibliographie	17
CHAPITRE 3 SPLENECTOMIE	19
Cas clinique	19
Contexte et éléments de preuves	19
Recommandations pratiques	22
Bibliographie	24
CHAPITRE 4 INDUCTION DE LA PRODUCTION D'HEMOGLOBINE FŒTALE	27
Cas clinique	27
Contexte et éléments de preuves	27
Recommandations pratiques	31
Bibliographie	32
CHAPITRE 5 SURCHARGE MARTIALE ET TRAITEMENT CHELATEUR	35
Cas clinique	35
Contexte et éléments de preuves	35
Recommandations pratiques	43
Bibliographie	46
CHAPITRE 6 COMPLICATIONS THROMBO-EMBOLIQUES	51
Cas clinique	51
Contexte et éléments de preuves	51

Recommandations pratiques	58
Bibliographie	59
CHAPITRE 7 HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE	63
Cas clinique	63
Contexte et éléments de preuves	63
Recommandations pratiques	66
Bibliographie	67
CHAPITRE 8 ATTEINTES HEPATIQUES	70
Cas clinique	70
Contexte et éléments de preuves	70
Recommandations pratiques	72
Bibliographie	73
CHAPITRE 9 COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES ET OSSEUSES	74
Cas clinique	74
Contexte et éléments de preuves	74
Recommandations pratiques	76
Bibliographie	77
CHAPITRE 10 LA GROSSESSE	79
Cas clinique	79
Contexte et éléments de preuves	79
Recommandations pratiques	81
Bibliographie	83
CHAPITRE 11 HEMATOPOIESE EXTRA-MEDULLAIRE	84
Cas clinique	84
Contexte et éléments de preuves	84
Recommandations pratiques	90
Bibliographie	91
CHAPITRE 12 ULCERES DE JAMBE	94
Cas clinique	94
Contexte et éléments de preuves	94
Recommandations pratiques	96
Bibliographie	97

CHAPITRE 13 CRISE HEMOLYTIQUE	98
Cas clinique	98
Contexte et éléments de preuves	98
Recommandations pratiques	100
Bibliographie	101
CHAPITRE 14 QUALITE DE VIE	102
Cas clinique	102
Contexte et éléments de preuves	102
Recommandations pratiques	104
Bibliographie	105
A PROPOS DE LA FEDERATION INTERNATIONALE DE LA THALASSEMIE	106
AUTRES PUBLICATIONS DE LA FEDERATION INTERNATIONALE DE LA THALASSEMIE	107

FORWARD FROM TIF

The Thalassaemia International Federation was established in 1986 by patients and parents to promote and establish equal access to quality services for the thalassaemia community across the world. To fulfil this goal one of the main strategies of the organisation has been the development of standards and guidelines for the clinical management of patients with thalassaemia. In this effort, TIF has been recruiting leading health and medical experts from the field of clinical research and management, so that the advice reaching the practicing clinician is authoritative and evidence based. TIF published its first Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia back in 2000, the first comprehensive Guidelines ever to be published, and followed on in updated and extensive versions in 2007 and 2008.

All published guidelines and standards, by TIF and other national organisations/authorities, have so far addressed the management of thalassaemia as one clinical entity, and they describe mainly the management of homozygous beta thalassaemia major and its complications. It was known for many years that thalassaemia, even homozygous beta thalassaemia, has a wide spectrum of severity, but there was no clear differentiation in the diagnosis and particularly management protocols according to severity. Thalassaemia intermedia thus, was for many decades regarded as just a 'milder' form of the disease needing fewer or no transfusion and consequently less or no iron chelation. With time and extensive research, clinical studies and observations, it has become clear that these forms, defined as mild on account of their infrequent or no requirement of regular lifelong blood transfusions during early life, in fact a great majority of the patients with these forms develop serious complications over time and require careful monitoring and management which is not necessarily the same as the clinical care of thalassaemia major. Today, we can safely state that non-transfusion dependent thalassaemia requires separate attention, early identification and clinical care. TIF has been aware and has closely followed these developments and in continuation of its policy regarding patient care, has, requested the authors of this book who are the main pioneers in the field, to produce separate guidelines for these clinical conditions so that clinicians across the world are made aware and sensitised to their monitoring and management requirements. Conditions which can lead to very serious medical complications that affect their survival and quality of life of patients who are in fact numerically more than those with the major phenotype.

From the published studies so far it has also become clear that there are a variety of genetic variants on the genes regulating haemoglobin production, which can cause thalassaemia syndromes which can be described as Non Transfusion Dependent (NTDT's). These genetic entities may be quite different but they have clinical similarities and share similar clinical outcomes. Apart from 'mild' beta thalassaemia mutations, combination of beta thalassaemia with HbE as well as HbH disease (alpha thalassaemia) can result in non-transfusion thalassaemia

syndromes. This wide spectrum of genetic variation also alerts us to the fact that in some populations, this syndrome of non-transfusion thalassaemia may be very common and in fact more common than thalassaemia major. This in fact may be the case in south-east Asia where both HbE and alpha thalassaemia are as common as beta thalassaemia.

Migration and population movement have of course introduced these forms of thalassaemia through the years widely across the world and hence the need for addressing their management, exist in almost every region of the world.

All these observations, clinical, molecular and epidemiological, have motivated both TIF and the authors of this book to present the thalassaemia medical family with a guide to clinical management, taking into consideration the needs for optimal care of these patients across the world, while recognising at the same time that there is still considerable information that needs to be collected in an ongoing effort to learn and substantiate better the clinical decision in addressing these forms.

TIF is extremely privileged to have worked with each and every one of the distinguished authors of this book and extends its gratitude to all of them for their work and commitment towards the global thalassaemia patient community. TIF is more than confident that this book will contribute greatly both to the better survival and to the reduced morbidity of many thalassaemia patients across the world.

Panos Englezos
President
Board of Directors
Thalassaemia International Federation

Dr Androulla Eleftheriou
Executive Director
Thalassaemia International Federation

Dr Michael Angastiniotis
Medical Advisor
Thalassaemia International Federation

FORWARD FROM PROFESSOR SIR DAVID WEATHERALL

The term thalassaemia intermedia describes a form of thalassaemia of intermediate severity between the major, transfusion-dependent forms of the disease and the symptomless carrier states. The term includes many different varieties of thalassaemia including the compound heterozygous state for mild and severe beta thalassaemia mutations or forms of homozygous beta thalassaemia in which genetic modifiers have reduced the severity of the disease, diseases like haemoglobin E beta thalassaemia due to the co-inheritance of a structural haemoglobin variant with beta thalassaemia, the compound heterozygous states for other structural variants such as haemoglobins S or C and beta thalassaemia and a heterogeneous group of forms of alpha thalassaemia that produce haemoglobin H disease of varying severity. The wide clinical variability of these conditions leads to major difficulties in their management. These problems have been magnified over recent years by the discovery that in many forms of thalassaemia intermedia there are a wide range of complications which tend to occur later in the lives of affected patients.

In the various sections of these Guidelines the pathophysiology of these conditions is described briefly and then there follows a detailed description of how they are best managed and, in particular, the complications that have to be both looked for and dealt with later in the lives of many patients with these disorders.

These Guidelines should be of great value to anybody who has patients with these complex disorders under their care.

David Weatherall
Weatherall Institute of Molecular Medicine
University of Oxford

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.

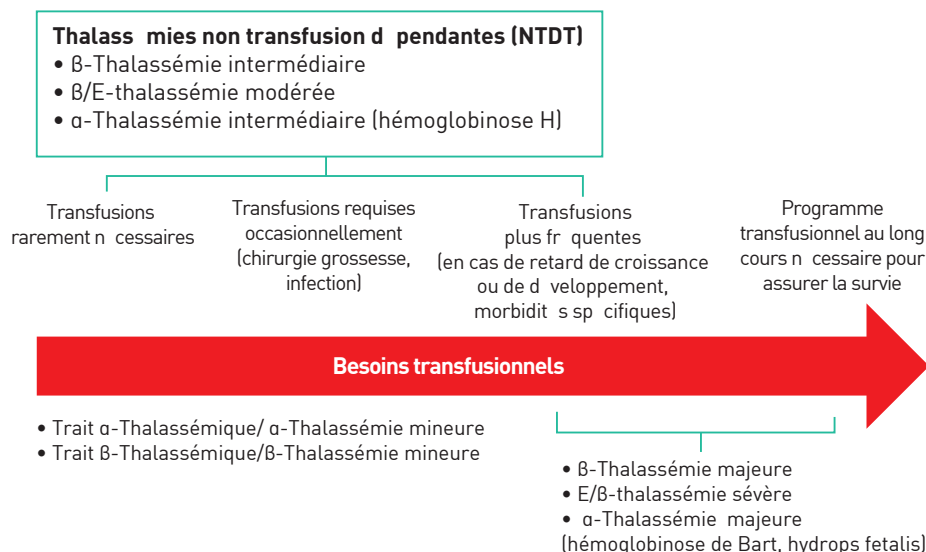
Il est ainsi très impliqué dans les protocoles de traitement des hémoglobinopathies par thérapie génique actuellement en cours à l'hôpital Necker.

CHAPITRE 01

INTRODUCTION

Les hémoglobinopathies héréditaires peuvent être divisées en deux groupes principaux. Le premier groupe comprend les α et β -thalassémies qui sont induites par une synthèse défectueuse de la chaîne de globine α ou β de l'hémoglobine A adulte. Le deuxième groupe comprend les variants structurels de l'hémoglobine, comme l'hémoglobine S, C et E. Une variété de phénotypes thalassémiques peuvent résulter de l'héritage simultané de chaque parent de deux mutations différentes de thalassémie ou d'un co-héritage d'une mutation de thalassémie avec des variants structurels de l'hémoglobine [1-2]. Le caractère transfusion-dépendant est un facteur essentiel pour distinguer les différents phénotypes de thalassémie et leur gravité. Par exemple, un diagnostic de β -thalassémie majeure entraîne obligatoirement des transfusions régulières pour survivre [3]. Les thalassémies non-transfusion-dépendantes ou NTD est un terme utilisé pour étiqueter les patients qui ne nécessitent pas de transfusions à vie pour leur survie. Mais, ils peuvent nécessiter des transfusions occasionnelles ou même fréquentes dans certaines situations cliniques et pour des périodes définies (Figure 1- 1) [4]. Les NTD englobent trois formes cliniques distinctes: β -thalassémie intermédiaire, E/ β -thalassémie (formes modérées), et l' α -thalassémie intermédiaire (hémoglobinoses H) [5]. Bien que les patients avec l'association hémoglobine S/ β -thalassémie et de l'hémoglobine C/ β -thalassémie peuvent avoir des besoins similaires en transfusion que les patients NTD, ces formes ont d'autres caractéristiques spécifiques et leurs particularités de prise en charge [6-7] ne seront pas abordés dans ces recommandations.

Figure 1-1: Besoins transfusionnels dans diverses formes de thalassémie. Reproduit avec la permission de la référence [4].



EPIDÉMIOLOGIE DES NTD

Les hémoglobinopathies héréditaires existent principalement dans les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire s'étendant de la ceinture tropicale de l'Afrique subsaharienne, à la région méditerranéenne, au Moyen-Orient, et à l'Asie du Sud et du Sud-Est [8]. Ceci est principalement attribuable à la fréquence élevée des mariages consanguins dans ces régions ainsi qu'à l'association à une résistance à des formes graves de paludisme dans les régions où l'infection a été, ou est encore répandue [8-9]. L'amélioration du niveau de santé publique dans ces régions a contribué à améliorer la survie des patients atteints. Cependant, les mouvements migratoires continus ont considérablement élargi la diffusion de ces maladies dans les grandes villes cosmopolites en Europe et en Amérique du Nord [8].

Les données sur l'épidémiologie globale de la thalassémie, en particulier NTD, sont rares [5]. Environ 68.000 enfants naîtraient chaque année avec divers syndromes thalassémiques [8, 10-11]. La β -thalassémie est très répandue, avec 80 à 90 millions de personnes déclarées comme porteuses saines à travers le monde (1,5% de la population mondiale). Environ la moitié de ces porteurs sains sont originaires d'Asie du Sud-Est [12]. Quelques 23.000 enfants atteints de β -thalassémie majeure avec dépendance transfusionnelle naissent chaque année, tandis qu'un nombre mal défini plus petit auraient une forme de β -thalassémie intermédiaire NTD [1, 8, 11]. Indépendamment, cette forme a une prévalence relativement faible et variable dans toutes les populations où il existe une fréquence élevée de porteurs de β -thalassémie. Elle est particulièrement fréquente dans certaines parties de la Méditerranée orientale et de l'Afrique où les allèles de β -thalassémies modérées prédominent [1].

La plus forte prévalence du variant structurel de l'hémoglobine E est observée dans toute l'Inde, le Bangladesh, la Thaïlande, le Laos et le Cambodge, où les fréquences de sujets porteurs sains peuvent atteindre jusqu'à 80% [13-14]; tout comme certaines régions de la Chine, la Malaisie, l'Indonésie et le Sri Lanka [8, 15]. La E/ β -thalassémie affecte actuellement environ 1.000.000 personnes dans le monde [16]. En Amérique du Nord, elle est devenue la forme la plus commune de β -thalassémie identifiée dans des programmes de dépistage néonatal [17]. En Californie, 1 à 4 naissances cambodgiennes et 1 à 9 naissances thaïlandaises / laotiennes sont porteuses saines de l'hémoglobine E [18]. À l'échelle mondiale, plus de 19.000 enfants β /E thalassémiques naissent chaque année, avec la moitié d'entre eux étant dépendants des transfusions (ce qui représente environ 30% à 50% de toutes les formes sévères de β -thalassémie [14]) tandis que la moitié restante rentre dans la catégorie des NTD (formes mineures et modérées) [8, 11].

L' α -thalassémie est l'hémoglobinopathie héréditaire la plus courante, avec environ 5% de la population porteuse saine dans le monde et environ 1.000.000 de patients atteints de divers syndromes α -thalassémiques dans le monde entier [19-20]. Elle survient à une fréquence particulièrement élevée dans les populations de l'Afrique subsaharienne jusqu'à la région méditerranéenne et au Moyen-Orient, dans le sous-continent indien et l'Asie du Sud et du Sud-Est [1]. Les récents mouvements de la population mondiale ont également conduit à une incidence accrue dans d'autres

régions du monde, comme en Europe du Nord et en Amérique du Nord, auparavant peu affectée par cette pathologie [21]. En Californie, parmi 530.000 nouveau-nés dépistés pour les hémoglobinopathies entre Janvier 1998 et Juin 2006, la drépanocytose était la plus fréquente (1 pour 6600 naissances), suivie par l' α -thalassémie avec 11,1 pour 100.000 nourrissons dépistés ou à peu près 1 pour 9000 naissances [22]. Les syndromes α -thalassémiques sont également de plus en plus diagnostiqués en dehors de la Californie, mais puisque la plupart des États ne pratique pas le dépistage néo-natal, le diagnostic n'est effectué que lorsque des complications cliniques se produisent. À l'échelle mondiale, plus de 5000 enfants naissent chaque année avec une forme sévère d' α -thalassémie, une α -thalassémie majeure ou un hydrops foetalis-hémoglobinoïde de Bart, mais ils sont généralement mort-nés avec seulement quelques enfants survivants nécessitant un support transfusionnel à vie. Le nombre annuel de naissances atteints par une forme d' α -thalassémie NTD, d' α -thalassémie intermédiaire ou d'hémoglobinoïde H, est d'environ 10 000 [8, 11]. Toutefois, ces chiffres pourraient être sous-estimés car ils sont limités par l'absence d'étude d'épidémiologie génétique des syndromes α -thalassémiques dans plusieurs parties du monde, en particulier l'Extrême-Orient.

DISTINCTION PHÉNOTYPIQUE ET ASSOCIATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE DANS LES NTD

La distinction de différents phénotypes de thalassémie est surtout basée sur des paramètres cliniques, mais des associations génotype-phénotype sont néanmoins établies dans les syndromes α - et β -thalassémiques.

B-THALASSEMIE INTERMEDIAIRE

Chez les patients β -thalassémiques intermédiaires, le premier élément de variation du phénotype est la grande diversité des mutations qui affectent le gène de la β -globine à l'état homozygote ou hétérozygote (> 200 mutations pathogènes, liste mise à jour disponible <http://globin.cse.psu.edu>) [23]. Elles vont des mutations minimales des promoteurs qui provoquent une légère réduction de la production de la chaîne β -globine, aux nombreuses mutations différentes qui aboutissent à la β^0 -thalassémie qui correspond à une absence totale de synthèse de la chaîne β -globine. Les délétions du gène de la β -globine sont rares. La diversité des mutations et le degré variable de conséquence du déséquilibre des chaînes de globines α/β et l'érythropoïèse inefficace sont les principaux déterminants du phénotype de β -thalassémie intermédiaire avec une anémie plus modérée par rapport à la β -thalassémie majeure. Les modificateurs secondaires sont ceux qui sont directement impliqués dans la modification du degré de déséquilibre entre les chaînes de globine α/β comprenant la co-hérédité de différentes formes moléculaires d' α -thalassémie [24], l'augmentation de l'expression de la protéine stabilisatrice de la chaîne α de l'hémoglobine (AHSP) [25-26] et la synthèse efficace de chaînes de γ -globine dans la vie adulte. Plusieurs gènes ont été découverts qui pourraient modifier la production de chaîne γ et améliorer le phénotype, certains sont codés dans le cluster de la β -globine ($\delta\beta^0$ -thalassémie ou des mutations ponctuelles des promoteurs A- γ ou G- γ), d'autres sont sur différents chromosomes (BCL11A, KLF1, HBS1L-MYB) [23]. Les modificateurs tertiaires comprennent des polymorphismes qui ne sont pas liés à la production de

chaîne de globine, mais qui peuvent avoir un effet d'amélioration sur les complications spécifiques de la maladie, comme l'absorption du fer, le métabolisme de la bilirubine, le métabolisme osseux, les maladies cardiovasculaires, et la susceptibilité à l'infection [27-28]. Une β -thalassémie intermédiaire peut également résulter de la production accrue de chaînes α -globine par un génotype α tripliqué ou quadruplé associé à une β -hétérozygotie [29-34]. Moins fréquemment, un seul locus de la β -globine est affecté, l'autre étant tout à fait normal, donc dans ces cas, la β -thalassémie intermédiaire est à caractère autosomique dominant [35-36]. Le tableau 1-1 illustre les génotypes communs conduisant à un phénotype de β -thalassémie intermédiaire [4].

Table 1-1: Associations génotype-phénotype dans les β -thalassémies. Reproduit avec la permission de la référence [4].

Phénotypes	Génotypes	Sévérité clinique
Porteur silencieux	<ul style="list-style-type: none"> β silencieuse/β 	<ul style="list-style-type: none"> Asymptomatique Pas d'anomalies hématologiques
Trait/mineur	<ul style="list-style-type: none"> $\beta 0/\beta$, $\beta +/\beta$, ou $\beta +$ modérée /β 	<ul style="list-style-type: none"> Anémie asymptotique limite Microcytose et hypochromie
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> $\beta 0/\beta +$modérée, $\beta +/\beta +$modérée ou $\beta +$modérée/ $\beta +$modérée $\beta 0/\beta$ silencieuse, $\beta +/\beta$ silencieuse, $\beta +$modérée/ β silencieuse, ou β silencieuse/β silencieuse $\beta 0/\beta 0$, $\beta +/\beta +$, ou $\beta 0/\beta +$ et α-thalassémie délétionnelle ou non délétionnelle $\beta 0/\beta 0$, $\beta +/\beta +$, ou $\beta 0/\beta +$ et augmentation des capacités de synthèse des chaînes γ Formes délétionnelles de $\delta\beta$-thalassémie et HPFH $\beta 0/\beta$ or $\beta +/\beta$ et duplications $\alpha\alpha\alpha$ or $\alpha\alpha\alpha\alpha$ β-thalassémie dominante (avec des corps d'inclusion) 	<ul style="list-style-type: none"> Présentation tardive Anémie minime à modérée Transfusion-indépendant Sévérité clinique variable entre mineur et majeur
Majeur	<ul style="list-style-type: none"> $\beta 0/\beta 0$, $\beta +/\beta +$, ou $\beta 0/\beta +$ 	<ul style="list-style-type: none"> Présentation précoce Anémie sévère Transfusion-dépendant

HPFH, hereditary persistence of fetal hemoglobin.

E/ β -THALASSEMIE

L'hémoglobine E est causée par la substitution d'un acide aminé (G en A) du codon 26 du gène de la β -globine, ce qui produit une hémoglobine anormale et un ARN messager épissé de façon anormale et non fonctionnel. L'hémoglobine E est synthétisée à un taux réduit et se comporte comme une β -thalassémie modérée. Les patients atteints de la E/ β -thalassémie co-hérite d'un allèle de β -thalassémie d'un parent, et de la variante structurelle, l'hémoglobine E, de l'autre [24, 37]. La E/ β -thalassémie est classée soit en sévère (niveau d'hémoglobine bas à 4-5 g/dl, symptômes cliniques et transfusion-dépendance similaires à la β -thalassémie majeure), en intermédiaire-modérée (taux d'hémoglobine entre 6 et 7 g / dl, , transfusion indépendante, symptômes cliniques similaires à la β -thalassémie intermédiaire), mineure (taux

d'hémoglobine entre 9 et 12 g/dl, transfusion-indépendance, généralement ne développent pas de problèmes cliniquement significatifs) ; les 2 dernières forme rentrent pas dans la catégorie des NTDT [38]. Un système de score de la maladie aidant à classer les patients dans les catégories mineure, modérée et sévère a été proposé (Tableau 1-2) [39].

Table 1-2: Score Mahidol pour la classification en fonction de la sévérité de la hemoglobin E/ β -thalassémie. Reproduit avec la permission de la référence [39]

Critères	Valeurs	Score	Valeurs	Score	Valeurs	Score
Hémoglobine de base (g/dl)	>7	0	6-7	1	<6	2
Age d'apparition (ans)	>10	0	2-10	0.5	<2	1
Age de la première transfusion	>10	0	4-10	1	<4	2
Besoin transfusionnel	Aucun/rare	0	Occasionnel	1	Régulier	2
Taille de la rate (cm)	<4	0	4-10	1	>10	2
Retard de croissance	-	0	+/-	0.5	+, s/p	1

Pour chaque critère, le score dépend de la valeur trouvée. La somme totale est interprétée comme suit: β /E-thalassémie mineure (score de sévérité <4); β /E-thalassémie intermédiaire-modérée (score de sévérité entre 4 et 7); et β /E-thalassémie sévère (score de sévérité >7).

Comme pour les patients atteints de β -thalassémie intermédiaire, les modulateurs de sévérité de la E/ β -thalassémie comprennent le type de mutation β -thalassémique, la co-hérédité d'une α -thalassémie et la présence ou non de déterminants qui augmentent la production d'hémoglobine fœtale (BCL11A et HBS1L-MYB) ainsi que des modificateurs tertiaires de complications telles que la variabilité héritée dans la fonction du gène codant pour l'UDP-glucuro-nyltransférase-1 sous-tendant une hyperbilirubinémie chronique plus sévère et une fréquence accrue observée de calculs biliaires chez certains patients [15-16 , 24, 40-45] . Il convient de noter que les patients souffrant de E/ β -thalassémie présentent également des phénotypes de gravité différente à des étapes particulières du développement. Le vieillissement a un effet indépendant et direct sur le niveau de production d'érythropoïétine en réponse à l'anémie [46-48]. Un facteur environnemental notable influençant le phénotype chez les patients β /E-thalassémique est l'infection par le paludisme, en particulier Plasmodium vivax [49].

α -THALASSEMIE INTERMEDIAIRE (HEMOGLOBINOSE H)

Contrairement aux β -thalassémies, le déficit de synthèse des chaînes α -globine dans l' α -thalassémie est généralement due à des délétions dans le groupe de gènes de la globine α sur le chromosome 16. Environ 128 défauts moléculaires différents sont connus comme ayant pour conséquence une α -thalassémie [21,50]. Il existe beaucoup de délétions de tailles différentes des gènes de globine alpha. La délétion de l'Asie du Sud-Est (del-SEA) est la plus courante et implique à la fois 2 gènes alpha, mais pas les gènes de globine embryonnaires. Les grandes délétions telles que (del -Thai) affectent les gènes embryonnaires et peuvent être plus graves [51-52]. Les différents phénotypes de l' α -thalassémie dépendent principalement si un (α +-thalassémie) ou les deux gènes d' α -globine (α 0-thalassémie) sont supprimés dans chacun des deux locus (Tableau 1-3) [4].

Table 1-3: Associations Génotype-phénotype des α -thalassémies. Reproduit avec la permission de la référence [4].

Phénotypes	Génotypes	Sévérité clinique
Porteur sain	- α / $\alpha\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatique • Pas d'anomalie hématologique
Trait/mineur	- α / $-\alpha$ --/ $\alpha\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie limite asymptotique • Microcytose et hypochromie
Hémoglobinoses H délétionnelle	--/ $-\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie minime à modérée • Transfusion-independance • La sévérité clinique est variable et varie entre mineure et majeure
Hémoglobinoses H non délétionnelle	- α / α	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie modérée et sévère • Nécessite des transfusions occasionnelles à fréquentes
Majeur (hémoglobinoses de Bart, hydrops fœtal)	--/--	<ul style="list-style-type: none"> • Développe un hydrops fœtal avec décès in utero durant la grossesse ou rapidement après la naissance • Les survivants sont transfuso-dépendants

L'hydrops fœtal ou Hémoglobinoses de Bart (α -thalassémie majeure) est causée par la délétion de l'ensemble des quatre gènes d'alpha-globine, et est une situation majoritairement incompatible avec la vie. La délétion de trois gènes alpha résultent en l'hémoglobinoses H (α -thalassémie intermédiaire) [21, 50]. En plus des formes délétionnelles, il y a au moins 70 formes d'hémoglobinoses H non-délétionnelles (α -thalassémie intermédiaire), qui sont généralement associées à un phénotype plus sévère (Tableau 1-4) [53] et peuvent nécessiter occasionnellement ou fréquemment des transfusions. Les formes les plus couramment décrites d'hémoglobinoses H non-délétionnelles sont l'hémoglobine H Constant Spring et comprennent également l'hémoglobine H Paksé, Quong Sze et Suan Dok [20, 24, 54-56]. Ces hémoglobinoses H délétionnelles et non-délétionnelles (α -thalassémies intermédiaires) sont des formes de NTD décrites dans ces recommandations. Il convient de noter que les formes les plus graves d'hémoglobinoses H peuvent devenir complètement dépendantes de la transfusion (hydrops, l'hémoglobinoses H) dans ce cas, ceux-ci devraient être gérées comme les patients β -thalassémiques majeurs. Ces formes rares résultent habituellement d'interaction d' α 0-thalassémie et de mutations non-délétionnelles rares tels que α Cd 59Gly-Asp, α ΔCd 30, α Cd 66 Leu-Pro, α Cd 35Ser-Pro, et de l'hémoglobinoses H Pak Num Po. Les études sur le rôle de modulateurs de gravité des α -thalassémies sont limitées. Des modifications génétiques peuvent se produire avec la co-hérédité de mutations des gènes de β -globine entraînant une β -thalassémie, également appelée hémoglobinoses H/ trait β -thalassémique [20]. Dans l'hémoglobinoses H non délétionnelle, il pourrait y avoir un rôle de la protéine stabilisatrice de la chaîne alpha de l'hémoglobine dans la diminution de la gravité de la maladie, bien que cela justifie une étude plus approfondie [24].

Table 1-4: Manifestations cliniques et hématologiques des formes délétionnelles et non délétionnelles d'hémoglobinose H. Reproduit avec la permission de la référence [53].

Manifestations cliniques	Délétionnelle (Hémoglobinose H)	Non-délétionnelle (Hémoglobinose H Constant Spring)
Hémoglobine, g/dl	8.5 (entre 6.9–10.7)	7.2 (entre 3.8–8.7)
Volume corpusculaire moyen, fl	54.0 (entre 46.0–76.0)	65.2 (entre 48.7–80.7)
Teneur en hémoglobine moyenne, pg	16.6 (entre 14.3–24.7)	18.6 (entre 14.8–24.8)
Anémie	Microcytaire	Normocytaire
Réticulocytose	+	++
Hypochromie	++	+
Age à la première transfusion, ans	11 ± 5.5	1.5 ± 2.1
ATCD de transfusions sanguines, %	3-29	24-80
Splénomégalie	+	+++
Lithiases biliaires	+	++
Retard de croissance	Rare	Commun
Diminution de la densité osseuse	Rare	Commun

DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIQUES BIOLOGIQUES DES NTD

L'approche pour le dépistage des NTD dépend de la fréquence des mutations spécifiques dans la région, des ressources disponibles, des questions culturelles et religieuses, et de l'âge de la population ciblée. La sensibilisation du public et l'éducation, la surveillance et le dépistage de la population, le dépistage de la famille élargie du premier-né, le dépistage prénuptial et le conseil génétique, le diagnostic prénatal, et la planification familiale sont parmi les stratégies couramment appliquées dans les programmes de dépistage. Il devrait faire partie d'un programme généralisé pour éduquer et dépister la population à risque pour les syndromes thalassémiques et améliorer la qualité de vie et la gestion des patients atteints [8].

Bien que le flux migratoire se dirige vers les pays les plus riches et les plus développés, des stratégies de dépistage et de prévention doivent être mises en œuvre dans les pays d'origine. Dans les zones avec une forte incidence de thalassémie, le dépistage systématique des nouveau-nés est recommandé pour les syndromes α et β -thalassémiques [22, 57]. Les progrès de l'électrophorèse capillaire et des tests moléculaires améliorent la spécificité et les possibilités de diagnostic individuel en dehors de la période néonatale [22, 57]. Bien que le coût des tests spécifiques ait diminué, ils ne sont pas encore universellement applicables. Les progrès dans les algorithmes utilisant les indices de répartition des globules rouges, l'hémoglobine et les réticulocytes ont une sensibilité et spécificité hautes pour les mutations des α et β -thalassémies [58]. Ces formules discriminatoires ont une excellente efficacité diagnostique et sont très économiques. La meilleure approche initiale de criblage consiste à combiner une analyse des globules rouges (principalement pour détecter une réduction de la taille des glob-

ules rouges et la teneur en hémoglobine) avec une mesure du niveau de la composante de l'hémoglobine mineure, l'hémoglobine A2, qui est presque toujours élevée, chez les porteurs de β -thalassémie [5].

Cependant, l'existence de deux types d' α -thalassémie pose des problèmes de dépistage. L' α^0 -thalassémie, dans lequel les gènes α sont délétés, est associée à des modifications typiques des globules rouges, alors que l' α^+ -thalassémie où un seul de ces gènes est délété présente des changements minimes des globules rouges. Ainsi, l'approche complètement sécurisée du dépistage de l' α -thalassémie ne peut être que par l'analyse de l'ADN [59].

Le meilleur moment pour diagnostiquer l'hémoglobinose H est lors de la naissance. L'hémoglobine de Bart est communément vue sur l'électrophorèse de l'hémoglobine, mais disparaît rapidement après la naissance [22].

Un taux d'hémoglobine de Bart à 25% indique une hémoglobinose H. Un taux d'hémoglobine de Bart à la naissance entre 1 et 4% et entre 4 et 10% indiquent des sujets porteurs α^+ et α^0 -thalassémie, respectivement. Le diagnostic définitif nécessite des tests de génétique moléculaire [52, 60]. Il convient de noter que de nombreux patients co-héritent des mutations α et β -thalassémiques. La détection d'une mutation de l' α -thalassémie n'exclut donc pas la présence d'une mutation β -thalassémique concomitante. Ces observations sont importantes pour le pronostic clinique ainsi que le conseil génétique. Les variantes structurales (hémoglobine E, S et C) sont facilement identifiables par diverses formes d'analyse de l'hémoglobine [5]. Le dépistage de l'hémoglobine E par électrophorèse peut être difficile car elle migre avec de nombreuses autres variants de la β -globine. Elle est mieux séparée par l'isoélectrofocalisation et par la chromatographie liquide à haute pression. Le diagnostic optimal de l'hémoglobinose E est donc basée sur l'analyse ADN [61]

CHAMPS D'APPLICATIONS DE CES RECOMMANDATIONS

Dans ces recommandations, nous présentons les mécanismes physiopathologiques les plus importants et les morbidités cliniques fréquemment rencontrées chez les patients NTDT, afin de fournir des recommandations pratiques pour lutter contre ces morbidités. Chaque fois que cela est possible, nos recommandations découlent de la preuve la plus récente délivrée par des études observationnelles publiées ou des essais cliniques. Dans les cas où les preuves sont indisponibles ou insuffisantes, les éditeurs fournissent, par consensus, des recommandations de prise en charge en utilisant leur expertise clinique dans le traitement de patients NTDT. Les traitements curatifs, comprenant la transplantation de moelle osseuse et la thérapie génique ne seront pas abordés dans ces recommandations.

REFERENCES

1. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science, 2001.
2. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. Disorders of hemoglobin : genetics, pathophysiology, and clinical management. 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2009.
3. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011;118(13):3479-3488.
4. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013.
5. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S3-6.
6. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376(9757):2018-2031.
7. Schwab JG, Abelson HT. Hemoglobin C disease. *N Engl J Med* 2004;351(15):1577; author reply 1577.
8. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010;115(22):4331-4336.
9. Weatherall DJ. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *Br J Haematol* 2008;141(3):276-286.
10. Christianson A, Howson CP, Modell B. March of dimes global report on birth defects. New York: March of Dimes Brith Defects Foundation, 2006.
11. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86(6):480-487.
12. Colah R, Gorakshakar A, Nadkarni A. Global burden, distribution and prevention of beta-thalassemias and hemoglobin E disorders. *Expert Rev Hematol* 2010;3(1):103-117.
13. Weatherall DJ. Keynote address: The challenge of thalassemia for the developing countries. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:11-17.
14. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79(8):704-712.
15. Olivieri NF, Pakbaz Z, Vichinsky E. HbE/beta-thalassemia: basis of marked clinical diversity. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24(6):1055-1070.
16. Olivieri NF, Pakbaz Z, Vichinsky E. Hb E/beta-thalassaemia: a common & clinically diverse disorder. *Indian J Med Res* 2011;134:522-531.
17. Lorey F, Cunningham G, Vichinsky EP, Lubin BH, Witkowska HE, Matsunaga A, Azimi M, Sherwin J, Eastman J, Farina F, Wayne JS, Chui DH. Universal newborn screening for Hb H disease in California. *Genet Test* 2001;5(2):93-100.
18. Lorey F. Asian immigration and public health in California: thalassemia in newborns in California. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(6):564-566.
19. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:14-34.
20. Vichinsky E. Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:180-187.
21. Hartevelde CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:13.
22. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, Walters MC, Lubin B, Lorey F, Vichinsky E. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(4):486-490.
23. Danjou F, Anni F, Galanello R. Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. *Haematologica* 2011;96(11):1573-1575.
24. Galanello R. Recent advances in the molecular understanding of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S7-S11.
25. Gell D, Kong Y, Eaton SA, Weiss MJ, Mackay JP. Biophysical characterization of the alpha-globin binding protein alpha-hemoglobin stabilizing protein. *J Biol Chem* 2002;277(43):40602-40609.
26. Kihm AJ, Kong Y, Hong W, Russell JE, Rouda S, Adachi K, Simon MC, Blobel GA, Weiss MJ. An abundant erythroid protein that stabilizes free alpha-hemoglobin. *Nature* 2002;417(6890):758-763.

27. Weatherall D. 2003 William Allan Award address. The Thalassemias: the role of molecular genetics in an evolving global health problem. *Am J Hum Genet* 2004;74(3):385-392.
28. Galanello R, Piras S, Barella S, Leoni GB, Cipollina MD, Perseu L, Cao A. Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2001;115(4):926-928.
29. Camaschella C, Kattamis AC, Petroni D, Roetto A, Sivera P, Sbaiz L, Cohen A, Ohene-Frempong K, Trifillisi P, Surrey S, Fortina P. Different hematological phenotypes caused by the interaction of triplicated alpha-globin genes and heterozygous beta-thalassaemia. *Am J Hematol* 1997;55(2):83-88.
30. Sampietro M, Cazzola M, Cappellini MD, Fiorelli G. The triplicated alpha-gene locus and heterozygous beta thalassaemia: a case of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 1983;55(4):709-710.
31. Hartevelde CL, Refaldi C, Cassinero E, Cappellini MD, Giordano PC. Segmental duplications involving the alpha-globin gene cluster are causing beta-thalassaemia intermedia phenotypes in beta-thalassaemia heterozygous patients. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40(3):312-316.
32. Sollaino MC, Paglietti ME, Perseu L, Giagu N, Loi D, Galanello R. Association of alpha globin gene quadruplication and heterozygous beta thalassaemia in patients with thalassaemia intermedia. *Haematologica* 2009;94(10):1445-1448.
33. Premawardhena A, Fisher CA, Olivieri NF, de Silva S, Sloane-Stanley J, Wood WG, Weatherall DJ. A novel molecular basis for beta thalassaemia intermedia poses new questions about its pathophysiology. *Blood* 2005;106(9):3251-3255.
34. Graziadei G, Refaldi C, Barcellini W, Cesaretti C, Cassinero E, Musallam KM, Cappellini MD. Does absolute excess of alpha chains compromise the benefit of splenectomy in patients with thalassaemia intermedia? *Haematologica* 2012;97(1):151-153.
35. Eremov GD, Simjanovska L, Plaseska-Karanfilska D, Stanojevic E, Petkov GH. Hb Jambol: a new hyperunstable hemoglobin causing severe hemolytic anemia. *Acta Haematol* 2007;117(1):1-7.
36. Kanathezhath B, Hazard FK, Guo H, Kidd J, Azimi M, Kuypers FA, Vichinsky EP, Lal A. Hemoglobin Hakkari: an autosomal dominant form of beta thalassaemia with inclusion bodies arising from de novo mutation in exon 2 of beta globin gene. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(2):332-335.
37. Fucharoen S, Weatherall DJ. The hemoglobin e thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(8).
38. Galanello R, Origa R. Beta-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11.
39. Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, Kumkhaek C, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, Chuncharunee S, Chantrakoon N, Boonmongkol P, Winichagoon P, Fucharoen S. A scoring system for the classification of beta-thalassaemia/Hb E disease severity. *Am J Hematol* 2008;83(6):482-484.
40. Olivieri NF, Muraca GM, O'Donnell A, Premawardhena A, Fisher C, Weatherall DJ. Studies in haemoglobin E beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2008;141(3):388-397.
41. Winichagoon P, Thonglairoam V, Fucharoen S, Wilairat P, Fukumaki Y, Wasi P. Severity differences in beta-thalassaemia/haemoglobin E syndromes: implication of genetic factors. *Br J Haematol* 1993;83(4):633-639.
42. Premawardhena A, Fisher CA, Fathiu F, de Silva S, Perera W, Peto TE, Olivieri NF, Weatherall DJ. Genetic determinants of jaundice and gallstones in haemoglobin E beta thalassaemia. *Lancet* 2001;357(9272):1945-1946.
43. Sharma V, Saxena R. Effect of alpha-gene numbers on phenotype of HbE/beta thalassaemia patients. *Ann Hematol* 2009;88(10):1035-1036.
44. Nuinon M, Makarasara W, Mushiroda T, Setianingsih I, Wahidiyati PA, Sripichai O, Kumasaka N, Takahashi A, Svasti S, Munkongdee T, Mahasirimongkol S, Peerapittayamongkol C, Viprakasit V, Kamatani N, Winichagoon P, Kubo M, Nakamura Y, Fucharoen S. A genome-wide association identified the common genetic variants influence disease severity in beta0-thalassaemia/hemoglobin E. *Hum Genet* 2010;127(3):303-314.
45. Ma Q, Abel K, Sripichai O, Whitacre J, Angkachatchai V, Makarasara W, Winichagoon P, Fucharoen S, Braun A, Farrer LA. Beta-globin gene cluster polymorphisms are strongly associated with severity of HbE/beta(0)-thalassaemia. *Clin Genet* 2007;72(6):497-505.
46. O'Donnell A, Premawardhena A, Arambepola M, Allen SJ, Peto TE, Fisher CA, Rees DC, Olivieri NF, Weatherall DJ. Age-related changes in adaptation to severe anemia in childhood in developing countries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(22):9440-9444.

47. Allen A, Fisher C, Premawardhena A, Peto T, Allen S, Arambepola M, Thayalsutha V, Olivieri N, Weatherall D. Adaptation to anemia in hemoglobin E-ss thalassemia. *Blood* 2010;116(24):5368-5370.
48. Premawardhena A, Fisher CA, Olivieri NF, de Silva S, Arambepola M, Perera W, O'Donnell A, Peto TE, Viprakasit V, Merson L, Muraca G, Weatherall DJ. Haemoglobin E beta thalassaemia in Sri Lanka. *Lancet* 2005;366(9495):1467-1470.
49. O'Donnell A, Premawardhena A, Arambepola M, Samaranyake R, Allen SJ, Peto TE, Fisher CA, Cook J, Corran PH, Olivieri NF, Weatherall DJ. Interaction of malaria with a common form of severe thalassemia in an Asian population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(44):18716-18721.
50. Higgs DR, Weatherall DJ. The alpha thalassaemias. *Cell Mol Life Sci* 2009;66(7):1154-1162.
51. Chui DH, Waye JS. Hydrops fetalis caused by alpha-thalassemia: an emerging health care problem. *Blood* 1998;91(7):2213-2222.
52. Hoppe CC. Newborn screening for non-sickling hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:19-25.
53. Vichinsky E. Advances in the treatment of alpha-thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S31-34.
54. Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Pung-Amritt P, Petrarat S, Suwantol L, Fisher C, Higgs DR. Clinical phenotypes and molecular characterization of Hb H-Pakse disease. *Haematologica* 2002;87(2):117-125.
55. Hardison RC, Chui DH, Giardine B, Riemer C, Patrinos GP, Anagnou N, Miller W, Wajcman H. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum Mutat* 2002;19(3):225-233.
56. Singer ST, Kim HY, Olivieri NF, Kwiatkowski JL, Coates TD, Carson S, Neufeld E, Cunningham MJ, Giardina PJ, Mueller BU, Quinn CT, Fung E, Vichinsky E. Hemoglobin H-constant spring in North America: an alpha thalassemia with frequent complications. *Am J Hematol* 2009;84(11):759-761.
57. Hoppe CC. Newborn screening for hemoglobin disorders. *Hemoglobin* 2011;35(5-6):556-564.
58. Schoorl M, Linssen J, Villanueva MM, NoGuera JA, Martinez PH, Bartels PC. Efficacy of advanced discriminating algorithms for screening on iron-deficiency anemia and beta-thalassemia trait: a multicenter evaluation. *Am J Clin Pathol* 2012;138(2):300-304.
59. O'Riordan S, Hien TT, Miles K, Allen A, Quyen NN, Hung NQ, Anh do Q, Tuyen LN, Khoa DB, Thai CQ, Triet DM, Phu NH, Dunstan S, Peto T, Clegg J, Farrar J, Weatherall D. Large scale screening for haemoglobin disorders in southern Vietnam: implications for avoidance and management. *Br J Haematol* 2010;150(3):359-364.
60. Kidd JL, Azimi M, Lubin B, Vichinsky E, Hoppe C. Application of an expanded multiplex genotyping assay for the simultaneous detection of Hemoglobin Constant Spring and common deletional alpha-thalassemia mutations. *Int J Lab Hematol* 2010;32(4):373-380.
61. Vichinsky E. Hemoglobin e syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:79-83.



CHAPITRE 02

TRANSFUSION SANGUINE

CAS CLINIQUE

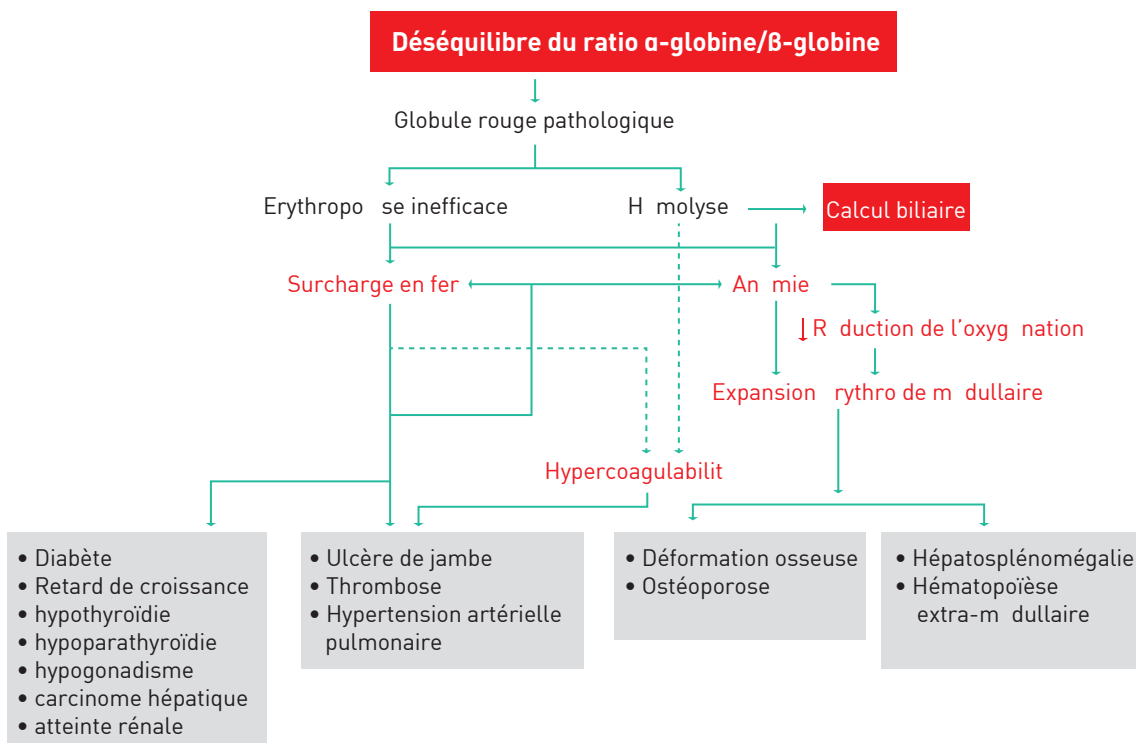
Une fillette de quatre ans passe un examen médical de routine avec son médecin traitant. Les parents ont noté que l'enfant était hypotonique et qu'elle a un retard de développement modéré. Elle est de petite taille pour son âge, sans être sous le seuil du 5e percentile de la courbe de croissance. L'examen clinique montre un ictère scléreux, une tachycardie régulière, un murmure de grade II sur le rebord sternal gauche et une hépato-splénomégalie. La biologie montre : un taux sérique de ferritine à 327 ng/ml, un fer à 155 pg/dl, un taux d'hémoglobine totale à 7,1 g/dl, un bilan biochimique dans les limites de la normale et un taux de bilirubine totale augmenté à 5,2 mg/dl. En utilisant une coloration supravitale par bleu de crésyl brillant, on note de nombreuses inclusions rouges dans les hématies (corps d'inclusion d'hémoglobine H). Cette constatation a été confirmée par une électrophorèse de l'hémoglobine qui a montré 15% d'hémoglobine H (β_4) et d'hémoglobine de Bart (γ_4) avec de l'hémoglobine A en majorité de l'hémoglobine totale. En outre, une variété d'hémoglobine de migration lente a été détectée en une petite quantité (~ 2%), suggérant la présence d'hémoglobine H Constant Spring ou de l'hémoglobine H Pakse. Le diagnostic a été confirmée par des tests ADN qui ont montré une hétérozygotie composite associant la délétion SEA α -thalassémie et une mutation non-délétion due à une substitution de nucléotides au niveau du codon de terminaison ; l'hémoglobine H Constant Spring (SEA / α CS α). L'hématologue recommande des transfusions sanguines afin de corriger le retard de croissance.

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVES

BENEFICES DE LA TRANSFUSION SANGUINE DANS LA NTD

Dans la NTD, l'érythropoïèse est inefficace du fait d'un déséquilibre entre la production des chaînes α -globine et de β -globine. Les tétramères de globine instables précipitent et subissent une oxydation en méthémoglobine et en hémichrome avec une possible séparation de l'hème de la chaîne globine. Le fer libre relargué par la désintégration de l'hème dans les érythrocytes thalassémiques catalysent potentiellement la formation de dérivé réactif de l'oxygène (ROS) aboutissant à l'oxydation des protéines membranaires, des défauts structuraux des membranes et l'exposition d'antigènes de sénescence érythrocytaire comme la phosphatidylserine induisant une mort cellulaire prématurée dans la moelle osseuse (érythropoïèse inefficace) ou dans le sang circulant («hémolyse périphérique») [1-5]. L'érythropoïèse inefficace et l'hémolyse périphérique chez les patients NTD conduit à de multiples conséquences cliniques et de potentielles complications au cours de l'évolution de la pathologie (Figure 2-1) [6-7], qui seront développés dans les chapitres à suivre. En l'absence d'un traitement approprié, ces morbidités s'aggravent avec l'âge [8-9].

Figure 2-1: Mécanismes physiopathologiques et complications cliniques associées dans la NTD (reproduit avec la permission de la référence [6]).



La transfusion est efficace pour apporter des érythrocytes normaux et contrôler l'érythropoïèse inefficace [10-11]. Sous un régime transfusionnel, l'activité érythroïde est réduite à 1 à 2 fois le niveau normal avec des taux d'hémoglobine entre 10 and 11 g/dl, 1 à 4 fois la normale avec des valeurs entre 9 et 10 g/dl et 2 à 6 fois la normale pour des valeurs entre 8.6 et 9 g/dl [12]. Ainsi en dépit d'une indépendance de la transfusion des patients NTD, la transfusion peut théoriquement améliorer les mécanismes physiopathologiques et les morbidités associées à l'anémie, l'hémolyse et l'érythropoïèse inefficace. Il est donc logique d'envisager la transfusion lors du suivi de ces patients pour la prévention ou la prise en charge de ses complications. Chez un enfant avec un diagnostic récent de NTD, il est essentiel d'évaluer le patient avec précaution pendant les premiers mois qui suivent le diagnostic et de ne pas s'embarquer dans une modalité thérapeutique trop hâtivement, en particulier la transfusion. De nombreux patients pour lesquels la transfusion ne serait pas nécessaire reçoivent ce type de traitement régulièrement suite à la baisse transitoire de leur taux d'hémoglobine lors d'un événement

intercurrent comme une infection. Même si la prise en charge transfusionnelle est justifiée lors de l'épisode aigu, la poursuite d'un programme transfusionnel n'est pas recommandée. Le taux d'hémoglobine ne doit pas être l'unique facteur de décision. En effet, certains enfants NTDT en particulier les E/ β -thalassémique ont une remarquable capacité d'adaptation à un taux d'hémoglobine bas [13-14]. A la place, le bien-être du patient, concernant en particulier l'activité, la croissance, le développement psychomoteur et la mise en évidence d'anomalies squelettiques précoces sont les facteurs à prendre en considération [15-16]. Un rôle bénéfique de la transfusion sur les paramètres de la croissance a été montré chez les patients NTDT (Vip Viprakasit, données non publiées). Il faut par ailleurs noter que chez les patients atteints d'une hémoglobinose H, les besoins transfusionnels sont souvent rencontrés dans les formes non délétionnelle (e.g. hémoglobine H Constant Spring), alors que les patients atteints d'une formes délétionnelle ont une croissance relativement normale sans besoin transfusionnel [17]. Bien que les études évaluant la place de la transfusion dans le NTDT manquent, des études observationnelles suggèrent un rôle de la transfusion dans la prévention et la prise en charge des comorbidités suivantes fréquentes chez les patients adultes : ulcères de jambe, thrombose, hypertension artérielle pulmonaire, infarctus cérébraux silencieux et hématopoïèse extramédullaire [15, 18-23]. Ces observations peuvent expliquer en partie la prévalence élevée de ces atteintes chez les patients NTDT en comparaison des patients β -thalassémiques majeurs transfusés régulièrement [6, 24-25].

Plutôt que de renforcer le régime transfusionnel régulier à vie, la transfusion chez les patients NTDT requiert un monitoring régulier et doit être évaluée individuellement selon les besoins du patient. Alors que certains patients nécessiteront des transfusions fréquentes, elles sont en général nécessaires temporairement et seront adaptées ou suspendues lorsque les objectifs thérapeutiques seront atteints. Les patients nécessitant des transfusions régulières durant des périodes prolongées devront être suivis selon les recommandations pour la prise en charge des patients β -thalassémique majeur.

EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES A LA TRANSFUSION

Les principales préoccupations associées à la transfusion chez les patients NTDT sont le risque de surcharge martiale (cf. Chapitre 5) et celui d'allo-immunisation. Ce risque est le plus haut pour les patients peu transfusés et nouvellement transfusé, les patients splénectomisés et pendant la grossesse (cf Chapitre 10). Le risque d'allo-immunisation est de 1 à 1,6% pour chaque unité de culots globulaire [26-28]. Ce risque peut être minimisé par un génotypage étendu et par la recherche d'anticorps, ainsi que par l'administration de culots globulaires phénotypés. L'administration concomitante de corticostéroïdes pendant 3 à 5 jours en prophylaxie de l'allo-immunisation a été rapportée, mais son efficacité reste controversée [27].

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Le taux d'hémoglobine ne doit pas être le paramètre définissant le seuil transfusionnel sauf chez les patients dont l'anémie est profonde (taux d'hémoglobine < 5g/dl).
- Une transfusion occasionnelle pourra être considérée chez les patients NTDT en cas de risque de stress aigu, de chute de l'hémoglobine ou d'une déplétion sanguine comme:
 - > la grossesse
 - > une chirurgie
 - > un épisode infectieux.
- Des transfusions plus fréquentes pourront être proposées dans les situations suivantes, avec une réévaluation régulière en vue d'une réduction ou un arrêt des transfusions lorsque le bénéfice clinique est atteint:
 - > hypersplénisme : réduction du taux d'hémoglobine associé à une splénomégalie majeure (augmentation du volume de la rate de plus de 3 cm/an)
 - > retard de croissance (la taille est un paramètre plus adapté que le poids)
 - > échec scolaire
 - > réduction de la tolérance à l'effort physique
 - > retard de développement pubertaire mesuré sur le développement des organes sexuels secondaires en comparaison à l'âge osseux
 - > anomalies osseuses
 - > crise hémolytique fréquente (hémoglobinose H)
 - > qualité de vie dégradée
- Des transfusions doivent être discutées en prévention primaire (dans les populations à haut risque) pour la prise en charge ou en prévention secondaire des complications suivantes:
 - > pathologie thrombotique ou cérébrovasculaire (cf. Chapitre 6)
 - > hypertension artérielle pulmonaire avec ou sans décompensation cardiaque (cf. Chapitre 7)
 - > pseudotumeurs liées à l'hématopoïèse extra-médullaire (cf. Chapitre 11)
 - > ulcères de jambe (cf. Chapitre 12).
- En cas de mise en place d'un programme transfusionnel, le risque de surcharge martiale doit être évalué avec précaution (cf. Chapitre 5).
- Le risque d'allo-immunisation doit être particulièrement évalué pour les patients suivants:
 - > femme enceinte (cf. Chapitre 10)
 - > patients splénectomisés
 - > patients non transfusés ou peu transfusés

- La préparation globulaire et les modalités d'administration doivent être calqués sur ceux de la transfusion des patients β -thalassémiques majeurs dépendants de la transfusion:
 - > un stockage des culots globulaires de moins de 2 semaines, afin d'obtenir une survie globale moyenne à 24h de plus de 75%
 - > des culots déleucocytés ($\leq 1 \times 10^6$ leucocytes/unités globulaires) avec un contenu en hémoglobine $\geq 40g$ (filtration avant le stockage préférée)
 - > des culots compatibles sur les groupes ABO et Rh(D)
 - > des culots compatibles sur les groupes Rh (C, c, E, e) et Kell sont fortement recommandés
 - > une évaluation préalable complète du statut sérologique viral et vaccinal du donneur et du receveur.



REFERENCES

1. Gardenghi S, Grady RW, Rivella S. Anemia, ineffective erythropoiesis, and hepcidin: interacting factors in abnormal iron metabolism leading to iron overload in beta-thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24(6):1089-1107.
2. Melchiori L, Gardenghi S, Rivella S. beta-Thalassemia: HiJAKing Ineffective Erythropoiesis and Iron Overload. *AdvHematol* 2010;2010:938640.
3. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S12-15.
4. Rivella S. Ineffective erythropoiesis and thalassemias. *Curr Opin Hematol* 2009;16(3):187-194.
5. Ginzburg Y, Rivella S. beta-thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism. *Blood* 2011;118(16):4321-4330.
6. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013.
7. Musallam KM, Taher AT, Duca L, Cesaretti C, Halawi R, Cappellini MD. Levels of growth differentiation factor-15 are high and correlate with clinical severity in transfusion-independent patients with beta thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2011;47(4):232-234.
8. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhoul K, Saned MS, Graziadei G, Cappellini MD. Age-related complications in treatment-naive patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010;150(4):486-489.
9. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Karimi M, El-Beshlawy A, Taher AT. Serum ferritin levels and morbidity in B-thalassemia intermedia: a 10-year cohort study [abstract]. *Blood* 2012;120(21):1021.
10. Cazzola M, Finch CA. Evaluation of erythroid marrow function in anemic patients. *Haematologica* 1987;72(3):195-200.
11. Cazzola M, Pootrakul P, Huebers HA, Eng M, Eschbach J, Finch CA. Erythroid marrow function in anemic patients. *Blood* 1987;69(1):296-301.
12. Cazzola M, De Stefano P, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C, Barella S, Cao A, Galanello R. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1995;89(3):473-478.
13. O'Donnell A, Premawardhena A, Arambepola M, Allen SJ, Peto TE, Fisher CA, Rees DC, Olivieri NF, Weatherall DJ. Age-related changes in adaptation to severe anemia in childhood in developing countries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(22):9440-9444.
14. Allen A, Fisher C, Premawardhena A, Peto T, Allen S, Arambepola M, Thayalsutha V, Olivieri N, Weatherall D. Adaptation to anemia in hemoglobin E-ss thalassemia. *Blood* 2010;116(24):5368-5370.
15. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2011;152(5):512-523.
16. Olivieri NF, Muraca GM, O'Donnell A, Premawardhena A, Fisher C, Weatherall DJ. Studies in haemoglobin E betathalassaemia. *Br J Haematol* 2008;141(3):388-397.
17. Vichinsky E. Advances in the treatment of alpha-thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S31-34.
18. Karimi M, Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, El-Beshlawy A, Belhoul K, Saned MS, Temraz S, Koussa S, Taher AT. Risk factors for pulmonary hypertension in patients with beta thalassemia intermedia. *Eur J Intern Med* 2011;22(6):607-610.
19. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006;96(4):488-491.
20. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-1892.

- Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, Hourani R, Inati A, Beydoun A. Asymptomatic brain magnetic resonance imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost* 2010;8(1):54-59.
22. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J* 2010;19(6):871-878.
23. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in beta-thalassemia intermedia: breaking the silence. *Thromb Res* 2012;130(5):695-702.
24. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37(1):12-20.
25. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. beta-Thalassemia Intermedia: A Clinical Perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(7):a013482.
26. Kosaryan M, Mahdavi MR, Roshan P, Hojjati MT. Prevalence of alloimmunisation in patients with beta thalassaemia major. *Blood Transfus* 2012;10(3):396-397.
27. Chou ST, Liem RI, Thompson AA. Challenges of alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 2012;159(4):394-404.
28. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. Red cell alloantibodies in patients with



CHAPITRE 03

SPLENECTOMIE

CAS CLINIQUE

Un garçon de 4 ans consulte en pédiatrie pour un ictère léger et une anémie à 8g/dl. Le diagnostic de β -thalassémie intermédiaire est porté. Sur l'analyse moléculaire, il est retrouvé une hétérozygotie pour la mutation $\beta + \text{IVSI-110 G} > \text{A}$ avec une duplication complète du locus globine α (α -génotype: $\alpha\alpha, \alpha\alpha/\alpha\alpha, \alpha\alpha$). À l'âge de dix ans, son médecin recommanda une splénectomie devant une baisse du taux d'hémoglobine totale à 7,0 g/dl associée à une splénomégalie clinique modérée asymptomatique (18 cm dans la plus grande dimension) confirmée par l'échographie. La numération formule sanguine à ce moment révélait un nombre de plaquettes de 400 G/L et des réticulocytes à 150 $\times 10^6$ /L. Une splénectomie par voie laparoscopique a été réalisée et une cholécystectomie a été faite dans le même temps opératoire du fait de lithiases biliaires mises en évidence. Son suivi médical se poursuit sans événement notable avec un taux d'hémoglobine totale entre 7,5 et 8,0 g/dl.

À l'âge de 17 ans, il se présente de nouveau en consultation pour une douleur et un oedème du bras gauche. Le diagnostic de thrombophlébite est confirmé par l'échographie. Sa numération formule sanguine révèle des plaquettes à 900 G/l et des réticulocytes à 400 $\times 10^6$ /l. Le bilan à la recherche de facteur de risque de thrombophilie est négatif.

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVES

EFFETS INDESIRABLES POST-SPLENECTOMIE CHEZ LES NTD

La splénectomie est associée à de multiples effets indésirables chez les patients atteints de thalassémie, en particulier chez les patients NTD pour lesquels cette intervention est une pratique courante pour augmenter le niveau d'hémoglobine totale de 1 à 2 points afin d'éviter les transfusions sanguines [1-6].

Des anomalies particulières des plaquettes et des globules rouges sont soupçonnées d'être le principal facteur en cause d'un état d'hypercoagulabilité chez les patients NTD (voir chapitre 6) [7-9]. Ces anomalies s'accroissent après une splénectomie compte tenu du rôle bénéfique de la rate dans la filtration-épuration de ces plaquettes et de ces globules rouges pro-coagulants exposant ainsi ce sous-groupe de patients à un risque plus élevé d'événements thrombotiques et vasculaires [10-11]. Environ 80% des globules rouges endommagés sont éliminés dans le secteur extravasculaire par les macrophages présents dans la rate [12]. En outre, il a été proposé que le retrait de la rate chez des patients atteints de β -thalassémie avec un excès absolu de chaînes alpha, comme dans le cas décrit ici, est associée à une persistance accrue des érythroblastes et des érythrocytes endommagés par le flux sanguin par rapport aux patients ayant une production de chaîne β défectueuse et un excès relatif de chaînes alpha [13]. Cliniquement, les études observationnelles, en particulier chez les patients atteints de β -thalassémie intermédiaire, confirment que les patients NTD splénectomisés ont un ris-

que plus élevés d'évènements thrombo-embolique veineux (~ 5 fois), d'hypertension artérielle pulmonaire (~4 fois), d'ulcères de jambe (~ 4 fois) et d'infarctus cérébral silencieux que les patients non splénectomisés [2, 10-11, 14-28]. Les patients β -thalassémiques intermédiaires splénectomisés qui subissent des événements thrombotiques sont caractérisés par une réticulocytose élevée ($\geq 300 \times 10^6 / l$) et une thrombocytose ($\geq 500 \times G/l$). Le plus fréquemment ce sont des patients n'ayant jamais été transfusés et qui peuvent avoir des antécédents d'hypertension artérielle pulmonaire [29].

Le temps médian entre la thrombose et la splénectomie est d'environ huit ans [29]. Ce délai indique que la thrombose chez les patients splénectomisés NTDT n'est pas nécessairement une complication aiguë, mais une manifestation d'un processus chronique sous-jacent et souligne la nécessité d'une prévention avec la mise en place de modalités de traitement à long terme. Il a également été suggéré que la rate pourrait être un réservoir du fer en excès et pourrait avoir un effet de nettoyage possible sur les fractions libres de fer, y compris le fer non lié à la transferrine. Cela peut expliquer le taux sérique plus élevé de cette espèce toxique de fer chez les patients NTDT splénectomisés [30-31], et l'observation chez les patients splénectomisés d'un taux plus élevé de morbidités d'organes liés au fer que chez leurs pairs non splénectomisés [14].

La splénectomie expose les patients NTDT de tout âge à un risque accru de morbi-mortalité infectieuse [1]. Ces infections peuvent avoir une issue fatale brutale, par exemple au cours d'une méningite ou d'une septicémie [32]. Dans des études antérieures, le risque de septicémie post-splénectomie chez les patients atteints de thalassémie augmente de plus de 30 fois par rapport à la population générale [33]. Des mesures préventives modernes ont, cependant, réduit ce risque, mais l'impact global de ces mesures est incertaine. Les agents pathogènes les plus couramment associés à la septicémie post-splénectomie sont des bactéries encapsulées [34], en particulier *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, et *Neisseria meningitidis*. Les infections par des bactéries de type bacilles à Gram négatif, notamment *Escherichia coli*, *Klebsiella* et *Pseudomonas aeruginosa*, surviennent avec une fréquence accrue chez les patients aspléniques et sont souvent associés à une mortalité élevée. Les infections à protozoaires dues à *Babesia* ont été impliquées dans des états fébriles hémolytiques fulminants chez des patients splénectomisés. Le paludisme est également plus sévère chez les personnes aspléniques et comporte un risque accru de décès [35]. La symptomatologie des septicémies fulminantes post-splénectomie comprennent l'apparition soudaine de fièvre, des frissons, des vomissements et des maux de tête. La maladie progresse rapidement vers un état de choc, et est généralement accompagnée d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Le taux de mortalité est d'environ 50%, en dépit des mesures de réanimation, et est plus élevé chez les enfants [32]. Une intervention précoce sur la base d'une suspicion clinique, même en l'absence d'un grand nombre des symptômes décrits ci-dessus, est primordiale. Le risque de ce type d'infection post-splénectomie varie avec l'âge (risque très élevé chez les enfants de moins de deux ans), le délai depuis la splénectomie (risqué accru entre un et quatre ans après la chirurgie), et l'état immunitaire du patient. La vaccination contre le *Streptococcus pneumoniae* est une étape nécessaire pour la prévention de ces infections après la splénectomie [36]. Le taux de protection avec le vaccin polysaccharidique 23 valences est de 70-85%. Les vaccins polysac-

charidiques anti *Haemophilus influenzae* et méningocoque sont également essentiels pour le patient splénectomisés [37]. La vaccination contre le virus de la grippe contribue à prévenir cette maladie fébrile qui risque de se compliquer et d'induire une prise en charge intensive d'un épisode fébrile chez le patient splénectomisé [38]. La prophylaxie antibiotique par la pénicilline par voie orale ou d'autres antibiotiques réduit le risque de septicémie post-splénectomie. La durée optimale de la prophylaxie antibiotique est encore controversée avec certains cliniciens qui donnent une antibioprophylaxie en continu chez tous les patients ayant subi une splénectomie, indépendamment de l'âge. D'autres, traitent les patients splénectomisés après l'âge de cinq ans seulement pendant les deux premières années suivant la splénectomie. Indépendamment, une prophylaxie antibiotique ne prévient pas totalement le sepsis. Le risque de décès par maladies fébriles reste présent et l'évaluation rapide d'un épisode fébrile est primordiale[39].

TECHNIQUES DE SPLENECTOMIE

La splénectomie par voie laparoscopique est devenue la voie d'abord de référence pour l'ablation de la rate dans des conditions hématologiques bénignes, y compris les thalassémies. Les patients qui subissent une splénectomie laparoscopique ont généralement des taux inférieurs de perte de sang per-opératoire. La morbi-mortalité post opératoire est réduite tout comme la durée de séjour à l'hôpital. Les patients ont également une image corporelle plus favorable avec des séquelles esthétiques moindres que les patients qui subissent une splénectomie par laparotomie [40-43]. Néanmoins, des doutes ont été soulevés quant à la pertinence de la splénectomie laparoscopique pour les patients atteints de splénomégalie en raison de l'exposition limitée et d'un contrôle vasculaire complexe qui peuvent potentiellement induire un risque accru de saignement per-opératoire et donc l'utilisation de la transfusion. Des études récentes, cependant, continuent de confirmer la non-infériorité [42, 44-46] et même la supériorité [43, 47-50] de la voie laparoscopique versus la splénectomie laparotomique y compris chez les patients ayant des rates massives ou supramassives. On a également craint que la splénectomie laparoscopique puisse augmenter le risque de développer une thrombose de la veine splénique ou de la veine porte, ce qui est pertinent pour les patients souffrant de NTDT, car cette technique réduit le flux sanguin dans le système porte en raison du pneumopéritoine [51]. Néanmoins, la splénectomie laparoscopique est également associée à moins de modifications du bilan de coagulation post-opératoire comparativement à la laparotomie. En fait, plusieurs études confirment que le taux de thrombose veineuse postopératoire, y compris splénique ou porte, reste similaire entre la voie laparoscopique par rapport à la laparotomie, à la fois chez les patients ayant ou n'ayant pas reçu d'anticoagulation [43, 52-55]. Dans certains centres, la splénectomie partielle est utilisée pour préserver une certaine fonction immunitaire tout en réduisant le degré d'hypersplénisme [56-57]. Le succès à long terme de cette approche est encore en cours d'évaluation [58]. La probabilité de repousse du moignon splénique et le volume de tissu splénique nécessaire pour préserver la fonction immunitaire restent inconnus. La réduction du tissu splénique par embolisation est une alternative à la splénectomie complète ou partielle [59]. Cette approche ne fait pas l'unanimité et peut être compliquée par de la fièvre, des douleurs, et la nécessité d'une splénectomie.

LES LITHIASES BILIAIRES CHEZ LES PATIENTS NTDT

Les calculs biliaires sont plus fréquents chez les patients NTDT que chez les patients thalassémiques transfusion-dépendants du fait de l'augmentation de l'hémolyse [60]. D'autres facteurs génétiques tels que la variabilité héritée de la fonction du gène codant pour l'UDP-glucuronyltransférase-1 ont également été rapportés comme augmentant la formation de calculs biliaires chez les patients souffrant de NTDT [1, 3, 6, 61-67]. La cholécystectomie dans le même temps opératoire que la splénectomie est une pratique courante, en particulier si les lithiases sont considérées comme symptomatique. Ceci est particulièrement important car une cholécystite peut avoir de graves conséquences chez le patient splénectomisé [68].

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La splénectomie doit généralement être évitée chez les patients NTDT âgés de moins de 5 ans
- La splénectomie doit être réservée aux cas suivants:
 - Anémie mal tolérée induisant un retard de croissance staturo-pondéral ou psychomoteur
 - Quand la transfusion sanguine ou la chélation martiale n'est pas possible
 - Hypersplénisme
 - Responsable d'une anémie mal tolérée, d'une leucopénie, ou d'une thrombopénie associées à des infections bactériennes ou des saignements récurrents
 - Splénomégalie
 - accompagnée de symptômes comme des douleurs de l'hypochondre gauche ou une satiété précoce
 - Splénomégalie massive (plus grand diamètre > 20 cm) avec risque de rupture splénique
- Le sepsis post-splénectomie demeure un risque chez tous les patients thalassémiques splénectomisés. Par conséquent, les patients splénectomisés fébriles doivent subir une évaluation et recevoir un traitement rapide
- Lorsque la splénectomie est indiquée, les patients doivent recevoir les vaccins suivants:
 - Vaccin polysaccharidique anti pneumococcique à 23 valences
 - Il peut être administré en sous-cutané ou en intra musculaire 2 semaines avant la splénectomie puis 3 à 5 ans plus tard
 - Les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans, doivent être revacciné à 2 ans
 - Les patients qui ont subi une splénectomie sans recevoir le vaccin au préalable, bénéficie toujours de la vaccination post splénectomie

-
- Vaccin polysaccharidique anti-*Haemophilus influenzae*
 - Si il n'a pas été administré dans le cadre de la vaccination systématique des enfants, il doit être administré aux patients avant de subir la splénectomie
 - Les patients qui ont subi une splénectomie sans avoir reçu le vaccin, peuvent encore bénéficier de la vaccination post-splénectomie
 - Vaccin polysaccharidique anti méningococcique
 - Il doit être administré aux patients avant de subir une splénectomie
 - Les patients qui ont subi une splénectomie sans avoir reçu le vaccin, peuvent encore bénéficier de la vaccination après la splénectomie
 - Vaccin anti grippe tous les ans
 - Les patients splénectomisés doivent recevoir un traitement antibiotique prophylactique pendant au moins deux ans suivant la splénectomie
 - Des durées plus longues peuvent être appliquées à la discrétion du médecin traitant, en particulier chez les très jeunes enfants qui devraient être couverts au delà de cinq ans
 - La pénicilline orale, 125 mg deux fois par jour pour les enfants de moins de deux ans, et 250 mg deux fois par jour pour les enfants de deux ans et plus, est recommandée
 - D'autres antibiotiques sont possibles pour les patients incapables de prendre la pénicilline et comprennent l'amoxicilline, le triméthoprim-sulfométhoxazole, et l'érythromycine
 - L'importance du respect de l'antibiothérapie prophylactique doit être soulignée aux patients et aux parents tout en expliquant qu'elle n'empêche pas entièrement les sepsis post-splénectomie. La présentation immédiate à un médecin en cas de maladie fébrile est essentielle et doit également leur être expliquée
 - La vésicule biliaire doit être inspectée et retirée pendant la splénectomie si il existe des preuves de calculs biliaires. Une biopsie du foie peut également être faite au cours de la splénectomie
 - La splénectomie par voie laparoscopique est préférée à la laparotomie sauf indication contraire par le chirurgien responsable
 - Pour les recommandations concernant la thrombo-prophylaxie chez les patients splénectomisés, voir le Chapitre 6

BIBLIOGRAPHIE

1. Olivieri NF, Muraca GM, O'Donnell A, Premawardhena A, Fisher C, Weatherall DJ. Studies in haemoglobin E beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2008;141(3):388-397.
2. Vichinsky E. Advances in the treatment of alpha-thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S31-34.
3. Olivieri NF. Treatment strategies for hemoglobin E beta-thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S28-30.
4. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2011;152(5):512-523.
5. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. beta-Thalassemia Intermedia: A Clinical Perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(7):a013482.
6. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013.
7. Cappellini MD, Musallam KM, Poggiali E, Taher AT. Hypercoagulability in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S20-23.
8. Cappellini MD, Motta I, Musallam KM, Taher AT. Redefining thalassemia as a hypercoagulable state. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:231-236.
9. Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, Musallam KM. Hypercoagulability in beta-thalassemia: a status quo. *Expert Rev Hematol* 2012;5(5):505-511; quiz 512.
10. Musallam KM, Taher AT. Thrombosis in thalassemia: why are we so concerned? *Hemoglobin* 2011;35(5-6):503-510.
11. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood* 2009;114(14):2861-2868.
12. Mannu F, Arese P, Cappellini MD, Fiorelli G, Cappadoro M, Giribaldi G, Turrini F. Role of hemichrome binding to erythrocyte membrane in the generation of band-3 alterations in beta-thalassemia intermedia erythrocytes. *Blood* 1995;86(5):2014-2020.
13. Graziadei G, Refaldi C, Barcellini W, Cesaretti C, Cassinero E, Musallam KM, Cappellini MD. Does absolute excess of alpha chains compromise the benefit of splenectomy in patients with thalassemia intermedia? *Haematologica* 2012;97(1):151-153.
14. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-1892.
15. Amoozgar H, Farhani N, Karimi M. Risk factors for pulmonary hypertension in patients with thalassemia intermedia. *Eur J Haematol* 2010;85(6):549-551.
16. Phrommintikul A, Sukonthasarn A, Kanjanavanit R, Nawarawong W. Splenectomy: a strong risk factor for pulmonary hypertension in patients with thalassaemia. *Heart* 2006;92(10):1467-1472.
17. Karimi M, Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, El-Beshlawy A, Belhoul K, Saned MS, Temraz S, Koussa S, Taher AT. Risk factors for pulmonary hypertension in patients with beta thalassaemia intermedia. *Eur J Intern Med* 2011;22(6):607-610.
18. Karimi M, Haghpanah S, Bagheri MH, Bordbar MR, Pishdad P, Rachmilewitz EA. Frequency and distribution of asymptomatic brain lesions in patients with beta-thalassemia intermedia. *Ann Hematol* 2012;91(12):1833-1838.
19. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in beta-thalassemia intermedia: breaking the silence. *Thromb Res* 2012;130(5):695-702.
20. Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, Chandanamatta P, Worapongpaiboon S, Angchaisuksiri P, Aryurachai K. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol* 2003;78(2):139-145.
21. Morris CR, Kim HY, Trachtenberg F, Wood J, Quinn CT, Sweeters N, Kwiatkowski JL, Thompson AA, Giardina PJ, Boudreaux J, Olivieri NF, Porter JB, Neufeld EJ, Vichinsky EP. 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(14):3794-3802.
22. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Polonifi A, Moyssakis I, Diamanti-Kandaraki E, Papalambros E.

- Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia. *Ann Hematol* 2005;84(6):353-357.
23. Singer ST, Kuypers FA, Styles L, Vichinsky EP, Foote D, Rosenfeld H. Pulmonary hypertension in thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol* 2006;81(9):670-675.
 24. Mokhtar GM, Adly AA, El Alfy MS, Tawfik LM, Khairy AT. N-terminal natriuretic peptide and ventilation-perfusion lung scan in sickle cell disease and thalassemia patients with pulmonary hypertension. *Hemoglobin* 2010;34(1):78-94.
 25. Chueamuangphan N, Wongtheptien W, Nawarawong W, Sukornthasarn A, Chuncharunee S, Tawichasri C, Patumanond J. Clinical indicators for pulmonary arterial hypertension in thalassemia. *J Med Assoc Thai* 2012;95(1):16-21.
 26. Rafsanjani KA, Mafi N, Tafreshi RI. Complications of beta-thalassemia intermedia in Iran during 1996-2010 (single-center study). *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(6):497-508.
 27. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006;96(4):488-491.
 28. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000;111(2):467-473.
 29. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned M, Cesaretti C, Cappellini MD. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2152-2158.
 30. Tavazzi D, Duca L, Graziadei G, Comino A, Fiorelli G, Cappellini MD. Membrane-bound iron contributes to oxidative damage of beta-thalassaemia intermedia erythrocytes. *Br J Haematol* 2001;112(1):48-50.
 31. Taher A, Musallam KM, El Rassi F, Duca L, Inati A, Koussa S, Cappellini MD. Levels of non-transferrin-bound iron as an index of iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2009;146(5):569-572.
 32. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001;43(3):182-186.
 33. Singer DB. Postsplenectomy sepsis. *Perspect Pediatr Pathol* 1973;1:285-311.
 34. Cadili A, de Gara C. Complications of splenectomy. *Am J Med* 2008;121(5):371-375.
 35. Boone KE, Watters DA. The incidence of malaria after splenectomy in Papua New Guinea. *BMJ* 1995;311(7015):1273.
 36. Landgren O, Bjorkholm M, Konradsen HB, Soderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A, Axdorph U, Kalin M, Grimfors G. A 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):664-673.
 37. Spoulou VI, Tsoumas DL, Ladis V, Spentzou A, Theodoridou MC. Natural and vaccine-induced immunity against *Haemophilus influenzae* type b in patients with beta-thalassemia. *Vaccine* 2006;24(16):3050-3053.
 38. Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P, Nesargikar PN. Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg* 2009;7(5):421-423.
 39. Kaplinsky C, Spierer Z. Post-splenectomy antibiotic prophylaxis--unfinished story: to treat or not to treat? *Pediatr Blood Cancer* 2006;47[5 Suppl]:740-741.
 40. Canda AE, Sucullu I, Ozsoy Y, Filiz AI, Kurt Y, Demirbas S, Inan I. Hospital experience, body image, and cosmesis after laparoscopic or open splenectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19(6):479-483.
 41. Winslow ER, Brunt LM. Perioperative outcomes of laparoscopic versus open splenectomy: a meta-analysis with an emphasis on complications. *Surgery* 2003;134(4):647-653; discussion 654-645.
 42. Konstadoulakis MM, Lagoudianakis E, Antonakis PT, Albanopoulos K, Gomas I, Stamou KM, Leandros E, Manouras A. Laparoscopic versus open splenectomy in patients with beta thalassemia major. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006;16(1):5-8.
 43. Musallam KM, Khalife M, Sfeir PM, Faraj W, Safadi B, Abi Saad GS, Abiad F, Hallal A, Alwan MB, Peyvandi F, Jamali FR. Postoperative Outcomes After Laparoscopic Compared With Open Splenectomy. *Ann Surg* 2012.
 44. Patle NM, Tantia O, Sasmal PK, Khanna S, Sen B. Laparoscopic splenectomy in patients of beta thalassemia: Our experience. *J Minim Access Surg* 2010;6(3):70-75.
 45. Feldman LS, Demyttenaere SV, Polyhronopoulos GN, Fried GM. Refining the selection criteria for laparoscopic versus open splenectomy for splenomegaly. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008;18(1):13-19.
 46. Koshenkov VP, Nemeth ZH, Carter MS. Laparoscopic splenectomy: outcome and efficacy for massive and supra-massive spleens. *Am J Surg* 2012;203(4):517-522.

47. Zhou J, Wu Z, Cai Y, Wang Y, Peng B. The feasibility and safety of laparoscopic splenectomy for massive splenomegaly: a comparative study. *J Surg Res* 2011;171(1):e55-60.
48. Swanson TW, Meneghetti AT, Sampath S, Connors JM, Panton ON. Hand-assisted laparoscopic splenectomy versus open splenectomy for massive splenomegaly: 20-year experience at a Canadian centre. *Can J Surg* 2011;54(3):189-193.
49. Ower A, Hamade AM, Bani Hani OI, Ammori BJ. Laparoscopic versus open splenectomy for massive splenomegaly: a comparative study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006;16(3):241-246.
50. Zhu J, Ye H, Wang Y, Zhao T, Zhu Y, Xie Z, Liu J, Wang K, Zhan X, Ye Z. Laparoscopic versus open pediatric splenectomy for massive splenomegaly. *Surg Innov* 2011;18(4):349-353.
51. Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Kubota M, Ikenaga M, Yamamoto H, Fujiwara Y, Ohue M, Yasuda T, Imamura H, Tatsuta M, Yano M, Furukawa H, Monden M. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy: a prospective study with contrast-enhanced CT scan. *Ann Surg* 2005;241(2):208-216.
52. Vecchio R, Cacciola E, Cacciola RR, Marchese S, Intagliata E. Portal vein thrombosis after laparoscopic and open splenectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011;21(1):71-75.
53. Mohamed SY, Abdel-Nabi I, Inam A, Bakr M, El Tayeb K, Saleh AJ, Alzahrani H, Abdu SH. Systemic thromboembolic complications after laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura in comparison to open surgery in the absence of anticoagulant prophylaxis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2010;3(2):71-77.
54. Krauth MT, Lechner K, Neugebauer EA, Pabinger I. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention--an unresolved issue. *Haematologica* 2008;93(8):1227-1232.
55. Wang H, Kopac D, Brisebois R, Sample C, Shapiro AM. Randomized controlled trial to investigate the impact of anticoagulation on the incidence of splenic or portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy. *Can J Surg* 2011;54(4):227-231.
56. al-Salem AH, al-Dabbous I, Bhamidibati P. The role of partial splenectomy in children with thalassemia. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8(6):334-338.
57. de Montalembert M, Girot R, Revillon Y, Jan D, Adrad L, Ardjoun FZ, Belhani M, Najean Y. Partial splenectomy in homozygous beta thalassaemia. *Arch Dis Child* 1990;65(3):304-307.
58. Sheikha AK, Salih ZT, Kasnazan KH, Khoshnaw MK, Al-Maliki T, Al-Azraqi TA, Zafer MH. Prevention of overwhelming postsplenectomy infection in thalassemia patients by partial rather than total splenectomy. *Can J Surg* 2007;50(5):382-386.
59. Pringle KC, Spigos DG, Tan WS, Politis C, Pang EJ, Reyez HM, Georgiopoulou P. Partial splenic embolization in the management of thalassemia major. *J Pediatr Surg* 1982;17(6):884-891.
60. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37(1):12-20.
61. Weatherall D. 2003 William Allan Award address. The Thalassemias: the role of molecular genetics in an evolving global health problem. *Am J Hum Genet* 2004;74(3):385-392.
62. Galanello R, Piras S, Barella S, Leoni GB, Cipollina MD, Perseu L, Cao A. Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2001;115(4):926-928.
63. Galanello R. Recent advances in the molecular understanding of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S7-S11.
64. Olivieri NF, Pakbaz Z, Vichinsky E. HbE/beta-thalassemia: basis of marked clinical diversity. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24(6):1055-1070.
65. Winichagoon P, Thonglairoam V, Fucharoen S, Wilairat P, Fukumaki Y, Wasi P. Severity differences in beta-thalassaemia/haemoglobin E syndromes: implication of genetic factors. *Br J Haematol* 1993;83(4):633-639.
66. Premawardhana A, Fisher CA, Fathi F, de Silva S, Perera W, Peto TE, Olivieri NF, Weatherall DJ. Genetic determinants of jaundice and gallstones in haemoglobin E beta thalassaemia. *Lancet* 2001;357(9272):1945-1946.
67. Olivieri NF, Pakbaz Z, Vichinsky E. Hb E/beta-thalassaemia: a common & clinically diverse disorder. *Indian J Med Res* 2011;134:522-531.
68. Borgna-Pignatti C, Rigon F, Merlo L, Chakrok R, Micciolo R, Perseu L, Galanello R. Thalassemia minor, the Gilbert mutation, and the risk of gallstones. *Haematologica* 2003;88(10):1106-1109.



CHAPITRE 04

INDUCTION DE LA PRODUCTION D'HEMOGLOBINE FOETALE

CAS CLINIQUE

Une jeune fille de 12 ans diagnostiquée β -thalassémique intermédiaire à l'âge de deux ans (homozygote pour le variant de fusion d'hémoglobine $\delta\beta$: hémoglobine Lepore). Les transfusions mensuelles de globules rouges ont été débutées à l'âge de six ans pour prendre en charge un retard staturo-pondéral. La splénectomie a été réalisée à l'âge de huit ans pour réduire les besoins transfusionnels. Les transfusions ont été arrêtées au bout de trois ans en raison d'une allo-immunisation. Par la suite, le taux d'hémoglobine totale variait entre 5 et 7 g / dl. L'anémie a entraîné une mauvaise tolérance à l'exercice, un retard de croissance, un retard de maturation sexuelle et une hyperplasie étendue de la moelle osseuse entraînant des déformations du squelette progressives. Le patient commença alors l'hydroxyurée à la dose de 10 mg/kg/jour, avec une augmentation à 6 mois à 15 mg/kg/jour. Une augmentation du taux d'hémoglobine totale de 2,5 g/dl (à la dose maximale d' HU) est constatée. L'amélioration de l'anémie a été associée à une amélioration considérable des paramètres de croissance et de l'état fonctionnel.

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVES

L'augmentation de la production de la molécule analogue foetale de la β -globine, la γ -globine, peut se lier aux chaînes α en excès et ainsi produire de l'hémoglobine foetale. Cela conduit à une diminution du déséquilibre des chaînes de globines α/β et donc à une érythropoïèse plus efficace [1]. Ces éléments expliquent en partie le phénotype plus favorable de certains patients atteints de β -thalassémie intermédiaire ou de la β/E thalassémie E/β -thalassémie par rapport à la β -thalassémie majeure transfuso-dépendante [1]. Les données provenant des études observationnelles récentes confirment que l'augmentation de la production d'hémoglobine foetale améliore l'évolution clinique d'une variété de patients souffrant de NTDT [8/2]. Ainsi, l'utilisation d'inducteurs de l'hémoglobine foetale chez les patients NTDT a été essayée dans plusieurs études au cours des deux dernières décennies [1].

L'hydroxyurée (ou hydroxycarbamide ou HU) est l'inducteur de l'hémoglobine foetale pour laquelle la plupart des données chez les patients NTDT ont été générées. L'hydroxyurée est un antimétabolique cytotoxique, et un agent antinéoplasique qui a été identifié comme un puissant inducteur de la production d'hémoglobine foetale [9]. Il est devenu l'un des agents thérapeutiques clés pour la gestion des patients atteints de drépanocytose. Les mécanismes exacts par lesquels l'hydroxyurée induit la production d'hémoglobine foetale ne sont pas entièrement compris. Un effet cytotoxique entraînant un stress de l'érythropoïèse associé une augmentation des taux d'hémoglobine foetale est le plus souvent proposé [10]. D'autres effets

complexes impliquant la production d'oxyde nitrique (NO) et les gènes de la voie de la guanosine monophosphate-protéine cyclique kinase dépendante et de la guanylyl cyclase soluble ont été proposées comme étant responsable de cette activité [11-14]. Le traitement par hydroxyurée induit une augmentation de 2 à 9 fois de l'expression d'ARNm γ chez les patients atteints de β -thalassémie [15-19]; conduisant à l'amélioration de l'équilibre des chaînes α / non- α et une érythropoïèse plus efficace [20]. Il existe une bonne corrélation entre le niveau d'augmentation de l'ARNm γ in vitro et l'augmentation in vivo de l'hémoglobine fœtale [18, 21]. Cependant, l'augmentation du taux d'hémoglobine fœtale n'est pas toujours corrélée avec l'augmentation du taux d'hémoglobine totale dans les études cliniques. Cela peut être mieux expliqué par les résultats d'études antérieures montrant l'augmentation du rapport de biosynthèse α/β mais pas α/γ chez les patients β -thalassémiques traités par HU [22-23]. Ainsi, en plus de ses effets connus de stimulation de la production de γ -globine au cours du stress de l'érythropoïèse, l'hydroxyurée peut avoir un rôle plus général dans l'augmentation de la synthèse de globine, y compris de la β -globine chez certains patients NTDT qui maintiennent la capacité d'exprimer des chaînes β -globine normales [22].

Chez les patients NTDT splénectomisés, il a été montré que l'hydroxyurée diminue l'extériorisation de la phosphatidylsérine à la surface des hématies [24]. Que cela soit attribué à l'induction de l'hémoglobine fœtale et une diminution associée des agrégats d' α -globine reste à élucider [24]. Indépendamment, l'exposition à la membrane de la phosphatidylsérine est non seulement associée à une survie réduite des globules rouges, mais également à une augmentation de la production de thrombine conduisant à une hypercoagulabilité et à une morbidité conséquente chez les patients NTDT [25]. Ainsi, le traitement par HU a théoriquement le potentiel de réduire l'état d'hypercoagulabilité et le risque de maladie vasculaire ultérieure chez les patients NTDT.

Après les rapports précoces de cas documentés d'amélioration hématologique chez les patients β -thalassémiques traités par HU, plusieurs études ont évalué l'efficacité et l'innocuité du médicament chez les patients NTDT [1]. Toutefois, les essais cliniques randomisés font défaut car les données actuelles proviennent essentiellement d'essais à un seul bras ou d'études de cohortes rétrospectives. Les élévations signalées du taux d'hémoglobine fœtale de base sont variables, comprises entre 1% et 90%, et en moyenne de 20% [1]. Une association entre le degré d'augmentation du niveau d'hémoglobine fœtale et l'amélioration des résultats hématologiques a été notée dans certaines études [26-27], tandis que d'autres ont échoué à documenter une telle association, en soutenant davantage l'idée que les effets de l'hydroxyurée chez les patients NTDT iraient au-delà de l'induction d'hémoglobine fœtale [1]. Dans les études, comprenant les patients NTDT, le principal résultat hématologique était l'amélioration du taux d'hémoglobine totale. Les augmentations moyennes retrouvées dans ces études variaient entre 0,5 et 2,5 g/dl, avec une moyenne d'environ 1,5 g/l [1]; ce qui est comparable aux résultats des patients atteints de drépanocytose [14, 28]. Cependant, une forte variabilité est notée en terme de réponse sur l'hémoglobine totale dans la plupart des études, ce qui indique que, bien que certains patients aient des élévations considérables, d'autres ont peu ou pas de change-

ment. La proportion de patients ayant une augmentation d'hémoglobine totale de $> 1,0$ g/dl varierait entre 40% et 70% [1]. Ces augmentations peuvent être essentielles car par exemple la différence entre un patient E/ β -thalassémique intermédiaire ou sévère est seulement de 1-2 g/dl [29]. L'amélioration de l'anémie est généralement associée à une meilleure tolérance à l'exercice, une augmentation de l'appétit et du sentiment de bien-être [1].

L'hydroxyurée permettrait également de diminuer la fréquence de certaines pathologies chez les patients atteints de NTDT. Un rôle bénéfique chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire a été suggéré, en particulier lors de la combinaison avec l'antioxydant, la L-carnitine [30-32]. Le traitement par HU a également été associé à des améliorations des ulcères de jambe [33] et des pseudotumeurs hématopoïétiques extra-médullaires dans des études plus petites [34]. Ces conclusions sont confirmées par une étude transversale récente de 584 patients β -thalassémiques intermédiaires du Moyen-Orient et d'Italie, où le traitement par l'hydroxyurée a été associée à une probabilité ajustée réduite de pseudotumeurs hématopoïétiques extra-médullaires (0,52, IC à 95%: 0,30 à 0,91), d'hypertension artérielle pulmonaire (0,42, IC à 95%: 0,20 à 0,90), d'ulcères de jambe (0,10, IC à 95%: 0,02-0,43), d'hypothyroïdie (0,05, IC à 95%: 0,01 à 0,45), et d'ostéoporose (0,02, 95% CI : 0,01 à 0,09) [35]. Ces effets étaient indépendants du taux d'hémoglobine totale ou du statut transfusionnel, ce qui suggère en outre que le bénéfice de l'HU pourrait se prolonger au-delà de l'induction de l'hémoglobine fœtale et de l'amélioration consécutive de l'anémie.

Des réponses chez les patients NTDT ont été observées à des doses d'HU comprises entre 10 et 20 mg/kg/jour, la plupart des chercheurs optant pour l'utilisation d'une faible dose fixe (10 mg/kg/jour) tandis que d'autres augmente progressivement la dose en fonction de la toxicité (dose maximale tolérée) jusqu'à un maximum de 20 mg/kg/jour [1]. Ces doses restent inférieures à celles utilisées chez les patients atteints d'un syndrome drépanocytaire, qui sont souvent supérieures à 20 mg/kg/jour [14, 28]. Le fait que des augmentations de dose supérieures à 20 mg/kg/jour pourraient conduire à des réponses plus favorables justifie une étude plus approfondie. Cependant, un récent rapport suggère qu'une augmentation de la dose à 30 mg/kg/jour dans un petit groupe de patients non sensibles n'a fourni aucun avantage supplémentaire [15].

La plupart des études concernant l'HU chez les patients NTDT évaluent les résultats après 6, 12 ou 24 mois de traitement, bien que des résultats avec un suivi plus long aient également été signalés [1]. Une réponse au traitement par HU a été souvent notée dans les 3 à 6 premiers mois, avec d'autres améliorations constatées jusqu'à 12 mois de traitement, et des réponses maintenues avec un suivi à long terme [1]. Cependant, certaines études ont noté une baisse de la réponse hématologique au-delà de 12 mois [21, 36]. À la suite de ces observations, on a émis l'hypothèse que le traitement à long terme avec l'HU peut entraîner une altération de la capacité de certaines cellules souches hématopoïétiques à donner naissance efficacement à des cellules de la lignée érythroïde [21].

Parallèlement à la dose et à la durée du traitement, plusieurs autres facteurs ont été évalués

pour rechercher une association avec la réponse hématologique chez les patients NTDT [1]. Les résultats concernant le rôle de l'âge et du niveau d'hémoglobine fœtale au début du traitement sont contradictoires. En outre, bien que certaines études aient révélé certains génotypes de β -globine, prédicteurs d'une réponse favorable, d'autres ont échoué à établir une telle association. Des divergences similaires sont notées pour les haplotypes de β -globine. Les patients atteints de thalassémie à hémoglobine Lepore ou d'alpha-thalassémie ont montré en général une meilleure réponse. Le co-héritage d' α -thalassémie a été décrit comme un facteur prédictif de bonne réponse dans certaines études, mais il a été constaté qu'il n'a aucun effet dans d'autres. L'homozygotie pour le polymorphisme X_{mn}l (-158 C T Gy) serait un facteur prédictif de réponse favorable, bien que les cas étaient différents dans certaines études en particulier celles qui incluaient des patients atteints de E/ β -thalassémie.

Le polymorphisme rs766432 de l'intron 2 du gène BCL11A est fortement corrélé avec la réponse à l'hydroxyurée.

L'HU est généralement bien tolérée aux doses utilisées dans les études chez les NTDT, certaines études ayant déclaré aucun événement indésirable, même avec une thérapie à long terme, comme récemment publié [1]. Le taux de myélotoxicité se situait entre 2% et 30%, tandis que certaines études ne rapportent pas de toxicité hématologique [1]. La myélotoxicité est généralement dose-dépendante, en particulier lorsque des doses supérieures à 20mg/kg/jour sont utilisées, et pourrait être corrigée lors d'une réduction de dose [1]. La moelle osseuse des patients NTDT pourrait être plus sensible à la myélosuppression induite par hydroxyurée par rapport à d'autres pathologies, peut-être en raison d'une inflammation médullaire [1]. Il n'y a qu'un cas rapporté de transformation leucémique chez un patient β -thalassémique intermédiaire après trois ans de traitement par HU à la dose de 19 mg/kg/jour [37]. Le taux d'événements indésirables gastro-intestinaux se situerait entre 1% et 30% [1]. Certaines études ont également rapporté des effets secondaires à long terme dermatologiques (hyperpigmentation, alopecie, éruption maculo-papuleuse, ou érythème facial) et neurologiques (maux de tête ou des étourdissements), mais d'autres ne constatent pas ces symptômes ou les attribuent à d'autres facteurs de risque liés à la maladie [1]. Aucun effet rénal ou hépatique secondaires ont été rapportés avec l'HU. Bien que certains rapports ont suggéré que l'hydroxyurée peut affecter négativement la fonction gonadique, d'autres ont échoué à documenter une telle association, même en cas de traitement à long terme [1]. Fait intéressant, deux patientes ont mené à terme leur grossesse sous HU sans malformations congénitales du nouveau né constatées [1]. Néanmoins, les données provenant de patients drépanocytaires traités par HU montre que l'hydroxyurée peut transitoirement diminuer le nombre de spermatozoïdes ainsi que leur viabilité [38].

D'autres inducteurs de l'hémoglobine fœtale ont également été évalués dans quelques petites études chez les patients NTDT [1]. Une étude pilote sur cinq patients atteints de β -thalassémie intermédiaire a montré que l'agent de déméthylation, la décitabine par voie sous-cutanée à la dose de 0,2 mg/kg deux fois par semaine pendant 12 semaines, augmentait le taux d'hémoglobine totale d'une moyenne de 1g/dl. Des changements favorables en terme d'hémolyse et de

densitométrie érythrocytaires ont également été observés et ce médicament a été généralement bien toléré [39]. Des réponses favorables à l'acide gras à chaîne courte (dérivés de butyrate) inducteurs de l'hémoglobine foetale ont également été documentés dans des petites cohortes de patients NTDT, bien que les effets soient moins notables à long terme [40-44]. L'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante ou de synthèse comme la darbépoétine alfa chez les patients NTDT est associée à une augmentation du niveau de l'hémoglobine totale [45]. Lorsque ces agents ont été combinés avec des inducteurs d'hémoglobine foetale chez les patients NTDT, un effet additif sur l'augmentation de l'hémoglobine totale a été noté, mais la plupart du temps à des doses élevées [46-47].

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Il n'y a pas d'éléments de preuves fondées sur des résultats d'essais cliniques randomisés pour recommander une utilisation de l'hydroxyurée chez les patients NTDT. Cependant, sur la base de données d'un grand nombre d'études de cohortes observationnelles et de petits essais cliniques, ce traitement peut être considéré dans les groupes de patients NTDT suivants:
 - > β -Thalassémie intermédiaire, homozygote pour le polymorphisme XmnI
 - > Patients thalassémiques à hémoglobine Lepore ou $\delta\beta$ -thalassemiques
 - > Patients pour lesquels un programme transfusionnel est indiqué mais qui sont allo-immunisés
 - > Patients ayant les co-morbidités suivantes:
 - Hypertension artérielle pulmonaire (voir Chapitre 7)
 - Pseudotumeurs hématopoïétiques extra-médullaires (voir Chapitre 11)
 - Ulcères de jambe (voir Chapitre 12)
- L'hydroxyurée doit être introduite à une dose initiale de 10 mg/kg/jour avec une escalade de dose de 3 à 5 mg/kg/jour toutes les 8 semaines jusqu'à la dose maximale tolérée, mais en ne dépassant pas 20 mg/kg/jour. La supplémentation concomitante en acide folique est recommandée.
- La réponse doit être évaluée après 3 et 6 mois de thérapie et cette réponse doit être définie comme positive en cas d'augmentation du niveau de l'hémoglobine totale >1 g/dl à 6 mois. Le médicament doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse. Les patients présentant une réponse positive doivent être réévalués à 12, 18, et 24 mois pour vérifier le maintien de cette réponse
- Les autres paramètres qui peuvent être évalués pour qualifier la réponse sont:
 - > Amélioration de la croissance
 - > Amélioration fonctionnelle et de la tolérance à l'exercice
 - > Amélioration de la qualité de vie
- Amélioration des comorbidités (Hypertension artérielle pulmonaire, pseudo-tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires, ulcères de jambe)

- Les mesures de surveillance suivantes doivent être réalisées et le traitement peut être interrompu ou adaptés en fonction des résultats:
 - > NFS, toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois puis une fois par mois
 - > Bilan hépatique et rénal, toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois puis une fois par mois
 - > Anamnèse et examen clinique mensuels pour rechercher des éventuels effets secondaires gastro-intestinaux, neurologiques ou dermatologiques
 - > Suivi des fonctions gonadiques
 - > L'hydroxyurée ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques
- L'utilisation d'autres inducteurs de la production d'hémoglobine foetale ou d'agents stimulants de l'érythropoïèse doit être réservé aux essais cliniques ou à des projets de recherche, jusqu'à ce que ce soit validé par de nouvelles données.

BIBLIOGRAPHIE

1. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2013;121(12):2199-2212.
2. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD, Duca L, Nathan DG, Taher AT. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with beta-thalassemia intermedia. *Blood* 2012;119(2):364-367.
3. Nuinoon M, Makarasara W, Mushiroda T, Setianingsih I, Wahidiyat PA, Sripichai O, Kumasaka N, Takahashi A, Svasti S, Munkongdee T, Mahasirimongkol S, Peerapittayamongkol C, Viprakasit V, Kamatani N, Winichagoon P, Kubo M, Nakamura Y, Fucharoen S. A genome-wide association identified the common genetic variants influence disease severity in beta0-thalassemia/hemoglobin E. *Hum Genet* 2010;127(3):303-314.
4. Galanello R, Sanna S, Perseu L, Sollaino MC, Satta S, Lai ME, Barella S, Uda M, Usala G, Abecasis GR, Cao A. Amelioration of Sardinian beta0 thalassemia by genetic modifiers. *Blood* 2009;114(18):3935-3937.
5. Danjou F, Anni F, Perseu L, Satta S, Dessi C, Lai ME, Fortina P, Devoto M, Galanello R. Genetic modifiers of beta-thalassemia and clinical severity as assessed by age at first transfusion. *Haematologica* 2012;97(7):989-993.
6. Badens C, Joly P, Agouti I, Thuret I, Gonnet K, Fattoum S, Francina A, Simeoni MC, Loundou A, Pissard S. Variants in genetic modifiers of beta-thalassemia can help to predict the major or intermedia type of the disease. *Haematologica* 2011;96(11):1712-1714.
7. Uda M, Galanello R, Sanna S, Lettore G, Sankaran VG, Chen W, Usala G, Busonero F, Maschio A, Albai G, Piras MG, Sestu N, Lai S, Dei M, Mulas A, Crisponi L, Naitza S, Asunis I, Deiana M, Nagaraja R, Perseu L, Satta S, Cipollina MD, Sollaino C, Moi P, Hirschhorn JN, Orkin SH, Abecasis GR, Schlessinger D, Cao A. Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal hemoglobin and amelioration of the phenotype of beta-thalassemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(5):1620-1625.
8. Ma Q, Abel K, Sripichai O, Whitacre J, Angkachatchai V, Makarasara W, Winichagoon P, Fucharoen S, Braun A, Farrer LA. Beta-globin gene cluster polymorphisms are strongly associated with severity of HbE/beta(0)-thalassemia. *Clin Genet* 2007;72(6):497-505.
9. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1984;74(2):652-656.
10. Mabaera R, West RJ, Conine SJ, Macari ER, Boyd CD, Engman CA, Lowrey CH. A cell stress signaling model of fetal hemoglobin induction: what doesn't kill red blood cells may make them stronger. *Exp Hematol* 2008;36(9):1057-1072.

11. Cokic VP, Smith RD, Beleslin-Cokic BB, Njoroge JM, Miller JL, Gladwin MT, Schechter AN. Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase. *J Clin Invest* 2003;111(2):231-239.
12. Cokic VP, Andric SA, Stojilkovic SS, Noguchi CT, Schechter AN. Hydroxyurea nitrosylates and activates soluble guanylyl cyclase in human erythroid cells. *Blood* 2008;111(3):1117-1123.
13. Ikuta T, Ausenda S, Cappellini MD. Mechanism for fetal globin gene expression: role of the soluble guanylate cyclase-cGMP-dependent protein kinase pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(4):1847-1852.
14. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? *Curr Opin Hematol* 2011;18(3):158-165.
15. Italia KY, Jijina FJ, Merchant R, Panjwani S, Nadkarni AH, Sawant PM, Nair SB, Ghosh K, Colah RB. Response to hydroxyurea in beta thalassemia major and intermedia: experience in western India. *Clin Chim Acta* 2009;407(1-2):10-15.
16. Calzolari R, Pecoraro A, Borruso V, Troia A, Acuto S, Maggio A, Di Marzo R. Induction of gamma-globin gene transcription by hydroxycarbamide in primary erythroid cell cultures from Lepore patients. *Br J Haematol* 2008;141(5):720-727.
17. Watanapokasin R, Sanmund D, Winichagoon P, Muta K, Fucharoen S. Hydroxyurea responses and fetal hemoglobin induction in beta-thalassemia/HbE patients' peripheral blood erythroid cell culture. *Ann Hematol* 2006;85(3):164-169.
18. Watanapokasin Y, Chuncharunee S, Sanmund D, Kongnium W, Winichagoon P, Rodgers GP, Fucharoen S. In vivo and in vitro studies of fetal hemoglobin induction by hydroxyurea in beta-thalassemia/hemoglobin E patients. *Exp Hematol* 2005;33(12):1486-1492.
19. Fibach E, Burke LP, Schechter AN, Noguchi CT, Rodgers GP. Hydroxyurea increases fetal hemoglobin in cultured erythroid cells derived from normal individuals and patients with sickle cell anemia or beta-thalassemia. *Blood* 1993;81(6):1630-1635.
20. Fucharoen S, Siritanaratkul N, Winichagoon P, Chowthaworn J, Siriboon W, Muangsup W, Chaicharoen S, Poolsup N, Chindavijak B, Pootrakul P, Piankijagum A, Schechter AN, Rodgers GP. Hydroxyurea increases hemoglobin F levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Blood* 1996;87(3):887-892.
21. Rigano P, Pecoraro A, Calzolari R, Troia A, Acuto S, Renda D, Pantalone GR, Maggio A, Di Marzo R. Desensitization to hydroxycarbamide following long-term treatment of thalassaemia intermedia as observed in vivo and in primary erythroid cultures from treated patients. *Br J Haematol* 2010;151(5):509-515.
22. Zeng YT, Huang SZ, Ren ZR, Lu ZH, Zeng FY, Schechter AN, Rodgers GP. Hydroxyurea therapy in beta-thalassaemia intermedia: improvement in haematological parameters due to enhanced beta-globin synthesis. *Br J Haematol* 1995;90(3):557-563.
23. Sauvage C, Rouyer-Fessard P, Beuzard Y. Improvement of mouse beta thalassaemia by hydroxyurea. *Br J Haematol* 1993;84(3):492-496.
24. Singer ST, Vichinsky EP, Larkin S, Olivieri N, Sweeters N, Kuypers FA. Hydroxycarbamide-induced changes in E/beta thalassemia red blood cells. *Am J Hematol* 2008;83(11):842-845.
25. Musallam KM, Taher AT. Thrombosis in thalassemia: why are we so concerned? *Hemoglobin* 2011;35(5-6):503-510.
26. Mtvarelidze Z, Kvezereli-Kopadze A, Kvezereli-Kopadze M, Mestiashvili I. Hematologic response to hydroxyurea therapy in children with beta-thalassemia major. *Georgian Med News* 2008;(156):91-94.
27. Ehsani MA, Hedayati-Asl AA, Bagheri A, Zeinali S, Rashidi A. Hydroxyurea-induced hematological response in transfusion-independent beta-thalassemia intermedia: case series and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;26(8):560-565.
28. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood* 2010;115(26):5300-5311.
29. Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, Kumkhaek C, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, Chuncharunee S, Chantarakoon N, Boonmongkol P, Winichagoon P, Fucharoen S. A scoring system for the classification of beta-thalassemia/Hb E disease severity. *Am J Hematol* 2008;83(6):482-484.
30. Amoozgar H, Farhani N, Khodadadi N, Karimi M, Cheriki S. Comparative study of pulmonary circulation and myocardial function in patients with beta-thalassemia intermedia with and without hydroxyurea, a case-control study. *Eur J Haematol* 2011;87(1):61-67.
31. Karimi M, Borzouee M, Mehrabani A, Cohan N. Echocardiographic finding in beta-thalassemia intermedia and major: absence of pulmonary hypertension following hydroxyurea treatment in beta-thalassemia intermedia. *Eur J Haematol* 2009;82(3):213-218.

32. Karimi M, Mohammadi F, Behmanesh F, Samani SM, Borzouee M, Amoozgar H, Haghpanah S. Effect of combination therapy of hydroxyurea with L-carnitine and magnesium chloride on hematologic parameters and cardiac function of patients with beta-thalassemia intermedia. *Eur J Haematol* 2010;84(1):52-58.
33. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V. Healing of leg ulcers with hydroxyurea in thalassaemia intermedia patients with associated endocrine complications. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;2 Suppl 2:319-322.
34. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J* 2010;19(6):871-878.
35. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhouli K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-1892.
36. Mancuso A, Maggio A, Renda D, Di Marzo R, Rigano P. Treatment with hydroxycarbamide for intermedia thalassaemia: decrease of efficacy in some patients during long-term follow up. *Br J Haematol* 2006;133(1):105-106.
37. Bradai M, Pissard S, Abad MT, Dechartres A, Ribeil JA, Landais P, de Montalembert M. Decreased transfusion needs associated with hydroxyurea therapy in Algerian patients with thalassemia major or intermedia. *Transfusion* 2007;47(10):1830-1836.
38. Berthaut I, Guignedoux G, Kirsch-Noir F, de Larouziere V, Ravel C, Bachir D, Galacteros F, Ancel PY, Kunstmann JM, Levy L, Jouannet P, Giroit R, Mandelbaum J. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. *Haematologica* 2008;93(7):988-993.
39. Olivieri NF, Saunthararajah Y, Thayalasuthan V, Kwiatkowski J, Ware RE, Kuypers FA, Kim HY, Trachtenberg FL, Vichinsky EP. A pilot study of subcutaneous decitabine in beta-thalassemia intermedia. *Blood* 2011;118(10):2708-2711.
40. Collins AF, Pearson HA, Giardina P, McDonagh KT, Brusilow SW, Dover GJ. Oral sodium phenylbutyrate therapy in homozygous beta thalassemia: a clinical trial. *Blood* 1995;85(1):43-49.
41. Domenica Cappellini M, Graziadei G, Ciceri L, Comino A, Bianchi P, Porcella A, Fiorelli G. Oral isobutyramide therapy in patients with thalassemia intermedia: results of a phase II open study. *Blood Cells Mol Dis* 2000;26(1):105-111.
42. Perrine SP, Ginder GD, Faller DV, Dover GH, Ikuta T, Witkowska HE, Cai SP, Vichinsky EP, Olivieri NF. A short-term trial of butyrate to stimulate fetal-globin-gene expression in the beta-globin disorders. *N Engl J Med* 1993;328(2):81-86.
43. Perrine SP, Olivieri NF, Faller DV, Vichinsky EP, Dover GJ, Ginder GD. Butyrate derivatives. New agents for stimulating fetal globin production in the beta-globin disorders. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16(1):67-71.
44. Sher GD, Ginder GD, Little J, Yang S, Dover GJ, Olivieri NF. Extended therapy with intravenous arginine butyrate in patients with beta-hemoglobinopathies. *N Engl J Med* 1995;332(24):1606-1610.
45. Singer ST, Vichinsky EP, Sweeters N, Rachmilewitz E. Darbepoetin alfa for the treatment of anaemia in alpha- or beta- thalassaemia intermedia syndromes. *Br J Haematol* 2011;154(2):281-284.
46. Loukopoulos D, Voskaridou E, Stamoulakatou A, Papassotiriou Y, Kalotychou V, Loutradi A, Cozma G, Tsiarta H, Pavlides N. Hydroxyurea therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:120-128.
47. Singer ST, Kuypers FA, Olivieri NF, Weatherall DJ, Mignacca R, Coates TD, Davies S, Sweeters N, Vichinsky EP. Fetal haemoglobin augmentation in E/beta(0) thalassaemia: clinical and haematological outcome. *Br J Haematol* 2005;131(3):378-388.



CHAPITRE 05

SURCHARGE MARTIALE ET TRAITEMENT CHELATEUR

CAS CLINIQUE

Un homme de 21 ans originaire du Moyent-Orient a reçu le diagnostic de β -thalassémie intermédiaire à l'âge de 3 ans face à l'association d'une pâleur, d'une anémie modérée (Hb totale à 10,5 g/dl) et une splénomégalie. Il a reçu une transfusion à l'âge de 7 ans avant la réalisation d'une splénectomie. Dans le cadre de ses études, il a migré en Italie à l'âge de 18 ans. Il s'est présenté en consultation dans une hôpital général pour une évaluation de routine. Son Hb totale est à 9,8 g/dl. Les examens de laboratoire montrent entre autre une ferritine à 870 ng/ml. Son médecin traitant lui recommande de consulter dans un centre de référence de prise en charge de la thalassémie pour investiguer cette surcharge martiale. Initialement hésitant car sa ferritine est inférieure à 1000 ng/ml et son histoire transfusionnel quasi nulle, il se présente finalement au centre de référence de la pris en charge de la thalassémie. La surcharge martiale est évaluée par une Imagerie par Résonance Magnétique T2* du foie et du cœur. La concentration en fer du foie est de 5.8 mg Fe/g de poids sec (normale <1.8 mg Fe/g de poids sec) et le T2* cardiaque est de 36.5 ms (normale <20 ms). Un traitement par deferoxamine sous cutanée est débuté. Après 6 mois, une nouvelle évaluation incluant une IRM T2* hépatique montre une concentration en fer stable à 6 mg Fe/g de poids sec. Il admet avoir négligé son traitement car l'usage d'une pompe à l'université est associée à un inconfort majeur. Un traitement par deferasirox 10 mg/kg/jour est alors mis en place. Après 12 mois de traitement sa concentration hépatique en fer chute à 4.2 mg Fe/g de poids sec. Sa ferritine est alors mesurée à 480 ng/ml. Le patient ne présente pas d'événements indésirables.

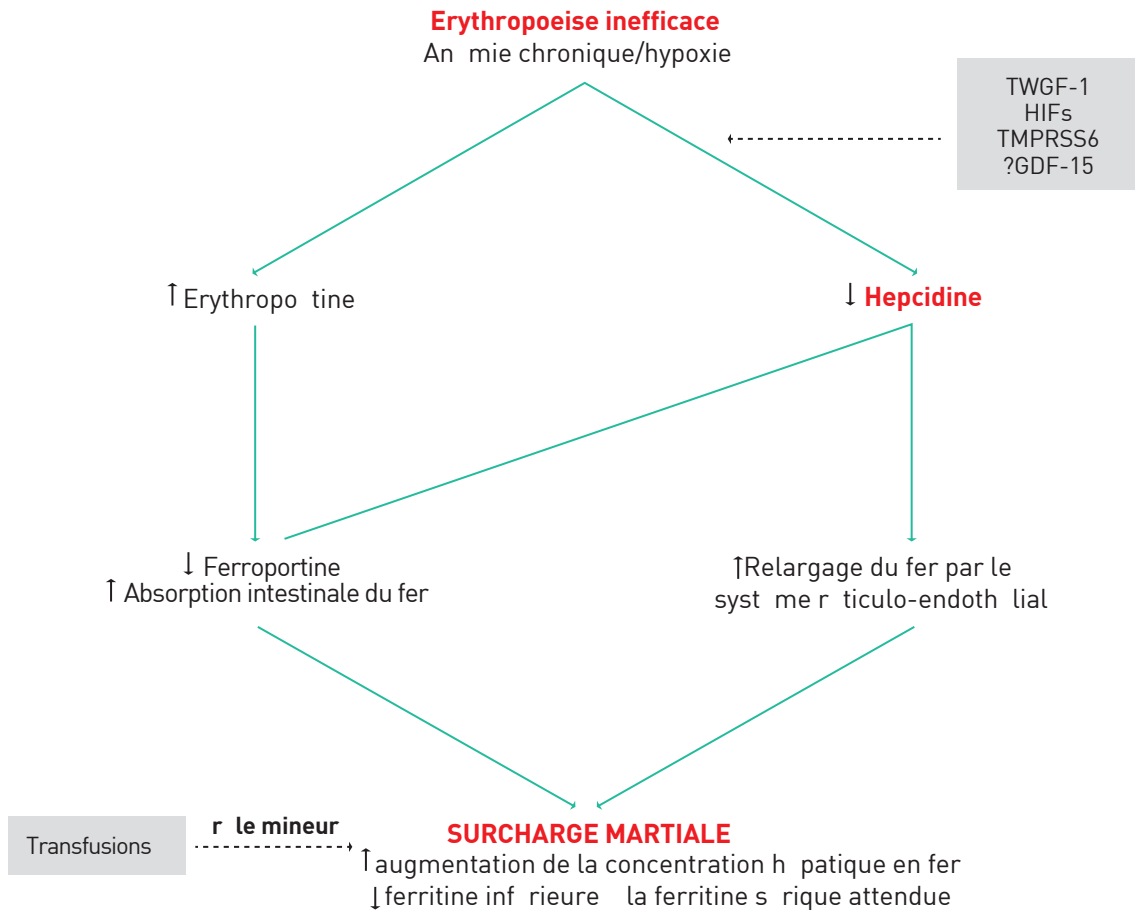
CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVES

MECANISME ET CONSEQUENCES DE LA SURCHARGE MARTIALE DANS LA NTD

Dans la NTD, l'érythropoïèse inefficace conduits à un taux d'hepcidine bas inadapté et et une augmentation de l'absorption intestinale du fer [1-2]. Les mécanismes régulateurs potentiels de l'hepcidine sont le TWGF-1 (twisted gastrulation factor-1) [3], HIFs (hypoxia inducible transcription factors) [4], TMPRSS6 (transmembrane protease serine) 6 [5-6] et de façon discutée le GDF-15, (growth differentiation factor-15) [7-10]. Au delà des voies de signalisation impliquées, le résultat final est une diminution du taux d'hepcidine, une augmentation de l'absorption intestinale de fer et l'augmentation du relargage du fer par le système réticulo-endothélial [11]. La conséquence est une baisse du fer au sein des macrophages, un niveau relativement bas de ferritine (en comparaison à ceux observé chez les patients β -thalassémique intermédiaire transfusés) et une surcharge en fer prépondérante dans le système porte et la surcharge martiale des hépatocytes (augmenta-

tion de la concentration en fer du foie) [12], associée à un relargage de fer libre dans la circulation qui peut être la cause d'atteinte d'organes cibles [13]. En parallèle de cette première source de surcharge martiale, les patients NTDT peuvent accumuler une surcharge modérée suite à des transfusions occasionnelles ou plus fréquentes comme illustré dans le Chapitre 2. Le mécanisme de la surcharge martiale est illustrée Figure 5-1 [14].

Figure 5-1: Mécanismes de la surcharge martiale dans les NTDT. TWGF-1, twisted gastrulation factor-1; HIFs, hypoxia inducible transcription factors; Tmprss6, transmembrane protease, serine 6; GDF-15, growth differentiation factor-15. Reproduit avec la permission de la référence [14].



L'accumulation du fer issu de l'absorption intestinale est plus lente que celle observée au cours de l'hémosidérose post-transfusionnelle et peut atteindre 3-4 mg/jour et jusqu'à 1000 mg/an [15]. Une augmentation moyenne de la charge en fer de 0.38 ± 0.49 mg Fe/g de poids sec a été observée dans une étude récente incluant des patients NTDT [16]. Néanmoins, la surcharge martiale chez les patients NTDT est un processus cumulatif démontré par plusieurs études rapportant une corrélation positive entre les indices de surcharge martiale et l'âge [13, 17-20]. Ainsi un nombre importante de patients NTDT peut dépasser un seuil de surcharge martiale hépatique significatif [12, 16, 19, 21-23] et peut développer au delà de 10 ans des morbidités associées à la surcharge martial [15, 17]. Il faut noter qu'il a été rapporté que les patients présentant une hémoglobinosé H délétionnelle accumule le fer plus lentement que les autres TNDT et que les morbidités associées à la surcharge en fer démarre au plus tôt après l'âge de 15 ans [19, 24-25]. Bien que la sidérose cardiaque soit une cause majeure de morbidité et de mortalité, et un facteur clé dans la prise en charge des β -thalassémique majeur dépendants de la transfusion, cela ne semble pas être une atteinte majeure chez les NTDT, même chez ceux qui présentent un taux de fer corporel élevé [26-29]. Cependant, l'association entre la surcharge martiale mesurée par une élévation longitudinale des taux de ferritine et une aggravation de la fibrose hépatique a été récemment confirmée chez les patients TDT [30]. Les cas rapportés de carcinome hépatocellulaire chez les patients NTDT séronégatifs pour les hépatites virales s'accumule [31-35]. De plus, dans une étude récente incluant 168 patients NTDT non traités par traitement chélateurs, une concentration plus importante de la concentration hépatique en fer a été associée à un risque plus important de thrombose, d'hypertension artérielle pulmonaire, d'hypothyroïdie, d'hypogonadisme et d'ostéoporose [22]. Une concentration hépatique en fer supérieure à ≥ 5 mg Fe/g de poids sec a été associée à une augmentation considérable de la morbidité [36]. Une étude plus récente de suivi longitudinale sur 10 ans a confirmé ces résultats. Une ferritine sérique ≥ 800 ng/ml est le seuil associé au risque de développer une morbidité [37]. Une association entre surcharge martiale et une dysfonction tubulaire a été rapportée sur la survenue d'une protéinurie chez les patients NTDT [38]. Des études récentes ont par ailleurs documenter une prévalence importante d'infarctus cérébraux silencieux, d'une vasculopathie cérébrale et une diminution de la fonction neuronale chez les patients NTDT, en particulier chez les patients présentant une surcharge martiale [39-41]. L'ensemble de ces données démontre la nécessité de diagnostiquer et de prendre en charge la surcharge martiale le plus précocement possible chez les patients NTDT afin de prévenir l'installation de comorbidités.

EVALUATION DE LA SURCHARGE MARTIALE DANS LA TNDT

Les mêmes modalités que celles disponibles dans l'évaluation de la surcharge martiale chez les patients β -thalassémiques majeur dépendants de la transfusion ont été utilisées dans les études concernant la NTDT. Le « gold standard » reste la mesure de la concentration hépatique en fer afin d'évaluer la charge corporelle totale [42]. La mesure de la concentration en fer chez les patients NTDT a pu être évaluée directement par une biopsie hépatique à l'aiguille fine [12]; cependant cette procédure est associée à de nombreux risques iatrogènes. Le plus fréquent est la douleur au point de ponction. Des complications plus sévères peuvent survenir comme

l'hémorragie ou le sepsis bien qu'ils restent rares [43]. De plus il a été démontré que la surcharge en fer est hétérogène chez les patients cirrhotiques soulevant la question d'un potentiel biais d'échantillonnage [44-46]. Enfin, les différentes techniques de préparation des tissus peuvent conduire à des mesures de la concentration en fer différentes [47] [23]. Les études mesurant la surcharge martiale par IRM chez les patients NTDT sont nombreuses [15]. L'utilisation pour évaluer la surcharge martiale hépatique des séquences R2 (1/T2) ou R2* (1/T2*) à l'IRM sont fiables, reproductibles et non-invasives et ont été validées par rapport à la biopsie hépatique [48-55]. La concentration limite supérieure pour estimer de façon fiable la surcharge hépatique en fer est approximativement de 30-40 mg Fe/g de poids selon les spécifications de l'appareil [49]. Il faut noter que le T2* a été développé à l'origine pour estimer la surcharge martiale cardiaque mais que les premières descriptions de cette méthode ont rapporté une corrélation entre le T2* et la surcharge hépatique martiale mesurée par biopsie [56]. Cependant il a ensuite été démontré par la suite que la corrélation initiale par le T2* sous-estimait la concentration hépatique d'un facteur 2 et une nouvelle calibration a démontré une linéarité acceptable et une reproductibilité pour un fer intra-hépatique jusqu'à 30 mg Fe/g de poids sec [57].

Des appareils capables d'évaluer la susceptibilité magnétique peuvent être aussi utilisés pour quantifier la charge en fer intra-hépatique de façon non invasive, comme l'imagerie SQUID (superconducting quantum imaging device) [23]. Cependant leur disponibilité reste faible. Il faut souligner que la mesure par SQUID n'est pas adaptée aux valeurs de fer intra-hépatique comprises entre 3 et 10 mg Fe/g de poids sec. Des dispositifs plus récents comme la détection magnétique du fer à température ambiante promet une quantification du fer intra-hépatique non invasive, à faible coût.

La sidérose cardiaque est mesurée par iRM T2* et cette technique est maintenant validée comme une mesure fiable du fer intra-cardiaque, avec une corrélation avec le dosage biochimique du fer sur des biopsies myocardiques post-mortem [58]. Cependant, comme mentionné précédemment, des données récentes suggèrent que les patients NTDT sont moins susceptibles aux dépôts de fer intracardiaque quel que soit la concentration de fer intra-hépatique [26-29]. Dans les pays dont les ressources sont limitées, le dosage de la ferritine sérique peut être la seule mesure disponible pour la mesure de la surcharge martiale. Des études observationnelles ont pu montrer une corrélation positive entre la ferritine plasmatique et la concentration hépatique en fer chez les patients [16, 18-19, 23]. Cependant le ratio ferritine plasmatique/fer intra-hépatique est plus faible que celui observé chez les patients β -thalassémiques majeurs dépendant de la transfusion [12, 18, 23, 27]. Ainsi, le dosage de la ferritine plasmatique a tendance à sous-estimer la surcharge martiale et à retarder la prise en charge thérapeutique si les valeurs sont interprétées comme chez les patients β -thalassémiques majeurs dépendant de la transfusion [14-15] (par exemple, la concentration hépatique en fer attendue pour une ferritine 1000 ng/ml serait de 9 et 15 chez un patient β -thalassémiques TDT et NTDT respectivement [18]). Les données sur l'usage des indices de surcharge martiale comme le coefficient de saturation de la transferrine ou le fer libre sont limitées chez les patients NTDT [15].

TRAITEMENT DE LA SURCHARGE MARTIALE DANS LA NTDT

La réalisation de saignée n'est pas une option thérapeutique envisageable car la pathologie est compliquée d'anémie. Des mesures simples peuvent être utiles comme la consommation de thé qui diminue l'absorption digestive du fer et par ses propriétés anti-oxydante [59-60]. Cependant la chélation du fer est une option thérapeutique inévitable chez les patients NTDT présentant une surcharge martiale. Chez les patients NTDT durant les dernières années, seul un faible nombre d'études sur des échantillons limités ont déterminé l'efficacité et la tolérance des traitements chélateurs du fer chez ces patients. Le Tableau 5-1 représente un aperçu de ces études [61].

Table 5-1: Etudes évaluant les traitements chélateurs du fer chez les patients NTDT. Reproduit avec la permission de la référence [61].

Etude	Pathologie	Molécule évaluée	N (années)	Description		Résultats
				Type d'étude	Objectif principal	
Deferasirox						
Taher 2012 [16]	NTDT	Deferasirox (début à la dose 5 ou de 10 mg/kg/jour)	166 (≥10)	Prospective, randomisée, double-aveugle, contre placebo	Efficacité (mesurée par la LIC et la FS) et sécurité du deferasirox sur 52 semaines chez des patients NTDT présentant une surcharge martiale	Diminution significative de la LIC et de la FS à 12 mois comparé au placebo
Ladis 2010 [62]	β-TI	Deferasirox (début à la dose 10 ou de 20 mg/kg/jour)	11 (25-40)	Prospective, simple bras, ouverte	Efficacité (mesurée par le fer hépatique et cardiaque et la FS) et sécurité du deferasirox sur 24 mois	Diminution significative de la LIC et de la FS après 12 et 24 mois
Voskaridou 2010 [63]	β-TI	Deferasirox (début à la dose 10 ou de 20 mg/kg/jour)	11 (28-53)	Prospective, simple bras, ouverte	Efficacité et sécurité du deferasirox chez les patients β-TI ayant une surcharge martiale et étant transfusés occasionnellement	Améliorations significative du T2* hépatique et de la FS moyenne à 12 mois
Deferiprone						
Akrawinthewong 2011 [64]	Hb E/β-thal	Deferiprone (début à la dose 50 mg/kg/jour)	30 (18-50)	Prospective, simple bras, ouverte	Efficacité de la deferiprone dans la réduction des complications cardiaques sur un an chez des patients Hb E/β-thal transfusés occasionnellement	Diminution significative [†] de la pression artérielle pulmonaire moyenne et de la résistance vasculaire périphérique et diminution significative de la FS sur un an
Chan 2006 [65]	Hb H disease	Deferiprone (début à la dose 50 mg/kg/jour)	17 (29-76)	Prospective, cas-témoin, ouverte	Efficacité et toxicité de la deferiprone chez les patients HbH avec une charge martiale sur 18 mois en comparaison avec des patients HbH appariés sur l'âge et le génotype sans surcharge martiale	Réduction significative [†] de la FS après 6 et 18 mois
Pootrakul 2003 [66]	Hb E/β-thal or β-TI	Deferiprone (Début à la dose de 25 ou 50 mg/kg/jour)	9 (20-48)	Prospective, simple bras, ouverte	Efficacité et toxicité de la deferiprone sur 17-86 semaine	Réduction significative [†] de la FS, du FIH, du fer membranaire globulaire et des besoins transfusionnels chez 4 patients

Etude	Pathologie	Molécule évaluée	N (années)	Description		Résultats
				Type d'étude	Objectif principal	
Rombos 2000 [67]	β-TI	Deferiprone (75 mg/kg/jour)	3 (>18)	Prospective, simple bras, ouverte	Efficacité (modification de la FS et de l'excrétion de fer urinaire) et sécurité de la deferiprone sur 2 ans	Diminution de la FS chez tous les patients en 6 mois, maintien sur 24 mois ; pas de cas d'agranulocytose ni d'arthropathie
Olivieri 1992 [68]	β-TI	Deferiprone (75 mg/kg/jour)	1 (29)	Cas témoin	Modification du statut martial chez un patient de 29 ans traités par deferiprone sur 9 mois	Diminution du FS de 2174 ng/ml à 251 ng/ml après 6 mois; Diminution de la LIC de 14.6 mg Fe/g poids sec à 1.9 mg Fe/g poids sec après 9 mois
Deferoxamine						
Pippard 1988 [69]	β-TI	Deferoxamine (150 mg/kg sur 24 heures)	4 (18-27)	Prospective, essai contre placebo en cross over	Effet de la deferoxamine sur l'équilibre martial chez des patients β-TI en surcharge martiale positive	Négativation de l'équilibre martial chez tous les patients après 6 jours de traitement
Cossu P 1981 [70]	β-TI	Deferoxamine (3 jours à 20, 40, 60, 80 et 100 mg/kg/jour)	10 (1.2-17.3)	Prospective, simple bras, ouverte	Excrétion urinaire de fer sur 24h et modifications du FS à 6 mois	Augmentation significative [†] de l'excrétion urinaire du fer, diminution non significative de la FS

[†]p<0.05; Hb, hémoglobine; FS, ferritine sérique; LIC, fer intra-hépatique; β-thal, β-thalassémie; β-TI, β-thalassémie intermédiaire.

La deferoxamine administrée par voie sous-cutanée a été la première approche thérapeutique étudiée chez les patients NTDT depuis les années 80 [69-70]. Les deux études bien que représentant un petit nombre de patient (14 au total) démontrent que la deferoxamine peut augmenter significativement l'excrétion urinaire de fer chez la majorité des patients inclus (en majorité des patients β-thalassémique intermédiaire). Cependant du fait d'une évaluation limitée de la surcharge martiale, en particulier tissulaire et de la durée courte des études, la définition d'un traitement chélateur en dose, durée, intervalle pour déterminer l'efficacité clinique de la deferoxamine dans la NTDT reste imprécise. De plus du fait de l'administration sous-cutané associant douleur et pénibilité, il peut être difficile pour les patients NTDT dont la surcharge martiale a été évaluée comme silencieuse mais potentiellement morbide d'accepter et de suivre un tel régime de traitement chélateur. Ainsi des données récentes sur le traitement par deferasirox chez les patients NTDT [62-63] ont montré que peu des patients recrutés avaient reçu un traitement par deferoxamine avec succès du fait d'une mauvaise compliance (usage sporadique). Ainsi, il pourrait y avoir un défi sur l'usage du traitement par deferoxamine évaluée dans les études cliniques et leur application dans la pratique clinique chez les patients NTDT. En conséquence, l'usage de chéla-

teur par voie orale sera préféré à la deferoxamine chez les patients NTDT en particulier dans les applications cliniques.

Des études précédentes ont montré la réduction du taux de ferritine plasmatique chez les patients E/ β -thalassémiques non dépendant de la transfusion traité par la deferiprone (total de 39 patients) [64, 66]. Cependant, la biopsie hépatique a démontré une diminution du fer intra-hépatique chez seulement 9 patients [66]. De façon intéressante, il a été noté l'élimination du fer de l'hémichrome des membranes des érythrocytes ainsi qu'une augmentation de la production d'érythropoïétine chez certains patients. Ces phénomènes sont potentiellement associés à la prolongation de la survie érythrocytaire et l'amélioration de l'érythropoïèse inefficace résultant de la réduction des besoins transfusionnels chez certains patients durant le suivi de l'étude [66]. Seulement 4 patients β -thalassémique intermédiaire ont été traités par deferiprone et certains ont observé une réduction des paramètres de la surcharge martiale [67-68]. Une seule étude sur le traitement chélateur par deferiprone a inclus 17 patients avec une hémoglobinoses H [65]. Une réduction significative de la ferritine sérique a été observée à partir de 6 mois de traitement par deferiprone (début à la dose de 50 et augmentée jusqu'à 75 mg/kg/jour chez la majorité des patients) et tout le long de l'étude (jusqu'à 24 mois) Cependant l'interprétation de l'efficacité de la deferiprone sur la surcharge hépatique est difficile à évaluer durant cette étude du fait de la technique utilisée pour évaluer la surcharge martiale (ratio de l'intensité de la résonance magnétique entre les signaux T1 et T2) et le groupe témoin (patients appariés sur l'âge et le génotype). Dans toutes les études évaluant deferiprone sur la surcharge martiale chez les patients NTDT aucune à ce jour n'a rapporté d'agranulocytose ou de neutropénie sévère. Le traitement a été bien toléré chez la majorité des patients. L'effet indésirable principale rapporté a été la description de troubles digestifs (nausées, vomissements, modifications de l'appétit) et des douleurs articulaires. Un patient d'origine thaï E/ β -thalassémique splénectomisé est décédé durant la période de l'étude suite à un épisode infectieux intercurrent [66].

Des résultats prometteurs sur l'usage du traitement chélateur oral par deferasirox ont été observé suite à de petites études recrutant des patients NTDT [62-63]. Plus récemment, des données issues de l'étude la première et la plus importante étude randomisée sur le traitement chélateur incluant 166 patients NTDT ont été publiées (THALASSA) [16]. Cette étude a montré que le traitement par deferasirox a permis une réduction significative de la concentration de fer intra-hépatique en comparaison d'un placebo après 12 mois de traitement chez des patients âgés de plus de 10 ans dont le fer intra-hépatique était supérieur ≥ 5 mg Fe/g de poids sec. La concentration de fer intra-hépatique a diminué en moyenne respectivement de 2.33 ± 0.70 et de 4.18 ± 0.69 mg Fe/g de poids secs chez les patients débutants le traitement à des doses 5 mg/kg/jour et de 10 mg/kg/jour. Les doses étaient doublées à 24 semaines pour les patients dont la concentration du fer intra-hépatique restait supérieure à 7 mg Fe/g de poids sec et dont la réduction par rapport au niveau de départ restait inférieure à <15%. Le traitement était interrompu lorsque la concentration de fer intra-hépatique chutait sous <3 mg Fe/g de poids sec à tout moment du suivi. La fréquence des événements indésirables était comparable entre les bras deferasirox et placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la nausée (6.6%), une éruption cutanée (4.8%) et la diarrhée

[3.6%] [16]. Les données de cette étude ont confirmé que la réponse est comparable dans divers causes de NTDT (β -thalassémie intermédiaire, E/ β -thalassémie, hémoglobinoïde H) [71] et se maintient sur les 24 mois du suivi [72]. Considérant que la mesure du fer intra-hépatique n'était pas systématiquement disponible, l'étude a défini un seuil de ferritine sérique optimal prédictif de la concentration de fer intra-hépatique afin de décider de la mise en place d'un traitement ou de son arrêt (initiation: ferritine sérique de 800 ng/ml correspondant à une concentration de fer intra-hépatique de 5 mg Fe/g de poids sec et arrêt ferritine sérique de 300 ng/ml correspondant à une concentration de fer intra-hépatique de 3 mg Fe/g de poids sec) [73]. Le 23 janvier 2013, le deferasirox a reçu l'accord de la Food and Drug Administration comme première ligne thérapeutique dans le traitement de la surcharge martiale chez les patients NTDT de 10 ans ou plus. Le deferasirox a aussi reçu l'accord de l'European Medicines Agency le 16 novembre 2012 dans le traitement de la surcharge martiale chronique des patients NTDT de 10 ans ou plus nécessitant un traitement chélateur présentant une contre-indication ou en cas d'échec de la deferoxamine. Il faut cependant noter que le deferasirox reste le seul chélateur spécifiquement approuvé dans la NTDT. L'usage dans la plupart des pays européens autorise l'utilisation de la deferoxamine chez les patients NTDT bien que cette prescription ne repose pas sur des études spécifiques dans la population de patients NTDT.

Ainsi, un traitement chélateur efficace et peu risqué est maintenant disponible chez les patients NTDT de plus de 10 ans, ce qui correspond à l'âge de début des morbidités associées à la surcharge martiale [17]; ainsi que pour tous les patients dont la concentration intra-hépatique de fer est supérieure à 5 mg Fe/g de poids sec ou la ferritine sérique supérieure à 800 ng/ml, ce qui représente des seuils associés à un risque de complications associées à la surcharge martiale [22, 37]. Ce dernier seuil est important pour déterminer le début et adapter le traitement chélateur chez les patients NTDT car le taux de ferritine sérique idéal ne peut pas être extrapolé des données issues du suivi des patients β -thalassémique majeur dépendant de la transfusion (la ferritine sérique de 1000 et 2500 ng/ml ou le fer intra-hépatique de 7 et 15 mg Fe/g de poids sec). En effet ces valeurs ont été déterminées à partir des paramètres du suivi cardiovasculaires non applicables chez les patients NTDT, ainsi que comme déjà mentionné par l'absence de corrélation entre les taux de ferritine chez ces deux groupes de patients [14]. L'effet bénéfique d'un traitement chélateur du fer dans la réduction de la morbidité des patients NTDT a été suggéré par des études observationnelles et des études à long terme sur ce sujet sont attendues [30, 73].

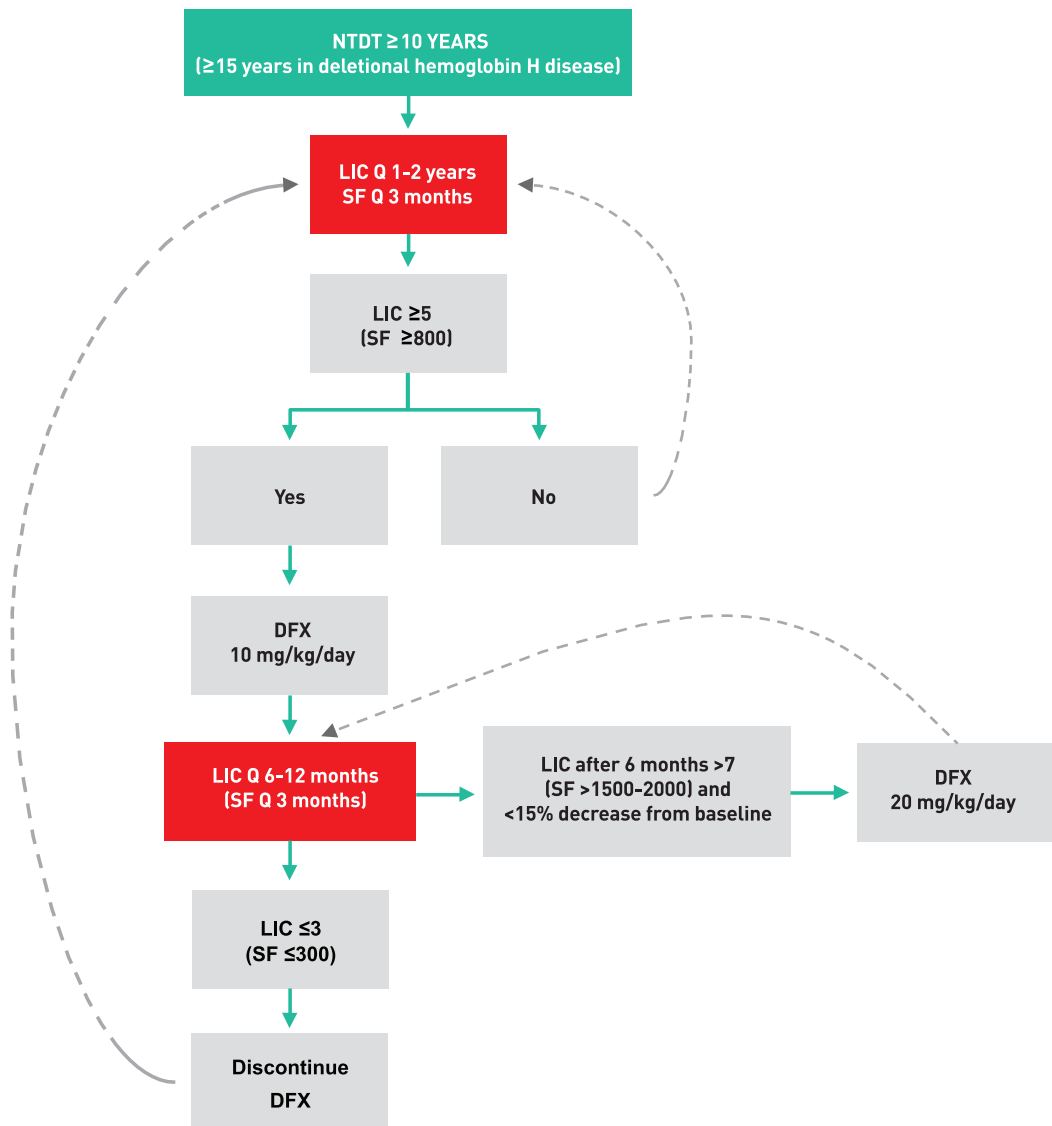
La quête de nouvelle modalité thérapeutique pour combattre la surcharge martiale chez les patients NTDT reste en cours. Des études sur des modèles animaux présentant des pathologies comparables à la NTDT (présentant une anémie non dépendante de la transfusion, des érythrocytes à la morphologie aberrante, une hépato-splénomégalie et une surcharge martiale) suggèrent non seulement un rôle potentiel des thérapeutiques ciblant l'hepcidine et la transferrine pour réduire la surcharge martiale mais aussi sur l'érythropoïèse inefficace [74-75]. Des études humaines évaluant ces modalités thérapeutiques seules ou combinées sont attendues. La réduction de la protéase sérine-6 transmembranaires ont aussi montré l'amélioration de la surcharge martiale et de β -thalassémie chez la souris [76].

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Tous les patients TNDT de plus de 10 ans devraient bénéficier d'une évaluation fréquente de leur niveau de surcharge martiale (un seuil de 15 ans sera préféré pour les patients présentant une hémoglobinose H)
- L'évaluation de la surcharge martiale devra être faite par une mesure du fer intra-hépatique:
 - > L'IRM est recommandée
 - > D'autres méthodes de mesure pourront être utilisées en cas d'inaccessibilité de l'IRM
 - > La mesure sera réalisée tous les 1 à 2 ans
 - > Un suivi de la ferritine est recommandé en parallèle tous les 3 mois
 - > Le dosage de la ferritine sérique sera le premier index d'évaluation de la surcharge martiale en cas d'impossibilité de mesurer le fer intra-hépatique
 - > D'autres paramètres d'évaluation du fer ainsi que les marqueurs cliniques d'érythropoïèse inefficace pourront être utilisés pour affiner l'interprétation de la ferritine sérique quand elle est le seul paramètre disponible d'évaluation de la surcharge martiale
 - > L'IRM T2* cardiaque n'est pas recommandée chez les patients NTDT. Elle sera considérée chez les patients les plus âgés présentant une surcharge martiale sévère ou en cas d'indication clinique
- Un traitement chélateur par deferasirox sera débuté chez les patients de plus de 10 ans si:
 - > La concentration de fer intra-hépatique est supérieure à ≥ 5 mg Fe/g de poids sec (OU le dosage de la ferritine plasmatique est supérieur à ≥ 800 ng/ml lorsque la mesure du fer intra-hépatique n'est pas disponible). Lorsque les deux mesures ont été effectuées, la décision sera prise sur la mesure du fer intra-hépatique
- Un traitement par Deferasirox sera administré selon les modalités suivantes :
 - > Début à la dose de 10 mg/kg/jour
 - > Suivi de la surcharge martiale : concentration de fer intra-hépatique tous les 6-12 mois et de la ferritine sérique tous les 3 mois
 - > Une augmentation à la dose de 20 mg/kg/jour sera envisagée chez les patients dont la concentration de fer intra-hépatique est supérieure à 7 mg Fe/g de poids sec (OU une ferritine sérique à 1500-2000 ng/ml si la mesure du fer intra-hépatique n'est pas disponible) après 6 mois ET montrant une diminution de moins de 15% par rapport à la valeur de départ. Lorsque les deux mesures ont été effectuées, la décision sera prise sur la mesure du fer intra-hépatique
 - > Le traitement par Deferasirox devra être arrêté lorsque la concentration de fer intra-hépatique atteint 3 mg Fe/g de poids sec (OU une ferritine sérique 300 ng/ml si la mesure du fer intra-hépatique n'est pas disponible). Lorsque les deux mesures ont été effectuées, la décision sera prise sur la mesure du fer intra-hépatique

- Le suivi, la sécurité et les modifications de dose doivent suivre les recommandations des patients thalassémiques dépendant de la transfusion
- La compliance devra être évaluée
- La figure 5-2 montre l'algorithme décisionnel pour l'évaluation et la prise en charge de la surcharge martiale chez les patients NTDT selon les recommandations précédentes
- L'utilisation d'autres chélateurs n'est pas recommandée en l'absence d'étude randomisée sur une grande population
- La consommation de thé sera encouragée chez les patients NTDT car une réduction de l'absorption digestive de fer a montré son bénéfice
- Les patients NTDT qui nécessitent des transfusion fréquentes pendant des période de temps prolongées seront suivis comme les patients thalassémiques majeurs dépendant de la transfusion

Figure 5-2: Algorithme décisionnel pour l'évaluation et la prise en charge de la surcharge martiale chez les patients NTD. FS, ferritine sérique en ng/ml; LIC, concentration de fer intra-hépatique mg Fe/g de poids sec; DFX, deferasirox. Lorsque les deux mesures ont été effectuées, la décision sera prise sur la mesure du fer intra-hépatique



BIBLIOGRAPHIE

1. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, Guy E, Breda L, Chadburn A, Liu Y, Amariglio N, Rechavi G, Rachmilewitz EA, Breuer W, Cabantchik ZI, Wrighting DM, Andrews NC, de Sousa M, Giardina PJ, Grady RW, Rivella S. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood* 2007;109(11):5027-5035.
2. Ginzburg Y, Rivella S. beta-thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism. *Blood* 2011;118(16):4321-4330.
3. Tanno T, Porayette P, Sripichai O, Noh SJ, Byrnes C, Bhupatiraju A, Lee YT, Goodnough JB, Harandi O, Ganz T, Paulson RF, Miller JL. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood* 2009;114(1):181-186.
4. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110(7):1037-1044.
5. Nai A, Pagani A, Mandelli G, Lidonnici MR, Silvestri L, Ferrari G, Camaschella C. Deletion of TMPRSS6 attenuates the phenotype in a mouse model of beta-thalassemia. *Blood* 2012;119(21):5021-5029.
6. Parrow NL, Gardenghi S, Ramos P, Casu C, Grady RW, Anderson ER, Shah YM, Li H, Ginzburg YZ, Fleming RE, Rivella S. Decreased hepcidin expression in murine beta-thalassemia is associated with suppression of Bmp/Smad signaling. *Blood* 2012;119(13):3187-3189.
7. Musallam KM, Taher AT, Duca L, Cesaretti C, Halawi R, Cappellini MD. Levels of growth differentiation factor-15 are high and correlate with clinical severity in transfusion-independent patients with beta thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2011;47(4):232-234.
8. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, Moroney JW, Reed CH, Luban NL, Wang RH, Eling TE, Childs R, Ganz T, Leitman SF, Fucharoen S, Miller JL. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007;13(9):1096-1101.
9. Tanno T, Rabel A, Lee YT, Yau YY, Leitman SF, Miller JL. Expression of growth differentiation factor 15 is not elevated in individuals with iron deficiency secondary to volunteer blood donation. *Transfusion* 2010;50(7):1532-1535.
10. Casanovas G, Spasic MV, Casu C, Rivella S, Strelau J, Unsicker K, Muckenthaler MU. The murine growth differentiation factor 15 is not essential for systemic iron homeostasis in phlebotomized mice. *Haematologica* 2013;98(3):444-447.
11. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S12-15.
12. Origa R, Galanello R, Ganz T, Giagu N, Maccioni L, Faa G, Nemeth E. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia. *Haematologica* 2007;92(5):583-588.
13. Taher A, Musallam KM, El Rassi F, Duca L, Inati A, Koussa S, Cappellini MD. Levels of non-transferrin-bound iron as an index of iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2009;146(5):569-572.
14. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Iron overload in beta-thalassemia intermedia: an emerging concern. *Curr Opin Hematol* 2013.
15. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Taher AT. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S16-19.
16. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, Siritanaratkul N, Galanello R, Karakas Z, Lawniczek T, Ros J, Zhang Y, Habr D, Cappellini MD. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2012;120(5):970-977.
17. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhouk K, Saned MS, Graziadei G, Cappellini MD. Age-related complications in treatment-naive patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010;150(4):486-489.
18. Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, Koussa S, Inati A, Cappellini MD. Correlation of liver iron concentration deter-

- mined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia. *Haematologica* 2008;93(10):1584-1586.
19. Lal A, Goldrich ML, Haines DA, Azimi M, Singer ST, Vichinsky EP. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. *N Engl J Med* 2011;364(8):710-718.
 20. Chen FE, Ooi C, Ha SY, Cheung BM, Todd D, Liang R, Chan TK, Chan V. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients. *N Engl J Med* 2000;343(8):544-550.
 21. Olivieri NF, De Silva S, Premawardena A, Sharma S, Viens AM, Taylor CM, Brittenham GM, Weatherall DJ. Iron overload and iron-chelating therapy in hemoglobin E-beta thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(6):593-597.
 22. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Motta I, Graziadei G, Tamim H, Taher AT. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011;96(11):1605-1612.
 23. Pakbaz Z, Fischer R, Fung E, Nielsen P, Harmatz P, Vichinsky E. Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(3):329-332.
 24. Tso SC, Loh TT, Todd D. Iron overload in patients with haemoglobin H disease. *Scand J Haematol* 1984;32(4):391-394.
 25. Laosombat V, Viprakasit V, Chotsampancharoen T, Wongchanchailert M, Khodchawan S, Chinchang W, Satayasevana B. Clinical features and molecular analysis in Thai patients with HbH disease. *Ann Hematol* 2009;88(12):1185-1192.
 26. Origa R, Barella S, Argiolas GM, Bina P, Agus A, Galanello R. No evidence of cardiac iron in 20 never- or minimally-transfused patients with thalassemia intermedia. *Haematologica* 2008;93(7):1095-1096.
 27. Taher AT, Musallam KM, Wood JC, Cappellini MD. Magnetic resonance evaluation of hepatic and myocardial iron deposition in transfusion-independent thalassemia intermedia compared to regularly transfused thalassemia major patients. *Am J Hematol* 2010;85(4):288-290.
 28. Roghi A, Cappellini MD, Wood JC, Musallam KM, Patrizia P, Fasulo MR, Cesaretti C, Taher AT. Absence of cardiac siderosis despite hepatic iron overload in Italian patients with thalassemia intermedia: an MRI T2* study. *Ann Hematol* 2010;89(6):585-589.
 29. Mavrogeni S, Gotsis E, Ladis V, Berdousis E, Verganelakis D, Toulas P, Cokkinos DV. Magnetic resonance evaluation of liver and myocardial iron deposition in thalassemia intermedia and b-thalassemia major. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24(8):849-854.
 30. Musallam KM, Motta I, Salvatori M, Fraquelli M, Marcon A, Taher AT, Cappellini MD. 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(3-4):136-139.
 31. Maakaron JE, Cappellini MD, Graziadei G, Ayache JB, Taher AT. Hepatocellular carcinoma in hepatitis-negative patients with thalassemia intermedia: a closer look at the role of siderosis. *Ann Hepatol* 2013;12(1):142-146.
 32. Restivo Pantalone G, Renda D, Valenza F, D'Amato F, Vitrano A, Cassara F, Rigano P, Di Salvo V, Giangreco A, Bevacqua E, Maggio A. Hepatocellular carcinoma in patients with thalassaemia syndromes: clinical characteristics and outcome in a long term single centre experience. *Br J Haematol* 2010;150(2):245-247.
 33. Borgna-Pignatti C, Vergine G, Lombardo T, Cappellini MD, Cianciulli P, Maggio A, Renda D, Lai ME, Mandas A, Forni G, Piga A, Bisconte MG. Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol* 2004;124(1):114-117.
 34. Mancuso A. Hepatocellular carcinoma in thalassemia: A critical review. *World J Hepatol* 2010;2(5):171-174.
 35. Maakaron JE, Musallam KM, Ayache JB, Jabbour M, Tawil AN, Taher AT. A liver mass in an iron-overloaded thalassaemia intermedia patient. *Br J Haematol* 2013;161(1):1.
 36. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Evaluation of the 5mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with beta-thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2013.
 37. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Karimi M, El-Beshlawy A, Taher AT. Serum ferritin levels and morbidity in B-thalassemia intermedia: a 10-year cohort study [abstract]. *Blood* 2012;120(21):1021.

38. Ziyadeh FN, Musallam KM, Mallat NS, Mallat S, Jaber F, Mohamed AA, Koussa S, Taher AT. Glomerular Hyperfiltration and Proteinuria in Transfusion-Independent Patients with beta-Thalassemia Intermedia. *Nephron Clin Pract* 2012;121(3-4):c136-c143.
39. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in beta-thalassemia intermedia: breaking the silence. *Thromb Res* 2012;130(5):695-702.
40. Musallam KM, Beydoun A, Hourani R, Nasreddine W, Raad R, Koussa S, Taher AT. Brain magnetic resonance angiography in splenectomized adults with beta-thalassemia intermedia. *Eur J Haematol* 2011;87(6):539-546.
41. Musallam KM, Nasreddine W, Beydoun A, Hourani R, Hankir A, Koussa S, Haidar M, Taher AT. Brain positron emission tomography in splenectomized adults with beta-thalassemia intermedia: uncovering yet another covert abnormality. *Ann Hematol* 2012;91(2):235-241.
42. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, Lucarelli G. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000;343(5):327-331.
43. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2(2):165-173.
44. Ambu R, Crisponi G, Sciort R, Van Eyken P, Parodo G, Iannelli S, Marongiu F, Silvagni R, Nurchi V, Costa V, et al. Uneven hepatic iron and phosphorus distribution in beta-thalassemia. *J Hepatol* 1995;23(5):544-549.
45. Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Cote J, Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol* 1996;25(2):172-177.
46. Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH, Lin M, Labbe RF, Kowdley KV. Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clin Chem* 1999;45(3):340-346.
47. Butensky E, Fischer R, Hudes M, Schumacher L, Williams R, Moyer TP, Vichinsky E, Harmatz P. Variability in hepatic iron concentration in percutaneous needle biopsy specimens from patients with transfusional hemosiderosis. *Am J Clin Pathol* 2005;123(1):146-152.
48. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, Smeltzer MP, Onciu M, Hoffer FA, Li CS, Wang WC, Ware RE, Hillenbrand CM. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood* 2009;113(20):4853-4855.
49. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:443-450.
50. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106(4):1460-1465.
51. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105(2):855-861.
52. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Papassotiriou I, Stamoulakatou A, Ourailidis A, Loutradi A, Loukopoulos D. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. *Br J Haematol* 2004;126(5):736-742.
53. Cheng HL, Holowka S, Moineddin R, Odame I. Liver iron overload assessment by T*2 magnetic resonance imaging in pediatric patients: an accuracy and reproducibility study. *Am J Hematol* 2012;87(4):435-437.
54. Saiviroonporn P, Viprakasit V, Sanpakit K, Wood JC, Krittayaphong R. Intersite validations of the pixel-wise method for liver R2* analysis in transfusion-dependent thalassemia patients: a more accessible and affordable diagnostic technology. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012;5(2):91-95.
55. Kirk P, He T, Anderson LJ, Roughton M, Tanner MA, Lam WW, Au WY, Chu WC, Chan G, Galanello R, Matta G, Fogel M, Cohen AR, Tan RS, Chen K, Ng I, Lai A, Fucharoen S, Laothamata J, Chuncharunee S, Jongjirasiri S, Firmin DN, Smith GC, Pennell DJ. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging* 2010;32(2):315-319.
56. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star [T2*] magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22(23):2171-2179.
57. Garbowski MW, Carpenter JP, Smith G, Pennell DJ, Porter JB. Calibration of improved T2* method for the estimation of liver iron concentration in transfusional iron overload [abstract]. *Blood* 2009;114(22):2004.

58. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, Sheppard MN, Porter JB, Walker JM, Wood JC, Galanello R, Forni G, Catani G, Matta G, Fucharoen S, Fleming A, House MJ, Black G, Firmin DN, St Pierre TG, Pennell DJ. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123(14):1519-1528.
59. de Alarcon PA, Donovan ME, Forbes GB, Landaw SA, Stockman JA, 3rd. Iron absorption in the thalassemia syndromes and its inhibition by tea. *N Engl J Med* 1979;300(1):5-8.
60. Thephinlap C, Ounjaijean S, Khansuwan U, Fucharoen S, Porter JB, Srichairatanakool S. Epigallocatechin-3-gallate and epicatechin-3-gallate from green tea decrease plasma non-transferrin bound iron and erythrocyte oxidative stress. *Med Chem* 2007;3(3):289-296.
61. Taher AT, Viprakasit V, Musallam KM, Cappellini MD. Treating iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT). *Am J Hematol* 2013.
62. Ladis V, Berdousi H, Gotsis E, Kattamis A. Deferasirox administration for the treatment of non-transfusional iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010;151(5):504-508.
63. Voskaridou E, Plata E, Douskou M, Papadakis M, Delaki EE, Christoulas D, Terpos E. Treatment with deferasirox (Exjade) effectively decreases iron burden in patients with thalassaemia intermedia: results of a pilot study. *Br J Haematol* 2010;148(2):332-334.
64. Akrawinthewong K, Chaowalit N, Chatuparisuth T, Siritanaratkul N. Effectiveness of deferiprone in transfusion-independent beta-thalassemia/HbE patients. *Hematology* 2011;16(2):113-122.
65. Chan JC, Chim CS, Ooi CG, Cheung B, Liang R, Chan TK, Chan V. Use of the oral chelator deferiprone in the treatment of iron overload in patients with Hb H disease. *Br J Haematol* 2006;133(2):198-205.
66. Pootrakul P, Sirankapracha P, Sankote J, Kachintorn U, Maungsub W, Sriphen K, Thakernpol K, Atisuk K, Fucharoen S, Chantraluksri U, Shalev O, Hoffbrand AV. Clinical trial of deferiprone iron chelation therapy in beta-thalassaemia/haemoglobin E patients in Thailand. *Br J Haematol* 2003;122(2):305-310.
67. Rombos Y, Tzanetea R, Konstantopoulos K, Simitzis S, Zervas C, Kyriaki P, Kavouklis M, Aessopos A, Sakellariopoulos N, Karagiorga M, Kalotychou V, Loukopoulos D. Chelation therapy in patients with thalassemia using the orally active iron chelator deferiprone (L1). *Haematologica* 2000;85(2):115-117.
68. Olivieri NF, Koren G, Matsui D, Liu PP, Blendis L, Cameron R, McClelland RA, Templeton DM. Reduction of tissue iron stores and normalization of serum ferritin during treatment with the oral iron chelator L1 in thalassemia intermedia. *Blood* 1992;79(10):2741-2748.
69. Pippard MJ, Weatherall DJ. Iron balance and the management of iron overload in beta-thalassemia intermedia. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1988;23(5B):29-33.
70. Cossu P, Toccafondi C, Vardeu F, Sanna G, Frau F, Lobrano R, Cornacchia G, Nucaro A, Bertolino F, Loi A, De Virgiliis S, Cao A. Iron overload and desferrioxamine chelation therapy in beta-thalassemia intermedia. *Eur J Pediatr* 1981;137(3):267-271.
71. Taher A, Porter J, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, Siritanaratkul N, Galanello R, Karakas Z, Lawniczek T, Habr D, Ros J, Zhang Y, Cappellini MD. Reduction in liver iron concentration is consistent across subgroups of non-transfusion-dependent thalassemia patients treated with deferasirox: results from the 1-year THALASSA study [abstract]. *Haematologica* 2012;96(S1):0924.
72. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, Siritanaratkul N, Galanello R, Karakas Z, Lawniczek T, Habr D, Ros J, Zhu Z, Cappellini MD. Deferasirox continues to reduce iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a one-year, open-label extension to a one-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study (THALASSA) [abstract]. *Blood* 2012;120(21):3258.
73. Taher A, Porter J, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, Siritanaratkul N, Galanello R, Karakas Z, Lawniczek T, Habr D, Ros J, Zhang Y, Cappellini MD. Estimation of liver iron concentration by serum ferritin measurement in non-transfusion-dependent thalassemia patients: analysis from the 1-year THALASSA study [abstract]. *Haematologica* 2012;96(S1):0927.
74. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-1892.
75. Gardenghi S, Ramos P, Marongiu MF, Melchiori L, Breda L, Guy E, Muirhead K, Rao N, Roy CN, Andrews NC,

Nemeth E, Follenzi A, An X, Mohandas N, Ginzburg Y, Rachmilewitz EA, Giardina PJ, Grady RW, Rivella S. Hepcidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in beta-thalassemic mice. *J Clin Invest* 2010;120(12):4466-4477.

76. Li H, Rybicki AC, Suzuka SM, von Bonsdorff L, Breuer W, Hall CB, Cabantchik ZI, Bouhassira EE, Fabry ME, Ginzburg YZ. Transferrin therapy ameliorates disease in beta-thalassemic mice. *Nat Med* 2010;16(2):177-182.
77. Guo S, Casu C, Gardenghi S, Booten S, Aghajan M, Peralta R, Watt A, Freier S, Monia BP, Rivella S. Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and beta-thalassemia in mice. *J Clin Invest* 2013;123(4):1531-1541.



CHAPITRE 06

PATHOLOGIE THROMBOTIQUE

CAS CLINIQUE

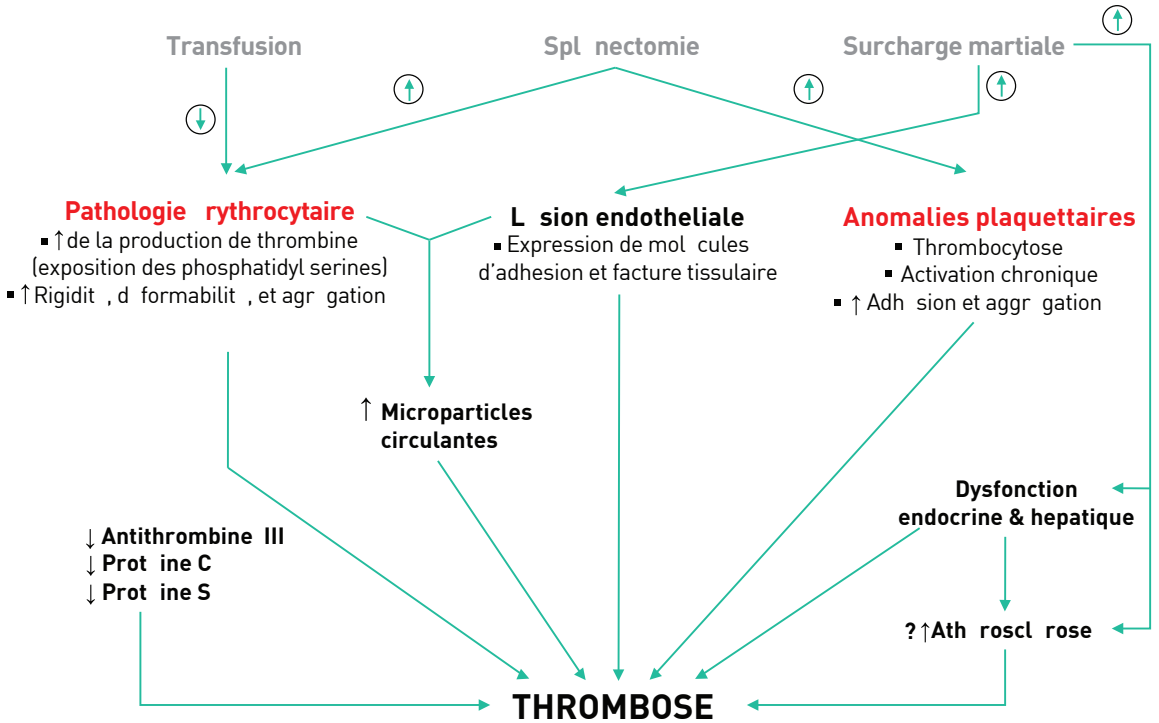
Une femme de 30 ans présentant un diagnostic de B-thalassémie intermédiaire jamais transfusée (diagnostiquée à l'âge de 5 ans, IVSI-6/CD39) se présente en consultation pour une douleur sévère durant depuis plusieurs jours. La douleur est localisée dans son mollet droit et irradie vers le genou. Cette douleur augmente à la marche et est soulagée au repos. La douleur n'est pas soulagée par le paracétamol. Elle ne rapporte pas d'épisode traumatique ni de fièvre ou de frissons. Elle décrit une sensation de chaleur dans sa jambe droite. Elle ne rapporte pas de dyspnée ni de toux ou de douleur thoracique. Dans ses antécédents on retrouve une splénectomie à l'âge de 8 ans et une thrombose de la veine iléo-fémorale il y a 5 ans en post-partum traitée par héparine de bas poids moléculaire. Il n'y a pas d'antécédents familiaux de thrombose. Les explorations génétiques à la recherche d'une thrombophilie sont négatives. Elle rapporte deux épisodes de fausse-couches précoces. Elle reçoit comme seul traitement de l'acide folique. A l'examen clinique, on note une rougeur diffuse du mollet droit avec chaleur et douleur à la palpation. Les signes de Homans et négatif, le temps de recoloration cutané normal, il n'y a pas d'œdème. Les examens biologiques montrent une Hb à 7.6 g/dl et des plaquettes à $1.071 \times 10^9/l$. L'échographie-doppler révèle une reperméabilisation partielle des veines fémorales commune et superficielle droite avec une thrombose des branches de la saphène. Un traitement par héparine de bas poids moléculaire est débuté, un programme transfusionnel est recommandé pour 3 mois associé à de l'aspirine nourrisson.

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVES

HYPERCOAGULABILITE DANS LA NTD

Un état d'hypercoagulabilité a été mis en évidence chez les patients NTD en particulier dans les syndromes B-thalassémique et ceci dès l'enfance [1-3]. Initialement cet état d'hypercoagulabilité a été attribué aux anomalies plaquettaires et à la pathologie érythrocytaires bien que plusieurs facteurs soient considérés comme impliqués dans les étapes finales de la thrombose (Figure 6-1) [4-9].

Figure 6-1: Facteurs contribuant à l'hypercoagulabilité et aux événements thrombotiques consécutifs dans la NTDT. GR, globules rouges. Reproduit avec la permission de la référence [8]



Les patients NTDT présentent une activation plaquettaire chronique, ainsi qu'une augmentation de l'agrégation plaquettaire [10], confirmé par l'augmentation de l'expression de CD62P (P-selectine) et de CD63, qui sont des marqueurs in vivo de l'activation plaquettaire [11-12]. Il a été montré que les patients NTDT présentent des taux des métabolites de la prostacycline (PG I2) et du thromboxane A2, tous les deux marqueurs de l'activité hémostatique, 4 à 10 fois supérieurs à la normale [13]. Les patients NTDT splénectomisés présentent aussi des numérations plaquettaires élevées [16]. Une étude récente a démontré que l'augmentation de l'adhésion des plaquettes est une constatation fréquente chez les patients β -thalassémique splénectomisés, induite par des mécanismes impliquant à la fois plaquettes et globules rouges, et contribue fortement à la formation de thrombus occlusifs dans les artères carotidiennes de souris thalassémiques [17-18].

Le rôle des globules rouges dans l'hypercoagulabilité chez les patients NTDT a reçu une grande attention. L'oxydation des sous-unités de l'hémoglobine dans des cellules érythroïdes thalassémiques conduit à la formation d'hémichrome [19], qui précipitent initiant la dégradation de l'hème et le relargage éventuelle d'espèces toxiques du fer [20]. Le fer libre catalyse la formation d'espèces réactives de l'oxygène conduisant à l'oxydation des protéines membranaires et à la formation d'antigène de sénescence érythrocytaires comme la phosphatidylsérine [21], ce qui aboutit à la rigidification, la déformation et la dégradation prématurée des hématies thalassémiques [22]. Les érythrocytes thalassémiques ainsi chargés négativement augmentent la génération de thrombine [23-24], comme démontré avec le marquage par l'annexine V, une protéine présentent une affinité élevée et spécifique pour les phospholipides anioniques [24]. Les patients splénectomisés présentent un taux plus important des ces érythrocytes chargés négativement et en conséquence une production de thrombine augmentée [25-26]. Les patients NTDT présentent aussi un titre plus élevés de microparticules pro-coagulantes érythrocytaires, leucocytaires et endothéliales [27]. La participation des ces fragments dans la physiopathologie des événements thrombotiques est en cours d'exploration.

La présence d'autres éléments du sang périphérique chez les thalassémiques telles que la sélectine E, la molécule-1 d'adhésion intercellulaire, le facteur de von Willebrand et la molécule-1 d'adhésion vasculaire indique que la lésion endothéliale ou son activation peut être un aspect de la physiopathologie en facilitant le recrutement de globules blancs et rouges et l'initiation de la thrombose [28-29]. Il a été montré que les érythrocytes de patients thalassémiques ont des capacités d'adhésion à des cellules endothéliales en culture accrue [30]. L'état d'hypercoagulabilité dans la thalassémie n'est pas liée à une thrombophilie génétique [31-32], mais une diminution des taux d'antithrombine III, de protéine C et de protéine S a été observée [33]. L'association à une dysfonction hépatique ou endocrine chez les patients plus âgés présentant une surcharge martiale peut aussi contribuer à l'état d'hypercoagulabilité [33]. La présence de fer non lié à la transferrine peut être la cause d'un stress oxydatif des vaisseaux [34]. Les radicaux libres agissent directement sur les cellules endothéliales et ont une interaction étroite avec la peroxydation des lipides provoquant une modification des lipoprotéines de faible densité et facilitant leurs dépôt conduisant à la formation de la plaque d'athérosclérose [35]. En effet des études récentes soutiennent l'idée que les patients NTDT présentent un profil biochimique pro-athérogénique [36-37].

TABLEAU CLINIQUE DANS LA NTDT

Les données sur l'incidence des événements thrombotiques dans la NTDT sont limitées. Dans une étude italienne incluant 9 centre pédiatrique, 4% de 683 patients β -thalassémique majeur et 9.6% de 52 patients β -thalassémique intermédiaire ont présenté un événement thromboembolique [38]. Une étude de cohorte incluant 83 patients β -thalassémiques intermédiaires splénectomisés suivis sur 10 ans a montré que 29% ont présentés un épisode de thrombose veineuse [26]. Les facteurs de risque conventionnels de thrombose veineuse (décrits à partir

de population non-thalassémique) sont habituellement absents dans cette population [39], soulignant l'importance de l'hypercoagulabilité dans la NTD. Des événements thrombotiques ont été documentés dans une série de cas cliniques incluant des femmes β -thalassémique intermédiaires enceintes (voir Chapitre 10)[40]. L'étude la plus importante à ce jour incluant les données de 8.860 patients thalassémique du pourtour méditerranéen et d'Iran a montré que le taux de thrombose veineuse était 4,38 fois supérieur chez les patients NTD (β -thalassémie intermédiaire) que chez les patients β -thalassémiques majeurs transfusés [41]. Cette étude a aussi montré que 14% de la mortalité était attribuée à des événements thrombotiques. Un âge supérieur à 20 ans, une splénectomie, un antécédent personnel ou familial de thrombose ont été identifiés comme les principaux facteurs de risque de thrombose chez les patients β -thalassémiques intermédiaires [41].

L'étude OPTIMAL CARE (Overview on Practices in Thalassemia Intermedia Management Aiming for Lowering Complication rates Across a Region of Endemicity) qui a évalué 584 patients β -thalassémiques intermédiaires suivis dans six centres (Liban, Italie, Iran, Égypte, Emirats arabes unis et Oman) a établi que les événements thrombotiques essentiellement veineux était la 5e complication la plus fréquente concernant 14% de la population de patient. Les principaux facteurs de risque indépendants étaient la splénectomie, l'âge supérieur à 35 ans, la surcharge martiale (ferritine sérique ≥ 1000 ng/ml) et un taux d'hémoglobine < 9 g/dl [42]. Une étude ancillaire d'OPTIMAL CARE a montré que les patients β -thalassémiques intermédiaires splénectomisés présentant une thrombose étaient caractérisés par un taux élevé d'érythroblastes circulants ($\geq 300 \times 106/l$) et une thrombocytose ($\geq 500 \times 109/l$) [43], confirmant ainsi le rôle conjoint des plaquettes et des érythrocytes dans la physiopathologie de la thrombose. Cette étude a montré que la durée moyenne de survenue de la thrombose après splénectomie était de 8 ans [43]. D'autres études incluant des patients β -thalassémique intermédiaire ont montré une augmentation de l'incidence des thromboses chez les patients plus âgés, ceux présentant une surcharge (fer intra-hépatique ≥ 5 mg Fe/g de poids sec ou ferritine sérique ≥ 800 ng/ml) ainsi qu'une érythropoïèse inefficace [44-48].

PATHOLOGIE VASCULAIRE CEREBRALE DANS LA NTD

La prévalence de l'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients NTD (β -thalassémique intermédiaire) ayant un antécédent de thrombose est évalué entre 5% et 9% [41, 43, 49]. Quelques publications rapportent des cas d'AVC chez les patients β -thalassémiques intermédiaires présentant un syndrome Moya-Moya [50-53]. Cependant, une prévalence élevée d'AVC silencieux a été documentée chez ces patients [54]. La première étude a été menée en 1999 et a montré un taux de 37,5% de lésions cérébrale ischémique sur l'IRM cérébrale de 16 patients β -thalassémiques intermédiaires asymptomatiques (âge moyen de 29 ans) sans facteurs de risques classiques d'AVC (diabète, tabagisme, HTA, thrombus intracardiaque) [55]. De façon plus récente une étude de l'IRM cérébrale a été réalisée au Liban incluant 30 patients β -thalassémiques intermédiaires adultes splénectomisés (âge moyen 32 ans) sélectionnés parmi une plus large cohorte de patients ne présentant pas de signes neurologiques, de déclin cognitifs et sans facteurs de risques

cérébrovasculaires. Aucun de ces patients ne recevait de traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. Au moins une lésion d'allure ischémique de la substance blanche a été mise en évidence chez 18 de ces patients (60%). La plupart d'entre eux présentaient de multiples lésions. La substance blanche frontale sous-corticale était quasiment systématiquement atteinte, suivie de la substance blanche sous-corticale pariétale et occipitale. La grande majorité des patients (94%) présentait des lésions de petites tailles (<1,5cm) et un seul patient une lésion plus grande (>1,5cm)[56]. Il a été noté que l'avancement en âge et l'absence d'antécédent transfusionnel sont des facteurs de risques indépendants de la survenue de ces lésions et leur multiplicité [56]. Durant la même période une autre étude réalisée en Iran a sélectionné au hasard 30 patients β -thalassémiques intermédiaires adultes (âge moyen de 24 ans), splénectomisés, avec un taux d'hémoglobine >7g/dl et une numération plaquettaire $\geq 500.109/l$. Les auteurs ont noté que 8 patients (26.7%) présentaient des lésions ischémiques silencieuses [57]. Le rôle délétère de la splénectomie et de la thrombocytes ont été confirmé dans un étude plus récente [58]. La variabilité de la fréquence des lésions ischémiques silencieuses et de leur multiplicité dans les études disponibles pourrai être attribuée à l'intensité du champs magnétique utilisés (unité Tesla). Bien qu'aucune de ces études n'ait inclus un groupe témoin, l'incidence des lésions silencieuses de diagnostic fortuit chez les individus sains d'âge comparable (>50 ans) qui s'échelonnent de 0% à un maximum de 11%, suggère que les lésions décrites sont effectivement plus pathologiques que les variations de la normale [56]. Il faut souligner que ces observations n'ont pas été retrouvées au sein d'une population de patients β -thalassémiques intermédiaires d'âge pédiatrique [59]. Une seule étude a évalué la prévalence des accidents ischémiques silencieux chez les patients avec une β -thalassémie de type E (âge moyen 31 ans) et le taux était aussi élevé (24%) [60].

Deux études indépendantes ont évalués la vitesse du flux sanguin intracrânien par échographie-doppler chez des patients β -thalassémiques intermédiaires asymptomatiques (évalués par un neurologue). Ces deux études ont montré que la vitesse moyenne du flux de la circulation intracranienne des patients β -thalassémiques intermédiaires était plus élevée que celle de patient témoin négatif mais plus faible que celle de patients drépanocytaires présentant un risque d'AVC (>2 m/s) [59, 61]. Des études utilisant les imageries par artériographie par résonance magnétique (ARM) et par positron emission tomography scanner (PET-scan) ont été récemment publiées dans la β -thalassémie intermédiaire. Une de ces études a inclus 29 patients adultes asymptomatiques splénectomisés et a montré 27.6% d'entre eux ont des sténose artérielles sur l'ARM. Deux patients avaient plus d'une artère impliquée et la carotide interne était l'artère la plus souvent rapportée. Parmi les douze sténoses identifiées, deux sont sévères (sténose >75%), une était modérée (sténose de 51 à 75%) et les neuf restantes étaient minimales (sténose $\leq 50\%$) [62]. Le risque d'observer une anomalie à l'ARM augmente lorsque le taux d'hémoglobine diminue et que le taux de fer non-lié à la transferrine augmente [62]. Le PET-scan a montré que la diminution de la fonction neuronale était fréquente parmi cette population de patient (63.3%) et prédominait dans l'hémisphère gauche, était multiple et plus fréquente dans les lobes pariétaux et temporaux [63]. Le risque d'anomalies au PET-scan augmentait avec les valeurs de concentration de fer intra-hépatique [63].

Il n'y a à ce jour pas de données pour s'assurer du caractère réellement « silencieux » de ces anomalies cérébrales observées dans la β -thalassémie intermédiaire. Dans la population générale et chez les patients drépanocytaires, les infarctus silencieux, les sténoses à l'ARM et la diminution de la fonction neuronale au PET-scan ont été associées à un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral et de déclin cognitif [54].

L'IMPACT DES INTERVENTIONS MEDICALES

Le délai observé de survenue d'évènements thrombotiques chez les patients NTDT splénectomisés souligne que ces manifestations sont le résultats d'un processus chronique et souligne la nécessité de stratégie de prévention à long terme [43].

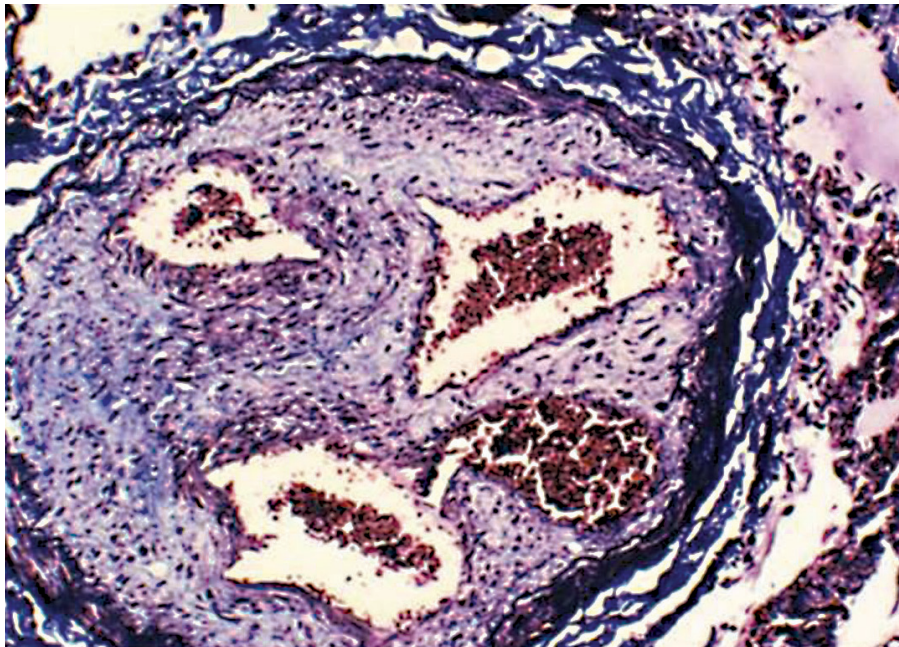
L'impact de la transfusion dans la prévention primaire ou secondaire des évènements thrombotiques dans la NTDT n'a pas été évalué par des essais cliniques. Cependant, les transfusions pourraient contrôler l'hypercoagulabilité en améliorant l'érythropoïèse inefficace et en diminuant le niveau d'érythrocyte pathologique présentant un potentiel thrombotique [64]. La transfusion pourrait en effet expliquer le taux plus faible d'évènements thromboemboliques observés chez les patients β -thalassémiques majeurs régulièrement transfusés [8, 41, 65]. Dans les études observationnelles incluant des patients β -thalassémiques intermédiaires, la transfusion a été associée à des taux plus faible d'évènements thromboemboliques et d'infarctus silencieux [42, 56]. La transfusion a été utilisée avec succès dans la prévention d'infarctus silencieux chez les patients drépanocytaires [66].

Bien que plusieurs études observationnelles aient montré une association indépendante entre la surcharge martiale et la pathologie thrombotique chez les patients NTDT [42, 44-45, 48], de nouvelles études sont nécessaires pour vérifier que cette observation ne soit pas liée à un facteur confondant comme l'érythropoïèse inefficace. La place des traitements chélateurs du fer dans cette indication n'a pas été évaluée.

Il a été montré que l'hydroxyurée qui permet d'augmenter le taux d'hémoglobine foetale assurait une diminution des marqueurs de la production de thrombine plasmatique et de l'activation de la coagulation chez les patients NTDT en réduisant l'expression des phospholipides à la surface des érythrocytes [67]. L'hydroxyurée pourrait aussi diminuer l'activation hémostatique en diminuant la numération leucocytaire et en particulier celle des monocytes qui expriment le facteur tissulaire [6]. Le rôle de l'hydroxyurée dans la prévention de la pathologie thrombotique chez les patients NTDT n'a pas été évaluée. Une étude suggère une association entre la prise d'hydroxyurée et une diminution de l'incidence des infarctus silencieux chez les patients β -thalassémiques intermédiaires [58]. Des évaluations comparables réalisées chez des patients drépanocytaires n'ont pas montré de résultats encourageant [68].

Aucune étude n'est disponibles sur la place des traitements antiagrégants et anticoagulant dans la prévention de la pathologie thrombotiques ou cérébro-vasculaire chez les patients thalassémiques.

Cependant l'association d'une numération plaquettaire élevée, de thromboses ainsi que de la diminution des la survenue des événements thrombotiques chez les patients β -thalassémiques intermédiaires splénectomisés prenant de l'aspirine après leur premier évènement en comparaison avec ceux qui n'en prennent pas suggèrent un bénéfice potentiel de l'aspirine dans la prévention des événements thrombotiques [41, 43]. De plus la prévalence élevée des infarctus silencieux chez les patients splénectomisés présentant une thrombocytose suggère aussi un rôle thérapeutique de l'aspirine [57-58]. Même chez les patients dont la numération plaquettaire est normale, l'observation que l'aspirine retarderait la formation de thrombus dans la carotide de souris thalassémiques suggère un bénéfice thérapeutique [17-18].



RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Lors des évaluations des risques médicaux ou chirurgicaux, les patients NTDT devraient être considérés comme à risque plus élevés d'évènements thrombotiques ou de pathologies cérébrovasculaires que des patients sains en particulier parmi les population suivantes:
 - > Patients β -thalassémiques intermédiaires adultes
 - > Patients splénectomisés
 - > Patients jamais ou peu transfusés
 - > Thrombocytose ($\geq 500 \times 10^9/l$)
 - > Numération d'érythrocytes nucléés élevés ($\geq 300 \times 10^6/l$)
 - > Taux d'hémoglobine $< 9 \text{ g/dl}$
 - > Antécédent d'HTAP (voir Chapitre 7)
 - > Surcharge martiale (Concentration de fer intra-hépatique $\geq 5 \text{ mg Fe/g}$ de poids sec ou ferritine sérique $\geq 800 \text{ ng/ml}$)
 - > Femme enceinte (voir Chapitre 10)
 - > Antécédent personnel ou familial de thrombose
 - > Association avec des facteurs de risque conventionnel de thrombose ou de pathologie cérébrovasculaire
- Une évaluation par une imagerie cérébrale ou cérébrovasculaire sera envisagée chez les patients à haut risque, bien que l'évaluation et la prise en charge en routine des lésions silencieuses ne fait pas à ce jour l'objet de recommandation sauf si jugé nécessaire par le praticien référent
- Les patients qui développent une pathologie thrombotique ou cérébrovasculaire doivent être pris en charge selon les recommandations locales ou internationales
- Le traitement préventif par anticoagulant ou antiagrégant chez les patients à haut risque suivra les recommandations locales ou internationales
- La prescription d'aspirine devra être envisagée chez les patients splénectomisés dont la numération plaquettaire est élevée ($\geq 500 \times 10^9/l$)
- La mise en place d'un programme transfusionnel dans la prévention primaire et secondaire de la pathologie thromboembolique ou cérébrovasculaire sera envisagée chez les patients à haut risque
- Il n'y pas de preuve suffisante pour recommander les traitements chélateurs du fer ou l'hydroxyurée pour la prévention primaire ou secondaire de la pathologie thromboembolique ou cérébrovasculaire, bien que des effets bénéfiques pourraient être observés lors d'une prescription dans d'autres indications.

REFERENCES

1. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002;99(1):36-43.
2. Eldor A, Durst R, Hy-Am E, Goldfarb A, Gillis S, Rachmilewitz EA, Abramov A, MacLouf J, Godefroy YC, De Raucourt E, Guillin MC. A chronic hypercoagulable state in patients with beta-thalassaemia major is already present in childhood. *Br J Haematol* 1999;107(4):739-746.
3. Cappellini MD, Musallam KM, Poggiali E, Taher AT. Hypercoagulability in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S20-23.
4. Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, Musallam KM. Hypercoagulability in beta-thalassemia: a status quo. *Expert Rev Hematol* 2012;5(5):505-511; quiz 512.
5. Cappellini MD, Motta I, Musallam KM, Taher AT. Redefining thalassemia as a hypercoagulable state. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:231-236.
6. Ataga KI, Cappellini MD, Rachmilewitz EA. Beta-thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability. *Br J Haematol* 2007;139(1):3-13.
7. Musallam KM, Taher AT. Thrombosis in thalassemia: why are we so concerned? *Hemoglobin* 2011;35(5-6):503-510.
8. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013.
9. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. beta-Thalassemia Intermedia: A Clinical Perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(7):a013482.
10. Winichagoon P, Fucharoen S, Wasi P. Increased circulating platelet aggregates in thalassaemia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1981;12(4):556-560.
11. Del Principe D, Menichelli A, Di Giulio S, De Matteis W, Cianciulli P, Papa G. PADGEM/GMP-140 expression on platelet membranes from homozygous beta thalassaemic patients. *Br J Haematol* 1993;84(1):111-117.
12. Ruf A, Pick M, Deutsch V, Patschke H, Goldfarb A, Rachmilewitz EA, Guillin MC, Eldor A. In-vivo platelet activation correlates with red cell anionic phospholipid exposure in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1997;98(1):51-56.
13. Eldor A, Lellouche F, Goldfarb A, Rachmilewitz EA, MacLouf J. In vivo platelet activation in beta-thalassemia major reflected by increased platelet-thromboxane urinary metabolites. *Blood* 1991;77(8):1749-1753.
14. Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G. Coagulation and splenectomy: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:317-324.
15. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Chuncharunee S, Thakkinstian A. In vivo platelet activation and hyperaggregation in hemoglobin E/beta-thalassemia: a consequence of splenectomy. *Int J Hematol* 2003;77(3):299-303.
16. Eldor A, Krausz Y, Atlan H, Snyder D, Goldfarb A, Hy-Am E, Rachmilewitz EA, Kotze HF, Heyns AD. Platelet survival in patients with beta-thalassemia. *Am J Hematol* 1989;32(2):94-99.
17. Goldschmidt N, Spectre G, Brill A, Zelig O, Goldfarb A, Rachmilewitz E, Varon D. Increased platelet adhesion under flow conditions is induced by both thalassaemic platelets and red blood cells. *Thromb Haemost* 2008;100(5):864-870.
18. Rachmilewitz E, Malyutin Z, Shai E, Mutaz D, Fibach E, Varon D. Shorter carotid artery occlusion in a thalassaemic mouse model : a potential role for oxidative stress affecting both rbcs and platelets [abstract]. *Haematologica* 2012;97(S1):0943.
19. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005;353(11):1135-1146.
20. Hershko C, Graham G, Bates GW, Rachmilewitz EA. Non-specific serum iron in thalassaemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. *Br J Haematol* 1978;40(2):255-263.
21. Kuypers FA, de Jong K. The role of phosphatidylserine in recognition and removal of erythrocytes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2004;50(2):147-158.
22. Tavazzi D, Duca L, Graziadei G, Comino A, Fiorelli G, Cappellini MD. Membrane-bound iron contributes to oxidative damage of beta-thalassaemia intermedia erythrocytes. *Br J Haematol* 2001;112(1):48-50.

- Borenstain-Ben Yashar V, Barenholz Y, Hy-Am E, Rachmilewitz EA, Eldor A. Phosphatidylserine in the outer leaflet of red blood cells from beta-thalassaemia patients may explain the chronic hypercoagulable state and thrombotic episodes. *Am J Hematol* 1993;44(1):63-65.
24. Helley D, Eldor A, Girot R, Ducrocq R, Guillin MC, Bezeaud A. Increased procoagulant activity of red blood cells from patients with homozygous sickle cell disease and beta-thalassaemia. *Thromb Haemost* 1996;76(3):322-327.
25. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Onpun S, Chuncharunee S, Thakkinstian A, Atamasirikul K. Relationship between hypercoagulable state and erythrocyte phosphatidylserine exposure in splenectomized haemoglobin E/beta-thalassaemic patients. *Br J Haematol* 2002;118(3):893-898.
26. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000;111(2):467-473.
27. Habib A, Kunzelmann C, Shamseddeen W, Zobairi F, Freyssinet JM, Taher A. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with beta-thalassaemia intermedia. *Haematologica* 2008;93(6):941-942.
28. Butthep P, Bunyaratvej A, Funahara Y, Kitaguchi H, Fucharoen S, Sato S, Bhamarapravati N. Alterations in vascular endothelial cell-related plasma proteins in thalassaemic patients and their correlation with clinical symptoms. *Thromb Haemost* 1995;74(4):1045-1049.
29. Butthep P, Bunyaratvej A, Funahara Y, Kitaguchi H, Fucharoen S, Sato S, Bhamarapravati N. Possible evidence of endothelial cell activation and disturbance in thalassaemia: an in vitro study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28 Suppl 3:141-148A.
30. Hovav T, Goldfarb A, Artmann G, Yedgar S, Barshtein G. Enhanced adherence of beta-thalassaemic erythrocytes to endothelial cells. *Br J Haematol* 1999;106(1):178-181.
31. Zalloua PA, Shbaklo H, Mourad YA, Koussa S, Taher A. Incidence of thromboembolic events in Lebanese thalassaemia intermedia patients. *Thromb Haemost* 2003;89(4):767-768.
32. Iolascon A, Giordano P, Storelli S, Li HH, Coppola B, Piga A, Fantola E, Forni G, Cianciulli P, Perrotta S, Magnano C, Maggio A, Mangiagli A, Devoto M. Thrombophilia in thalassaemia major patients: analysis of genetic predisposing factors. *Haematologica* 2001;86(10):1112-1113.
33. Taher AT, Otrock ZK, Uthman I, Cappellini MD. Thalassaemia and hypercoagulability. *Blood Rev* 2008;22(5):283-292.
34. Auer JW, Berent R, Weber T, Eber B. Iron metabolism and development of atherosclerosis. *Circulation* 2002;106(2):e7.
35. Aessopos A, Tsironi M, Andreopoulos A, Farmakis D. Heart disease in thalassaemia intermedia. *Hemoglobin* 2009;33 Suppl 1:S170-176.
36. Hahalas G, Kalogeropoulos A, Terzis G, Tselepis AD, Kourakli A, Mylona P, Grapsas N, Alexopoulos D. Premature Atherosclerosis in Non-Transfusion-Dependent beta-Thalassaemia Intermedia. *Cardiology* 2011;118(3):159-163.
37. Lai ME, Vacquer S, Carta MP, Spiga A, Cocco P, Angius F, Mandas A, Dessi S. Thalassaemia intermedia is associated with a proatherogenic biochemical phenotype. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46(4):294-299.
38. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, Dore F, De Mattia D, Di Palma A, Di Gregorio F, Romeo MA, Longhi R, Mangiagli A, Melevendi C, Pizzarelli G, Musumeci S. Thromboembolic events in beta thalassaemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1998;99(2):76-79.
39. Gillis S, Cappellini MD, Goldfarb A, Ciceri L, Fiorelli G, Rachmilewitz EA. Pulmonary thromboembolism in thalassaemia intermedia patients. *Haematologica* 1999;84(10):959-960.
40. Nassar AH, Naja M, Cesaretti C, Eprassi B, Cappellini MD, Taher A. Pregnancy outcome in patients with beta-thalassaemia intermedia at two tertiary care centers, in Beirut and Milan. *Haematologica* 2008;93(10):1586-1587.
41. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006;96(4):488-491.
42. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassaemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-1892.
43. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned M, Cesaretti C, Cappellini MD. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassaemia intermedia. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2152-2158.

45. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Evaluation of the 5mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with beta-thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2013.
46. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Motta I, Graziadei G, Tamim H, Taher AT. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011;96(11):1605-1612.
47. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhoul K, Saned MS, Graziadei G, Cappellini MD. Age-related complications in treatment-naive patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010;150(4):486-489.
48. Musallam KM, Taher AT, Duca L, Cesaretti C, Halawi R, Cappellini MD. Levels of growth differentiation factor-15 are high and correlate with clinical severity in transfusion-independent patients with beta thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2011;47(4):232-234.
49. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Karimi M, El-Beshlawy A, Taher AT. Serum ferritin levels and morbidity in B-thalassemia intermedia: a 10-year cohort study [abstract]. *Blood* 2012;120(21):1021.
50. Karimi M, Khanlari M, Rachmilewitz EA. Cerebrovascular accident in beta-thalassemia major (beta-TM) and beta-thalassemia intermedia (beta-TI). *Am J Hematol* 2008;83(1):77-79.
51. Oberoi S, Bansal D, Singh P, Marwaha RK. Stroke in a young boy with beta-thalassemia intermedia secondary to moyamoya syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(7):568-570.
52. Goksel BK, Ozdogu H, Yildirim T, Oguzkurt L, Asma S. Beta-thalassemia intermedia associated with moyamoya syndrome. *J Clin Neurosci* 2010;17(7):919-920.
53. Marden FA, Putman CM, Grant JM, Greenberg J. Moyamoya disease associated with hemoglobin Fairfax and beta-thalassemia. *Pediatr Neurol* 2008;38(2):130-132.
54. Sanefuji M, Ohga S, Kira R, Yoshiura T, Torisu H, Hara T. Moyamoya syndrome in a splenectomized patient with beta-thalassemia intermedia. *J Child Neurol* 2006;21(1):75-77.
55. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in beta-thalassemia intermedia: breaking the silence. *Thromb Res* 2012;130(5):695-702.
56. Manfre L, Giarratano E, Maggio A, Banco A, Vaccaro G, Lagalla R. MR imaging of the brain: findings in asymptomatic patients with thalassemia intermedia and sickle cell-thalassemia disease. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(6):1477-1480.
57. Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, Hourani R, Inati A, Beydoun A. Asymptomatic brain magnetic resonance imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost* 2010;8(1):54-59.
58. Karimi M, Bagheri H, Rastgu F, Rachmilewitz EA. Magnetic resonance imaging to determine the incidence of brain ischaemia in patients with beta-thalassaemia intermedia. *Thromb Haemost* 2010;103(5):989-993.
59. Karimi M, Haghpanah S, Bagheri MH, Bordbar MR, Pishdad P, Rachmilewitz EA. Frequency and distribution of asymptomatic brain lesions in patients with beta-thalassemia intermedia. *Ann Hematol* 2012;91(12):1833-1838.
60. Teli A, Economou M, Rudolf J, Tzovaras F, Gourtsa V, Kondou A, Kontopoulos E, Gombakis N, Athanassiou-Metaxa D, Zafeiriou D. Subclinical central nervous system involvement and thrombophilic status in young thalassemia intermedia patients of Greek origin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23(3):195-202.
61. Metarugcheep P, Chanyawattiwongs S, Srisubant K, Pootrakul P. Clinical silent cerebral infarct (SCI) in patients with thalassemia diseases assessed by magnetic resonance imaging (MRI). *J Med Assoc Thai* 2008;91(6):889-894.
62. Ashjazadeh N, Emami S, Petramfar P, Yaghoubi E, Karimi M. Intracranial Blood Flow Velocity in Patients with beta-Thalassemia Intermedia Using Transcranial Doppler Sonography: A Case-Control Study. *Anemia* 2012;2012:798296.
63. Musallam KM, Beydoun A, Hourani R, Nasreddine W, Raad R, Koussa S, Taher AT. Brain magnetic resonance angiography in splenectomized adults with beta-thalassemia intermedia. *Eur J Haematol* 2011;87(6):539-546.
64. Musallam KM, Nasreddine W, Beydoun A, Hourani R, Hankir A, Koussa S, Haidar M, Taher AT. Brain positron emission tomography in splenectomized adults with beta-thalassemia intermedia: uncovering yet another covert abnormality. *Ann Hematol* 2012;91(2):235-241.
65. Chen S, Eldor A, Barshtein G, Zhang S, Goldfarb A, Rachmilewitz E, Yedgar S. Enhanced aggregability of red blood cells of beta-thalassemia major patients. *Am J Physiol* 1996;270(6 Pt 2):H1951-1956.
- 66.

- Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37(1):12-20.
67. DeBaun MR, Armstrong FD, McKinstry RC, Ware RE, Vichinsky E, Kirkham FJ. Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood* 2012;119(20):4587-4596.
68. Singer ST, Vichinsky EP, Larkin S, Olivieri N, Sweeters N, Kuypers FA. Hydroxycarbamide-induced changes in E/beta thalassemia red blood cells. *Am J Hematol* 2008;83(11):842-845.
- Ware RE, Helms RW. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH). *Blood* 2012;119(17):3925-3932.



CHAPITRE 07

HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

CAS CLINIQUE

A 36 ans, une patiente thaïlandaise connue E/ β -thalassémie (de sévérité intermédiaire) a présenté une dyspnée d'aggravation progressive sur une durée de 3 semaines. Le diagnostic avait été posé de E/ β -thalassémie (mutation β IVSI-5 et homozygotie pour le polymorphisme XmnI) à l'âge de 6 ans après avoir présenté une pâleur en rapport avec un taux d'hémoglobine totale de 5,9 g/dl. Elle toléra correctement son anémie dans l'enfance et n'avait jamais eu besoin de transfusions pour sa croissance ou son développement. Elle eut par la suite une splénomégalie importante symptomatique (> 10 cm) et subit une splénectomie à l'âge 9 ans. Elle n'a aucun antécédent de maladie cardiaque. Ses analyses ont révélé un taux d'hémoglobine totale de 6,8 g/dl, une thrombocytose à $918 \times 10^9/l$, et une ferritine sérique à 1453 ng/ml. A l'échocardiographie doppler transthoracique, elle présentait une vitesse de régurgitation tricuspидienne de 3,3 m/s. Elle a été renvoyée à un cardiologue interventionnel et a subi un cathétérisme cardiaque droit qui a révélé une pression artérielle pulmonaire moyenne à 46 mm Hg. Elle a également subi une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion, qui a montré une répartition irrégulière de la radioactivité et un défaut de forme triangulaire dans le segment postérieur du lobe inférieur gauche. Le traitement anticoagulant a été débuté et elle doit revoir son médecin référent pour réévaluer l'indication de la transfusion sanguine, la chélation du fer, et la thérapie antiplaquettaire.

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVES

PRÉVALENCE ET DÉFIS DIAGNOSTIQUES

Parmi les morbidités associées à un diagnostic de NTDT, l'hypertension artérielle pulmonaire fait l'objet d'une grande attention depuis quelques années, en particulier chez les patients présentant des syndromes β -thalassémiques [1]. Des études reposant principalement sur les paramètres échocardiographiques, rapportent des taux de prévalence variant entre 10% et 78,8% (en moyenne à ~ 30%), avec une prévalence plus élevée généralement notée pour les NTDT (β -thalassémie intermédiaire et E/ β -thalassémie) par rapport aux patients β -thalassémiques majeurs [2-19]. Le diagnostic est généralement établi sur la base d'une vitesse de régurgitation tricuspидienne (VRT) dépassant 2.5-2.8 m/s, correspondant à une pression systolique artérielle pulmonaire supérieure à 30-35 mm de Hg, avec certaines études, comprenant la symptomatologie dans la définition [2, 4, 6, 8, 10, 12-15, 17-19]. Le principal biais des taux élevés de prévalence est que la plupart des études disponibles ont établi le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire uniquement sur des critères échocardiographiques, sans confirmation systématique par un cathétérisme cardiaque droit, une procédure pourtant recommandée dans les recommandations internationales [20-22]. Plus important encore, des données récentes provenant de patients atteints de drépanocytose font écho à des études antérieures dans d'autres conditions qui avaient établi que l'utilisation des

résultats de l'échocardiographie seuls entraînaient un nombre considérable de diagnostics de faux positifs qui n'étaient pas confirmés par le cathétérisme cardiaque droit [23]. Ainsi, une proportion de patients identifiés pourrait ne pas avoir un diagnostic clinique confirmé d'hypertension artérielle pulmonaire, bien qu'ils puissent être à haut risque de développer une telle morbidité.

Dans une étude italienne de grande envergure plus récente (>1000 patients), la prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire était considérablement plus faible lorsque des critères échocardiographiques plus stricts (qui prennent en considération l'état anémique chronique des patients) et une confirmation par cathétérisme cardiaque droit ont été utilisés (5,7% pour un TRV > 3,0 m/s, 3,6% pour un TRV > 3,2 m/s, et de 2,4% sur un cathétérisme cardiaque droit). Les patients atteints de β -thalassémie intermédiaire avaient une prévalence de 5 fois plus élevée d'hypertension artérielle pulmonaire sur un cathétérisme cardiaque droit que les patients β -thalassémiques majeurs (5,7% contre 1,2%). Quand le seuil de TRV à 3,2 m/s est utilisé pour définir l'hypertension pulmonaire, la valeur prédictive positive de l'échocardiographie était aussi élevée à 93,3% [24].

ETIOLOGIES ET FACTEURS DE RISQUE D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTAP) CHEZ LES PATIENTS NTDT

Bien que les mécanismes exacts impliqués dans la pathogenèse de l'HTAP chez les NTDT restent peu claires, son association avec plusieurs facteurs de risque a été illustrée [1, 25]. Comme pour les patients atteints de drépanocytose et d'autres anémies hémolytiques chroniques, l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients NTDT est généralement classée comme une hypertension artérielle pulmonaire de classe 1 dans les directives internationales; qui est caractérisé par la présence d'une hypertension pulmonaire pré-capillaire en l'absence de maladie cardiaque gauche, une maladie pulmonaire ou une maladie thrombo-embolique chronique [20-21, 26]. Cependant, la possibilité d'une hypertension artérielle pulmonaire survenant secondairement à une maladie thromboembolique chronique ne peut être totalement exclue chez le patient NTDT du fait d'un état d'hypercoagulabilité (voir chapitre 6); et cela a été rapporté précédemment [27-28]. De plus, l'hypercoagulabilité pourrait jouer un rôle important dans l'étiologie de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe I; où un thrombus peut être présent dans les deux petites artères pulmonaires distales et les artères élastiques pulmonaires proximales [20]. L'association de l'âge, la splénectomie, les antécédents de thrombose, la thrombocytose (numération plaquettaire $\geq 500 \times 10^6/l$), l'augmentation de l'activation des plaquettes, la réticulocytose élevée ($\geq 300 \times 10^6/l$), et d'autres marqueurs d'hypercoagulabilité avec une augmentation du risque d'hypertension pulmonaire soutien l'hypothèse du rôle d'un état d'hypercoagulabilité, y compris chez les patients sans antécédents ou preuves de maladie embolique pulmonaire, dans l'étiologie de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les NTDT et pourrait expliquer la prévalence plus élevée par rapport aux patients β -thalassémiques majeurs [4-5, 8, 10-11, 18-19, 24, 28-34].

D'autres facteurs sont également impliqués dans l'étiologie de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les NTDT. Des associations entre les taux bas d'hémoglobine et l'augmentation des marqueurs d'hémolyse avec cette morbidité ont été rapportés [8, 11, 31, 33]. Le processus d'hémolyse désactive la voie de la L-Arginine/NO grâce à la libération simultanée de l'arginase érythrocytaire et d'hémoglobine libre. À la fois l'oxyde nitrique et son substrat obligatoire l'arginine sont rapidement consommés. Les conséquences biologiques de l'hémolyse sur la biodisponibilité de l'oxyde nitrique,

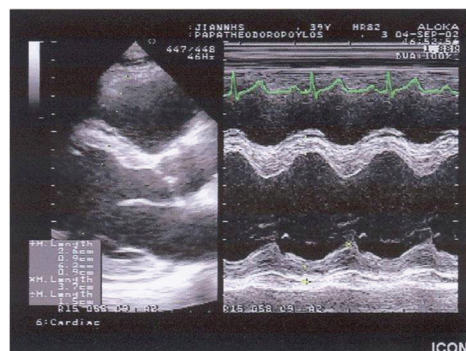
se traduisent finalement par une vasoconstriction pulmonaire et les manifestations cliniques de l'hypertension pulmonaire [25, 35]. L'hypertension artérielle pulmonaire est également associée à une expression accrue des récepteurs de l'endothéline au niveau des cellules endothéliales de la microvascularisation pulmonaire et sur les monocytes, en raison du niveau intrinsèque élevé du facteur de croissance placentaire, chez les patients atteints de drépanocytose et de thalassémie β -[36]. La diminution de la biodisponibilité de l'arginine et la déplétion d'oxyde nitrique secondaire à l'hémolyse ont récemment été directement associées à l'hypertension pulmonaire chez les patients atteints de β -thalassémie, y compris NTDT [35, 37-38]. Tout comme dans la maladie thrombotique (voir chapitre 6), une association entre la surcharge en fer (concentration hépatique en fer ≥ 5 mg Fe/g de poids sec ou le taux sérique de ferritine ≥ 800 ng/ml) et l'hypertension artérielle pulmonaire a également été observée chez les patients β -thalassémiques intermédiaires [17, 32, 39-40]. L'étiologie de l'hypertension artérielle pulmonaire chez le NTDT est donc très probablement multifactorielle, impliquant une interaction complexe entre les plaquettes, le système de coagulation, les érythrocytes et les cellules endothéliales ainsi que des médiateurs inflammatoires et vasculaires [25, 41].

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Les patients atteints d'hypertension pulmonaire NTDT montrent une limitation fonctionnelle et une diminution considérable du test de marche de 6 minutes [24]. Des études confirment que l'hypertension artérielle pulmonaire, chez les patients atteints de β -thalassémie dont les NTDT, est une morbidité grave associée à une dysfonction ventriculaire droite ultérieure [14, 16, 27, 42-45], justifiant une prise en charge rapide.

Malgré l'absence d'essais cliniques dédiés, la prévalence plus élevée mentionnée ci-dessus de l'HTAP chez le NTDT par rapport aux patients β -thalassémiques majeurs régulièrement transfusés, suggère un rôle de la thérapie transfusionnelle dans ce cadre. Ainsi, parmi les patients atteints de NTDT, la mise en place d'un programme transfusionnel est associé à des taux inférieurs d'HTAP [18, 28, 46]. Les transfusions peuvent non seulement améliorer l'anémie et l'hémolyse, mais peuvent aussi avoir un rôle dans l'amélioration de l'état d'hypercoagulabilité des NTDT (voir chapitre 6). Des effets protecteurs similaires ont été observés avec l'hydroxyurée [9, 18, 28, 47-49] et les chélateurs du fer dans des études observationnelles [18, 28].

Le citrate de sildénafil, un inhibiteur puissant de la phosphodiesterase de type 5 est un relaxant sélectif des fibres musculaires lisses, et a montré des résultats prometteurs pour la gestion de l'hypertension pulmonaire dans de petites études chez les patients β -thalassémiques [50-52]. Plus récemment, un essai multicentrique, incluant des patients β -thalassémie intermédiaires et majeurs, a montré que le traitement par sildénafil peut améliorer l'hémodynamique cardio-pulmonaire chez les patients ayant un TRV $> 2,5$ m/s [37]. Le Bosentan (antagoniste du récepteur de l'endothéline) et l'époprosténol (prostacycline) ont également été signalés comme pouvant être efficaces chez certains patients [53-55]



RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Les patients NTDI doivent avoir une surveillance annuelle échographique pour contrôler le TRV surtout dans les sous groupes de patients suivants:
 - > Patients β -thalassémiques intermédiaires et E/ β -thalassémies
 - > Patients adultes
 - > Patients splénectomisés
 - > Patients peu ou pas transfusés
 - > Patients avec thrombocytose ($\geq 500 \times 10^9/l$)
 - > Patients réticulocytose importante ($\geq 300 \times 10^6/l$)
 - > Patients avec un taux d'hémoglobine < 9 g/dl ou des marqueurs d'hémolyse élevés
 - > Patients avec surcharge en fer (concentration en fer intra hépatique ≥ 5 mg Fe/g pids sec ou ferritine sérique ≥ 800 ng/ml)
 - > Patients avec un ATCD de thrombose
 - > Patients avec d'autres facteurs de risque conventionnels d'HTAP
- Les valeurs de TRV échographiques doivent être interprétées comme suit:
 - > TRV > 2.5 m/s et asymptomatique: HTAP possible
 - > TRV > 2.5 m/s et symptomatique ou avec d'autres critères échographiques suggérant une HTAP: HTAP probable
 - > TRV > 3.2 m/s: HTAP probable
- Les patients ayant une HTAP probable doivent avoir un cathétérisme cardiaque pour confirmer le diagnostic. La scintigraphie de ventilation/perfusion est également recommandée pour rechercher une maladie thrombo-embolique sous jacente
- Les patients ayant une HTAP confirmées doivent être suivis par un cardiologue spécialisé et pris en charge selon les guidelines internationales pour le traitement de l'HTAP
- Les patients avec une HTAP possible ou probable ou confirmée peuvent bénéficier des traitements suivants:
 - > Transfusions sanguines
 - > Hydroxyurée
 - > Citrate de Sildenafil
 - > Contrôle adéquate de la surcharge martiale
 - > Anticoagulation efficace

BIBLIOGRAPHIE

1. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation* 2011;123(11):1227-1232.
2. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37(1):12-20.
3. Vlahos AP, Koutsouka FP, Papamichael ND, Makis A, Baltogiannis GG, Athanasiou E, Chaliasos N, Bourantas KL, Kolettis TM. Determinants of pulmonary hypertension in patients with Beta-thalassemia major and normal ventricular function. *Acta Haematol* 2012;128(2):124-129.
4. Chueamuangphan N, Wongtheptien W, Nawarawong W, Sukornthasarn A, Chuncharunee S, Tawichasri C, Patumanond J. Clinical indicators for pulmonary arterial hypertension in thalassemia. *J Med Assoc Thai* 2012;95(1):16-21.
5. Rafsanjani KA, Mafi N, Tafreshi RI. Complications of beta-thalassemia intermedia in Iran during 1996-2010 (single-center study). *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(6):497-508.
6. Amoozgar H, Farhani N, Karimi M. Early echocardiographic findings in beta-thalassemia intermedia patients using standard and tissue Doppler methods. *Pediatr Cardiol* 2011;32(2):154-159.
7. Kiter G, Balci YI, Ates A, Hacıoglu S, Sari I. Frequency of pulmonary hypertension in asymptomatic beta-thalassemia major patients and the role of physiological parameters in evaluation. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27(8):597-607.
8. Mokhtar GM, Adly AA, El Alfy MS, Tawfik LM, Khairy AT. N-terminal natriuretic peptide and ventilation-perfusion lung scan in sickle cell disease and thalassemia patients with pulmonary hypertension. *Hemoglobin* 2010;34(1):78-94.
9. El-Beshlawy A, Youssry I, El-Saidi S, El Accaoui R, Mansi Y, Makhlouf A, Taher A. Pulmonary hypertension in beta-thalassemia major and the role of L-carnitine therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(8):734-743.
10. Phrommintikul A, Sukonthasarn A, Kanjanavanit R, Nawarawong W. Splenectomy: a strong risk factor for pulmonary hypertension in patients with thalassaemia. *Heart* 2006;92(10):1467-1472.
11. Singer ST, Kuypers FA, Styles L, Vichinsky EP, Foote D, Rosenfeld H. Pulmonary hypertension in thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol* 2006;81(9):670-675.
12. Hagar RW, Morris CR, Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in thalassaemia major patients with normal left ventricular systolic function. *Br J Haematol* 2006;133(4):433-435.
13. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moysakakis I, Karagiorga M. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest* 2005;127(5):1523-1530.
14. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, Joussef J, Rombos J, Loukopoulos D. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood* 2001;97(11):3411-3416.
15. Du ZD, Roguin N, Milgram E, Saab K, Koren A. Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J* 1997;134(3):532-537.
16. Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, Gotsman M, Lafair JS, Okon E, Goldfarb A, Hasin Y. Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest* 1990;98(5):1138-1142.
17. Isma'eel H, Chafic AH, Rassi FE, Inati A, Koussa S, Daher R, Gharzuddin W, Alam S, Taher A. Relation between iron-overload indices, cardiac echo-Doppler, and biochemical markers in thalassemia intermedia. *Am J Cardiol* 2008;102(3):363-367.
18. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-1892.
19. Morris CR, Kim HY, Trachtenberg F, Wood J, Quinn CT, Sweeters N, Kwiatkowski JL, Thompson AA, Giardina PJ, Boudreaux J, Olivieri NF, Porter JB, Neufeld EJ, Vichinsky EP. 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(14):3794-3802.
20. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS,

- Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34(6):1219-1263.
21. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(20):2493-2537.
22. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S55-66.
23. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, Habibi A, Bennani S, Savale L, Adnot S, Maitre B, Yaici A, Hajji L, O'Callaghan DS, Clerson P, Girot R, Galacteros F, Simonneau G. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011;365(1):44-53.
24. Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, Lai ME, Quarta A, Casu G, Perrotta S, Musallam KM, Forni GL. Estimation of the prevalence of pulmonary artery hypertension in a large group of β -thalassemia patients using right heart catheterization [abstract]. *Blood* 2012;120(21):3262.
25. Morris CR, Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:205-213.
26. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S43-54.
27. Jootar P, Fucharoen S. Cardiac involvement in beta-thalassemia/hemoglobin E disease: clinical and hemodynamic findings. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1990;21(2):269-273.
28. Karimi M, Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, El-Beshlawy A, Belhouk K, Saned MS, Temraz S, Koussa S, Taher AT. Risk factors for pulmonary hypertension in patients with beta thalassemia intermedia. *Eur J Intern Med* 2011;22(6):607-610.
29. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhouk K, Saned MS, Graziadei G, Cappellini MD. Age-related complications in treatment-naive patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010;150(4):486-489.
30. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Polonifi A, Moysakis I, Diamanti-Kandaraki E, Papalambros E. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia. *Ann Hematol* 2005;84(6):353-357.
31. Amoozgar H, Farhani N, Karimi M. Risk factors for pulmonary hypertension in patients with thalassemia intermedia. *Eur J Haematol* 2010;85(6):549-551.
32. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Karimi M, El-Beshlawy A, Taher AT. Serum ferritin levels and morbidity in β -thalassemia intermedia: a 10-year cohort study [abstract]. *Blood* 2012;120(21):1021.
33. Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, Chandanamattha P, Worapongpaiboon S, Angchaisuksiri P, Aryurachai K. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol* 2003;78(2):139-145.
34. Meera V, Jijina F, Ghosh K. Pulmonary hypertension in patients with hematological disorders following splenectomy. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010;26(1):2-5.
35. Morris CR, Kuypers FA, Kato GJ, Lavriša L, Larkin S, Singer T, Vichinsky EP. Hemolysis-associated pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:481-485.
36. Patel N, Gonsalves CS, Malik P, Kalra VK. Placenta growth factor augments endothelin-1 and endothelin-B receptor expression via hypoxia-inducible factor-1 alpha. *Blood* 2008;112(3):856-865.
37. Morris CR, Kim H-Y, Wood JC, Trachtenberg F, Klings ES, Porter JB, Sweeters N, Olivieri NF, Kwiatkowski JL, Singer ST, Taher AT, Neufeld EJ, Thompson AA, Sachdev V, Larkin SK, Suh JH, Kuypers FA, Vichinsky E. Sildenafil therapy in patients with thalassemia and an elevated tricuspid regurgitant jet velocity (TRV) on doppler echocardiography at risk for pulmonary hypertension: report from the thalassemia clinical research network [abstract]. *Blood* 2012;120(21):1023.
38. Morris CR, Kim H-Y, Wood JC, Trachtenberg F, Klings ES, Porter JB, Sweeters N, Olivieri NF, Kwiatkowski JL,

- Singer ST, Taher AT, Neufeld EJ, Thompson AA, Sachdev V, Larkin SK, Suh JH, Vichinsky E, Kuypers FA. Cardiopulmonary and laboratory profiling of patients with thalassemia at risk for pulmonary hypertension: report from the thalassemia clinical research network [abstract]. *Blood* 2012;120(21):2122.
39. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Evaluation of the 5mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with beta-thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2013.
40. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Motta I, Graziadei G, Tamim H, Taher AT. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011;96(11):1605-1612.
41. Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in hemolytic disorders: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137(6 Suppl):30S-38S.
42. Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest* 1995;107(1):50-53.
43. Hamdy AM, Zein EL-Abdin MY, Abdel-Hafez MA. Right ventricular function in patients with beta thalassemia: relation to serum ferritin level. *Echocardiography* 2007;24(8):795-801.
44. Aessopos A, Kati M, Farmakis D. Heart disease in thalassemia intermedia: a review of the underlying pathophysiology. *Haematologica* 2007;92(5):658-665.
45. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalís G, Hamodraka E, Tsiapras D, Keren A. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail* 2010;3(3):451-458.
46. Atichartakarn V, Chuncharunee S, Chandanamattha P, Likittanasombat K, Aryurachai K. Correction of hypercoagulability and amelioration of pulmonary arterial hypertension by chronic blood transfusion in an asplenic 47. hemoglobin E/beta-thalassemia patient. *Blood* 2004;103(7):2844-2846.
48. Amoozgar H, Farhani N, Khodadadi N, Karimi M, Cheriki S. Comparative study of pulmonary circulation and myocardial function in patients with beta-thalassemia intermedia with and without hydroxyurea, a case-control study. *Eur J Haematol* 2011;87(1):61-67.
49. Karimi M, Borzouee M, Mehrabani A, Cohan N. Echocardiographic finding in beta-thalassemia intermedia and major: absence of pulmonary hypertension following hydroxyurea treatment in beta-thalassemia intermedia. *Eur J Haematol* 2009;82(3):213-218.
50. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2013;121(12):2199-2212.
51. Littera R, La Nasa G, Derchi G, Cappellini MD, Chang CY, Contu L. Long-term treatment with sildenafil in a thalassaemic patient with pulmonary hypertension. *Blood* 2002;100(4):1516-1517.
52. Derchi G, Forni GL, Formisano F, Cappellini MD, Galanello R, D'Ascola G, Bina P, Magnano C, Lamagna M. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Haematologica* 2005;90(4):452-458.
53. Correale M, De Rosa F, Ieva R, Di Biase M, Brunetti ND. Long-term treatment with high-dose of sildenafil in a thalassaemic patient with pulmonary hypertension. *Monaldi Arch Chest Dis* 2012;78(2):105-106.
54. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. beta-Thalassemia Intermedia: A Clinical Perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(7):a013482.
55. Anthe A, Tsangaris I, Hamodraka ES, Lekakis J, Armaganidis A, Orfanos SE. Treatment with bosentan in a patient with thalassemia intermedia and pulmonary arterial hypertension. *Blood* 2012;120(7):1531-1532.
- Tam DH, Farber HW. Pulmonary hypertension and beta-thalassemia major: report of a case, its treatment, and a review of the literature. *Am J Hematol* 2006;81(6):443-447.



CHAPITRE 08

ATTEINTES HEPATIQUES

CAS CLINIQUE

Un homme de 54 ans diagnostiqué β -thalassémique intermédiaire à l'âge de 5 ans, transfusion-indépendant, a reçu des transfusions sporadiques au cours d'une intervention chirurgicale et un épisode d'infection. Il a subi une splénectomie pour splénomégalie dans l'enfance et avait été maintenu avec un traitement par hydroxyurée, un taux d'hémoglobine stable entre 7 et 8 g / dl. Le patient s'est présenté à son médecin avec une douleur de l'hypocondre droit persistante depuis deux mois. Son imagerie initiale (échographie et scanner) a montré des images hépatiques qui ont été interprétées initialement par le radiologue comme des pseudotumeurs hématopoïétiques extra-médullaires. Le bilan hépatique était normal.

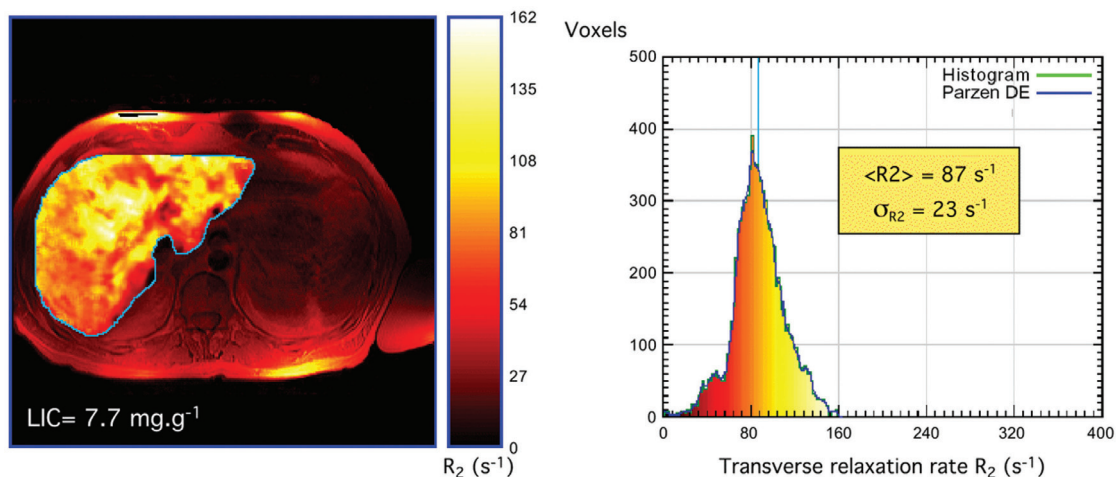
Son taux de ferritine était de 1100 ng/ml et sa concentration hépatique en fer mesurée par imagerie par résonance magnétique était de 14,3 mg Fe/g de poids sec. Une biopsie sous scanner a été recommandée et a mis en évidence des lésions pouvant être compatible avec un carcinome hépatocellulaire multifocal. Les sérologies et PCR VHB et VBC étaient négatifs. Un traitement palliatif a été décidé. Il a développé un syndrome hépato-rénal et a rapidement succombé à sa maladie.

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVE

Bien que l'hépatite virale soit principalement une préoccupation dans le sous-groupe de patients NTD T qui a finalement besoin de transfusion sanguine (voir chapitre 2), la surcharge en fer primaire chez les patients NTD T conduit à une surcharge en fer préférentiellement portale et hépatocytaire et une concentration hépatique en fer considérablement élevée (voir le chapitre 5). Les données de patients atteints d'hémochromatose héréditaire et d'autres états pathologiques acquis hépatiques continuent de confirmer le rôle de dépôts de fer hépatocellulaire chronique dans la genèse de la fibrose hépatique et de la cirrhose [1]. Une exposition hépatique en fer plus longue est associée à un risque plus élevé de fibrose significative [2], tandis que la cirrhose hépatique peut se développer en une décennie chez les patients gravement surchargés en fer [3]. Des études sur les atteintes hépatiques chez les patients atteints de NTD T restent rares. Des bilans hépatiques anormaux (alanine transaminase > 50 UI/l) sont observés lors de surcharge en fer et chez les patients âgés NTD T [4-5]. Une récente étude longitudinale d'une cohorte de 42 adultes β -thalassémiques intermédiaires jamais transfusés suivis pendant quatre ans (âge médian 38 ans) a évalué l'association entre les changements de niveau de ferritine sérique et les valeurs de l'élastométrie impulsionnelle [6]. L'élastométrie a été récemment mise au point, cette technique non invasive et rapide est conçue pour prédire la fibrose hépatique en utilisant une onde mécanique produite par vibration. La mesure de la vitesse de propagation de l'onde à travers le parenchyme hépatique fournit une estimation de l'élasticité du foie, qui est un marqueur de substitution de la fibrose hépatique. En comparaison avec la biopsie hépatique, l'élastométrie impulsionnelle montre une sensibilité et une spécificité satisfaisantes pour identifier la fibrose chez les patients

atteints d'une maladie chronique du foie, y compris chez les β -thalassémiques, et a une bonne reproductibilité inter-opérateur et intra-opérateur [7]. Une augmentation significative a été observée au niveau du taux de ferritine sérique (81,2 ng/ml / an) et les valeurs de l'élastographie transitoire chez les patients non-chélatés ($n = 28$) (+0,3 kPa/an), avec aggravation chez deux patients de leur stade de fibrose. Les patients chélatés ($n = 14$) avaient une diminution significative entre les deux mesures [-42,0 ng/ml] / an et -0,9 kPa/an, respectivement), avec deux patients améliorant leur stade de fibrose. Il y avait une forte corrélation entre le taux de variation du niveau ferritinémie et le taux de variation de la valeur de l'élastométrie impulsionnelle (R_2 : 0,836, $p < 0,001$); notée dans les deux groupes de patients chélatés et non-chélatés [6]. Un autre étude récente avec un suivi de 10 ans a confirmé une association entre les niveaux de ferritine sérique élevé (≥ 800 ng/ml) et les atteintes hépatiques chez les patients β -thalassémiques intermédiaires non-chélatés [8]

Les effets prolifératifs et mutagènes du fer en excès sont établis, et convergent vers une susceptibilité accrue à l'hépatocarcinome, même en l'absence de cirrhose hépatique pré-existante [1, 9-11]. La surcharge en fer produit des radicaux libres de l'oxygène. Le stress oxydatif peut à son tour donner naissance à des clones néoplasiques du fait d'altérations génétiques ou épigénétiques. La surcharge en fer peut également supprimer l'action tumoricide des macrophages et l'altération des activités de cytokines. Un traitement chélateur du fer peut, cependant, exercer des effets protecteurs sur des molécules de contrôle du cycle cellulaire et sur le facteur NF κ B et avoir un effet protecteur contre les radicaux libres de l'oxygène et sur l'expression de proto-oncogènes [12-13]. Plusieurs cas de carcinomes hépatocellulaires chez des patients NTD (principalement β -thalassémiques intermédiaires) ont été décrits. Un total de 22 patients β -thalassémiques intermédiaires ayant développé un carcinome hépatocellulaire a été rapporté dans la littérature, dont 6 ont développé une tumeur maligne en l'absence d'hépatite virale ou de cirrhose tout en ayant des taux de surcharges en fer considérablement élevés [14-18].



RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Les patients NTD ≥ 10 ans doivent avoir une surveillance du bilan hépatique comme suit:
 - > Bilan hépatique: tous les 3 mois pour tous les patients
 - > Echographie hépatique: annuelle chez les patients avec une concentration en fer hépatique ≥ 5 mg Fe/g de poids sec ou ferritine sérique ≥ 800 ng/ml
 - > Alpha-fœto protéine: annuelle chez les patients cirrhotiques ou patients > 40 ans
 - > L'élastométrie impulsionnelle peut être réalisée si elle est disponible, annuellement chez les patients avec une concentration en fer hépatique ≥ 5 mg Fe/g de poids sec ou une ferritine sérique ≥ 800 ng/ml
- Les patients NTD ayant des preuves d'atteintes hépatiques doivent être adressés à un hépatologue pour le suivi et la prise en charge ultérieure
- Les patients NTD doivent être surveillés étroitement et la surcharge martiale doit être prise en charge de manière adéquate (voir Chapitre 5)
- La vaccination anti-hépatite B avant l'initiation d'un programme transfusionnel, avec surveillance régulière des Anti corps anti HbS, est recommandée
- La vaccination anti hépatite A est recommandée
- Les patients recevant des transfusions sanguines doivent avoir une surveillance sérologique annuelle pour l'hépatite B et l'hépatite C. Chez les patients présentant des tests sérologiques positifs de l'hépatite B et/ou C, des tests de confirmation avec PCR doit être faits.
- Chez les patients ayant une hépatite B et/ou C confirmée par la PCR, la prise en charge doit suivre les recommandations des patients β -thalassémiques majeurs transfuso-dépendants. Un hépatologue doit être consulté pour se prononcer sur les indications de traitement, le choix des médicaments, le dosage et la surveillance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fargion S, Valenti L, Fracanzani AL. Beyond hereditary hemochromatosis: new insights into the relationship between iron overload and chronic liver diseases. *Dig Liver Dis* 2011;43(2):89-95.
2. Olynyk JK, St Pierre TG, Britton RS, Brunt EM, Bacon BR. Duration of hepatic iron exposure increases the risk of significant fibrosis in hereditary hemochromatosis: a new role for magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2005;100(4):837-841.
3. Olivieri NF. Progression of iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(1 Suppl 1):57-62.
4. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-1892.
5. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhoul K, Saned MS, Graziadei G, Cappellini MD. Age-related complications in treatment-naïve patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010;150(4):486-489.
6. Musallam KM, Motta I, Salvatori M, Fraquelli M, Marcon A, Taher AT, Cappellini MD. 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(3-4):136-139.
7. Fraquelli M, Cassinerio E, Roghi A, Rigamonti C, Casazza G, Colombo M, Massironi S, Conte D, Cappellini MD. Transient elastography in the assessment of liver fibrosis in adult thalassemia patients. *Am J Hematol* 2010;85(8):564-568.
8. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Karimi M, El-Beshlawy A, Taher AT. Serum ferritin levels and morbidity in β -thalassemia intermedia: a 10-year cohort study [abstract]. *Blood* 2012;120(21):1021.
9. Moyo VM, Makunike R, Gangaidzo IT, Gordeuk VR, McLaren CE, Khumalo H, Saungweme T, Rouault T, Kiire CF. African iron overload and hepatocellular carcinoma (HA-7-0-080). *Eur J Haematol* 1998;60(1):28-34.
10. Turlin B, Juguët F, Moirand R, Le Quilleuc D, Loreal O, Campion JP, Launois B, Ramee MP, Brissot P, Deugnier Y. Increased liver iron stores in patients with hepatocellular carcinoma developed on a noncirrhotic liver. *Hepatology* 1995;22(2):446-450.
11. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S79-86.
12. Poggi M, Sorrentino F, Pascucci C, Monti S, Lauri C, Bisogni V, Toscano V, Cianciulli P. Malignancies in beta-thalassemia patients: first description of two cases of thyroid cancer and review of the literature. *Hemoglobin* 2011;35(4):439-446.
13. Huang X. Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutat Res* 2003;533(1-2):153-171.
14. Borgna-Pignatti C, Vergine G, Lombardo T, Cappellini MD, Cianciulli P, Maggio A, Renda D, Lai ME, Mandas A, Forni G, Piga A, Bisconte MG. Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *Br J Haematol* 2004;124(1):114-117.
15. Mancuso A, Sciarrino E, Renda MC, Maggio A. A prospective study of hepatocellular carcinoma incidence in thalassemia. *Hemoglobin* 2006;30(1):119-124.
16. Restivo Pantalone G, Renda D, Valenza F, D'Amato F, Vitrano A, Cassara F, Rigano P, Di Salvo V, Giangreco A, Bevacqua E, Maggio A. Hepatocellular carcinoma in patients with thalassaemia syndromes: clinical characteristics and outcome in a long term single centre experience. *Br J Haematol* 2010;150(2):245-247.
17. Maakaron JE, Cappellini MD, Graziadei G, Ayache JB, Taher AT. Hepatocellular carcinoma in hepatitis-negative patients with thalassemia intermedia: a closer look at the role of siderosis. *Ann Hepatol* 2013;12(1):142-146.
18. Maakaron JE, Musallam KM, Ayache JB, Jabbour M, Tawil AN, Taher AT. A liver mass in an iron-overloaded thalassaemia intermedia patient. *Br J Haematol* 2013;161(1):1.



CHAPITRE 09

PATHOLOGIE ENDOCRINE ET OSSEUSE

CAS CLINIQUE

Une femme de 35 ans suivie pour une β /E-thalassémie consulte son médecin traitant des symptômes de fatigue, un syndrome dépressif et une prise de poids modérée. Les antécédents médicaux de la patiente incluent splénectomie à l'âge de 6 ans. L'examen physique a montré une fréquence cardiaque de 58 battements par minute, une peau sèche et rugueuse et un œdème palpébral bilatéral. La biologie a montré : un taux d'hémoglobine totale de 7,4 g/dl , un taux de ferritine sérique de 1300 g / dl , une thyroxine sérique de (FT4) 6,44 pmol / l (normale : 9,00 à 23,12 pmol / l) , et un taux de TSH de 40 mUI / l (normale : 0,35 à 6,20 mUI / l). Un traitement par lévothyroxine est débuté à la dose de 100 mg par jour et les symptômes de la patiente s'améliorent. Six semaines plus tard le taux d'hormone stimulant la TSH est normal (5 mUI / l). La dose a été maintenue. Les dosages seront répétés chaque année ou si les symptômes réapparaissent. Elle a également été renvoyée à son spécialiste de la thalassémie pour la gestion de la surcharge en fer.

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVE

Un retard de croissance et des déformations du squelette attribués à l'érythropoïèse inefficace, l'expansion médullaire et l'anémie peuvent être rencontrés chez les enfants avec NTDT. Cependant, ceux-ci sont moins fréquemment rencontrés par rapport aux patients avec des formes plus sévères de thalassémie (β - thalassémie majeure et formes graves de β - thalassémie avec hémoglobine E) [1-4] et peuvent être facilement pris en charge par un programme transfusionnel démarré dans l'enfance (voir Chapitre 2). Néanmoins, les patients NTDT demeurent à risque de morbidité endocrinienne et de pathologie osseuse.

Une association entre la surcharge de fer et la toxicité endocrinienne a été établie à partir d'études biologiques, cliniques et radiologiques chez les patients souffrant de β - thalassémie[5-7]. Bien que la prévalence de l'endocrinopathie chez les patients NTDT est relativement plus faible que chez les patients β - thalassémique majeur régulièrement transfusés ; les taux de prévalence rapportés de diabète, d'hypothyroïdie, d'hypoparathyroïdie, d'hypogonadisme et d'insuffisance surrénale restent considérablement élevés, surtout quand les patients avancent en âge (Vip Viprakasit , données non publiées) [1, 8-9]. Chez les patients β -thalassémiques intermédiaires, des associations entre la concentration élevée en fer hépatique ou taux de ferritine sérique et le risque de diabète, d'hypothyroïdie, d'hypoparathyroïdie et d'hypogonadisme ont été rapportés [8, 10-13]. Des études d'observationnelles ont également montré que le contrôle de la surcharge martiale par un traitement chélateur permettait de réduire l'incidence de ces morbidités [8]. La possibilité que d'autres mécanismes physiopathologiques puissent être impliqués dans le développement de endocrinopathies chez les patients NTDT ne peut pas être écarté, en particulier parce que la splénectomie, l'érythropoïèse inefficace sévère et un faible taux d'hémoglobine fœtale ont été associés à la mala-

die endocrinienne chez les patients NTDT [8, 14-15]. Une diminution de l'incidence des endocrinopathies a également été observée chez les patients recevant un traitement de l'hydroxyurée [8].

Comme pour les patients atteints de β -thalassémie majeure [16], la physiopathologie de la diminution de la densité minérale osseuse (ostéopénie et de l'ostéoporose) chez les patients atteints NTDT est probablement multifactorielle. L'érythropoïèse inefficace et l'expansion médullaire sont directement impliqués dans la physiopathologie de l'ostéoporose [14, 17]. En outre, les déséquilibres nutritionnels ou les modifications hormonales dues à d'autres endocrinopathies, comme décrit ci-dessus, peuvent participer au développement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose chez les patients NTDT [16]. Il existe aussi des preuves biologiques que le fer puisse conduire à des altérations dans le métabolisme osseux. Il existe des preuves de réduction la formation osseuse du fait de la toxicité du fer directe sur les ostéoblastes. Le dépôt de fer dans l'os altère la maturation ostéoïde et inhibe localement la minéralisation, ce qui entraîne une ostéomalacie focale. Les dépôts de fer apparaissent le long des zones de minéralisation et des surfaces ostéoïdes, tandis que les soudures focales ostéoïdes épaissies sont retrouvées avec les dépôts de fer focalisés. L'incorporation de fer dans des cristaux d'hydroxyapatite de calcium affecte également la croissance des cristaux d'hydroxyapatite et réduit la résistance mécanique de l'unité osseuse [16, 18-22]. Cliniquement, l'ostéoporose est commune entre la β -thalassémie intermédiaire [8] et la β /E-thalassémie (Vip Viprakasit, données non publiées); en particulier à mesure que les patients avancent en âge [8-9]. Le sexe féminin, la surcharge en fer, la splénectomie et un faible taux d'hémoglobine fœtale ont été associés à une augmentation du taux de l'ostéoporose chez les patients β -thalassémiques intermédiaires [8, 10-12, 15]. Bien que peu d'études aient évalué les conséquences de l'ostéoporose chez les patients NTDT, elle est souvent associée à des douleurs osseuses, des déformations vertébrales et du squelette et des fractures comme chez les patients souffrant de β -thalassémie majeure [16, 23-24]. Il n'y a pas d'études sur le rôle de la prévention ou la gestion de l'ostéoporose chez les patients NTDT. Une supplémentation en vitamine D et en calcium sont souvent prescrites aux patients atteints de NTDT, nécessitant une surveillance attentive de la fonction rénale [25-26].

Bien que l'efficacité et l'innocuité des bisphosphonates ait été prouvée chez les patients β -thalassémique majeur, les données sur les patients avec NTDT sont limitées [27].

Une baisse de l'incidence d'ostéoporose a été observée chez les patients β -thalassémique intermédiaire recevant une chélation du fer et de l'hydroxyurée [8].



RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Les patients NTD de plus de 10 ans devraient bénéficier des évaluations de routine suivante:
 - > Retard de croissance
 - Mesure de la taille debout et assis tous les 6 mois
 - Mesure de l'âge osseux
 - En cas de cassure de la courbe de croissance (5%), de réduction de la vitesse de croissance ou de retard d'âge osseux : dosage de l'hormone de croissance, de l'insulin-like growth factor (IGF)-1, de l'IGF-BP3, recherche d'une toxicité de la deferoxamine, recherche de perturbations hormonales ou nutritionnelles
 - > Hypogonadisme
 - Stade de Tanner : tous les ans
 - Retard pubertaire : 13 ans pour les filles, 14 ans pour les garçons
 - Hypogonadisme : absence de développement testiculaire chez les garçons et mammaires chez les filles à 16 ans
 - En cas d'évidence de retard pubertaire : dosage de la gonadotropin-releasing hormone, de l'hormone lutéinisante, de la follicule-stimulating hormone, de la testostérone, de l'œstradiol, échographie pelvienne, recherche d'une carence en Zinc, d'une retard de croissance, d'une hypothyroïdie
 - Adultes : évaluation en routine d'une infertilité, hypogonadisme secondaire, impuissance
 - > Hypothyroïdie:
 - Dosage de la thyroxine libre (FT4) et de la TSH tous les ans
 - > Hypoparathyroïdie
 - Calcium, phosphate, vitamine D tous les ans
 - Hormone parathyroïdienne si besoin
 - > Diabète
 - Glycémie à jeun tous les ans
 - Test de charge glucidique orale si besoin
 - > Insuffisance surrénale
 - Test de stimulation de l'axe adrénocorticotrope tous les ans
 - > Ostéoporoses
 - Densité minérale osseuse rachis, radius, ulna tous les ans
 - Recherche d'autres anomalies hormonales ou nutritionnelles
 - Imagerie du rachis en cas de douleurs ou d'anomalie neurologiques
- Prévention conventionnelle de l'ostéoporose (comportement, vitamines, suppléments) chez les patients avec NTD selon les recommandations des patients β -thalassemiques majeurs dépendant de la transfusion
- Evaluation précautionneuse du rapport bénéfice risque d'un maintien de la transfusion (voir Chapitre 2) et de la chélation du fer (voir Chapitre 5) chez les patients NTD.

- Les patients atteints de pathologies endocriniennes établies ou d'ostéoporose devraient être référés à un endocrinologue pédiatrique ou adulte pour une prise en charge selon les recommandations locales ou internationales ou selon celles pour les patients β -thalassémiques transfusés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013.
2. Olivieri NF, Muraca GM, O'Donnell A, Premawardhena A, Fisher C, Weatherall DJ. Studies in haemoglobin E beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2008;141(3):388-397.
3. Lal A, Goldrich ML, Haines DA, Azimi M, Singer ST, Vichinsky EP. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. *N Engl J Med* 2011;364(8):710-718.
4. Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, Kumkhaek C, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, Chuncharunee S, Chantrakoon N, Boonmongkol P, Winichagoon P, Fucharoen S. A scoring system for the classification of beta-thalassaemia/Hb E disease severity. *Am J Hematol* 2008;83(6):482-484.
5. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:443-450.
6. Belhouli KM, Bakir ML, Saned MS, Kadhim AM, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with beta thalassaemia major. *Ann Hematol* 2012;91(7):1107-1114.
7. Taher AT, Musallam KM, Inati A. Iron overload: consequences, assessment, and monitoring. *Hemoglobin* 2009;33 Suppl 1:S46-57.
8. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhouli K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassaemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-1892.
9. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhouli K, Saned MS, Graziadei G, Cappellini MD. Age-related complications in treatment-naïve patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010;150(4):486-489.
10. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Karimi M, El-Beshlawy A, Taher AT. Serum ferritin levels and morbidity in β -thalassaemia intermedia: a 10-year cohort study [abstract]. *Blood* 2012;120(21):1021.
11. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Motta I, Graziadei G, Tamim H, Taher AT. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassaemia intermedia. *Haematologica* 2011;96(11):1605-1612.
12. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Evaluation of the 5mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with beta-thalassaemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2013.
13. Kurtoglu AU, Kurtoglu E, Temizkan AK. Effect of iron overload on endocrinopathies in patients with beta-thalassaemia major and intermedia. *Endokrynol Pol* 2012;63(4):260-263.
14. Musallam KM, Taher AT, Duca L, Cesaretti C, Halawi R, Cappellini MD. Levels of growth differentiation factor-15 are high and correlate with clinical severity in transfusion-independent patients with beta thalassaemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2011;47(4):232-234.
15. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD, Duca L, Nathan DG, Taher AT. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with beta-thalassaemia intermedia. *Blood* 2012;119(2):364-367.
16. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with beta thalassaemia major. *Bone* 2011;48(3):425-432.
17. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassaemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S12-15.
18. Domrongkitchaiporn S, Sirikulchayanonta V, Angchaisuksiri P, Stitchantrakul W, Kanokkantapong C, Rajatanavin R. Abnormalities in bone mineral density and bone histology in thalassaemia. *J Bone Miner Res* 2003;18(9):1682-1688.

19. Mahachoklertwattana P, Sirikulchayanonta V, Chuansumrit A, Karnsombat P, Choubtum L, Sriphrapadang A, Domrongkitchaiporn S, Sirisriro R, Rajatanavin R. Bone histomorphometry in children and adolescents with beta-thalassemia disease: iron-associated focal osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3966-3972.
20. Li GF, Pan YZ, Sirois P, Li K, Xu YJ. Iron homeostasis in osteoporosis and its clinical implications. *Osteoporos Int* 2012;23(10):2403-2408.
21. Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, Kim EH, Lee SH, Kim HK, Choe JW, Koh JM, Kim GS. Iron overload accelerates bone loss in healthy postmenopausal women and middle-aged men: a 3-year retrospective longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2012;27(11):2279-2290.
22. Mitchell F. Bone: high body iron stores lead to bone loss. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(9):506.
23. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Vichinsky E, Olivieri N, Kwiatkowski J, Cohen A, Neufeld E, Giardina PJ. Prevalence of fractures among the Thalassemia syndromes in North America. *Bone* 2006;38(4):571-575.
24. Trachtenberg F, Foote D, Martin M, Carson S, Coates T, Beams O, Vega O, Merelles-Pulcini M, Giardina PJ, Kleiner DA, Kwiatkowski J, Thompson AA, Neufeld EJ, Schilling L, Thayalasuthan V, Pakbaz Z, Yamashita R. Pain as an emergent issue in thalassemia. *Am J Hematol* 2010;85(5):367-370.
25. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2007;138(3):291-304.
26. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2011;152(5):512-523.
27. Voskaridou E, Christoulas D, Antoniadou L, Terpos E. Continuous increase in erythropoietic activity despite the improvement in bone mineral density by zoledronic acid in patients with thalassemia intermedia-induced osteoporosis. *Acta Haematol* 2008;119(1):40-44.



CHAPITRE 10

LA GROSSESSE

CAS CLINIQUE

A 29 ans, une femme à 24SA se présente pour une visite de contrôle chez son obstétricien. Elle a été diagnostiquée β -thalassémique intermédiaire à l'âge de 5 ans (IVSI-6 / IVSI-6) devant une anémie (taux d'hémoglobine totale de 9,5 g/dl) associée à une splénomégalie. Elle a eu une évolution non compliquée de sa maladie depuis le diagnostic et ne reçoit aucun traitement. Sur ses analyses de laboratoire de routine, elle avait un taux d'hémoglobine total de 8 g/dl. La patiente a ainsi débuté des transfusions sanguines pour élever le niveau total d'hémoglobine > 10 g/dl. Elle a développé une allo-immunisation et une aggravation de son anémie. Elle a subi une césarienne à 31 SA devant un retard de croissance intra-utérin et un monitoring fœtal inquiétant. Elle a subi ensuite une splénectomie en post-partum.

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVE

Bien que la puberté retardée puisse être fréquente chez les patients NTD, la fécondité est généralement préservée. Peu de séries de cas ont rapporté des résultats de la grossesse chez les femmes NTD (β -thalassémie intermédiaire) [1-3]. Toutes les grossesses rapportées étaient spontanées [1-3]. L'avortement, la prématurité, le retard de croissance intra-utérin (RCIU), la césarienne, les événements thromboemboliques et la splénectomie étaient généralement comparables à la population générale chez ces femmes [1-3].

La transfusion sanguine est une considération commune chez les femmes enceintes NTD en raison de l'intensification de l'anémie pendant la grossesse. L'anémie physiologique de la grossesse s'accroît chez les patients NTD, et la demande accrue en oxygène par le fœtus fait de la transfusion sanguine une option envisagée [2]. Les données de cohortes non-thalassémiques suggèrent que le maintien du taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl est optimal pour le développement du fœtus et éviter les RCIU, les morts fœtales intra-utérines (MFIU), ou les accouchements prématurés [4]. La plus grande série de grossesses β -thalassémiques intermédiaires (83 grossesses chez 44 femmes) notait que 22% des patientes avaient un RCIU malgré le respect de cette recommandation [1]. Cependant, une récente série randomisée italienne de β -thalassémiques avec des essais de régimes de transfusion aléatoires (de 1 seule à 1 par semaine, niveau moyen d'hémoglobine totale de 7,6 à 9,3 g/dl) dans 11 sur 17 grossesses, la plupart des bébés (sauf deux) avaient un poids correspondant à l'âge gestationnel [3]. Les transfusions étaient réalisées selon le taux d'hémoglobine totale, mais aussi sur l'état général et cardiaque de la mère et la croissance du fœtus [3]. La principale préoccupation, lors de la réalisation d'une transfusion sanguine pendant la grossesse, en particulier pour les patientes jamais ou rarement transfusées, est l'allo-immunisation. Ces patientes dével-

opent plus fréquemment une allo-immunisation dans les études disponibles et des effets indésirables (l'avortement, RCIU, insuffisance cardiaque, accouchement par césarienne) [1-3]. Les évènements thrombo-emboliques sont aussi un phénomène fréquent, surtout chez les femmes présentant des facteurs de risque prothrombotiques supplémentaires [1, 5]. Cependant, dans une série de patients splénectomisés ayant reçu de l'aspirine et de l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) en période périnatale, il n'a été noté aucun événement thrombotique [3]. La splénomégalie peut interférer avec l'élargissement de l'utérus et peut être compliquée d'hypersplénisme. Cela peut nécessiter une splénectomie pendant la grossesse ou en post-partum [1-2].



RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Les patientes NTD (NTDT) qui ont un désir de grossesse doivent avoir une consultation en conseil génétique pour évaluer le risque d'avoir un enfant atteint et déterminer si un dépistage prénatal peut être réalisé.
- La grossesse chez les patients NTD doit être considérée comme une grossesse à haut risque, et une collaboration étroite entre l'hématologue, obstétricien, cardiologue, et d'autres spécialistes concernés
- L'introduction de transfusions sanguines chez les femmes enceintes NTD dépend de plusieurs éléments:
 - > Taux d'hémoglobine totale
 - > Etat général et cardiaque de la patiente
 - > Croissance foetale
- Les femmes enceintes NTD qui étaient auparavant peu ou pas transfusées, doivent être considérées comme à risque élevé d'allo-immunisation si les transfusions sanguines doivent être administrées pendant la grossesse. Si la transfusion sanguine est jugée nécessaire, le phénotype étendu et le dépistage des RAI (recherche des agglutinines irrégulières) doivent être effectués avant d'administrer une transfusion sanguine. Des culots globulaires multiphénotypés doivent être fournis (voir le chapitre 2).
- La splénectomie doit être envisagée pendant la grossesse ou en post-partum chez les patientes ayant une splénomégalie compliquée ou un hypersplénisme.
- Les femmes enceintes NTD doivent recevoir un traitement anticoagulant à dose prophylactique (HBPM) dans le péripartum. Un traitement anticoagulant (HBPM) tout au long de la grossesse chez les patientes ayant des antécédents de fausses couches spontanées à répétition ou qui sont à risque accru d'événements thromboemboliques (voir chapitre 6) peut être discuté. La prescription d'aspirine doit être envisagée pour les patientes splénectomisées.
- Les principes de surveillance et de prise en charge suivants doivent également être pris en considération:
 - > Pré-conceptionnel
 - Surveillance de la surcharge en fer et prise en charge adéquate de celle-ci (voir Chapitre 5)
 - Surveillance cardiologique à adapter en fonction des résultats (échocardiographie, test d'effort, électrocardiogramme (ECG), Holter-ECG)
 - Surveillances endocrinologique (voir Chapitre 9), osseuse (voir Chapitre 9), et hépatique

(voir Chapitre 8) avec adaptation en fonction des résultats

- Surveillance du statut sérologique (hépatite B et C, HIV, rubéole) et réalisation des vaccinations appropriées (hépatite B, Pneumocoque, grippe saisonnière)
- Surveillance des RAI
- Initiation d'un traitement par folates
- Pendant la grossesse
 - Surveillance cardiaque, hépatique et thyroïdienne
 - Surveillance répétée échographique pour contrôler la croissance foetale
 - Dépistage du diabète gestationnel (16 et 28 SA)
 - Arrêt: des chélateurs en fer (la déféroxamine peut être utilisé si besoin au deuxième et troisième trimestre, pas d'autres chélateurs ne sont conseillés pour le moment), du traitement hormonal substitutif, de l'hydroxyurée, des bisphosphonates (6 mois avant), interféron/ribavirine, warfarine (à remplacer par de l'héparine), hypoglycémiant oraux (à remplacer par de l'insuline)
 - Peuvent-êtré pris: calcium, vitamine D, penicilline chez les patients splénectomisés
- Lors de l'accouchement
 - Voie basse versus césarienne: le choix dépend du bassin et des antécédents cardiologiques
 - Anesthésie péridurale en cas de césarienne
- Post-partum
 - Reprendre la chélation martiale (le déféroxamine peut être repris après l'allaitement)
 - Reprendre calcium et vitamin D
 - Reprendre les biphosphonates (après l'allaitement)
 - Reprendre le traitement hormonal substitutif (après l'allaitement)
 - Eviter l'allaitement si patiente VIH, VHB ou VHC positive(s)
 - Discuter la contraception
- Chez les patients NTDT avec un hypogonadisme, l'ovulation ou la spermatogenèse peut nécessiter d'être induite dans un centre de PMA expérimenté (procréation médicalement assistée)

BIBLIOGRAPHIE

1. Nassar AH, Naja M, Cesaretti C, Eprassi B, Cappellini MD, Taher A. Pregnancy outcome in patients with beta-thalassemia intermedia at two tertiary care centers, in Beirut and Milan. *Haematologica* 2008;93(10):1586-1587.
2. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Koussa S, Inati A, Taher AT. Pregnancy in patients with beta-thalassemia intermedia: outcome of mothers and newborns. *Am J Hematol* 2006;81(7):499-502.
3. Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, Galanello R. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica* 2010;95(3):376-381.
4. Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122(2):182-186.
5. Nassar AH, Usta IM, Taher AM. Beta-thalassemia intermedia and pregnancy: should we anticoagulate? *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1413-1414.



CHAPITRE 11

HEMATOPOIESE EXTRA-MEDULLAIRE

CAS CLINIQUE

Un homme de 25 ans, connu pour avoir une B/E-thalassémie (phénotype intermédiaire) jamais transfusé, se présente aux urgences avec une incapacité à la marche depuis 3 jours. Ses symptômes ont commencé 3 semaines avant, avec une légère faiblesse qui s'est progressivement aggravée. Il a présenté alors une altération de l'état général importante l'obligeant à rester alité. Il a ressenti concomitamment à l'apparition de l'asthénie, une douleur basi-thoracique à type de brûlure et une gêne respiratoire. Il a également signalé une douleur (4/10), non irradiante, et constante dans le temps. Cette douleur n'était pas soulagée par la prise de paracétamol. Il ressentait également des sensations de picotement des membres inférieurs avec aggravation progressive. Il se plaignait également de difficulté à la miction (difficulté à initier le jet) au cours des 3 derniers jours. Il a eu 3 épisodes d'incontinence fécale dans les 2 derniers jours. Il n'a pas présenté de fièvre, de frissons, de nausée ou de vomissement. Il n'avait pas d'antécédent de discopathie, de douleur dorsale antérieure ou de limitation des amplitudes articulaires dorsales. Il n'avait pas d'antécédent familiaux de pathologie neurologique. Son examen neurologique était compatible avec une paraplégie spastique. Sa force musculaire était de 3/5 au niveau de la jambe droite et 2/5 à la jambe gauche. Il présentait une hypoesthésie au dessous du niveau de D10 et des réflexes ostéo-tendineux vifs. Le patient a reçu de la dexaméthasone du fait la symptomatologie en rapport avec une compression médullaire et a eu une imagerie par résonance magnétique (IRM) du rachis cervico-dorso lombaire et médullaire en urgence. L'IRM a révélé une masse épidurale postérieure avec compression médullaire s'étendant de D4 à D8. La radiothérapie a été débutée en association à la transfusion sanguine. L'IRM de contrôle à J30 a montré une résolution de la masse et le patient ne présentait pas de séquelle neurologique.

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVE

PHYSIO-PATHOLOGIE ET PRESENTATION CLINIQUE

L'expansion érythroïde dans la moelle osseuse dans les NTDT pendant l'érythropoïèse inefficace est non seulement associée à l'ostéoporose et des déformations osseuses, mais est également associée à un phénomène compensatoire physiologique, le homing et la prolifération de pré-curseurs érythroïdes dans la rate et le foie. Ce phénomène est appelé hématopoïèse extramédullaire et conduit à une hépatosplénomégalie [1-2].

L'érythropoïèse inefficace chez les patients NTDT induit également l'expansion du tissu hématopoïétique (hématopoïèse extramédullaire) dans des territoires autres que le foie et la rate, la plupart du temps sous la forme de masses appelées pseudotumeurs hématopoïétiques extramédullaires. La prévalence de pseudotumeurs hématopoïétiques extramédullaires est consid-

éritablement plus élevée chez les NTD (~ 20%) par rapport aux patients β -thalassémiques majeurs transfusés régulièrement (<1%) [3-5], et est principalement rapportée dans les β -thalassémies intermédiaires et les patients β /E-thalassémiques avec quelques cas rapportés d'hémoglobinoïde H [6]. La prévalence est plus élevée chez les patients âgés [7], ainsi que ceux qui ont une érythropoïèse inefficace plus sévère [8], et de faibles niveaux d'hémoglobine fœtale [9]. Presque tous les sites du corps peuvent être impliqués, y compris les ganglions lymphatiques, le thymus, le cœur, les seins, la prostate, les ligaments larges, les reins, les glandes surrénales, la plèvre, le tissu rétropéritonéal, la peau, les nerfs périphériques et crâniens, le cerveau, et le canal rachidien [10-15]. Ces sites sont censés prendre en charge l'hématopoïèse active chez le fœtus durant la gestation. Cette voie s'arrête normalement à la naissance, mais les tissus conjonctifs vasculaires hématopoïétiques extramédullaires conservent la capacité de produire des globules rouges dans des conditions d'érythropoïèse inefficace au long cours [10].

Parmi les différentes régions du corps pouvant être touchées, la région paraspinale reçoit une attention particulière en raison des conséquences cliniques possibles débilitantes secondaires à la compression de l'élément neuronal [10]. L'origine du tissu hématopoïétique épidual est encore controversée. Il a été émis l'hypothèse, que ce tissu pourrait s'étendre à travers l'os trabéculaire du corps vertébral avec un engagement périphérique vertébral, ou il pourrait s'étendre à travers les trabécules amincies au niveau des extrémités proximales des côtes [16-17]. D'autres ont proposé que quelques cellules hématopoïétiques embryologiques resteraient dans l'espace épidual, et qui seraient stimulées au long cours lors d'anémie chronique. Le développement du tissu hématopoïétique à partir des branches des veines intercostales a également été suggéré [18], tandis que d'autres attribuent encore ces tuméfactions à des phénomènes emboliques [19-20]. Au début de son évolution, le site extramédullaire paravertébral hématopoïétique révèle des cellules immatures et matures, principalement de la lignée érythrocytaire et myéloïde avec des sinusoides dilatés contenant les précurseurs des globules rouges. Ces foyers peuvent devenir inactifs et peuvent être remplacés par du tissu adipeux, de la fibrose ou des dépôts de fer massifs [16]. Il existe une certaine prédilection au développement de tissu hématopoïétique dans la moelle épinière. La région thoracique et, dans une moindre mesure, la région lombaire, sont les sites les plus couramment impliqués. La raison de cette prédilection est incertaine, mais parce que l'espace méningé et le canal rachidien sont étroits dans la région thoracique, qui a également une mobilité limitée [21-22], une petite masse de tissu hématopoïétique intraspinal peut provoquer une compression médullaire à ce niveau. Ceci est en contraste avec d'autres régions de la moelle dans laquelle ces tissus doivent atteindre de plus grande taille pour exercer suffisamment de pression sur la moelle épinière et causer des symptômes [23].

Une localisation paraspinale du tissu hématopoïétique se produit dans 11 à 15% des cas de pseudotumeurs hématopoïétiques extramédullaires [24-25], et un grand nombre de cas ont été rapportés dans la littérature comme revu récemment [10]. Les pseudotumeurs hématopoïétiques extramédullaires paravertébrales peuvent causer une variété de symptômes neurologiques dus à la compression médullaire. Cependant, on estime que plus de 80% des cas peuvent demeurer asymptomatiques et les lésions sont habituellement découvertes fortuitement lors

d'examens radiologiques [22, 26-27]. Le développement des symptômes neurologiques dépend de la chronicité de la maladie avec des symptômes neurologiques fréquemment rapportés au cours des troisième et quatrième décennies de la vie [28]. De rares cas ont été décrits lors de la première décennie de la vie [19, 29-30]. Le ratio homme-femme est de 5 pour 1 [28]. Diverses présentations cliniques sont possibles, notamment: maux de dos, douleur des membres inférieurs, paresthésie, proprioception anormale, des réflexes tendineux exagérés ou vifs, un signe de Babinski, un signe de Lasègue, une paraparésie, une paraplégie, un clonus, une hypertonie spastique, des urgences mictionnelles, et une incontinence fécale. La taille et la localisation des lésions ainsi que le degré d'implication de la moelle épinière déterminent la gravité, l'acuité et la multiplicité des signes et des symptômes [10, 31].

DIAGNOSTIC DE L'ATTEINTE PARASPINALE

Le diagnostic précoce de pseudo-tumeurs hématopoïétiques extramédullaires paradorsales a une incidence sur la prise en charge et peut réduire l'incidence des lésions neurologiques irréversibles qui se produirait autrement avec une compression médullaire prolongée non diagnostiquée [10, 31]. L'anamnèse reste importante pour exclure les diagnostics différentiels des masses épidurales, y compris les métastases, un lymphome, le myélome multiple, des anomalies vasculaires, ou un abcès épidual [10, 31]. Dans le passé, le diagnostic de pseudo-tumeurs hématopoïétiques extramédullaires paradorsales chez les patients NTDT était soupçonné lors de la découverte d'anomalies osseuses typiques trouvées sur les radiographies thoraciques [32-34] ou était confirmé après l'ablation chirurgicale de la masse [63]. Les radiographies révèlent souvent des masses paradorsales bien délimitées et des anomalies osseuses associées à une anémie chronique tels qu'un élargissement médullaire, un amincissement cortical et une trabéculatation [35-36]. L'ostéolyse et les fractures pathologiques sont généralement absentes (Figure 11-1-A) [10]. Au début des années 1980, plusieurs rapports ont montré que la tomодensitométrie était la méthode d'imagerie diagnostique privilégiée (Figure 11-1-B) [10]. La scintigraphie osseuse ^{99m}Tc a également été utilisée pour diagnostiquer les pseudo-tumeurs hématopoïétiques extramédullaires paravertébrales [37], mais le diagnostic de l'atteinte de l'espace épidual peut être difficile en raison de la proximité de la moelle osseuse [38]. La myélographie est en baisse de popularité en raison de son caractère invasif, de la nécessité d'une ponction cisternale en cas de blocage complet empêchant le passage du produit de contraste radiographique [37, 39] et des rapports de détérioration neurologique dans les suites de cette procédure [20, 40].

Actuellement, l'IRM a finalement remplacé toutes ces méthodes et est considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic et le suivi des cas de compressions médullaires secondaires à des pseudo-tumeurs hématopoïétiques extramédullaires paravertébrales [10]. L'IRM peut montrer précisément des détails anatomiques, et montrer à la fois le site et l'étendue des masses dans le canal rachidien, tout en précisant la délimitation des tissus mous avec une sensibilité élevée. Les lésions extramédullaires hématopoïétiques actives ont une riche vascularisation alors que les lésions âgées inactives ont plus de dépôts de tissus adipeux et de fer [16, 38, 41]. Si le patient est

traité par des transfusions sanguines, la lésion peut diminuer en taille et il peut apparaître sur l'IRM des dépôts massifs de fer [41]. La dégénérescence graisseuse est très probablement liée au stress oxydatif conduisant à la peroxydation lipidique des membranes cellulaires et la production de radicaux libres d'oxygène. Ceci est probablement la raison pour laquelle, les foyers avec une teneur importante en graisse sont observés chez les patients NTD non-chélatés et non transfusés ayant des conditions de stress oxydatif par rapport aux patients β -thalassémiques majeurs transfusés et chélatés en fer [10]. Bien que des dépôts de fer et la dégénérescence graisseuse des foyers sont des processus d'inactivité, ils semblent ne jamais coexister, probablement à cause des différentes conditions de stress oxydatif [41]. Les lésions actives montrent une intensité de signal intermédiaire en T1 et T2 à l'IRM (Figure 11-1-C). Le rehaussement par le gadolinium est minime ou absent ce qui permet de le différencier d'autres lésions épidurales telles que des abcès ou des métastases [38, 42]. Les lésions inactives âgées présentent une forte intensité de signal en T1 et T2 en raison de l'infiltration graisseuse ou un hyposignal T1 et T2 en raison de dépôts de fer [43-44]. Le diagnostic différentiel est souvent très facile, lorsque la lésion est multifocale (paravertébrale et épidurale) ou bilatérale, en raison de dépôts de fer caractéristiques, du remplacement par du tissu adipeux, ou de la topographie caractéristique. Le seul diagnostic difficile est celui de la lésion active unilatérale solitaire. Les tumeurs mésoenchymateuses ou les tumeurs se développant à partir de tissus nerveux sont les diagnostics différentiels, mais l'histoire clinique d'anémie hémolytique congénitale aide habituellement à poser un diagnostic correct [41]. Bien que la biopsie reste le standard pour établir un diagnostic tissulaire, c'est une procédure invasive qui comporte un risque d'hémorragie catastrophique et est donc généralement non préconisée. Elle peut être indiquée chez les patients âgés ayant une forte probabilité de maladie maligne et pour les cas où le tableau clinique et radiologique est équivoque [10].

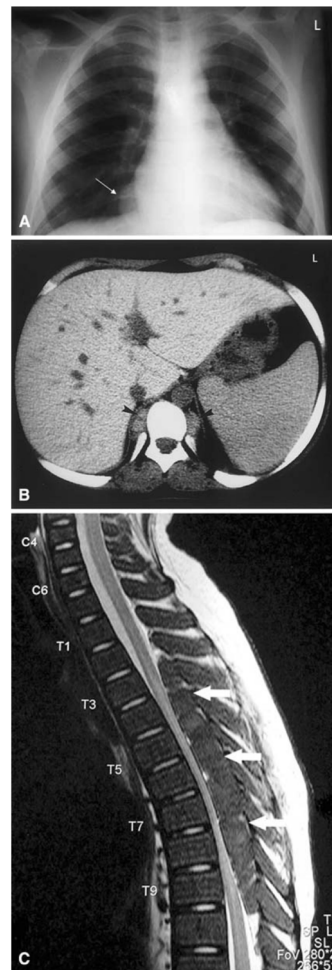


Figure 11-1: Images représentatives de pseudo-tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires paravertébrales. (A) La radiographie thoracique montrant un élargissement de l'arc costal antérieur compatible avec une hyperplasie médullaire. Une masse paraspinale est visible dans la zone inférieure droite (flèche blanche). (B) La tomographie axiale montre une lésion hématopoïétique extra-médullaire paraspinale inactive avec une densité accrue par rapport aux tissus mous en raison de dépôts de fer (têtes de flèches noires). (C) L'IRM du rachis cervical et thoracique. En séquence T2, la coupe sagittale montre une compression médullaire thoracique par une masse hématopoïétique extramédullaire périodurale intraspinale de Th2 à Th10 (flèches blanches). Reproduit avec la permission de la référence [10]

PRISE EN CHARGE

Des études observationnelles, des séries de cas et des « case reports » confirment que la transfusion et le traitement par l'hydroxyurée peuvent avoir un rôle dans la prévention et la gestion des pseudo-tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires [3, 10-12]. Un rôle bénéfique des inhibiteurs de JAK2 sur l'hématopoïèse extramédullaire splénique est suggéré par des études animales, mais une évaluation clinique est en cours [1, 45-48].

Mis à part les transfusions sanguines et l'hydroxyurée, les options thérapeutiques des pseudo-tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires paraspinales peuvent également comprendre la radiothérapie, la décompression chirurgicale, ou toute combinaison de ces modalités [10]. Le traitement dépend généralement de la gravité des symptômes, la taille de la masse, l'état clinique du patient et du traitement précédent. Comme l'hématopoïèse chez les patients NTDT est seulement un mécanisme de compensation de l'érythropoïèse inefficace et de l'anémie chronique, l'initiation des transfusions sanguines peut diminuer la stimulation de l'hématopoïèse extramédullaire; entraînant ainsi l'inactivité relative de ces tissus, et conduisant à la rétraction de la masse, la décompression de la moelle épinière, et une amélioration neurologique [10]. Les premiers résultats sont principalement une diminution du débit sanguin vers ces tissus, avant même que la réduction de la taille de la masse ne puisse être détectée [22, 49]. La transfusion sanguine (le plus souvent « l'hypertransfusion ») est couramment utilisée comme modalité de traitement principal. Certains auteurs ont rapporté des cas traités exclusivement par cette modalité comme premier choix ou dans les cas où la décompression chirurgicale ou la radiothérapie étaient contre-indiqués comme lors de grossesse ou d'anémie sévère [22, 49-54]. Le taux d'hémoglobine cible était habituellement > 10 g/dl [10]. La transfusion sanguine a même été considérée comme ayant une valeur diagnostique puisque seuls les cas de compression médullaire secondaires à une hématopoïèse extramédullaire, et aucune autre entité, ne peuvent répondre à la thérapie transfusionnelle [22]. Toutefois, plusieurs rapports ont également montré que l'amélioration pouvait être lente, insuffisante et seulement temporaire [19, 29, 35, 42, 55]. En complément, la transfusion sanguine peut empêcher la progression de la masse mais elle peut être incapable de diminuer la compression du cordon préexistante. Son rôle dans la gestion des patients présentant des symptômes d'apparition aiguë est donc limité [22, 54]. Ainsi, de nombreux médecins utilisent la transfusion sanguine seulement comme un complément à la chirurgie (préparation et/ou suites opératoires) pour corriger le taux d'hémoglobine en période pré-opératoire immédiate afin d'assurer une oxygénation optimale de la moelle épinière pendant la chirurgie [28, 38, 40, 50].

La radiothérapie à faible dose en monothérapie a été rapporté comme ayant d'excellents résultats avec jusqu'à 50% des patients ayant une amélioration neurologique observée dès 3 à 7 jours après le début du traitement [23, 35, 39, 56-57]. Le tissu hématopoïétique est extrêmement radiosensible et subit une involution après la radiothérapie [58]. Les posologies rapporté

dans la littérature vont de 900 à 3500 cGy [23, 28, 32, 39, 51]. Un risque élevé de récurrence de 19 à 37%, est le principal inconvénient de la radiothérapie [32, 39]. Ces récurrences, cependant, sont souvent sensibles à des doses supplémentaires. Les risques de radiotoxicité sur une moelle épinière déjà comprimée et lésée demeurent une préoccupation [35]. L'œdème tissulaire associé au rayonnement peut parfois entraîner une détérioration neurologique au cours de la phase initiale du traitement qui est minimisée par les fortes doses de corticothérapie concomitante [40]. L'effet immunosuppresseur de la radiothérapie est habituellement contrôlée avec de fréquentes numérations globulaires pour rechercher une éventuelle pancytopenie d'origine iatrogène [24, 32, 53]. Chez les patients qui ont besoin d'une réponse thérapeutique rapide en raison de symptômes neurologiques graves, la radiothérapie est généralement considérée comme le traitement de référence. En plus de cette indication, la radiothérapie est couramment employée comme un traitement adjuvant post-opératoire de la laminectomie pour réduire la probabilité de récurrence [23, 25, 28, 38].

Des patients NTDT avec des pseudo-tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires paravertébrales ont été traités avec succès par l'hydroxyurée seul, en particulier des patients thalassémiques qui ne peuvent pas recevoir de transfusions sanguines en raison d'une allo-immunisation [59-60].

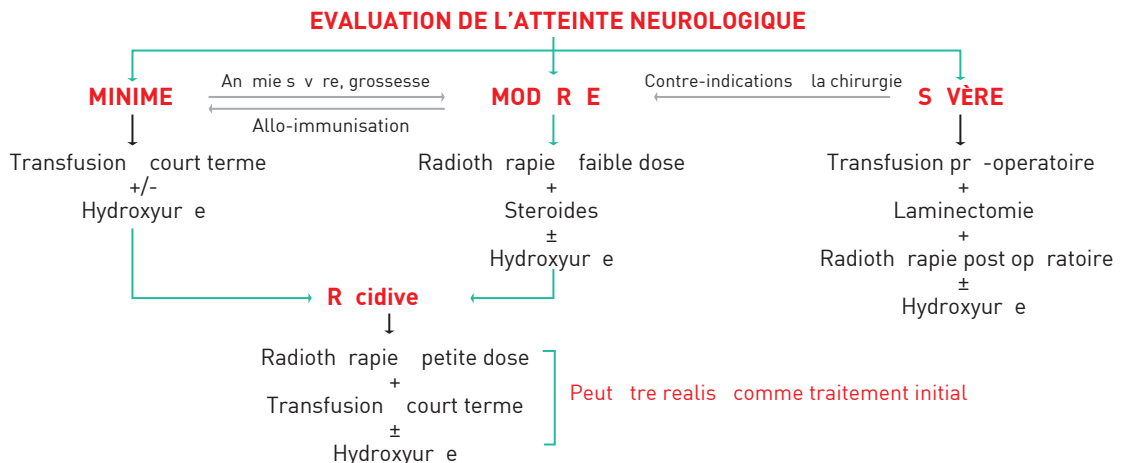
Un traitement combiné par deux des trois modalités possibles (radiothérapie à faible dose, transfusion sanguine, et hydroxyurée) a été rapporté comme une option thérapeutique intéressante, que ce soit pour les cas de récurrence après l'utilisation d'un traitement unique, ou comme traitement initial [22, 30, 32, 35, 39, 51, 59, 61-64].

La laminectomie est généralement réservée aux cas de présentation aiguë qui ne répondent pas à la transfusion adéquate ou à la radiothérapie [24, 38-39]. La chirurgie confère les avantages, de soulagement immédiat de la compression de la moelle et du diagnostic histologique [38, 65-66]. Les inconvénients comprennent le risque de saignement associé à la forte vascularisation de la masse en question, les risques interventionnels des individus anémiques qui sont prédisposés à un choc, la possible excision incomplète en cas d'atteinte diffuse, l'instabilité et la cyphose associés à une laminectomie étagée [20, 28, 34, 40, 42]. Un autre inconvénient est que la procédure ne soit pas toujours possible ou souhaitable en raison de la nature diffuse de la masse et de la possibilité de récurrence. En outre, la résection totale immédiate de pseudo-tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires peut conduire à une décompensation clinique et à une détérioration car ces masses jouent un rôle crucial dans le maintien d'un taux d'hémoglobine suffisant [39].

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Il n'y a pas de preuves suffisantes pour recommander les transfusions sanguines ou l'hydroxyurée pour la prévention des pseudo-tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires chez les patients NTDT, bien que lorsqu'ils sont utilisés pour différentes indications, un effet bénéfique peut être observé, en particulier dans les sous-groupes de patients suivants:
 - > Patients β -thalassémiques intermédiaires ou β /E-thalassémiques
 - > Patients adultes
 - > Patients avec anémie sévère
 - > Patients peu ou pas transfusés
 - > Patients avec un taux d'hémoglobine foetale bas
- Les patients NTDT présentant des symptômes et des signes de compression médullaire, doivent être évalués rapidement pour rechercher une pseudo-tumeur hématopoïétique extra-médullaire paravertébrale, de préférence une IRM du rachis, à moins que d'autres diagnostics ne soient soupçonnés
- Les patients NTDT ayant des preuves de pseudo-tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires paravertébrales doivent être pris en charge très rapidement et suivis par une équipe pluri-disciplinaires comprenant un neurologue, un neuro-chirurgien et un radiothérapeute.
- La figure 11-2 propose un algorithme pour la prise en charge des pseudo-tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires paraspinales.

Figure 11-2: Algorithme pour la prise en charge des pseudo-tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires paraspinales. Reproduit avec l'autorisation de la référence [10]



BIBLIOGRAPHIE

1. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26 Suppl 1:S12-15.
2. Rivella S. Ineffective erythropoiesis and thalassemyias. *Curr Opin Hematol* 2009;16(3):187-194.
3. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-1892.
4. Taher A, Isma'el H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37(1):12-20.
5. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemyias. *Haematologica* 2013.
6. Wu JH, Shih LY, Kuo TT, Lan RS. Intrathoracic extramedullary hematopoietic tumor in hemoglobin H disease. *Am J Hematol* 1992;41(4):285-288.
7. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhoul K, Saned MS, Graziadei G, Cappellini MD. Age-related complications in treatment-naive patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010;150(4):486-489.
8. Musallam KM, Taher AT, Duca L, Cesaretti C, Halawi R, Cappellini MD. Levels of growth differentiation factor-15 are high and correlate with clinical severity in transfusion-independent patients with beta thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2011;47(4):232-234.
9. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD, Duca L, Nathan DG, Taher AT. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with beta-thalassemia intermedia. *Blood* 2012;119(2):364-367.
10. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J* 2010;19(6):871-878.
11. Karimi M, Cohan N, Bagheri MH, Lotfi M, Omidvari S, Geramizadeh B. A lump on the head. *Lancet* 2008;372(9647):1436.
12. Taher A, Skouri H, Jaber W, Kanj N. Extramedullary hematopoiesis in a patient with beta-thalassemia intermedia manifesting as symptomatic pleural effusion. *Hemoglobin* 2001;25(4):363-368.
13. Wongwaisayawan S, Pornkul R, Teeraratkul S, Pakakasama S, Treepongkaruna S, Nithiyanant P. Extramedullary haematopoietic tumor producing small intestinal intussusception in a beta-thalassemia/hemoglobin E Thai boy: a case report. *J Med Assoc Thai* 2000;83 Suppl 1:S17-22.
14. Intragumtornchai T, Arjhansiri K, Posayachinda M, Kasantikul V. Obstructive uropathy due to extramedullary haematopoiesis in beta thalassaemia/haemoglobin E. *Postgrad Med J* 1993;69(807):75-77.
15. Fucharoen S, Suthipongchai S, Pongvarin N, Ladpli S, Sonakul D, Wasi P. Intracranial extramedullary hematopoiesis inducing epilepsy in a patient with beta-thalassemia--hemoglobin E. *Arch Intern Med* 1985;145(4):739-742.
16. Pantongrag-Brown L, Suwanwela N. Case report: chronic spinal cord compression from extramedullary haematopoiesis in thalassaemia--MRI findings. *Clin Radiol* 1992;46(4):281-283.
17. Da Costa JL, Loh YS, Hanam E. Extramedullary hemopoiesis with multiple tumor-simulating mediastinal masses in hemoglobin E-thalassemia disease. *Chest* 1974;65(2):210-212.
18. Cone SM. Bone marrow occurring in intercostal veins. *JAMA* 1925;84:1732-1733.
19. Cardia E, Toscano S, La Rosa G, Zaccone C, d'Avella D, Tomasello F. Spinal cord compression in homozygous beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Neurosurg* 1994;20(3):186-189.
20. Amirjamshidi A, Abbassioun K, Ketabchi SE. Spinal extradural hematopoiesis in adolescents with thalassemia. Report of two cases and a review of the literature. *Childs Nerv Syst* 1991;7(4):223-225.
21. Abbassioun K, Amir-Jamshidi A. Curable paraplegia due to extradural hematopoietic tissue in thalassemia. *Neurosurgery* 1982;11(6):804-807.
22. Parsa K, Oreizy A. Nonsurgical approach to paraparesis due to extramedullary hematopoiesis. Report of two cases. *J Neurosurg* 1995;82(4):657-660.
23. Singhal S, Sharma S, Dixit S, De S, Chander S, Rath GK, Mehta VS. The role of radiation therapy in the management of spinal cord compression due to extramedullary haematopoiesis in thalassaemia. *J Neurol Neurosurg*

- Psychiatry 1992;55(4):310-312.
24. Dore F, Cianciulli P, Rovasio S, Oggiano L, Bonfigli S, Murineddu M, Pardini S, Simonetti G, Gualdi G, Papa G, et al. Incidence and clinical study of ectopic erythropoiesis in adult patients with thalassemia intermedia. *Ann Ital Med Int* 1992;7(3):137-140.
 25. Shin KH, Sharma S, Gregoritch SJ, Lifeso RM, Bettigole R, Yoon SS. Combined radiotherapeutic and surgical management of a spinal cord compression by extramedullary hematopoiesis in a patient with hemoglobin E beta-thalassemia. *Acta Haematol* 1994;91(3):154-157.
 26. Richter E. [Extramedullary hematopoiesis with intraspinal extension in thalassemia]. *Aktuelle Radiol* 1993;3(5):320-322.
 27. Dore F, Pardini S, Gaviano E, Longinotti M, Bonfigli S, Rovasio S, Tomiselli A, Cossu F. Recurrence of spinal cord compression from extramedullary hematopoiesis in thalassemia intermedia treated with low doses of radiotherapy. *Am J Hematol* 1993;44(2):148.
 28. Salehi SA, Koski T, Ondra SL. Spinal cord compression in beta-thalassemia: case report and review of the literature. *Spinal Cord* 2004;42(2):117-123.
 29. Chehal A, Aoun E, Koussa S, Skoury H, Taher A. Hypertransfusion: a successful method of treatment in thalassemia intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28(13):E245-249.
 30. Ileri T, Azik F, Ertem M, Uysal Z, Gozdasoglu S. Extramedullary hematopoiesis with spinal cord compression in a child with thalassemia intermedia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):681-683.
 31. Haidar R, Mhaidli H, Musallam KM, Taher AT. The spine in beta-thalassemia syndromes. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37(4):334-339.
 32. Papavasiliou C, Sandilos P. Effect of radiotherapy on symptoms due to heterotopic marrow in beta-thalassaemia. *Lancet* 1987;1(8523):13-14.
 33. Sorsdahl OS, Taylor PE, Noyes WD. Extramedullary Hematopoiesis, Mediastinal Masses, and Spinal Cord Compression. *JAMA* 1964;189:343-347.
 34. Tan TC, Tsao J, Cheung FC. Extramedullary haemopoiesis in thalassemia intermedia presenting as paraplegia. *J Clin Neurosci* 2002;9(6):721-725.
 35. Kaufmann T, Coleman M, Giardina P, Nisce LZ. The role of radiation therapy in the management of hematopoietic neurologic complications in thalassemia. *Acta Haematol* 1991;85(3):156-159.
 36. David CV, Balasubramaniam P. Paraplegia with thalassaemia. *Aust N Z J Surg* 1983;53(3):283-284.
 37. Bronn LJ, Paquetet JR, Tetalman MR. Intrathoracic extramedullary hematopoiesis: appearance on 99mTc sulfur colloid marrow scan. *AJR Am J Roentgenol* 1980;134(6):1254-1255.
 38. Lau SK, Chan CK, Chow YY. Cord compression due to extramedullary hemopoiesis in a patient with thalassemia. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994;19(21):2467-2470.
 39. Jackson DV, Jr., Randall ME, Richards F, 2nd. Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis in thalassemia: long-term follow-up after radiotherapy. *Surg Neurol* 1988;29(5):389-392.
 40. Mann KS, Yue CP, Chan KH, Ma LT, Ngan H. Paraplegia due to extramedullary hematopoiesis in thalassemia. Case report. *J Neurosurg* 1987;66(6):938-940.
 41. Tsitouridis J, Stamos S, Hassapopoulou E, Tsitouridis K, Nikolopoulos P. Extramedullary paraspinal hematopoiesis in thalassemia: CT and MRI evaluation. *Eur J Radiol* 1999;30(1):33-38.
 42. Coskun E, Keskin A, Suzer T, Sermez Y, Kildaci T, Tahta K. Spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis in thalassemia intermedia. *Eur Spine J* 1998;7(6):501-504.
 43. Savader SJ, Otero RR, Savader BL. MR imaging of intrathoracic extramedullary hematopoiesis. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12(5):878-880.
 44. Mesurole B, Sayag E, Meingan P, Lasser P, Duvillard P, Vanel D. Retroperitoneal extramedullary hematopoiesis: sonographic, CT, and MR imaging appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(5):1139-1140.
 45. Melchiori L, Gardenghi S, Rivella S. beta-Thalassemia: HiJAKing Ineffective Erythropoiesis and Iron Overload. *Adv Hematol* 2010;2010:938640.
 46. Libani IV, Guy EC, Melchiori L, Schiro R, Ramos P, Breda L, Scholzen T, Chadburn A, Liu Y, Kernbach M, Baron-

- Luhr B, Porotto M, de Sousa M, Rachmilewitz EA, Hood JD, Cappellini MD, Giardina PJ, Grady RW, Gerdes J, Rivella S. Decreased differentiation of erythroid cells exacerbates ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Blood* 2008;112(3):875-885.
47. Melchiori L, Gardenghi S, Guy EG, Rachmilewitz E, Giardina PJ, Grady RW, Narla M, An X, Rivella S. Use of JAK2 inhibitors to limit ineffective erythropoiesis and iron absorption in mice affected by β -thalassemia and other disorders of red cell production [abstract]. *Blood* 2009;114(22):2020.
 48. Rivella S, Rachmilewitz E. Future alternative therapies for beta-thalassemia. *Expert Rev Hematol* 2009;2(6):685.
 49. Aliberti B, Patrikiou A, Terentiou A, Frangatou S, Papadimitriou A. Spinal cord compression due to extramedullary haematopoiesis in two patients with thalassaemia: complete regression with blood transfusion therapy. *J Neurol* 2001;248(1):18-22.
 50. Issaragrisil S, Piankigagum A, Wasi P. Spinal cord compression in thalassemia. Report of 12 cases and recommendations for treatment. *Arch Intern Med* 1981;141(8):1033-1036.
 51. Hassoun H, Lawn-Tsao L, Langevin ER, Jr., Lathi ES, Palek J. Spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis: a noninvasive management based on MRI. *Am J Hematol* 1991;37(3):201-203.
 52. Lee AC, Chiu W, Tai KS, Wong V, Peh WC, Lau YL. Hypertransfusion for spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoiesis. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13(1):89-94.
 53. Phupong V, Uerpairojkij B, Limpongsanurak S. Spinal cord compression: a rareness in pregnant thalassaemic woman. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26(2):117-120.
 54. Mancuso P, Zingale A, Basile L, Chiamonte I, Tropea R. Cauda equina compression syndrome in a patient affected by thalassemia intermedia: complete regression with blood transfusion therapy. *Childs Nerv Syst* 1993;9(7):440-441.
 55. Tai SM, Chan JS, Ha SY, Young BW, Chan MS. Successful treatment of spinal cord compression secondary to extramedullary hematopoietic mass by hypertransfusion in a patient with thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(4):317-321.
 56. Malik M, Pillai LS, Gogia N, Puri T, Mahapatra M, Sharma DN, Kumar R. Paraplegia due to extramedullary hematopoiesis in thalassemia treated successfully with radiation therapy. *Haematologica* 2007;92(3):e28-30.
 57. Alam MR, Habib MS, Dhakal GP, Khan MR, Rahim MA, Chowdhury AJ, Mahmud TK. Extramedullary hematopoiesis and paraplegia in a patient with hemoglobin e-Beta thalassemia. *Mymensingh Med J* 2010;19(3):452-457.
 58. Goerner M, Gerull S, Schaefer E, Just M, Sure M, Hirnle P. Painful spinal cord compression as a complication of extramedullary hematopoiesis associated with beta-thalassemia intermedia. *Strahlenther Onkol* 2008;184(4):224-226.
 59. Saxon BR, Rees D, Olivieri NF. Regression of extramedullary haemopoiesis and augmentation of fetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in beta thalassaemia. *Br J Haematol* 1998;101(3):416-419.
 60. Cario H, Wegener M, Debatin KM, Kohne E. Treatment with hydroxyurea in thalassemia intermedia with paravertebral pseudotumors of extramedullary hematopoiesis. *Ann Hematol* 2002;81(8):478-482.
 61. Pistevou-Gompaki K, Skaragas G, Paraskevopoulos P, Kotsa K, Repanta E. Extramedullary haematopoiesis in thalassaemia: results of radiotherapy: a report of three patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(2):120-122.
 62. Cianciulli P, Sorrentino F, Morino L, Massa A, Sergiacomi GL, Donato V, Amadori S. Radiotherapy combined with erythropoietin for the treatment of extramedullary hematopoiesis in an alloimmunized patient with thalassemia intermedia. *Ann Hematol* 1996;72(6):379-381.
 63. Cianciulli P, di Toritto TC, Sorrentino F, Sergiacomi L, Massa A, Amadori S. Hydroxyurea therapy in paraparesis and cauda equina syndrome due to extramedullary haematopoiesis in thalassaemia: improvement of clinical and haematological parameters. *Eur J Haematol* 2000;64(6):426-429.
 64. Pornsuriyasak P, Suwatanapongched T, Wangsuppasawad N, Ngodngamthaweesuk M, Angchaisuksiri P. Massive hemothorax in a beta-thalassaemic patient due to spontaneous rupture of extramedullary hematopoietic masses: diagnosis and successful treatment. *Respir Care* 2006;51(3):272-276.
 65. Savini P, Lanzi A, Marano G, Moretti CC, Poletti G, Musardo G, Foschi FG, Stefanini GF. Paraparesis induced by extramedullary haematopoiesis. *World J Radiol* 2011;3(3):82-84.
 66. Mihindikulasuriya JC, Chanmugam D, Machado V, Samarasinghe CA. A case of paraparesis due to extramedullary haemopoiesis in HbE-thalassaemia. *Postgrad Med J* 1977;53(621):393-397.



CHAPITRE 12

ULCERES DE JAMBE

CAS CLINIQUE

Un homme de 40 ans avec β -thalassémie intermédiaire consulte son médecin pour une lésion latérale douloureuse de la cheville droite. La lésion est apparue il y a un mois puis s'est élargie progressivement en devenant de plus en plus douloureuse. Son médecin traitant a prescrit des antibiotiques topiques et conseillé une protection de la lésion avec une gaze, mais la lésion ne s'est pas améliorée. Ses antécédents médicaux sont une splénectomie à l'âge de 9 ans et une thrombose veineuse profonde du bras droit à l'âge de 29 ans. Il n'a pas de traitement particulier. À l'examen physique, il présente une lésion de 1 x 4 cm sur la zone latérale de la cheville droite douloureuse à la palpation. La lésion n'a pas l'air surinfectés, mais la peau environnante a une teinte noire. Les examens de biologie ont révélé un taux d'hémoglobine totale de 8,1 g / dl et une numération plaquettaire de 988 x 10⁹ / l. Un programme transfusionnel mensuel est démarré permettant la résolution complète de la lésion en un an. Ses transfusions sanguines ont ensuite été espacées et il lui a été conseillé de commencer un traitement par aspirine.

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVE

Les ulcères de jambe sont plus fréquents chez les patients NTD par rapport aux patients β -thalassémique majeur régulièrement transfusés [1-5]. Le risque d'ulcère de jambe augmente avec l'âge [5-7]. La peau des patients âgés peut être mince au niveau des extrémités en raison de la réduction de l'oxygénation rendant le tissu sous-cutané fragile et augmente ainsi le risque d'ulcération après un traumatisme minime. L'anémie sévère et l'érythropoïèse inefficace, ainsi que la splénectomie et l'hypercoagulabilité ont été décrits comme des facteurs de risque de développement des ulcères de jambe [3, 8-9]. L'état d'hypercoagulabilité et la déformabilité des globules rouges chez les patients NTD (voir Chapitre 6) ont été mis en cause dans la formation des ulcères de jambe car ils peuvent provoquer une ischémie de la peau et par conséquent une fragilité et des ulcérations [10-11]. Une pression veineuse élevée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque droite et l'insuffisance veineuse peuvent également être des facteurs aggravants [11-12]. Les données sur le rôle du taux d'hémoglobine fœtale sont contradictoires. Bien que certains proposent que des niveaux d'hémoglobine fœtale élevés, en raison de sa capacité de rétention d'oxygène, augmente le risque d'ulcères ; d'autres études ont montré des taux inférieurs d'ulcères de jambe chez les patients à hauts niveaux d'hémoglobine fœtale [13]. Des taux plus élevés d'ulcères de jambe ont également été rapportés chez des patients NTD avec une surcharge en fer [7, 14-15]. La surcharge en fer locale est également considérée comme un facteur de chronicité des lésions en particulier lorsque l'hème des globules rouges dégradés s'accumule localement et donne une teinte foncée à la peau [16].

Les ulcères de jambe sont souvent très douloureux et d'évolution indolente. Des études observationnelles ont montré que la transfusion sanguine ou l'hydroxyurée avec ou sans érythropoïétine peuvent avoir un rôle bénéfique [3, 12, 17].

Les effets bénéfiques de l'hydroxyurée sur les ulcères de jambe chez des patients atteints NTDT ne sont pas limités à l'induction de l'hémoglobine foetale et à l'amélioration de l'anémie, mais également à une amélioration de la pathologie érythrocytaires, la déformabilité et l'hypercoagulabilité [18]. La pentoxifylline, qui modifie les propriétés rhéologique des globules rouges, permet aussi une accélération de la guérison des ulcères de jambe [19]. L'utilisation d'une chambre à hyperoxie a également montré sa capacité à générer un soulagement modéré quand l'hypoxie tissulaire est une cause potentielle sous-jacente de l'ulcération [10]. Le diltazep, vasodilatateur (inhibiteur de la recapture de l'adénosine) a montré un certain avantage dans un essai incluant huit patients ayant une β /E- thalassémie et des ulcères chroniques de jambe (trois patients ont observé une guérison totale et quatre une amélioration clinique) [20]. Certains chirurgiens plasticiens ont testé la greffe cutanée [10]. Des facteurs de cicatrisation dérivés des plaquettes et du granulocyte macrophage colony-stimulating factor ont été utilisé avec succès chez certains patients [21]. Il y a peu d'arguments en faveur d'un bénéfice de l'anticoagulation dans la prise en charge des ulcères de jambe chez les patients NTDT [11]. Un essai récent a établi un bénéfice d'une crème de nitrite de sodium chez les patients atteints de drépanocytose et d'ulcères de jambe réfractaires [22].



RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Il n'y a pas de preuves suffisantes pour recommander la transfusion sanguine, la chélation du fer ou l'hydroxyurée pour la prévention des ulcères de jambe chez les patients NTDT, bien qu'un effet bénéfique de leur utilisation pour d'autres indications ait été observé
- La peau des patients NTDT doit toujours être examinée à l'examen physique de routine
- Les patients présentant des ulcères de jambe doivent être traités en étroite collaboration avec un dermatologue et un chirurgien plastique
- Des mesures simples peuvent être bénéfiques, telles que garder les jambes et les pieds surélevés au-dessus du niveau cardiaque pendant 1-2 heures au cours de la journée ou de dormir avec les pieds du lit surélevé
- Des antibiotiques topiques et pansement occlusif doivent être appliqués
- Une crème topique de nitrite de sodium peut être envisagée
- La transfusion sanguine doit être considérée comme la première option thérapeutique
- Les mesures de traitement suivantes peuvent également être envisagées pour les patients qui ont des ulcères de jambe persistants, bien qu'il n'existe pas d'essais cliniques à l'appui de leur utilisation:
 - > Hydroxyurée
 - > Dialzep (vasodilateur)
 - > Chambre à oxygène
 - > Greffe de peau
 - > facteurs de cicatrisation dérivés des plaquettes et du granulocyte macrophage colony-stimulating factor
 - > Anticoagulation

BIBLIOGRAPHIE

1. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37(1):12-20.
2. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013.
3. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhouk K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-1892.
4. Daneshmend TK, Peachey RD. Leg ulcers in alpha-thalassaemia (haemoglobin H disease). *Br J Dermatol* 1978;98(2):233-235.
5. Olivieri NF, Muraca GM, O'Donnell A, Premawardhena A, Fisher C, Weatherall DJ. Studies in haemoglobin E beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2008;141(3):388-397.
6. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhouk K, Saned MS, Graziadei G, Cappellini MD. Age-related complications in treatment-naive patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2010;150(4):486-489.
7. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Karimi M, El-Beshlawy A, Taher AT. Serum ferritin levels and morbidity in beta-thalassaemia intermedia: a 10-year cohort study [abstract]. *Blood* 2012;120(21):1021.
8. Musallam KM, Taher AT, Duca L, Cesaretti C, Halawi R, Cappellini MD. Levels of growth differentiation factor-15 are high and correlate with clinical severity in transfusion-independent patients with beta thalassaemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2011;47(4):232-234.
9. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA. beta-thalassaemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(7):a013482.
10. Gimmon Z, Wexler MR, Rachmilewitz EA. Juvenile leg ulceration in beta-thalassaemia major and intermedia. *Plast Reconstr Surg* 1982;69(2):320-325.
11. Levin C, Koren A. Healing of refractory leg ulcer in a patient with thalassaemia intermedia and hypercoagulability after 14 years of unresponsive therapy. *Isr Med Assoc J* 2011;13(5):316-318.
12. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V. Healing of leg ulcers with hydroxyurea in thalassaemia intermedia patients with associated endocrine complications. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;2 Suppl 2:319-322.
13. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD, Duca L, Nathan DG, Taher AT. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with beta-thalassaemia intermedia. *Blood* 2012;119(2):364-367.
14. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Evaluation of the 5mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with beta-thalassaemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis* 2013.
15. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Motta I, Graziadei G, Tamim H, Taher AT. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassaemia intermedia. *Haematologica* 2011;96(11):1605-1612.
16. Ackerman Z. Local iron overload in chronic leg ulcers. *Isr Med Assoc J* 2011;13(10):647.
17. al-Momen AK. Recombinant human erythropoietin induced rapid healing of a chronic leg ulcer in a patient with sickle cell disease. *Acta Haematol* 1991;86(1):46-48.
18. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassaemia. *Blood* 2013;121(12):2199-2212.
19. Dettelbach HR, Aviado DM. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorrheologic effect for the treatment of intermittent claudication. *J Clin Pharmacol* 1985;25(1):8-26.
20. Opartkiattikul N, Sukpanichnant S, Wanachiwanawin W, Fucharoen S, Funahara Y, Sumiyoshi A, Imai K, Sangtawesin W, Thientadukul P. A double-blind placebo control trial of dilazep in beta-thalassaemia/hemoglobin E patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28 Suppl 3:167-171.
21. Josifova D, Gatt G, Aquilina A, Serafimov V, Vella A, Felice A. Treatment of leg ulcers with platelet-derived wound healing factor (PDWHFS) in a patient with beta thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2001;112(2):527-529.
22. Minniti CP, Hon YY, Gorbach A, Delaney KM, Xu D, Malik N, Maivelett J, Novelli EM, Lanzkron S, Kato GJ. A phase 1, dose-escalation study of topical sodium nitrite in patients with sickle cell anemia and leg ulcers [abstract].



CHAPITRE 13

CRISE HEMOLYTIQUE

CAS CLINIQUE

Une jeune fille thaïlandaise de 12 ans se présente au service des urgences avec de la fièvre et des douleurs abdominales aiguës. La patiente a été diagnostiquée avec une hémoglobinose H (avec 20% d'hémoglobine H) à 9 ans après avoir présenté un ictère et une anémie microcytaire (total taux d'hémoglobine de 9,2 g / dl). Le diagnostic moléculaire a révélé qu'elle était hétérozygote composite de type SEA et une délétion 3.7 s kb. Elle a une croissance et un développement normaux dans la petite enfance sans soutien transfusionnel. Les résultats de laboratoire réalisés aux urgences ont révélé une anémie sévère hypochrome (taux d'hémoglobine totale 4,5 g / dl) et le frottis sanguin a montré une extrême anisocytose et poïkilocytose ainsi que des hématies en larmes, des cellules cibles et une réticulocytose marquée. Une hémoglobinurie a été détectée en même temps que l'augmentation de la bilirubine indirecte, de la lactase déshydrogénase et de l'aspartate aminotransférase suggérant crise hémolytique aiguë chez le patient. Sa saturation en oxygène était inférieure à 90% en air ambiant à l'aide d'un oxymètre de pouls. La numération formule sanguine a montré une leucocytose marquée avec une prédominance des neutrophiles avec de nombreuses granulations toxiques et une vacuolisation. La patiente a reçu des transfusions sanguines (10 à 12 ml/kg/ transfusion), une hydratation par voie intraveineuse et une alcalinisation de l'urine. Des antipyrétiques et des antibiotiques ont été entamés de façon empirique en attendant les résultats de culture bactérienne. Son état clinique et son taux d'hémoglobine totale ceux sont améliorés et elle a été admise à l'hôpital pour le suivi clinique.

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVE

Une crise hémolytique peut se produire dans les deux formes délétionnelle et non-délétionnelle d'hémoglobinose H [1-2]. Au cours de la crise hémolytique, le taux d'hémoglobine chez les patients atteints d'hémoglobinose H peut chuter de manière significative. Sa survenue est plus fréquente dans les formes non-délétionnelles que les formes délétionnelles, même si elle est observée dans les deux conditions. Il y a plusieurs facteurs qui peuvent contribuer à la crise hémolytique dont l'infection et la fièvre (pendant ou après), le stress oxydatif, l'hypersplénisme ou la grossesse [2-4]. La présence d'un ictère est fréquente pendant la crise hémolytique [3]. Durant la crise hémolytique le taux d'hémoglobine totale peut descendre à 3 g/dl pendant la nuit parce que les globules rouges ayant précipité l'hémoglobine H sont rapidement détruits [5]. En outre, il a été précédemment montré que l'augmentation de la température corporelle peut aboutir à la production de corps d'inclusion d'hémoglobine H qui peuvent induire des dommages oxydatifs dans les globules rouges et provoquer une hémolyse extra-médullaire. La crise hémolytique aiguë peut être aussi rapide que celle observée dans le déficit en Glucose-

6-phosphate déshydrogénase, avec hémoglobinémie et hémoglobinurie (hémolyse intravasculaire) qui peut se compliquer par une atteinte rénale et une insuffisance rénale. Les patients peuvent présenter un état de choc avec une insuffisance rénale aiguë. Il s'agit probablement de la complication la plus sévère de l'hémoglobinose H et qui nécessite une prise en charge immédiate [3].

La plupart des agents pathogènes responsables de crises hémolytiques sont des bactéries Gram-négatives comme *Salmonella*, *Shigella* et *Klebsiella*. Cependant, d'autres organismes Gram positif comme l'espèce *Streptococcus* pourraient également être mis en cause[5]. Par conséquent, un traitement antibiotique empirique est généralement commencé à l'admission jusqu'à ce que les résultats des hémocultures aient identifié les agents pathogènes responsables. Dans les régions tropicales, la fièvre hémorragique de la dengue est probablement l'une des infections les plus meurtrières provoquent une crise hémolytique chez les patients ayant une hémoglobinose H [6]. Contrairement à la fièvre hémorragique de la dengue clinique ou le syndrome de choc de la dengue chez les enfants non thalassémiques, les patients présentant une hémoglobinose H patients ne présentent aucun signe d'hémoconcentration. Au lieu de cela, ils développent une crise hémolytique avec une diminution du taux d'hémoglobine et dans la plupart des cas sont diagnostiqués à tort comme une septicémie à bactérie Gram négatif [6]. De plus, les vésicules issues de la fragmentation des érythrocytes peut induire des erreurs de numération des plaquettes si un numérateur automatisé est utilisé entraînant un retard du diagnostic de thrombocytopenie[6]. Par conséquent, l'identification des pathogènes responsables de la crise hémolytique chez les patients atteints d'hémoglobinose H est considéré comme le défi le plus important de la prise en charge et nécessite une évaluation clinique minutieuse. Plus important encore, les patients présentant des signes de diminution de l'oxygénation des tissus ou d'hypoxie nécessitent une intervention immédiate [3]. Une hydratation intraveineuse adéquate avec alcalinisation des urines est souvent nécessaire pour éviter d'endommager les reins par la précipitation de l'hémoglobine dans les glomérules et les tubules rénaux [3].

Une crise aplasique due à une infection par le parvovirus B19 peut également se produire chez les patients avec une hémoglobinose H. Le tableau clinique est différent de la crise hémolytique [7-8]. Ce virus cible les cellules hématopoïétiques actives, en particulier les érythroblastes. Il en résulte une perturbation sélective de l'érythropoïèse et la diminution du nombre de réticulocytes tandis que dans la crise hémolytique, leur nombre augmente généralement [9-10]. Les globules blancs et la numération plaquettaire peuvent également être diminués. L'infection par le parvovirus B19 disparaît généralement spontanément, même si certains patients peuvent nécessiter un support transfusionnel ou une thérapie par immunoglobuline intraveineuse [3].

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Les patients atteints de l'hémoglobinose H doivent être étroitement surveillés pour en cas anémie sévère au cours d'une infection aiguë et pendant la grossesse
- Les patients présentant une chute brutale du taux d'hémoglobine totale et une augmentation des marqueurs de l'hémolyse doivent être pris en charge rapidement
- La distinction entre crise hémolytiques et la crise aplasique induite par le parvovirus B19 devrait être faite en observant du nombre de réticulocytes (réticulocytopenie en faveur de la crise aplasique induite par le parvovirus B19). Le diagnostic de l'infection parvovirus nécessite une sérologie virale ou la démonstration du virus par la détection de l'ADN viral
- Les patients présentant des signes de crise hémolytique devraient être gérées comme suit :
 - > Rétablir le taux d'hémoglobine totale à 8-9 g / dl par transfusion de culots globulaires
 - Culots globulaires filtrés ou déleucocytés 5-12 ml/kg/transfusion à administrer en fonction de la sévérité clinique et du niveau d'anémie du patient
 - Surveillance de l'oxygénation tissulaire par oxymètre de pouls et gaz du sang périphérique
 - Surveillance rapprochée de la volémie et des paramètres cardiovasculaires
 - Surveillance répétée des taux d'hémoglobine, de l'hématocrite au minimum quotidien tant que les signes d'hémolyse persistent, que la cause n'est pas résolue ou traitée
 - > Hydratation adéquate
 - Perfusion intra-veineuse afin de maintenir l'état circulatoire et maintenue pendant la transfusion
 - Le volume et le débit seront calculés avec précaution pour éviter une défaillance cardiaque liée à la surcharge volémique
 - > Le ionogramme sanguin sera surveillé et les anomalies corrigées
 - L'acidose métabolique est fréquente mais le plus souvent est résolue par le support transfusionnel et l'expansion volumique. Dans de rares cas avec mise en évidence d'hémoglobinurie l'alcalinisation sera nécessaire
 - > La température corporelle sera maîtrisée
 - Linge humide
 - Paracétamol 10-12 mg/kg toutes les 4-6 heures
 - Il n'y a pas de données sur l'utilisation des anti-inflammatoire non stéroïdiens dans cette indication
 - > La cause de l'infection/inflammation sera identifiée et traitée
 - Hémoculture et ECBU sont nécessaires
 - Une antibiothérapie empirique couvrant les bactéries gram négative et/ou encapsulées (selon l'état splénique) comme le Streptococcus, la Salmonella et le méningocoque devra être

administrée rapidement

- L'infection par le parvovirus B19 se résout généralement spontanément, bien que certains patients peuvent avoir besoin support transfusionnel. Dans le cas d'une infection chronique et d'atteinte hématopoïétique prolongée, un traitement spécifique par immunoglobuline intraveineuse sera envisagé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Viprakasit V, Veerakul G, Sanpakit K, Pongtanakul B, Chinchang W, Tanphaichitr VS. Acute haemolytic crisis in a Thai patient with homozygous haemoglobin Constant Spring (Hb CS/CS): a case report. *Ann Trop Paediatr* 2004;24(4):323-328.
2. Lal A, Goldrich ML, Haines DA, Azimi M, Singer ST, Vichinsky EP. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. *N Engl J Med* 2011;364(8):710-718.
3. Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:26-34.
4. Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood* 2003;101(3):791-800.
5. Jetsrisuparb A, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Fucharoen S, Wiangnon S, Jetsrisuparb C, Sirijirachai J, Chan-soong K. Development of severe anemia during fever episodes in patients with hemoglobin E trait and hemoglobin H disease combinations. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(4):249-253.
6. Pongtanakul B, Narkbunnam N, Veerakul G, Sanpakit K, Viprakasit V, Tanphaichitr VT, Suvatte V. Dengue hemorrhagic fever in patients with thalassemia. *J Med Assoc Thai* 2005;88 Suppl 8:S80-85.
7. Viprakasit V, Ekwattanakit S, Chalaow N, Riolveang S, Wijit S, Tanyut P, Shompoopueng R, Chat-Uthai N, Tachavanich K. Clinical presentation and molecular identification of four uncommon α -globin variants in Thailand: initiation codon mutation of $\alpha 2$ -globin gene (HBA2:c.1delA), donor splice site mutation of $\alpha 1$ -globin gene (IVS1-1, HBA1:c.95+1G>A), Hemoglobin Queens Park/Chao Pra Ya (HBA1:c.98T>A) and Hemoglobin Westmead (HBA2:c.369C>G). *Acta Haematol* 2013.
8. Slomp J, Bosschaart A, Dousma M, van Zwieteren R, Giordano PC, van den Bergh FA. [Acute anaemia in a Vietnamese patient with alpha-thalassaemia and a parvovirus infection]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(28):1577-1582.
9. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, Uehara S, Moffatt S, Tada K, Iwabuchi M, Matsunaga Y, Nakayama M, Yutani C, Osamura Y, Hirayama E, Okamura K, Sugamura K, Yajima A. Parvovirus B19 infection induces apoptosis of erythroid cells in vitro and in vivo. *J Infect* 1999;39(1):68-76.
10. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(3):485-505.



CHAPITRE 14

QUALITE DE VIE

CAS CLINIQUE

Une patiente de 32 ans suivie pour une β -thalassémie intermédiaire consulte son médecin pour un suivi de routine. Lorsque le médecin a demandé à la patiente comment elle se porte, elle répond: «Je n'ai pas bien dormi ces derniers temps. Je m'inquiète de ce qui va suivre. J'ai l'impression d'avoir été trahie, mais je ne sais pas comment ni par qui. Je me souviens quand j'étais une enfant, ma mère me disait toujours que je devrais être reconnaissante de ne pas être atteinte d'une β -thalassémie majeure de ne pas devoir passer la plupart de mon temps à l'hôpital avec des transfusions. Mais cela n'a pas été le cas. Au cours des 10 dernières années, je suis allé à l'hôpital tant de fois que je ne compte plus. J'ai souffert de graves complications qui m'ont presque tuée [se référant à une embolie pulmonaire] et j'ai eu une chirurgie majeure qui m'a presque paralysée [se référant à laminectomie pour pseudotumeurs extramédullaires paraspinales]! Et pire, maintenant je ne peux plus faire aucun sport à cause de cet ulcère de jambe qui refuse de cicatriser. Mes amis me poussent à me marier, mais comment puis-je prendre soin d'une famille si je passe la plupart de mon temps à prendre soin de moi-même. »

CONTEXTE ET ÉLÉMENTS DE PREUVE

Les efforts globaux en santé publique associés aux progrès dans la prise en charge médicale ceux sont sûrement traduits par une survie prolongée et une morbidité plus faible chez les patients atteints de β -thalassémie majeure[1-3]. En dépit de cette évolution favorable, la charge récurrente représentée par la prise en charge thérapeutique présente sur la qualité de vie des patients (health-related quality of life HR- QoL). La HR- QoL chez les patients atteints de β -thalassémie reste inférieure à celle rapportée pour les individus normaux et ceci est encore plus marqué après la transition à l'âge adulte [4-5]. Chez les patients atteints de NTDT, la situation est également loin d'être idéale. Il est maintenant évident que le diagnostic de DTNT est associé à une morbidité plus élevée que celle reconnue précédemment en particulier du fait les patients avancent en âge [6]. En outre, les patients NTDT peuvent souffrir de douleurs chroniques multifactorielles dont l'incidence augmente également avec l'âge [7]. Par conséquent, le patient NTDT et le médecin traitant peuvent être confrontés à des défis à relever pour appréhender le véritable fardeau de la maladie et sa prise en charge optimale.

Une étude transversale récente sur la HR- QoL utilisant le formulaire RAND court (SF)-36 a été réalisée chez 32 patients β -thalassémiques intermédiaires adultes (non-transfusés, non-chélatés) et 48 patients β -thalassémique majeur [8]. Les patients atteints de β -thalassémie intermédiaire et majeure étaient comparables pour l'âge, le sexe et les paramètres socio-économiques; mais les patients atteints de β -thalassémie majeure avait une durée médiane

de diagnostic établi significativement plus longue alors que les patients avec β -thalassémie intermédiaire avaient une prévalence plus élevée de complications multiples. Le score Total, Physical Health, and Mental Health moyen, était significativement plus faible chez les patients avec β -thalassémie intermédiaire par rapport à β -thalassémie majeure indiquant un HR-QoL plus faible. Une durée plus longue de la connaissance du diagnostic de thalassémie était la seule variable indépendante présentant une corrélation avec un Mental Health Scores plus élevés (mieux); tandis que la multiplicité des complications cliniques était la seule variable indépendante présentant une corrélation avec un Physical Health Scores inférieurs (les plus faibles). L'étude a clairement indiqué que la multiplicité des complications chez le patient non-transfusé est un facteur de risque de compromettre le HR-QoL. En outre, la durée plus courte avec un diagnostic connu est également un facteur de risque (les patients NTDT sont généralement diagnostiquées à un âge avancé). Cela pourrait être attribué au diagnostic fait dans les années d'adolescence (période de stress émotionnel élevé), avec moins de possibilité de s'adapter à la maladie psycho-socialement, de comprendre la maladie ou moins d'interactions avec les centres de soins adaptés et le personnel [8]. Les données d'une autre étude, incluant aussi des patients pédiatriques ont également confirmé une proportion plus élevée d'enfants β -thalassémiques intermédiaire ayant un score de HR-QoL plus faible que dans la β -thalassémie majeure [9]. Dans une autre étude, il a été montré qu'une proportion considérable de patients adultes avec β -thalassémie majeure et intermédiaire présentait des signes de dépression (Beck Depression Inventory) et de l'anxiété (State-Trait Anxiety Inventory). Les patients atteints de β -thalassémie intermédiaire, semblaient plus susceptibles d'indiquer de l'anxiété que les patients souffrant β -thalassémie majeure à un âge similaire. Ceci a été attribué à une durée plus courte de la vie avec un diagnostic de thalassémie connue (adaptation plus pauvres à la maladie) [10]. Cependant, une cause organique d'altération de la santé mentale ne pouvait pas être complètement exclue, en particulier à la lumière de la forte prévalence des infarctus cérébraux silencieux chez ces patients [11]. Des données similaires chez patients atteints de β /E-thalassémie et d'hémoglobinoses H sont limitées. Cependant, dans une étude récente, les patients avec des formes délétionnelle d'hémoglobine H qui ont été évalués par des mesures HR-QoL, ne souffrent pas de fatigue chronique, de limitation de l'activité physique ou de problèmes d'apprentissage. Les patients avec des formes non-délétionnelle (hémoglobinoses H Spring Constant) ont montré certaines limitations et avaient un nombre accru de consultations et d'hospitalisation/an en comparaison à des patients ayant une hémoglobinoses H délétionnelle [12]. Les données des études sur la β /E-thalassémie illustrent les effets bénéfiques du traitement approprié sur la HR-QoL [13].

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Les patients atteints de NTD ont besoin d'être étroitement suivis et gérés de façon appropriée conformément aux recommandations suivantes
 - L'évaluation fréquente des patients sur le plan HR- QoL et l'état de santé mentale est recommandée, de préférence par des instruments standardisés
 - Les interventions suivantes seront envisagées
 - > Au niveau du patient
 - Travail sur l'image de soi
 - Aider le patient à comprendre la pathologie et à l'accepter
 - Impliquer le patient dans sa prise en charge thérapeutique afin de le responsabiliser et de l'autonomiser
 - Intervention psychosociale pour les patients avec un HR-QoL bas ou des troubles de la santé mentale
 - > Sur le plan familial
 - Aider la famille à accepter le diagnostic et à vivre avec l'enfant malade
 - Organiser une rencontre avec d'autres parents
 - Conseil génétique
 - Conseil psychosocial pour le soutien de la crise d'adolescence de leur enfant
 - > Sur le plan communautaire
 - Intégration des patients dans la société
 - Campagne de communication sur la pathologie
 - Mettre en avant les capacités intellectuelles conservées des patients
 - Les patients NTD devraient recevoir des compléments nutritionnels et en vitamines suivant les recommandations des patients β -thalassémiques majeurs.
- ng interventions should be considered

BIBLIOGRAPHIE

1. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, Forni GL, Gamberini MR, Ghilardi R, Piga A, Cnaan A. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89(10):1187-1193.
2. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331(9):574-578.
3. Telfer P, Constantinidou G, Andreou P, Christou S, Modell B, Angastiniotis M. Quality of life in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:273-282.
4. Levine L, Levine M. Health care transition in thalassemia: pediatric to adult-oriented care. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:244-247.
5. Musallam K, Cappellini MD, Taher A. Challenges associated with prolonged survival of patients with thalassemia: transitioning from childhood to adulthood. *Pediatrics* 2008;121(5):e1426-1429.
6. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013.
7. Haines D, Martin M, Carson S, Oliveros O, Green S, Coates T, Eile J, Schilling L, Dinu B, Mendoza T, Gerstenberger E, Trachtenberg F, Vichinsky E. Pain in thalassaemia: the effects of age on pain frequency and severity. *Br J Haematol* 2013;160(5):680-687.
8. Musallam KM, Khoury B, Abi-Habib R, Bazzi L, Succar J, Halawi R, Hankir A, Koussa S, Taher AT. 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(1):73-79.
9. Pakbaz Z, Treadwell M, Yamashita R, Quirolo K, Foote D, Quill L, Singer T, Vichinsky EP. Quality of life in patients with thalassemia intermedia compared to thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:457-461.
10. Khoury B, Musallam KM, Abi-Habib R, Bazzi L, Al Ward Z, Succar J, Halawi R, Hankir A, Koussa S, Taher AT. Prevalence of depression and anxiety in adult patients with β -thalassemia major and intermedia *Int J Psychiatry Med* 2013.
11. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in beta-thalassemia intermedia: Breaking the silence. *Thromb Res* 2012;130(5):695-702.
12. Lal A, Goldrich ML, Haines DA, Azimi M, Singer ST, Vichinsky EP. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. *N Engl J Med* 2011;364(8):710-718.
13. Olivieri NF, Muraca GM, O'Donnell A, Premawardhena A, Fisher C, Weatherall DJ. Studies in haemoglobin E beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2008;141(3):388-397.

A PROPOS DE LA TIF

La Fédération Internationale de la Thalassémie (TIF) est une organisation non gouvernementale fondée en 1986 par un petit groupe de patients et de parents de patients représentant les principales associations nationales de lutte contre la thalassémie de Chypre, de Grèce, du Royaume-Uni, et d'Italie. Ces pays ont été les premiers à identifier la thalassémie comme un problème de santé publique. Ainsi, ils ont développé et mis en place des programmes de prévention et de prise en charge clinique.

La TIF est en relation officielle avec l'organisation mondiale de la santé (OMS) depuis 1996, ainsi qu'avec de nombreux autres organismes officiels de santé et d'organisations axées sur les patients. (www.thalassaemia.org.cy)

MISSION: Le développement de programmes nationaux, incluant différentes composantes de prévention et de prise en charge afin de promouvoir leurs mises en place dans les pays « affectés ».

PERSPECTIVES: Mise en place d'un accès aux soins égal et de qualité pour tous les patients thalassémiques quel que soit le lieu où ils vivent.

OBJECTIFS: Les objectifs de la Fédération pour une prise en charge efficace des besoins des familles thalassémiques dans le monde sont restés les mêmes depuis sa création et comprennent:

- La mise en place de nouvelles associations de patients/parents de thalassémiques et la promotion des associations nationales
- Encourager, inciter et promouvoir les études et les projets de recherche qui visent à approfondir et à améliorer les stratégies de prévention, et les soins médicaux afin d'aboutir à une guérison tant attendue
- Etendre le partage des connaissances et des expériences des pays ayant des programmes de contrôle efficaces, à d'autres pays qui en ont besoin.

A CE JOUR: La TIF est une organisation parapluie et s'est développée grâce à 102 membres d'associations, de 60 pays du monde, pour sauvegarder les droits d'accès des patients à des soins de qualité.

Son programme éducationnel, focalisé sur les besoins des patients/parents, des professionnels de santé et de la communauté au sens large, a été et demeure l'un des outils les plus efficaces pour atteindre ses objectifs.

Depuis 1990, la TIF a organisé 60 ateliers nationaux/locaux, 6 ateliers régionaux et 14 conférences internationales. Elle a également préparé, publié, traduit et distribué plus de 15 livres à ce jour dans plus de 50 pays à travers le monde.

AUTRES PUBLICATIONS DE LA FEDERATION INTERNATIONALE DE LA THALASSEMIE



Please note that some of the publications maybe out of stock.

You can find more information regarding our educational program on our website <http://www.thalassaemia.org.cy/>

“KNOWLEDGE IS OUR POWER”
“UNITY IS OUR STRENGTH”

www.thalassaemia.org.cy