

The logo for the Haute Autorité de Santé (HAS) features the letters 'HAS' in a blue, sans-serif font. A red, stylized wave or ribbon graphic is positioned behind the letter 'A', extending from the left and curving under the 'S'.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

PNDS

[Cliquez ici](#)

LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

[Cliquez ici](#)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires

Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare

Juin 2008

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication

2, avenue du Stade-de-France - F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse bêta-thalassémies	5
Synthèse alpha-thalassémies	6
1. Introduction.....	7
2. Diagnostic et bilan initial des bêta-thalassémies.....	9
3. Prise en charge thérapeutique des bêta-thalassémies.....	13
4. Suivi des bêta-thalassémies	28
5. Thalassémies intermédiaires et E/bêta-thalassémies.....	36
6. Alpha-thalassémies	40
ANNEXE 1. RÉFÉRENCES ET GLOSSAIRE	45
ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS À L'ÉLABORATION DU PNDS....	47
ANNEXE 3. LISTE DES CENTRES SPÉCIALISÉS.....	48

Mise à jour des guides et listes ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les syndromes thalassémiques majeurs a été élaboré par le centre de référence labellisé maladie rare Thalassémies de Marseille et Lyon avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les trois ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Liste des abréviations

ALD	affection de longue durée
AMM	autorisation de mise sur le marché
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARA II	antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
CFH	concentration en fer hépatique
CSH	cellules souches hématopoïétiques
DFO	déféroxamine
DFP	défériprone
DFX	déférasirox
DPI	diagnostic préimplantatoire
DPN	diagnostic prénatal
ECG	électrocardiogramme
EPO	érythropoïétine
FA	fibrillation auriculaire
FDR	facteur de risque
FES	fraction d'éjection systolique
GH	hormone de croissance (growth hormon)
GH-RH	hormone déclenchant la sécrétion de GH
GR	globule rouge
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	hémoglobine
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
HTAP	hypertension artérielle pulmonaire
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IM	injection intramusculaire
IRM	imagerie par résonance magnétique
IV	injection intraveineuse
PBH	ponction-biopsie hépatique
PNDS	protocole national de diagnostic et de soins
PTH	parathormone
SC	sous-cutanée
TF	transfusion
TI	thalassémie intermédiaire
TM	thalassémie majeure
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C

Synthèse bêta-thalassémies

- 1- La **bêta**-thalassémie est une maladie autosomique **récessive** fréquente à l'échelon mondial mais rare en France.
- 2- La confirmation du diagnostic de bêta-thalassémie repose sur les examens biologiques de l'hémoglobine analysant les différentes fractions HbA, HbA2 et HbF.
- 3- **La forme majeure de bêta-thalassémie**, ou maladie de Cooley, se manifeste par une anémie sévère de la petite enfance : elle **n'est symptomatique qu'après plusieurs mois de vie**, mais peut être repérée à la naissance *via* le dépistage néonatal d'une autre maladie de l'hémoglobine, la drépanocytose. L'étude biochimique des hémoglobines montre une **HbA absente ou très diminuée et une HbF augmentée**.
- 4- Les hétérozygotes, porteurs d'une bêta-thalassémie mineure, sont en règle générale asymptomatiques et dépistés sur l'hémogramme (pseudopolyglobulie microcytaire et hypochrome). L'étude biochimique des hémoglobines montre une élévation de l'HbA2.
- 5- La gravité de l'anémie des formes majeures de bêta-thalassémies nécessite un régime transfusionnel au long cours. La surcharge en fer qui en résulte, chaque concentré de globules rouges transfusé apportant environ 200 mg de fer, est la principale cause de mortalité et de morbidité (cardiaque, hépatique, endocrinienne).
- 6- Un traitement chélateur du fer est systématiquement associé aux transfusions au long cours. S'il est précoce et bien observé, la surcharge en fer ne se manifesterait pas cliniquement pendant l'enfance. L'espérance de vie s'améliore régulièrement et a augmenté de plus de 30 ans grâce au traitement associant transfusions et chélation régulières.
- 7- La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est la seule thérapeutique curatrice actuelle.
- 8- Le diagnostic anténatal est possible et proposé aux couples à risque.
- 9- Il existe des formes de gravité atténuée appelées thalassémies intermédiaires, ne nécessitant pas de transfusions régulières, car l'anémie chronique est moins sévère. Elles exposent également à de nombreuses complications.
- 10- Le diagnostic et l'annonce de la maladie, la prescription des traitements spécifiques, l'organisation du suivi pluridisciplinaire clinique et paraclinique reviennent au médecin spécialisé dans le domaine des maladies de l'hémoglobine. Le pédiatre et le médecin généraliste sont partie prenante dans la prise en charge globale des patients atteints de cette affection chronique, en particulier dans ses aspects psychologiques, dans la surveillance thérapeutique, la conduite du programme vaccinal et la reconnaissance des situations d'urgence.

Synthèse alpha-thalassémies

- 1- Les alpha-thalassémies sont transmises sur le mode autosomique récessif, leur transmission étant plus complexe que celle des bêta-thalassémies, car il existe quatre gènes alpha-globine. Elles résultent de délétions (le plus souvent) ou de mutations ponctuelles (plus rarement) d'un ou plusieurs des quatre gènes alpha-globine.
- 2- Les alpha-thalassémies sont encore plus répandues que les bêta-thalassémies à travers le monde en particulier en Asie du Sud-Est et en Afrique. Les formes symptomatiques d'alpha-thalassémies sont très rarement rencontrées en France et concernent des sujets asiatiques ou plus rarement originaires des pays du bassin méditerranéen.
- 3- La délétion ou l'inactivation d'un seul gène (alpha-thalassémie silencieuse) ou de deux gènes alpha (alpha-thalassémie mineure) ne s'accompagne pas, en règle, d'anémie et n'a aucune traduction clinique. L'étude biochimique de l'Hb est normale en dehors de la période néonatale. En l'absence de carence martiale, la microcytose et l'hypochromie, inconstantes dans les formes silencieuses mais présentes dans les formes mineures, font suspecter le diagnostic. Le diagnostic de certitude est nécessaire dans le cadre du conseil génétique et repose en pratique sur l'étude en génétique moléculaire des gènes alpha-globine.
- 4- L'hémoglobinosose H (délétion ou inactivation de trois gènes alpha) est caractérisée par une anémie hémolytique chronique, microcytaire, hypochrome et régénérative. L'anémie est le plus souvent modérée, permettant en règle aux patients une vie proche de la normale. Les besoins transfusionnels sont absents ou ponctuels, les transfusions sanguines au long cours exceptionnellement indiquées. L'étude biochimique de l'Hb met en évidence la présence d'HbH, constituée de quatre chaînes bêta-globine.
- 5- Les complications de l'hémoglobinosose H sont celles des hémolyses constitutionnelles (lithiases biliaires, hypersplénisme...). Des poussées d'hémolyse aiguë exacerbant l'anémie surviennent en particulier lors des épisodes infectieux ou de la prise de médicaments oxydants. Une surcharge en fer peut se développer chez l'adulte même en l'absence de transfusion sanguine (TF).
- 6- La délétion des quatre gènes alpha (*hydrops fetalis* à Hb Bart) entraîne une anémie intense dès la période fœtale. Elle se traduit par une anasarque fœto-placentaire conduisant en règle au décès *in utero* ou juste après la naissance. Ces cas d'*hydrops fetalis* sont exceptionnels en France.
- 7- Lorsqu'il existe pour un couple un risque d'avoir un enfant atteint d'*hydrops*, le conseil génétique et le diagnostic anténatal sont toujours proposés compte tenu des risques fœtaux et maternels.

1. Introduction

1.1. Objectifs

L'objectif de ce protocole national de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de la santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de thalassémie majeure (TM) ou intermédiaire admis en ALD au titre de l'ALD 10, hémoglobinopathies invalidantes incluant les bêta-thalassémies majeures et intermédiaires et les hémoglobinoses H. Le médecin peut s'y référer pour établir le protocole de soins. Si le PNDS décrit les principaux aspects de la prise en charge d'un patient atteint d'une forme sévère de thalassémie, il ne peut cependant envisager tous les cas spécifiques. Le PNDS concerne principalement la prise en charge des patients atteints de la forme majeure de bêta-thalassémie, la plus sévère et également la plus fréquente, en France, des thalassémies symptomatiques.

1.2. Épidémiologie

Les thalassémies, de transmission généralement autosomique récessive, constituent un groupe de maladies héréditaires caractérisées par une diminution de la production de l'hémoglobine (Hb) normale. Elles figurent parmi les maladies génétiques les plus répandues dans le monde. L'hémoglobine A adulte comportant quatre chaînes protéiques, deux chaînes alpha-globine et deux chaînes bêta-globine, on distinguera selon la nature de la chaîne déficitaire les alpha ou les bêta-thalassémies.

Les bêta-thalassémies résultent le plus souvent de mutations localisées dans le gène bêta-globine, responsables d'un défaut de synthèse des chaînes bêta-globine.

Les formes majeures de bêta-thalassémie, initialement décrites chez des enfants originaires de pays du pourtour méditerranéen, sont également très répandues en Asie du Sud-est, Chine, Inde et Moyen-Orient. Environ 10 000 patients atteints de forme sévère de bêta-thalassémie vivent actuellement en Europe et en Amérique du Nord, où le traitement transfusionnel au long cours associé au traitement chélateur du fer précoce et régulier a amélioré de plus de 30 ans leur espérance de vie. Les bêta-thalassémies sont exceptionnelles dans la population d'origine française, sauf en Corse, où l'on retrouve 3 % de sujets porteurs du trait bêta-thalassémique (hétérozygotes). Une enquête nationale récente a répertorié sur le territoire français plus de 350 patients atteints de formes de gravité majeure ou intermédiaire, principalement originaires d'Italie et d'Afrique du Nord.

Les formes mineures ou silencieuses d'alpha-thalassémies sont extrêmement fréquentes en Afrique et aux Antilles, en Asie du Sud-Est, Inde, Moyen-Orient et pays du pourtour méditerranéen. Les formes cliniquement symptomatiques (hémoglobinoïse H, *hydrops fetalis* de Bart) surviennent principalement chez des patients originaires du Sud-Est asiatique et sont très rarement rencontrées en Afrique. Elles sont exceptionnelles en France, où l'on ne dispose pas de données épidémiologiques précises.

1.3. Méthode de travail

Le groupe de travail a consulté les principales recommandations internationales de prise en charge de la maladie disponibles pour les bêta-thalassémies et l'ensemble des références de la revue de la littérature (méta-analyses, essais cliniques et études de cohortes) publiée en langue anglaise indexées dans Pubmed depuis 2000, à partir des mots clés *thalassemia*, *Cooley's anemia*, *hemoglobin H disease*. Le niveau de preuve des études et le grade des recommandations ont été évalués selon le guide méthodologique de l'Anaes : analyse de la littérature et gradation des recommandations (janvier 2000).

2. Diagnostic et bilan initial des bêta-thalassémies

2.1. Objectifs

- Établir le diagnostic.
- Effectuer le bilan initial.
- Annoncer le diagnostic et présenter les différents aspects de la prise en charge.
- Effectuer le bilan familial et délivrer une information génétique.
- Apprécier la sévérité de la maladie en différenciant les formes majeures et intermédiaires.

2.2. Professionnels impliqués

Le diagnostic de la maladie est le plus souvent du domaine du pédiatre hospitalier (en hématologie ou pédiatrie générale, aux urgences ou en charge du dépistage néonatal). Rarement, et dans une forme intermédiaire, le diagnostic peut n'être porté qu'à l'âge adulte par un médecin interniste ou un hématologue.

Le bilan initial repose sur une coopération pluridisciplinaire coordonnée par un pédiatre spécialisé dans le domaine des hémoglobinopathies et fait principalement intervenir biologistes en hématologie, généticiens, médecins transfuseurs et psychologues. Au décours du diagnostic, les principaux éléments diagnostiques et les grandes lignes du projet thérapeutique sont transmis au médecin traitant.

2.3. Diagnostic clinique et biologique

Deux situations peuvent être distinguées selon que le diagnostic de bêta-thalassémie est évoqué sur des arguments cliniques ou effectué à un stade présymptomatique dans le cadre d'un bilan familial ou, plus souvent, à la naissance au décours du programme de dépistage de la drépanocytose, qui permet également de diagnostiquer la majorité des TM. Il n'y a pas d'anémie à la naissance. Les enfants dépistés en période néonatale sur l'absence d'HbA sont suivis tous les mois à partir de l'âge de 3 mois afin d'observer l'apparition de l'anémie et d'évaluer sa sévérité.

Le diagnostic clinique de bêta-thalassémie majeure est généralement porté entre 6 et 24 mois de vie devant une anémie sévère avec hépatosplénomégalie et parfois ictère. Le mécanisme principal de l'anémie est la dysérythropoïèse par destruction des érythroblastes médullaires, l'hémolyse périphérique étant secondaire. Le diagnostic dans les formes de gravité intermédiaire est plus tardif, en règle après l'âge de 4 ans.

Le diagnostic de bêta-thalassémie est biologique. Le frottis sanguin montre des hématies microcytaires et hypochromes, une anisocytose, une

poïkylocytose, des hématies à ponctuations basophiles, des érythroblastes circulants. Le taux de réticulocytes est bas par rapport au degré d'anémie.

L'étude de l'hémoglobine par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou par électrophorèse doit être pratiquée avant toute transfusion. Elle confirme le diagnostic en retrouvant une HbA absente (β^0 thalassémie) ou en faible quantité (β^+ thalassémie) et une forte élévation de l'Hb fœtale (HbF), à interpréter en fonction de l'âge du patient. L'hémogramme et l'étude de l'hémoglobine effectués chez les deux parents confirment leur statut hétérozygote.

L'association HbE/bêta-thalassémie est responsable d'une forme le plus souvent intermédiaire mais parfois majeure de thalassémie. Cette forme de thalassémie est principalement retrouvée chez des individus originaires d'Asie du Sud-Est. Un des deux parents est alors porteur d'un trait bêta-thalassémique, et chez l'autre est retrouvée la présence d'une Hb variante synthétisée en quantité diminuée, l'HbE. En dehors de l'HbE, d'autres variants bêta-globine sont responsables d'un tableau de TM ou de thalassémie intermédiaire (TI) : ce sont principalement l'Hb Lepore (forme homozygote, ou Hb Lepore/bêta-thalassémie), l'Hb Knossos/bêta-thalassémie.

2.4. Classification des bêta-thalassémies

	β -thalassémie mineure ou trait thalassémique	β -thalassémie intermédiaire	β -thalassémie majeure	HbE/ β -thalassémie
Génétique	Mutation hétérozygote du gène β -globine	Bases moléculaires hétérogènes : le plus souvent association de 2 mutations avec synthèse résiduelle d'HbA	Mutations sévères des 2 gènes β -globine	Hétérozygotie composite β -thalassémie et HbE
Signes cliniques	Asymptomatique	Anémie de degré variable Principales complications liées à la dysérythropoïèse	Anémie sévère et précoce, principales complications liées aux TF au long cours en particulier à la surcharge en fer	Anémie de degré variable Principales complications liées à la dysérythropoïèse
Degré d'anémie et indices érythrocytaires	Taux d'Hb normal ou très modérément abaissé Pseudo-polyglobulie microcytaire et hypochrome	Anémie de degré variable microcytaire et hypochrome, Hb > 7 g/dl Besoins en TF occasionnels ou absents	Anémie microcytaire et hypochrome, Hb < 7 g/dl Besoins en TF permanents	Anémie de degré très variable microcytaire et hypochrome Besoins en TF variables
Étude de l'hémoglobine	HbA2 augmentée > 3,5 % HbF normale ou faiblement augmentée	HbF augmentée HbA abaissée mais présente le plus souvent	HbF majoritaire HbA absente ou en quantité très faible	HbF augmentée, HbA absente ou en quantité très faible HbE le plus souvent majoritaire

Les **bêta-thalassémies** résultent le plus souvent de **mutations ponctuelles (200 mutations rapportées)**, rarement de délétions (délétions bêta ou delta-bêta).

Les bêta-thalassémies hétérozygotes sont exclues du champ de ce PNDS et n'entrent pas dans le cadre d'une prise en charge en ALD. Il s'agit en effet d'un simple trait et non pas d'une maladie. Il importe, dans ce contexte de microcytose et d'hypochromie, de les différencier d'une carence martiale et de ne pas prescrire un traitement martial inapproprié.

2.5. Annonce du diagnostic

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée, être effectuée par le médecin spécialisé dans la prise en charge des hémoglobinopathies si possible en présence des deux parents et faire intervenir d'autres membres impliqués dans les soins de l'enfant, psychologue et infirmier notamment. Elle comporte l'explication sur la maladie, sa chronicité et son évolution à court et long termes, l'importance d'en apprécier la gravité par une observation initiale. Seront exposés les bénéfices et effets secondaires potentiels des différentes options thérapeutiques.

Dès la mise en route des TF, la nécessité d'un traitement chélateur du fer et ses modalités sont expliquées. De même, l'alternative potentielle d'une greffe de CSH est précocement abordée.

L'aspect héréditaire de la maladie et le mode de transmission sont discutés. Une consultation de génétique est proposée à distance de l'annonce diagnostique pour ne pas interférer avec l'accueil d'un enfant malade. Si possible, elle aura lieu avant la mise en route d'une nouvelle grossesse.

Les informations délivrées au cours de la consultation d'annonce de la maladie seront répétées au cours des premiers mois suivant le diagnostic afin de permettre une compréhension de la maladie la meilleure possible.

2.6. Bilan initial

Il comporte avant la première transfusion :

- Examen du **frottis sanguin** (morphologie érythrocytaire) et compte des réticulocytes.
- Détermination du **groupe sanguin ABO** RH1, du phénotype érythrocytaire étendu (RH, KEL1, FY, JK, MNS3 et MNS4) et recherche d'agglutinines irrégulières.
- **Étude de l'Hb par HPLC ou par électrophorèse.**
- **Ferritinémie.**
- Sérologie CMV.
- Les sérologies VIH, VHC, VHB ne sont plus indiquées à titre systématique dans le suivi transfusionnel.

Au cours des premiers mois de prise en charge :

- Étude moléculaire des mutations bêta-thalassémiques.

- Typage HLA intrafamilial.

L'étude familiale comportera l'hémogramme, l'étude de l'Hb, et la ferritinémie.

2.7. Aspects génétiques

Chez les patients, la caractérisation des mutations bêta-globine par biologie moléculaire, éventuellement complétée par l'étude du polymorphisme Xmn1 (en 5' du gène G γ) et des gènes alpha-globine, est indiquée pour approcher le degré de sévérité du tableau clinique. Celui-ci dépend principalement de la localisation et de la nature de la mutation bêta-globine (la production de chaînes bêta est nulle en cas de mutation bêta 0 et réduite en cas de mutation bêta +). Toutefois, le diagnostic de thalassémie de gravité intermédiaire repose sur les critères cliniques que sont l'expression tardive de la maladie et le caractère modéré de l'anémie qui ne nécessite pas de transfusions régulières.

Chez les hétérozygotes, la recherche de la mutation en cause n'est pas indiquée sauf chez les couples à risque afin de préparer un diagnostic prénatal au cours d'une grossesse ultérieure. Lorsque les deux parents sont porteurs d'un trait bêta-thalassémique, une consultation de conseil génétique est proposée afin d'informer le couple des possibilités de prise en charge clinique de la maladie et de recours à un diagnostic prénatal.

Le diagnostic prénatal (DPN) sur prélèvement foetal peut être fait précocement (trophoblastes, placenta) ou plus tardivement (liquide amniotique).

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est applicable à la bêta-thalassémie.

3. Prise en charge thérapeutique des bêta-thalassémies

3.1. Objectifs

- Améliorer l'espérance de vie, la morbidité et la qualité de vie des patients.
- Assurer une prise en charge psychologique, l'accompagnement et l'éducation du patient et/ou de ses parents.
- Intégrer les nouveaux outils d'évaluation et de traitement dans la prise en charge des patients.

Il convient de distinguer la prise en charge clinique des thalassémies majeures de celle des thalassémies intermédiaires.

Dans les formes majeures, les principaux objectifs du traitement sont :

- De corriger l'anémie par un régime transfusionnel réglé pour assurer une croissance et une activité normales et pour réduire les manifestations de la dysérythropoïèse.
- De rechercher un donneur HLA-identique intrafamilial, d'évaluer la faisabilité d'une greffe de CSH, proposée de préférence dans la petite enfance.
- De prévenir au mieux les complications des TF au long cours, en premier lieu les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes de la surcharge en fer.
- De dépister à un stade présymptomatique et de traiter précocement les atteintes d'organe liées à la surcharge en fer par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique.
- De discuter le traitement des autres complications de la maladie : hépatites virales C actives et ostéoporose en particulier.

Dans les formes de gravité intermédiaire, les traitements ont pour but :

- D'améliorer l'anémie ou les signes de dysérythropoïèse s'ils sont symptomatiques par les divers moyens thérapeutiques que sont la splénectomie, les inducteurs de l'HbF, les TF ponctuelles ou un régime transitoire de TF systématiques.
- De prévenir et de traiter les complications de la surcharge en fer, de survenue plus tardive et moins fréquentes que dans la TM.
- De prévenir, dépister et traiter les complications infectieuses et thromboemboliques ainsi que l'ostéoporose.

3.2. Professionnels impliqués

Outre l'équipe pluridisciplinaire intervenant au moment du diagnostic, la prise en charge de l'enfant puis de l'adulte fait intervenir un grand nombre de médecins spécialistes dans le cadre du dépistage et du traitement des complications de la maladie, de la surcharge en fer et des complications du traitement chélateur :

- pour une prise en charge régulière : cardiologue, endocrinologue, radiologue, hépatologue, rhumatologue, ophtalmologiste, ORL ;
- pour une prise en charge plus ponctuelle : anesthésiste, chirurgien viscéral ou orthopédiste, spécialiste de médecine de la reproduction, hématologue spécialisé dans la transplantation, stomatologue, dermatologue.

Le recours à des spécialistes référents pédiatriques puis d'adultes impliqués dans la prise en charge des patients thalassémiques est préconisé. Le pédiatre et/ou le médecin généraliste sont impliqués dans la prise en charge globale du patient (conduite du programme vaccinal, évaluation des situations d'urgence, prise en charge psychologique, dépistage des effets indésirables cliniques et biologiques des traitements chélateurs).

Infirmier, psychologue, assistant social et diététicien interviennent aussi régulièrement ainsi que, selon les besoins, le kinésithérapeute.

Cette prise en charge multidisciplinaire est coordonnée par le pédiatre ou le médecin spécialisé dans la prise en charge des pathologies constitutionnelles du globule rouge (GR).

3.3. Principaux traitements

Les transfusions de concentrés de globules rouges

Pour les patients atteints de forme majeure, le régime transfusionnel systématique associé au traitement chélateur du fer constitue le traitement conventionnel. L'administration de concentrés de GR déleucocytés, phénotypés RH-KEL1, toutes les 3 à 5 semaines, vise à maintenir en permanence le taux d'Hb > 9-10,5 g/dl (grade B). Des taux d'Hb plus bas (8 à 9 g/dl) peuvent être bien tolérés chez l'adulte. Le traitement transfusionnel systématique est initié au décours du diagnostic après une courte période d'observation permettant de vérifier la récurrence d'une anémie chronique symptomatique (Hb en règle < 7 g/dl). Ce temps d'observation initial est primordial pour différencier les formes majeures et intermédiaires.

Le traitement chélateur du fer est débuté après 10 à 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie dépasse 1 000 µg/l (grade B). Son but est de maintenir des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires. En pratique, il est recommandé de maintenir des ferritinémies sous traitement chélateur inférieures ou égales à 1 000 µg/l. Dans la TM, la surcharge en fer est principalement liée aux TF, chaque unité de concentrés

globulaires apportant environ 200 mg de fer. Dans la TI, le mécanisme principal de la surcharge est l'hyperabsorption digestive du fer secondaire à l'anémie par dysérythropoïèse. Trois médicaments ont une AMM dans le traitement de la surcharge transfusionnelle des patients thalassémiques (cf. conditions dans le tableau qui suit). Les posologies des agents chélateurs sont à adapter à l'importance des apports transfusionnels et aux objectifs du traitement qui peut être de stabiliser ou de réduire la surcharge.

La **déféroxamine** (DFO) est administrée depuis 40 ans aux patients atteints de TM et a permis d'améliorer leur espérance de vie et de réduire la morbidité cardiaque, hépatique et endocrinienne due à la surcharge en fer transfusionnelle. Elle abaisse les ferritinémies et la concentration du fer intrahépatique (CFH). Son administration standard est la perfusion sous-cutanée (SC) de 8 à 12 heures, réalisée en ambulatoire de jour ou de nuit par pompe portable ou infuseur, 5 à 7 jours par semaine à la dose moyenne de 40 mg/kg/jour. Une alternative à la perfusion SC prolongée est l'administration de 2 bolus SC quotidiens (non validé par l'AMM).

Chez le jeune enfant, particulièrement exposé aux effets secondaires de la DFO sur la croissance par atteinte des cartilages épiphysaires et vertébraux, elle est débutée à plus faible dose et très progressivement augmentée (grade B). Les patients peu surchargés recevant de fortes doses sont exposés à des atteintes neurosensorielles auditive et visuelle. La contrainte thérapeutique liée aux perfusions SC répétées et les effets secondaires locaux conduisent fréquemment à un défaut d'observance médicamenteuse.

La **défériprone** (DFP), chélateur actif par voie orale, est indiqué lorsque le traitement par DFO est contre-indiqué (AMM 1999) ou inadéquat (AMM 2004). Depuis 20 ans, il a été prescrit à plusieurs milliers de patients atteints de TM. À la posologie de 75 mg/kg/jour répartis en 3 prises, il permet d'abaisser les ferritinémies. Si la DFP agit de manière inconstante sur la CFH, elle abaisse les concentrations en fer myocardiques évaluées par imagerie par résonance magnétique (IRM) (technique du T2*) et se révèle particulièrement cardioprotectrice avec un probable impact sur la survie des patients. Le risque d'agranulocytose médicamenteuse impose une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme.

Elle peut être associée à la DFO (prescription hors AMM) en vue d'une intensification du traitement chélateur, avec un effet supérieur à la monothérapie par DFO sur l'excrétion urinaire du fer, l'évolution des ferritinémies et l'amélioration des paramètres cardiaques [fer myocardique et fraction d'éjection systolique (FES)].

Le **déférasirox** (DFX), chélateur actif par voie orale, a obtenu l'AMM en 2006. Il est indiqué en première intention chez les patients thalassémiques âgés de plus de 6 ans recevant des transfusions fréquentes et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle. En cas de contre-indication ou d'inadéquation de la DFO, il est indiqué chez l'enfant de 2 à

6 ans ou chez les patients thalassémiques moins transfusés. Le DFX, administré en une unique prise quotidienne à la dose de 20 à 30 mg/kg/jour, est d'efficacité comparable à celle de la DFO sur l'évolution à un an de la CFH et des ferritinémies chez les patients thalassémiques polytransfusés. Les données d'efficacité et de tolérance ont été confirmées à quatre ans de traitement. Les doses de 5 et 10 mg/kg/jour sont insuffisantes pour équilibrer la balance du fer chez des patients recevant plus de 8 transfusions par an. Les doses prescrites sont adaptées à l'importance de la surcharge et des apports transfusionnels en fer, ainsi qu'à la tolérance médicamenteuse. Les principaux effets secondaires sont les rashes cutanés, les troubles digestifs et l'augmentation modérée non progressive de la créatininémie chez plus d'un tiers des patients.

L'impact des chélateurs oraux, d'introduction plus récente que la DFO, sur la morbidité et la mortalité secondaires à la surcharge en fer, est en cours d'évaluation.

	Déféroxamine (Desféral®) 20-60 mg/kg/jour	Défériprone (Ferriprox®) 50-100 mg/kg/jour en 3 prises	Déférasirox (Exjade®) 10-30 mg/kg/jour en 1 seule prise
Voie	SC, IV, IM	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Demi-vie	20 minutes	3 heures	8-16 heures
Excrétion	Urines + selles	Urines	Selles
Action sur les ferritinémies	+++	+++	+++
Action sur la CFH	+++	+	+++
Action sur le fer cardiaque	+	+++	Évaluation en cours
Toxicité	Locale (voie SC) Neurosensorielle Croissance Infections à <i>Yersinia</i> et <i>Klebsiella sp.</i>	Agranulocytose Articulaire Digestive Hépatique	Rénale Cutanée Digestive Hépatique
Statut 2007 (AMM dans le cadre de la TM)	Surcharge martiale post-TF	Surcharge martiale post-TF des patients âgés de plus de 10 ans si DFO contre-indiquée ou inadéquate	Surcharge martiale post-TF des patients âgés de plus de 6 ans sous TF systématiques En cas de DFO contre-indiquée ou inadéquate si âge entre 2 et 6 ans ou moins transfusés

La greffe de CSH est actuellement la seule thérapeutique curative de la maladie. La probabilité de survie sans maladie après greffe de moelle

osseuse HLA-identique intrafamiliale varie de 49 à 94 % en fonction de la présence des facteurs de risque (FDR) suivants : hépatomégalie, fibrose portale et chélation du fer insuffisante (classification de Lucarelli). Les résultats chez l'enfant peu avancé dans sa maladie sont excellents : s'il existe un donneur HLA-identique intrafamilial (en règle un frère ou une sœur HLA-identique) la greffe est toujours proposée, à partir d'un greffon médullaire ou de sang du cordon. Une stratégie de cryoconservation de sang de cordon sera systématiquement proposée au sein de la famille. La toxicité potentielle (hépatique en particulier) chez le nourrisson du busulfan, chimiothérapie administrée lors de la préparation à la greffe, incite plutôt à réaliser la transplantation à partir de l'âge de 2 ans. Chez un grand enfant ou un jeune adulte, l'importance et le retentissement de la surcharge en fer seront évalués par une ponction-biopsie hépatique (PBH) afin de définir au mieux les chances de succès de la greffe.

Les anomalies du développement pubertaire sont fréquentes et l'infertilité est quasi constante chez les patientes greffées avec la préparation standard par busulfan et cyclophosphamide (Endoxan®). Chez le garçon, si le développement pubertaire est en règle normal, le retentissement sur la spermatogénèse, encore mal évalué, est probable.

Les greffes à partir de donneur non apparenté ne se discutent actuellement en France que dans des circonstances particulières, essentiellement en cas d'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel ou chélateur.

Lorsque la greffe est un succès et qu'il persiste une surcharge en fer importante, les saignées répétées sont indiquées, permettant une déplétion du fer hépatique et prévenant l'évolution de la fibrose hépatique (grade B).

La splénectomie

Elle est indiquée dans la TM en cas d'hypersplénisme (thrombopénie, neutropénie, splénomégalie) ou pour abaisser les besoins transfusionnels quand ceux-ci dépassent 200 ml/kg/an (volume calculé pour des concentrés globulaires à 75 % d'hématocrite) (grade B). Elle est plus fréquemment effectuée dans les TI, pour réduire le degré d'anémie, réduire ou stopper les transfusions occasionnelles. Les risques infectieux et thromboemboliques de la splénectomie justifient une prise en charge spécifique (grade B).

Inducteurs de l'HbF et érythropoïétine

En l'absence d'études contrôlées randomisées, la place respective des inducteurs de l'HbF (principalement hydroxyurée) et de l'érythropoïétine (EPO) dans les bêta-thalassémies est actuellement imprécise. Une amélioration de l'anémie est obtenue chez certains patients atteints principalement de TI avec l'hydroxyurée et/ou l'EPO. Leur prescription, seule ou en association, est du domaine du spécialiste et s'effectue hors AMM, de préférence dans le cadre d'études contrôlées.

Thérapie génique

Un essai clinique de thérapie génique a été initié en France pour la drépanocytose et la bêta-thalassémie majeure, après démonstration de l'efficacité chez la souris et sécurisation des risques d'intégration du transgène et du vecteur lentiviral. Il est trop tôt aujourd'hui pour prévoir quelle sera la place de cette thérapeutique dans l'avenir.

3.4. Prise en charge et traitement des principales complications

Complications cardiaques

L'atteinte cardiaque liée à la surcharge en fer domine le pronostic vital, causant deux tiers des décès chez les patients avec TM par insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme ou mort subite. La cardiomyopathie avec altération de la FES et dilatation ventriculaire est l'atteinte la plus fréquente. L'atteinte cardiaque peut devenir brutalement symptomatique.

L'impact de la DFO sur la survie et la prévention des atteintes cardiaques a été très bien documenté par l'observation de nombreuses cohortes de patients thalassémiques. En l'absence de chélation du fer, l'atteinte cardiaque concernait à l'âge de 16 ans près de deux tiers des patients TM polytransfusés et était en règle mortelle dans l'année suivant le début des signes cliniques. Chez les patients « chélatés » par DFO de manière précoce et régulière, elle est aujourd'hui exceptionnelle avant l'âge de 15 ans. Outre l'âge, les FDR d'atteinte cardiaque sous DFO sont l'âge tardif de début du traitement chélateur, une mauvaise observance, des valeurs de ferritinémies régulièrement supérieures à 2 500 µg/l, une CFH (mesurée par la technique de SQUID, *superconducting quantum interference device*, dispositif biomagnétique) supérieure à 15 mg/g de foie sec, et la présence d'une sévère surcharge en fer myocardique dépistée par IRM.

La DFP, avec un recul d'observation moindre est également active sur la prévention des atteintes cardiaques avec des arguments récents cliniques et d'IRM cardiaque en faveur d'une cardioprotection supérieure à celle de la DFO.

L'action du DFX, chélateur d'introduction beaucoup plus récente, est en cours d'évaluation.

Le traitement de l'atteinte cardiaque symptomatique comporte deux volets :

- L'intensification de la chélation par l'administration de DFO par voie IV continue, en règle à la dose de 50 mg/kg/jour. C'est actuellement le traitement de référence de l'atteinte cardiaque (grade B). Il peut corriger à lui seul les fibrillations auriculaires (FA), améliorer voire normaliser la FES et les indices témoignant de l'importance de la surcharge en fer myocardique. L'ajout de la DFP est préconisé, car la supériorité de la bithérapie DFO + DFP par rapport à la monothérapie par DFO sur

l'évolution des indices cardiaques (T2* et FES) a été montrée chez des sujets sans atteinte clinique cardiaque. L'efficacité du traitement combiné en cas d'atteinte cardiaque symptomatique a également été rapportée.

- Les traitements symptomatiques (cf. ALD 5) :
 - En cas d'insuffisance cardiaque décompensée :
 - les vasodilatateurs : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou, si intolérance, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II),
 - diurétiques de l'anse et antialdostérones,
 - digoxine (si cardiomyopathie dilatée et FA).
 - En cas de cardiomyopathie dilatée compensée sans insuffisance cardiaque clinique : IEC ou ARA II, bêtabloquants.
 - En cas de troubles du rythme spécifiques, antiarythmiques : bêtabloquants et/ou amiodarone.
 - En cas de FA : anticoagulants, antiagrégants plaquettaires.

Par ailleurs, en cas d'insuffisance cardiaque, l'Hb est maintenue en règle supérieure au seuil de 10-11 g/dl.

Le traitement des troubles du rythme peut nécessiter la pose d'un défibrillateur implantable.

Enfin, plusieurs patients thalassémiques ont reçu une transplantation cardiaque.

En l'absence de symptomatologie cardiaque ou d'altération de la FES, l'intensification de la chélation, en particulier l'association DFP et DFO, est proposée en cas de surcharge en fer myocardique majeure détectée par l'IRM (grade C).

Complications hépatiques et biliaires

De nombreux patients thalassémiques présentent une **hépatopathie chronique, dont les deux principales causes sont la surcharge en fer et l'infection par le VHC**. La surcharge en fer hépatique se manifeste par une **fibrose** progressive (survenant en règle pour des CFH supérieures à 15 mg/g de foie sec) puis une cirrhose, dont la fréquence en histologie est estimée à environ 10 % des patients. Ce pourcentage est en diminution du fait de la rareté actuelle des contaminations transfusionnelles VHB et surtout VHC et de l'amélioration du traitement chélateur. L'infection par le VHC, par le VHB, et la surcharge en fer sont des FDR de **cirrhose et de carcinome hépatocellulaire**.

La surcharge en fer hépatique sévère, les infections virales, la DFP et le DFX peuvent entraîner une élévation des transaminases.

La fréquence des calculs biliaires pigmentaires, conséquence de l'hémolyse chronique, varie d'un faible pourcentage à 50 % chez les patients thalassémiques (20 % des patients TM). Elle augmente avec l'âge, est plus élevée dans la TI et en cas de maladie de Gilbert associée.

La prévention et le traitement des complications hépatiques comportent :

- L'intensification du traitement chélateur en cas de CFH élevée (seuil de 15 mg/g de foie sec généralement retenu mais à discuter selon la technique de détermination employée) et de fibrose hépatique progressive (grade B).
- Le traitement des hépatites virales B, C et D. Lorsque l'indication de traitement anti-VHC est posée chez un patient thalassémique, l'association Peg-interféron et ribavirine est recommandée (grade B). Les résultats du traitement antiviral sont proches de ceux observés dans la population générale positive pour le VHC, au prix d'une augmentation de 30 à 50 % des besoins transfusionnels pendant le traitement. Il est généralement indiqué de diminuer la surcharge en fer avant d'initier le traitement antiviral. L'hépatite virale B peut être traitée par Peg-interféron ou par inhibiteurs nucléos(t)idiques et l'hépatite D par Peg-interféron.
- La recherche de comorbidités pouvant aggraver la fonction hépatique (surcharge pondérale, insulino-résistance, prise de médicaments hépatotoxiques).
- La vaccination contre l'hépatite B, faite dès le diagnostic de thalassémie. Celle contre l'hépatite A est aussi recommandée (non remboursée).
- La cholécystectomie, effectuée généralement par voie laparoscopique, est indiquée en cas de lithiase symptomatique ou en cas de lithiase asymptomatique si une splénectomie est programmée.

Complications endocriniennes

Les complications endocriniennes observées chez les patients atteints de TM sont principalement secondaires à la surcharge martiale par atteinte directe du parenchyme glandulaire ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La chélation précoce bien conduite par DFO permet d'en diminuer la fréquence et de retarder leur apparition (grade B).

- **L'hypogonadisme** est la plus fréquente et la plus précoce des complications endocriniennes de la surcharge en fer. Le retard pubertaire est lié principalement à une insuffisance gonadotrope, l'antéhypophyse étant particulièrement sensible au stress oxydatif. Plus rarement le fer en excès provoque aussi des lésions gonadiques directes. Chez les patients nés récemment, ayant bénéficié d'une chélation précoce par DFO, le retard pubertaire ne concerne plus que 15 % des adolescents, mais de nombreux patients développent un hypogonadisme secondaire. La chélation régulière par DFO ne permet pas le maintien au long cours d'une fonction gonadique normale. Il n'existe pas d'étude longitudinale permettant d'évaluer les effets de l'intensification du traitement chélateur sur l'hypogonadisme. Il est généralement considéré comme définitif.
- **Le retard statural** touche le tiers des patients TM, et leur taille moyenne reste en dessous de celle de la population générale. Chez les enfants régulièrement transfusés, la croissance staturale est initialement normale, puis s'infléchit au moment de la puberté. L'accélération pubertaire de la croissance est de moindre amplitude, notamment chez le garçon. Le retard de croissance staturale est multifactoriel : hypogonadisme, hypothyroïdie ou plus rarement déficit en hormone de croissance (GH). Plusieurs mécanismes sont à l'origine des anomalies de l'axe somatotrope : déficit en GH, déficit hypothalamique en GH-RH, activité augmentée de la somatostatine inhibitrice, défaut de sécrétion du facteur de croissance analogue à l'insuline IGF-1. La DFO peut provoquer une dysplasie vertébrale avec un raccourcissement du tronc chez les enfants ayant reçu des doses élevées.
- **L'hypothyroïdie** périphérique (diminution des taux circulants de thyroxine et élévation de l'hormone thyroïdienne), par atteinte directe du parenchyme thyroïdien, était fréquente chez les patients anémiques et/ou avec une chélation insuffisante, mais elle est devenue rare avec la prise en charge actuelle et ne survient pas avant l'âge de 10 ans. La prévalence varie de 2 à 10 %, avec un âge moyen au diagnostic de 15 ans. L'atteinte thyroïdienne est d'aggravation progressive sur plusieurs années et survient en règle chez les patients qui présentent un hypogonadisme.
- La prévalence rapportée de **l'hypoparathyroïdie** varie de moins de 5 % à 13 % selon l'âge des patients étudiés, les critères diagnostiques de l'hypoparathyroïdie et la pratique ou non d'un dosage annuel de parathormone (PTH) de dépistage. Elle survient à partir de la seconde décennie avec un âge moyen au diagnostic de 18 ± 6 ans et est en règle générale associée à d'autres atteintes de la surcharge en fer (diabète, insuffisance cardiaque). L'hypoparathyroïdie, par atteinte des

glandes parathyroïdiennes, est diagnostiquée devant des anomalies du métabolisme phosphocalcique et des taux sanguins abaissés de PTH.

- La prévalence du **diabète insulindépendant** a régressé depuis la mise en route précoce du traitement chélateur par DFO. L'intolérance au glucose est plus commune et précoce que la survenue d'un diabète franc, qui concerne 5 à 10 % des patients adultes. La prévalence de l'intolérance au glucose chez les patients âgés de 16 à 20 ans s'est abaissée de 59 % en 1975 à moins de 10 % actuellement. L'intervalle moyen entre le diagnostic d'intolérance au glucose et le développement d'un diabète insulindépendant a été estimé à trois ans. Les FDR de développement d'un diabète sont une mauvaise observance du traitement chélateur, la mise en route tardive de la chélation, les altérations hépatiques (hépatite chronique ou cirrhose). Le diabète est généralement attribué à un déficit en insuline résultant de la destruction progressive des îlots bêta du pancréas par le fer en excès. L'intolérance au glucose observée chez les patients thalassémiques est liée principalement à une insulino-résistance.
- Autrefois **la stérilité** chez les patients TM était **quasi constante**, mais avec l'amélioration du traitement chélateur, un nombre croissant de grossesses et de paternités induites ou spontanées est rapporté. En cas de désir d'enfant, le patient bénéficiera d'une consultation de médecine de la reproduction afin de faire le point sur les chances de succès et les options thérapeutiques, en particulier le déclenchement de l'ovulation ou de la spermatogenèse. Les risques cardiaques et métaboliques d'une grossesse seront soigneusement évalués. La recherche d'une anomalie de l'Hb est effectuée chez le conjoint. Avant la conception comme pendant la grossesse une supplémentation par acide folique est assurée. Pendant son déroulement, une surveillance multidisciplinaire et rapprochée est indiquée (surveillance cardiaque, endocrinienne et de la croissance fœtale). Les chélateurs sont en règle générale suspendus pendant la grossesse et seule la DFO peut être utilisée pendant l'allaitement. Le mode d'accouchement sera discuté à l'avance.

Le traitement des complications endocriniennes comporte :

- En cas d'hypogonadisme, un traitement hormonal substitutif par stéroïdes sexuels (grade B). En cas de retard pubertaire le traitement hormonal à visée d'induction sera temporairement prescrit (pour une durée en règle de 6 mois) et selon l'effet de cette induction poursuivi ou non.
- En présence d'un déficit en hormone de croissance (GH) documenté, le traitement par GH est recommandé (grade B). Il permet d'accélérer la vitesse de croissance, mais n'améliore généralement pas la taille définitive.

- Les patients présentant un diabète sont habituellement traités par insuline et pris en charge par des équipes spécialisées.
- Les patients présentant une intolérance au glucose (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l et/ou glycémie 2 heures après une charge orale en sucre entre 7,8 et 11 mmol/l) seront régulièrement surveillés et recevront des conseils diététiques. Un renforcement de la chélation du fer par intensification du DFO ou surtout l'association DFO et DFP peut améliorer le métabolisme glucosé (grade B).
- Un traitement substitutif hormonal est institué en cas d'hypothyroïdie avérée et, à un stade plus précoce, l'intensification du traitement chélateur est susceptible de stabiliser ou d'améliorer les fonctions thyroïdiennes (grade C).
- Un traitement substitutif par vitamine D et calcium est indiqué en cas d'hypoparathyroïdie.

Ostéoporose

L'ostéoporose touche 40 à 50 % des patients adultes TM selon la définition OMS d'un score T de densité osseuse inférieur à -2,5 écarts-types chez l'adulte. Chez l'enfant et l'adolescent, c'est le score Z qui est utilisé. L'ostéoporose concerne les deux sexes, les TM et les TI, peut survenir chez l'enfant et est un FDR de fracture.

Sa physiopathologie est multifactorielle. Ses principaux FDR sont l'âge et l'hypogonadisme. Si elle est principalement secondaire à l'hypogonadisme, l'hyperplasie médullaire, la surcharge en fer osseuse, l'hypothyroïdie, l'hypoparathyroïdie, le diabète, les anomalies de l'axe GH-IGF1, le déficit en zinc, vitamine C ou D, la dysplasie osseuse liée à une hyperchélation par la DFO intervient également. Elle peut se développer malgré un traitement transfusionnel et chélateur optimal et sous supplémentation par calcium, vitamine D et stéroïdes sexuels.

Le traitement repose sur des mesures générales préventives :

- Assurer un traitement transfusionnel optimal pour les patients atteints de TM afin de réduire l'érythropoïèse thalassémique.
- Surveiller la toxicité osseuse potentielle du DFO et respecter les posologies préconisées chez le jeune enfant (grade B).
- Évaluer régulièrement le bilan phospho-calcique, corriger une éventuelle carence en calcium et/ou en vitamine D par des mesures diététiques ou une supplémentation médicamenteuse (grade B).
- Suivre le développement pubertaire et l'apparition d'un hypogonadisme secondaire sur des données cliniques et hormonales biologiques afin de traiter précocement l'hypogonadisme (grade B).

Les bisphosphonates sont recommandés chez l'adulte thalassémique présentant une ostéoporose, plusieurs études ayant montré qu'ils permettraient chez les patients thalassémiques une amélioration de la densité osseuse et une diminution des douleurs (grade B). Parmi les

bisphosphonates ayant à ce jour l'AMM dans l'indication « ostéoporose post-ménopause et masculine », seul l'alendronate (10 mg/jour) a été évalué dans la thalassémie. Plusieurs études ont montré une efficacité du pamidronate et de l'acide zolédronique chez les patients thalassémiques. Sur ce terrain, la place respective, la durée, la dose et le rythme d'administration optimaux des différents bisphosphonates restent à préciser par des études contrôlées.

Complications thromboemboliques

Les événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose portale) et artériels (accidents vasculaire cérébral ou ischémique transitoire) sont plus fréquents chez les patients thalassémiques que dans la population générale, en particulier chez les patients TI splénectomisés. Le risque accru de thrombose est principalement attribué aux propriétés procoagulantes des GR thalassémiques et à l'hyperplaquettose. Un traitement préventif par aspirine à faible dose est proposé en cas de thrombocytose marquée persistant après splénectomie (grade B) ainsi qu'un traitement préventif anticoagulant pour les situations à risque.

Complications infectieuses

Les infections sont la seconde cause de mortalité chez les patients thalassémiques. Elles sont en grande partie liées aux traitements (transfusions, surcharge en fer, chélation et surtout splénectomie).

La splénectomie a pour conséquence un risque accru d'infections invasives en particulier à germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque et *Haemophilus influenzae* de type b). Le risque de pneumococcie invasive est particulièrement élevé chez les sujets thalassémiques splénectomisés. La prophylaxie anti-infectieuse comporte la vaccination antipneumococcique réalisée au moins 15 jours avant la splénectomie et une antibioprofylaxie prolongée par pénicilline V (grade B). Le Pneumo 23[®] efficace chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans peut être chez ce dernier précédé d'une injection de Prévenar[®] (grade C). La couverture vaccinale s'étend au méningocoque et à *Haemophilus influenzae* b. La vaccination antigrippale est préconisée chaque année. Ces mesures ne protégeant que partiellement du risque d'infection invasive, toute fièvre élevée chez un patient thalassémique splénectomisé doit conduire à une évaluation médicale en urgence avec en règle générale administration d'une antibiothérapie à visée antipneumococcique par voie parentérale après la pratique d'hémocultures. L'éducation du patient et de sa famille est primordiale en cas de splénectomie. Elle se fait en lien avec le médecin traitant, en particulier pour le dépistage et le traitement des foyers infectieux.

La survenue d'infections à *Yersinia enterocolitica* chez les sujets surchargés en fer recevant de la DFO impose un arrêt temporaire du chélateur et une antibiothérapie adaptée en cas de fièvre et de troubles digestifs

(cf. situations d'urgence). Des infections graves à *Klebsiella sp.* sont également rapportées, en particulier chez des sujets asiatiques.

L'infection à parvovirus B19 est à suspecter devant une aggravation de l'anémie avec réticulocytopenie chez le patient non ou peu transfusé (TI).

Si, dans le passé, de nombreux patients thalassémiques ont été infectés par les virus des hépatites B, C et le VIH, les risques transfusionnels sont en France aujourd'hui extrêmement faibles (données de l'Institut de veille sanitaire 2003-2005) et ne justifient plus une surveillance sérologique systématique.

Autres complications liées aux transfusions

Des complications peuvent survenir secondairement aux TF :

- Les allo-immunisations érythrocytaires, sources de réactions hémolytiques le plus souvent retardées par rapport à la TF, sont prévenues en grande partie chez les patients thalassémiques par le respect du phénotype RH-KEL. Elles sont rapportées chez 5 % des patients TM et plus fréquemment chez les patients atteints de TI.
- Les réactions fébriles immédiates sont le plus souvent liées à la présence de cytokines dans le surnageant des concentrés de GR ; elles sont beaucoup plus rarement liées à une allo-immunisation dans le système HLA.
- Les réactions allergiques (urticaire, érythème) requièrent en général un simple traitement symptomatique et, de façon exceptionnelle, en cas de réaction transfusionnelle anaphylactique majeure (urticaire étendu, bronchospasme et œdème de Quincke, choc anaphylactique, anticorps anti-IgA), la « déplasmatisation » des concentrés globulaires.

Toutes les informations (groupage sanguin, phénotype étendu, recherche d'anticorps antiérythrocytaires, récapitulatif des TF administrées, incidents transfusionnels) sont consignées dans le dossier transfusionnel du patient. En cas de consignes transfusionnelles particulières, une carte transfusionnelle est remise au patient.

3.5. Prise en charge psychologique

Comme dans toute maladie chronique, une prise en charge psychologique est proposée, renforcée lors de l'annonce du diagnostic, aux temps importants du traitement (première transfusion, début de la chélation, décision d'une transplantation, transition de la prise en charge pédiatrique à la prise en charge adulte) ou de la vie du patient (puberté, projet de grossesse ou de paternité, survenue d'une complication grave). Une aide à l'observance du traitement chélateur prescrit au long cours et des discussions fréquentes sur ses enjeux dans l'évolution de la maladie sont indispensables. Ni le bénéfice du traitement ni les conséquences néfastes

de son interruption ne sont ressentis immédiatement. La relation de confiance et la circulation des informations entre les soignants et le patient et sa famille doivent favoriser le partage de la responsabilité de la bonne conduite du traitement chélateur. Les motifs de mauvaise observance seront régulièrement discutés. L'enfant sera impliqué tôt dans la participation à son traitement afin de préparer la période de l'adolescence, où le risque de mauvaise observance thérapeutique est particulièrement important.

Plus particulièrement, les modalités d'administration de la DFO (voie parentérale, perfusions prolongées quasi quotidiennes) retentissent sur la qualité de vie des patients, leurs activités physiques et leur sommeil, provoquent au point d'injection douleurs et parfois lésions cutanées, et rappellent sans cesse l'existence de la maladie. L'équipe soignante a également en charge de proposer des solutions pratiques telles que l'utilisation d'un matériel de perfusion plus léger ou silencieux, un nouveau type d'aiguille, une meilleure rotation des sites d'injection, mesures susceptibles d'améliorer l'observance (grade B).

L'utilisation actuellement plus large des chélateurs actifs par voie orale, jugés plus pratiques à l'administration et plus satisfaisants par les patients, devrait concourir aussi à son amélioration.

Les associations participent également à l'éducation et au soutien du patient et de sa famille.

Une prise en charge médico-sociale est indiquée, surtout pour l'adulte dont l'activité professionnelle peut nécessiter des aménagements liés aux contraintes thérapeutiques ou à la survenue de complications invalidantes.

La transition entre l'équipe pédiatrique et celle qui prendra en charge le patient devenu adulte sera planifiée à l'avance et prendra en compte la maturité physique et psychologique du patient. Elle sera précédée d'une période de familiarisation avec la nouvelle structure d'accueil et les nouveaux soignants. L'organisation de consultation et de réunion communes aux pédiatres et médecins d'adultes permet, en plus de la communication écrite des principaux éléments du dossier médical, un temps d'échange oral en présence du patient. De même, les relais infirmier, social et psychologique seront formalisés.

3.6. Éducation thérapeutique, règles hygiéno-diététiques

Outre l'évaluation régulière de l'observance médicamenteuse, l'éducation thérapeutique inclut :

- La connaissance de la maladie, de ses complications chroniques et aiguës (signes d'alerte cardiaque et infectieux en particulier).
- L'apprentissage des traitements médicamenteux : règles d'administration des médicaments administrés par voie orale, autoperfusions pour l'administration SC de la DFO, si le patient le souhaite.

- La compréhension des indicateurs de suivi d'efficacité et de toxicité des traitements.
- L'encouragement à l'exercice physique, à une exposition solaire adéquate, à l'arrêt du tabac.
- La connaissance des règles nutritionnelles : l'alimentation est équilibrée et diversifiée, apportant calcium, vitamine E, vitamine C, folates, et limitant les aliments très riches en fer.

En cas de diabète, d'intolérance au glucose, de réduction de la densité osseuse, un suivi diététique est indiqué.

Si besoin et pour certaines équipes de manière systématique une supplémentation en zinc, vitamine E, vitamine C est prescrite. L'apport en vitamine C de préférence alimentaire restera modéré (2-3 mg/kg/jour). Chez les patients TM polytransfusés, l'intérêt d'une prescription systématique d'acide folique n'est pas démontré.

4. Suivi des bêta-thalassémies

4.1. Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont :

- Le dépistage à un stade présymptomatique, par un suivi clinique et paraclinique régulier, des complications de la maladie et de celles du traitement transfusionnel.
- L'appréciation régulière de l'importance de la surcharge en fer par le calcul annuel des apports transfusionnels en fer et le suivi des critères paracliniques de surcharge.
- Le dépistage des effets indésirables des traitements chélateurs.

4.2. Professionnels impliqués

On retrouve les mêmes intervenants que ceux qui sont décrits dans la prise en charge avec une participation régulière des intervenants de proximité (médecins généralistes et pédiatres pour le suivi des toxicités médicamenteuses), des pédiatres et hématologues/internistes hospitaliers responsables de la conduite des traitements transfusionnels et chélateurs, des professionnels paramédicaux en particulier pour le suivi de l'observance médicamenteuse. Tous sont impliqués dans la circulation des informations et l'éducation thérapeutique du patient. Le recours aux médecins spécialistes d'organe pour un suivi annuel (endocrinologue, cardiologue, rhumatologue) devient systématique à l'âge adulte ou plus précocement en cas d'atteinte clinique ou présymptomatique.

Le suivi doit être coordonné et supervisé avec, au minimum, une visite de synthèse annuelle auprès d'un médecin spécialisé dans la prise en charge des hémoglobinopathies.

4.3. Suivi clinique et paraclinique des complications de la maladie

Le rythme des examens paracliniques de suivi varie selon le contexte clinique : le plus souvent annuel pour un dépistage systématique et plus rapproché en cas d'atteinte d'organe débutante ou de symptôme clinique.

4.3.1 Suivi des complications cardiaques

L'examen clinique cardiologique et l'ECG sont réalisés tous les 12 mois. L'échographie cardiaque transthoracique ne dépiste qu'une atteinte cardiaque évoluée, car l'altération de la fonction systolique est tardive dans l'évolution de la cardiomyopathie par surcharge en fer. Elle comportera une évaluation Doppler de la fonction diastolique et des pressions de l'artère pulmonaire. Elle est en règle générale réalisée 1 fois par an à partir de l'âge

de 10 ans (grade B). Avant cet âge, un contrôle tous les 2 ou 3 ans est suffisant si le patient est sous traitement chélateur, l'atteinte cardiaque étant rare avant l'âge de 15 ans.

Le Holter ECG est la méthode de choix pour confirmer les troubles du rythme et suivre leur évolution sous traitement.

Parmi les techniques récentes susceptibles de dépister l'atteinte cardiaque à un stade présymptomatique, la mesure du T2* par IRM, reflet de la surcharge en fer myocardique, est la plus prometteuse. La majorité des patients développant une atteinte cardiaque ont une valeur de T2* témoignant d'une surcharge cardiaque en fer sévère. Cet examen, s'il est localement disponible et validé, est recommandé dans le suivi des patients TM chélatés : son rythme de réalisation n'est pas encore bien défini, mais il est proposé de le faire tous les 1 ou 2 ans à partir de l'âge de 10-12 ans (grade C). L'IRM cardiaque permet également le calcul fiable et reproductible de la FES.

4.3.2 Suivi des complications hépatiques et biliaires

Le bilan hépatique est réalisé tous les 3 mois (grade B).

Il est recommandé d'évaluer la CFH par PBH ou IRM tous les 2 ans et la fibrose hépatique en cas de FDR (CFH élevée, transaminases augmentées en dehors d'une infection virale active) (grade B).

L'élastométrie (Fibroscan) est en cours d'évaluation chez les patients thalassémiques.

L'échographie biliaire à titre systématique peut être proposée à partir de l'âge de 6 ans puis tous les 2 ans (grade C).

Une surveillance annuelle ou biannuelle de l'échographie hépatique par un échographiste référent en hépatologie et de l'alpha-fœtoprotéine est préconisée en cas de cirrhose, d'infection active par le VHC ou le VHB ou de surcharge en fer sévère, dans le cadre du dépistage des hépatocarcinomes. En cas de cirrhose, la recherche par endoscopie de varices œsophagiennes ou gastriques est effectuée.

En cas de traitement par interféron, une surveillance, en particulier des complications hématologiques, thyroïdiennes, rétiniennes et psychiatriques, est indiquée.

4.3.3 Suivi endocrinien

La croissance staturo-pondérale doit être évaluée systématiquement tous les 6 mois à partir du diagnostic de la maladie et jusqu'à ce que la taille définitive adulte soit atteinte (grade B). La taille est mesurée debout et assis.

Tout retard de croissance staturale justifie des explorations complémentaires : recherche systématique d'une intolérance au gluten, d'une tubulopathie ou insuffisance rénale, dosage d'IGF1 et recherche d'un déficit en GH en plus de l'âge osseux, du bilan thyroïdien et du dosage du zinc réalisés dans le bilan annuel. Un déficit en GH doit être confirmé par deux tests de stimulation et de sécrétion de GH. Ces tests doivent être couplés à une étude de la sécrétion des autres stimulines

antéhypophysaires. Lorsque le retard statural est proche de la puberté, une évaluation de la fonction gonadique doit être réalisée.

Le stade pubertaire selon Tanner sera systématiquement évalué tous les 6 mois à partir de 10 ans et pendant toute la puberté (grade B).

L'existence d'un retard pubertaire, défini par l'absence de démarrage pubertaire à 13 ans chez la fille et 14 ans chez le garçon, ou la constatation d'un arrêt du développement pubertaire justifient des explorations complémentaires, à la recherche en particulier d'une insuffisance gonadotrope : dosage sanguin d'estradiol ou de testostérone couplé soit à un dosage urinaire des 24 heures des gonadotrophines (FSH et LH) soit à l'évaluation de la réponse des gonadotrophines à la stimulation par la gonadolibérine.

Le suivi clinique et biologique sera poursuivi à l'âge adulte pour dépister une insuffisance gonadique secondaire (aménorrhée secondaire, impuissance, infertilité).

La recherche d'une intolérance au glucose, comprenant un contrôle de la glycémie à jeun et de la glycosurie tous les 3 à 6 mois et des tests oraux (hyperglycémie provoquée *per os*), est systématique à partir de la puberté ou à partir de 10 ans en présence d'antécédents familiaux de diabète (grade B). Chez les patients thalassémiques polytransfusés, le dosage de l'HbA1c n'est pas approprié.

L'évaluation des fonctions thyroïdiennes est effectuée annuellement à partir de l'âge de 10 ans et plus régulièrement en cas d'hypothyroïdie substituée.

La fonction parathyroïdienne est évaluée tous les 3 à 6 mois à partir de l'âge de 10 ans par un dosage de la calcémie et de la phosphorémie. Le dosage de la PTH est demandé en cas de calcémie basse ou, pour plusieurs équipes, une fois par an de manière systématique à partir de 10 ans.

4.3.4 Suivi osseux

L'ostéoporose est dépistée par la pratique d'une **densitométrie préconisée tous les 2 ans à partir de l'âge de la puberté** (grade B). La densité minérale osseuse est mesurée au niveau du rachis lombaire et à l'extrémité supérieure du fémur par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA).

La surveillance est aussi clinique avec la mesure annuelle de la taille chez l'adulte.

4.3.5 Autres suivis

Le suivi dentaire est indiqué en particulier pour les patients peu transfusés (anomalies du développement des maxillaires et de l'implantation des dents) et les patients splénectomisés ou en pré-greffe (traitement des foyers infectieux dentaires).

L'examen ophtalmologique à la recherche d'une cataracte est effectué avant traitement et au minimum annuellement.

4.3.6 Suivi de l'observance du traitement chélateur

L'observance a un impact majeur sur la survie des patients et elle sera très régulièrement abordée par les différents intervenants médicaux et paramédicaux à l'occasion des consultations, des séances de TF et lors de la communication des résultats évaluant l'importance de la surcharge en fer. Son suivi peut s'appuyer sur des documents de type agenda, tenu par le patient. En cas de difficultés à la prise médicamenteuse on cherchera à en établir les causes afin de tenter d'y apporter une solution : consultations d'observance, renforcement de la prise en charge psychologique, modification des modalités d'administration ou du type d'agent chélateur prescrit, intervention d'une infirmière à domicile pour l'administration de la DFO.

4.4. Suivi paraclinique de la surcharge en fer

La surveillance régulière et précoce de la surcharge en fer permet d'indiquer puis d'adapter au mieux le traitement chélateur.

On dispose de plusieurs méthodes :

Le suivi régulier des **ferritinémies, au minimum tous les 3 mois** (grade B), est l'élément biologique le plus utilisé en pratique courante pour évaluer l'importance de la surcharge en fer et surveiller régulièrement l'efficacité du traitement chélateur. Une valeur unique de ferritinémie n'est pas informative, de nombreux facteurs autres que la surcharge martiale augmentant ses valeurs (hémolyse, inflammation et hépatopathies aiguës ou chroniques). Les valeurs répétées supérieures à 2 500 µg/l exposent aux complications cardiaques. L'obtention de valeurs autour de 1 000 µg/l ou moins est l'objectif du traitement chélateur (grade C). C'est aussi le seuil recommandé pour débiter le traitement chélateur du fer. Des valeurs répétées de ferritinémies à moins de 500 µg/l exposent aux risques de toxicité des agents chélateurs et peuvent nécessiter l'adaptation du traitement chélateur.

La détermination de la **CFH** par PBH reste l'examen de référence pour apprécier la charge globale en fer de l'organisme. La PBH permet également d'évaluer le stade de fibrose et le grade d'activité. Il existe une bonne corrélation entre l'évolution des ferritinémies et celles des CFH. La CFH peut être utilisée pour déterminer la posologie du traitement chélateur et suivre son efficacité. Un traitement chélateur optimal la maintient entre 3,2 et 7 mg/g de foie sec, le seuil de 7 mg/g étant retenu car n'entraînant pas de lésions tissulaires chez les hétérozygotes pour l'hémochromatose génétique. Lorsqu'elle dépasse 15 mg, elle devient un FDR d'atteinte cardiaque et expose à l'aggravation de la fibrose hépatique. Une seule valeur est peu informative et les valeurs seuils proposées ont souvent été calculées à partir de données de SQUID (cf. *infra*) et non de mesures par PBH ou IRM. La PBH reste un geste invasif pour un suivi régulier, et la CFH peut être faussée en cas de cirrhose ou de prélèvement insuffisant. Certaines équipes préconisent sa réalisation tous les 2 ans, mais la disponibilité de l'IRM pour

la détermination et le suivi des CFH en limite aujourd'hui la pratique. Les valeurs pronostiques des ferritinémies et de la CFH sur la mortalité et la morbidité n'ont été démontrées que pour les patients sous DFO.

Les techniques d'**IRM** permettent l'évaluation de la surcharge tissulaire en fer et plusieurs techniques d'IRM hépatique ont retrouvé une excellente corrélation chez les patients polytransfusés entre les mesures IRM de la CFH et celles obtenues par biopsie hépatique. L'IRM hépatique utilisant une technique adaptée aux fortes surcharges est indiquée pour suivre la CFH tous les 1 à 2 ans (grade B).

L'IRM permet d'évaluer également la surcharge tissulaire myocardique. La mesure du T2*, technique reproductible et transférable, est corrélée à la FES chez les patients thalassémiques. Selon la technique initiale développée par l'équipe londonienne (Royal Brompton Hospital), la surcharge en fer myocardique est présente quand la valeur du T2* est abaissée à moins de 20 ms, ce qui concerne environ 60 % des patients adultes avec TM traités par DFO. Le T2* est à moins de 8 ms en cas de surcharge sévère. L'utilisation des résultats du T2* en pratique courante afin d'adapter le traitement chélateur est en cours d'évaluation. Sous traitement chélateur, la corrélation entre les indices de surcharge hépatique et cardiaque est inconstante.

La mesure de la CFH par susceptométrie biomagnétique du foie ou **SQUID** est un outil de suivi fiable, mais très peu d'appareils sont disponibles dans le monde et aucun en France. Les mesures de CFH par SQUID converties en mg/g de foie sec sont plus faibles que celles obtenues par PBH et sous-estiment donc la surcharge hépatique.

4.5. Suivi paraclinique des effets indésirables du traitement chélateur

Les patients peu surchargés recevant de fortes doses de **DFO** sont exposés aux atteintes neurosensorielles auditive (perte auditive sur les hautes fréquences, acouphènes) et visuelle (atteinte rétinienne ou du nerf optique). Un audiogramme et un FO annuels sont indiqués (grade B), l'électrorétinogramme étant proposé en cas de diabète associé ou de chélation intensifiée. Ces effets secondaires, s'ils sont détectés précocement, sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement.

La surveillance comporte également, chez l'enfant, le suivi de la taille assise et les radiographies osseuses tous les 2 ans, en particulier de la colonne vertébrale face et profil à la recherche d'une toxicité du DFO sur la croissance. Un index thérapeutique [dose quotidienne de DFO en mg/kg (dose par perfusion x nombre de jours de traitement ÷ 7) sur la ferritinémie en µg/l] n'excédant pas 0,025 a été établi pour la prévention des complications auditives. Les complications rénales sont rares.

L'hémogramme est le principal élément de surveillance d'un patient sous **DFO** et son contrôle hebdomadaire est recommandé. **Le risque**

d'agranulocytose (polynucléaires neutrophiles < 0,5 G/l), réversible en règle générale à l'arrêt du traitement, surtout présent en début de traitement, est de l'ordre de 0,5 pour 100 patients-année. En cas d'agranulocytose le traitement par DFP est immédiatement arrêté. Sa réintroduction est contre-indiquée. La DFP peut entraîner une carence en zinc et une élévation le plus souvent transitoire des transaminases.

Sous traitement par DFX, la créatinine et la clairance calculée de la créatinine sont régulièrement contrôlées. Une augmentation modérée de la créatinine est fréquente en début de traitement répondant en règle générale à la diminution des doses. Une surveillance mensuelle de la créatinine, des transaminases et de la protéinurie est recommandée. Les effets indésirables du DFX ont été essentiellement évalués à court terme et lors d'études contrôlées, compte tenu de l'AMM récente de ce médicament.

4.6. Hospitalisations et admissions en urgence

Le patient, son entourage et son médecin traitant seront informés des principales complications imposant une visite en urgence, visite où sera systématiquement envisagée une complication secondaire à la maladie ou au traitement chélateur :

- **Signes d'atteinte cardiaque**, qui peuvent être de début brutal, tout signe d'alerte (palpitations, syncope, dyspnée, œdèmes) devant être connu du patient et motiver un avis cardiologique en urgence.
- **Fièvre** chez le patient splénectomisé, porteur d'une voie veineuse centrale ou recevant un traitement chélateur par DFP.
- **Tableau abdominal aigu** (complications des lithiases vésiculaires, yersiniose). En cas de tableau chirurgical aigu fébrile, le diagnostic d'infection à *Yersinia enterocolitica* doit être systématiquement évoqué, et la chélation temporairement stoppée.
- **Complications endocriniennes**, plus rarement, car dépistées annuellement et d'évolution progressive (diabète, hypothyroïdie).

La consultation préanesthésique prendra en compte les récentes évaluations cardiaques et endocriniennes. Une prévention du risque thromboembolique sera également discutée en fonction de l'intervention et du terrain.

Les principales interventions chirurgicales sont la splénectomie, la cholécystectomie lorsque la lithiase est symptomatique et le traitement chirurgical des fractures. En cas de chirurgie abdominale, la pratique dans le même temps d'une PBH pour quantification de la CFH et histologie sera discutée.

4.7. Visite annuelle

Une visite annuelle, sous la forme d'une consultation simple ou multidisciplinaire ou d'une séance d'hospitalisation de jour, dans un centre spécialisé dans la prise en charge des hémoglobinopathies et en particulier des thalassémies est indiquée afin d'évaluer l'adéquation des traitements transfusionnel et chélateur. Seront discutées les évolutions récentes des thérapeutiques et des outils de prise en charge.

Au cours de cette visite de synthèse, les résultats du traitement transfusionnel sont examinés sur la base :

- Des données d'interrogatoire (scolarité, activité professionnelle, activités sportives) et cliniques (croissance staturo-pondérale et développement pubertaire, existence d'une hépato-splénomégalie ou d'autres signes d'hématopoïèse extramédullaire).
- Du calcul du taux d'Hb moyen annuel prétransfusionnel.
- Des besoins en TF dans l'année (exprimés en ml/kg/an).
- De l'existence de complications à type d'allo-immunisations ou de réactions allergiques ayant conduit à des pratiques transfusionnelles particulières : déplasmatisation, phénotypage étendu.

L'adéquation du traitement chélateur peut être appréciée sur l'ensemble des éléments suivants :

- Apports en fer transfusionnels en mg/kg/jour, qui peuvent être très précisément calculés sur la base du volume et de l'hématocrite des unités de concentrés globulaires transfusées ou à partir de leur contenu en Hb.
- Survenue d'une atteinte d'organe liée à la surcharge en fer.
- Résultats du dépistage annuel des complications cardiaques et endocriniennes de la surcharge en fer.
- Ferritinémie moyenne sur l'année, résultats de la CFH et de l'IRM cardiaque si disponibles.
- Tolérance et observance du traitement chélateur.

Les autres événements notables survenus dans l'année sont répertoriés (grossesse, paternité, fractures et tassements, épisodes infectieux graves, complications thromboemboliques, ulcères chroniques de jambe), de même que les interventions chirurgicales (splénectomie, cholécystectomie).

L'arbre généalogique de la famille est mis à jour et le typage HLA familial est actualisé.

La couverture vaccinale est vérifiée, de même que l'antibiothérapie pour les patients splénectomisés.

L'analyse de l'ensemble de ces informations permettra d'adapter la thérapeutique et de la planifier pour l'année à venir.

Cette visite peut être l'occasion :

- D'une consultation avec un médecin spécialisé dans la transplantation de CSH, un hépatologue pour le traitement d'une hépatite C, un spécialiste de médecine de la reproduction.
- De la réalisation d'un examen complémentaire particulier.
- D'une rencontre avec les associations de patients.

Elle implique un partenariat actif entre tous les intervenants, pour son organisation et la rédaction des courriers la préparant et la concluant.

5. Thalassémies intermédiaires et E/bêta-thalassémies

5.1. Généralités

Le terme de thalassémie intermédiaire désigne un tableau clinique moins sévère que celui de TM, avec un diagnostic clinique plus tardif et une anémie moins profonde qui permet une activité et une croissance staturo-pondérale normales sans support transfusionnel systématique. Il regroupe principalement des formes homozygotes pour des mutations bénignes du gène bêta-globine (mutations bêta +) et la majorité des cas d'hétérozygotie composite HbE/bêta-thalassémie (E/bêta-Thal). Plus rarement, une bêta-thalassémie hétérozygote, associée par exemple à une surexpression des gènes alpha-globine, peut conduire à une TI. L'étude moléculaire des formes intermédiaires (détermination des mutations bêta-globine, étude des gènes alpha-globine et du polymorphisme Xmn1), dont le diagnostic reste toutefois clinique, permet souvent d'expliquer le phénotype atténué.

La prise en charge des patients est moins bien définie que dans la TM, du fait en particulier de la grande variabilité de l'expression clinique. Le spectre de gravité des TI est influencé par les déterminants génétiques déjà cités et par d'autres, non situés dans les loci de la globine (maladie de Gilbert, hémochromatose héréditaire ou thrombophilie associées).

5.2. Principaux aspects cliniques

L'anémie se révèle cliniquement après l'âge de 2 ans, vers 4 ou 5 ans, parfois beaucoup plus tardivement. En cas de diagnostic présymptomatique (bilan familial, diagnostic néonatal), c'est la surveillance surtout clinique de la sévérité de l'anémie qui permettra de différencier TM et TI. Les signes cliniques de la TI résultent de l'anémie chronique, de la dysérythropoïèse et de la surcharge en fer, dont le mécanisme principal chez ces patients peu ou pas transfusés est l'hyperabsorption intestinale du fer.

- L'anémie est moins sévère, avec en règle générale une absence de besoins transfusionnels durant les 3 à 5 premières années de vie puis des besoins transfusionnels occasionnels ou absents.
- En l'absence de suppression par un régime transfusionnel systématique, les signes de dysérythropoïèse et d'hémolyse sont au premier plan, avec splénomégalie, ictère, lithiases biliaires fréquentes, ulcères chroniques de jambe, possibles déformations osseuses et fréquentes tumeurs hématopoïétiques extramédullaires, le plus souvent de localisation intrathoracique, et pouvant entraîner des compressions nerveuses.
- La survie est meilleure que dans la TM. L'atteinte cardiaque domine également le pronostic. Elle est liée principalement à l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), qui concerne un adulte sur deux, alors que

la cardiomyopathie secondaire à la surcharge en fer est plus rare. Le risque de complications thromboemboliques est plus élevé dans la TI que dans la TM.

- Même si elle est rarement symptomatique au cours des deux premières décennies, la surveillance de la surcharge en fer doit être systématique chez les patients atteints de TI, y compris en l'absence de TF. Le degré de surcharge en fer est mal évalué par le dosage des ferritinémies, dont l'augmentation est souvent modérée, et il est donc indiqué d'évaluer la CFH dès l'adolescence. Les complications endocriniennes, en particulier l'hypogonadisme, sont plus rarement rencontrées que dans la TM, leur fréquence étant fonction du degré d'anémie et de surcharge en fer. Si la fertilité est en règle générale préservée, les grossesses sont à risque (aggravation de l'anémie, infections urinaires, thromboses, retard de croissance fœtale).
- L'ostéoporose est également présente chez les patients atteints de TI.

5.3. Aspects thérapeutiques

Le taux d'Hb se maintenant généralement à plus de 7-8 g/dl d'Hb, les TF ne sont indiquées que ponctuellement, en cas d'aggravation de l'anémie chronique. Les circonstances aggravant l'anémie seront systématiquement recherchées : carence en folates, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), infection à parvovirus B19. Un régime transfusionnel systématique peut être indiqué en cas d'anémie symptomatique, de tumeur hématopoïétique extramédullaire symptomatique, de retard de croissance ou de puberté, d'atteinte cardiaque (HTAP), de complications osseuses à type de fractures itératives ou de déformations osseuses et d'ulcères de jambe chroniques. Il est également proposé en préopératoire, dans le but de réduire l'hématopoïèse médullaire et extramédullaire (avant splénectomie ou chirurgie osseuse) et est souvent nécessaire pendant les grossesses. L'indication de la poursuite du régime transfusionnel chez un patient atteint de TI est régulièrement discutée. Les allo-immunisations sont fréquentes chez ces patients transfusés plus tardivement que dans la TM.

- La supplémentation par acide folique est systématiquement prescrite aux patients atteints de TI non ou peu transfusés.
- Dans les TI, même si les transfusions sont occasionnelles, l'hyperabsorption digestive chronique du fer liée à l'anémie peut conduire à indiquer une chélation au cours de la deuxième ou troisième décennie, chélation de durée parfois limitée et prescrite à doses plus faibles que dans la TM.
- La splénectomie est plus fréquemment indiquée que dans la TM, en cas d'anémie sévère avec importante splénomégalie ou d'hypersplénisme. Elle sera précédée d'une période de transfusions régulières et encadrée des mesures anti-infectieuses habituelles. Les traitements antiagrégants plaquettaires sont recommandés en cas de

thrombocytose, ainsi qu'une anticoagulation préventive des situations à risque.

- Dans des formes de TI très symptomatiques, la greffe de CSH peut être discutée.
- Les modalités de prise en charge des tumeurs hématopoïétiques symptomatiques ne sont pas parfaitement définies. Elles reposent le plus souvent sur l'association hydroxyurée et régime de transfusions systématiques. Plus rarement, la radiothérapie est proposée, en cas d'urgence thérapeutique liée à une compression.
- L'amélioration de l'anémie et la diminution des besoins transfusionnels éventuels sous hydroxyurée et EPO a été documentée à court terme en particulier chez certains patients avec E/bêta-thalassémie.
- Le traitement chélateur standard est la DFO. Les chélateurs oraux sont en cours d'évaluation dans les TI, où ils sont employés à posologie réduite.

5.4. Suivi

Le suivi est centré sur la surveillance clinique des conséquences de l'anémie (croissance staturo-pondérale, développement pubertaire) ainsi que celles de l'hyperplasie érythroïde et de l'hémolyse (hépato-splénomégalie, déformations osseuses, lithiase biliaire). Le dépistage des foyers infectieux est systématique chez ces patients souvent splénectomisés.

Le suivi biologique comporte la surveillance de l'hémogramme avec compte des réticulocytes et érythroblastes circulants.

Le dépistage systématique des complications cardiaques (HTAP en particulier) et de l'ostéoporose est généralement proposé à partir de l'adolescence, celui des lithiases biliaires dès l'enfance.

Le degré de surcharge en fer est mal évalué par le dosage des ferritinémies, qui restent souvent basses : il est donc indiqué de suivre le coefficient de saturation de la transferrine et d'évaluer la CFH à partir de l'adolescence pour indiquer un éventuel traitement chélateur du fer.

5.5. E/bêta-Thalassémies

L'HbE est un variant de l'Hb extrêmement répandu en particulier en Asie du Sud-Est et dans le sous-continent indien. Les hétérozygoties composites HbE/bêta-thalassémie conduisent à une anémie de sévérité très variable (Hb variant de 3 à 11 g/dl), microcytaire, hypochrome avec érythroblastes circulants et donc à un tableau de TI ou de TM. L'analyse des différentes fractions de l'Hb retrouve des HbF, HbE et HbA2 ainsi que de petites quantités d'HbA en cas de mutation thalassémique bêta+. La proportion d'HbF varie entre 10 et 80 %. Les principales causes de décès sont cardiaques et infectieuses. Il est à noter dans ce contexte une grande fréquence des lithiases vésiculaires, une susceptibilité aux infections, non seulement à pneumocoques mais également à bacilles Gram négatif, et un risque thrombotique. L'indication de splénectomie doit être soigneusement

posée compte tenu de son efficacité partielle et de la majoration des risques infectieux et thromboemboliques. L'hydroxyurée permet dans 40 % des cas d'améliorer l'anémie d'au moins 1 g/dl, et cette réponse hématologique est surtout observée chez des patients présentant initialement un taux d'HbF élevé. Le maintien de ce résultat après deux à trois ans de traitement est inconstant, ce qui pose la question des rôles respectifs du manque de compliance, de la suppression médullaire et de l'hypersplénisme. Le traitement chélateur du fer standard est la DFO. La DFP a également été évaluée dans cette indication avec une efficacité sur les CFH, les ferritinémies ainsi que sur l'anémie.

6. Alpha-thalassémies

6.1. Généralités et classification des alpha-thalassémies

Le génome humain comporte quatre gènes alpha-globine, deux gènes (alpha-1 et alpha-2) sur chaque chromosome 16. Les alpha-thalassémies résultent le plus souvent de délétions concernant, selon leur étendue, un ou deux gènes alpha. Elles sont plus rarement la conséquence de mutations ponctuelles ou d'insertions dans un gène alpha. C'est par exemple le cas de la mutation *Constant Spring*, située dans le gène alpha-2. Le gène alpha-2 étant normalement exprimé deux à trois fois plus que le gène alpha-1, les mutations intéressant le gène alpha-2 entraînent des anémies plus sévères que les mutations du gène alpha-1.

La diminution de synthèse des chaînes alpha aboutit au stade foetal à la formation de tétramères gamma-4 (Hb Bart), que l'on peut détecter à la naissance dans toutes les formes d'alpha-thalassémies. Au stade adulte, la formation de tétramères bêta-4 ou HbH n'est observée que dans les formes sévères (hémoglobinoase H).

Le tableau reprend la classification schématique des quatre formes d'alpha-thalassémie, de gravité croissante selon le nombre de gènes alpha altérés, ainsi que les délétions et les mutations le plus fréquemment rencontrées :

- L'altération d'un seul gène alpha n'a généralement aucune conséquence clinique ou biologique en dehors d'une microcytose inconstante.
- Les patients porteurs d'alpha-thalassémies mineures (le plus souvent délétion de deux gènes alpha-globine) sont en règle asymptomatiques. Leur taux d'Hb est normal ou très légèrement abaissé. Le diagnostic est suspecté devant une microcytose et une hypochromie, lorsque l'électrophorèse de l'Hb est normale et que l'origine géographique est évocatrice (Asie du Sud-Est, Afrique, bassin méditerranéen). Les alpha-thalassémies mineures sont exclues du champ de ce PNDS et n'entrent pas dans le cadre d'une prise en charge en ALD. Il s'agit en effet d'un simple trait et non pas d'une maladie. Il importe, dans ce contexte de microcytose et d'hypochromie, de les différencier d'une carence en fer et de ne pas prescrire un traitement martial inapproprié.

La confirmation du diagnostic fait appel à des techniques de biologie moléculaire et est formellement indiquée dans le cadre du conseil génétique, lorsqu'une alpha-thalassémie mineure est possible chez les deux conjoints.

- Dans l'hémoglobinoase H, l'anémie est le plus souvent symptomatique mais bien tolérée, les indices érythrocytaires étant très évocateurs de thalassémie. Elle résulte le plus souvent de la délétion de trois gènes alpha-globine (forme « délétionnelle »).

- Dans l'*hydrops fetalis* de Bart, aucun gène alpha-globine n'étant fonctionnel, une anémie sévère débute pendant la période fœtale et conduit en règle générale au décès *in utero* ou en période périnatale.

	Alpha-thalassémie silencieuse	Alpha-thalassémie mineure	Hémoglobinoses H	<i>Hydrops fetalis</i> de Bart
Génétique	1 gène α altéré -α/α : Thalassémie α + hétérozygote Les délétions - α ^{3.7} et - α ^{4.2} sont les plus fréquentes	2 gènes α altérés -α/α : Thalassémie α + homozygote OU -/α : Thalassémie α 0 hétérozygote Les délétions --SEA en Asie du sud-est, --MED dans le bassin méditerranéen sont les plus répandues	3 gènes α altérés -/α : Hémoglobinoses H délétionnelle (par ex --SEA/- α ^{3.7}) OU plus rarement hémoglobinoses H non délétionnelle (par ex --SEA/ α constant spring α)	4 gènes α altérés -/- : par ex --SEA/--SEA
Signes cliniques	Asymptomatique	Asymptomatique en règle	Anémie hémolytique chronique	Anémie fœtale létale
Degré d'anémie et indices érythrocytaires	Pas d'anémie Microcytose inconstante	Taux d'Hb normal ou très modérément abaissé Microcytose et hypochromie	Anémie régénérative de degré variable microcytaire et hypochrome	Anémie sévère <i>in utero</i> , en règle incompatible avec la survie
Étude biochimique de l'Hb (hors naissance)	Normale	Normale HbA2 normale ou basse	5 à 30 % d'HbH, HbA2 normale ou basse	
Étude biochimique de l'Hb à la naissance	Présence inconstante d'Hb Bart en faible quantité (1-2 %)	5-10 % d'Hb Bart	20-40 % d'Hb Bart	- Hb Bart > 80 % - Présence d'HbH et d'Hb embryonnaire de type Portland - HbF et HbA absentes

6.2. Hémoglobinoses H

6.2.1 Diagnostic et bilan initial

Les professionnels impliqués sont les pédiatres, les hématologues, les internistes et les biologistes, le diagnostic pouvant être porté dans diverses circonstances :

- nouveau-né le plus souvent sans anémie symptomatique présentant une fraction importante d'Hb Bart à la naissance ;

- anémie dans l'enfance ou à l'âge adulte, de découverte fortuite ou symptomatique. Le diagnostic peut être porté devant des signes d'anémie ou d'hémolyse chronique.

L'hémoglobinose H est caractérisée par une anémie hémolytique chronique d'intensité variable mais en règle modérée **qui résulte davantage d'une hémolyse des globules rouges circulants matures** que d'une destruction des érythroblastes dans la moelle osseuse. L'HbH, instable, précipite sous forme d'inclusions intraérythrocytaires toxiques pour les membranes cellulaires en cas de stress oxydant. Ceci explique les poussées d'hémolyse observées après administration d'agents oxydants ou en cas d'hyperthermie. Le degré d'anémie est le plus souvent compatible avec des conditions de vie proches de la normale. Des phénotypes extrêmes (exceptionnels cas d'*Hydrops fetalis* liés à une hémoglobinose H ou à l'opposé absence d'anémie) sont cependant rencontrés.

Une **splénomégalie** est souvent présente (50 à 80 % des patients), une hépatomégalie moins fréquemment. L'ictère est retrouvé chez 20 à 40 % des patients, les lithiases vésiculaires chez 15 à 35 % des adultes. L'anémie peut s'aggraver lors d'une infection surajoutée, lors d'une prise médicamenteuse (comme certains antipaludéens) ou alimentaire d'oxydant, lors de l'érythroblastopénie à Parvovirus B19, ou au cours de la grossesse : ces situations sont des circonstances possibles du diagnostic initial.

Le retentissement de l'anémie sur la croissance staturo-pondérale, les déformations morphologiques et les tumeurs hématopoïétiques extramédullaires liées à l'expansion érythroblastique sont rares.

L'anémie est le plus souvent modérée (Hb de 7 à 11 g/dl), mais de degré très variable, cette variabilité étant en partie liée à la diversité des génotypes. Elle est hypochrome, microcytaire et régénérative (réticulocytes autour de 5 %). Le diagnostic biologique est évoqué sur le frottis sanguin par la mise en évidence après coloration au bleu de Crésyl d'inclusions intraérythrocytaires de précipités d'HbH (**corps de Heinz** de petite taille). Il est confirmé par les analyses biochimiques de l'Hb montrant la présence de 5 à 30 % d'HbH. Le taux d'HbA2 est normal ou abaissé. Dans une forme particulière d'hémoglobinose H, non délétionnelle et fréquente en Asie du Sud-Est, de petites quantités d'un variant de l'Hb, l'Hb *Constant Spring*, sont aussi détectées.

En période néonatale, l'analyse de l'Hb montre 20 à 40 % d'Hb Bart.

Le bilan initial comporte l'hémoogramme, l'examen du frottis sanguin avec coloration au bleu de Crésyl pour recherche des précipités d'HbH intraérythrocytaires, le compte des réticulocytes.

L'analyse des Hb est effectuée de préférence par HPLC.

Sont également effectués le dosage du G6PD, de la bilirubine totale et indirecte, la ferritinémie, la détermination du groupe sanguin ABO RH1, du

phénotype érythrocytaire étendu (RH, KEL1, FY, JK, MNS3 et MNS4) et la recherche d'agglutinines irrégulières.

Un bilan familial est réalisé.

Il est indiqué de caractériser les délétions et/ou mutations ponctuelles par les techniques de biologie moléculaire chez un patient porteur d'hémoglobinose H pour établir le profil génotypique, approcher la sévérité de la maladie, les formes délétionnelles étant en règle moins sévères que celles non délétionnelles. La connaissance moléculaire des défauts alpha-globine permet de proposer un conseil génétique précoce si le conjoint est porteur d'une alpha-thalassémie mineure. Le risque d'avoir un enfant atteint d'hémoglobinose H, contrairement à celui d'*Hydrops*, ne justifie habituellement pas l'indication de diagnostic prénatal.

6.2.2 Prise en charge thérapeutique et suivi

Dans la très grande majorité des cas, l'hémoglobinose H ne nécessite ni régime transfusionnel au long cours ni chélation du fer précoce et systématique. Les objectifs et les moyens de prise en charge sont proches de ceux des bêta-thalassémies intermédiaires. Comme ces dernières, les alpha-thalassémies sont de gravité variable, cela étant en partie lié à l'hétérogénéité des défauts moléculaires des gènes alpha-globine. D'autres anomalies génétiques, si elles sont associées, peuvent modifier la survenue de certaines complications : l'hémochromatose héréditaire pour la surcharge en fer, la maladie de Gilbert pour l'ictère et les lithiases biliaires. Le suivi des patients atteints d'hémoglobinose H est encore mal codifié.

Trente à 50 % des patients vont recevoir une ou plusieurs transfusions, généralement ponctuelles à l'occasion d'une aggravation aiguë de l'anémie ou de circonstances particulières telles une grossesse.

Les mesures préventives sont la supplémentation en acide folique, l'éviction des médicaments oxydants (en pratique les mêmes que ceux à éviter chez les patients déficitaires en G6PD d'après l'Afssaps, cf. <http://afssaps.sante.fr>), la prise en charge vaccinale, l'éducation des patients et de leur famille pour la reconnaissance des complications infectieuses et des épisodes d'aggravation de l'anémie.

La splénectomie n'est indiquée qu'en cas d'hypersplénisme avéré, car si elle réduit l'anémie elle majore le risque de complications thromboemboliques et infectieuses.

Une surcharge martiale peut survenir chez l'adulte même en l'absence de transfusions par un mécanisme d'hyperabsorption intestinale du fer. Elle est rarement symptomatique (atteinte cardiaque, hépatique ou endocrinienne). Le dépistage de la surcharge en fer peut être proposé à partir de l'adolescence. Il s'effectuera par le dosage des ferritinémies et l'IRM pour la

détermination de la CFH. Les indications du traitement chélateur du fer sont similaires à celles des bêta-thalassémies intermédiaires.

Par ailleurs, le suivi évaluera le retentissement clinique de l'anémie en particulier sur le développement staturo-pondéral chez l'enfant. Il comportera également l'échographie cardiaque avec évaluation de la pression artérielle pulmonaire et l'échographie abdominale recherchant une lithiase biliaire.

6.3. Hydrops fetalis

La délétion des quatre gènes alpha (*Hydrops fetalis* de Bart) conduit à une anémie et une hypoxie tissulaire majeure dès la période fœtale, entraînant en règle la mort *in utero* ou à la naissance dans un tableau d'anasarque fœto-placentaire. Quelques cas exceptionnels d'enfants ayant survécu sous régime transfusionnel régulier parfois débuté *in utero* sont rapportés, les séquelles neurologiques étant fréquentes. La surcharge en fer est alors très précoce et le traitement similaire à celui des bêta-thalassémies majeures.

Les cas d'*Hydrops fetalis* de Bart sont très rares en France.

Le risque dans une famille d'avoir un enfant atteint d'*Hydrops fetalis* de Bart conduira à une consultation de conseil génétique pour le couple à risque et, après caractérisation des mutations, à la proposition d'un diagnostic prénatal et d'une interruption thérapeutique de grossesse du fait des risques fœtaux et de la fréquence des complications maternelles (toxémie gravidique et hémorragies en post-partum). Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est applicable à l'alpha-thalassémie.

6.4. Formes génétiques particulières d'alpha-thalassémies

Une alpha-thalassémie non symptomatique est associée à un retard mental et à des malformations congénitales dans le cadre de deux syndromes :

- le syndrome ATR-16 : la délétion du télomère 16p emporte la totalité du locus alpha-globine ;
- le syndrome ATR-X (mutations du gène ATRX localisé en Xq13) : le mécanisme de l'alpha-thalassémie n'y est pas connu.

ANNEXE 1. RÉFÉRENCES ET GLOSSAIRE

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. 2002.

<<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/glireco.pdf>> [consulté le 4-3-2008].

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Médicaments et déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). 2008.

<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/g6pd_index_sub_actives.pdf> [consulté le 1-7-2008].

Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;(1):14-34.

Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;(1):42-7.

Badens C, North ML, Lena-Russo D. Les bêta-thalassémies en France métropolitaine. *Presse Méd* 2003;32(22):1016-21.

Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, *et al.* Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89(10):1187-93.

Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassaemia major in North America. *Blood* 2004;104(1):34-9.

Giroit R. La bêta-thalassémie. 2003. <<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-betatha.pdf>> [consulté le 4-3-2008].

Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassaemia. *Blood* 1997;89(3):739-61.

Pillonel J, Laperche S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang homologues et risque résiduel en France entre 2003 et 2005. *Bull Epidémiol Hebdo* 2006;(51-52):411-4.

Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassaemia. *N Engl J Med* 2005;353(11):1135-46.

Thalassaemia International Federation. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. Nicosia: Thalassaemia International Federation; 2000.

Thalassaemia International Federation. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2nd edition. Nicosia: Thalassaemia International Federation; 2007.

United Kingdom Thalassaemia Society. Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK. London: United Kingdom Thalassaemia Society; 2005.

GLOSSAIRE

Acide folique : vitamine du groupe B (B9) nécessaire à la formation des GR

Agranulocytose : disparition sélective de la lignée granuleuse

Anisocytose : inégalité de la taille des GR

Cellules souches hématopoïétiques : cellules indifférenciées capables de générer l'ensemble des lignées sanguines et d'autorenouvellement

Chélateur : agent capable de se lier à un métal, de le capturer pour permettre son élimination

Dysérythropoïèse : anomalie qualitative de la formation des GR

Électrophorèse : technique de séparation des molécules sous l'effet d'un champ électrique en fonction de leur taille et de leur charge

Érythroblaste : élément médullaire nucléé précurseur du GR

Érythropoïèse : processus médullaire aboutissant à la formation des GR

HLA : *human leucocyte antigens*, système antigénique d'histocompatibilité dont dépend le succès des greffes

HPLC : *high-performance liquid chromatography*, technique rapide de séparation des protéines en solution

Hyperplasie érythroïde : surproduction des précurseurs des GR

Hypersplénisme : hyperfonctionnement de la rate avec augmentation de son volume et baisse des lignées sanguines

Hypochromie : baisse du contenu en hémoglobine du GR

Hypogonadisme hypogonadotrophique : baisse des fonctions gonadiques par sécrétion insuffisante des gonadotrophines hypophysaires

Microcytose : GR anormalement petits

Poïkilocytose : hétérogénéité de la forme des GR

Polymorphisme : variation de séquences de l'ADN sans retentissement pathogène sur le phénotype

Réticulocyte : GR jeune avec persistance du système réticulé

Thrombocytose : augmentation sanguine du nombre de plaquettes

ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS À L'ÉLABORATION DU PNDS

Ce travail a été coordonné par le centre de référence des thalassémies regroupant le centre du Dr Isabelle THURET, AP-HM Hôpital des Enfants de la Timone, Service d'Hématologie pédiatrique, Marseille, et le centre du Dr Corinne PONDARRÉ, Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, HCL, Lyon, en liaison avec le Dr André Morin, chef de projet au service Affections de longue durée et accords conventionnels.

Participants à la rédaction du document :

Dr Catherine BADENS, Laboratoire de génétique moléculaire, Département de génétique médicale, Hôpital des Enfants de la Timone, Marseille

Dr Claire GALAMBRUN, Service d'Hématologie pédiatrique, Hôpital des Enfants de la Timone, Marseille

Dr Frédérique TIXIER, Service d'Endocrinologie pédiatrique, Hospices civils de Lyon

Participants à la relecture :

Dr Georges ANDREU, Institut national de la transfusion sanguine, Paris

Dr Dora BACHIR, Centre de référence pour la drépanocytose, Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Créteil

Dr Françoise BERNAUDIN, Pédiatrie, Centre hospitalier intercommunal de Créteil

Dr Caterina BORGNA-PIGNATTI, Pédiatrie, Ferrara, Italie

Dr Mariane de MONTALEMBERT, Pédiatrie, Hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Paris

Dr Francis GASPARI, CNAMTS, Paris

Pr Jérôme GAROT, Cardiologie, Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Créteil

Pr Robert GIROT, Hématologie, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris

Dr Jean-Didier GRANGE, Hépto-gastro-entérologie, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris

M. Alphonse INCARDONA, Président de l'Association France Thalassémie

Pr Christian ROSE, Onco-hématologie, CHU St-Vincent-de-Paul, Lille

Pr Dominique SIMON, Endocrinologie-diabétologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Dr Dominique STESCHENKO, Médecine infantile, CHU de Nancy

Dr Anne Marie TRON, Rhumatologie, Bagnols-sur-Cèze

ANNEXE 3. LISTE DES CENTRES SPÉCIALISÉS

- Centres de référence THALASSÉMIES
 - Hôpital de la Timone, Marseille
 - Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Lyon

- Centres de référence MALADIES CONSTITUTIONNELLES RARES DU GLOBULE ROUGE et de l'ÉRYTHROPOÏÈSE
 - Hôpital Henri-Mondor, Créteil
 - Hôpital Tenon, Paris
 - Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris
 - Hôpital Robert-Debré, Paris
 - Centre hospitalier intercommunal de Créteil
 - Hôpital Armand-Trousseau, Paris

- Centres de compétences MALADIES CONSTITUTIONNELLES RARES DU GLOBULE ROUGE et de l'ÉRYTHROPOÏÈSE (organisation prévue par la circulaire DHOS/04/2007/153 du 13 avril 2007 : liste en cours d'établissement).



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS
AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires

Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare

Juin 2008

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication

2, avenue du Stade-de-France - F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1. Avertissement	2
2. Critères médicaux d'admission en vigueur	3
3. Listes des actes et prestations	4
3.1 Actes médicaux et paramédicaux.....	4
3.2 Biologie.....	6
3.3 Actes techniques	8
2.4. Traitements.....	9
2.5. Autres traitements.....	10
2.6. Dispositifs et autres matériels.....	11

Mise à jour des guides et listes ALD

Les guides médecin élaborés par la Haute Autorité de Santé sont révisés tous les trois ans.

Dans l'intervalle, la liste des actes et prestations (LAP) est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr).

1. Avertissement

La loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie a créé la Haute Autorité de Santé et a précisé ses missions, notamment dans le domaine des affections de longue durée (article R.161-71 du Code de la sécurité sociale).

En son article 6, elle modifie l'article L.322-3 du Code de la sécurité sociale, qui définit les circonstances d'exonération du ticket modérateur pour l'assuré, et l'article L324-1 du même Code, qui précise les obligations en cas d'affection de longue durée, notamment celle d'établir un protocole de soins de façon conjointe entre le médecin traitant et le médecin-conseil de la Sécurité sociale. Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal.

Conformément à ses missions, fixées par le décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004, la Haute Autorité de Santé :

- émet un avis sur les projets de décrets pris en application du 3° de l'article L.322-3 fixant la liste des affections de longue durée comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse ;
- formule des recommandations sur les critères médicaux utilisés pour la définition de ces mêmes affections ;

Les critères médicaux utilisés pour la définition de l'affection de longue durée et ouvrant droit à la limitation ou à la suppression de la participation de l'assuré sont annexés à la liste des affections figurant à l'article D.322-1 du Code de la sécurité sociale.

- formule des recommandations sur les actes et prestations nécessités par le traitement des affections mentionnées à l'article L.324-1 pour lesquels la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée, en application du 3° de l'article L.322-3.

Ces recommandations peuvent également porter sur les conditions dans lesquelles doivent être réalisés ces actes et prestations, notamment leur fréquence de réalisation, la durée de validité du protocole de soins et les actes et prestations que ne nécessite pas, de manière générale, le traitement des affections en cause.

2. Critères médicaux d'admission en vigueur

ALD 10 : Hémoglobinopathies, hémolyses chroniques constitutionnelles et acquises sévères

Les affections qui suivent relèvent de l'exonération du ticket modérateur :

I – Hémoglobinopathies invalidantes

L'anémie y est constante, souvent sévère. L'électrophorèse de l'hémoglobine en permet généralement le classement :

1. Syndromes drépanocytaires majeurs (homozygotie SS, hétérozygoties composites SC et S-bêta-thalassémie).

2. Syndromes thalassémiques majeurs : bêta-thalassémie homozygote ou maladie de Cooley, alpha-thalassémies majeures (hémoglobinoses H), hétérozygoties composites bêta-thalassémie/hémoglobinoses E ou bêta-thalassémie/hémoglobine Lepore.

3. Syndromes bêta-thalassémiques intermédiaires.

II – Hémolyses chroniques

Maladies génétiques et acquises des hématies générant une hémolyse symptomatique chronique ou par poussées (ex. : sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard, déficit en pyruvate-kinase, en glucose 6-phosphate déshydrogénase, autres enzymopathies érythrocytaires, hémoglobines instables, maladie de Marchiafava-Micheli ou hémoglobinurie paroxystique nocturne, etc.), micro-angiopathie thrombotique thrombocytopénique ou maladie de Moschowitz (évolution récurrente possible).

La prise en charge de ces affections est justifiée :

1. En raison des soins particulièrement longs ou coûteux.
2. En raison de la surveillance spécialisée dont elles doivent souvent faire l'objet même en dehors de tout traitement spécifique.

Les formes mineures de thalassémie qualifiées également de trait thalassémique (formes bêta hétérozygotes et alpha mineures) sont en règle générale asymptomatiques et parfaitement bien supportées. Leur prise en charge médicale est restreinte à l'établissement du diagnostic. Elles ne justifient pas l'exonération du ticket modérateur.

3. Listes des actes et prestations¹

3.1 Actes médicaux et paramédicaux

Professionnels	Situations particulières
Pédiatre/Médecin généraliste	Tous les patients
Cardiologue	Consultation annuelle ou plus rapprochée selon l'état clinique En règle à partir de l'âge de 10 ans pour les patients régulièrement « chélatés »
Hépatogastro-entérologue	Bilan initial des complications hépatiques de la surcharge en fer et du risque viral (dépistage, prévention et traitement)
Rhumatologue	Selon le besoin, prise en charge de l'ostéoporose
Radiologue	Suivi des complications de la maladie, de la surcharge en fer, des complications éventuelles du traitement chélateur
ORL	Surveillance de l'audiométrie annuelle dans le cadre des effets secondaires potentiels liés aux traitements chélateurs du fer
Spécialistes de la reproduction	Selon le besoin
Ophthalmologiste	Surveillance annuelle de la toxicité potentielle des traitements chélateurs du fer sur la rétine et le cristallin
Endocrinologue	Dépistage annuel et prise en charge des complications endocriniennes de la surcharge en fer
Médecin spécialiste de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques	Tous les enfants, pour une information des familles sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques
Stomatologiste	Si besoin, en particulier TI
Chirurgien viscéral	Selon l'indication (cholécystectomie, splénectomie)
Chirurgien orthopédique	Selon les indications (fractures)
Kinésithérapeute	Selon les symptômes

1. Cette liste concerne essentiellement les bêta-thalassémies majeures.

Liste des actes et prestations - ALD 10 « Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires »

Professionnels	Situations particulières
Dététicien	Selon prescription, règles hygiéno-diététiques (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Infirmier	Patients sous DFO (chélation par voie parentérale) + éducation thérapeutique
Psychologue	Tous les patients, selon leur demande (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Dentiste	Patients splénectomisés, bilan pré-greffe
Professionnels des centres spécialisés, en particulier pédiatre, hématologue ou interniste spécialisés dans la prise en charge des maladies de l'hémoglobine	Tous les patients, pour la coordination de la prise en charge multidisciplinaire, au minimum annuelle

3.2 Biologie

Examens	Situations particulières
Hémogramme	Avant chaque TF, hebdomadaire en cas de chélation par DFP
Groupe sanguin ABO-RH1	Avant la 1 ^{re} TF (deux déterminations)
Phénotype RH-KEL1	Avant la 1 ^{re} TF (deux déterminations)
Phénotype érythrocytaire étendu : antigènes FY1, FY2, JK1, JK2, MNS3, MNS4	Avant la 1 ^{re} TF (deux déterminations)
Recherche d'agglutinines irrégulières (dépistage)	Avant chaque TF
HPLC, électrophorèse de l'Hb	Examen de référence pour le diagnostic
ALAT, ASAT, gamma-GT, Phosphatases alcalines, bilirubine, TP Ionogramme, créatininémie et clairance calculée de la créatinine, protéinurie	Bilan hépatique en surveillance de la maladie et/ou du traitement chélateur du fer, tous les mois ou tous les 3 mois selon le type de traitement chélateur Calcul par la formule de Schwartz chez l'enfant, de Cockcroft-Gault chez l'adulte, tous les 1 à 3 mois selon le type de traitement chélateur
Calcémie, phosphorémie	Bilan phospho-calcique, tous les 3 mois à partir de 10 ans
Parathormone et vitamine D (25-OH-D)	Selon hypocalcémie ou systématique à partir de 10 ans
Fonction thyroïdienne (TSH, T4L)	Tous les 6 à 12 mois à partir de 10 ans
Charge orale au glucose Glycosurie, glycémie	Tous les ans à partir de 12 ans Tous les 3 mois
Gonadotrophines hypophysaires	Exploration de leur sécrétion Selon les symptômes

Liste des actes et prestations - ALD 10 « Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires »

Examens	Situations particulières
Testostérone	Tous les ans à partir de la puberté
Estradiol	Selon les besoins
Ferritinémie Coefficient de saturation de la transferrine	Tous les patients, tous les 1 à 3 mois Selon les cas
Dosage du zinc	2 à 4 fois par an
Dosage de la vitamine C	Une fois par an
Typage HLA intrafamilial	Au diagnostic et complété si nouveaux membres dans la fratrie
Étude moléculaire des gènes de la globine	Au diagnostic
Alpha-fœtoprotéine	Tous les 6 à 12 mois si risque d'hépatocarcinome
Dosage de G6PD	Thalassémies intermédiaires

3.3 Actes techniques

Actes	Situations particulières
Ponction-biopsie hépatique	À discuter si suspicion de cirrhose (permet d'établir un score de fibrose de Métavir et de déterminer la CFH)
Pose de dispositif veineux site implantable	Accès veineux difficiles, chélation par DFO en IV continue
Imagerie	
IRM cardiaque	Tous les 1 à 2 ans à partir de l'âge de 10-12 ans chez les patients polytransfusés
IRM hépatique	Tous les 1 à 2 ans à partir du début de la chélation
Échographie abdominale	En cas de symptomatologie clinique évocatrice de lithiase, et de manière systématique tous les 2 ans Échographie systématique semestrielle par un échographiste référent en hépatologie en cas de cirrhose (ou score F3 ou F4 de Métavir)
Autres examens	
ECG, échographie cardiaque avec évaluation de la fonction diastolique et de la pression artérielle pulmonaire	Tous les ans à partir de 10 ans pour la détection des complications (tous les 2-3 ans avant 10 ans), ou plus rapprochés selon l'état clinique pour le suivi et l'adaptation de la stratégie thérapeutique chez les patients polytransfusés
Holter ECG	Selon les besoins
Endoscopie œso-gastrique	Si suspicion d'hypertension portale (scores F3 ou F4 de METAVIR) ou signes échographiques d'hypertension portale
Audiogramme	Tous les ans chez les patients chélatés
Ostéodensitométrie	Tous les 2 ans à partir de l'adolescence
Radiographies osseuses	Âge osseux, radiographies du rachis tous les 2 ans pendant la croissance chez les patients chélatés
Fond d'œil, examen du cristallin	Tous les ans chez les patients chélatés
Électrorétinogramme	Selon les symptômes, tous les ans si diabète ou « hyperchélation »

2.4. Traitements

Traitements pharmacologiques ²	Situations particulières
Médicaments chélateurs du fer	Tous les patients atteints de TM, selon les besoins pour les TI
Antibiothérapie	Selon les symptômes Patients splénectomisés
Stéroïdes sexuels	Selon les besoins
Gonadotrophines	Selon les besoins
Thyroxine	Selon les besoins
Hormone de croissance	Selon les besoins
Insuline	Selon les besoins
Calcium	Selon les besoins
Vitamines D, C, E	Selon les besoins
Acide folique	Tous les patients atteints de TI Selon les besoins pour les TM
Bisphosphonates oraux ou injectables	Ostéoporose Prescription hors AMM pour certaines spécialités
Zinc	Selon les besoins
Hydroxyurée	Prescription hors AMM
Erythropoïétine	Prescription hors AMM
Antihistaminiques Corticoïdes	Selon les symptômes
Antalgiques et AINS	Selon les besoins
Anesthésiques locaux	Selon les besoins
Diurétiques	Selon les symptômes

2. Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.

Traitements pharmacologiques²	Situations particulières
Peg-interférons Ribavirine Inhibiteurs nucléos(t)idiques	Traitement des hépatites virales B, C ou D
IEC, ARA II, diurétiques Digoxine Bêtabloquants Amiodarone Digitaliques Anticoagulants Antiagrégants plaquettaires	Selon les symptômes

2.5. Autres traitements

Traitements	Situations particulières
Vaccination VHB	Tous les patients, selon le statut
Vaccination VHA	Tous les patients, selon le statut (prise en charge non prévue par la législation)
Vaccins antipneumococciques et anti- <i>Haemophilus influenzae b</i>	Tous les enfants et les patients splénectomisés
Vaccins antiméningococcique	Patients splénectomisés
Vaccin antigrippal	Patients splénectomisés

2.6. Dispositifs et autres matériels

Dispositifs et autres matériels	Situations particulières
Dispositifs médicaux pour perfusions à domicile	Patients sous DFO
Pousse-seringue programmable portable	Patients sous DFO
Diffuseurs portables	Patients sous DFO
Seringues et aiguilles	Patients sous DFO
Articles pour pansements	Patients sous DFO, ulcères de jambes
Dispositif de compression veineuse	Ulcères de jambes
Prothèses auditives amplificatrices	Perte auditive liée au traitement chélateur



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr