

PNDS

Syndromes thalassémiques majeurs
et intermédiaires 2008

Actualisation Juillet 2021

Reco HAS actualisation

- En fonction de la veille scientifique et réglementaire réalisée par les centres de référence et de compétence, les filières maladies rares, les associations de patients.
- L'opportunité d'une actualisation du PNDS devrait être évaluée au minimum tous les 5 ans.
- L'actualisation du PNDS doit suivre les mêmes principes d'élaboration et les documents produits sont les mêmes (PNDS et argumentaire scientifique).

- Synthèses: bêta et alpha-thalassémies
- PNDs
- **Argumentaires**
 - Défériprone
 - Déférasirox
 - Hydroxycarbamide, érythropoïétine, luspatercept et autres
 - Greffe
 - Atteintes cardiaques
 - Atteintes hépatiques
 - Retard pubertaire, hypogonadisme et retard de croissance
 - Atteintes endocriniennes hors troubles de la croissance et de la puberté
 - Ostéoporose
 - Grossesse
 - Vieillissement
 - Survie
 - Bêta-thalassémies intermédiaires et E/bêta-thalassémies
 - Alpha-thalassémie

Rédacteurs

- D^r Dora Bachir, Médecine interne, Hôpital Henri Mondor
- D^r Emmanuelle Bernit, Médecine interne, CHU Pointe-à-Pitre
- D^r Valentine Brousse, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Robert Debré
- D^r Gonzalo De Luna, Médecine interne, Hôpital Henri Mondor
- D^r Laure Joseph, Hématologie, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades
- P^r Corinne Pondarré, Pédiatrie, Centre hospitalier intercommunal de Créteil

- D^r Isabelle Thuret, Pédiatrie – Maladies du sang, AP-HM, Marseille

- Filière MCGRE
 - Mme Catherine Pouzat, soutien méthodologique et rédactionnel à l'élaboration du PNDS.
 - Dr Béatrice Quinet, soutien bibliographique

Groupe de travail multidisciplinaire, relecteurs du PNDS

- Fédération des associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques SOS GLOBI
- Association Française de Lutte contre les Thalassémies et les Hémoglobinopathies
- Pr Patricia Aguilar Martinez, Hématologie biologique, CHU de Montpellier
- Pr Catherine Badens, Génétique médicale, AP-HM, Marseille
- Dr Laurence Bensucem-Talin, Médecine générale, Marseille
- Pr Danielle Botta-Fridlund, Hépatogastro-entérologie, Marseille
- Pr Mariane de Montalembert, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- Dr Isabelle Dettori, Biologie médicale, EFS Alpes Méditerranée, Marseille
- Dr Thomas d'Humières, Cardiologie et maladies vasculaires, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- Dr Céline Droumaguet, Endocrinologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- Pr Christophe Duvoux, Hépatologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- Pr Olivier Ernst, Radio-Diagnostic, CHR de Lille, Hôpital Claude Huriez, Lille
- Pr Frédéric Galactéros, Médecine interne, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- Mme Odile Gosset, Infirmière puéricultrice, AP-HM, Marseille
- Mme Sophie Gouiran, Psychologie, AP-HM, Marseille
- Dr Marie-Caroline Guzian, Rhumatologie, Groupe hospitalier Portes de Provence, Montélimar
- Dr Caroline Makowski, Médecine interne, CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- Dr Laëtitia Martinerie, Pédiatrie (endocrinologie), Hôpital Robert Debré, Paris
- Pr Catherine Paillard, Pédiatrie (greffes), CHRU Hautepierre, Strasbourg
- Dr Serge Pissard, Biologie médicale, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- Dr Suzanne Verlhac, Radio-Diagnostic (pédiatrique), AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris

TDT/TM : Transfusions

- **Bêta-thal**

- Le régime transfusionnel systématique maintient un taux **d'Hb > 9-10,5 g/dl** (grade B).
- La SPT rarement indiquée chez les patients TDT bien transfusés est réservée aux cas d'hypersplénisme (thrombopénie, neutropénie, volumineuse splénomégalie) et/ou lorsque les besoins transfusionnels atteignent 300 ml/kg/an (pour des concentrés globulaires à 60 % d'Ht) (grade B).

- **Alpha-thal**

- TF anténatales diminuent la prématurité et les naissances avec anasarque mais non le risque d'anomalies congénitales.
- Après la naissance, les transfusions régulières associées à la chélation du fer constituent le traitement conventionnel.
- Contrairement aux bêta-thalassémies majeures, un seuil d'**Hb fonctionnelle**, et non d'Hb totale est ciblé = Hb totale moins HbH (abaisser le taux d'HbH à moins de 15 %)

Examens de biologie moléculaire dans les BETA-THALASSEMIES

- Chez les patients TDT et NTDT, la caractérisation des **mutations bêta-globine** par biologie moléculaire, complétée par l'étude des gènes **alpha-globine**, du polymorphisme *XmnI* et des autres polymorphismes impliqués dans l'expression résiduelle de l'HbF est indiquée pour approcher le degré de sévérité du tableau clinique. Celui-ci dépend principalement de la mutation bêta-globine (bêta⁰/bêta⁺ [Hb Var](#) ou [Ithamet](#))
- Même si le score **TSS** (pour [Thalassemia Severity Score](#)) a été proposé, 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 (TNDT)

TDT et IRM cardiaque (T2* myocardique)

- réalisée sur une IRM avec un champ magnétique de 1,5 T
- mesure le T2* myocardique, à maintenir à plus de 20 ms (grade B)
- dès l'âge de 6 ans
- intervalle proposé entre deux examens de surveillance de 2 ans en l'absence de surcharge ($T2^* > 20$ ms), d'1 an si le T2* est entre 10 et 20 ms, et de 6 mois chez les patients très surchargés ($T2^* < 10$ ms) (grade B).

IRM hépatique

- Par relaxométrie T2*/R2* sur une machine à 1,5 T
 - Le premier temps d'écho (TE) doit être proche de 1 ms pour ne pas sous-estimer les fortes surcharges.
 - Le passage des mg/g en $\mu\text{mol/g}$ se fait en multipliant par 17,8.
 - En l'absence de machine IRM 1,5 T disponible, l'examen peut être réalisé sur une IRM 3 T avec des paramètres adaptés et des données encore préliminaires.
- TDT : à partir de l'âge de 4 ans, puis tous les 1-2 ans pour maintenir une concentration du fer intra-hépatique (CHF) entre 3 et < 7 mg/g de foie sec (grade B).
- TNDT : indiquée pour le dépistage de la surcharge en fer à partir de l'âge de 10 ans (Bêta-TI et HbH non délétionnelles), de 15 ans dans les HbH délétionnelles.

TRAITEMENT DES SURCHARGES EN FER CARDIAQUES

- En cas de surcharge cardiaque modérée ($T2^*$ entre 10 et 20 ms à 1,5 T) et en l'absence d'altération de la FEVG, une monothérapie par DFO, DFP ou DFX peut être maintenue sous réserve d'une optimisation des doses, d'une bonne observance et d'un suivi rapproché par IRM et échographie cardiaques.
- En cas de surcharge importante ($T2^* < 10$ ms à 1,5 T) ou d'altération modérée/débutante de la FEVG, une bithérapie par DFO et DFP est préconisée (grade B). C'est la seule association bénéficiant d'une AMM (surcharge menaçant le pronostic vital).
- En présence de dysfonction cardiaque avec une FEVG réduite ou d'une cardiopathie restrictive symptomatique, DFO alors administrée à 50 mg/kg/jour en IV continue à débiter en urgence pour assurer une stabilisation de la fonction cardiaque (grade B). L'ajout de DFP est préconisé

Déférasirox (1)

- Les études randomisées DFX contre DFO ont documenté une baisse similaire des ferritinémies et des CHF et une satisfaction/adhésion des patients supérieure avec le DFX
- Les doses de DFX sont à adapter à l'importance des apports transfusionnels et à l'évolution des ferritinémies.
- Le DFX permet une stabilisation ou une amélioration de la fibrose et de l'inflammation hépatique.
- Le DFX agit sur le fer myocardique : prévient l'apparition d'une surcharge en fer myocardique évaluée par le T2* myocardique et améliore les surcharges en fer sans altération de la FEVG.
- Des études observationnelles multicentriques récentes rapportent chez les patients TDT recevant une monothérapie prolongée par DFX.
 - une amélioration de la fonction cardiaque chez patients avec FEVG abaissée
 - une mortalité nulle ou très faible

Déférasirox (2)

- Effets indésirables rares ; tubulopathies, troubles auditifs ou visuels, ulcérations ou hémorragies digestives hautes, exceptionnelles acidoses métaboliques observées dans un contexte d'insuffisance rénale et/ou hépatique.
 - AMM du DFX étendue en 2012 aux patients NTDT avec LIC ≥ 5 mg ou SF > 800 ng/ml à partir de l'âge de 10 ans.
- Doses de DFX ajustées entre 7 et 14 mg/kg/ sur les CHF et traitement arrêté lorsque la SF < 300 ou la LIC < 3 mg.

Défériprone

- En monothérapie comparée à la DFO efficacité similaire sur l'évolution des ferritinémies et plutôt moindre sur celle des CHF évaluées par IRM hépatique.
- Dans deux essais randomisés contrôlés, l'efficacité de la DFP (seule ou en association avec la DFO) jugée sur l'évolution des critères cardiaques (T2* myocardique et FEVG évalués à l'IRM) a été retrouvée supérieure en comparaison à la DFO chez les patients présentant une surcharge en fer cardiaque.
- Plusieurs grandes études observationnelles ont rapporté la diminution des décès d'origine cardiaques sous DFP en comparaison à la DFO et des valeurs de T2* myocardiques et de FEVG supérieures chez les patients traités par DFP.
- La DFP en monothérapie est indiquée (AMM) en 2^e intention si le déférasirox ou la DFO sont inadaptés ou contre-indiqués.
- La bithérapie associant DFP + DFO est la seule association disposant d'une AMM dans l'indication d'une surcharge en fer menaçant le pronostic vital.

Allogreffes

- VOD fréquentes → suivi/adaptation PK Bu recommandé pour tous les patients
- Conditionnement à toxicité réduite (busulfan ou tréosulfan/fludarabine/thiotépa) en remplacement du BuCySAL, Ateliers d'harmonisation SFGM, sept 2020)
 - SAL: complications infectieuses et chimérisme mixte
 - Profil tolérance Tréo > Bu
- Proposition de greffe à partir d'un donneur non apparenté HLA-identique (10/10) car résultats récents à 2 ans de ces greffes chez l'enfant similaires à ceux des génoidentiques intrafamiliales. Risque de GVHD accru.
- RCP Thalassémie (1^{er} mardi des mois pairs).