

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires

Texte du PNDS

Juillet 2021

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Liste des abréviations | 4 |
| Synthèses à destination du médecin traitant..... | 6 |
| Texte du PNDS..... | 9 |
| 1 Introduction | 9 |
| 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins et méthode d'élaboration | 9 |
| 3 Diagnostic et bilan initial des bêta-thalassémies | 10 |
| 3.1 Objectifs | 10 |
| 3.2 Professionnels impliqués | 10 |
| 3.3 Diagnostic clinique et biologique | 11 |
| 3.4 Classification | 11 |
| 3.5 Annonce du diagnostic | 12 |
| 3.6 Bilan initial | 13 |
| 3.7 Aspects génétiques | 13 |
| 4 Prise en charge thérapeutique des bêta-thalassémies..... | 14 |
| 4.1 Objectifs | 14 |
| 4.2 Professionnels impliqués | 14 |
| 4.3 Principaux traitements | 15 |
| 4.3.1 Les transfusions de concentrés de globules rouges | 15 |
| 4.3.2 Le traitement chélateur du fer | 16 |
| 4.3.3 La splénectomie | 19 |
| 4.3.4 Hydroxycarbamide, érythropoïétine et luspatercept | 19 |
| 4.3.5 La greffe de cellules souches hématopoïétiques | 19 |
| 4.3.6 La thérapie génique | 20 |
| 4.4 Prise en charge et traitement des principales complications | 20 |
| 4.4.1 Complications cardiaques | 20 |
| 4.4.2 Complications hépatiques et biliaires | 21 |
| 4.4.3 Complications endocriniennes | 23 |
| 4.4.4 Ostéoporose | 26 |
| 4.4.5 Hématopoïèse extramédullaire | 27 |
| 4.4.6 Complications thromboemboliques | 27 |
| 4.4.7 Complications infectieuses | 28 |
| 4.4.8 Autres complications liées aux transfusions | 29 |
| 4.4.9 Complications rénales | 29 |
| 4.4.10 Fertilité et grossesses | 29 |
| 4.4.11 Education thérapeutique, adaptation du mode de vie et prise en charge psychologique | 30 |
| 5 Suivi des bêta-thalassémies..... | 31 |
| 5.1 Objectifs | 31 |
| 5.2 Professionnels impliqués | 31 |
| 5.3 Suivi clinique et paraclinique des complications de la maladie | 31 |
| 5.3.1 Suivi des complications cardiaques | 32 |
| 5.3.2 Suivi des complications hépatiques et biliaires | 32 |
| 5.3.3 Suivi endocrinien | 32 |
| 5.3.4 Suivi osseux | 34 |
| 5.3.5 Autres suivis spécialisés | 34 |
| 5.3.6 Suivi de l'observance du traitement chélateur | 34 |

| | | |
|------------------|--|-----------|
| 5.4 | Suivi paraclinique de la surcharge en fer | 34 |
| 5.5 | Suivi paraclinique des effets indésirables du traitement chélateur | 35 |
| 5.6 | Hospitalisations et admissions en urgence | 36 |
| 5.7 | Visite annuelle | 36 |
| 6 | E/bêta-thalassémies | 37 |
| 7 | Alpha-thalassémies | 38 |
| 7.1 | Généralités et classification | 38 |
| 7.2 | Hémoglobinose H | 41 |
| 7.2.1 | Diagnostic et bilan initial | 41 |
| 7.2.2 | Prise en charge thérapeutique | 41 |
| 7.2.3 | Suivi | 42 |
| 7.3 | Hydrops fetalis de Bart | 42 |
| Annexe 1. | Liste des participants | 44 |
| Annexe 2. | Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients | 45 |
| Annexe 3. | Principales références et sites à consulter | 46 |

Liste des abréviations

| | |
|------------------|--|
| ACTH | Hormone adrénocorticotrope (<i>adrenocorticotropic hormone</i>) |
| Ag | Antigène |
| AG | Anesthésie générale |
| AINS | Anti-inflammatoires non stéroïdiens |
| ALD | Affection de longue durée |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| ANSM | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| ATCD | Antécédent |
| CGR | Concentré de globules rouges |
| CHC | Carcinome hépatocellulaire |
| CHF | Concentration hépatique en fer |
| CI | Contre-indication, contre-indiqué |
| CMV | Cytomégalovirus |
| CSH | Cellules souches hématopoïétiques |
| DFO | Déféroxamine |
| DFP | Défériprone |
| DFX | Déférasirox |
| DMO | Densité minérale osseuse |
| DPI | Diagnostic préimplantatoire |
| DPN | Diagnostic prénatal |
| ECG | Electrocardiogramme |
| EPO | Erythropoïétine |
| ETP | Education thérapeutique du patient |
| FA | Fibrillation auriculaire |
| FDR | Facteur de risque |
| FEVG | Fraction d'éjection ventriculaire gauche |
| FO | Fond d'œil |
| FSH | Hormone folliculo-stimulante (<i>follicle stimulating hormone</i>) |
| G6PD | Glucose-6-phosphate déshydrogénase |
| GH | Hormone de croissance (<i>growth hormone</i>) |
| GR | Globule rouge |
| GVHD | Maladie du greffon contre l'hôte (<i>graft versus host disease</i>) |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| Hb | Hémoglobine |
| HbA | Hémoglobine constituée de deux chaînes α et deux chaînes β |
| HbA ₂ | Hémoglobine constituée de deux chaînes α et deux chaînes δ |
| HbF | Hémoglobine fœtale (constituée de deux chaînes α et deux chaînes γ) |
| HbH | Hémoglobine H |
| HC | Hydroxycarbamide |
| HEM | Hématopoïèse extramédullaire |
| HLA | Complexe majeur d'histocompatibilité (<i>human leukocyte antigen</i>) |
| HPLC | Chromatographie liquide à haute performance |
| HTP | Hypertension pulmonaire |
| IEC | Inhibiteur de l'enzyme de conversion |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| IV | Intraveineuse (par voie intraveineuse) |
| LH | Hormone lutéinisante (<i>luteinizing hormone</i>) |
| MCGRE | Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse |

| | |
|------------------|--|
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| PBH | Ponction-biopsie hépatique |
| PNDS | Protocole national de diagnostic et de soins |
| PO | Per os (par voie orale) |
| PTH | Parathormone (<i>parathyroid hormone</i>) |
| SC | Sous-cutanée (par voie sous-cutanée) |
| T ₄ L | Thyroxine libre |
| TDT | Thalassémie dépendante des transfusions |
| TE | Temps d'écho |
| TF | Transfusion |
| THS | Traitement hormonal substitutif |
| TI | Thalassémie intermédiaire |
| TM | Thalassémie majeure |
| TNDT | Thalassémie non dépendante des transfusions |
| TSH | Thyréostimuline (<i>thyroid stimulating hormone</i>) |
| VHA | Virus de l'hépatite A |
| VHB | Virus de l'hépatite B |
| VHC | Virus de l'hépatite C |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |

Synthèses à destination du médecin traitant

Synthèse bêta-thalassémies

1. La bêta-thalassémie est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive, fréquente à l'échelle mondiale mais rare en France, qui résulte d'un défaut quantitatif de production des chaînes bêta-globine entraînant une anémie chronique dont le mécanisme principal est une dysérythropoïèse.
2. Les bêta-thalassémies résultent le plus souvent de mutations dans le gène bêta-globine (de type bêta^o ou bêta⁺ selon la sévérité de la mutation).
3. Le diagnostic de bêta-thalassémie suspecté devant une anémie microcytaire et hypochrome est confirmé par les examens biologiques de l'hémoglobine analysant les différentes fractions HbA, HbA₂ et HbF.
4. Les hétérozygotes, porteurs d'une bêta-thalassémie dite « mineure », ne sont en règle pas malades. Ils présentent le plus souvent une « pseudopolyglobulie microcytaire et hypochrome », avec ou sans anémie modérée. L'analyse de l'Hb demandée devant l'absence de carence martiale retrouve une élévation de l'HbA₂.
5. Les formes graves de bêta-thalassémies sont le plus souvent homozygotes et regroupent les thalassémies majeures également nommées thalassémies dépendantes des transfusions (TDT) et les thalassémies intermédiaires ou thalassémies non dépendantes des transfusions (TNDT). L'étude des hémoglobines montre une HbA absente ou diminuée et une HbF augmentée souvent majoritaire. La caractérisation des mutations bêta-thalassémiques par génétique moléculaire est systématiquement indiquée.
6. Les bêta-thalassémies majeures ou TDT se manifestent par une anémie sévère et précoce nécessitant un régime transfusionnel au long cours, en règle mensuel.
7. Chaque concentré de globules rouges transfusé apportant environ 200 mg de fer, la surcharge en fer est la principale cause de morbidité (cardiaque, hépatique, endocrinienne) et fait l'objet d'une surveillance régulière (ferritinémies, évaluation par IRM hépatique et cardiaque du fer tissulaire).
8. Un traitement chélateur du fer au long cours est systématiquement associé au régime transfusionnel régulier. Trois chélateurs du fer sont disponibles : déféroxamine (DFO), déféripone (DFP) et déférasirox (DFX).
9. L'espérance de vie des patients atteints de TDT s'améliore régulièrement et les progrès majeurs observés au cours des 20 dernières années sont liés à la diffusion de l'IRM, surtout cardiaque, dans la surveillance de la surcharge en fer et à l'introduction des chélateurs du fer oraux.
10. La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est en pratique courante la seule thérapeutique curative actuelle des TDT.
11. Une centaine de patients atteints de TDT dans le monde ont été traités par thérapie génique dans le cadre d'essais cliniques et la correction de l'anémie obtenue a conduit la majorité d'entre eux à arrêter les transfusions.
12. Le diagnostic anténatal est possible et proposé aux couples à risque de TDT.
13. Dans les thalassémies intermédiaires ou TNDT, moins fréquentes que les formes majeures, l'anémie chronique est moins sévère et ne nécessite pas de transfusions régulières. Un suivi et une prise en charge spécialisés sont indiqués car elles exposent à de nombreuses complications liées à l'anémie chronique, la dysérythropoïèse, la surcharge en fer plus

tardive dont le mécanisme principal est l'hyperabsorption digestive du fer, et à un risque thromboembolique accru.

14. Le diagnostic et l'annonce de la maladie, la prescription des traitements spécifiques, l'organisation du suivi pluridisciplinaire clinique et paraclinique relèvent du médecin spécialisé dans le domaine des maladies de l'hémoglobine. Le pédiatre et le médecin généraliste sont partie prenante dans la prise en charge des patients atteints de cette affection chronique, en particulier dans ses aspects psychologiques, dans la surveillance thérapeutique (effets indésirables des traitements, programme vaccinal) et la reconnaissance des situations d'urgence.

Synthèse alpha-thalassémies

1. Les alpha-thalassémies sont des maladies héréditaires transmises sur le mode autosomique récessif, leur base moléculaire étant plus complexe que celle des bêta-thalassémies car il y a 2 gènes alpha-globine par chromosome. Elles sont la conséquence d'un défaut de synthèse des chaînes alpha-globine résultant le plus souvent de délétions, plus rarement de mutations d'un ou plusieurs des 4 gènes alpha-globine.
2. Les alpha-thalassémies sont encore plus répandues que les bêta-thalassémies à travers le monde, en particulier dans le Sud-Est asiatique, l'Afrique, les pays du pourtour méditerranéen et au Moyen-Orient. Les formes graves d'alpha-thalassémie sont très rares en France et rencontrées principalement chez des personnes originaires du Sud-Est asiatique ou du bassin méditerranéen.
3. La délétion ou l'inactivation d'un seul gène alpha n'a aucune traduction clinique. La microcytose et/ou l'hypochromie modérées sont inconstantes et l'étude de l'hémoglobine est normale. On parle d'alpha-thalassémie silencieuse.
4. La délétion ou l'inactivation de deux gènes alpha entraîne une microcytose et une hypochromie sans anémie, ou avec une anémie très modérée et une augmentation du nombre de globules rouges (pseudopolyglobulie), comme les bêta-thalassémies mineures. On parle d'alpha-thalassémie mineure, ou trait alpha-thalassémique. L'étude de l'hémoglobine est normale en dehors de la période néonatale et l'HbA₂ n'est jamais augmentée. Après cette période, seules les techniques de biologie moléculaire permettent d'affirmer le diagnostic.
5. La délétion ou l'inactivation de trois gènes alpha, ou hémoglobinose H, est caractérisée par une anémie hémolytique chronique, avec microcytose et hypochromie marquées. Des inclusions intra-érythrocytaires d'Hb sont visibles avec une coloration spéciale (colorants supravitaux). L'étude de l'hémoglobine met en évidence la présence d'hémoglobine H (HbH), constituée de quatre chaînes bêta-globine. L'anémie est le plus souvent modérée, ne nécessitant pas ou peu de transfusions. L'hémoglobinose H fait partie des thalassémies dites non transfuso-dépendantes. Des épisodes d'hémolyse aiguë peuvent s'observer en cas d'hyperthermie, ou après administration d'agent oxydant. Une surcharge en fer peut survenir chez l'adulte même en l'absence de transfusions.
6. La délétion des quatre gènes alpha (hydrops fœtal de Bart) entraîne une anémie intense dès la période fœtale. Elle se traduit par une anasarque fœtoplacentaire conduisant le plus souvent au décès *in utero* ou juste après la naissance. Néanmoins, avec l'instauration de transfusions *in utero* et les progrès de la réanimation néonatale, la survie est possible. La prise en charge comporte alors un régime de transfusions régulières accompagnées si nécessaire de saignées pour abaisser le taux des hémoglobines non fonctionnelles (Hb de Bart puis HbH), associé à une chélation martiale. La greffe de cellules souches

hématopoïétiques reste la seule thérapeutique curative. Ces cas d'hydrops fetalis sont exceptionnels en France. Le conseil génétique et le diagnostic anténatal sont toujours proposés, compte tenu des risques foétaux et maternels, l'identification des couples à risque nécessitant l'analyse moléculaire des gènes alpha-globine pour la confirmation du diagnostic d'alpha-thalassémie mineure chez les deux conjoints.

Contacts et liens utiles

Les coordonnées des **centres de référence et des centres de compétence** de la filière de santé maladies rares MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïèse) sont présentées et maintenues à jour sur la page suivante du site internet de la filière :

<https://filiere-mcgre.fr/ou-consulter/>

Des recherches ciblées pour les thalassémies peuvent être lancées depuis cette page.

Les fiches des centres indiquent quelles pathologies sont suivies par chaque centre.

Associations de patients :

AFLT – Association Française de Lutte contre les Thalassémies et les Hémoglobinopathies

Email : louisa.maulu@wanadoo.fr

Fédération des associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques SOS GLOBI

Email : president.fmdtsosglobi@gmail.com

Site internet : <https://sosglobi.fr/>

Liste et coordonnées des associations de la fédération : <https://sosglobi.fr/la-federation-sos-globi/associations-sos-globi/>

Registre national des Thalassémies :

<https://epidemiologie-france.aviesan.fr/fr/epidemiologie-france/fiches/registre-des-patients-thalassemiques-en-france>

Documentation :

Pages dédiées aux thalassémies sur le site de la filière MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïèse) :

Bêta-thalassémie : <https://filiere-mcgre.fr/les-pathologies/beta-thalassemie/>

Alpha-thalassémie : <https://filiere-mcgre.fr/les-pathologies/alpha-thalassemie/>

Plusieurs documents d'information sur les thalassémies (documents d'éducation thérapeutique, recommandations de prise en charge et documents utiles patients) sont proposés sur le site du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythroïèse de Marseille : <http://fr.ap-hm.fr/centre-reference-maladies-rares/syndromes-drepanocytaires-majeurs-thalasseemies-et-autres-pathologies>

Fiche Orphanet « Bêta-thalassémie » :

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=848

Fiche Orphanet « Alpha-thalassémie » :

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=846

Texte du PNDS

1 Introduction

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 codant la bêta-globine (*HBB*, situé sur le chromosome 11), responsables d'un défaut de synthèse des chaînes bêta-globine. Les formes majeures de bêta-thalassémies, 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 20 000 patients atteints de forme sévère de bêta-thalassémie vivent actuellement en Europe. Dans cette région du monde, le traitement transfusionnel au long cours associé à la surveillance de la surcharge en fer et au traitement chélateur du fer précoce et régulier a amélioré régulièrement leur espérance de vie, estimée actuellement à plus de 50 ans. Au cours des 20 dernières années, une réduction nette de la mortalité cardiaque, conséquence de la surcharge en fer, a été documentée. 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). Le [registre national](#) a répertorié sur le territoire français plus de 750 patients atteints de formes de gravité majeure ou intermédiaire, principalement originaires d'Europe du Sud, d'Afrique du Nord, d'Asie du Sud-Est et du Moyen-Orient.

Les alpha-thalassémies résultent le plus souvent de délétions des gènes codant pour l'alpha-globine, *HBA1* et *HBA2* situés sur le chromosome 16. Les formes mineures et silencieuses d'alpha-thalassémies sont extrêmement fréquentes en Afrique et aux Antilles, en Asie du Sud-Est, Inde, Moyen-Orient et dans les pays du pourtour méditerranéen. Elles concernent 5 % de la population mondiale. Les formes cliniquement symptomatiques (hémoglobinoses H, hydrops fœtal de Bart) surviennent principalement chez des patients originaires du Sud-Est asiatique et sont très rarement rencontrées en Afrique sub-saharienne. Elles sont rares en France, mais l'on ne dispose pas de données épidémiologiques précises.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins et méthode d'élaboration

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'un syndrome Thalassémique Majeur ou Thalassémie Dépendante des Transfusions (TM ou TDT) et Intermédiaire ou Thalassémie Non Dépendante des Transfusions (TI ou TNDT) admis en ALD au titre de l'ALD 10, hémoglobinopathies invalidantes incluant les bêta-thalassémies (majeures et intermédiaires) et les alpha-thalassémies (hémoglobinoses H principalement). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

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, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Les grades des recommandations ont été établis conformément au tableau 2 du guide de la HAS intitulé « Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Etat des lieux » (avril 2013).

Ce PNDS actualise, avec des recherches bibliographiques portant sur les années 2008-2020 et par la prise en compte des versions les plus récentes des principaux guides de bonnes pratiques européens/internationaux, une première version « Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires » publiée en juin 2008.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse de Marseille (<http://fr.ap-hm.fr/centre-referance-maladies-rares/syndromes-drepanocytaires-majeurs-thalasseemies-et-autres-pathologies>) et sur le site internet de la filière MCGRE (<https://filiere-mcgre.fr/>).

3 Diagnostic et bilan initial des bêta-thalassémies

3.1 Objectifs

- Établir le diagnostic ;
- Effectuer le bilan initial ;
- Annoncer le diagnostic lors d'une consultation dédiée 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 (ou TDT) des intermédiaires (TNDT).

3.2 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). Plus rarement, et dans une forme de gravité intermédiaire, le diagnostic peut être porté 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.

3.3 Diagnostic clinique et biologique

Le diagnostic de bêta-thalassémie est évoqué sur des arguments cliniques ou effectué à un stade pré-symptomatique dans le cadre d'un bilan familial ou, plus souvent, à la naissance au décours du programme de dépistage de la drépanocytose. En effet, ce dépistage permet également de diagnostiquer la majorité des patients TM et TI si leur origine géographique est commune à celle ciblée pour la drépanocytose. 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.

Les bêta-thalassémies majeures deviennent généralement symptomatiques entre 6 et 24 mois de vie avec une anémie sévère, une hépato-splénomégalie et parfois un ictère. L'anémie résulte davantage d'une dysérythropoïèse par destruction des érythroblastes médullaires que d'une hémolyse périphérique et peut s'accompagner d'anomalies osseuses cliniques et radiologiques (épaississement du diploé responsable de macrocéphalie, os malaires proéminents, aplatissement de l'arrête du nez). Cette anémie sévère et précoce va nécessiter des transfusions (TF) régulières, on parle de thalassémie dépendante des transfusions (TDT).

Les formes de gravité intermédiaire, plus rares (environ 30 % des formes de thalassémies en France), sont de diagnostic plus tardif, en règle après l'âge de 4 ans, parfois à l'âge adulte compte tenu de la grande variabilité de l'expression clinique. L'anémie est moins sévère et les transfusions régulières ne sont pas nécessaires à la survie des patients. On parle alors de thalassémie non dépendante des transfusions (TNDT).

Le diagnostic de bêta-thalassémie est biologique. Le frottis sanguin montre des hématies microcytaires et hypochromes, une anisocytose, une poïkilocytose, 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 haute performance (HPLC) ou par électrophorèse capillaire doit être pratiquée avant toute transfusion. Elle confirme le diagnostic en retrouvant une HbA absente (bêta⁰-thalassémie) ou abaissée (bêta⁺-thalassémie) et une forte élévation de l'Hb foétale (HbF) en pourcentage et rapportée à la valeur de l'Hb, à interpréter en fonction de l'âge du patient. L'hémogramme et l'étude de l'hémoglobine effectués chez les deux parents confirment en règle 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. Le plus souvent un des deux parents est alors porteur d'un trait bêta-thalassémique, et chez l'autre, est retrouvée la présence d'un variant de l'Hb synthétisé en quantité diminuée, l'HbE.

En dehors de l'HbE, d'autres variants bêta-globine sont responsables d'un tableau de TDT ou de TNDT.

Les bêta-thalassémies résultent le plus souvent de mutations ponctuelles (plus de 250 mutations rapportées), plus rarement de délétions (délétions bêta ou delta-bêta). Pour plus d'informations sur ces mutations, il est possible de consulter des sites spécialisés comme [Hb Var](#) ou [Ithanet](#), ou les pages consacrées au gène *HBB* des sites [LOVD](#) ou [ClinGen](#). Chez les patients, la caractérisation des mutations bêta-globine par biologie moléculaire, complétée par l'étude des gènes alpha-globine, du polymorphisme *XmnI* (en 5' du gène *Gy*) 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 (la production de chaînes bêta est nulle en cas de mutation bêta⁰ et réduite en cas de mutation bêta⁺). Si l'étude moléculaire permet souvent d'expliquer le phénotype atténué et qu'un score TSS (pour [Thalassemia Severity Score](#)) a été proposé, le diagnostic de thalassémie de gravité intermédiaire repose toutefois 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).

3.4 Classification

Tableau 1 – Classification des bêta-thalassémies

| | β-thalassémie mineure ou trait thalassémique | β-thalassémie intermédiaire (TI) ou TNDT | β-thalassémie majeure (TM) ou TDT | HbE/β-thalassémie TNDT ou TDT |
|--|---|---|--|---|
| Génétique | Mutation hétérozygote du gène β-globine. | Bases moléculaires hétérogènes* : souvent association de 2 mutations bêta ⁺ . | Mutations sévères des 2 gènes β-globine. | Hétérozygotie composite β-thalassémie et HbE. |
| Signes cliniques | En règle absents. | 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 Pseudopolyglobulie microcytaire et hypochrome. | Anémie de degré très variable microcytaire et hypochrome, Hb > 7-8 g/dl Besoins en TF absents ou occasionnels. | Anémie microcytaire et hypochrome, Hb < 7 g/dl ou symptomatique (déformations osseuses, retard de croissance) Besoins en TF permanents. | Anémie de degré très variable microcytaire et hypochrome Besoins en TF variables. |
| Étude de l'hémoglobine | HbA ₂ augmentée ≥ 3,5 % HbF normale ou très faiblement augmentée. | HbF augmentée HbA abaissée mais présente le plus souvent. HbA ₂ augmentée | HbF majoritaire HbA absente ou en quantité très faible. | HbF augmentée HbA absente ou en quantité très faible HbE le plus souvent majoritaire. |

Légende : TF : transfusion

*Une thalassémie bêta⁰/bêta⁰ associée à une production très élevée d'HbF, ou une bêta-thalassémie hétérozygote associée à une surexpression des gènes alpha-globine, peuvent conduire à une thalassémie intermédiaire. Dans ce dernier cas, l'HbF est très peu augmentée.

Les bêta-thalassémies hétérozygotes ou thalassémies mineures sont exclues du champ de ce PNDS et n'entrent pas dans le cadre d'une prise en charge en ALD. Ce ne sont pas des maladies. Il importe, dans un contexte de microcytose et d'hypochromie, de les différencier d'une carence martiale, d'éviter des explorations inutiles et de ne pas prescrire un traitement martial inapproprié. Un conseil génétique et une étude du conjoint sont indispensables chez les sujets en âge de procréer. L'anémie absente ou très modérée peut se majorer pendant la grossesse.

3.5 Annonce du diagnostic

Elle fera l'objet d'une consultation dédiée, effectuée par le médecin spécialisé dans la prise en charge des hémoglobinopathies en présence des deux parents. 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. L'intervention d'autres professionnels impliqués dans les soins de l'enfant, psychologue, assistante sociale et infirmier, est souhaitable.

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 cellules souches hématopoïétiques (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 et si possible avant le projet 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.

3.6 Bilan initial

Il comporte avant la première transfusion :

- Hémogramme, examen du frottis sanguin (morphologie érythrocytaire) et numération des réticulocytes ;
- Étude de l'Hb par HPLC et/ou par électrophorèse ;
- Ferritinémie ;
- Détermination du groupe sanguin ABO-RH1 (aussi nommé ABO-D) et du phénotype érythrocytaire RH-KEL1 : RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1 (aussi nommés C, E, c, e, Kell) ;
- Détermination du phénotype étendu FY, JK, MNS3 et MNS4 (aussi nommés Duffy, Kidd, Ss). En cas de difficultés techniques liées à une transfusion récente, le phénotype étendu peut être réalisé par des techniques de biologie moléculaire ;
- Recherche d'agglutinines irrégulières ;
- Dosage de la G6PD ;
- Les sérologies VIH, VHC, VHB ne sont plus indiquées à titre systématique dans le suivi transfusionnel et sont laissées à l'initiative du prescripteur. Dans ce contexte de transfusions itératives, il est proposé de les effectuer avant la première transfusion puis tous les 2-3 ans ;
- Sérologie CMV.

Au cours des premiers mois de prise en charge :

- Étude moléculaire des mutations bêta-thalassémiques ;
- Typage HLA intrafamilial.

L'étude familiale (parents, fratrie) comportera l'hémogramme, l'étude de l'Hb et la ferritinémie.

La recherche d'un syndrome de Gilbert est préconisée.

3.7 Aspects génétiques

Chez les hétérozygotes, la recherche de la mutation en cause n'est pas indiquée sauf chez les couples de porteurs afin de préparer le conseil génétique et un éventuel diagnostic prénatal (DPN) au cours d'une grossesse. Lorsque les deux conjoints sont porteurs d'un trait bêta-thalassémique, une consultation de conseil génétique est proposée afin d'informer le couple des résultats de l'étude génétique, de la prise en charge actuelle de la maladie et des possibilités de recours à un DPN ou à un diagnostic préimplantatoire (DPI) qui est applicable à la bêta-thalassémie. Le DPN sur prélèvement fœtal peut être fait précocement (trophoblastes) ou plus tardivement (liquide amniotique).

4 Prise en charge thérapeutique des bêta-thalassémies

4.1 Objectifs

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

Il convient de distinguer la prise en charge des thalassémies majeures (TDT) de celle des thalassémies intermédiaires (TNDT).

Dans les TDT, les principaux objectifs spécifiques sont :

- De corriger l'anémie et de freiner l'érythropoïèse thalassémique inefficace par un régime transfusionnel régulier et adapté afin d'assurer une croissance et une activité normales et de réduire les manifestations de la dysérythropoïèse ;
- De rechercher un donneur HLA-identique, d'évaluer la faisabilité d'une greffe de CSH, proposée de préférence dans la petite enfance ;
- D'assurer le suivi paraclinique régulier de la surcharge en fer post-transfusionnelle, en particulier par l'IRM cardiaque et hépatique, afin de prévenir au mieux les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes de la surcharge en fer ;
- De dépister à un stade pré-symptomatique les atteintes d'organe liées à la surcharge en fer et de traiter précocement par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique ;
- De discuter le traitement des autres complications de la maladie, ostéoporose en particulier ;
- D'accompagner les patients tout au long de leur existence en prenant en compte les spécificités médicales et psychologiques aux différents âges.

Dans les TNDT, 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 les TF ponctuelles ou un régime transitoire de TF systématiques, les médicaments susceptibles d'améliorer l'anémie et d'éviter la splénectomie ;
- De dépister et de traiter la surcharge en fer et ses complications, moins fréquentes et plus tardives que dans les TDT ;
- De prévenir, dépister et traiter les complications infectieuses et thromboemboliques ainsi que l'ostéoporose.

4.2 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, médecin de la reproduction, hématologue spécialisé dans la transplantation de CSH, stomatologue, dermatologue.

La transition de la prise en charge par des référents pédiatriques puis d'adultes sera au mieux encadrée par des consultations pluridisciplinaires et des programmes d'ETP. Le pédiatre et/ou le médecin traitant 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).

4.3 Principaux traitements

Certaines spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que la prescription de la spécialité est possible, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
- la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » doit figurer sur l'ordonnance ;
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient.

4.3.1 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. Le traitement transfusionnel systématique est initié devant une anémie chronique sévère (Hb en règle < 7 g/dl ou symptomatique) dont on a observé l'aggravation au cours des premiers mois de vie en cas de diagnostic néonatal. Si le diagnostic est porté devant la découverte d'une anémie sévère chez le nourrisson il est recommandé d'en vérifier la récurrence après la première TF afin d'affirmer la transfuso-dépendance. Plus rarement, le régime transfusionnel est indiqué devant une anémie moins sévère mais s'accompagnant de déformations osseuses importantes. L'administration de CGR phénotypés RH-KEL1 compatibles (RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1) toutes les 3 à 5 semaines, vise à maintenir en permanence le taux d'Hb > 9-10,5 g/dl (grade B). Lorsque le taux d'Hb pré-transfusionnel est bas le rapprochement transitoire des TF toutes les 2 semaines peut être nécessaire. Sous régime transfusionnel adéquat, il n'y a en règle pas d'hépto-splénomégalie.

Dans les TNDT, l'anémie est de diagnostic plus tardif et moins sévère que dans les TDT (taux d'Hb généralement entre 8 et 10 g/dl). En règle les besoins transfusionnels sont absents durant les premières années de vie ou occasionnels, notamment lors des épisodes infectieux. Des TF plus régulières sont parfois indiquées en cas d'anémie symptomatique (retard de croissance ou pubertaire) ou de complications [tumeur hématopoïétique extramédullaire symptomatique, hypertension pulmonaire (HTP), complications osseuses à type de fractures itératives ou de déformations osseuses, ulcères de jambe chroniques], ou encore en cours de grossesse. L'évaluation du retentissement cérébral par IRM à la recherche d'infarctus silencieux peut orienter la décision thérapeutique. Les allo-immunisations et les accidents hémolytiques post-transfusionnels retardés sont plus fréquents chez les patients TNDT, transfusés plus tardivement.

La supplémentation en acide folique est systématique dans les TNDT, en préconception et pendant la grossesse quelle que soit la forme de thalassémie. Dans les TDT, si l'indication systématique est plus discutée, il est indiqué de rechercher régulièrement une carence en folates.

4.3.2 Le traitement chélateur du fer

Dans la thalassémie majeure ou TDT, la surcharge en fer est principalement liée aux TF, chaque concentré de globules rouges (CGR) apportant environ 200 mg de fer. Le traitement chélateur est débuté après 10 à 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie atteint 1 000 µg/l (ou ng/ml) (grade B), en règle vers l'âge de 2 ans. Sous traitement chélateur du fer, il est recommandé de maintenir des ferritinémies inférieures ou égales à 1 000 µg/l, une concentration du fer intra-hépatique (CHF) entre 3 et < 7 mg/g de foie sec et un T₂* myocardique > 20 ms à 1,5 T (grade B). Trois médicaments ont une AMM dans le traitement de la surcharge transfusionnelle des patients thalassémiques, la déféroxamine (DFO), la déféripone (DFP) et le déférasirox (DFX). 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. Le traitement chélateur est également adapté à la tolérance clinique et biologique du patient et si possible à ses préférences d'administration afin de favoriser l'observance.

La **déféroxamine** (DFO) administrée depuis 50 ans aux patients atteints de TDT 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 CHF. Son administration standard est la perfusion sous-cutanée (SC) pendant 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. 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. Les patients peu surchargés recevant de fortes doses sont exposés à des effets indésirables neurosensoriels auditif ou visuel. La contrainte thérapeutique et les effets secondaires locaux liés aux perfusions SC répétées conduisent fréquemment à un défaut d'observance médicamenteuse.

La **déféripone** (DFP) a été le premier chélateur du fer actif par voie orale disponible et est prescrite aux patients TDT à la posologie de 75 mg/kg/j répartie en 3 prises.

La DFP en monothérapie comparée à la DFO a montré une 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 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. En pratique, l'association est indiquée s'il existe une surcharge myocardique en fer sévère avec un T₂* < 10 ms à 1,5 T ou en cas de surcharge cardiaque avec altération de la FEVG débutante/asymptomatique (grade B).

L'agranulocytose est l'effet indésirable le plus préoccupant de la DFP, survenant principalement pendant la première année de traitement et indépendamment de la dose. Les taux d'agranulocytose et de neutropénie sont estimés à 1,5 % et 5,5 %, respectivement. L'agranulocytose est réversible en règle à l'arrêt du traitement. Elle impose un arrêt définitif de la DFP. Comparativement à la DFO, des risques relatifs supérieurs de survenue d'effets secondaires (douleurs articulaires, troubles gastro-intestinaux, élévation des transaminases) ont été mis en évidence avec la DFP.

Le **déférasirox** (DFX) a une AMM depuis 2006 chez les patients thalassémiques recevant des TF régulières. Sa demi-vie d'élimination lente permet une prise orale unique quotidienne. C'est le

chélateur du fer le plus largement prescrit en France.

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 (grade A). 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 a une action préventive sur l'apparition d'une surcharge en fer myocardique évaluée par le T2* myocardique en IRM. Il l'améliore chez les patients présentant une surcharge sans altération de la FEVG. Des études observationnelles multicentriques récentes rapportent une mortalité très faible chez les patients TDT recevant une monothérapie prolongée par DFX.

Les principaux effets indésirables du DFX sont une augmentation modérée non progressive de la créatinine, des troubles gastro-intestinaux et des rashes cutanés. La surveillance mensuelle de la créatininémie et de sa clairance, de la protéinurie et du bilan hépatique est préconisée en pratique courante. L'existence d'une insuffisance rénale préexistante est une CI formelle. Plus rarement peuvent survenir des tubulopathies, des troubles auditifs ou visuels, des ulcérations ou hémorragies digestives hautes et exceptionnellement des acidoses métaboliques observées dans un contexte d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Une chélation excessive favorise la survenue de certains de ces effets indésirables graves. Il n'a pas été observé de retentissement sur la croissance et le développement pubertaire dans la population pédiatrique.

Les comprimés pelliculés de DFX ont remplacé les comprimés dispersibles en 2018 avec comme corrolaire une meilleure acceptabilité du traitement. Du fait d'une meilleure biodisponibilité les doses ont été réduites d'un tiers.

Il existe peu d'études contrôlées ayant évalué l'association DFX et DFO ou celle des deux chélateurs actifs par voie orale dans les TDT (prescriptions hors AMM). Les études se sont adressées à des patients présentant une surcharge en fer sévère et ont documenté une amélioration des paramètres de la surcharge en fer, en particulier du T2* myocardique. Il n'a pas été rapporté de toxicité particulière.

Tableau 2 – Caractéristiques des trois chélateurs du fer disposant d'une AMM

| | Déféroxamine (DFO) 30-60 mg/kg/j 5-7j/semaine Desféral® | Défériprone (DFP) 75-100 mg/kg/j Ferriprox® | Déférasirox cp pelliculé (DFX) 14-28 mg/kg/j Exjade® |
|---|---|---|--|
| Voie | SC, IV | PO 3 prises/jour* | PO 1 prise/jour |
| ½ vie | 20 minutes | 3 heures | 8-16 heures |
| Excrétion | Urines + selles | Urines | Selles |
| Action sur les ferritinémies | +++ | ++ | +++ |
| Action sur la CHF | +++ | ++ | +++ |
| Action sur le fer cardiaque Action sur la fonction cardiaque | ++ | +++ + | ++ |
| Toxicité | Locale (voie SC) Neurosensorielle Croissance Infections à <i>Yersinia enterocolitica</i> | Neutropénie et agranulocytose Articulaire Digestive Hépatique | Rénale Cutanée Digestive Hépatique |
| AMM dans le cadre de la TM (TDT) | Surcharge martiale post-TF | Surcharge martiale post-TF des patients ≥ 6 ans si DFO et DFX contre-indiqué ou inadéquat. En association avec la DFO en cas de surcharge, cardiaque en particulier, menaçant le pronostic vital | Surcharge martiale post-TF des patients TM ≥ 6 ans. Pour les TM âgés de 2-5 ans ou les TM peu transfusés (< 7 ml/kg/mois de CGR) si DFO contre-indiquée ou inadéquate |

AMM : autorisation de mise sur le marché ; CGR : concentré de globules rouges ; CHF : concentration en fer hépatique ; IV : intraveineuse ; PO : per os (par voie orale) ; SC : sous-cutanée ; TF : transfusion.

*Une forme pelliculée en 2 prises par jour est autorisée aux Etats-Unis dans les TDT et une demande d'autorisation devrait être soumise en Europe courant 2021.

Dans les thalassémies intermédiaires ou TNDT, même si les transfusions sont absentes ou très occasionnelles, l'hyperabsorption digestive chronique du fer liée à la dysérythropoïèse peut conduire à indiquer une chélation dès la deuxième ou troisième décennie, chélation de durée parfois limitée. L'AMM du DFX a été étendue en 2012 aux patients TNDT présentant une surcharge en fer (CHF ≥ 5 mg/g de foie sec ou ferritinémie > 800 µg/l) à partir de l'âge de 10 ans si le traitement par DFO est contre-indiqué ou inadéquat. Les doses prescrites sont plus faibles que dans les TDT : 7 mg/kg/j, régulièrement adaptées (augmentation jusqu'à 14 mg/kg en règle et arrêt si CHF < 3 mg/g). Le profil de tolérance est similaire à celui observé dans les TDT. L'expérience de la DFP dans les TNDT est limitée et elle ne dispose pas d'AMM dans cette indication. Les études concernant la DFO, même si elle reste indiquée en 1^{re} ligne, sont également limitées en nombre de patients traités. Plus rarement et chez des patients peu anémiques des saignées de volume modéré peuvent être proposées comme alternative à un traitement chélateur.

4.3.3 La splénectomie

En règle effectuée après l'âge de 5 ans, elle est rarement indiquée chez les patients TDT bien transfusés et réservée alors aux cas d'hypersplénisme (thrombopénie, neutropénie, splénomégalie) ou pour abaisser les besoins transfusionnels quand ceux-ci dépassent 300 ml/kg/an (volume calculé pour des concentrés globulaires à 60 % d'hématocrite) (grade B).

La splénectomie était très fréquemment effectuée dans les TNDT, pour améliorer le degré d'anémie, réduire ou stopper les transfusions occasionnelles. Cependant, en raison d'un risque accru de nombreuses complications (infectieuses, accidents thromboemboliques veineux, infarctus cérébraux, HTP, ulcères de jambes), ses indications se sont restreintes en particulier aux hypersplénismes aggravant l'anémie et associés à une leucopénie et une thrombopénie ainsi qu'aux splénomégalies massives entraînant des troubles digestifs ou des symptômes douloureux. Les risques infectieux et thromboemboliques de la splénectomie justifient une prise en charge spécifique.

4.3.4 Hydroxycarbamide, érythropoïétine et luspatercept

En l'absence d'études contrôlées randomisées, la place de l'hydroxycarbamide (HC) et de l'érythropoïétine (EPO) dans le traitement des bêta-thalassémies est imprécise. Néanmoins, plusieurs revues de la littérature et méta-analyses retrouvent une amélioration de l'anémie avec l'HC et/ou l'EPO dans les TNDT et les TDT avec génotypes bêtaE/bêta⁰ ou non bêta⁰/bêta⁰. Le traitement par HC dans les TNDT est associé à un risque diminué de complications (HEM, HTP, ostéoporose).

La prescription de l'HC, seule ou en association avec l'EPO, est du domaine du spécialiste et s'effectue hors AMM. Les doses utilisées sont généralement plus faibles (10-15 mg/kg) que celles validées pour la drépanocytose.

Le luspatercept (ACE-536, Reblozyl[®]) a été approuvé en 2020 par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour les patients adultes bêta-thalassémiques dépendants des transfusions (TDT). Cette anti-activine A, administrée en sous-cutané toutes les 3 semaines, promeut la différenciation des précurseurs érythroïdes tardifs et réduit significativement les besoins transfusionnels des patients. Une étude est en cours pour les patients TNDT. Le médicament n'est pas commercialisé en France à la date de publication du PNDP en 2021.

4.3.5 La greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe allogénique de CSH est, en pratique courante, la seule thérapeutique curative de la maladie. La probabilité de survie sans maladie après greffe de CSH HLA-identique intrafamiliale chez l'enfant sans complications de sa maladie est excellente, avec des taux de succès actuels de l'ordre de 90 %. S'il existe un donneur HLA-identique intrafamilial (en règle un frère ou une sœur HLA-identique) la greffe à partir de l'âge de 18-24 mois est toujours proposée, à partir d'un greffon médullaire ou de sang du cordon. Une stratégie de cryoconservation de sang de cordon est proposée au sein de la famille. La présence de facteurs de risque – hépatomégalie, fibrose portale et chélation du fer insuffisante – réduit les chances de succès, de même qu'un âge supérieur à 14 ans. En pré-greffe le traitement transfusionnel doit être optimal et la surcharge en fer bien maîtrisée. Les greffes à partir de donneurs non apparentés HLA-identiques (10/10), d'utilisation croissante, donnent à court terme chez l'enfant des résultats de survie sans thalassémie similaires à celles géno-identiques intrafamiliales. Les risques de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) y sont néanmoins plus importants et la GVHD chronique et surtout son impact sur la qualité de vie restent à mieux évaluer. La toxicité à court terme de la préparation standard utilisée en France par busulfan et cyclophosphamide est principalement hépatique. Les maladies veino-occlusives du foie sont fréquentes et pour tous les patients un suivi pharmacocinétique de l'administration du busulfan avec adaptation des doses est recommandé. A long terme, les anomalies du développement pubertaire et l'infertilité sont fréquentes en particulier chez les patientes greffées. Chez le garçon, si le développement pubertaire est en règle normal, un retentissement sur la spermatogénèse est retrouvé. Dans les deux sexes, une cryopréservation de la fertilité est proposée avant la greffe. Des chimiothérapies dites à toxicité réduite (busulfan ou tréosulfan/fludarabine/thiotépa) sont actuellement utilisées. Les indications et modalités de greffe sont discutées en RCP.

Lorsque la greffe est un succès mais 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). Le DFX est également prescrit dans cette indication de traitement d'une surcharge en fer résiduelle post-greffe (hors AMM). Les patients greffés sont suivis à long terme pour le dépistage des possibles complications de la chimiothérapie et/ou la prise en charge des complications liées à la surcharge en fer pré-greffe.

Dans de rares cas de TNDT, en particulier chez des patients en impasse transfusionnelle ou présentant une indication particulière à un régime transfusionnel systématique, la greffe de CSH peut être discutée.

4.3.6 La thérapie génique

Environ 80 patients bêta-thalassémiques (à l'échelle mondiale) ont été traités par addition d'un gène bêta fonctionnel via un vecteur lentiviral dans le cadre d'essais cliniques. Une préparation par chimiothérapie myéloablatrice reste nécessaire avant la réinjection des CSH autologues génétiquement modifiées. Un premier médicament a reçu une AMM européenne conditionnelle en 2019 et sa commercialisation est en cours de discussion en France : les résultats des essais montrent l'acquisition de l'indépendance transfusionnelle pour 85 à 90 % des patients TDT avec un génotype non bêta⁰/bêta⁰. Le taux d'Hb « thérapeutique » produit est, dans l'étude la plus récente, en médiane de 9 g/dl et celui de l'Hb totale de 11-12 g/dl. Les résultats se maintiennent à 4-5 ans. Il n'a pas été rapporté à ce jour de cas de myélodysplasie ou de leucémie aiguë myéloïde secondaires chez les patients thalassémiques.

Les premiers patients traités avec succès par édition de gènes (CrispR-cas9) ont été rapportés fin 2019, la modification génique ciblant, dans cette première approche d'édition de gènes, la réactivation de l'expression des gènes fœtaux et donc de l'HbF.

4.4 Prise en charge et traitement des principales complications

4.4.1 Complications cardiaques

Dans les TDT, les complications cardiaques sont majoritairement la conséquence de la surcharge en fer. Une des difficultés diagnostiques réside dans la multiplicité des atteintes cardiaques possibles. Les principales manifestations cliniques sont l'insuffisance cardiaque par cardiomyopathie dilatée et/ou dysfonction diastolique, les arythmies [fibrillation auriculaire (FA) en particulier] et les troubles de conduction. L'amélioration des traitements chélateurs du fer et l'introduction de l'IRM cardiaque dans l'évaluation de la surcharge en fer myocardique ont conduit ces 20 dernières années à une baisse importante des décès d'origine cardiaque chez les patients TDT. Dans les TNDT, la surcharge en fer cardiaque est très rare et les principales complications sont l'HTP attribuée principalement à l'hémolyse et les complications thrombotiques, particulièrement chez les sujets splénectomisés.

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE

- Prévenir la survenue d'une surcharge en fer cardiaque (se définissant par un T2* < 20 ms à l'IRM 1,5 T), par une chélation précoce et régulièrement adaptée aux résultats des IRM cardiaques.
- Prévenir la survenue d'une dysfonction cardiaque (baisse de la FEVG ou atteinte clinique symptomatique) par l'adaptation du traitement chélateur en cas de surcharge en fer cardiaque, par la surveillance de la fonction cardiaque par échographie cardiaque, par le dépistage des troubles du rythme et de l'HTP.

- Intensifier la chélation en cas de T_2^* myocardique < 20 ms à 1,5 T et introduire une bithérapie par DFO et DFP en cas de surcharge en fer sévère ($T_2^* < 10$ ms).
- En cas d'atteinte cardiaque symptomatique ou d'altération franche de la FEVG, débiter la DFO en continu par voie IV en association au traitement cardiaque symptomatique. L'ajout de la DFP à la DFO est préconisé.
- Dépister et prendre en charge les complications endocriniennes, métaboliques, rénales ou hépatiques des patients thalassémiques présentant une dysfonction cardiaque.
- Assurer l'éducation du patient quant à la connaissance des signes d'alerte cardiaque.

TRAITEMENT DES ATTEINTES CARDIAQUES

1. Traitement de la surcharge en fer cardiaque en l'absence de dysfonction cardiaque

La réversion d'une surcharge en fer cardiaque nécessite un traitement chélateur adapté et prolongé. Les trois chélateurs exercent une action chélatrice sur le fer cardiaque. En cas de surcharge cardiaque modérée (T_2^* 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 ($T_2^* < 10$ 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 en cas de surcharge menaçant le pronostic vital. La présence de troubles de la fonction diastolique (profil restrictif) peut aussi faire discuter cette intensification de la chélation.

2. Traitement de la surcharge en fer cardiaque en présence de dysfonction cardiaque avec une FEVG réduite ou d'une cardiopathie restrictive symptomatique

Les arythmies ventriculaires et insuffisances cardiaques sévères peuvent être réversibles si le traitement chélateur continu est associé aux traitements symptomatiques. La DFO est 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.

Le taux d'hémoglobine est maintenu au-dessus de 10 g/dl. Les traitements cardiaques symptomatiques sont discutés. En fonction de la sévérité de l'atteinte cardiaque et de la présence de troubles du rythme, seront indiqués les vasodilatateurs (IEC et anti-angiotensine), diurétiques, anti-arythmiques, anticoagulants, antiagrégants plaquettaires.

L'HTP, rare dans les TDT est plus fréquente dans les TNDT. Elle nécessite une prise en charge spécialisée afin de discuter de son traitement spécifique, de mesures plus générales de traitement de la thalassémie (transfusion, hydroxycarbamide) et de l'anticoagulation.

4.4.2 Complications hépatiques et biliaires

Des complications hépatiques de degré et d'étiologies diverses sont fréquemment observées chez les patients TDT et TNDT. La surcharge en fer hépatique et l'hépatite C chronique en sont les deux causes principales. Peuvent s'y ajouter une atteinte métabolique hépatique, une toxicité médicamenteuse ou une toxicité d'origine alcoolique. Par ailleurs, la lithiase biliaire est fréquente, particulièrement chez les patients plus âgés, atteints de TNDT, ou en cas de syndrome de Gilbert associée. Sa fréquence est très variable, estimée à 20 % pour les patients TDT.

L'augmentation de l'espérance de vie, avec moins de décès précoces liés à la surcharge en fer cardiaque, s'accompagne de complications hépatiques tardives plus fréquentes : cirrhose, carcinome hépatocellulaire (CHC). Le foie est à la fois le principal organe de stockage du fer et la cible de la surcharge en fer chez les patients TDT et TNDT, l'augmentation des transaminases et l'évolution vers la fibrose hépatique survenant en cas de surcharge hépatique en fer sévère (CHF > 15 mg/g de foie sec).

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE

- Prévenir par un traitement chélateur précoce et régulier la surcharge en fer hépatique et ses conséquences.
- Suivre la concentration du fer intra-hépatique (CHF) et la maintenir dans la fourchette 3- < 7 mg/g de foie sec (55- < 125 µmol/g) pour les TDT et 3- < 5 mg/g de foie sec (55- < 90 µmol/g) pour les TNNT. Intensifier le traitement chélateur en cas de CHF supérieure à 7 mg/g de foie sec ou en cas de fibrose progressive.
- Dépister une lithiase biliaire par une échographie hépato-biliaire chez les patients TDT et TNNT.
- Dépister les hépatites virales actives et prévenir par la vaccination les hépatites virales B et A.
- Organiser une prise en charge conjointe avec un hépatologue devant une cytolysé hépatique persistante ou devant un diagnostic d'hépatopathie quels que soient son étiologie et son stade.
- Dépister une fibrose hépatique par une élastométrie de référence chez les sujets à bilan hépatique perturbé.
- Dépister une hypertension portale en cas de fibrose F3 ou de cirrhose.
- Dépister les CHC chez les sujets à risque (fibrose F3 ou F4, VHC et VHB chroniques, surcharge en fer sévère ou âge supérieur à 40 ans) par échographie hépatique tous les 6 mois.
- Traiter la surcharge en fer hépatique résiduelle par saignées ou déférasirox (DFX) après greffe de cellules souches hématopoïétiques réussie.

TRAITEMENTS

La vaccination contre le VHB est à faire dès le diagnostic de thalassémie. La vaccination contre le VHA est également recommandée.

Une cholécystectomie est indiquée en cas de lithiase vésiculaire symptomatique ou lorsqu'une splénectomie est programmée. Elle est également discutée en l'absence de symptômes si elle apparaît dès l'âge pédiatrique, en présence de comorbidité ou en cas de séjour loin de toute structure de soins.

Les trois chélateurs, déféroxamine (DFO), déférasirox (DFX) et déféprone (DFP) sont actifs sur le fer intra-hépatique. La réduction des CHF est mieux documentée pour la DFO et le DFX et une amélioration de l'histologie hépatique a été montrée pour le DFX. Le DFX est le traitement chélateur oral de référence pour les TNNT.

Le traitement des hépatites B et C chroniques doit être instauré devant la présence d'une charge virale ou d'une cytolysé hépatique persistante, de signes extra-hépatiques, d'une activité inflammatoire histologique ou d'une fibrose hépatique quel que soit le niveau de la surcharge en fer, de la fibrose hépatique et de la charge virale (grade A). En effet, chez les patients thalassémiques, le portage chronique des VHC et VHB associé à une surcharge en fer expose à un double risque de fibrose hépatique évolutive et de CHC. Les patients porteurs chroniques du VHC doivent être traités par antiviraux directs permettant une éradication virale chez la majorité des patients selon les recommandations en vigueur dans la population générale. Chez les patients thalassémiques adultes porteurs chroniques de l'Ag HBs avec ADN viral B détectable, il peut être proposé, s'ils ont une surcharge en fer avérée, de les traiter par analogue nucléos(t)idique de 3^e génération, même en l'absence d'élévation des transaminases ou de fibrose, quels que soient le niveau de la charge virale

et le statut de l'Ag HBe. Les patients sans surcharge en fer peuvent être traités ou surveillés selon les recommandations en vigueur dans la population générale.

En cas de diagnostic de CHC, la stratégie thérapeutique est discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée dans un centre expert. La thalassémie n'est pas en elle-même une contre-indication à la transplantation hépatique.

4.4.3 Complications endocriniennes

PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES DANS LES TDT

Les complications endocriniennes sont les manifestations les plus fréquentes de la surcharge en fer des TDT, leur incidence augmentant avec l'âge. Leur prévention repose en priorité sur le traitement précoce et adapté de la surcharge en fer. Certaines complications débutantes, souvent associées à une hémosidérose hépatique, voire cardiaque, telles l'intolérance au glucose ou l'hypothyroïdie fruste, sont potentiellement réversibles et sensibles à une intensification du traitement chélateur (grade B).

Le traitement des complications installées tient compte des éventuels effets secondaires du traitement hormonal substitutif (THS), de l'impact des endocrinopathies, souvent multiples, sur le cours de la maladie, sur les symptômes au quotidien et le risque d'atteintes organiques (cœur en particulier).

1. Hypogonadisme

L'hypogonadisme est la complication endocrinienne la plus fréquente chez les patients TDT (30 à 60 %). L'hypophyse étant particulièrement sensible au stress oxydatif secondaire à la surcharge en fer, l'hypogonadisme est essentiellement hypogonadotrophique avec des taux de gonadotrophines (LH et FSH) normaux ou abaissés. L'atteinte gonadique directe par surcharge en fer est plus rare. L'hypogonadisme peut se manifester par un retard pubertaire (environ 15 % des patients malgré une chélation précoce) ou plus souvent secondairement chez l'adulte, entraînant une aménorrhée secondaire chez la femme, une diminution de la libido ou des troubles érectiles chez l'homme, et une baisse de la fertilité dans les deux sexes. Il prédispose à l'ostéoporose.

Objectifs de la prise en charge

- Diagnostiquer et traiter précocement l'hypogonadisme pour assurer le déroulement de la puberté et réduire les complications d'infertilité et de dysfonction sexuelle à plus long terme ;
- Mettre en place une prise en charge associant endocrinologues et médecins de la reproduction.

Traitement de l'hypogonadisme

Le retard pubertaire simple est fréquent, en particulier chez le garçon. Dans cette situation, l'induction de la puberté, à partir de 13 ans ou 14 ans respectivement chez la fille et le garçon, est proposée en fonction de la demande du jeune et du retentissement psychologique. Elle utilise de petites doses de stéroïdes sexuels avec réévaluation à 6 mois, puis arrêt en cas de démarrage pubertaire dans l'intervalle (augmentation du volume testiculaire chez le garçon).

En situation d'hypogonadisme hypogonadotrope confirmé avec échec de l'induction pubertaire par faibles doses de stéroïdes sexuels, un traitement par gonadotrophines recombinantes est discuté.

En situation de post-greffe, l'hypogonadisme hypergonadotrope est fréquent, en particulier chez la fille, et nécessitera l'induction pubertaire par des doses progressivement croissantes de stéroïdes sexuels.

Le traitement de l'hypogonadisme féminin est en règle assuré par un traitement hormonal substitutif (17-bêta-oestradiol par voie transdermique ou orale associé à de la progestérone) au long

cours, non contraceptif, ou beaucoup plus rarement par contraceptif minidosé. Il doit être discuté avec chaque patiente, en coordination avec les spécialistes impliqués en tenant compte des FDR de thrombose et cardiovasculaires, d'un diabète, de l'indication (contraception ou seulement THS). Il nécessite une surveillance annuelle clinique et biologique.

Chez l'homme, le traitement repose en règle sur la prescription d'énanthate de testostérone toutes les 3-4 semaines en auto-injection (remboursé par la Sécurité sociale) ou en gel quotidien (non remboursé par la Sécurité sociale).

L'intensification du traitement chélateur peut permettre une amélioration de l'hypogonadisme (grade C).

Compte tenu de la prévalence de l'hypogonadisme, il pourrait être intéressant de discuter de façon systématique des possibilités de préservation de fertilité préventives avec les jeunes adultes.

2. Retard statural

Le retard de croissance staturale est multifactoriel. Le maintien d'un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel au-dessus de 9-10 g/dl permet d'assurer une vitesse de croissance normale pendant la période pré-pubertaire. La croissance peut s'infléchir au moment de la puberté avec fréquemment un retard d'âge osseux associé.

La surcharge martiale contribue au retard statural par le biais d'un déficit en hormone de croissance (GH), d'un hypogonadisme et/ou d'une hypothyroïdie.

La DFO peut provoquer une dysplasie vertébrale chez les jeunes enfants recevant des doses élevées. La fréquence des atteintes staturales (taille finale adulte < - 2 DS) est devenue plus rare au cours des 20 dernières années chez les patients chélatés précocement, particulièrement ceux traités par DFX depuis plusieurs années.

Objectifs de la prise en charge

- Assurer un traitement transfusionnel et chélateur optimal pour favoriser une croissance normale ;
- Dépister et explorer tout retard de croissance en évaluant conjointement, selon l'âge, le développement pubertaire.

Traitement du retard statural

En présence d'un déficit en hormone de croissance documenté, le traitement par GH est recommandé. Cependant, il existe peu de données scientifiques en termes de bénéfices/risques dans cette indication. Il est nécessaire de corriger d'éventuels déficits vitaminiques ou nutritionnels associés (folates, vitamine D, vitamine A, zinc) ou une hypothyroïdie associée.

3. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est la complication endocrinienne la plus fréquemment rencontrée chez l'adulte, après l'hypogonadisme. Il s'agit d'une hypothyroïdie primaire, périphérique (élévation de la TSH puis diminution des taux circulants de thyroxine), par atteinte du parenchyme thyroïdien par la surcharge en fer. Elle était fréquente chez les patients anémiques et/ou avec une chélation insuffisante, mais est devenue rare avec la prise en charge actuelle (de l'ordre de 10 % dans les cohortes européennes). L'atteinte thyroïdienne est d'aggravation progressive sur plusieurs années, fruste puis avérée. L'hypothyroïdie centrale par atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire est beaucoup plus rare et tardive.

Objectifs de la prise en charge

Dépister et traiter les hypothyroïdies.

Traitement de l'hypothyroïdie

Le traitement substitutif par la L-thyroxine a pour but de normaliser la TSH en cas d'hypothyroïdie périphérique. A un stade plus précoce, l'intensification du traitement chélateur est susceptible de stabiliser ou d'améliorer les fonctions thyroïdiennes.

4. Diabète

Les patients TDT avec diabète forment un groupe hétérogène, selon que prédomine le déficit en insuline résultant de la destruction progressive des îlots β -pancréatiques par le fer en excès, ou l'insulino-résistance causée par l'hémossidérose hépatique et musculaire. Le diabète survient pour des niveaux élevés de surcharge en fer et est associé à d'autres déficits endocriniens en particulier l'hypogonadisme. La prévalence du diabète dans les cohortes et registres est estimée chez les TDT autour de 10 %. Son incidence augmente avec l'âge et est devenue faible chez les patients traités par DFX.

Objectifs

Dépister et traiter les troubles du métabolisme glucidique (hyperglycémie modérée à jeun ou intolérance au glucose) plus communs et précoces que la survenue d'un diabète franc, afin de prévenir son évolution vers un diabète franc irréversible.

Lorsque le diabète est déclaré, organiser la prise en charge en identifiant un référent diabétologue au sein d'une équipe multidisciplinaire, prendre en compte les contraintes et risques supplémentaires, en particulier liées aux complications vasculaires.

Traitement

Mise en place des règles d'hygiène de vie et nutritionnelles préventives puis adaptées à la sévérité des troubles du métabolisme glucidique.

En cas d'hyperglycémie modérée à jeun ou d'intolérance au glucose, intensification de la chélation par traitement combinant deux chélateurs (habituellement DFO et DFP).

Les patients avec hyperglycémie modérée peuvent être traités avec les antidiabétiques oraux, la metformine étant le médicament de choix en première ligne en l'absence de contre-indication. Les patients avec hyperglycémie sévère ou non contrôlée sont traités par insuline.

5. Hypoparathyroïdie

Complication plus rare de la surcharge martiale, elle se caractérise par une hypocalcémie associée à une phosphorémie normale haute ou élevée, un taux de PTH inadapté (bas ou dans les normes). Sa prévalence est de l'ordre de 5 % et elle concerne le plus souvent des patients avec surcharge en fer importante. La présentation clinique va d'anomalies biochimiques asymptomatiques à des symptômes d'hypocalcémie mettant en jeu le pronostic vital. L'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie chroniques en cas d'hypoparathyroïdie non reconnue peuvent entraîner des calcifications ectopiques cérébrales et des lithiases calciques rénales.

Objectifs de la prise en charge

Dépister l'hypoparathyroïdie essentiellement par une surveillance de la calcémie et la traiter.

Traitement de l'hypoparathyroïdie

L'hypoparathyroïdie requiert une supplémentation à vie avec les dérivés hydroxylés de la vitamine D (alfacalcidol et calcitriol) en s'assurant d'un régime riche en produits laitiers associée à la prise de calcium dans le but de maintenir une calcémie dans les valeurs limites basses (2-2,20 mmol/l), afin de limiter l'hypercalciurie.

6. Insuffisance surrénalienne

Le déficit en cortisol est le plus souvent secondaire à l'atteinte hypophysaire de la surcharge en fer (déficit corticotrope). Il est le plus souvent asymptomatique et de diagnostic biologique parfois difficile (formes partielles). De rares cas d'insuffisance surrénalienne périphérique ont été décrits.

Objectifs de la prise en charge

Dépister par une surveillance régulière du taux de cortisol et d'ACTH à 8h, éventuellement complétée d'un test au Synacthène®.

Toujours évoquer un possible déficit latent en cortisol chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque (âge avancé, surcharge en fer importante, endocrinopathies multiples).

Traitement de l'insuffisance surrénalienne

Il repose sur l'hydrocortisone administrée au long cours en cas de déficit objectif ou en cas de situations de stress démasquant un déficit fruste.

PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES dans les TNDT

Globalement, les mêmes atteintes endocriniennes secondaires à la surcharge en fer sont retrouvées dans les TNDT mais moins fréquentes et plus tardives que dans les TDT. L'hypogonadisme, l'hypothyroïdie et l'intolérance au glucose sont les plus fréquemment rapportés, jusqu'à plus de 15 % chez l'adulte, les FDR étant l'âge et l'importance de la surcharge évaluée au mieux par la CHF en IRM. Diabète, hypoparathyroïdie et insuffisance surrénalienne sont plus rares (< 5 %). C'est l'anémie chronique et non la surcharge en fer qui est la cause principale des retards de croissance et pubertaires.

Objectifs de la prise en charge

- Prévenir les atteintes endocriniennes par la prise en charge de l'anémie et de la surcharge en fer.
- Dépister explorer et traiter les atteintes endocriniennes.

Traitement

Chez l'enfant, l'apparition d'un retard pubertaire, ou d'une cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale, associés à une splénomégalie et à l'aggravation de l'anémie, doit faire envisager un programme transfusionnel. En ce qui concerne les autres atteintes endocriniennes, leur traitement spécifique est similaire à celui des TDT. On notera un risque thromboembolique majoré dans les TNDT.

La survenue et l'évolution des atteintes endocriniennes dans les TNDT sont influencées par l'importance de l'anémie et de la surcharge en fer ainsi que par les modalités de leur prise en charge (hydroxycarbamide, TF, splénectomie, traitement chélateur).

4.4.4 Ostéoporose

Quarante à 60 % des patients thalassémiques adultes présentent une ostéoporose selon la définition OMS. L'ostéoporose touche les deux sexes, les TDT comme les TNDT, parfois dès l'enfance. Elle a un impact majeur sur la qualité de vie car source de douleurs notamment en cas de fractures vertébrales.

La physiopathologie de l'ostéoporose est multifactorielle et complexe. Si les principaux facteurs de risque (FDR) d'ostéoporose sont l'âge et l'hypogonadisme, elle reste cependant présente chez des patients traités de manière optimale sur le plan des transfusions, de la chélation et recevant une supplémentation par calcium, vitamine D et stéroïdes sexuels. Les autres FDR d'ostéoporose dans la population générale, ainsi qu'une hypoparathyroïdie, sont également à rechercher et à prendre en charge. Lorsqu'une ostéopénie ou une ostéoporose est dépistée, la prise en charge est discutée avec un/une spécialiste de l'ostéoporose.

Les fractures osseuses ont une prévalence élevée dans les TDT et TNDT et le risque de fracture est autant en lien avec l'expansion de l'hématopoïèse qu'avec l'ostéoporose.

OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE

- Prévenir les fractures;
- Prévenir, dépister, traiter l'ostéoporose et prendre en charge précocement tous les FDR endocriniens et hématologiques.

Règles générales

- Assurer un traitement transfusionnel optimal pour les TDT pour réduire l'érythropoïèse : assurer un taux d'hémoglobine pré-TF de 9-10,5 g/dl (grade B) ;
- Surveiller la toxicité osseuse potentielle de la DFO et respecter les posologies préconisées chez le jeune enfant ;
- Dépister un retard de croissance dans l'enfance ;
- Suivre le développement pubertaire, rechercher un hypogonadisme secondaire, traiter précocement l'hypogonadisme ;
- Evaluer régulièrement le bilan phosphocalcique et la PTH (cf. Tableau 3), dépister et traiter une carence en vitamine D ou en zinc ;
- Encourager dès l'enfance l'exercice physique, l'exposition solaire adéquate et les règles hygiéno-diététiques adaptées : régime riche en calcium (correction des apports alimentaires à préférer à la supplémentation médicamenteuse), apport adéquat en vitamine D, en zinc et en vitamine C. L'arrêt du tabac doit être encouragé. Les adolescents doivent être informés de l'effet néfaste de l'alcool, du tabac et de la sédentarité sur la densité minérale osseuse (DMO) ;
- Rechercher un antécédent personnel et familial d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique.

LES TRAITEMENTS DE L'OSTEOPOROSE

Aucun traitement de l'ostéoporose n'a d'AMM spécifique dans la thalassémie. Les bisphosphonates sont indiqués chez l'adulte thalassémique avec ostéoporose s'il a terminé sa croissance staturale, après une supplémentation efficace en calcium et vitamine D, en l'absence de désir de grossesse chez la femme et après correction d'une insuffisance gonadotrope. Parmi les bisphosphonates ayant l'AMM dans l'ostéoporose post-ménopause et masculine, l'alendronate (10 mg/jour) et l'acide zolédronique ont été bien évalués dans la thalassémie. L'intérêt de poursuivre le traitement après 5 et 3 ans pour les bisphosphonates oraux et intraveineux respectivement est à réévaluer soigneusement et il est conseillé d'interrompre ensuite le traitement, au moins quelques années, du fait du risque rare de fracture atypique et d'ostéonécrose de la mâchoire. Une évaluation bucco-dentaire doit être réalisée avant la mise en place du traitement et poursuivie annuellement.

En dehors des bisphosphonates, les autres médicaments de l'ostéoporose ont été peu évalués dans la thalassémie.

4.4.5 Hématopoïèse extramédullaire

L'expansion érythropoïétique thalassémique entraîne hépato-splénomégalie, déformations osseuses et ostéoporose ainsi que le développement de tumeurs hématopoïétiques extramédullaires. La prévalence de ces tumeurs est de 20 % dans les TNDT, bien moindre chez les patients régulièrement transfusés. La localisation intra-thoracique est la plus fréquente mais des tumeurs de localisation très diverse ont été décrites. Dans le canal vertébral, elles peuvent entraîner une compression médullaire. Les modalités de prise en charge des tumeurs hématopoïétiques compressives ne sont pas parfaitement définies : elles font appel à la radiothérapie, l'hydroxycarbamide et/ou un régime d'hyper-transfusion selon le degré d'urgence thérapeutique.

4.4.6 Complications thromboemboliques

Le risque de complications thromboemboliques est plus élevé dans les TNDT que dans les TDT et en cas de splénectomie. Les thromboses sont majoritairement veineuses (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose portale) et observées le plus souvent après splénectomie.

Le risque accru de thrombose est principalement attribué aux propriétés pro-coagulantes des GR thalassémiques circulants et à la thrombocytose. Les complications artérielles cérébrales les plus fréquemment retrouvées sont les infarctus silencieux détectés par l'IRM cérébrale réalisée en l'absence de manifestations neurologiques aiguës, particulièrement représentés chez les adultes atteints de TNDT splénectomisés. Un traitement préventif par aspirine à faible dose est proposé en cas de thrombocytose marquée persistant après splénectomie (> 500 G/l) (grade B). Un traitement préventif anticoagulant est recommandé dans les situations à risque, en particulier en post-splénectomie immédiat, notamment chez l'adulte, compte tenu de la fréquence des thromboses portales. Ce risque justifie la réalisation systématique d'une échographie doppler 7 à 10 jours après l'intervention. Pour les voyages prolongés en avion et la grossesse l'usage de bas de contention est systématiquement proposé.

4.4.7 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, traitements chélateurs, cathéter central 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 antibioprophylaxie prolongée par pénicilline V (grade B). En l'absence de vaccination antérieure, le Pneumovax® efficace chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans sera précédé d'une injection de Prevenar® réalisée au moins 8 semaines avant. La couverture vaccinale s'étend aux méningocoques B (Bexsero®) et A, C, Y, W (Menveo® ou Nimenrix®) ainsi qu'à *Haemophilus influenzae* b. La vaccination antigrippale est préconisée chaque année. Ces mesures ne protégeant que partiellement du risque d'infection invasive, toute fièvre > 38,5 °C chez un patient thalassémique splénectomisé doit conduire à une évaluation médicale en urgence avec en règle générale administration d'une antibiothérapie à visée anti-pneumococcique (céphalosporines de troisième génération) par voie parentérale après hémocultures ou à défaut et en l'absence de signes de mauvaise tolérance une antibiothérapie orale par amoxicilline +/- acide clavulanique. 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. Des infections graves à bacilles gram-, *Klebsiella spp.* en particulier, ont également rapportées.

L'infection à parvovirus B19 est à suspecter devant une aggravation de l'anémie avec réticulocytopénie chez le patient non ou peu transfusé (TNDT). 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 et ne justifient plus une surveillance sérologique systématique.

Lors des voyages en zones d'endémie, la prophylaxie anti-palustre est prescrite et les vaccinations supplémentaires effectuées.

La COVID-19 (infection à SARS-CoV-2) chez les patients thalassémiques adultes s'accompagne d'un taux d'hospitalisation élevé pour une population d'âge peu avancé. Cependant, la majorité des cas rapportés en 2020-2021 sont d'évolution favorable. L'évaluation des différents risques propres aux complications de la maladie (diabète, insuffisance cardiaque, cirrhose, insuffisance surrénalienne) et de ses traitements chroniques est indispensable lors de la prise en charge d'une infection à SARS-CoV-2.

4.4.8 Autres complications liées aux transfusions

Les allo-immunisations érythrocytaires sont prévenues en grande partie chez les patients thalassémiques par le respect du phénotype RH-KEL. Dans ces conditions, elles sont rapportées chez 5 % des patients TDT. Elles sont plus fréquentes chez les patients atteints de TNDT, transfusés plus tardivement et souvent à l'occasion d'une grossesse ou d'un épisode infectieux. Des hémolyses retardées ont été décrites, leur traitement faisant appel à la corticothérapie, aux immunoglobulines à forte dose, au rituximab (ou ses biosimilaires), voire à l'éculizumab (prescriptions hors AMM). Une splénectomie est parfois discutée. Toutes les informations (groupe sanguin, phénotype étendu, recherche d'anticorps anti-érythrocytaires, récapitulatif des TF administrées, incidents transfusionnels) sont consignées dans le dossier transfusionnel du patient. En cas de consignes transfusionnelles particulières, une carte spécifique transfusionnelle est remise au patient.

4.4.9 Complications rénales

La fonction rénale est restée mal étudiée dans les thalassémies jusqu'à l'arrivée du DFX qui comporte dans sa surveillance régulière le dosage de la créatinine, le calcul de sa clairance et le contrôle de la protéinurie. Les atteintes rénales peuvent être secondaires à l'anémie chronique, l'hypoxie, la surcharge en fer et certains traitements, AINS et chélateurs du fer. Une dysfonction tubulaire proximale est très fréquente. Concernant la filtration glomérulaire, elle est initialement augmentée du fait de l'anémie chronique puis se réduit avec l'âge. Les atteintes tubulo-interstitielles sont possibles avec sclérose glomérulaire et fibrose rénale. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique dans la population thalassémique est cependant mal connue.

La DFO peut, en particulier si elle est utilisée en IV et à forte dose, entraîner une insuffisance rénale. Le DFX peut conduire à augmentation très modérée non progressive de la créatinine (un tiers des patients) et à des anomalies des marqueurs de la fonction tubulaire, rarement à une tubulopathie symptomatique (syndrome de Fanconi).

Enfin les lithiases rénales sont observées chez 10 % des patients thalassémiques (TDT) avec comme facteurs de risque l'hypercalciurie, l'hyperuricémie et l'uricosurie.

4.4.10 Fertilité et grossesses

Avec l'amélioration des traitements chélateurs, des techniques d'aide à la procréation et de l'espérance de vie des patients, un nombre croissant de grossesses et de paternités spontanées ou induites est rapporté. En cas de désir d'enfant, la/le patient(e) bénéficiera d'une consultation de médecine de la reproduction afin de faire le point sur les chances de succès d'une grossesse spontanée et les options thérapeutiques, en particulier le déclenchement de l'ovulation ou de la spermatogenèse par la gonadotrophine chorionique humaine en cas d'hypogonadisme. Les risques cardiaques et métaboliques d'une grossesse seront soigneusement évalués ainsi que le niveau de surcharge en fer (IRM cardiaque et hépatique). La recherche d'une anomalie de l'hémoglobine est effectuée chez le conjoint, complétée si besoin d'un conseil génétique. Avant la conception comme pendant la grossesse, une supplémentation par acide folique est prescrite, le traitement chélateur et les autres médicaments contre-indiqués (CI) pendant la grossesse sont suspendus. Pendant son déroulement, une surveillance multidisciplinaire et rapprochée est indiquée (surveillance cardiaque, endocrinienne et de la croissance fœtale). En cas de surcharge en fer sévère, la reprise d'un traitement par DFO à partir du 2^e trimestre peut être envisagé. Le mode d'accouchement sera discuté à l'avance. La césarienne est souvent pratiquée (disproportion fœto-pelvienne, indication cardiaque) mais la thalassémie en soi n'est pas une CI à la voie basse. Une prévention médicamenteuse du risque thromboembolique est recommandée à l'accouchement et en post-partum, voire en cours de grossesse selon les antécédents de la patiente.

Si la fertilité est en règle générale préservée dans les TNDT, les grossesses sont à risque (aggravation de l'anémie, allo-immunisation, thrombose, fausse-couche spontanée, retard de croissance fœtale). La majorité des patientes TNDT nécessitent des TF pendant la grossesse.

Concernant la contraception, en l'absence d'hypogonadisme associé et de CI particulière, elle fait appel soit à un contraceptif oral combiné minidosé, soit aux progestatifs seuls (pilule, implant), soit aux dispositifs intra-utérins. Le lévonorgestrel n'est pas CI.

4.4.11 Education thérapeutique, adaptation du mode de vie et prise en charge psychologique

La prise en charge au long cours des patients atteints de TDT (traitement quotidien à vie, TF mensuelles et multiples venues à l'hôpital rythmant la vie) retentit sur leur qualité de vie. Chez les enfants, le traitement transfusionnel maintenant un taux d'Hb élevé (au plus bas 9-10,5 g/dl juste avant la TF) permet à la majorité d'entre eux une vie scolaire et parascolaire proche de la normale. Aucune activité n'est CI. Le projet d'accueil individualisé (PAI) n'est pas systématique mais peut être établi à la demande de la famille. Un traitement chélateur bien conduit prévient la survenue des complications secondaires à la surcharge en fer dans l'enfance, le traitement ne comportant en règle que le chélateur du fer sans autre suivi médical spécialisé que le suivi hématologique. La prise en charge médicale doit être complétée par une prise en charge psychologique et une participation des enfants aux programmes d'ETP est préconisée. En effet l'implication précoce dans les prises médicamenteuses, la connaissance des examens réguliers de suivi et de leurs résultats, la participation à des groupes de parole et des ateliers collectifs permet d'initier en amont de l'adolescence la transition vers l'âge adulte. L'adolescence est une période à risque d'aggravation de la maladie : défaut d'observance, sédentarité et alimentation déséquilibrée qui sont des facteurs de risque d'ostéopénie et d'intolérance au sucre. Les retards pubertaires, même s'ils sont souvent simples, ne sont pas rares et doivent être suivis par un pédiatre endocrinologue, souvent le premier médecin spécialiste à intervenir dans la prise en charge du patient thalassémique. La maladie se complexifie avec l'âge avec la survenue possible d'atteintes cardiaques, hépatiques, endocriniennes, ostéoporose, complications thromboemboliques, hématopoïèse extramédullaire. Les patients supportent un agenda lourd de suivi médical multidisciplinaire en plus des transfusions interférant avec l'activité professionnelle et certains d'entre eux ont de nombreux médicaments à prendre quotidiennement, avec des effets secondaires possibles.

Actuellement, à 50 ans, seulement un tiers des patients n'ont pas de complication cardiaque ou endocrinienne. Deux symptômes interférant avec la vie quotidienne prédominent : la fatigue chronique et les douleurs osseuses auxquelles peuvent s'ajouter certaines manifestations rares mais de prise en charge difficile comme les ulcères chroniques de jambe. Compte tenu de l'amélioration de l'espérance de vie, l'incidence de certains cancers a augmenté, en particulier celle des CHC. Des problèmes dentaires et/ou parodontaux et des complications neurosensorielles secondaires aux chélateurs (cataracte, hypoacousie) sont possibles, requérant alors une prise en charge spécifique. Le retentissement de ces complications sur la qualité de vie explique une fréquence accrue de syndromes dépressifs qu'il convient de dépister et de traiter. Un accompagnement psychosocial régulier des patients les plus âgés ou vulnérables est nécessaire afin de proposer les dispositifs d'aide adaptés. ([Fiche Focus Handicap Orphanet](#)). Cependant, avec l'amélioration des traitements chélateurs et la maîtrise des infections virales hépatiques, certaines complications sont en voie de diminution.

La rareté de la maladie et la dispersion des patients sur le territoire national favorisent leur isolement et rendent difficile la mise en place des programmes d'ETP spécifiques de la thalassémie. Ceux-ci peuvent cependant s'intégrer dans d'autres programmes plus généraux du fait d'objectifs/compétences à acquérir communs : amélioration de l'observance médicamenteuse qui conditionne directement l'espérance de vie des patients et la morbidité de la maladie, encadrement de la transition des soins pédiatriques vers les soins adultes, adhésion aux règles hygiéno-diététiques, développement de l'activité physique, insertion professionnelle, espoirs et craintes vis-à-vis des nouveaux traitements, connaissances des situations mettant en jeu le pronostic vital, lutte contre l'isolement et le secret. Le rôle des associations de patients est aussi majeur pour rompre l'isolement des patients thalassémiques.

L'accompagnement psychologique des patients thalassémiques fait partie de leur prise en charge globale afin de les aider à vivre au mieux avec la maladie. Que ce soit dès la petite enfance, à l'adolescence ou tout au long de la vie d'adulte, les patients vont faire face aux conséquences psychologiques de la maladie et de ses contraintes thérapeutiques. Tout au long de leur parcours de

soins, en particulier aux moments clés (annonce du diagnostic, initiation des TF et de la chélation, greffe, transition, complication sévère de la maladie), ils doivent pouvoir bénéficier de la disponibilité et de l'expertise d'un psychologue. Dès l'annonce du diagnostic, le psychologue est présent afin d'accompagner les parents et leur permettre de s'impliquer au mieux dans la prise en charge de leur enfant et de préserver un espace de parole pour l'enfant afin qu'il puisse verbaliser les difficultés qu'il peut rencontrer. Le passage des soins pédiatriques aux soins adultes est un moment de rupture important pour les patients et l'équipe qui les entoure se doit d'être vigilante quant au risque de désinvestissement dans les soins et de dépression. Les patients en particulier adultes peuvent ressentir anxiété, découragement, dépression, se sentir stigmatisés et adopter des stratégies de coping. Le bien-être psychique favorise l'adhésion thérapeutique et lors d'entretiens ou de séances d'éducation thérapeutique, le psychologue a un rôle central dans l'identification des freins et leviers possibles pour une meilleure adhésion des patients aux protocoles de soins très contraignants et en particulier au traitement chélateur du fer.

5 Suivi des bêta-thalassémies

5.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont :

- La surveillance de la bonne conduite du traitement transfusionnel dans les TDT sur les taux d'Hb pré-transfusionnel ;
- La surveillance des signes cliniques et biologiques d'anémie et de dysérythropoïèse dans les TNDT ;
- L'appréciation régulière de la surcharge en fer par le calcul annuel des apports transfusionnels en fer et par les examens paracliniques d'évaluation, en particulier l'IRM ;
- Le dépistage à un stade pré-symptomatique des complications de la maladie ;
- La surveillance de l'évolution des complications ;
- Le dépistage des effets indésirables des traitements en particulier des chélateurs du fer.

5.2 Professionnels impliqués

On retrouve les mêmes intervenants que ceux décrits dans la prise en charge, avec une participation régulière des intervenants de proximité (médecins généralistes et pédiatres), des pédiatres et hématologues/internistes hospitaliers responsables de la conduite des traitements transfusionnels et chélateurs, des professionnels paramédicaux en particulier psychologue et assistante sociale. Tous sont impliqués dans la circulation des informations et l'éducation du patient. Le recours aux médecins spécialistes d'organe pour un suivi annuel (endocrinologue, cardiologue, rhumatologue) se systématisait à l'âge adulte ou plus précocement en cas d'atteinte clinique ou pré-symptomatique. En particulier, l'intervention précoce d'un pédiatre endocrinologue est préconisée devant tout retard de développement pubertaire. La prise en charge d'un carcinome hépatocellulaire ou d'une HTP doit être conduite en collaboration avec un centre expert.

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.

5.3 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.

5.3.1 Suivi des complications cardiaques

L'examen clinique cardiologique, et l'ECG à partir de 7-10 ans, sont réalisés en règle tous les 12 mois, puis tous les 6 mois à partir de l'âge de 40 ans.

L'IRM cardiaque (mesure du T2* myocardique) réalisée sur une IRM avec un champ magnétique de 1,5 T, est proposée dès l'âge de 6 ans. Elle est en règle annuelle dans la surveillance des TDT et comporte si possible l'étude de la fonction ventriculaire gauche.

L'échocardiographie permet de dépister une HTP, un dysfonctionnement ventriculaire diastolique, ou une atteinte restrictive. Elle est en règle réalisée 1 fois par an à partir de l'âge de 7-10 ans chez les patients atteints de TDT et dans les TNDT à partir de 15 ans. Une vitesse de régurgitation tricuspидienne \geq à 3 m/s doit en règle être explorée par cathétérisme cardiaque droit qui apporte le diagnostic de certitude. Elle conduira aussi à la recherche systématique d'une maladie thromboembolique pulmonaire chronique.

Le holter de rythme est la méthode de choix pour confirmer les troubles du rythme et suivre leur évolution sous traitement. Il est souvent proposé à titre systématique annuellement chez les patients adultes les plus âgés.

5.3.2 Suivi des complications hépatiques et biliaires

Le bilan biologique hépatique est effectué tous les mois en cas de traitement par un chélateur oral, tous les 3 mois sous déféroxamine (DFO). La ferritine est dosée au minimum tous les 3 mois. Chez les patients TNDT non chélatés le rythme de surveillance est plutôt semestriel.

L'échographie hépatique, proposée à partir de l'âge de 6 ans, est en règle annuelle chez les patients non cholécystectomisés TDT et TNDT et en cas de syndrome métabolique. Chez les sujets à risque de CHC, elle est recommandée tous les 6 mois, et peut être couplée à un dosage d'alpha-fœtoprotéine.

L'IRM hépatique avec relaxométrie T2*/R2* est préconisée chez les patients TDT tous les 1-2 ans à partir de l'âge de 4 ans lorsqu'elle peut être réalisée sans AG. Pour les patients TNDT, elle est indiquée à partir de l'âge de 10 ans puis tous les 1-2 ans selon la CHF, voire tous les 6-12 mois en cas de prescription d'un traitement chélateur du fer.

Une élastométrie est proposée pour dépister une fibrose hépatique pour tous les patients thalassémiques TDT et TNDT à partir de 10 ans si les transaminases sont élevées ou la surcharge en fer sévère (\geq 15 mg/g de foie sec) ou en cas de d'infection par le VHC ou le VHB. Une surveillance annuelle ou tous les 2 ans peut être envisagée.

Une ponction biopsie hépatique (PBH) est discutée en cas de cytolyse persistante et non expliquée après avis spécialisé.

5.3.3 Suivi endocrinien

Le suivi régulier, clinique et paraclinique, coordonné avec une équipe d'endocrinologie est résumé dans le tableau 3.

Tableau 3 – Recommandations de dépistage des endocrinopathies dans les TDT

| Endocrinopathie | Éléments et critères diagnostiques | Modalités et rythme de surveillance |
|---|--|---|
| Hypothyroïdie | TSH, T ₄ libre (T ₄ L) Périphérique infraclinique : TSH 5-10 mUI/l, T ₄ L normale ; Périphérique avérée : TSH élevée > 10 mUI/l, T ₄ L basse ; Centrale : TSH normale, basse ou légèrement élevée (mais < 10 mUI/l), T ₄ L basse | Annuel à partir de l'âge de 10 ans ; En cas de grossesse ; Si substitution, surveillance : - TSH si hypothyroïdie périphérique (1 à 2 fois/an) - T ₄ L sans tenir compte de la TSH, si hypothyroïdie centrale |
| Hypogonadisme hypogonadotrope masculin | Surveillance du stade de Tanner pendant la puberté, recherche signes hypogonadisme LH, FSH, testostérone dosée entre 7 et 11h + inhibine B, âge osseux + prolactine | Tous les 6 mois Annuel à partir de 14 ans si retard pubertaire si retard pubertaire ou hypogonadisme |
| Hypogonadisme hypogonadotrope féminin | Surveillance du stade de Tanner pendant la puberté, recherche aménorrhée primaire ou secondaire ou oligoménorrhée LH, FSH, œstradiol + âge osseux + prolactine | Tous les 6 mois Annuel à partir de 13 ans (dosage d'œstradiol inutile sous THS) Si retard pubertaire Si retard pubertaire, aménorrhée primaire ou secondaire ou oligoménorrhée |
| Retard de croissance | Poids, taille, IMC IGF1, IGFBP-3, âge osseux, bilan thyroïdien et dosage du zinc et de la 25(OH)D | Tous les 6 mois pendant la croissance Si retard de croissance staturale |
| Anomalies du métabolisme glucidique | Trouble de la tolérance glucidique : glycémie à jeun entre 6,1 et 6,9 mmol/l (hyperglycémie modérée à jeun) ou 2h après charge en glucose, glycémie à 7,8-11 mmol/l (intolérance au glucose) Diabète : glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l ou ≥ 11,1 mmol/l après charge en glucose ou aléatoire ≥ 11,1 mmol/l si symptômes | Glycémie à jeun tous les 3 à 6 mois après 8h de jeûne à partir de 10 ans HGPO annuelle à partir de la puberté ou dès 10 ans si ATCD familiaux de diabète Si HGPO impossible : glycémie à jeun et 2h après petit déjeuner Fructosamine tous les 3 mois dans le suivi du diabète (HbA _{1c} inadaptée) |
| Hypoparathyroïdie | Calcémie basse (calcémie corrigée si hypoalbuminémie), phosphorémie élevée, PTH normale ou basse | Calcémie (+ albumine) et phosphorémie tous les 6 mois PTH et 25(OH)D annuels et/ou si calcémie basse à partir de 10 ans |
| Insuffisance corticotrope | Cortisol de base à 8h abaissé + ACTH non augmentée +/- pic cortisol insuffisant au test dynamique au Synacthène® | Annuel Y penser systématiquement en cas de situation de stress : chirurgie, sepsis, défaillance cardiaque |

25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D ; ACTH : hormone adrénocorticotrope ; ATCD : antécédent ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; IGF1 : somatomédine C (*insulin-like growth factor 1*) ; IGFBP-3 : *Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3* ; IMC : indice de masse corporelle ; LH : hormone lutéinisante ; PTH : parathormone ; T₄L : thyroxine libre ; THS : traitement hormonal substitutif ; TSH : thyroïdostimuline (*thyroid stimulating hormone*).

La surveillance des retards de croissance par l'IRM hypophysaire (surcharge en fer antéhypophysaire et volume pituitaire) et celle des troubles du métabolisme glucosé par IRM pancréatique n'est à ce jour pas standardisée. Cependant, en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope ou d'un autre déficit hypophysaire, une IRM hypophysaire est nécessaire pour éliminer les diagnostics différentiels.

Dans les TNDT, il est recommandé de surveiller la croissance tous les 6 mois et le développement pubertaire. Sur le plan biologique, le dosage de vitamine D est surveillé, et à partir de l'âge de 10 ans, TSH et T₄ libre, glycémie à jeun, calcémie/phosphorémie, évaluation de la fonction gonadique ainsi qu'à l'âge adulte ACTH/cortisol.

5.3.4 Suivi osseux

La surveillance est clinique avec la mesure semestrielle de la taille chez l'enfant (croissance) et annuelle chez l'adulte pour dépister un tassement vertébral.

L'ostéoporose est dépistée chez l'adulte atteint de TDT ou de TNDT. La pratique d'une densitométrie osseuse est préconisée tous les 2 à 3 ans en fonction du résultat, en démarrant la surveillance après la puberté (16-18 ans). La densité minérale osseuse est mesurée au niveau du rachis lombaire et à l'extrémité supérieure du fémur par absorptiométrie biphotonique à rayons X. Lorsqu'un traitement de l'ostéoporose est démarré, un contrôle de la DMO peut être réalisé entre 12 et 24 mois après pour juger de l'efficacité du traitement sur la DMO.

Chez l'adolescent, une première densitométrie osseuse est proposée en cas d'hypogonadisme.

Une carence en vitamine D est dépistée annuellement dès la petite enfance.

5.3.5 Autres suivis spécialisés

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

L'examen ophtalmologique à la recherche d'une cataracte est effectué avant le début du traitement chélateur puis annuellement.

L'audiogramme est pratiqué annuellement dans le cadre de la surveillance d'une possible toxicité des traitements chélateurs du fer.

5.3.6 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. L'observance est un thème central des programmes d'ETP.

5.4 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 de suivi :

Dans les TDT, 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 une réduction du traitement chélateur, rarement son arrêt transitoire. Dans tous les cas, la surveillance de la surcharge par les ferritinémies est complétée par la pratique de l'IRM hépatique.

Dans les TDT, il existe une bonne corrélation entre l'évolution des CHF et celle des ferritinémies ainsi qu'avec la survenue des complications de la surcharge en fer. Un traitement chélateur optimal maintient la CHF entre 3,2 et 7 mg/g de foie sec (grade B). Lorsqu'elle dépasse 15 mg, elle devient un facteur de risque d'atteinte cardiaque et d'évolution de la fibrose hépatique. La disponibilité de l'IRM pour la détermination et le suivi des CHF a conduit à l'arrêt des suivis de CHF par PBH. Les valeurs pronostiques de la CHF sur la mortalité et la morbidité ont été démontrées pour les patients sous DFO et chélateur oral. L'IRM hépatique est indiquée pour déterminer la CHF tous les 1 à 2 ans (grade B) afin d'adapter le traitement chélateur et de suivre son efficacité. La technique recommandée pour estimer la CHF est la méthode de relaxométrie $R2^*/T2^*$ réalisée sur une machine à 1,5 T. Elle permet la mesure du $R2^*$ (exprimé en Hz) = $1000/T2^*$ (exprimé en ms) du parenchyme hépatique par une séquence unique en écho de gradient T2 avec multiples échos. Le premier temps d'écho (TE) doit être proche de 1 ms pour ne pas sous-estimer les fortes surcharges. La conversion du $R2^*$ en CHF est faite par l'utilisation d'une équation de conversion validée par biopsies. Le passage des mg/g en µmol/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.

L'IRM permet d'évaluer également la surcharge tissulaire myocardique. La mesure du $T2^*$, technique reproductible et transférable, est corrélée à la FEVG chez les patients TDT. Sur une machine d'IRM 1,5 T, la surcharge en fer myocardique est présente quand la valeur du $T2^*$ est abaissée à moins de 20 ms, sévère quand elle est à moins de 10 ms. L'objectif du traitement chélateur est de la maintenir à plus de 20 ms (grade B). L'utilisation du $T2^*$ en pratique courante pour l'adaptation du traitement chélateur a réduit de manière très significative la mortalité cardiaque des TDT au cours des 20 dernières années. Sous traitement chélateur, la corrélation entre les indices de surcharge hépatique et cardiaque est inconstante. Si aucune machine IRM 1,5 T n'est disponible, l'examen peut être réalisé sur une IRM 3 T avec des paramètres adaptés et en tenant compte que les premières études montrent des valeurs de $T2^*$ obtenues à 3 T d'environ la moitié de celles obtenues à 1,5 T.

Dans les TDT, l'IRM cardiaque pour dépister la surcharge en fer est proposée dès l'âge de 6 ans, quand il est possible de la réaliser sans AG. L'intervalle proposé entre deux examens de surveillance est 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). Si possible, l'IRM comporte l'étude de la fonction ventriculaire gauche.

Dans les TNDT, le degré de surcharge en fer est sous-évalué par le dosage des ferritinémies qui s'élèvent peu. Il est donc indiqué de suivre la CHF par IRM, meilleur reflet de la surcharge en fer : à partir de 10 ans, tous les 1-2 ans en l'absence de chélation et tous les 6-12 mois en cas de traitement chélateur. Les ferritinémies sont surveillées tous les 3 à 6 mois, plus fréquemment (tous les mois) en cas de traitement chélateur. L'IRM cardiaque n'est pas indiquée de manière systématique, mais est réalisée chez le sujet âgé ou en cas de surcharge sévère ou de TF fréquentes. Dans les TNDT, le coefficient de saturation de la transferrine est élevé.

5.5 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 (cataracte, atteinte rétinienne ou du nerf optique). Un audiogramme, un FO et un examen à la lampe à fente annuels sont indiqués, 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 complété si besoin de radiographies osseuses de la colonne vertébrale à la recherche d'une toxicité de la DFO sur la croissance. Un index thérapeutique [dose quotidienne de DFO en mg/kg (dose par perfusion x nombre de jours de traitement par semaine ÷ 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.

Du fait du risque d'agranulocytose, l'hémogramme régulier est le principal élément de surveillance d'un patient sous **DFP**. Il est hebdomadaire ou effectué tous les 10 jours, au moins pendant la première année de traitement. Après la première année de traitement, la surveillance peut être étendue à l'intervalle des transfusions sanguines du patient (toutes les 2 à 4 semaines) comme le précise le résumé des caractéristiques du produit. L'hémogramme est à contrôler en urgence en cas de fièvre. La DFP peut entraîner une carence en zinc (dosage annuel) et une élévation le plus souvent transitoire des transaminases (contrôle mensuel).

Sous traitement par **DFX**, une surveillance mensuelle de la créatinine et de la clairance calculée, des transaminases et de la protéinurie est recommandée. Un audiogramme et un examen ophtalmologique annuels sont indiqués.

5.6 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 à ses traitements :

- 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 (risque d'agranulocytose) ;
- 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 thromboemboliques veineuses ou artérielles ;
- Complications endocriniennes, en premier lieu une insuffisance surrénalienne aggravée ou démasquée lors d'un événement aigu ;
- HEM compressives ;
- Effets indésirables rares des traitements chélateurs (neutropénie, tubulopathie, hémorragie digestive, acidose).

La consultation pré-anesthésique prendra en compte les récentes évaluations cardiaques et endocriniennes, l'existence d'une éventuelle allo-immunisation. Les modalités et la durée de la prévention du risque thromboembolique seront également discutées en fonction de l'intervention et du terrain.

Les principales interventions chirurgicales sont la splénectomie (mais très rarement indiquée en urgence), la cholécystectomie lorsque la lithiase vésiculaire est symptomatique et le traitement chirurgical des fractures.

5.7 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 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 seront 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'HEM) ;
- Du calcul du taux d'Hb moyen annuel pré-transfusionnel ;
- 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 CHF et de l'IRM cardiaque ;
- 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 éventuelles interventions chirurgicales.

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.

Enfin une rencontre avec les associations de patients et la présentation d'un programme d'ETP, s'il en existe un, sont préconisées.

Cette visite peut aussi être l'occasion :

- D'une consultation avec un médecin spécialisé dans la transplantation de CSH, un hépatologue pour le suivi d'une hépatite C, un spécialiste de médecine de la reproduction ;
- De la réalisation d'un examen complémentaire particulier (IRM cardiaque par exemple).

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

6 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 un tableau de TNDT, moins souvent de TDT. 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 est très variable, de 10 à 80 %.

Une des caractéristiques qui différencie les HbE/bêta-thalassémies des autres bêta-thalassémies intermédiaires ou majeures est la production résiduelle d'HbE, Hb fonctionnelle de moindre affinité

pour l'oxygène (comparativement à l'HbF). L'anémie avec un seuil d'Hb < 7-8 g/dl n'indique pas à elle seule la mise en route d'un programme transfusionnel régulier. L'instauration d'un régime transfusionnel est indiquée en cas de retentissement de l'anémie sur la croissance et la puberté. Les autres paramètres à prendre en compte pour l'instauration d'un régime transfusionnel sont l'importance de la splénomégalie, l'apparition de déformations osseuses, la survenue de complications (ostéoporose, HEM, thromboemboliques, cardiaques, HTP, cérébrales) et l'altération de la qualité de vie. L'indication de splénectomie doit être soigneusement posée compte tenu de son efficacité partielle et de la majoration des risques infectieux (vis à vis du pneumocoque mais aussi des bacilles Gram négatif) et thromboemboliques. L'hydroxycarbamide permet dans près d'un cas sur deux de 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 doit être ré-évalué.

Le suivi selon le caractère transfuso-dépendant rejoint celui des TNDT ou des TDT. Il est initialement 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 (hépatosplénomégalie, déformations osseuses). Le suivi biologique comporte la surveillance de l'hémogramme avec numération des réticulocytes et érythroblastes circulants.

7 Alpha-thalassémies

7.1 Généralités et classification

Les alpha-thalassémies sont encore plus répandues que les bêta-thalassémies à travers le monde, en particulier dans le Sud-Est asiatique, l'Afrique, les pays du pourtour méditerranéen et au Moyen Orient. Les formes graves d'alpha-thalassémie sont très rares en France et rencontrées principalement chez des sujets originaires du Sud-Est asiatique ou du bassin méditerranéen.

Anomalies génétiques

Le génome humain comporte 2 gènes par chromosome codant la chaîne alpha-globine (souvent symbolisés $\alpha\alpha$). Le défaut de synthèse des chaînes alpha résulte le plus souvent d'une délétion emportant, selon son étendue, un ou plusieurs gènes alpha. Plus rarement, il résulte de mutations ponctuelles dans un gène alpha. Le gène α_2 étant normalement transcrit et traduit 2 fois plus que le gène α_1 , les mutations intéressant le gène α_2 entraînent des anémies plus sévères que les mutations du gène α_1 . C'est le cas des mutations Constant Spring (CS) ou Paksé (PS), situées dans le gène α_2 , conduisant à une diminution de la synthèse de chaînes alpha et à la production d'une chaîne alpha anormalement longue et instable.

La délétion ou la mutation d'un seul gène alpha est responsable d'une α^+ -thalassémie hétérozygote ($-\alpha/\alpha$), cliniquement silencieuse. La délétion $\alpha^+ -\alpha^{3-7}$ est très répandue dans le monde, la délétion $-\alpha^{4-2}$ beaucoup moins.

La délétion de 2 gènes alpha est responsable soit d'une α^0 -thalassémie hétérozygote ($--/\alpha$) si les gènes délétés sont en cis soit d'une α^+ -thalassémie homozygote ($-\alpha/-\alpha$) s'ils sont en trans. La délétion $--^{SEA}$ et à un moindre degré la délétion $--^{FIL}$ sont très fréquentes en Asie du Sud-Est et dans le sud de la Chine. Dans le bassin méditerranéen, la délétion la plus fréquente est la délétion $--^{MED}$. Elles sont associées à un trait thalassémique.

L'altération de 3 gènes alpha est responsable de l'hémoglobinoses H, rare en France. Il s'agit le plus souvent d'une hémoglobinoses H délétionnelle chez des patients d'origine asiatique ($--^{SEA}/-\alpha^{3-7}$), du Moyen Orient ou du bassin méditerranéen, plus rarement d'hémoglobinoses H non délétionnelles (par exemple $--^{SEA}/\alpha\alpha^{CS}$).

L'altération de 4 gènes alpha conduit à un tableau d'anémie très sévère d'expression anténatale (hydrops fœtal de Bart ou alpha-thalassémie majeure).

Physiopathologie

La diminution de synthèse des chaînes alpha aboutit au stade foetal à la formation de tétramères de chaînes de globine foetale γ_4 (Hb Bart), et au stade adulte à la formation de tétramères de chaînes bêta-globine, β_4 (HbH). Ces hémoglobines anormales sont instables et très affines pour l'oxygène (HbH), ne le libérant que très partiellement au niveau des tissus. L'HbH instable précipite sous forme d'inclusions intra-érythrocytaires (hématies dites « en balle de golf », corps de Heinz). Ces inclusions se forment en cas de stress oxydatif et préférentiellement dans les globules rouges matures ce qui explique l'hyperhémolyse observée après administration d'agent oxydant ou en cas d'hyperthermie. Ainsi dans l'alpha-thalassémie, l'hyperhémolyse prédomine sur l'érythropoïèse inefficace.

Tableau 4 – Classification des alpha-thalassémies

| | Nb de gènes délétés | Génotype | Données hématologiques | Analyse des Hb |
|--|---------------------|---|--|--|
| α-thalassémie silencieuse | 1 | α ⁺ Thal hétérozygote (-α/α) | Taux d'Hb normal Microcytose et hypochromie inconstantes | Naissance : 1 à 2 % d'Hb Bart Enfant/Adulte : normale |
| α-thalassémie mineure | 2 | α ^o Thal hétérozygote (cis) (--/α) α ⁺ Thal homozygote (trans) (-α/-α) | Taux d'Hb normal ou discrètement abaissé Microcytose et hypochromie franches, pseudopolyglobulie | Naissance : 5 à 10% d'Hb Bart Enfant/Adulte : rares hématies en balle de golf HbA ₂ normale ou abaissée |
| Hémoglobinoses H | 3 | (--/-α) | Anémie hémolytique chronique de degré variable, régénérative, microcytaire et hypochrome. Hémolyse aiguë sévère possible lors des épisodes infectieux et de l'exposition aux agents oxydants. | Naissance : 20-40 % d'Hb Bart Enfant/Adulte : hématies en balle de golf et corps de Heinz très nombreux 5 à 30 % d'HbH ; HbA ₂ souvent abaissée (1 à 2 %) |
| Hydrops fœtal (α-thalassémie majeure) | 4 | α ^o Thal homozygote (--/--) | Anémie sévère avec anasarque fœtoplacentaire. Décès fœtal ou néonatal le plus souvent. Anémie hémolytique sévère transfuso-dépendante chez les survivants. | Naissance : > 80 % d'Hb Bart Présence d'autres hémoglobines formées de chaînes embryonnaires et fœtales |

Les sujets porteurs d'alpha-thalassémie mineure sont en règle asymptomatiques. Le diagnostic est suspecté devant une microcytose et une hypochromie après exclusion des autres causes (carence martiale et bêta-thalassémie mineure) et lorsque l'origine géographique est évocatrice (Asie du Sud-Est, Afrique, bassin méditerranéen). La recherche d'hématies en balle de golf n'a pas d'intérêt en pratique courante. La confirmation du diagnostic fait appel à des techniques de biologie moléculaire. Ce diagnostic génotypique est formellement indiqué dans le cadre du conseil génétique chez un couple de porteurs. Dans les autres cas, le diagnostic moléculaire peut présenter un double intérêt chez l'adulte :

- 1/ distinguer les sujets homozygotes pour une délétion alpha⁺-thalassémique des sujets alpha^o qui eux nécessitent un conseil génétique adapté à la prévention du risque de forme sévère (hydrops fœtal) ;
- 2/ d'un point de vue personnel, éviter qu'un sujet présentant une alpha-thalassémie mineure reçoive une supplémentation martiale inutile ou fasse l'objet d'investigations invasives, digestives notamment.

Le droit à l'ALD n'est acquis que dans les formes symptomatiques, hémoglobinoses H et hydrops fœtal de Bart (ALD 10 : hémoglobinopathies invalidantes).

7.2 Hémoglobinoses H

7.2.1 Diagnostic et bilan initial

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

- Chez le nouveau-né présentant une fraction importante d'Hb Bart à la naissance (20 à 40 % en règle), le plus souvent sans anémie symptomatique ;
- Dans l'enfance ou à l'âge adulte, devant une anémie hémolytique microcytaire de découverte fortuite ou symptomatique ou aggravée lors d'un épisode infectieux aigu ou pendant une grossesse ;
- Le diagnostic peut être porté chez l'adulte devant une surcharge en fer.

L'anémie est en règle modérée (taux d'Hb entre 9 et 10 g/dl) ne justifiant aucun support transfusionnel régulier. Les signes (ictère, splénomégalie) et complications (lithiase biliaire, érythroblastopénie à parvovirus B19) des hémolyses chroniques sont retrouvés. L'anémie peut s'aggraver lors d'une infection surajoutée, d'une prise médicamenteuse d'oxydant donnant lieu à un épisode d'hyperhémolyse pouvant s'accompagner d'une insuffisance rénale aiguë.

Dans les formes non délétionnelles, le phénotype est généralement aggravé par rapport aux formes délétionnelles : l'anémie chronique est plus sévère quel que soit l'âge et les épisodes d'hyperhémolyse plus fréquents. La réticulocytose moins marquée témoigne de l'érythropoïèse inefficace comme la survenue possible de complications telles que l'ostéoporose, les HEM et les ulcères de jambe.

La surcharge en fer, liée majoritairement à l'hyperabsorption digestive, s'aggrave avec l'âge et peut être symptomatique chez l'adulte.

L'hémogramme permet d'évoquer le diagnostic devant une anémie d'intensité variable (Hb : 7 à 13 g/dl), microcytaire (VGM : 50 à 75 fl), et régénérative (réticulocytes : 5 à 10 %). Sur le frottis sanguin, on observe une anisopoïkilocytose, des microcytes et autres anomalies des globules rouges. La coloration au bleu de Crésyl ou autres colorants supravitaux induisant la précipitation de l'HbH permet d'observer de nombreuses hématies en balle de golf et des corps de Heinz. Le diagnostic est confirmé par les analyses biochimiques de l'Hb montrant la présence d'HbH (5 à 30 %). Le taux d'HbA₂ est souvent abaissé (1 à 2 %). Certaines formes non délétionnelles peuvent être liées à la présence d'Hb Constant Spring qui est détectable en petites quantités.

La biologie moléculaire établit le diagnostic génotypique. Elle est indiquée dans toutes les formes d'hémoglobinoses H d'autant que l'HbH étant instable et produite en faible quantité, sa détection peut être délicate. Elle est également importante pour le conseil génétique car elle identifie fréquemment un allèle alpha zéro thalassémique.

Le bilan initial comporte également le dosage de la 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. La recherche d'un syndrome de Gilbert est également préconisée.

7.2.2 Prise en charge thérapeutique

Le traitement comprend des mesures préventives : supplémentation au long cours par acide folique, éviction des médicaments oxydants, éducation pour la reconnaissance et la prise en charge rapide des complications infectieuses et des épisodes d'aggravation de l'anémie, supplémentation régulière en vitamine D. La liste des aliments et médicaments à éviter est en pratique celle utilisée pour la prévention des accidents hémolytiques en cas de déficit en G6PD (voir [référentiel](#) sur site de l'ANSM).

La supplémentation martiale est contre-indiquée en dehors d'une carence martiale documentée.

Les TF sont le plus souvent occasionnelles. Un régime transfusionnel régulier est rarement indiqué. Il est discuté en cas de retentissement de l'anémie sur la croissance staturo-pondérale et/ou le développement pubertaire ou sur l'état général.

En cas de surcharge martiale, le traitement standard est le déférasirox selon les modalités décrites pour les patients TNDT dans le cadre de l'AMM.

La splénectomie est rarement indiquée, à considérer en cas d'hypersplénisme avéré. Si elle réduit l'anémie, elle expose aux complications thromboemboliques et infectieuses.

Les indications de greffe sont exceptionnelles, envisagées dans certaines formes non délétionnelles d'une gravité particulière (TDT).

Le risque d'hémoglobinoïde H dans un couple ne justifie habituellement pas la réalisation d'un diagnostic prénatal.

7.2.3 Suivi

Le retentissement de l'anémie sur la croissance staturo-pondérale et sur le développement pubertaire chez l'adolescent est évalué tous les 6 mois.

La taille de la splénomégalie doit être surveillée et la présence de déformations osseuses recherchée.

Pendant la grossesse, l'anémie maternelle et la croissance fœtale sont surveillées.

L'échographie abdominale à la recherche de lithiases biliaires est régulièrement effectuée, tous les 2-3 ans de même que l'échographie cardiaque avec recherche d'HTP.

La surcharge en fer est dépistée par le dosage des ferritinémies et surtout par l'IRM hépatique, proposée à partir de l'âge de 15 ans dans les formes délétionnelles et de 10 ans dans les formes non délétionnelles. Le rythme de son évaluation régulière est mal défini, tous les 1 à 3 ans, selon le niveau de surcharge et le degré de dysérythropoïèse.

7.3 Hydrops fœtal de Bart

Les chaînes alpha apparaissent très tôt au cours du développement embryonnaire. Leur absence totale d'expression est responsable d'une anémie et d'une hypoxie tissulaire majeures, l'Hb Bart comme l'HbH étant hyperaffines et ne libérant que très partiellement l'oxygène aux tissus. Le plus souvent, l'absence totale de chaînes alpha (hydrops fœtal de Bart ou alpha thalassémie majeure) entraîne la mort *in utero* ou à la naissance dans un tableau d'anasarque fœtoplacentaire. L'anémie est intense, à moins de 6 g/dl. L'analyse de l'Hb montre 80 % d'Hb Bart, 10 % d'HbH, 10 % d'Hb embryonnaire de type Portland, sans HbF ni HbA.

Avec les progrès de la prise en charge, la survie d'environ une centaine d'enfants, certains atteignant l'âge adulte, a été rapportée. Cette évolution a été permise notamment par le diagnostic anténatal précoce chez des couples à risque connu, le dépistage précoce de l'anémie fœtale et la prise en charge par transfusions *in utero*.

Parmi les survivants, la majorité naissent prématurés et les malformations congénitales rapportées dans le registre international concernent environ 2/3 des nouveau-nés, les anomalies urogénitales étant les plus fréquentes, suivies des anomalies des membres.

La prise en charge par transfusions dès la période anténatale semble diminuer 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, comme pour les enfants atteints de bêta-thalassémie majeure. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques reste la seule thérapeutique curative et doit être proposée précocement, dès lors qu'un donneur HLA-identique est identifié.

Contrairement aux bêta-thalassémies majeures, le traitement transfusionnel optimal des alpha-thalassémies majeures cible un seuil d'Hb fonctionnelle, et non d'Hb totale. Ainsi un programme

d'hypertransfusion incluant au moins initialement des échanges transfusionnels (saignées puis transfusions) est préconisé, visant à abaisser le taux d'HbH à moins de 15 %, et à maintenir un taux d'Hb fonctionnelle pré-transfusionnel (Hb totale moins HbH) supérieur à 10 g/dl.

La morbidité des alpha-thalassémies majeures, à moyen et plus long terme, reste importante : retards de croissance staturo-pondéraux, déficits cognitifs et/ou moteurs, infarctus cérébraux silencieux. A ces troubles s'ajoutent les conséquences de la surcharge en fer post-transfusionnelle. Les taux de ferritine sous-estimant la surcharge martiale chez ces patients, le traitement chélateur doit être adapté à l'évaluation de la charge martiale par IRM hépatique et cardiaque.

L'optimisation précoce du régime transfusionnel peut laisser espérer une amélioration de l'état de santé de ces enfants à plus long terme, mais ceci reste à démontrer.

Le DPN avec interruption médicale de grossesse ou le DPI restent ainsi proposés aux couples à risque, du fait de la morbidité actuelle de la maladie et des risques maternels (toxémie gravidique, hémorragie du post-partum).

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le docteur Isabelle Thuret, coordinatrice du Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse à l'AP-HM, hôpital de La Timone à Marseille.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r Dora Bachir, Médecine interne (Médecine générale, Maladies du sang), AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- D^r Emmanuelle Bernit, Médecine interne, CHU de Guadeloupe, Pointe-à-Pitre
- D^r Valentine Brousse, Pédiatrie, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris
- D^r Gonzalo De Luna, Médecine interne, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- D^r Laure Joseph, Hématologie, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
- P^r Corinne Pondarré, Pédiatrie, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil
- D^r Isabelle Thuret, Pédiatrie – Maladies du sang, AP-HM, Hôpital de La Timone, Marseille

Mme Catherine Pouzat, chargée de mission responsable des PNDS au sein de la filière MCGRE, a apporté son soutien méthodologique et rédactionnel à l'élaboration du PNDS.

Groupe de travail multidisciplinaire, relecteurs du PNDS

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

Déclarations d'intérêt

Tous les rédacteurs du PNDS, ainsi que les membres du groupe de relecture, ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont consultables auprès de la filière MCGRE.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Centres de référence et centres de compétence

Les coordonnées des centres de référence et des centres de compétence de la filière de santé maladies rares MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïèse) sont présentées et maintenues à jour sur la page suivante du site internet de la filière :

<https://filiere-mcgre.fr/ou-consulter/>

Des recherches ciblées pour les thalassémies peuvent être lancées depuis cette page.

Les fiches des centres indiquent quelles pathologies sont suivies par chaque centre.

Associations de patients

AFLT – Association Française de Lutte contre les Thalassémies et les Hémoglobinopathies

Présidente : Louisa Maulu-Tronci

Siège social :

Résidence Parc Azur

Immeuble Albatros, Lieu-dit Strette

20090 AJACCIO

Téléphone-Fax : 04 95 23 29 58

Email : louisa.maulu@wanadoo.fr

Fédération des associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques SOS GLOBI

Présidente : Maryannick Lepetit

Siège social :

CHU Henri Mondor-Laboratoire de Biochimie

51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

94000 Créteil

Email : president.fmdtsosglobi@gmail.com

Site internet : <https://sosglobi.fr/>

Facebook : <https://www.facebook.com/FMDTsosglobi>

Twitter : <https://twitter.com/FMDTsosglobi?lang=fr>

Lilste et coordonnées des associations de la fédération : <https://sosglobi.fr/la-federation-sos-globi/associations-sos-globi/>

Annexe 3. Principales références et sites à consulter

Recommandations de bonnes pratiques

Thalassaemia International Federation (TIF). Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd ed, Nicosia (Cyprus). Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors. 2014.

<https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-3rd-edition-2014/>

Version en français : Recommandations pour la prise en charge des thalassémies dépendantes des transfusions - (TDT). 3^e Edition. Traduction réalisée par Marianne Delville et Laure Joseph, traduction dirigée par Jean-Antoine Ribeil.

https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/08/GuidelinesTDT_French.pdf

United Kingdom Thalassaemia Society. Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK, 3rd Edition. 2016.

<https://ukts.org/3d-flip-book/standards/>

Children's Hospital and Research Center Oakland (Etats-Unis). Standard-of-care guidelines for thalassaemia. 2012.

<https://thalassemia.com/treatment-guidelines-1.aspx#gsc.tab=0>

<https://thalassemia.com/documents/SOCGuidelines2012.pdf>

Canadian Hemoglobinopathy Association (CanHaem). Consensus Statement on the Clinical Care of Patients with Thalassaemia in Canada. 2018.

<https://www.canhaem.org/thalassaemia-chapters/>

<https://www.canhaem.org/wp-content/uploads/2018/10/consensus-statment-Thalassaemia-Final.pdf>

Thalassaemia International Federation (TIF). Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT) – 2nd Edition. Nicosia, Cyprus: Taher A, Musallam K, Cappellini MD, editors. Thalassaemia International Federation. 2017.

<https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-clinical-management-of-non-transfusion-dependent-thalassaemias-updated-version/>

Sites ressources et autres documents

Pages dédiées aux thalassémies sur le site de la filière MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse) :

Bêta-thalassémie : <https://filiere-mcgre.fr/les-pathologies/beta-thalassemie/>

Alpha-thalassémie : <https://filiere-mcgre.fr/les-pathologies/alpha-thalassemie/>

Plusieurs documents d'information sur les thalassémies (documents d'éducation thérapeutique, recommandations de prise en charge et documents utiles patients) sont proposés sur le site du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse de Marseille : <http://fr.ap-hm.fr/centre-reference-maladies-rares/syndromes-drepanocytaires-majeurs-thalasseemies-et-autres-pathologies>

Carte d'urgence Thalassémie :

<https://drive.google.com/file/d/17PiZwYAzHuKwuk73LMgvPyMTxWooDHGx/view>

Les médecins spécialistes prenant en charge des patients atteints de thalassémie majeure ou intermédiaire peuvent commander des cartes d'urgence via le formulaire de demande :

<https://questionnaire.aphp.fr/index.php/935768>

Documents et liens pour la réalisation des IRM hépatiques et cardiaques

MRQuantIF. Prof Yves Gandon, Université de Rennes.

<https://imageded.univ-rennes1.fr/fr/mrquantif/overview.php>

Évaluation de la surcharge tissulaire en fer par IRM dans les anémies polytransfusées.

Suzanne Verlhac, Olivier Ernst, Valérie Latrabe, Isabelle Thuret.

Février 2017

http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/crmr/brochure_IRM_Foie_Coeur_I_Thuret_2017.pdf

Surcharge hépatique et cardiaque en fer. Quantification par IRM à 1,5 T.

O. Ernst, G. Sergent, B. Laurens, V. Gaxotte, C. Rose.

Décembre 2005

<https://oernst.org/hamradio/liver/fer/fer.html>

Liens vers les documents Orphanet :

Fiche Orphanet urgence « Thalassémie » :

https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Urgences_Thalassemie_FR_fr_EMG_ORPHA848.pdf

Fiche de l'Encyclopédie professionnelle Orphanet « Bêta-thalassémie » :

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=848

Fiche de l'Encyclopédie Orphanet grand public « Bêta-thalassémie » :

<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51.pdf>

Fiche Focus Handicap de l'Encyclopédie Orphanet du handicap « Bêta-thalassémies » :

https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/BetaThalassemie_FR_fr_HAN_ORPHA848.pdf

Fiche de l'Encyclopédie professionnelle Orphanet « Alpha-thalassémie » :

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=846

Fiche de l'Encyclopédie Orphanet grand public « Alpha-thalassémie » :

<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AlphaThalassemie-FRfrPub50vo1.pdf>

L'argumentaire du PNDS présente l'ensemble des références bibliographiques qui ont servi à l'actualisation de ce PNDS. Il est disponible sur le site internet du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse de Marseille (<http://fr.ap-hm.fr/centre-referance-maladies-rares/syndromes-drepanocytaires-majeurs-thalasseemies-et-autres-pathologies>) et sur le site internet de la filière MCGRE (<https://filieres-mcgre.fr/>).