



**HAL**  
open science

# Analyse descriptive de quatre patients bêta-thalassémiques majeurs avec un diagnostic néonatal : apport de la greffe de moelle osseuse allogénique intrafamiliale

Krystelle Littée

► **To cite this version:**

Krystelle Littée. Analyse descriptive de quatre patients bêta-thalassémiques majeurs avec un diagnostic néonatal : apport de la greffe de moelle osseuse allogénique intrafamiliale : Descriptive analysis of four Beta thalassemia children diagnosed from birth: benefit of allogenic bone marrow transplantation. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01266485

**HAL Id: dumas-01266485**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01266485>**

Submitted on 2 Feb 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université bordeaux  
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016

Thèse n°21

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE  
Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre 2015  
Par LITTEE Krystelle  
Née le 10 septembre 1987 à Schœlcher

ANALYSE DESCRIPTIVE DE QUATRE  
PATIENTS BÊTA-THALASSEMIQUES  
MAJEURS AVEC UN DIAGNOSTIC  
NEONATAL : APPORT DE LA GREFFE DE  
MOELLE OSSEUSE ALLOGENIQUE  
INTRAFAMILIALE

Directrice de thèse Mme le Dr Dulucq Stéphanie

Jury

Mr. le Pr SEVENET N., PU-PH	Président
Mme le Dr COLOMER S., MCU-PH	Membre
Mme le Dr JUBERT C., PH	Membre
Mme le Dr MICHEAU M., PH	Membre
Mme le Dr DULUCQ S., PH	Membre



Université bordeaux  
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016

Thèse n°21

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE  
Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre 2015  
Par LITTEE Krystelle  
Née le 10 septembre 1987 à Schœlcher

ANALYSE DESCRIPTIVE DE QUATRE  
PATIENTS BÊTA-THALASSEMIQUES  
MAJEURS AVEC UN DIAGNOSTIC  
NEONATAL : APPORT DE LA GREFFE DE  
MOELLE OSSEUSE ALLOGENIQUE  
INTRAFAMILIALE

Directrice de thèse Mme le Dr Dulucq Stéphanie

Jury

Mr. le Pr SEVENET N., PU-PH	Président
Mme le Dr COLOMER S., MCU-PH	Membre
Mme le Dr JUBERT C., PH	Membre
Mme le Dr MICHEAU M., PH	Membre
Mme le Dr DULUCQ S., PH	Membre

## Remerciements

*A ma famille*

Merci d'avoir été la tout le long de mes études.

*A Ludovic*

Merci pour tes encouragements et ton soutien.

A ma directrice de thèse

Madame S. Dulucq

Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse.

Merci pour vos précieux conseils, indications, explications et disponibilité tout au long de la rédaction de cette thèse.

A mon président de Jury

Mr N Sevenet

Merci de me faire l'honneur d'être le président de mon jury de thèse.

A mon maître de stage

Mr Lafargues

Merci pour votre compréhension lors de la rédaction de ma thèse pendant mon stage professionnel de 6<sup>ème</sup> année de pharmacie officine.

## A mon jury de thèse

Madame S Colomer,

Madame M Micheau,

Madame C Jubert,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

## Table des matières

Liste des figures.....	9
Liste des tableaux .....	10
Liste des annexes.....	11
Liste des abréviations .....	12
Introduction .....	13
I. Hémoglobine et Bêta-thalassémies, revue bibliographique .....	14
A) Physiopathologie .....	14
1) L'hémoglobine .....	14
2) Bases moléculaires de la bêta thalassémie et mode de transmission :.....	16
3) Conséquences biologiques et cliniques .....	18
B) Epidémiologie .....	20
1) Dans le monde .....	20
2) En France.....	20
C) Signes cliniques et complications dues à la maladie .....	21
1) Bêta thalassémie mineure = trait thalassémique.....	21
2) Bêta thalassémie majeure .....	21
3) Bêta thalassémie intermédiaire.....	23
D) Diagnostic biologique.....	24
1) Hémogramme et paramètres biochimiques .....	24
2) Analyse phénotypique de l'hémoglobine .....	25
a) Les techniques utilisées .....	25
b) Les résultats en fonctions des phénotypes.....	26
3) Place de la génétique .....	28
a) Les techniques .....	28
b) Circonstances.....	28
E) Prise en charge thérapeutique.....	29
1) Le Bilan initial.....	29
3) Traitement de support : transfusion de concentrés de globules rouges .....	29
4) Traitement chélateur du fer .....	30
5) La splénectomie.....	34
6) Traitement curatif : l'allogreffe de moelle osseuse .....	35
7) Place de la thérapie génique .....	36
8) Nouveaux médicaments à venir.....	37



a) Agonistes de l'hepcidine .....	37
b) Sotatercept .....	38
c) Luspatercept .....	38
9) Traitement des complications.....	38
G) Centre de référence et les associations de malades .....	42
1) Centre de référence.....	42
2) Associations de malades.....	42
H) La bêta-thalassémie et l'officine .....	43
II. Analyse descriptive de quatre patients bêta-thalassémiques majeurs.....	44
A) Présentation des 4 patients à la 1 <sup>ère</sup> consultation .....	44
1) Dépistage néonatal .....	44
2) Histoire familiale.....	45
a) Patients greffés .....	45
b) Patients non greffés .....	47
3) Paramètres clinico-biologiques .....	48
a) Patients greffés .....	48
b) Patients non greffés .....	50
B) Evolution des paramètres biologiques et cliniques du début de la prise en charge jusqu'à la greffe ou âge de 5ans pour les patients non greffés.....	53
a) Patients greffés .....	53
b) Non greffés.....	58
C) Evolution des paramètres biologiques et cliniques après la greffe.....	61
1) Greffés.....	61
2) Non greffés.....	67
Discussion .....	71
Conclusion.....	73

## Liste des figures

Figure 1:Structure d'une molécule d'hémoglobine. ....	14
Figure 2 : Expression des gènes globine (et hémoglobines conséquentes) au cours du développement ontogénique .....	15
Figure 3:Structure et organisation des deux familles de gènes-globine. ....	16
Figure 4: Hémoglobine Lepore. ....	17
Figure 5: Illustration de la transmission autosomique récessive. ....	17
Figure 6:Schéma physiopathologique des bêta thalassémies majeures non transfusées et des thalassémies intermédiaires .....	19
Figure 7:Mécanisme de la surcharge en fer d'origine hématologique. ....	19
Figure 8:Répartition mondiale des bêta-thalassémies .....	20
Figure 9: Aspect cytologique d'un frottis sanguin de patient atteint de thalassémie majeure.....	24
Figure 10:Exemple de chromatogramme (Variant <sup>®</sup> II) et électrophorégramme (Capillarys <sup>®</sup> 2) d'un patient adulte porteur d'une bêta thalassémie mineure .....	26
Figure 11:Exemple de chromatogramme (Variant <sup>®</sup> II) et électrophorégramme (Capillarys <sup>®</sup> 2) d'un patient adulte atteint de bêta thalassémie majeure/intermédiaire ( $\beta^+$ ) .....	27
Figure 12: Profil électrophorétique et chromatogramme de la mère (P) du patient n°1 .....	45
Figure 13: Profil électrophorétique et chromatogramme du frère (P) du patient n°1 .....	46
Figure 14: Profil électrophorétique sur gel d'agarose des parents du patient n°2 réalisé en 2002 au CHU de Bordeaux .....	46
Figure 15: Profil électrophorétique sur gel d'agarose du grand frère du patient n°2 réalisé en 2002 au CHU de Bordeaux .....	47
Figure 16:Profil électrophorétique sur gel d'agarose des parents du patient n°3 réalisé en 2006 au CHU de Bordeaux.....	47
Figure 17:Profil électrophorétique sur gel d'agarose des parents du patient n°4 réalisé en 2002 au CHU de Bordeaux.....	48
Figure 18:Profil électrophorétique et chromatogramme du patient 1 TM.....	49
Figure 19:Profil électrophorétique et chromatogramme du patient 2 IW.....	50
Figure 20:Profil électrophorétique sur gel d'agarose du patient 3 .....	50
Figure 21:Profil électrophorétique sur gel d'agarose du patient 4 SA .....	51
Figure 22: Cinétique de l'hémoglobine avant greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients .....	53
Figure 23:Cinétique de la ferritine avant la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients.....	54
Figure 24:Cinétique de la bilirubine avant la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients .....	55
Figure 25: Cinétique des réticulocytes avant la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients .....	56
Figure 26: Cinétique des ferritinémies après la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients.....	62
Figure 27: Cinétique de l'hémoglobine après la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients ....	63
Figure 28: Cinétique des réticulocytes après la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients.....	64
Figure 29:Cinétique de la bilirubine après la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients .....	65

## Liste des tableaux

Tableau 1:Tableau récapitulatif de la classification des bêta-thalassémies.....	27
Tableau 2:Tableau récapitulatif des principales caractéristiques des trois médicaments chélateurs du fer .....	34
Tableau 3:paramètres biologiques des patients à la 1ère consultation ainsi que ceux de leurs parents respectifs.....	52
Tableau 4: tableau comparatif de l'évolution des patients avant la greffe/ âge de 5ans pour les non greffés.....	60
Tableau 5: tableau comparatif de l'évolution des patients après la greffe/ âge de 5ans pour les non greffés.....	70

## Liste des annexes

Annexe 1: fiche d'inclusion au Registre National des patients atteints de beta thalassémie.....	74
Annexe 2:fiche de suivi annuel du registre national des patients atteints de $\beta$ thalassémie.....	78
Annexe 3: carte de soins et d'urgence.....	82
Annexe 4: informations et conseils.....	84
Annexe 5:dépistage néonatal du patient 1.....	86
Annexe 6:dépistage néonatal du patient 2.....	87
Annexe 7:dépistage néonatal du patient 3.....	88
Annexe 8: dépistage du patient 3 à J98.....	89
Annexe 9: courbe de croissance du patient 1.....	90
Annexe 10:courbe de croissance du patient 2.....	91
Annexe 11:courbe de croissance du patient 3.....	92
Annexe 12: courbe de croissance du patient 4.....	93

## Liste des abréviations

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

## Introduction

Les thalassémies sont des maladies génétiques, caractérisées par un défaut de synthèse des chaînes de globine qui interviennent dans la composition de l'hémoglobine. Elles font partie du groupe des hémoglobinopathies. Elles sont à l'origine soit d'une diminution soit d'une absence totale de synthèse des chaînes de globines. En fonction du type des chaînes de globine atteintes on parle de Bêta ou Alpha thalassémie.

De transmission autosomique récessive, les bêta thalassémies sont fréquentes autour du bassin méditerranéen, en Inde, au Moyen Orient et en Chine. Elles restent rares en France.

Alors qu'elles sont asymptomatiques à l'état hétérozygote, elles se traduisent à l'état homozygote par une anémie plus ou moins sévère et une surcharge martiale. Cette dernière étant due non seulement aux multiples transfusions de concentrés globulaires nécessaires pour assurer le bon développement staturo pondéral des enfants mais également à la physiopathologie de la maladie.

Le dépistage néonatal ciblé qui a été mise en place depuis 2000 pour détecter initialement les syndromes drépanocytaires majeurs permet également de repérer dès la naissance les enfants atteints de beta thalassémie homozygotes et ainsi d'initier une prise en charge.

La greffe de moelle osseuse reste le seul traitement curatif mais est réservé aux enfants avec un donneur intrafamilial apparenté. Le pourcentage de réussite de l'allogreffe dépend des facteurs de risque préalables avec un risque de morbidité ou mortalité d'autant plus important si celle-ci est réalisée à un âge avancé.

Dans un objectif purement descriptif nous avons essayé de comparer, parmi les patients thalassémiques homozygotes suivis au CHU de Bordeaux et diagnostiqués au décours d'un dépistage néonatal, le devenir des patients ayant pu bénéficier d'une allogreffe à celui des patients ne disposant pas de donneurs intrafamilial.

Nous proposons en 1ere partie une revue des données bibliographiques sur la maladie en exposant les données physiopathologiques, épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques.

# I. Hémoglobine et Bêta-thalassémies, revue bibliographique

## A) Physiopathologie

### 1) L'hémoglobine

L'hémoglobine (Hb) est une chromoprotéine de coloration rouge renfermant du fer en son centre. C'est la principale protéine présente dans les globules rouges. Elle permet de capter l'oxygène que l'on respire au niveau des poumons pour le véhiculer jusqu'aux cellules des différents tissus du corps pour les oxygéner ; mais également de transporter le dioxyde de carbone des tissus vers les poumons pour détoxifier le corps. Elle possède par ailleurs un rôle de tampon en maintenant le pH intraérythrocytaire.

L'hémoglobine est un hétérotétramère constitué de 4 protomères ou sous unités identiques deux à deux. Chaque sous unité est constituée de l'association d'une partie protéique, la globine et d'une partie non protéique : l'hème.

Chaque molécule d'hème contient 1 atome de fer ferreux pouvant lier une molécule d'oxygène. Une molécule d'hémoglobine peut donc fixer et transporter au maximum 4 molécules d'oxygènes (figure 1) (1;2).

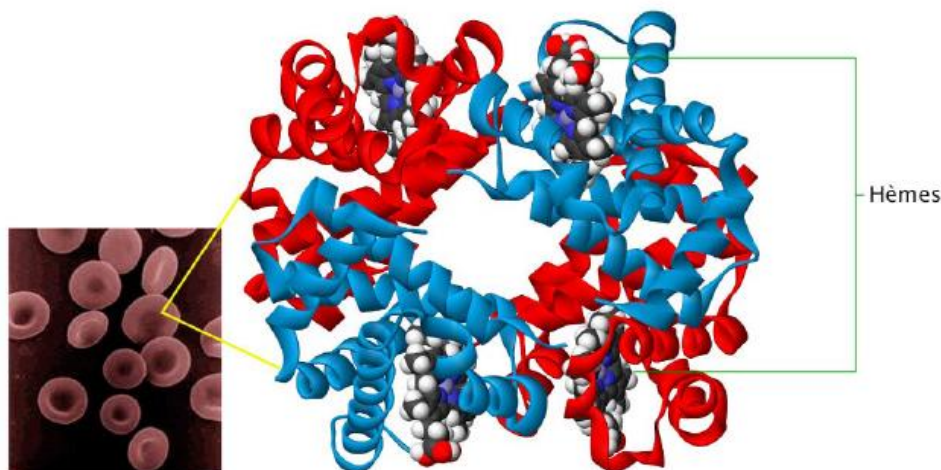


Figure 1: Structure d'une molécule d'hémoglobine. Chaque globule rouge contient de nombreuses molécules d'hémoglobine. Elles sont formées de deux chaînes alpha (en bleu) et de deux chaînes bêta (en rouge). Chaque chaîne de globine comprend une molécule d'hème (2)

En fonction du type des chaînes de globine on distingue trois principales hémoglobines chez l'adulte :

- L'hémoglobine A1 majoritaire qui comporte, deux chaînes alpha-globine et deux chaînes bêta-globine ( $\alpha_2\beta_2$ ).
- l'hémoglobine A2 qui comporte deux chaînes alpha globine et deux chaînes delta globine ( $\alpha_2\delta_2$ ).
- l'hémoglobine F qui comporte deux chaînes alpha globine et deux chaînes gamma globine ( $\alpha_2\gamma_2$ ).

Avant l'âge adulte différentes hémoglobines se succèdent (3) (figure 2) :

-chez l'embryon et jusqu'à 12 semaines, il existe des Hb à chaînes  $\epsilon$  (epsilon) et à chaînes  $\zeta$  (zêta). Il s'agit des hémoglobines Gower 1  $\zeta_2\epsilon_2$ , Gower 2  $\alpha_2\epsilon_2$  et Portland  $\zeta_2\gamma_2$

-au deuxième trimestre de la grossesse apparait l'Hb fœtale F. Elle représente 80% de l'Hb à la naissance et moins de 1% à l'âge adulte

-au troisième trimestre de grossesse, apparait l'hémoglobine A1

-à partir de trois mois de vie apparait l'Hb A2, qui restera inférieure à 3,5% de l'hémoglobine totale chez un adulte sans hémoglobinopathie.

La synthèse des chaînes de globine est sous la dépendance des gènes dont on distingue 2 groupes (figure 3) :

- La famille des gènes  $\alpha$ -globine est localisée sur le bras court du chromosome 16. Les gènes sont organisés de 5' en 3' selon leur ordre d'expression au cours du développement (figure 2) : le gène embryonnaire  $\zeta$ , et les gènes foetaux/adultes  $\alpha 2$  et  $\alpha 1$ . Une seule commutation est observée pour la famille  $\alpha$ , qui, à la fin du stade embryonnaire voit l'extinction de l'expression du gène  $\zeta$ , remplacée par celle des gènes adultes  $\alpha$  (3).

-la famille des gènes  $\beta$ -globine est localisée sur le bras court du chromosome 11. Les gènes sont organisés de 5' en 3' selon leur ordre d'expression au cours du développement (figure 2) : le gène embryonnaire  $\epsilon$ , les gènes fœtaux  $\gamma$  et  $\alpha\gamma$  et les gènes adultes  $\delta$  (minoritaire) et  $\beta$ . Au niveau de la famille  $\beta$ , on observe deux commutations. La première à la fin du stade embryonnaire voit l'extinction de l'expression du gène  $\epsilon$ , remplacée par celle des gènes foetaux  $\gamma$  ; la seconde au stade périnatal pendant laquelle l'expression des gènes  $\gamma$  est remplacée par celle du gène adulte  $\beta$  (3)

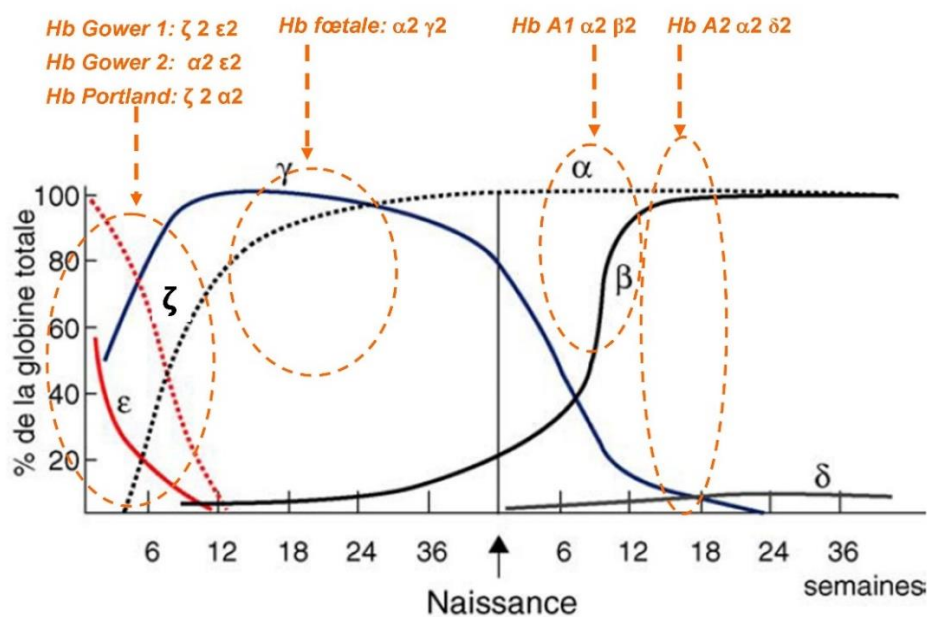


Figure 2 : Expression des gènes globine (et hémoglobines conséquentes) au cours du développement ontogénétique. D'après (3)



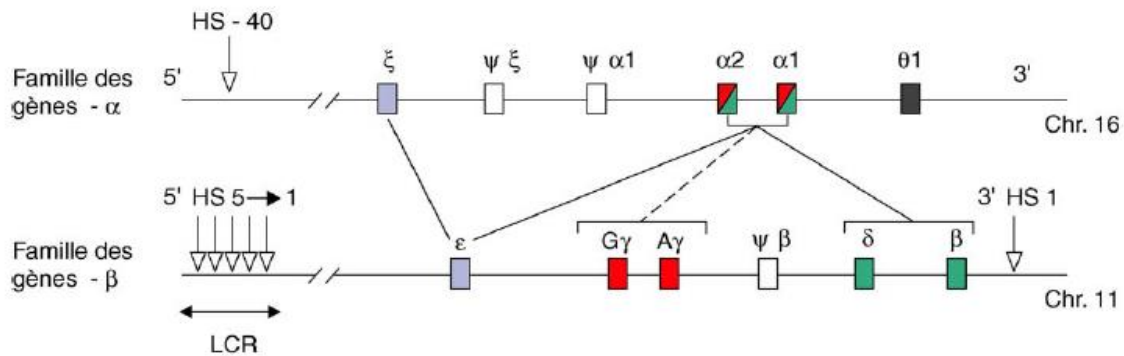


Figure 3: Structure et organisation des deux familles de gènes-globine.

En amont du locus  $\beta$ -globine, cinq sites hypersensibles à l'ADNase I ( $HS1 \rightarrow 5$ , numérotés de 3' en 5') constituent une zone régulatrice majeure : le LCR (Locus Control Region) ; un autre site, a été identifié en aval (3'  $HS1$ ). Sur le chromosome 16 (locus  $\alpha$ -globine) un site unique, correspondant à une zone régulatrice majeure, le site  $HS-40$ , a été mis en évidence 40 kb en amont du gène  $\zeta$ . Le gène  $\theta$  (theta) semble être transcrit mais non traduit en protéines. (3)

## 2) Bases moléculaires de la bêta thalassémie et mode de transmission :

Les bêta-thalassémies résultent le plus souvent de mutations ponctuelles ou de microdélétions (délétions bêta ou deltabêta) ou insertions de nucléotides (3) au niveau du gène  $\beta$ . Il existe plus de 150 mutations décrites dans le site Hb Var (4).

Ces mutations entraînent un défaut soit de transcription de l'ADN, soit de maturation de l'ARNm, soit de la traduction (par ex codon stop), ou soit une modification post-traductionnelle.

On distingue 3 types d'allèles mutés beta-thalassémiques (3), en fonction de la quantité et/ou de la stabilité des chaînes bêta-globine résiduelles synthétisées par le chromosome 11 atteint :

- allèles  $\beta^0$ -thalassémiques : aucune synthèse résiduelle de chaîne  $\beta$ -globine
- allèles  $\beta^+$ -thalassémiques : la synthèse de chaînes  $\beta$ globine est sensiblement diminuée mais pas inexistante
- allèles  $\beta$ -thalassémiques dominants : il existe une synthèse de chaînes  $\beta$  globine mais ces dernières sont tronquées, allongées ou de séquence anormale en terme de composition d'acides aminés et ne peuvent former de tétramères avec les chaînes alpha-globine (5).

Certains variants  $\beta$  de l'hémoglobine sont également synthétisés en quantité moindre.

C'est le cas de l'hémoglobine E qui résulte d'une substitution de nucléotide au niveau du codon 26 du gène  $\beta$  globine entraînant le changement d'un acide glutamique par une lysine ( $HBB : c.79G>A$ ) Dans ce cas la mutation démasque un site d'épissage alternatif qui entre en compétition avec le site d'épissage normal. Cela conduit à une synthèse en quantité insuffisante de la chaîne  $\beta$  globine par ailleurs anormale.

L'hémoglobine Lepore est également associée à une diminution de chaînes  $\beta$  globine. Elle résulte d'un crossing over entre les gènes  $\beta$  et  $\delta$  (3) entraînant la synthèse d'une protéine hybride, produit du gène de fusion  $\beta/\delta$  dont la synthèse est quantitativement réduite, parce que placée sous la dépendance du promoteur faible delta (figure 4).

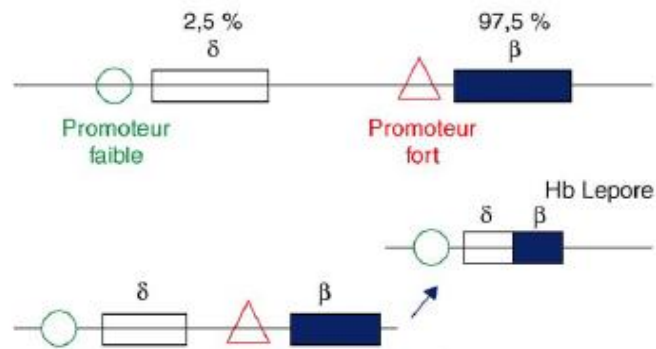


Figure 4: Hémoglobine Lepore. Représentation du mécanisme par lequel se produisent les gènes de fusion : *crossing-over inégal* au niveau de séquences identiques dans deux gènes de la même famille (3)

La beta thalassémie se transmet sur un mode autosomique récessif. Seuls les sujets homozygotes sont atteints (6).

Si les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux, les enfants ayant reçu le gène muté à la fois de leur père et de leur mère seront atteints. Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de bêta-thalassémie symptomatique car homozygote est de 1 sur 4 à chaque grossesse (figure 5).

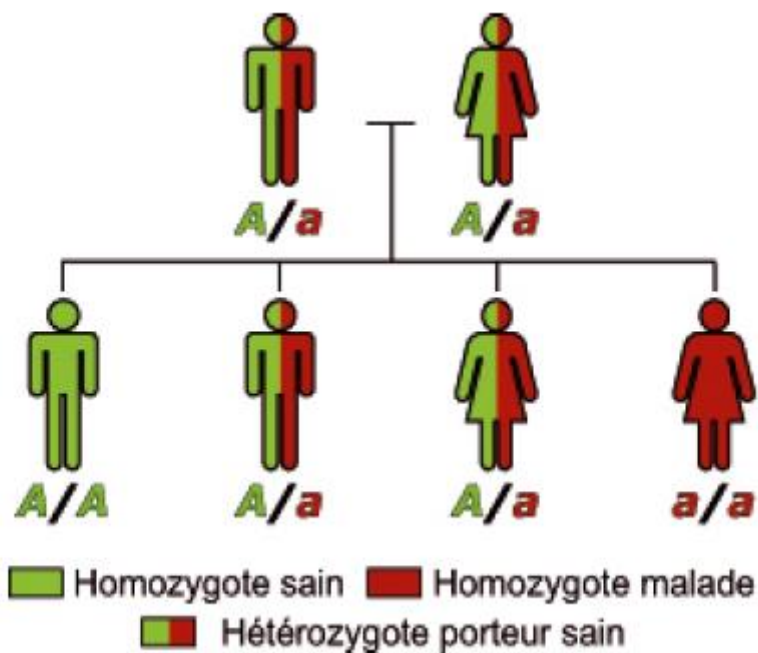


Figure 5: Illustration de la transmission autosomique récessive. Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes). L'enfant a/a a reçu les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de bêta-thalassémie.

*Les enfants A/a ne sont pas malades (thalassémie mineure) mais ils sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance.*

*L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.*

*Le risque de transmettre une maladie autosomique récessive, quelle qu'elle soit, est plus élevé en cas de mariage consanguin (7).*

Dans le cas d'un parent malade a/a et d'un parent sain A/A, aucun enfant ne sera malade. Les enfants seront en revanche hétérozygotes porteurs sains.

### 3) Conséquences biologiques et cliniques

Chez les sujets homozygotes ou double composites (ex :  $\beta$ /E thalassémies) il y a un déséquilibre entre le nombre de chaînes alpha produites (qui est normal mais en quantité bien supérieure au nombre de chaînes  $\beta$ ) et le nombre de chaînes bêta dont la synthèse est diminuée (5;8).

Les chaînes  $\alpha$  en excès s'accumulent dans les globules rouges (GR) et leurs précurseurs (les érythroblastes).

Ces chaînes  $\alpha$  tétramérisent entre elles. Hors ces tétramères sont très instables et précipitent dans les érythroblastes et les GR entraînant leur destruction prématurée. On observe ainsi une hémolyse à la fois intramédullaire et une hémolyse périphérique peu ou pas régénérative (figure 6) à l'origine d'une anémie plus ou moins sévère.

Afin de contrer l'anémie, l'organisme va tenter d'augmenter l'érythropoïèse.

Le siège de l'érythropoïèse étant la moelle osseuse (substance gélatineuse contenue à l'intérieur des os) on observera des manifestations osseuses en l'absence de transfusion : les os du visage s'épaississent (déformation des mâchoires, aplatissement de la racine du nez, espacement excessif des yeux).

Cependant cette érythropoïèse réactionnelle est inefficace (on parle de dysérythropoïèse) et une hématopoïèse extra médullaire est mise en place (9-10). Cette hématopoïèse extra médullaire va notamment être responsable d'une hépatomégalie et splénomégalie qui vont majorer l'anémie.

L'hémolyse périphérique est également responsable de la splénomégalie.

L'hémoglobine libérée est rapidement transformée en bilirubine, pigment brun/jaune, qui va colorer la peau et les yeux et être responsable de l'ictère.

La bilirubine libre, insoluble dans l'eau est ensuite glycuronoconjuguée au niveau du foie afin de pouvoir être excrétée par la bile dans le duodénum ou dans les urines après une réabsorption (cycle entérohépatique).

L'accumulation chronique de bilirubine conjuguée dans la vésicule biliaire entraîne un risque de lithiases biliaires.

Enfin l'hémolyse chronique entraîne un relargage excessif de fer qui dépasse les capacités de stockage du système réticulo-endothélial. Ces dernières sont par ailleurs altérées par un taux anormalement bas d'hepcidine (hormone hyposidérémiante) qui est également responsable d'une hyperabsorption intestinale du fer participant ainsi à la surcharge martiale (11-12).

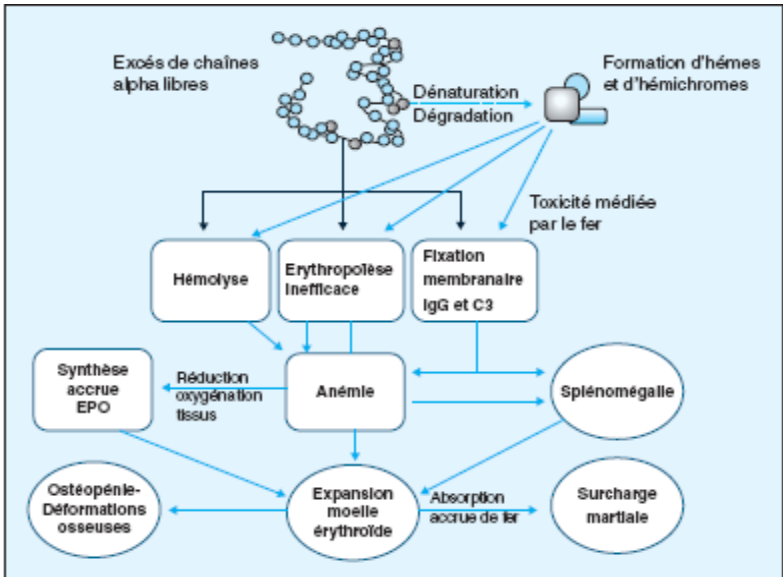


Figure 6:Schéma physiopathologique des bêta thalassémies majeures non transfusées et des thalassémies intermédiaires (12).

La surcharge martiale (figure 7) va être majorée par les multiples culots globulaires dont le patient a besoin pour assurer un bon développement staturopondéral.

Il est en effet admis que chaque concentré de globules rouges transfusé apporte 200mg de fer dans l'organisme.

Ce fer devient alors toxique pour les organes perturbant leur fonctionnement normal et on voit apparaître des nouveaux symptômes qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital (cf paragraphe II).

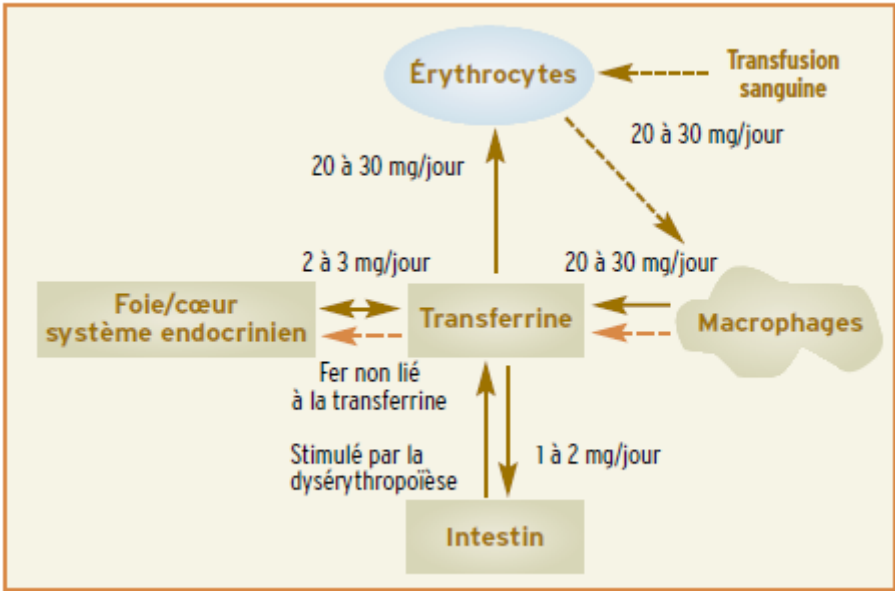


Figure 7:Mécanisme de la surcharge en fer d'origine hématologique. (12)

## B) Epidémiologie

### 1) Dans le monde

Les allèles Bêta thalassémiques sont fréquents en Asie (Chine, Inde, Thaïlande, Viêt-Nam), au niveau du pourtour Méditerranéen (Afrique du Nord, Grèce, Italie, Sardaigne, Sicile), et du Moyen –Orient (figure 8) (5).

Les prévalences les plus importantes sont observées à Chypre et en Sardaigne où on observe jusqu'à 12% de patients hétérozygotes (5).

De par la migration des populations, les bêta thalassémies sont aussi observées en Amérique, Europe du Nord et Océanie.

Les associations E/ $\beta$  thalassémies sont les plus fréquentes en Asie.

Environ 56000 enfants naissent dans le monde avec une thalassémie symptomatique dont 30000 auront des besoins transfusionnels réguliers (13).



Figure 8: Répartition mondiale des bêta-thalassémies.

En marron on voit la « ceinture thalassémique » correspondant aux pays points de départ connus pour avoir une très forte population de bêta thalassémiques. En jaune et en bleu, on a les pays qui par des vagues d'immigrations successives au cours des années, ont vus apparaître des bêta thalassémies dans leur population. Les flèches représentent les migrations (14).

### 2) En France

Les bêta thalassémies sont rares en France, sauf en Corse, où l'on retrouve 3 % de sujets porteurs du trait bêta thalassémique (15). On décompte 9 à 10 naissances par an de thalassémie majeure (5). Les formes majeures sont les plus fréquentes à Paris, Lyon et Marseille.

Il existe un registre national depuis 2006 (15) qui répertorie les formes homozygotes de bêta thalassémie. Le dernier recensement rapporte environ 500 personnes atteintes de formes sévères ou intermédiaires de bêta-thalassémie avec autant d'hommes que de femmes atteints.

La Beta thalassémie est une maladie orpheline (16).

En France, les personnes atteintes de bêta-thalassémie majeure ou intermédiaire peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux.

Le dossier de demande de reconnaissance d'affection de longue durée (ALD n°10) est alors constitué par le médecin traitant.

Les personnes atteintes ou les parents d'enfants atteints peuvent s'adresser à la Maison départementale (17-18) des personnes handicapées (MDPH) pour bénéficier de prestations, d'une orientation adéquate et d'une aide pour les différentes démarches de prise en charge du handicap. Suivant leur état, une prestation de compensation du handicap peut ainsi être allouée aux malades ou à leur famille.

### C) Signes cliniques et complications dues à la maladie

Les signes cliniques de la bêta-thalassémie sont variables d'une personne à l'autre, et sont le plus souvent corrélés (même si la corrélation génotype phénotype n'est pas systématique) au degré d'altération des gènes bêta.

En fonction de la profondeur de l'anémie et des besoins transfusionnels on parlera de bêta thalassémie majeure (TM), si l'anémie est sévère et précoce et les besoins importants, ou de thalassémie intermédiaire (TI) si l'anémie est plus variable et les besoins espacés.

#### 1) Bêta thalassémie mineure = trait thalassémique

Les patients porteurs d'une mutation hétérozygote du gène  $\beta$ globine sont en général asymptomatiques puisque l'autre gène est capable de compenser l'anomalie et de fabriquer suffisamment de chaînes bêta pour produire un taux d'hémoglobine normal ou proche de la normale (19).

#### 2) Bêta thalassémie majeure

La bêta thalassémie majeure est aussi appelée maladie de Cooley, du nom du pédiatre ayant fait les premières descriptions cliniques de ces « anémies de la mer ».

Elle se caractérise par une anémie sévère (entre 5-7g /dl) et précoce car apparaît quelques mois (6 à 12 mois) après la naissance et nécessite des transfusions au long cours (5;19); cela entraîne une surcharge en fer qui est la principale cause de mortalité et de morbidité (cardiaque, hépatique, endocrinienne) (cf infra).

L'hépatosplénomégalie est constante de même que l'ictère, il y a aussi un hypersplénisme.

En l'absence de transfusion, un retard de croissance majeur et des déformations osseuses (20) touchant les os longs et ceux du crâne sont observées. Et à l'âge de 8-10 ans, les complications de l'hémochromatose apparaissent.

En l'absence de possibilités transfusionnelles, l'espérance de vie est alors inférieure à 20 ans (5).

Les principales complications de la maladie sont les conséquences de la surcharge en fer post-transfusionnelle. Le fer en excès dans le sang s'accumule et se dépose dans différentes parties de l'organisme (en particulier le cœur, le foie et les glandes produisant les hormones).

On aura alors (11 ;19-23) :

- des complications cardiaques (19 ;21-22) qui dominent le pronostic vital, causant deux tiers des décès chez les patients par insuffisance cardiaque, troubles du rythme ou mort subite.

La cardiomyopathie avec altération de la fraction d'éjection systolique et dilatation ventriculaire est l'atteinte la plus fréquente.

On va mesurer la surcharge cardiaque en fer par une technique non invasive : l'IRM mesurant le T2\*  
Un T2\*<20ms est considéré comme anormalement bas traduisant une surcharge en fer.

-des complications hépatiques et biliaires (19) : de nombreux patients thalassémiques présentent une hépatopathie chronique, dont les deux principales causes sont la surcharge en fer et l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) essentiellement pour les patients transfusés avant 1993.

La surcharge en fer hépatique se manifeste par une fibrose progressive puis une cirrhose

-des complications endocriniennes (19) par atteinte directe du parenchyme glandulaire ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire

*L'hypogonadisme* est la plus fréquente et la plus précoce. Ce retard pubertaire est lié à une insuffisance gonadotrope, l'antéhypophyse étant particulièrement sensible au stress oxydatif. Le fer peut aussi provoquer des lésions gonadiques directes, mais c'est plus rare.

*Le retard statural* touche le tiers des patients ayant une TM, et leur taille moyenne reste en dessous de celle de la population générale.

Chez les enfants régulièrement transfusés, la croissance staturale est initialement normale, puis s'infléchit au moment de la puberté.

L'accélération pubertaire de la croissance est de moindre amplitude, notamment chez le garçon.

Le retard de croissance staturale est multifactoriel : hypogonadisme, hypothyroïdie ou plus rarement déficit en hormone de croissance (GH).

Plusieurs mécanismes sont à l'origine des anomalies de l'axe somatotrope : déficit en GH, déficit hypothalamique en GH-RH, activité augmentée de la somatostatine inhibitrice, défaut de sécrétion du facteur de croissance analogue à l'insuline IGF-1.

*L'hypothyroïdie* périphérique (diminution des taux circulants de thyroxine et élévation de l'hormone thyrostimulante), par atteinte directe du parenchyme thyroïdien, est devenue rare avec la prise en charge actuelle et ne survient pas avant l'âge de 10 ans. L'atteinte thyroïdienne est d'aggravation progressive sur plusieurs années et survient en règle chez les patients qui présentent un hypogonadisme.

*L'hypoparathyroïdie* plutôt rare survient à partir de la seconde décennie avec un âge moyen au diagnostic de  $18 \pm 6$  ans. Elle est en règle générale associée à d'autres atteintes de la surcharge en fer (diabète, insuffisance cardiaque). Elle résultera d'une atteinte des glandes parathyroïdiennes.

*Le diabète insulino-dépendant* est souvent précédé d'une intolérance au glucose

Le diabète est dû à un déficit en insuline résultant de la destruction progressive des îlots bêta du pancréas par le fer en excès.

-L'ostéoporose (23) touche 40 à 50 % des patients adultes TM

Elle concerne les deux sexes, et peut survenir chez l'enfant et est un facteur de risque de fracture.

Sa physiopathologie est multifactorielle. Elle peut être secondaire à l'hypogonadisme, l'hyperplasie médullaire, la surcharge en fer osseuse, l'hypothyroïdie, l'hypoparathyroïdie, le diabète, les anomalies de l'axe GH-IGF1, le déficit en zinc, vitamine C ou D, la dysplasie osseuse. Elle peut se développer malgré un traitement transfusionnel et chélateur optimal et sous supplémentation par calcium, vitamine D et stéroïdes sexuels.

-Autres complications (19)

Des complications infectieuses sont la seconde cause de mortalité chez les patients thalassémiques. Elles sont en grande partie liées à la splénectomie réalisée chez certains patients (cf paragraphe IV E). En effet, la splénectomie a pour conséquence un risque accru d'infections invasives en particulier à germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque et *Haemophilus influenzae* de type b).

Aussi toute fièvre élevée chez un patient thalassémique splénectomisé doit conduire à une évaluation médicale en urgence.

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.

Des infections graves à *Klebsiella sp.* sont également rapportées, en particulier chez des sujets asiatiques.

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

Des complications thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose portale ; accidents vasculaire cérébral ou ischémique transitoire) sont plus fréquentes. Le risque accru de thrombose est principalement attribué aux propriétés pro coagulantes des GR thalassémiques, à l'hyperplaquettose et à l'état pro inflammatoire (5).

Les allo-immunisations érythrocytaires (provoquent des réactions hémolytiques) sont prévenues par le respect du phénotype RH-KEL et étendu FY, JK, MNS3 et MNS4.

Les réactions fébriles immédiates (liées à la présence de cytokines dans le surnageant des concentrés de GR) peuvent être observées.

### 3) Bêta thalassémie intermédiaire

Les symptômes sont beaucoup moins importants que dans l'anémie de Cooley.

On aura une expression clinique très variable (24).

Certaines TI sont bien tolérées et ne nécessitent pas de transfusions (ou occasionnellement) : ce sont les thalassémies non-transfusion dépendantes (TNTD) (5).

D'autres sont plus sévères et nécessitent, à un moment donné, la mise en place d'un programme transfusionnel systématique, mais d'instauration plus tardive que dans la TM en général après 4-6ans (3;5;19).

À la différence des TM pour lesquelles les transfusions régulières mettent la moelle au repos et suppriment l'érythropoïèse inefficace, l'aspect hémolytique est prépondérant dans l'expression clinique des TNTD, cela induit des complications thrombotiques (à l'origine d'ischémies cérébrales) très fréquentes et ce d'autant plus qu'une splénectomie a été effectuée (11).

L'érythropoïèse inefficace induit par ailleurs des taux sanguins anormalement bas d'hepcidine qui conduisent à une hyper-absorption intestinale de fer et à son relargage du système réticulo-endothélial.



En retour, on observe une déplétion en fer des macrophages et donc des ferritinémies relativement moins élevées que chez les patients TM pour lesquels la ferritinémie est beaucoup plus représentative du niveau réel d'hémochromatose (12).

L'autre différence majeure entre l'hémochromatose des patients TI et celle des patients TM est qu'elle est majoritairement hépatique. Ainsi, la sidérose cardiaque et ses complications sont assez rares dans la TI, même chez les patients présentant une forte surcharge hépatique.

Les patients sont quand même exposés à des complications qui apparaissent à l'âge adulte : hématoïèse extra-médullaire (40 %), ostéoporose (30 %), thromboses veineuses (26 %) hypertension artérielle pulmonaire (20 %), et hypogonadisme (20 %) (11;19).

A noter que certaines TI évoluent en TM (5).

## D) Diagnostic biologique

Il sera soit fait car le patient présente des symptômes cliniques, soit dans le cadre d'une enquête familiale (il y a un cas déjà répertorié dans la famille) ou soit au décours d'un dépistage néonatal de la drépanocytose.

Le diagnostic repose sur l'analyse des résultats de l'hémogramme, du bilan martial couplé à un marqueur de l'inflammation, du bilan d'hémolyse et de l'électrophorèse de l'hémoglobine.

### 1) Hémogramme et paramètres biochimiques

-Pour la bêta thalassémie mineure, le dépistage se fait sur l'hémogramme où l'on voit une pseudo polyglobulie microcytaire hypochrome, (20) dont le diagnostic différentiel doit être fait avec une carence martiale ou un syndrome inflammatoire chronique

Il n'y a pas d'anémie, ni d'hémolyse.

-Pour la bêta thalassémie majeure (20) :

L'anémie est microcytaire (VGM < 80fL) et hypochrome (CCMH < 32% et TCMH < 27pg) avec un taux de Hb < 7 g/dl.

Le taux de réticulocytes est généralement bas par rapport au degré d'anémie (< à 120G/L).

Le frottis sanguin montre des globules rouges microcytaires et hypochromes, une anisocytose, une poïkilocytose, des hématies à ponctuations basophiles, des érythroblastes circulants, dont certains dystrophiques, des hématies cibles (figure9).

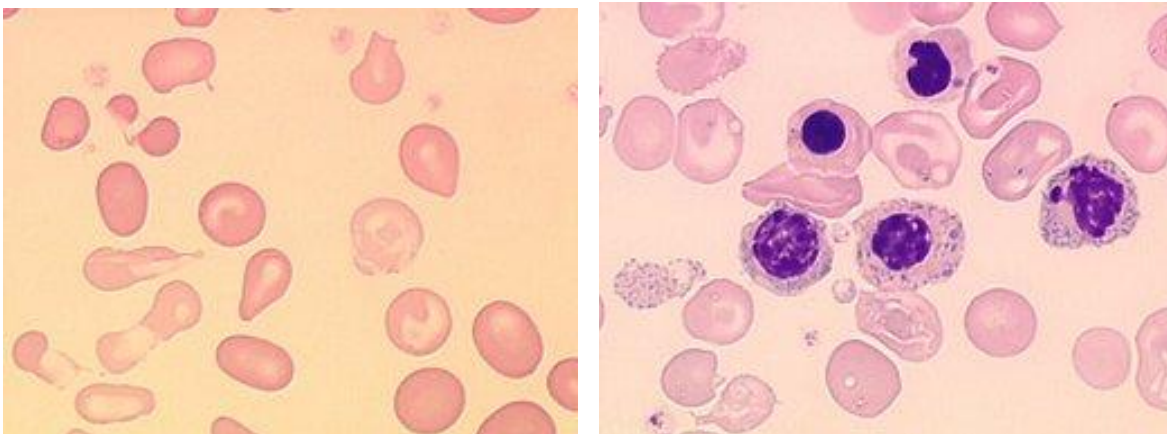


Figure 9: Aspect cytologique d'un frottis sanguin de patient atteint de thalassémie majeure

Le bilan fer repose sur la mesure du fer sérique, de la transferrine (qui est le transporteur plasmatique du fer), de son coefficient de saturation et de la ferritine sérique (25-26) qui reflète les stocks en fer de l'organisme (les valeurs normales sont fonction de l'âge).

Le bilan d'hémolyse montre une bilirubine libre et des Lactate Déshydrogénases(LDH) augmentées alors que l'haptoglobine est effondrée.

## 2) Analyse phénotypique de l'hémoglobine

Elle doit être réalisée avant toute transfusion sanguine sur sang veineux prélevé sur tube EDTA. De façon générale, les hématies sont lavées et lysées et l'hémolysât est utilisé pour étudier l'hémoglobine.

On couple toujours 2 techniques dont une technique électrophorétique. L'une des 2 techniques doit permettre également la quantification des fractions F et A2 de l'hémoglobine.

### a) Les techniques utilisées

#### \* Electrophorèse de l'hémoglobine (26)

C'est une technique qui va séparer des particules en fonction de leur charge électrique et leur taille grâce à des électrodes qui produisent un champ électrique.

On va pouvoir ainsi séparer les différents types hémoglobines présents dans le sang du patient.

Initialement réalisée une sur acétate de cellulose ou agarose en milieu alcalin (pH 8,6 et/ou en milieu acide (PH6.2), elle est aujourd'hui automatisée en milieu alcalin sur capillaire au CHU de Bordeaux sur automate Capillarys® (Sebia).

L'électrophorèse capillaire permet également la quantification des différents types d'hémoglobine.

#### \*HPLC= chromatographie liquide haute performance (26)

C'est la technique de référence pour la quantification des fractions A2 et F. Elle permet la séparation des différentes fractions de l'hémoglobine grâce à une phase stationnaire (colonne échangeuse de cations) et deux phases mobiles liquides de force ionique différente.

Les hémoglobines chargées positivement se fixent plus ou moins fortement aux radicaux carboxyl greffés sur la résine. La 1<sup>ère</sup> phase mobile empêche certaines fractions de se fixer (faible force ionique) et à d'autres d'être retenues alors que la 2<sup>ème</sup> phase mobile de forte force ionique va assurer le décrochage progressif des différentes fractions d'hémoglobine.

Au CHU de Bordeaux, l'HPLC est automatisée sur le Variant II® (Bio-rad)

#### \* L'isofocalisation électrique sur support de polyacrylamide (26)

Le principe de base est de créer un gradient de pH dans lequel pourront se déplacer les protéines soumises à un champ électrique. Les protéines migreront dans ce champ électrique en fonction de la taille, de leur PH isoélectrique.

Arrivées au pH correspondant à leur pI (point isoélectrique), elles s'immobiliseront puisque leur charge nette sera nulle.

Cette technique est réservée au dépistage néonatal de la drépanocytose qui se fait au 3ème jour de vie chez tous les bébés à risque (d'origine africaine ou méditerranéenne) ou à des centres spécialisés

Ce dépistage est réalisé sur papier buvard en même temps que sont réalisés les autres dépistages obligatoires à savoir : la phénylcétonurie (test de guthrie), l'hypothyroïdie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose.

Cette technique ne permet pas en revanche, de quantifier les fractions mineures (HbA2 et HbF).

## b) Les résultats en fonctions des phénotypes

→Thalassémie mineure : On observe une augmentation de l'HbA2 (> 3,5%), avec une HbF normale ou légèrement augmentée (figure 10) et un taux normal d'hémoglobine A1 (5 ;19).

HbF = 2.1\* %

HbA2 = 6.1\* %

Analysis comments:

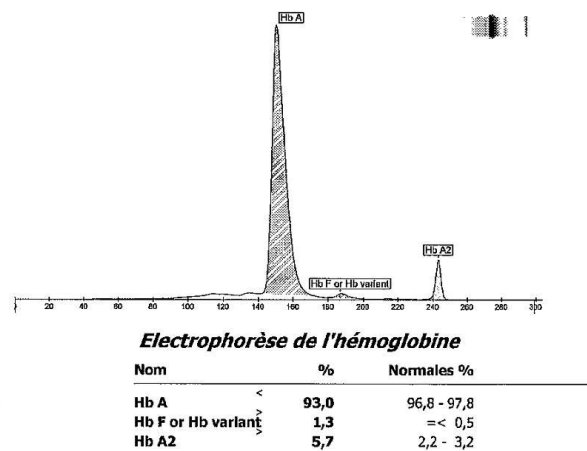
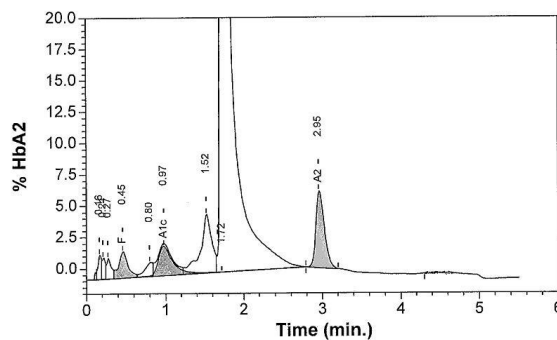


Figure 10:Exemple de chromatogramme (Variant® II) et électrophorégramme (Capillarys®2) d'un patient adulte porteur d'une bêta thalassémie mineure

→Thalassémie intermédiaire /majeure

On observe une absence d'hémoglobine A1 ( $\beta^0$  thalassémie) ou une hémoglobine A1 diminuée ( $\beta^+$  thalassémie) (figure 11) et une HbF augmentée (à interpréter en fonction de l'âge du patient) (6;18).

De plus, l'hémoglobine A2, présente normalement en petite quantité (2 à 3 % de l'hémoglobine totale), voit également son taux augmenter (>3,5%).

A la naissance lors du dépistage néonatal, seule de l'HbF est présente et on observe une absence d'hémoglobine A1 ou un taux très faible.

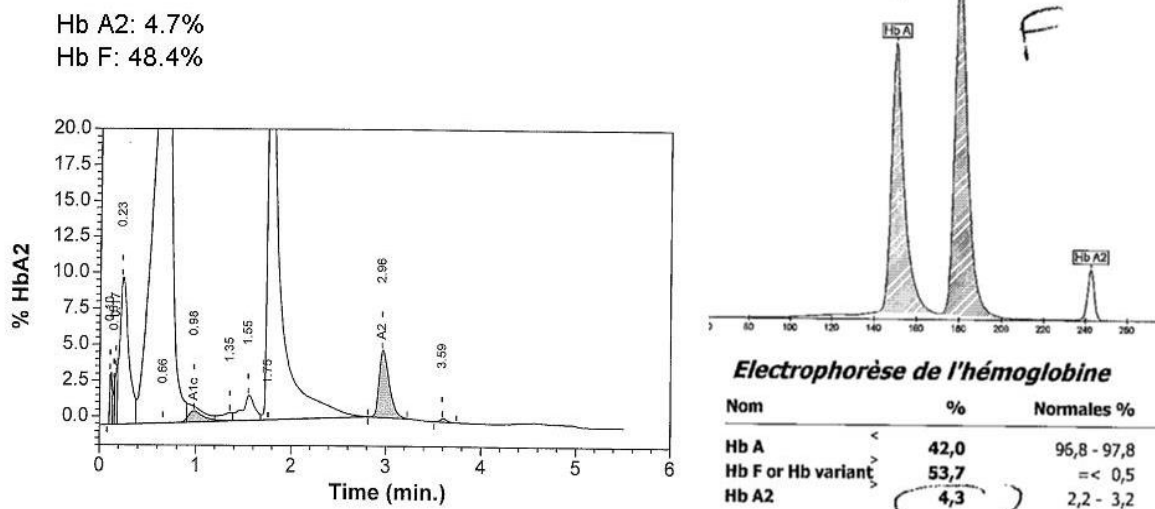


Figure 11: Exemple de chromatogramme (Variant® II) et électrophorégramme (Capillarys®2) d'un patient adulte atteint de bêta thalassémie majeure/intermédiaire ( $\beta^+$ )

La découverte d'une thalassémie majeure/intermédiaire nécessite dans la mesure du possible de vérifier la présence d'un trait thalassémique mineur chez chacun des 2 parents.

Le tableau 1 ci-dessous résume les principales caractéristiques clinique et biologique des différentes thalassémies (mineures, intermédiaires et majeures)

Tableau 1: Tableau récapitulatif de la classification des bêta-thalassémies (19)

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

### 3) Place de la génétique

#### a) Les techniques

Un consentement du patient ou des parents (si patient mineur) est obligatoire.

Les techniques nécessitent une étape préalable d'extraction de l'Acide Desoxy Nucléique (ADN) et d'amplification de l'ADN extrait.

La principale technique utilisée pour rechercher une mutation du gène  $\beta$  globine (*HBB*) dans le cadre des  $\beta$  thalassémies est le séquençage de Sanger car 90% des allèles  $\beta$ -thalassémiques sont dus à des mutations ponctuelles (3 ;5 ;26)

Si la mutation est connue seul le fragment comportant la mutation sera séquencé.

#### b) Circonstances

→ Lors du diagnostic de TM ou TI chez le propositus et ses parents.

→ Lors d'un diagnostic anténatal. Celui-ci est possible et est proposé aux couples à risque : c'est-à-dire lorsque les deux parents sont porteurs d'un trait bêta-thalassémique.

Une consultation de conseil génétique est proposée afin d'informer le couple des possibilités de prise en charge clinique de la maladie et de recours à un diagnostic prénatal (DPN).

Celui-ci peut alors être réalisé de deux manières :

-par prélèvement, vers la 11ème semaine de grossesse, à travers la paroi abdominale des villosités chorionales : on va prélever une très petite quantité de tissu à l'origine du placenta (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe.

-ou plus tardivement vers la 15ème semaine de grossesse par amniocentèse : par un prélèvement à travers l'abdomen, on examine les cellules flottant dans le liquide amniotique entourant le fœtus.

Ces examens peuvent provoquer une fausse couche (risque faible).

Le résultat est connu en une ou deux semaines.

Si le bébé est atteint d'une forme homozygote de la maladie il est proposé aux parents une interruption médicale de grossesse (IMG)

→ Lors d'un diagnostic préimplantatoire (19)

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est applicable à la bêta-thalassémie. (27) Il s'agit d'une fécondation in vitro (FIV) où les différents embryons qui sont créés sont analysés génétiquement, afin que soit implanté dans l'utérus un embryon non porteur de la maladie génétique.

Dans le cas du DPI, il faut avoir au préalable identifié les mutations des parents de façon à les rechercher spécifiquement chez le fœtus.

L'identification des mutations en cause et donc de leur caractère  $\beta^0$  ou  $\beta^+$  permet également de prédire *a priori* si le couple est à risque de  $\beta$ -thalassémie majeure ou intermédiaire.

Pour affiner le pronostic de sévérité, il peut être proposé d'étudier d'autres gènes qui modulent le phénotype de la maladie (étude des gènes alpha globine, des gènes codant pour l'hémoglobine fœtale). L'étude de ces gènes permet de déterminer un score qui permettra de prédire la sévérité de la maladie (5 ;28)

## E) Prise en charge thérapeutique

Il a été rédigé en 2008, des recommandations HAS spécifiques pour la prise en charge des syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires (19)

Le diagnostic et l'annonce de la maladie, la prescription des traitements spécifiques, l'organisation du suivi pluridisciplinaire clinique et biologique se fait à l'hôpital par le médecin spécialisé en hémoglobinopathie.

Le pédiatre et/ou le généraliste vont surveiller que le patient ait un suivi psychologique s'il en a besoin, surveiller sa thérapeutique, vérifier que les vaccinations soient à jour et que les patients et leurs parents sachent reconnaître les situations d'urgence et aller à l'hôpital à ce moment-là.

L'espérance de vie des personnes atteintes d'anémie de Cooley, est très mauvaise en l'absence de tout traitement (<20ans). Elle est en constante amélioration depuis 40 ans grâce à une meilleure prise en charge. (15)

### 1) Le Bilan initial

Le bilan initial se réalise avant la première transfusion et comprend (19) :

- Numération Formule Sanguine et réticulocytes.
- Détermination du groupe sanguin ABO Rhésus, ainsi que du phénotype érythrocytaire étendu (RH, KEL1, FY, JK, MNS3 et MNS4) pour les transfusions et recherche d'agglutinines irrégulières.
- Ferritinémie.
- Sérologie CMV
- Typage HLA intrafamilial (pour une éventuelle greffe) (cf paragraphe F)

### 2) Objectifs du traitement

Le traitement a pour objectif (19) :

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

Des contrôles réguliers vont permettre de dépister à un stade pré symptomatique et de traiter précocement les atteintes d'organes liées à la surcharge en fer par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique.

### 3) Traitement de support : transfusion de concentrés de globules rouges

Il sert à corriger l'anémie pour assurer une croissance et une activité normales et pour réduire les manifestations de la dysérythropoïèse (pour prévenir déformations osseuses, splénomégalie et « tumeurs » d'hématopoïèse extra médullaire).

Ces transfusions itératives devront être poursuivies toute la vie du patient.

Cela permet aux enfants de vivre une vie proche de la normale (Sans déformations osseuses et problèmes de croissance).

La transfusion concerne les patients atteints de forme majeure et de certaines formes intermédiaires. Les transfusions systématiques plus le traitement chélateur du fer constituent le traitement conventionnel de la maladie.

Les médecins doivent déterminer le type de concentrés de globules rouges à administrer (il en existe plusieurs types en fonction de la manière dont ils sont préparés (32)

On administre en général des concentrés de globules rouges déleucocytés, et phénotypés RH-KEL1 mais aussi FY, JK, MNS3 et MNS4, toutes les 3 à 5 semaines, afin de maintenir en permanence un taux correct d'Hb (> 9-10,5 g/dl), voire 12g/dl en période pubertaire.

Une surveillance régulière de la RAI (d'anticorps anti érythrocytes irréguliers) est essentielle dans le suivi des transfusions.

Toutes les informations (groupage 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 transfusionnelle est remise au patient.

#### 4) Traitement chélateur du fer

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe I-3., chaque concentré de globules rouges transfusé apporte 200mg de fer dans le corps. Aussi un traitement chélateur du fer est systématiquement associé aux transfusions au long court afin d'éviter les complications liées à la surcharge martiale.

Il est instauré de manière précoce au bout de 10 à 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie dépasse 1000 µg/l.

Le traitement chélateur a permis d'améliorer l'espérance de vie des patients de 30ans environ. Actuellement la majorité des patients thalassémiques atteignent l'âge de 40 ans. (5-15)

Il existe trois médicaments qui ont une AMM (Liste I des médicaments) (33-34) dans le traitement de la surcharge transfusionnelle des patients thalassémiques. (35-36-37)

-la deferroxamine (DFO), (DEFERAL®) Novartis. AMM en 1965.

-le déféripone (DFP), (FERRIPROX®) Apotex Europe, quand le traitement par DFO est contre-indiqué ou inadéquat AMM en 1999

-le déférasirox (DFX), (EXJADE®) Novatis, AMM en 2006 chez les patients de plus de 6 ans ou en cas de contre-indication ou d'inadaptation de la DFO, chez l'enfant de 2 à 6 ans ou chez les patients thalassémiques peu transfusés.

Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 2.

Ce sont tous des agents chélateurs du fer qui vont entraîner une baisse de la ferritine.

Alors que la déféroxamine et le déférasirox diminuent principalement le fer intra-hépatique, la déféripone est la molécule la plus efficace contre la surcharge cardiaque

La déféripone et le déférasirox doivent avoir une prescription initiale hospitalière mais peuvent être renouvelés en officine.

#### a) Mode d'administration

Alors que le DFP et le DFX sont administrés par voie orale, la DFO est administrée par voie injectable (sous-cutanée (SC) lente, ou intraveineuse (IV), exceptionnellement intramusculaire(IM)).

Concernant la déferoxamine , son administration standard est la perfusion sous-cutanée (SC) lente (de 8 à 12h), réalisée en ambulatoire de jour ou de nuit par pompe portable ou infuseur, (5 à 7 jours par semaine). Son administration est donc très contraignante.

Sa formulation n'est pas adaptée à l'administration par bolus sous-cutané (risque de réaction vasomotrice avec hypotension, tachycardie, érythème, voire collapsus).

On peut aussi faire une perfusion intraveineuse lente à l'aide d'une pompe lors d'une transfusion sanguine en utilisant une perfusion en Y car on ne doit pas mettre le médicament dans la poche de sang. (Cette méthode est utilisée quand l'observance du traitement sous-cutané est insuffisante).

La perfusion IV continue via un système implantable va être utilisée pour un traitement chélateur intensif ou si le patient présente une pathologie cardiaque par surcharge martiale.

Enfin, la voie intramusculaire sera utilisée que si les perfusions sous-cutanées s'avèrent impossibles.

Les patients qui ont une surcharge en fer ont la plupart du temps une carence en vitamine C, due à l'oxydation de la vitamine par le fer. Lors de l'administration du médicament on donnera en même temps de la vitamine C. Cela permet d'augmenter l'excrétion du complexe ferroxamine-fer. Si enfant < à 10 ans, 50 mg de vitamine C suffisent généralement, et 100 mg pour les enfants plus âgés.

Pour le déférasirox, les doses (en mg/kg) doivent être calculées et arrondies au comprimé le plus proche.

Administration en une unique prise quotidienne à la dose de 10 à 30 mg/kg/jour ; à jeun, au moins 30 minutes avant de prendre un repas, de préférence à la même heure tous les jours.

Les comprimés doivent être complètement dissous en les mélangeant dans un verre d'eau, de jus d'orange ou de jus de pomme jusqu'à l'obtention d'une suspension fine.

Après avoir bu la suspension, toute quantité restante doit être remise en suspension avec un peu d'eau ou de jus de fruit puis avalée. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni avalés tels quels.

#### b) Formes galéniques

La déferoxamine est sous forme de poudre pour solution injectable à 100mg/ml. Il y a deux dosages : des ampoules de 20ml de solvant (eau ppi) + flacon de 2g de poudre de médicament et des ampoules de 5ml de solvant (eau ppi) + flacon de 500mg de poudre de médicament.

Il existe 2 formes pour la déféripone :

- Comprimés pelliculés de 500 mg et de 1000mg
- solution buvable de 100 mg/ml

En ce qui concerne le déférasirox, il y a des comprimés de 125mg et de 500mg.

#### c) Posologies

Elles seront fonction des apports transfusionnels et des objectifs du traitement qui peut être de stabiliser ou de réduire la surcharge martiale.



La dose journalière moyenne de la déféroxamine se situe habituellement entre 20 et 60 mg/kg, quelle que soit la voie d'administration.

Celle de la déféripone est de 50 à 100 mg/kg/jour (soit en moyenne 75 mg/kg/jour) répartis en 3 prises. (Une dose quotidienne totale supérieure à 100 mg/kg de poids corporel est déconseillée en raison du risque potentiellement accru d'effets indésirables).

Pour le déférasirox, on aura une unique prise quotidienne à la dose de 10 à 30 mg/kg/jour.

#### d) Pharmacocinétique

-Déferoxamine

Absorption : rapide quel que soit la voie d'administration SC, IV ou IM

Demi vie : 6h

Distribution : très rapide

Excrétion urinaire et fécale

-Déféripone

Absorption digestive, biodisponibilité de 73%

Demi-vie de 3h

Distribution : rapide

Excretion urinaire

-Déférasirox

Absorption digestive, biodisponibilité 70%

Demi-vie est de 8 à 16h.

Le déférasirox favorise l'excrétion du fer essentiellement par la bile. Et est éliminé par les fèces.

#### e) Effets indésirables

-Deferoxamine

Anomalies hématologiques ; réactions anaphylactique ; céphalées ; vertiges, paresthésies ; convulsions ; Mucormycoses ; Affections oculaires ; infections à Yersinia et klebsiella ; acouphènes ; syndrome de détresse respiratoire aigüe ; arthralgies ; myalgies ; réactions au site d'injection.

Des retards de croissance peuvent survenir lors de l'administration de doses excessives.

Donc si le traitement doit être commencé avant l'âge de 3 ans, un contrôle régulier de la croissance doit être instauré, et la dose moyenne journalière ne doit pas dépasser 40 mg/kg.

-Déféripone

Neutropénie voire agranulocytose.

Le risque d'agranulocytose médicamenteuse impose une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme. S'il y a neutropénie/agranulocytose le patient doit arrêter immédiatement le traitement. Et en cas de survenue de neutropénie, reprendre le traitement est déconseillée et en cas d'agranulocytose, c'est contre-indiqué.

Coloration des urines (possibilité de coloration rougeâtre/brune due à l'excrétion du complexe fer-déféripone).

Nausées, vomissements, douleurs abdominales. (Fréquents en début de traitement puis disparaissent)

-Déférasirox (DFX),

Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, ou douleurs abdominales)

Rash cutané

Augmentation de la créatininémie (donc surveiller la fonction rénale))

Ces réactions sont dose-dépendantes, transitoires et pour la plupart résolutive même si le traitement est poursuivi

Céphalées

Augmentation des transaminases

#### f) Contre-indications

Les 3 molécules seront contre-indiquées en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, d'allaitement, de grossesse.

De façon plus spécifique, la deferoxamine est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère non dialysée ; et le déférasirox chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min.

En cas d'infection bactérienne évolutive, d'antécédents d'épisodes récurrents de neutropénie ; ou d'agranulocytose le déféripone est également contre-indiquée de même qu'il ne doit pas être associé à des médicaments connus comme provoquant une neutropénie ou une agranulocytose.

#### g) Interactions médicamenteuses

La Deferoxamine va interagir avec la vitamine C (à fortes doses par voie IV) et cela va provoquer des anomalies de la fonction cardiaque (insuffisance cardiaque aiguë réversible à l'arrêt de la vitamine C) Avec le Gallium 67, il y aura une liaison forte et donc un risque que les résultats d'imagerie soient faux.

Le Déféripone aura une interaction avec les médicaments connus comme provoquant une neutropénie ou une agranulocytose.

Le Déférasirox interagit avec les autres traitements chélateurs du fer. Son administration concomitante avec les AINS (y compris l'acide salicylique à forte dose), les corticoïdes ou les bisphosphonates oraux va augmenter le risque de toxicité gastro-intestinale.

Avec les anticoagulants, il y aura une augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale.

Par ailleurs il existe un risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux

#### h) Surdosage

En cas de surdosage :

-la Deferoxamine va provoquer une hypotension, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une cécité subite, une insuffisance rénale aiguë

Il n'existe pas d'antidote spécifique ; il faut arrêter le traitement et prendre les mesures symptomatiques appropriées.

Les contraintes liées aux perfusions SC répétées pendant 8 à 12h par jour et les effets secondaires du traitement conduisent le plus souvent à un défaut d'observance.

-la Déféripone

Des troubles neurologiques ont été observés chez des enfants traités pendant plusieurs années avec deux fois et demi ou trois fois la dose recommandée.

On a observé des symptômes tels que de la diplopie, un nystagmus latéral, un ralentissement psychomoteur, des mouvements de la main et de l'hypotonie axiale.

Les troubles neurologiques ont diminué progressivement après l'arrêt de la prise du médicament

-le Déférasirox va provoquer une hépatite résolue à l'interruption du traitement, des céphalées, des nausées et des diarrhées légères. Un surdosage peut être traité en déclenchant des vomissements ou par lavage gastrique et traitement symptomatique. Un dosage plasmatique est aussi possible.

Si le traitement chélateur seul n'est pas suffisant pour entrainer des ferritines entre 500 et 1000 la défériprone peut être associée à la DFO (prescription hors AMM) en vue d'une intensification du traitement chélateur, (35-39) avec un effet supérieur à la monothérapie par DFO sur l'excrétion urinaire du fer l'évolution des ferritinémies et l'amélioration des paramètres. Mais ce type de procédure sera mis en place uniquement par un médecin expérimenté en thalassémie majeure

Tableau 2:Tableau récapitulatif des principales caractéristiques des trois médicaments chélateurs du fer (40)

Chélateurs	Déféroxamine (Desferal)	Défériprone (Ferriprox)	Déférasirox (Exjade)
Demi-vie Voie d'administration	20 à 30 minutes Parentérale : sous-cutanée ou intraveineuse	2 à 3 heures Orale	8 à 16 heures Orale
Action sur le foie Action sur le cœur	+++ +	++ +++	+++ ++
Points forts	Tolérance à très long terme Administration continue sur 24 heures pour traiter les atteintes cardiaques	Cardioprotection supérieure à la déféroxamine dans les études d'IRM cardiaque et épidémiologiques. Amélioration de la FEVG. La combinaison au déféroxamine réalise une hyperchélation	Action chélatrice continue Essais cliniques incluant de très nombreux patients et atteints d'affections diverses
Effets indésirables	Local Neurosensoriel Retard de croissance Infections à <i>Yersinia enterocolytica</i>	Agranulocytose (1,7 %) Arthropathie (15 %) Troubles digestifs (33 %) Augmentation des transaminases	Rash (10 %) Troubles digestifs (20 %) Augmentation modérée non progressive de la créatinine (36 %), protéinurie Augmentation des transaminases
AMM	1 <sup>re</sup> ligne	2 <sup>e</sup> ligne pour les thalassémies majeures	1 <sup>re</sup> ligne pour les thalassémies majeures ≥ 6 ans 2 <sup>e</sup> ligne pour les thalassémies majeures 2-5 ans et les thalassémies intermédiaires

## 5) La splénectomie

Lorsque les besoins transfusionnels sont trop élevés il peut s'avérer nécessaire de retirer la rate par chirurgie (splénectomie) (41).

La splénectomie expose alors donc les patients à un risque infectieux accru notamment aux germes encapsulés comme le pneumocoque et le méningocoque

On va donc attendre l'âge de 5-6 ans avant d'opérer un enfant. Des mesures préventives sont systématiquement mises en place avant une splénectomie : vaccinations contre le pneumocoque, la grippe et les méningocoques plus leurs rappels et la prise d'antibiotiques (pénicilline) pendant au moins les 5 ans suivant l'opération.

Les personnes n'ayant plus de rate sont dites aspléniques. Elles seront plus fragiles que les autres durant toute leur vie. Elles devront être particulièrement vigilantes en cas d'infections et se faire soigner très rapidement en cas de fièvre.

De même, une antibioprofylaxie sera nécessaire à titre préventif en cas d'intervention chirurgicale, même mineure (y compris des soins dentaires).

## 6) Traitement curatif : l'allogreffe de moelle osseuse

La greffe de cellules souches hématopoïétiques médullaires ou périphériques (sang de cordon) est le seul traitement curateur actuel pour la bêta thalassémie majeure (19 ; 42).

Il s'agit d'une allogreffe (donneur différent du patient) qui ne sera réalisée que s'il existe un donneur intrafamilial HLA compatible.

Le système HLA (human leukocyte antigen) correspond à l'ensemble des molécules permettant la présentation des antigènes aux lymphocytes T, chez l'Homme. Les gènes HLA codant pour ces molécules ont la particularité d'être multigéniques, multi alléliques et codominants offrant la possibilité de multiples combinaisons spécifiques à chaque individu. Le système HLA contrôle la compatibilité tissulaire entre les individus (43).

Il permet au système immunitaire de distinguer ses propres tissus de ce qu'il considère comme étranger (virus, bactéries, et tout corps étranger ou cellule qui ne présente pas les mêmes molécules HLA à sa surface)

Pour qu'une greffe prenne, et éviter le rejet de la moelle du donneur par le receveur, il faut trouver la plus grande compatibilité HLA possible.

Le patient a 25 % de chance de trouver un donneur dans sa fratrie (= géno-identique). Dès que l'on sort de la fratrie, les probabilités que deux individus soient HLA compatibles sont d'autant plus faibles que la fréquence allélique du ou des allèles HLA du receveur sont faibles.

On proposera donc de façon systématique au sein de la famille avec un enfant thalassémique majeur une stratégie de cryoconservation du sang du cordon en cas de naissance d'un frère ou d'une sœur non malade. En effet, la greffe peut se faire à partir d'un greffon médullaire ou de cellules périphériques (sang du cordon).

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

La greffe sera proposée de préférence dans la petite enfance car les résultats chez l'enfant peu avancé dans sa maladie sont excellents (44).

Un âge de transplantation toutefois supérieur à 2 ans évite les complications toxiques liées au traitement.

La probabilité de survie sans maladie après greffe de moelle varie de 49 à 94 % en fonction de la présence des facteurs de risque suivants : hépatomégalie, fibrose portale et chélation du fer insuffisante.

Chez un grand enfant ou un jeune adulte, l'importance et le retentissement de la surcharge en fer seront évalués par l'IRM hépatique voire une ponction-biopsie hépatique afin de définir au mieux les chances de succès de la greffe s'il y a un donneur compatible.

Le plus souvent le processus de greffe comporte plusieurs étapes décrites ci-dessous (45-46) :

-administration de traitements de mobilisation au donneur

-mobilisation des cellules souches chez le donneur. L'injection des traitements de mobilisation (facteurs de croissance) permet d'augmenter la production de cellules souches hématopoïétiques par la moelle osseuse du donneur.

- ces cellules sont alors collectées dans le sang périphérique par cytophérèse.
- les cellules souches collectées sont ensuite préparées et stockées dans des poches à perfusion
- puis cryo-conservées avant d'être utilisées
- un traitement myélo-ablatif, utilisant généralement du busulfan®, et du cyclophosphamide, est alors débuté chez le receveur
- lorsque le receveur est en aplasie les cellules souches préalablement cryo-conservées sont alors greffées par perfusion sanguine
- les cellules souches vont ensuite coloniser la niche hématopoïétique afin de reconstituer une hématopoïèse normale

Les premiers signes de prise de greffe et de récupération hématologique se traduisent par l'élévation de la numération absolue des neutrophiles et des plaquettes qui survient généralement dans les 7 à 14 jours suivant la greffe

La collecte des cellules souches hématopoïétique peut également se faire directement par prélèvement médullaire au niveau des crêtes iliaques postérieures du donneur mais ceci nécessite une anesthésie générale. En revanche elle s'affranchit de l'utilisation de facteur de croissance.

Afin d'éviter le rejet de la greffe par le receveur et une réaction du greffon contre l'hôte (GVH), un traitement immunosuppresseur est instauré, le plus souvent à base de méthotrexate et ciclosporine de même qu'une prophylaxie anti-infectieuse (antibiothérapie large spectre, antiviraux, +/- antifongiques).

De par le risque de mortalité (infectieuse, maladie veino-occlusive...) et morbidité (stérilité secondaire au traitement myélo-ablatif), la décision de réaliser une greffe de moelle est discutée au cas par cas par les médecins spécialistes, en mettant en évidence les bénéfices et les risques pour le patient.

Les anomalies du développement pubertaire sont fréquentes et l'infertilité est quasi constante chez les patientes greffées avec la préparation standard. Chez le garçon, si le développement pubertaire est en général normal, le retentissement sur la spermatogénèse est encore mal évalué mais probable.

Devant ce risque de stérilité, une congélation d'ovaire ou conservation de tissu testiculaire est généralement réalisé

La greffe de moelle implique un prélèvement d'organe sur donneur vivant. Sur le plan législatif, ce don est soumis à la loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 qui exige le recueil du consentement au don par le président du Tribunal de Grande Instance pour les donneurs majeurs ainsi que l'accord du Comité d'experts indépendants pour les donneurs mineurs. (46)

## 7) Place de la thérapie génique

La thérapie génique qui consiste à utiliser des gènes normaux comme médicaments pour assurer un remplacement des gènes défectueux du malade est une voie de recherche importante. (47 ;48)

Un essai clinique de thérapie génique a été initié en France pour la drépanocytose et la bêta-thalassémie majeure, après démonstration de l'efficacité chez la souris et sécurisation des risques d'intégration du transgène et du vecteur lentiviral. (49)

L'Essai clinique intitulé : "Une étude ouverte de Phase 1/2 évaluant la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique des  $\beta$ -hémoglobinopathies (drépanocytose et  $\beta$ -thalassémie majeure) par transplantation de cellules souches CD34+ autologues transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral  $\beta$  A-T87Q-globine (LentiGlobin® BB305 Drug Product)" est développé par bluebird bio Inc aux Etats Unis et par bluebird bio France en France.

Dans cet essai clinique, initié en 2012, les patients ont reçu le LentiGlobin BB305 Drug Product une seule fois par perfusion par voie intraveineuse. Cette administration a été effectuée à l'Hôpital Necker Enfants-Malades à Paris, ou à l'Hôpital Henri-Mondor à Créteil.

Le produit thérapeutique (LentiGlobin BB305 Drug Product) est constitué des cellules hématopoïétiques autologues (provenant de chaque sujet), qui sont génétiquement modifiées ex-Vivo par transfert du vecteur LentiGlobin® BB305, qui introduit le gène de la  $\beta$ -globine normal modifié ponctuellement, puis réinjectées par voie intraveineuse au même sujet.

Les patients ont reçu un conditionnement pendant quelques jours avant cette autogreffe. Ce type de conditionnement est moins myélo-ablatif que celui utilisé pour les allogreffes.

Une fois transplantées chez le sujet par voie intraveineuse, ces cellules expriment le gène thérapeutique et produisent la protéine fonctionnelle correspondante afin d'inhiber la polymérisation de l'hémoglobine S dans le cas de la drépanocytose et de corriger l'anémie de la  $\beta$ -thalassémie majeure.

Le vecteur utilisé pour le transfert du gène thérapeutique n'est pas un virus actif, il contient de toutes petites portions du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de façon à rendre plus efficace son transfert dans les cellules souches du patient. Le gène thérapeutique est intégré de façon stable et n'est pas capable de répliquer ou de transférer à d'autres cellules ou organismes. Le gène thérapeutique n'est pas pathogène et ne contient aucune séquence virale infectieuse.

Les patients seront suivis régulièrement pendant 2 ans, puis de façon plus espacée pendant un total de 15 ans après l'administration de LentiGlobin BB305 Drug Product.

Parmi les patients inclus dans l'essai, 3 sont des  $\beta$  thalassémies majeures ( $\beta^0\beta^0$  ou E/ $\beta^0$ ) et 2 des 3 patients n'ont pas eu besoin de transfusion depuis l'injection du produit LentiGlobin® BB305 (suivi de 15mois) laissant espérer une place importante de la thérapie génique dans la prise en charge des futurs patients thalassémiques majeurs. (50)

## 8) Nouveaux médicaments à venir

De nouveaux médicaments sont en cours de développement essayant de contrecarrer les conséquences liées à la physiopathologie de la maladie

### a) Agonistes de l'hepcidine

Des médicaments agonistes de l'hepcidine (5) laissent espérer des résultats prometteurs.

La réactivation d'une activité hepcidine normale permettrait notamment de limiter l'augmentation de l'absorption digestive du fer observée chez les patients thalassémiques.

Des études menées sur des modèles de souris bêta-thalassémiques ont ainsi montré que l'apport d'hepcidine, diminue l'absorption digestive du fer. Une diminution de l'hémolyse extravasculaire et donc de la sévérité du syndrome bêta-thalassémique a également été observé. (51- 53)

#### b) Sotatercept

Le Sotatercept® (ACE-011) est une protéine de fusion qui constitue le premier représentant de la classe des récepteurs de l'activine de type IIA (ActRIIA).

Cette molécule, qui fonctionne en tant que « piège à ligands » pour le récepteur de l'activine, avait initialement été mise au point pour le traitement de l'ostéoporose mais, au cours des essais cliniques, les investigateurs se sont rendus compte d'une augmentation du taux d'hémoglobine chez des volontaires sains.

Le Sotatercept® a par conséquent été testé chez un modèle murin de TM où il a entraîné une réduction significative de l'érythropoïèse inefficace avec amélioration de l'anémie, diminution du volume de la rate et du niveau d'hémochromatose. (5)

Ces résultats très prometteurs ont déclenché la réalisation d'une étude clinique multicentrique de phase IIa dans laquelle les investigateurs ont testé l'efficacité et la non toxicité du Sotatercept administré en sous-cutané toutes les trois semaines aux doses de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg et 0,5 mg/kg chez des patients atteints de TM ou de TI.

Les résultats obtenus ont montré une amélioration de l'anémie dose-dépendante avec un profil de tolérance correct, ce qui justifiera l'évaluation complémentaire de la relation dose efficacité à une plus grande échelle.

#### c) Luspatercept

Le luspatercept, (54) est une autre protéine de fusion du récepteur de l'activine de type IIB, ligand de plusieurs membres de la superfamille des TGF impliqués dans le dernier stade de l'érythropoïèse.

Ce médicament en cours de phase 2 chez les patients porteurs de Bêta thalassémie, permettrait également d'améliorer l'érythropoïèse inefficace des patients.

## 9) Traitement des complications

A l'âge adulte, d'autres traitements peuvent être nécessaires (19) :

#### a) Traitement des complications cardiaques

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

-L'intensification de la chélation par l'administration de DFO par voie IV continue, en règle à la dose de 50 mg/kg/jour. C'est actuellement le traitement de référence de l'atteinte cardiaque.

L'ajout de la DFP est préconisé, car la supériorité de la bithérapie DFO + DFP par rapport à la monothérapie par DFO sur l'évolution des indices cardiaques (T2\* et FES) a été montrée chez des sujets. (19)

-Les traitements symptomatiques en fonction du type d'atteinte cardiaque : les vasodilatateurs ; inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II; diurétiques de l'anse et anti aldostérones ; digoxine ; bêtabloquants ;amiodarone ;anticoagulants, antiagrégants plaquettaires ; pose d'un défibrillateur implantable ; transplantation cardiaque. (19)

b) Traitement des complications hépatiques et biliaires

La prévention et le traitement des complications hépatiques comportent :

- L'intensification du traitement chélateur en cas de CFH élevée et de fibrose hépatique progressive.
- Le traitement des hépatites virales B, C et D. (Il est généralement indiqué de diminuer la surcharge en fer avant d'initier le traitement antiviral.)
- La recherche de comorbidités pouvant aggraver la fonction hépatique (surcharge pondérale, insulino-résistance, prise de médicaments hépatotoxiques).
- La vaccination contre l'hépatite B, faite dès le diagnostic de thalassémie. Celle contre l'hépatite A est aussi recommandée. (19)

c) Traitement des insuffisances hormonales

La chélation précoce bien conduite par DFO permet d'en diminuer la fréquence et de retarder l'apparition des complications endocriniennes. (19)

Chez les patients nés récemment, ayant bénéficié d'une chélation précoce par DFO, le retard pubertaire est plus rare, mais de nombreux patients développent un hypogonadisme secondaire. La chélation régulière par DFO ne permet pas le maintien au long cours d'une fonction gonadique normale. L'hypogonadisme est généralement considéré comme définitif. (19)

d) Le traitement des complications endocriniennes comporte :

En cas d'hypogonadisme, un traitement hormonal substitutif par stéroïdes sexuels. (19)

En cas de retard pubertaire le traitement hormonal à visée d'induction sera temporairement prescrit (pour une durée en règle de 6 mois) et selon l'effet de cette induction poursuivi ou non. (19)

En présence d'un déficit en hormone de croissance (GH) documenté, le traitement par GH est recommandé. Il permet d'accélérer la vitesse de croissance, mais n'améliore généralement pas la taille définitive. (19)

Les patients présentant un diabète sont habituellement traités par insuline et pris en charge par des équipes spécialisées.

Les patients présentant une intolérance au glucose (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l et/ou glycémie 2 heures après une charge orale en sucre entre 7,8 et 11 mmol/l) seront régulièrement surveillés et recevront des conseils diététiques.

Un renforcement de la chélation du fer par intensification du DFO ou surtout l'association DFO et DFP peut améliorer le métabolisme glucosé. (19)

Un traitement substitutif hormonal est institué en cas d'hypothyroïdie avérée et, à un stade plus précoce, l'intensification du traitement chélateur est susceptible de stabiliser ou d'améliorer les fonctions thyroïdiennes. (19)

Un traitement substitutif par vitamine D et calcium est indiqué en cas d'hypoparathyroïdie. (19)

e) Le traitement de l'ostéoporose

Il repose sur des mesures générales préventives :

- Assurer un traitement transfusionnel optimal pour les patients atteints de TM afin de réduire l'érythroïèse thalassémique.
- Surveiller la toxicité osseuse potentielle du DFO et respecter les posologies préconisées chez le jeune enfant
- Évaluer régulièrement le bilan phosphocalcique, corriger une éventuelle carence en calcium et/ou en vitamine D par des mesures diététiques ou une supplémentation médicamenteuse



- Suivre le développement pubertaire et l'apparition d'un hypogonadisme secondaire sur des données cliniques et hormonales biologiques afin de traiter précocement l'hypogonadisme. (19)

Les bisphosphonates sont recommandés chez l'adulte thalassémique présentant une ostéoporose, plusieurs études ayant montré qu'ils permettaient chez les patients thalassémiques une amélioration de la densité osseuse et une diminution des douleurs. (19)

#### f) Complications thromboemboliques

Un traitement préventif par aspirine à faible dose est proposé en cas de thrombocytose marquée persistante après splénectomie ainsi qu'un traitement préventif anticoagulant pour les situations à risque. (19)

### F) Suivi

Il est pluridisciplinaire tant pour le diagnostic qu'après car permet le dépistage et le traitement des complications de la maladie.

Lors des transfusions le médecin vérifie le poids, la taille, la croissance staturo-pondérale ; si le patient a une bonne scolarité et ou activité professionnelle et activités sportives, la présence ou l'absence d'ictère, la taille de la rate, du foie, le retentissement de l'anémie, il fait une auscultation pulmonaire et cardiaque, un examen ORL, vérifie le développement pubertaire, s'il y a apparition d'effets indésirables des chélateurs, et discute des difficultés rencontrées par le patient et ses parents. Une mise à jour du registre national est effectuée de façon annuelle par un envoi au Centre de référence des données cliniques et biologiques pour chaque patient (Annexe n°1 et 2)

D'après les recommandations de l'HAS (19) une consultation annuelle est à prévoir chez :

-le cardiologue.

-l'ophtalmologiste pour surveiller la rétine et le cristallin et pour rechercher une cataracte.

-l'endocrinologue pour un dépistage et une prise en charge des complications endocriniennes :

La croissance staturo-pondérale doit être évaluée tous les 6 mois et jusqu'à ce que la taille définitive adulte soit atteinte. Tout retard de croissance staturale justifie des explorations complémentaires (mesure de l'âge osseux, bilan thyroïdien, recherche d'une intolérance au gluten, d'une tubulopathie ou d'une insuffisance rénale, dosage d'IGF1 et recherche d'un déficit en GH).

La recherche d'une intolérance au glucose, (glycémie à jeun et glycosurie et tests d'hyperglycémie provoquée *per os*),

L'évaluation des fonctions thyroïdiennes et de la fonction parathyroïdienne est évaluée tous les 3 à 6 mois par un dosage des hormones thyroïdiennes, de la calcémie et de la phosphorémie.

-l'ORL pour une surveillance de l'audiométrie.

-l'hépatogastroentérologue pour suivre la surcharge en fer et le risque viral (Le bilan hépatique + IRM (tous les 2 ans) + Fibroscan). Une échographie biliaire peut être proposée.

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

- un soutien psychologique est souhaitable car il y a plusieurs moments où les parents et/ou les enfants peuvent ressentir le besoin d'être soutenus. Cela concerne à la fois l'annonce du diagnostic où il y a la culpabilité d'avoir transmis la maladie mais aussi tout au long des étapes du suivi

Il est remis aux patients une carte de soins et d'urgence (voir annexe n° 3) et une carte d'information et conseils (voir annexe n° 4) afin qu'ils puissent mieux comprendre la maladie.

### Règles hygiéno-diététiques

Elles sont très importantes. (19) Il faut favoriser un exercice physique régulier, une exposition solaire adéquate, une alimentation équilibrée riche en calcium, folates, vitamine E et C et qui évite les aliments très riches en fer.

Il existe deux types de fer :

- le fer héminique d'origine animale (dans les volailles, viandes/abats/foie, poissons, crustacés, produits laitiers) qui est absorbé plus facilement par l'organisme (de 10 à 30 %)
- et le fer non héminique d'origine végétale (dans les fruits, légumes, céréales, fruits et légumes secs) qui est moins bien absorbé par l'organisme : entre 1 et 5 % seulement.

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

Il est vivement recommandé d'éviter le tabac.

### Éducation thérapeutique

Outre l'évaluation régulière de l'observance médicamenteuse, elle inclut (19) :

-La connaissance de la maladie, de ses complications chroniques et aiguës

Il est important que le patient connaisse les signes d'alerte. Par exemple une fièvre chez une personne splénectomisée ou sous traitement par défériprone peut traduire une infection grave, des douleurs abdominales brutales, un malaise, des palpitations, ou des essoufflements plus fréquents que d'habitude nécessitent en général d'aller aux urgences

-L'apprentissage des traitements médicamenteux, notamment les règles d'administration des médicaments administrés par voie orale, savoir qu'il existe des auto-perfusions pour l'administration SC de la DFO, si le patient le souhaite.

-mise en place des règles simples de prévention des infections, savoir désinfecter une plaie immédiatement, éviter les aliments à hygiène douteuse, avoir une bonne hygiène corporelle, avoir une bonne santé bucco-dentaire.

### Les conséquences de la maladie sur la vie du patient et de sa famille :

L'impact de la maladie sur la vie dépend de sa sévérité (19).

Les transfusions régulières sont contraignantes, et le traitement chélateur peut être très lourd quand il faut faire une perfusion pendant plusieurs heures chaque jour.

Il faut donc mettre en place une très bonne organisation pour que ces étapes obligatoires soient comprises ou acceptées par les enfants ou adolescents.

Heureusement, les traitements chélateurs actifs par voie orale sont beaucoup moins contraignants.

De manière générale, les enfants thalassémiques ont une scolarisation et une pratique d'activités sportives normales. Si la scolarisation n'est pas possible, on va mettre en place un suivi scolaire à domicile ou à l'hôpital.

Les adultes, vont exercer une activité professionnelle, aménagée ou non selon leur fatigabilité et la survenue d'éventuelles complications chroniques pouvant altérer la qualité de vie

## G) Centre de référence et les associations de malades

### 1) Centre de référence

Les 2 centres de référence des thalassémies se situent à :

-Marseille sous l'égide du Dr Isabelle Thuret -Service d'Hématologie Pédiatrique Hôpital d'Enfant de la Timone

-Lyon : Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (Pr Yves Bertrand Médecin) et Service de médecine interne Hôpital Edouard Herriot (Dr Arnaud Hot)

### 2) Associations de malades

Il existe plusieurs associations de malade notamment la Fédération des associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques ( FMDT SOS Globi)



Et l'association France Thalassémie

---



## H) La bêta-thalassémie et l'officine

Le pharmacien d'officine de ville va principalement se retrouver face à des ordonnances pour traiter les complications dues à la maladie ou au traitement chélateur

Il peut s'agir également d'un renouvellement du traitement chélateur après une prescription initiale hospitalière

Le pharmacien pourra donner des conseils face aux complications infectieuses, et indiquer quand il y a lieu de consulter les urgences.

Le pharmacien d'officine aura un rôle important dans l'explication des complications liées aux traitements en insistant sur l'importance d'une bonne observance ;

## II. Analyse descriptive de quatre patients bêta-thalassémiques majeurs

Les syndromes thalassémiques majeurs se caractérisent principalement par des besoins transfusionnels importants et une hémochromatose secondaire avec les contraintes d'un traitement chélateur au long court pour tenter d'éviter les complications de cette surcharge martiale.

L'allogreffe de moelle osseuse représente une possibilité thérapeutique lorsqu'il existe dans la fratrie un donneur HLA compatible. Il s'agit néanmoins d'un traitement lourd avec des risques de morbidité et mortalité non négligeables.

Ce travail a pour but de vérifier et d'illustrer les avantages et inconvénients d'une telle thérapeutique en se basant sur les patients bêta thalassémiques majeurs suivis au CHU de Bordeaux et dont le dépistage néonatal a permis une prise en charge précoce.

Seize patients sont ou ont été suivis au CHU de Bordeaux pour une  $\beta$  thalassémies majeures ou intermédiaires. Parmi ces 16 patients, 6 correspondent à des thalassémies intermédiaires et 10 ont un tableau clinique de  $\beta$  thalassémie majeure. Parmi ces 10 thalassémies majeures, seulement 5 sont nés après 2000 et ont été diagnostiqués au cours d'un dépistage néonatal. Parmi ces 5 patients, un enfant est né en septembre 2013. Aussi nous avons choisi de ne prendre en considération que les 4 patients nés entre 2001 et 2006 afin d'avoir un suivi clinico-biologique suffisant.

Deux de ces 4 enfants ont pu bénéficier d'une greffe de moelle osseuse intra familiale. Les deux autres enfants n'ayant pas de donneur compatible dans leur fratrie, n'ont pu avoir de greffe.

La prise en charge initiale et évolution des paramètres cliniques et biologiques de ces 4 patients sont décrites pour chacun des patients greffés et non greffés.

### A) Présentation des 4 patients à la 1<sup>ère</sup> consultation

#### 1) Dépistage néonatal

Les 4 patients présentés ici ont tous eu un dépistage néonatal à la naissance au 3<sup>ème</sup> jour en même temps que les autres dépistages systématiques.

Nous avons retrouvé ce résultat pour seulement 3 des 4 patients. Le 4<sup>ème</sup> patient ayant eu son dépistage hors Aquitaine.

Pour les patients n°1 et 2 aucune trace d'hémoglobine A n'a été retrouvé par les 2 techniques utilisées à savoir l'isoélectrofocalisation et l'HPLC (annexes 5 et 6) alors que de l'hémoglobine A est observée pour le patient n°3 mais à un taux anormalement bas (annexe 7). Ce taux anormalement bas a conduit à un contrôle à J98 confirmant la suspicion de thalassémie majeure (annexe 8).

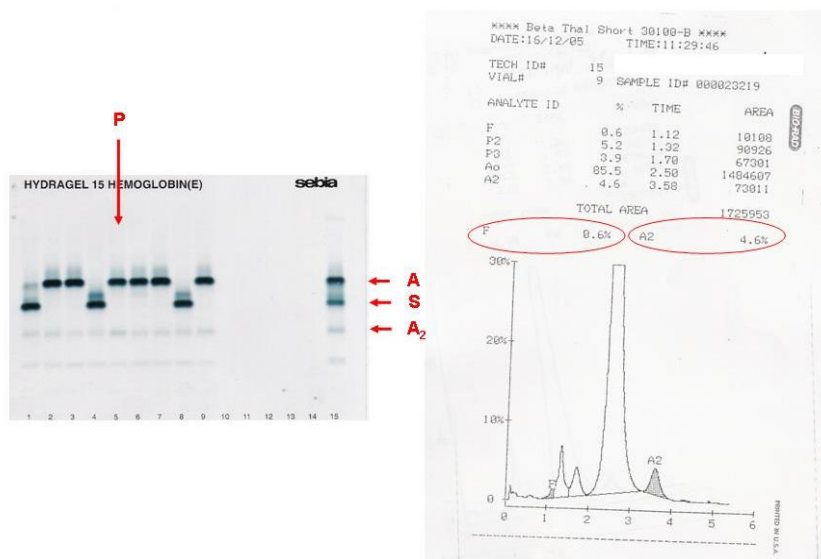
## 2) Histoire familiale

### a) Patients greffés

Patient 1 TM : Il s'agit d'une petite fille née le 10-02-2006.

Ses parents sont d'origine Algérienne et sont consanguins. Il s'agit de leur 2ème enfant.

Les deux parents présentent une microcytose sans carence en fer (cf tableau 3) avec à l'électrophorèse de l'hémoglobine la mise en évidence d'un trait thalassémique (figure 12)



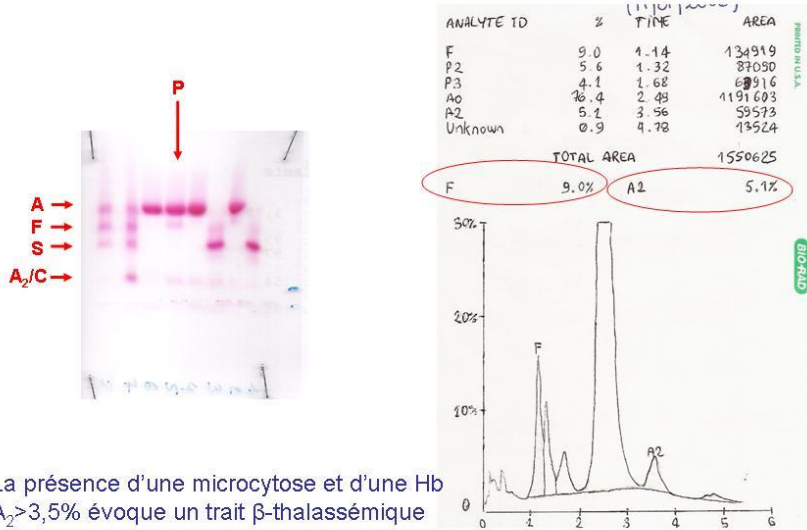
La présence d'une microcytose et d'une Hb A2 > 3,5% évoque un trait  $\beta$ -thalassémique mineur (même profil chez le père Hb A2: 5,3%)

Figure 12: Profil électrophorétique et chromatogramme de la mère (P) du patient n°1

Son grand frère né le 12-05-04 présente lui aussi sur le bilan fait à l'âge de 4 mois une microcytose (VGM : 56,4 fL) sans carence martiale. L'électrophorèse retrouve une Hb A2 > 3.5% (figure 13)

Son grand frère est HLA phéno-identique HLA : A1/A3 ; B7/\_ ; DR15(2)/DR10 ; DQ5(1)DQ6(1)

YT frère de MT patient n°1



La présence d'une microcytose et d'une Hb A<sub>2</sub> > 3,5% évoque un trait  $\beta$ -thalassémique mineur. La présence d'hémoglobine foetale est normale pour un enfant de 4 mois.

Figure 13: Profil électrophorétique et chromatogramme du frère (P) du patient n°1

Patient 2 IW : Il s'agit d'un garçon né le 23-12-2001 avec une légère prématurité (35SA) et une détresse respiratoire néonatale transitoire.

Les parents sont également d'origine algérienne et consanguins. Il s'agit de leur 2ème enfant. Sa mère et son père présentent une microcytose sans carence martiale (cf tableau 3) avec un trait  $\beta$  thalassémique confirmé à l'électrophorèse de l'hémoglobine. (Figures 14)

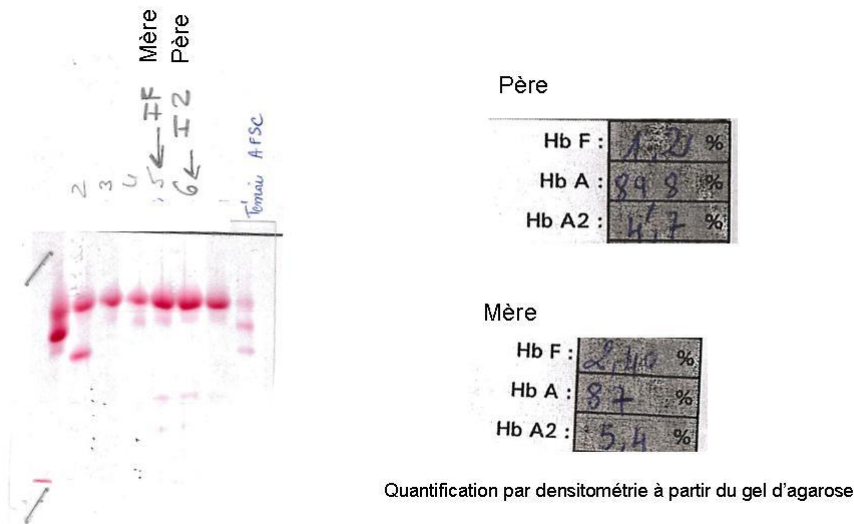


Figure 14: Profil électrophorétique sur gel d'agarose des parents du patient n°2 réalisé en 2002 au CHU de Bordeaux

Le patient n° 2 a un grand frère né le 17-09-98 et aura un petit frère le 21-01-2006.

Seul son grand frère qui n'est pas malade, et qui n'a pas non plus de trait  $\beta$  thalassémique est HLA compatible : A1/\_ ; B27/B41 ; Cw/Cw ; DR 4/DR10 ; DQ 3/DQ5.

On retrouve pour son grand frère sur la NFS un VGM à 80,4 fl et à l'électrophorèse de l'hémoglobine une hémoglobine A2 à 1,5% (figure 15).

Une cousine germaine a également une bêta thalassémie majeure.

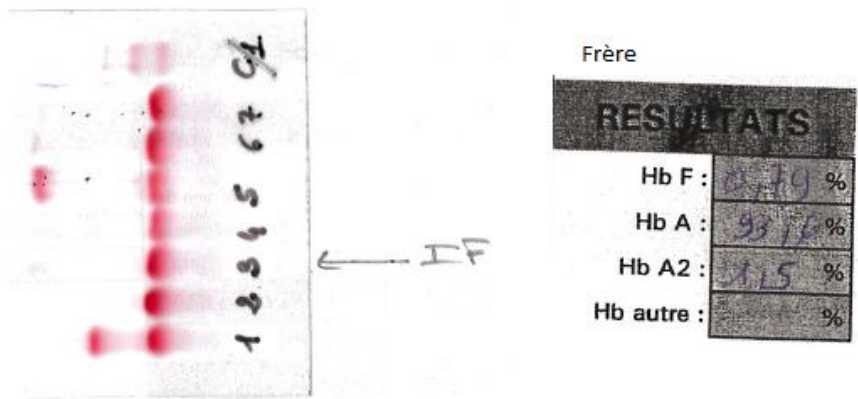


Figure 15: Profil électrophorétique sur gel d'agarose du grand frère du patient n°2 réalisé en 2002 au CHU de Bordeaux

#### b) Patients non greffés

Le patient n° 3 MA est un garçon né le 10-06-2005. Il s'agit d'un 1<sup>er</sup> enfant qui reste unique.

Ses parents d'origine marocaine, cousins germains et sont tous les 2 porteurs d'une  $\beta$ thalassémie mineure (figure 16).

A la NFS on retrouve une microcytose pour chacun d'eux (cf tableau 3).

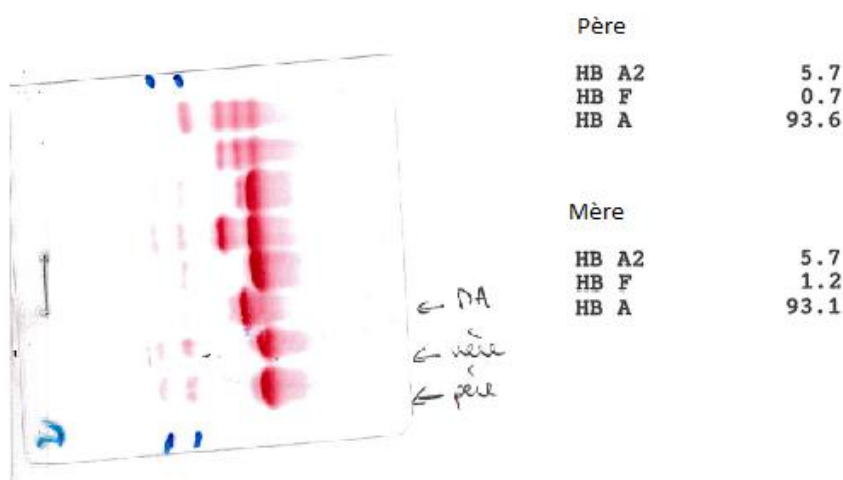


Figure 16: Profil électrophorétique sur gel d'agarose des parents du patient n°3 réalisé en 2006 au CHU de Bordeaux



Le patient 4 SA est une fille née le 27-08-2001. Il s'agit également d'un 1<sup>er</sup> enfant qui aura un petit frère né le 19-05-2005 non compatible pour la greffe.

Ses parents sont originaires du Cambodge.

Non consanguins, ils sont tous les deux hétérozygotes (trait  $\beta$ thalassémique) (figure 17) et présentent une microcytose à la NFS sans carence martiale documentée pour la mère (cf tableau 3).

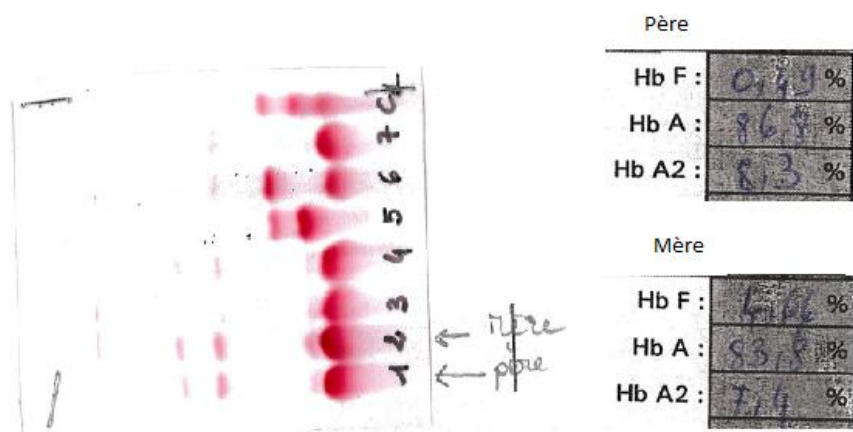


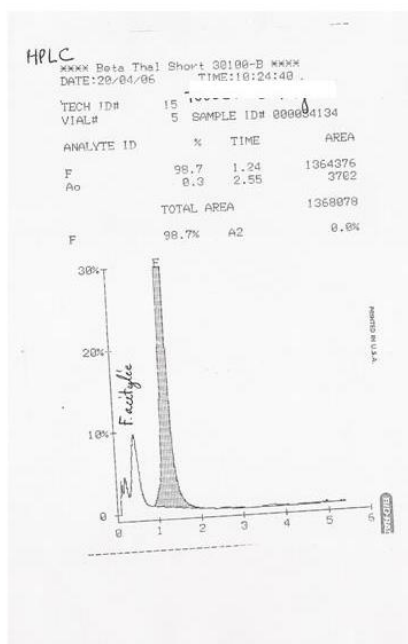
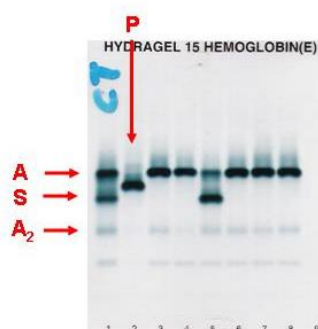
Figure 17: Profil électrophorétique sur gel d'agarose des parents du patient n°4 réalisé en 2002 au CHU de Bordeaux

### 3) Paramètres clinico-biologiques

#### a) Patients greffés

Le patient 1 TM est vu pour la 1<sup>ere</sup> fois en consultation à l'âge de 2 mois. Une électrophorèse et un chromatogramme de l'hémoglobine sont réalisés. (Figure 18)

MT patient n°1



Absence d'hémoglobine A et A2

Présence d'hémoglobine foetale représentant la totalité de l'Hb totale

Bêta-thalassémique 0 majeure probable

Figure 18: Profil électrophorétique et chromatogramme du patient 1 TM

Une anémie profonde est déjà présente (Hb : 6,5 g/dl) arégénérative (réticulocytes :94,3G/l). L'anémie est fortement microcytaire (VGM=80fL) (cf tableau 3)

La ferritine est déjà discrètement élevée à 259 µg/l pour une normale entre 36 et 198µg/l.

Le fer sérique est normal (22µmol/l (N :10-25)

Le coefficient de saturation de la transferrine est de 0,39 (N : 0,26-0,49)

L'anémie est bien tolérée, l'enfant est en bon état général mis à part quelques difficultés aux tétées mais il n'y a pas de retard staturo-pondéral.

Le séquençage du gène Bêta globine a mis en évidence une délétion de 2 nucléotides (AA) au niveau du codon 8 qui fait perdre le cadre de lecture et amène un stop au codon 21" variant c.25\_26delAA (nomenclature HGVD). Le génotypage des parents consanguins n'a pas été fait mais on peut penser qu'elle est homozygote pour cette mutation.

Le patient 2 IW est quant à lui vu en consultation à partir de l'âge de 1 mois pour son hémoglobinopathie. Il est alors en parfait état général. Une électrophorèse et un chromatogramme de l'hémoglobine sont réalisés lors de cette 1ere consultation. (Figure 19)

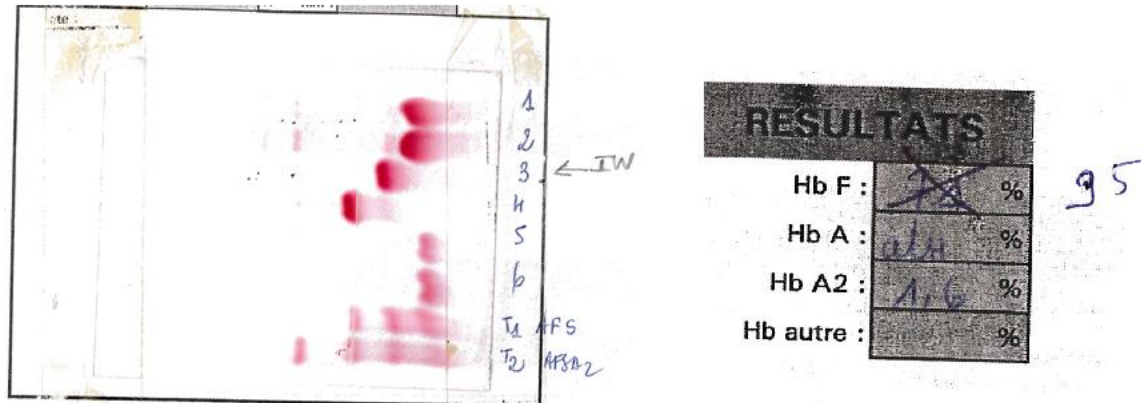


Figure 19: Profil électrophorétique et chromatogramme du patient 2 IW

L'anémie absente à la naissance (19g/dl) est toujours absente avec un taux d'hémoglobine à 11.9g/dl. Seule une microcytose est présente (cf tableau 3)

Nous n'avons pas retrouvé de résultats de séquençage du gène Bêta globine à Bordeaux.

b) Patients non greffés

Le patient 3 MA est vu pour la 1ere fois en consultation à l'âge de 7 mois car présente une splénomégalie et une grande fatigue.

Un chromatogramme de l'hémoglobine est réalisé. (Figure 20)

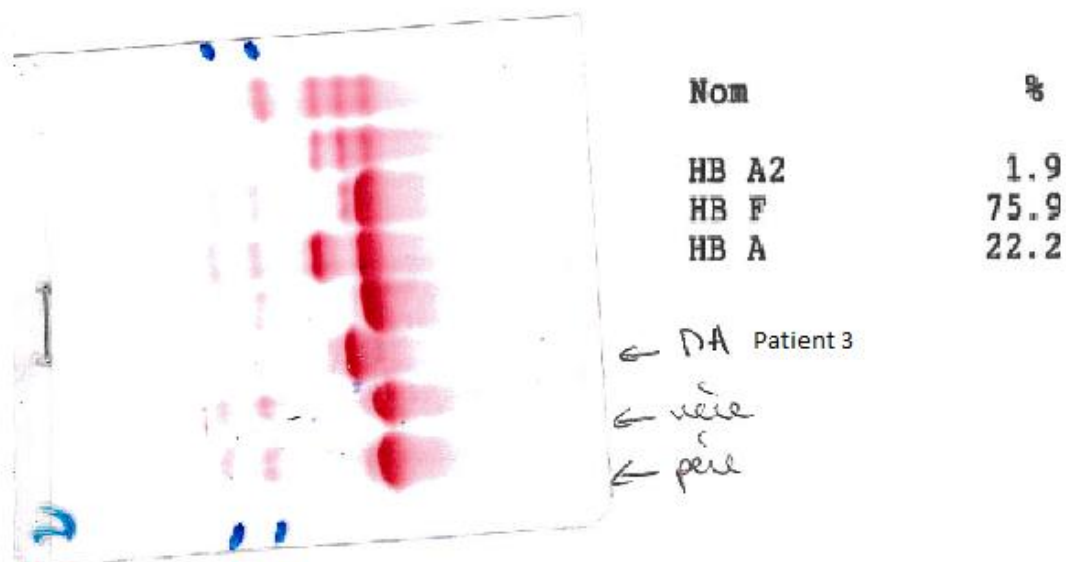


Figure 20: Profil électrophorétique sur gel d'agarose du patient 3

Une anémie est déjà présente (Hb : 7,7 g/dl) régénérative (réticulocytes à 163G/l). L'anémie est microcytaire (VGM=73fL) (cf tableau 3)

La ferritine est élevée à 310µg/l de même que le fer sérique mesuré à 39µmol/l (N :10-25)

Nous n'avons pas retrouvé de résultats de séquençage du gène Bêta globine à Bordeaux.

Malgré le dépistage néonatal le Patient 4 SA ne sera vu en urgence au CHU de bordeaux qu'à l'âge de 12 mois, il présente alors une altération de l'état général avec une splénomégalie de quatre travers de doigts et une cassure de la courbe pondérale.

Une électrophorèse et chromatogramme de l'hémoglobine sont réalisés lors de cette 1ere consultation. (Figure 21)

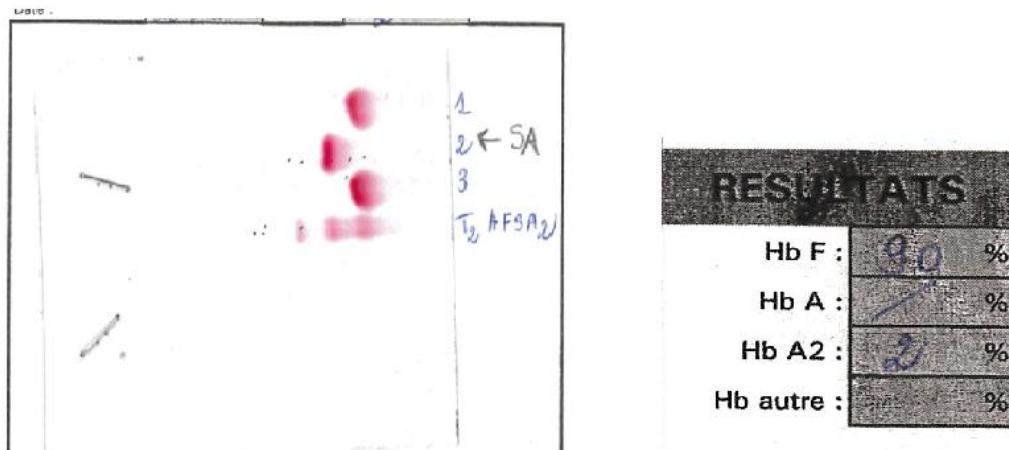


Figure 21:Profil électrophorétique sur gel d'agarose du patient 4 SA

L'anémie est profonde avec hb à 6,1 g/dl, régénérative (réticulocytes :188 G/l), fortement microcytaire (VGM=65,3fL) (cf tableau 3)

La ferritine est déjà discrètement élevée à 256µg/l avec un fer sérique également élevé à 31µmol/l (N :10-25), de même que le coefficient de saturation de la transferrine (0,89 ; N : 0,26-0,49)

Nous n'avons pas retrouvé de résultats de séquençage du gène Bêta globine à Bordeaux.

Tableau 3: paramètres biologiques des patients à la 1<sup>ère</sup> consultation ainsi que ceux de leurs parents respectifs  
 ND : non déterminé

Paramètres		Patients greffés		Patients non greffés	
		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Patient : 1 <sup>ère</sup> consul- tation	âge	2mois	1mois	7mois	12mois
	Hb g/dl	6,5 (N : 11 à 15)	11,9 (N : 13 à 18)	7,7 (N : 10-13)	6,1 (N : 11-15)
	VGM fL	80 (N:85-95)	89,9 (N:93-103)	73 (N:73-79)	65,3 (N:73-79)
	Réticulocytes/mm <sup>3</sup>	94300	29100	163000	188000
	Bilirubine totale (N : 0-18µmol/l)	18	nd	19	41
	Ferritine	259 (N:36-198)	nd	310 (N :12-66)	256 (N:15-150)
Mère	Hb g/dL (N :12-15g/dl)	8,7	11,2	10,6	10,9
	VGM fl (N :80-100 fl)	65,3	62,3	63,6	62,9
	Ferritine (N :15-150µg/l)	nd	88	nd	162
	%A2	4,6	5,4	4,8	7,4
père	Hb g/dL (N :13-16g/dl)	11,6	13	13,6	13,1
	VGM fL (N : 80-100fl)	55	58,5	65,8	62
	Ferritine µg/l (N : 25-300 µg/l)	nd	161	nd	nd
	%A2	5,3	4,7	5,6	8,3

## B) Evolution des paramètres biologiques et cliniques du début de la prise en charge jusqu'à la greffe ou âge de 5ans pour les patients non greffés

Afin d'essayer d'évaluer le bénéfice de l'allogreffe nous avons choisi de façon arbitraire de diviser le suivi des patients en 2 parties avant et après greffe. De même afin d'essayer de comparer le devenir des enfants greffés à celui des enfants non greffés nous avons là encore de façon arbitraire pris l'âge de la greffe la plus tardive pour diviser le suivi des patients non greffés en 2.

### a) Patients greffés

La patiente 1 TM nécessite des transfusions itératives de culots globulaires toutes les 3 à 4 semaines depuis l'âge de 2 mois.

Elle a reçu 30 culots globulaires entre l'âge de 2 mois et 2 ans ½ (âge de la greffe) afin de maintenir un taux d'hémoglobine aux alentours de 10g/dl.

Avant chaque transfusion l'hb se situe habituellement entre 7et 8g /dl (figure 22a)

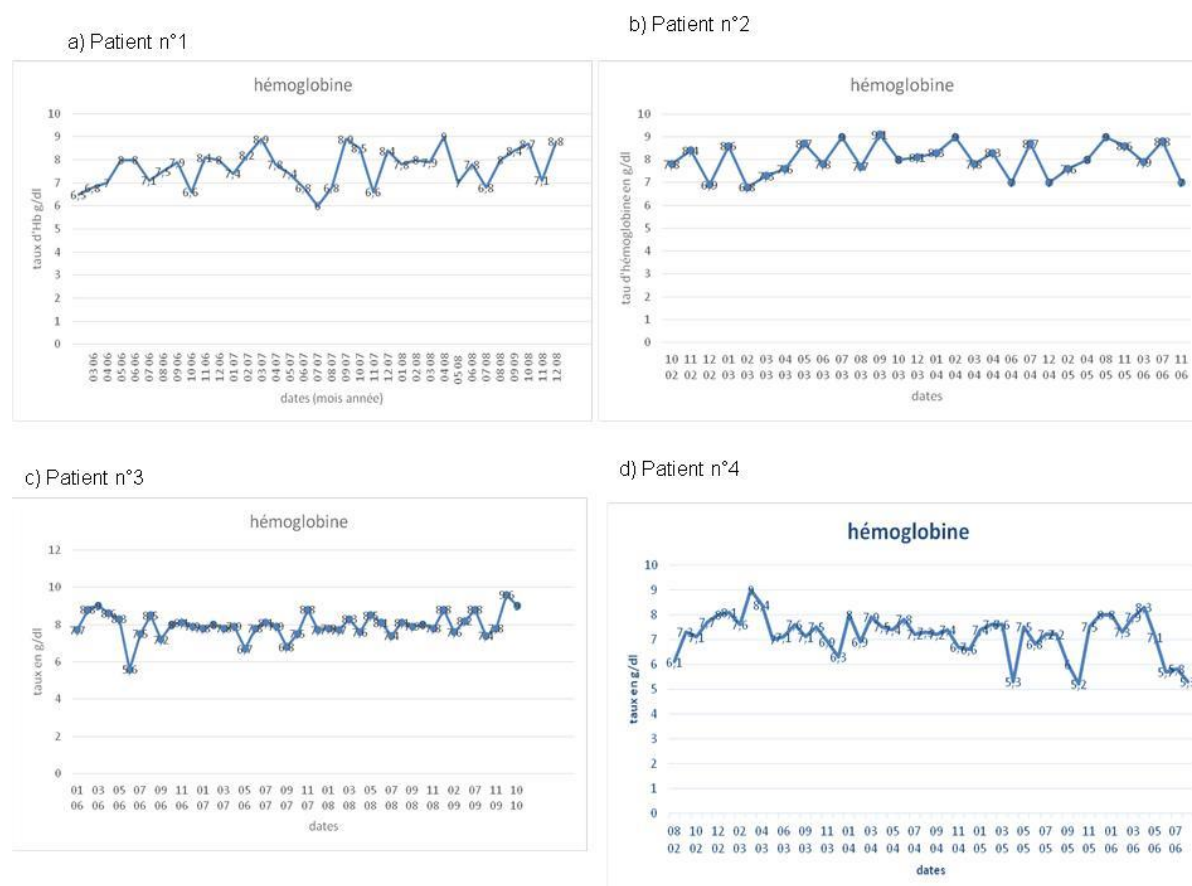


Figure 22: Cinétique de l'hémoglobine avant greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients

En parallèle, une surveillance étroite du taux de ferritine est réalisée avec une introduction du traitement chélateur du fer à base de Desferal® vers l'âge de 7 mois (septembre 2006), son taux de ferritine est alors de 554 µg/l.

Malgré le traitement ses taux de ferritine augmentent rapidement du fait des transfusions tous les mois (figure 23a)

A 2ans, on débute alors l'exjade® car les ferritinémies sont trop élevées. On arrêtera le chélateur un mois avant la greffe.

À 2ans et demi, avant la greffe, une surcharge en fer hépatique modérée est mesurée par IRM, le fer hépatique est à 150 µmol/g (N< à 40 µmol/g).

Sont également réalisés un fibrotest (0,28 (N<0,3) et un Fibroscan à la recherche d'une fibrose hépatique. Cette dernière n'est pas retrouvée. (Score de 2.9).

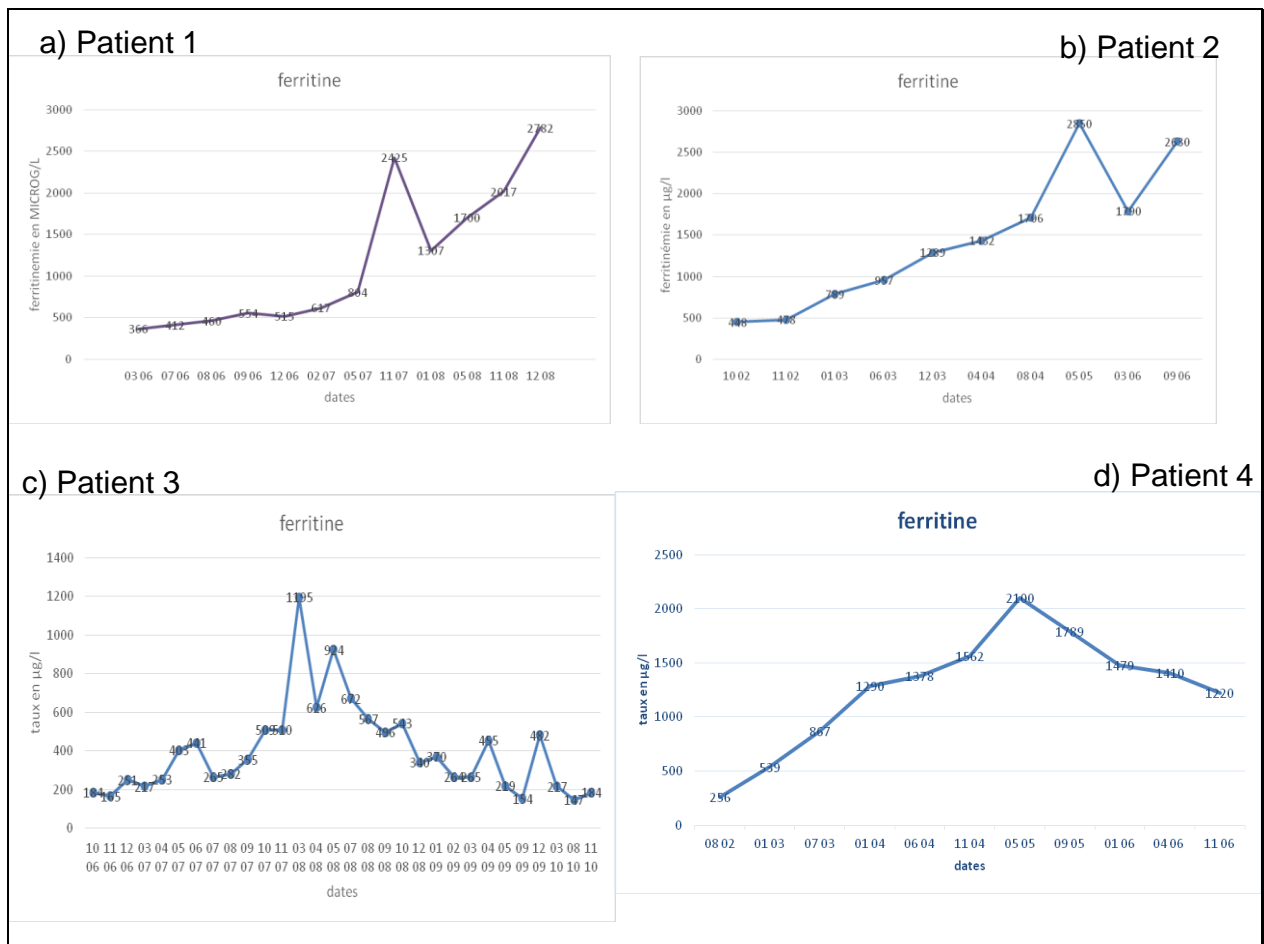


Figure 23: Cinétique de la ferritine avant la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients

La bilirubine totale reste <26  $\mu\text{mol/l}$ . (figure 24a) et les réticulocytes sont le plus souvent <120G/l figure 25a)

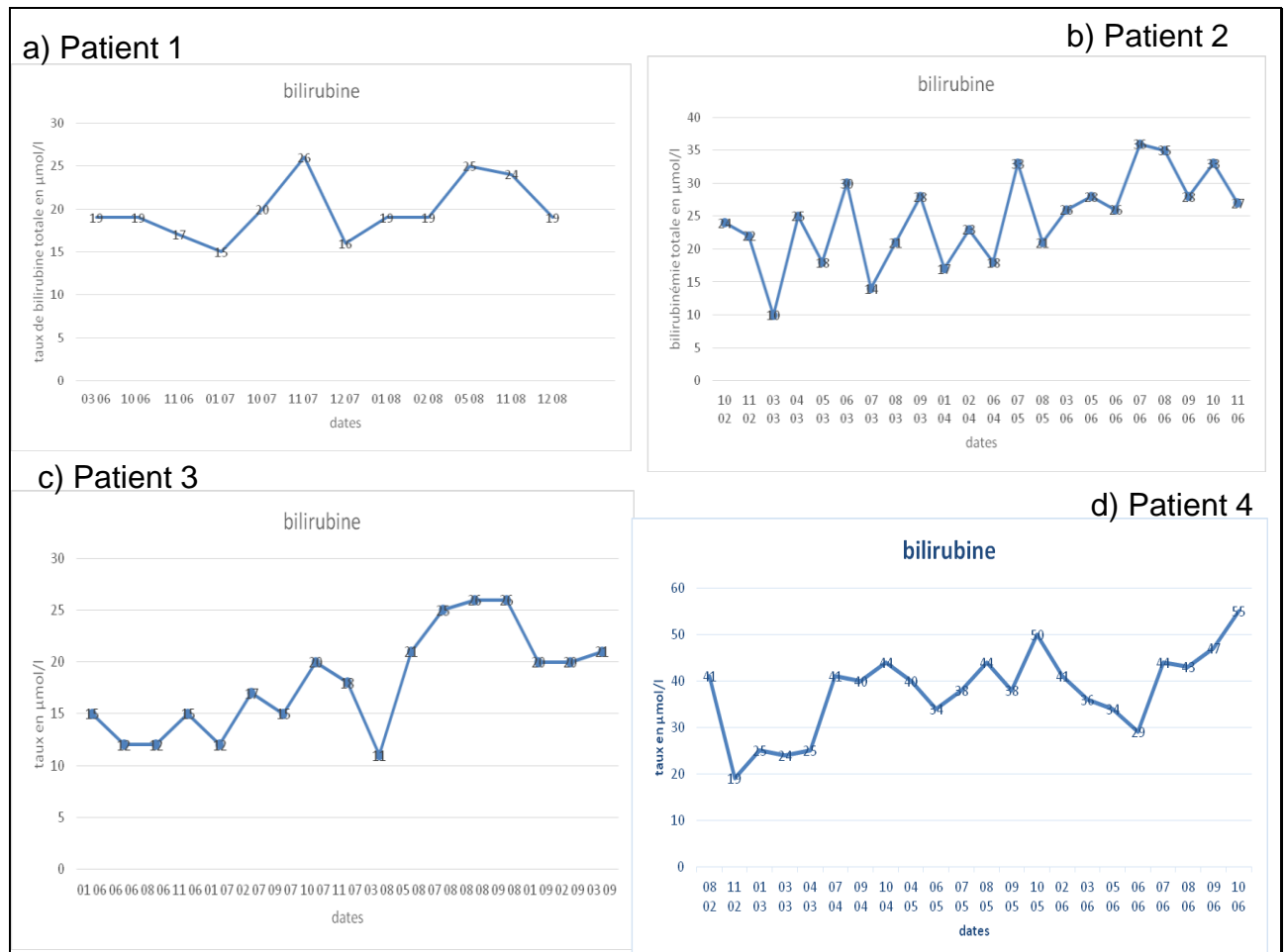


Figure 24: Cinétique de la bilirubine avant la greffe ou à l'âge de 5 ans pour chacun des 4 patients



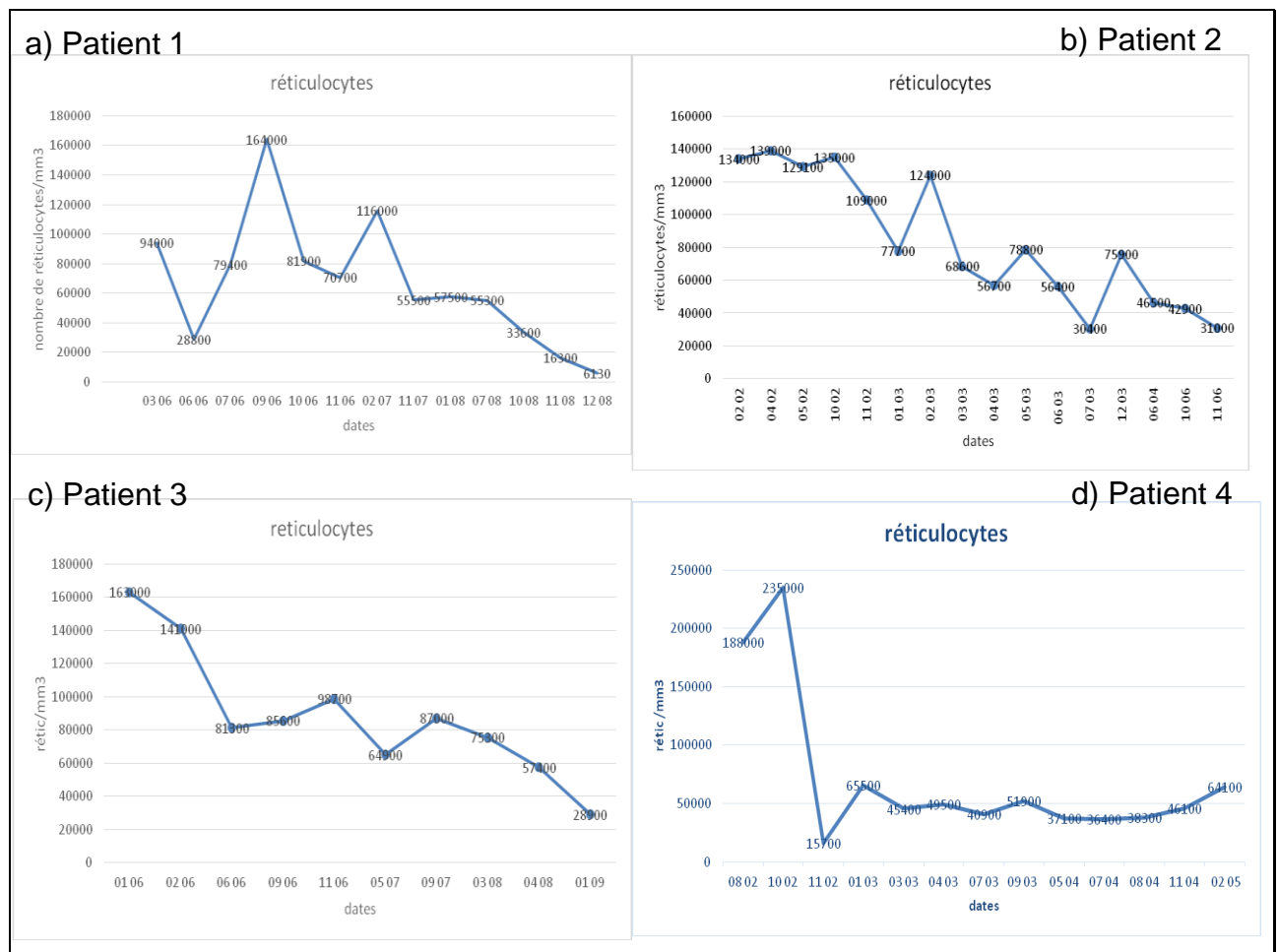


Figure 25: Cinétique des réticulocytes avant la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients

On note une courbe de croissance normale (cf annexe 9)

Parmi les autres complications de la maladie on retrouve :

- des infections ORL à répétition : elle est régulièrement malade (bronchiolite à Virus Respiratoire syncytial (VRS), bronchites répétitives, asthme, toux, angines traités par antibiothérapie).

Elle présente également des complications des traitements transfusionnel et chélateur :

- assez rapidement il y a un appauvrissement du capital veineux périphérique qui nécessite 3 à 4 essais de perfusion à chaque transfusion, ce qui entraîne la mise en place d'une chambre implantable à 1an et demi (novembre 2007)

- Le cathéter de la chambre implantable se désolidarise au bout de quelques mois ce qui entraîne des douleurs et fuite de desferal® dans les tissus. La patiente est alors hospitalisée pour retirer cette extrémité libre du cathéter et mettre une nouvelle chambre implantable. Mais il y a une complication, elle fait un hémothorax, imposant la pose d'un drain et une thoracotomie à droite (20/01/2008).

- Parmi les effets secondaires du traitement chélateur, on observe des vomissements, des aphtes et une cytolyse hépatique, ce qui entraîne une observation du traitement difficile durant plusieurs mois.

Elle s'alimente cependant convenablement et ne perd pas de poids.

Elle tolère bien l'anémie, il n'y a pas de syndrome anémique majeur.

Le patient 2 IW est quant à lui revu à 4 mois, son hémoglobine est toujours satisfaisante à 10g/dl. Il ne reçoit sa 1<sup>ere</sup> transfusion qu'à l'âge de 10 mois suite à une déglobulisation, concomitante d'un contexte infectieux, puis il a des transfusions de culots globulaires toutes les 3 semaines avec une hémoglobine entre 7 et 9g/dl avant chaque TF. Il existe un retentissement fonctionnel de l'anémie (fatigue, pâleur, subictère) (figure 22b)

Entre 10mois et 5ans, il reçoit 40 culots globulaires afin de maintenir un taux d'Hb > 10g/dl.

Du fait des transfusions régulières, les taux de ferritine augmentent chaque mois. Une chélation par desferal® 500mg par voie IV est débutée à l'âge de 1 an et 10mois (sept 2003) de façon concomitante aux transfusions de CGR (150 -180ml) devant un taux de ferritine >1000 (1766µg/l le 26-08-2003)

Sa ferritine continue d'augmenter malgré une bonne observance du traitement chélateur. Aussi du desféral® sous cutané nocturne à domicile à raison de 5 séances par semaine est ajouté à partir de mai 2005 permettant de faire redescendre au moins transitoirement sa ferritine (figure 23b)

L'IRM hépatique à 4ans ½ (juin 2006) montre une surcharge ferrique à 150 µmol/g.

La ponction biopsie hépatique réalisée avant la greffe (novembre 2006) montre une surcharge en fer modérée mixte hépatocytaire et mésenchymateuse, associée à une fibrose porte.

La bilirubine est peu élevée. (Figure 24b). Alors que l'anémie est plutôt régénérative au début les réticulocytes deviennent <120G/l au cours du temps (figure 25b)

Parmi les autres complications de la maladie on observe :

-des épisodes d'infections ORL (rhinites, toux, bronchites, rhinopharyngite et dysphagie) de sorte qu'une amygdalectomie et une adénoïdectomie sont réalisées à l'âge de 2ans et demi.

Une hépatomégalie de 2cm sous costale est stable alors que la splénomégalie est fluctuante.

Le développement staturo pondéral est sub normal depuis les transfusions, une stagnation pondérale à -2DS, transitoire, a été observée à vers l'âge de 12 mois, réobservé vers l'âge de 3 ans sans retard d'âge osseux et stable depuis à -2DS (cf annexe 10)

Le traitement chélateur est bien supporté. On observe en revanche un appauvrissement du capital veineux périphérique qui nécessite 3 à 4 essais de perfusion à chaque transfusion, et qui entraîne la mise en place d'une chambre implantable à 2 ans et demi (10 juin 2004) en même temps qu'est réalisée l'amygdalectomie et l'adénoïdectomie

A l'âge de 4ans et demi, on procède au changement de la chambre implantable car elle ne reflue pas et on pose un cathéter simple voie. Apparait alors une complication de l'ablation de la chambre avec une plaie post opératoire de 2cm qui a été fibrineuse pendant une semaine puis apparition d'un bourgeon charnu et d'une infection de la plaie à staphylocoque coagulase -.

Afin de supprimer au maximum l'érythropoïèse inefficace thalassémique, une augmentation du rythme des transfusions (tous les 15j) est réalisée afin de maintenir une hémoglobine >10,5g/dl dans les mois précédents la greffe qui sera réalisée en décembre 2008 à l'âge de 5 ans

b) Non greffés

Le Patient 3 MA débute ses transfusions au bout de 7 mois de vie devant une anémie profonde. Ses taux d'hémoglobine sont généralement inférieurs à 8,5g/dl avant les transfusions. (Figure 22c)

Entre 7 mois et l'âge de 5 ans, il reçoit 51 culots globulaires afin de maintenir un taux d'hémoglobine aux alentours de 10g/dl.

Il montre une pâleur cutanéomuqueuse avant chaque transfusion. Devant la fatigue progressive à la fin des cycles de 4 semaines, on augmente régulièrement le volume des transfusions.

Vers l'âge de 2ans et demi, une forte hémochromatose secondaire apparaît ; en effet, la ferritinémie a augmenté au fur et à mesure des transfusions pour arriver à des valeurs proches de 1000 µg/l à l'âge de 3 ans (figure 23c). En juin 2008, c'est le début de la chélation par exjade® à 500mg par jour (la ferritine étant à 925 µg/l).

A 5 ans, sa ferritine est à 141,3µg/l ce qui montre que la chélation est bien conduite. L'IRM hépatique montre en revanche une surcharge en fer hépatique à 250 µmol/g

Les taux de bilirubine restent peu élevés (figure 24c) Et l'anémie initialement régénérative devient arégénérative dès 8 mois de vie (figure 25c)

Parmi les autres complications de la maladie le patient 3 présente :

-dès ses premières années de vie, des lésions cutanées prurigineuses papuleuses au niveau des membres inférieurs et supérieurs qui sont des lésions de prurigo, ainsi que des épisodes de toux, fièvre, angine, bronchite, rhinopharyngite, otite.

-La splénomégalie est constante de même que l'hépatomégalie

-Il a une bonne croissance staturo pondérale au début puis à 3 ans, sa courbe pondérale est en stagnation car il refuse de manger autre chose que des produits laitiers sucrés. De plus, l'état dentaire se dégrade. Ces difficultés alimentaires perdurent pendant plusieurs mois. Apparaît aussi une hypertrophie des os de la voûte crânienne.

-Les transfusions itératives entraînent un appauvrissement du capital veineux, cependant les parents refusent la pose d'une chambre implantable

A 4 ans, le patient est en petite section. Tout se passe bien à l'école.

Le patient 4 SA a des transfusions de culots globulaires toutes les 4 semaines depuis l'âge de 12 mois. Il faut plusieurs fois augmenter le volume de culots globulaires à donner et/ou diminuer le nombre de semaine entre deux transfusions car elle se retrouve plusieurs fois avec des hémoglobines pré transfusionnelles < à 6g/dl. (Figure 22d)

Les manifestations de l'anémie sont bien visibles avant chaque transfusion : tachycardie ; grande pâleur, asthénie.

Entre l'âge d'un an et 5 ans, elle reçoit 56 culots globulaires afin de maintenir un taux d'hémoglobine aux alentours de 10g/dl.

A 3 ans, sa ferritinémie est à 1290 µg /l et reste aussi élevé pendant plusieurs années. (Figure 23d)

A 5 ans, l'IRM hépatique montre une surcharge en fer de 310 µmol/g.

Le traitement par desferal® IV (15mg/kg/j) est introduit à l'âge de 4 ans en sous cutané toutes les nuits du lundi au vendredi dans les cuisses jusqu'à fin 2006 car sa ferritine est alors à 2170 µg /l. Le traitement est bien toléré.

L'arrivée de l'exjade® en ATU en décembre 2006 permet un relais par ce dernier à partir de début janvier 2007, soit à l'âge de 5 ans. L'Exjade ®est débuté à la posologie de 375mg /j

Sa bilirubine est un peu élevée (figure 24c) et l'anémie au début régénérative est rapidement arégénrative (figure 25d)

La scolarisation se passe bien

Parmi les autres complications de la maladie on observe :

-Quelques épisodes de fièvres, des angines,

-Une splénomégalie importante avec un débord costal et qui affleure l'ombilic qui aggrave l'anémie.

Une splénectomie totale est réalisée le 28/11/06, à l'âge de 5 ans.

-A 5ans, on note un léger trouble de croissance : 15kg (-1DS), 98cm (-2DS), cependant sa mère mesure 155cm et son père mesure 168cm. Sa croissance reste régulière par ailleurs (Annexe 12)

-L'appauvrissement du réseau veineux a nécessité la pose d'une chambre implantable à partir de l'âge de 2ans et demi.

Tableau 4: tableau comparatif de l'évolution des patients avant la greffe/ âge de 5ans pour les non greffés

	greffés		Non greffés	
	P1	P2	P3	P4
Nombres de culots globulaires	30	40	51	56
âge du 1er CGR	2mois	10 mois	7 mois	12 mois
âge d'introduction du 1 <sup>er</sup> traitement chélateur : desferal <sup>®</sup> /exjade <sup>®</sup> (patient 3)	7 mois	1 an 10 mois	3 ans	4 ans
délai entre 1er CGR et traitement chélateur	5 mois	1 an	2ans + 3 mois	3 ans
Traitements	Desferal <sup>®</sup> IV lors des TF, puis Exjade <sup>®</sup>	Desferal <sup>®</sup> IV lors des TF puis en SC	Exjade <sup>®</sup>	Desferal <sup>®</sup> IV lors des TF, puis SC puis Exjade <sup>®</sup> Splénectomie
Complications dues aux traitements	- Appauvrissement du capital veineux=> pose d'une chambre implantable  -elle se désolidarise => hémothorax et thoracotomie  - vomissement, aphtes, cytolyse hépatique (desferal)	- Appauvrissement du capital veineux=> pose d'une chambre implantable  -problème lors changement de la chambre, la plaie post opératoire d'infecte	- Appauvrissement du capital veineux	- Appauvrissement du capital veineux=> pose d'une chambre implantable
Complications dues à la maladie	Hémochromatose secondaire aux transfusions -Infections ORL	- Hémochromatose secondaire aux transfusions -Infections ORL (amygdalectomie et adénoïdectomie) -Fibrose hépatique	- Hémochromatose secondaire aux transfusions -Infections ORL -hypertrophie os voute crânienne -anémie mal tolérée	- Hémochromatose secondaire aux transfusions -Infections ORL -anémie mal tolérée -splénomégalie++
Croissance	normale	-2DS mais harmonieuse	normale	Petite mais harmonieuse

## C) Evolution des paramètres biologiques et cliniques après la greffe

### 1) Greffés

A l'âge de 2 ans et demi environ (le 10-12-2008), le patient 1 TM est allogreffée au CHU de Bordeaux avec son frère. Elle sera hospitalisée pendant 3mois.

Deux jours avant la greffe (conditionnement le 30-11-2008 et greffe le 02-12-2008), il y a la mise en place du conditionnement pour la greffe : busulfan® (1.2mg/kg 4 fois par jour), cyclophosphamide (50 mg/kg soit 670mg/j) et Sérum Anti Lymphocytaire (15mg/kg) et début de la prophylaxie d'une éventuelle GVH par ciclosporine (90mg 2fois par jour) et méthotrexate 10 mg/m<sup>2</sup> à J+1, J+3 et J+6

De même un traitement prophylactique anti bactérien et antifongique (oracilline et bactrim®) et antiviral dirigé contre les virus herpes et CMV (zelitrex®) est instauré.

Par la suite le bactrim® sera remplacé par des aérosols de pentacarinate® (chaque mois) en prévention des infections à Pneumocystis carinii chez l'immunodéprimé.

La thalassémie elle-même ainsi que les conditionnements par busulfan sont considérés comme des facteurs de risque de la maladie thromboembolique. En prévention on donne l'association delursan®-heparine à 100mg 2fois par jour.

On arrive à un arrêt définitif des transfusions au bout de trois mois post greffe (soit 4 Transfusions).

Le chimérisme à J35 (01/2009) montre 0% de receveur et celui à J77 du 17/02 :2009 montre 94% de donneur et 6% de receveur, au 05/09 on a 97% pour le donneur et 3% pour le receveur.

A 1 ans post greffe, on a 87% pour le donneur et 13 % pour le receveur.

A 3 ans post greffe, on a un chimérisme mixte stable (75% donneur et % pour le receveur).

→ Effets indésirables imputés à l'allogreffe et/ou aux traitements associés

La patiente a présenté une xérose cutanée, des éruptions érythémato- papuleuses au niveau des paumes des mains et des genoux possiblement imputables au méthotrexate

La patiente présente aussi une hyperpilosité du dos et hypertrichose et hypertrophie gingivale puis une insuffisance rénale (dûs à la ciclosporine). Tous ces symptômes disparaissent avec l'arrêt du médicament 10 mois après la greffe.

Il y a aussi apparition d'une virémie à CMV puis à EBV au bout de 7 mois post greffe et qui est traitée par ganciclovir.

La patiente présente par la suite un zona et une gingivo stomatite ainsi que quelques épisodes de toux, rhinite, fièvre.

→ Effet Indésirable liée à la maladie

L'hémochromatose secondaire aux transfusions itératives persiste avec une ferritinémie à 1412 µg/l après la greffe. (Figure 26a).

Le traitement par Exjade® est repris à la posologie de 50mg/j en mai 2009 pendant 3 mois mais est arrêté car il y a apparition d'une insuffisance rénale (due à l'association avec ciclosporine).

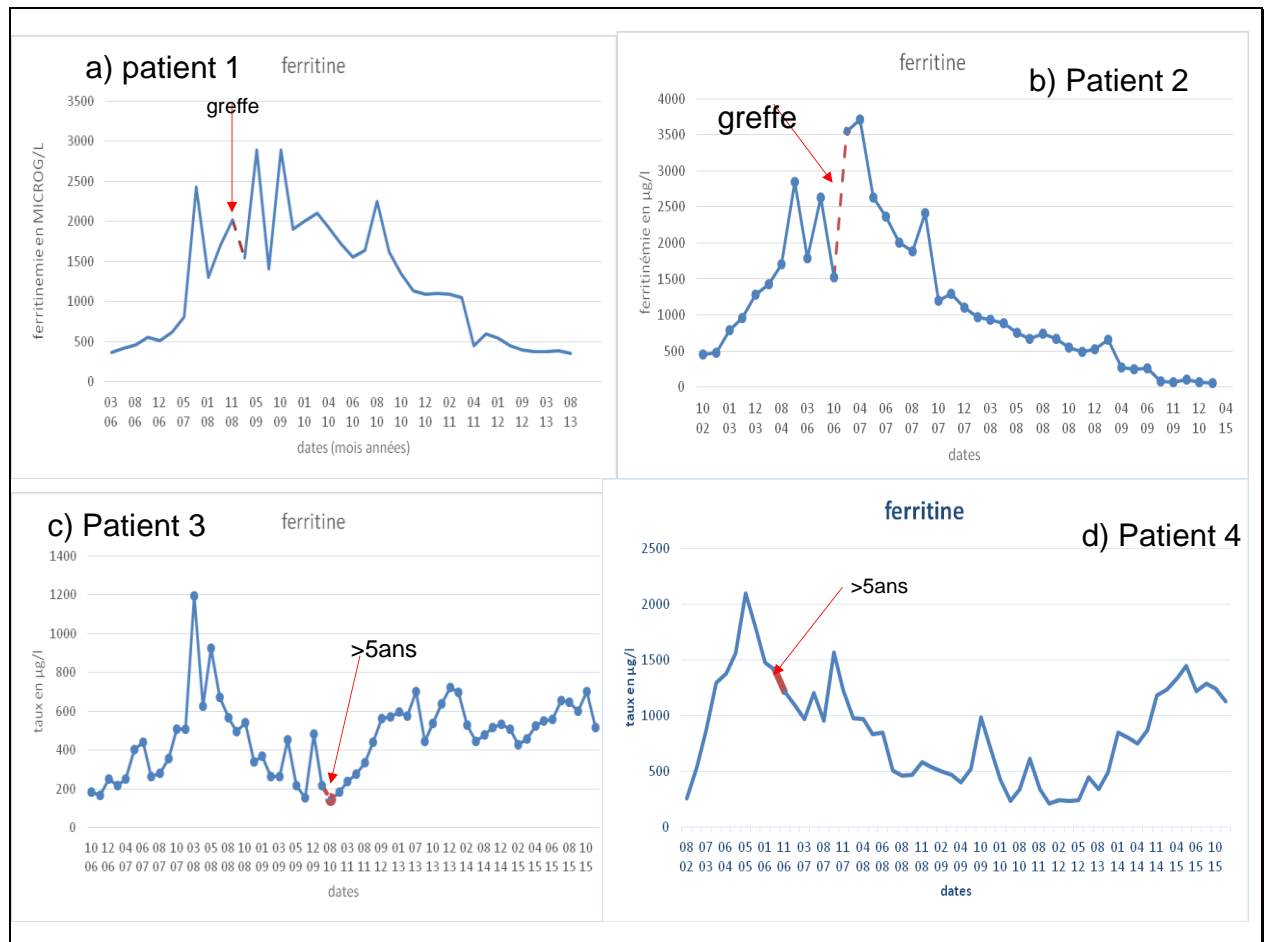


Figure 26: Cinétique des ferritinémies après la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients

Les taux de ferritine restent élevés malgré le traitement chélateur.

Des saignées sont alors mises en place tous les quinze jours. Elles sont en général de 80ml avec compensation de 100ml de sérum physiologique. Les saignées seront arrêtées à l'âge de 6 ans.

A 4 ans, son IRM du foie montre une surcharge majeure évaluée à 320 µmol/g (elle a doublé par rapport à avant la greffe).

A l'âge de 5 ans et 7ans, l'IRM hépatique montre une surcharge en fer diminuant progressivement de 250 µmol/g à 109 µmol/g respectivement.

Les taux d'hémoglobine sont bien plus élevés qu'avant la greffe (figure 27a). On observe une persistance de la microcytose car la patiente a été greffée avec la moelle de son frère porteur d'un trait thalassémique.

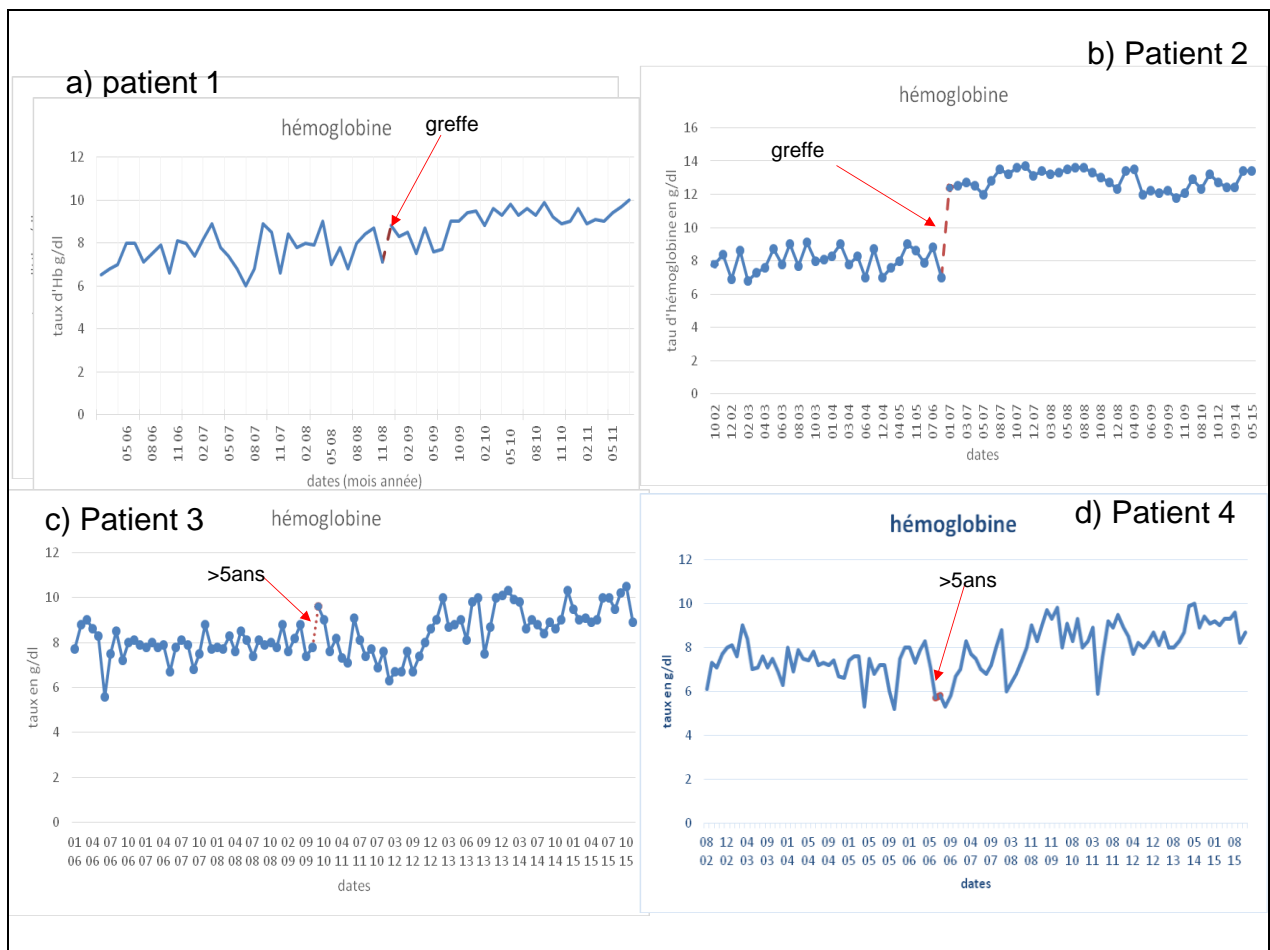


Figure 27: Cinétique de l'hémoglobine après la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients

Les réticulocytes sont élevés au début témoignant de l'origine périphérique de l'anémie (prise de greffe) puis se normalise de façon concomitante à la correction de l'anémie (Figure 28a)



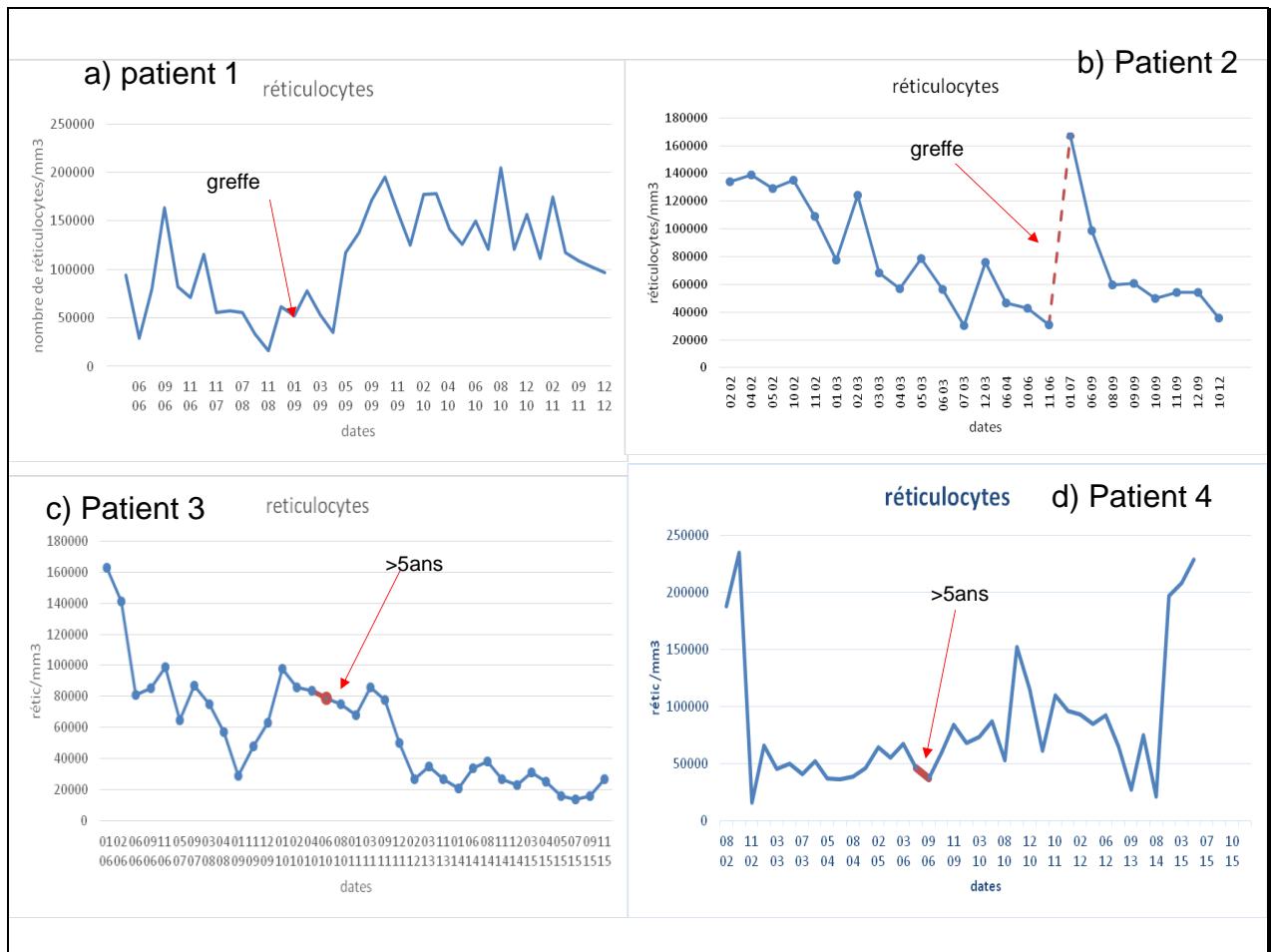


Figure 28: Cinétique des réticulocytes après la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients

La bilirubine est normale à nouveau (figure 29a)

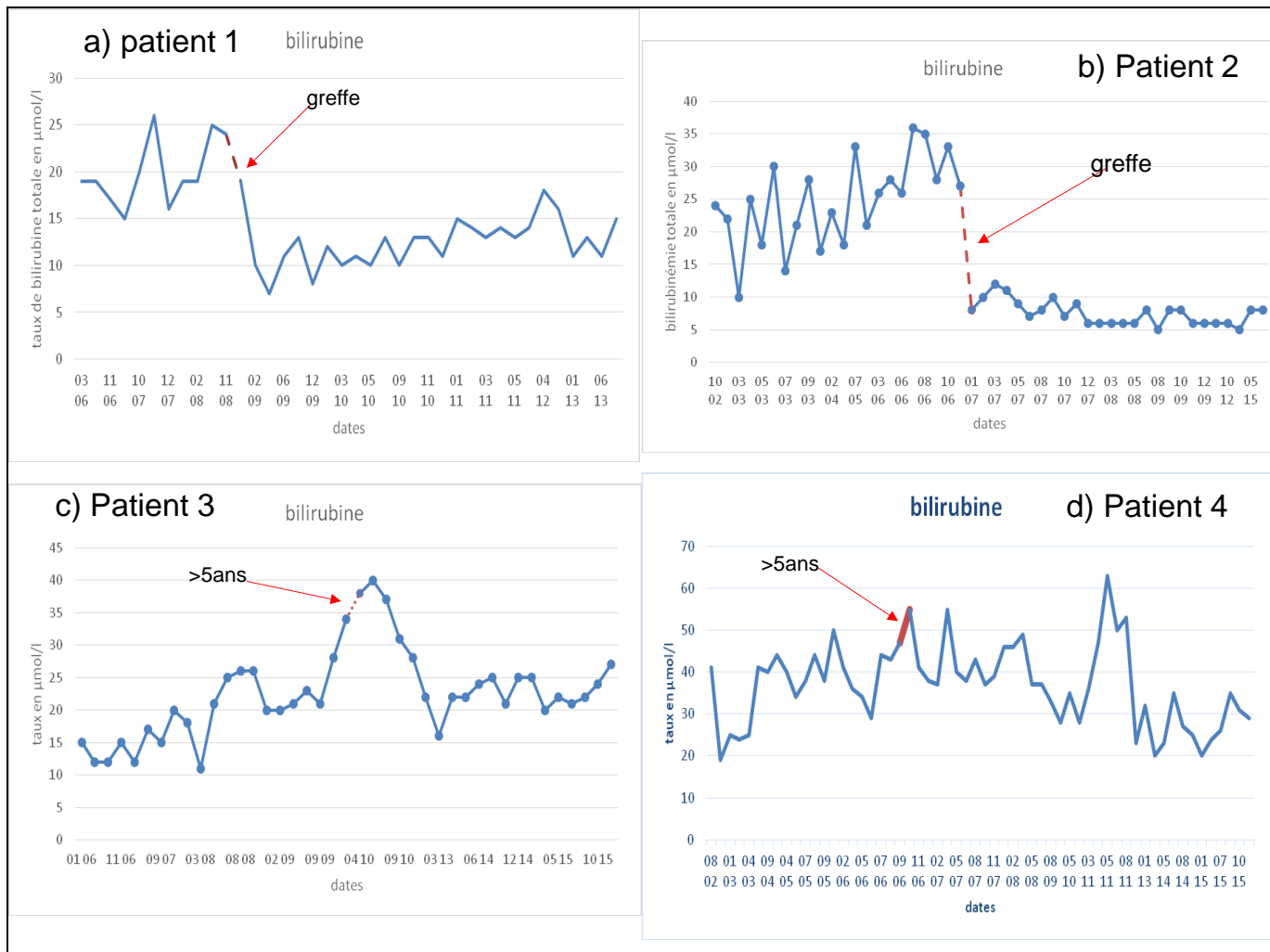


Figure 29: Cinétique de la bilirubine après la greffe ou âge de 5 ans pour chacun des 4 patients

Chaque année, les bilans post greffe sont bons. Les bilans ORL, ophtalmologique, hormonal (FSH, LH, œstradiol, T4, TSH), pulmonaire, cardiaque, lipidique, et rénal sont normaux.

L'ostéodensitométrie (lombaire et hanche) montre une ostéopénie modérée à surveiller (08/10/2007)

La croissance est par ailleurs normale (annexe 9)

Pour le patient 2 IW, il y a réalisation à Marseille, d'une greffe de moelle allogénique intra-familiale HLA identique le 14 décembre 2006 avec son grand frère

Un conditionnement à base de busulfex®, endoxan® (200mg/kg) dose totale est réalisé avec du SAL (15mg/kg) dose totale afin de favoriser la prise de greffe.

La prévention de la GVH comprend de la ciclosporine 6mg/kg/j et méthotrexate, 15mg/m2 puis 10mg/m2 à J1, J3 J5 et J11

De même est débuté un traitement prophylactique anti bactérien/ antifongique/antiviral à base de clamoxyl® 500mg \*3, bactrim® 3 par semaine, zovirax® 200mg 4 par jours, Immunoglobulines hebdomadaires et aérosols de pentacarinat® mensuels en prévention des infections à Pneumocystis carinii chez l'immunodéprimé.

La cyclosporine sera diminuée progressivement à partir de 6 mois post greffe avec arrêt définitif 9 mois post greffe (septembre 2007)

L'oracilline est stoppée à 1 an post greffe.

Une prévention de la maladie véno occlusive par héparine 100U/kg en IV continue et jusqu'à J15 de l'allogreffe est également prescrite.

A J15 le chimérisme montre 93% de donneur, à J30 80% de donneur, à J45 85% de donneur, à J100 90% de donneur. Le dernier chimérisme réalisé en décembre 2010 retrouve 93% de donneur

Les taux d'hémoglobine sont bien plus élevés qu'avant la greffe. (Figure 27b) il n'y a plus d'anémie. Les réticulocytes (figure 28b) après un pic > à 120 G/L redeviennent normaux et la bilirubine (figure 29b) est normale. Il n'y a plus de besoin transfusionnel à 2 mois post greffe.

→ Effets indésirables imputés à l'allogreffe et/ou aux traitements associés

Quelques jours après la greffe, il fait une septicémie à pneumocoque (décembre 2006) traitée par clamoxyl haute dose et vancomycine, puis une mucite modérée à cause du méthotrexate, puis une cystite hématurique à BK virus et un muguet buccal (dû aux immunosuppresseurs)

Il a aussi une xérose, des pétéchies sur la cuisse droite, des télangiectasies sur les joues ainsi que des zones d'hypo et hyper pigmentation liées au conditionnement

A cause d'un déficit immunitaire cellulaire et humoral persistant, il a des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes (tégéline 5g) tous les mois.

Il y a quelques petits épisodes de bronchite et de toux sèches fébriles bien traités.

Un zona à 11 mois post allogreffe est également observé.

→ Effet Indésirable liée à la maladie

L'hémochromatose secondaire aux transfusions itératives persiste là aussi avec une ferritinémie à 2900 µg/l après la greffe. (Figure 26b). Des saignées sont débutées à J100 post greffe, d'abord bimensuelles (5cc/kg) jusqu'à 1 an post greffe puis mensuelles pendant 2 années supplémentaires avec une augmentation des saignées à 10cc/kg la dernière année permettant de bien faire diminuer la ferritine pour arriver à un taux de 62.8 µg/l (normal) au bout de 4ans après la greffe.

L'exjade® n'a pas été indiqué en raison d'un risque de toxicité rénale en association avec la cyclosporine.

En post greffe, le fer intra hépatique (mesure par IRM) est à 210 µmol (N<36) et on observe que le fer cardiaque est présent.

Et à 3ans post greffe, on observe la régression de la surcharge hépatique avec une concentration en fer hépatique dans les limites de la normale et une absence de fer cardiaque.

Avec l'apparition de douleurs dans les pieds et gênant la marche, on réalise une ostéodensitométrie qui montre une ostéopénie. Elle est traitée par perfusion d'arédia®. Les ostéodensitométries des mois et années suivants montrent une régression de l'ostéopénie initialement observée.

De plus les bilans annuels post greffe (hépatique/rénal /ophtalmologique/hormonal) sont normaux.

La croissance est harmonieuse (annexe 10) malgré une petite taille à -2SD. Le taux d'IGF1 est bas.

La dernière consultation est en avril 2015 avec un début du développement pubertaire, un très bon état général, une bonne scolarisation, une Hb à 13,4g/dl et une ferritine à 19,3µg/l.

## 2) Non greffés

En l'absence de donneur intrafamilial, le patient 3 MA continue d'être transfusé tous les 3 à 4 semaines.

Le volume et l'intensité des transfusions sont augmentés, ce qui entraîne une augmentation de l'hémochromatose : la ferritine augmente avec un pic à 832 µg/l en janvier 2013 (figure 26c)

L'IRM hépatique montre une surcharge en fer de 250µmol/g (N<36) à 6 ans, à 7ans la surcharge est évaluée à 320µmol/g.

Une augmentation de la posologie de l'exjade ® à 625mg/j est prescrite afin de mieux contrôler l'hémochromatose

Lors d'un bilan auditif, on voit à l'otoscope que les tympanes sont normaux, mais l'examen d'audiométrie met en évidence une surdité de transmission à 25dB. Cette dernière n'existait pas il y a 6 mois. C'est peut-être que c'est un effet indésirable de l'exjade ®. Au bilan suivant, cette surdité a disparue.

Sa croissance staturo pondérale est maintenue harmonieuse grâce aux transfusions (Annexe 11)

Parmi les autres complications en lien avec la maladie, on retrouve :

-A l'âge de 7ans, une radio du crâne qui met en évidence un épaississement de la voûte crânienne (en aspect de poil de brosse) Cette déformation du crane témoigne d'une érythropoïèse intense même si cette dernière est en partie inefficace.

-Des lacunes osseuses sont retrouvées au niveau des phalanges pouvant être en rapport avec l'anémie hémolytique.

-L'hépatosplénomégalie est quasi constante.

-Enfin un asthme persistant ainsi que des épisodes répétés de bronchites se transformant en bronchites asthmatiformes impose la mise en place d'un traitement de fond pour l'asthme.

L'anémie est plutôt bien tolérée, même si on retrouve un souffle systolique parfois à l'auscultation. La bilirubine reste élevée (figure 29c)

A l'approche de la puberté, le volume des transfusions sera augmenté afin d'augmenter son taux d'hémoglobine de base (figure 27c), proche de 10g/dl ce qui permet de ne plus avoir de signes cliniques d'anémie (fatigue, pâleur) et compensera les besoins du corps qui sont plus importants durant cette période de vie.

Les réticulocytes <120 G/l depuis janvier 2006 et deviennent même < à 40 G/l à partir de février 2012 (figure 28c),

Sa dernière consultation a eu lieu le 18 novembre 2015, il avait une ferritine à 516µg/l.

A défaut d'un donneur intra familial, le patient 4 SA qui à l'âge de 6ans, continue de recevoir elle aussi entre 200 et 400ml de culots globulaires toutes les 3-4 semaines. Elle est toujours sous Exjade® à la 375mg à l'âge de 6 ans.

Malgré le traitement chélateur, l'hémochromatose est toujours présente, une IRM hépatique montre une surcharge en fer persistante évaluée à 240 µmol/g (N<36) à l'âge de 8 ans (juin 2009) mais régressive par rapport au dernier bilan effectué à 5 ans (240 vs 310µmol/g).

Les taux de ferritine (figure 26d), deviennent < 500µg/l quant à eux au bout d'un an ½ environ de traitement par Exjade® (juin 2008).

Les IRM cardiaques montrent une absence de surcharge en fer cardiaque à 8 ans.

A l'âge de 13 ans (octobre 2014), le dernier bilan annuel montre un parfait contrôle de l'hémochromatose : la surcharge en fer du foie est légère à 40 +/- 20 µmol/g et la surcharge cardiaque minime avec un T2\* à 36ms.

Les transfusions permettent un maintien de l'hémoglobine qui reste < à 10g/dl (figure 27d), l'anémie est le plus souvent peu régénérative mais devient régénérative sur certains points de suivi (figure 28d). Le syndrome anémique avec fatigue, pâleur et tachycardie est systématiquement observé la semaine précédant ses transfusions.

La bilirubine est élevée (figure 29d)

En lien avec la maladie on observe également :

- une hépatomégalie constante, ayant été splénectomisée, la rate n'est pas palpable
- des infections ORL persistantes avec des épisodes de rhinopharyngite, de fièvre, de toux, d'angine, d'adénopathies nécessitant un traitement prophylactique par oracilline.

Alors que les taux de ferritine passent en dessous de 1000µg/l, le traitement par exjade® entraîne en septembre 2008, à l'âge de 7 ans, une hémorragie digestive importante, responsable d'une déglobulisation aigue quelques jours après une transfusion.

Par ailleurs, devant des douleurs épigastriques rythmées par les repas, ainsi qu'une sérologie positive à *Helicobacter pylori*, un traitement éradicateur de la bactérie est instauré à base de Clamoxyl® et Zeclar® associé à du mopral®.

L'exjade® est suspendu et sera remplacé à partir de novembre 2008 par du desferal ®SC (500 mg par jour, 5 jours par semaine) jusqu'en aout 2009.

L'exjade® sera alors réintroduit à la posologie de 250mg/j associé à du mopral® puis reaugmenté à 375 mg/j en octobre 2009 devant des taux de ferritine à 900µg/l puis rarrêté en juillet 2010 puis réintroduit en janvier 2011 (375mg/j) avec surveillance étroite des taux résiduels qui doivent être situés entre 5 et 20 µg/ml. Le dernier dosage d'octobre 2014 est évalué à 10,1µg/ml avec une posologie de 250mg/j.

A 11 ans, en avril 2012, la patiente 4 est hospitalisée 4 jours pour une colique néphrétique gauche avec un calcul pyélo urétral gauche de 8mm mise en évidence à l'échographie. Le bilan urinaire a permis de montrer qu'une hypercalciurie est à l'origine du calcul. Ce dernier sera éliminé après plusieurs séances de lithotripsie extracorporelle.

Il est par ailleurs mis en évidence chez la patiente, 2 variants du gène UGT1A, qui pourraient être responsables d'un retard d'inactivation de l'exjade.

Sa croissance est bonne, il n'est pas noté de retard staturo pondéral (annexe 12)

En aout 2015, c'est le commencement de la puberté pour la patiente, il faudra augmenter les volumes de transfusions durant cette période car les besoins sont beaucoup plus important, ainsi qu'augmenter les doses d'exjade® en parallèle (car l'hémochromatose augmente avec les transfusions).

Tableau 5: tableau comparatif de l'évolution des patients après la greffe/ âge de 5ans pour les non greffés

	greffés		Non greffés	
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Traitements post greffe	Cyclosporine + MTX oracilline + bactrim®/pentacarina t zelitrex®	Cyclosporine + MTX oracilline + bactrim®/pentacarina t zelitrex® Ig	Non	Non
Complications dues aux traitements post greffe	-Xérose cutanée+ éruption érythémato papuleuse (méthotrexate) -hyperpilosité+ hypertrophie gingivale+ insuffisance rénale(ciclosporine) -EBV, CMV, infections ORL, zona (immuno- suppression)	- Xérose cutanée+ télangiectasie + zones d'hyper et d'hypo pigmentation (méthotrexate) -septicémie, cystite hématurique, muguet buccal, infections ORL (immuno- suppression)	Non	Non
Traitement chélateur	Exjade ®	Non	Exjade®	Exjade® et desferal®
Complications dues aux traitements chélateur	Non	Non	Surdité	Douleurs épigastriques puis gastrite hémorragique avec hématémèse, puis calcul rénal
Complications dues à la maladie	Hémochromatose secondaire corrigée 3 ans après la greffe	Hémochromatose secondaire corrigée 4 ans après la greffe Hépatomégalie Ostéopénie	Hémochromatos e secondaire infections ORL Hépatomégalie Epaississement os voute crânienne Lacunes os phalanges	Hémochromatos e secondaire Infections ORL Hépatomégalie
Nombres de culots globulaires	3	5	60	100
Croissance	normale	-2DS mais harmonieuse	normale	Petite mais harmonieuse

## Discussion

L'analyse descriptive des 4 patients thalassémiques majeurs nés après les années 2000 et suivis au CHU de Bordeaux illustre bien les caractéristiques cliniques et biologiques de ce groupe d'hémoglobinopathies.

Les résultats du dépistage ainsi que ceux des électrophorèses de l'hémoglobine, réalisés chez les enfants pour confirmation de la maladie, montrent bien que la corrélation phénotype (thalassémie majeure) / génotype ( $\beta^0\beta^0$ ) n'est pas systématique. En effet chez 1 des 4 patients (patient 3) de l'hémoglobine A est retrouvée alors qu'il présente un tableau clinique de thalassémie majeure. Les  $\beta$  thalassémies sont des maladies génétiques rares mais deviennent plus fréquentes en cas de mariages consanguins ce qui est le cas chez 3 des patients présentés ici.

Chacun des 4 enfants manifeste dans leur première année de vie (entre 2 mois et 12 mois) le 1<sup>er</sup> épisode d'anémie profonde <8 g/dl nécessitant la transfusion de culots globulaires (CGR). L'épisode d'anémie profonde qui peut correspondre à une déglobulisation secondaire à un contexte infectieux (patient n°2) est ensuite le début d'une longue série de transfusions régulières toutes les 3-4 semaines. L'anémie peut être régénérative au début (patient 3 et 4) mais devient rapidement peu ou pas régénérative. Elle est dans tous les cas fortement microcytaire (VGM<65fl).

La ferritine est augmentée dès la 1<sup>ère</sup> année de vie chez les 4 patients avant même que n'ait commencé le régime transfusionnel. Par la suite son augmentation au-dessus de 1000 $\mu$ g/l impose la mise en place d'un traitement chélateur du fer plus ou moins rapidement. Ce dernier est en effet débuté entre l'âge de 7 mois à 4 ans selon les patients soit 5 mois à 3 ans après le 1<sup>er</sup> CGR.

Le Desféral® IV est prescrit chez 3 des 4 patients en 1<sup>ère</sup> intention avec un relais rapide en SC à domicile avec des injections nocturnes 5 jours sur 7. L'exjade® est prescrit chez 3 des 4 patients, en 1<sup>ère</sup> intention chez un patient (patient 3) et en relais du desféral® SC chez 2 des 4 patients (patients 1 et 4)

Les effets indésirables des traitements chélateurs se manifestent le plus souvent tardivement sauf pour le patient 1.

La splénectomie n'est réalisée que chez 1 des 4 patients sans qu'elle n'est permis de réduire les besoins transfusionnels.

En revanche deux des 4 patients avaient un donneur HLA compatible dans la fratrie offrant la possibilité d'une allogreffe de moelle osseuse. Ces 2 enfants ont tous les deux reçus un conditionnement à base de busulfan® et endoxan® ainsi que SAL permettant une meilleure prise de greffe. La prophylaxie d'une éventuelle GVH comprenait de la cyclosporine et du méthotrexate. Bien qu'exposés à une immunosuppression majeure aucun des 2 enfants n'a fait d'épisode infectieux grave ou en tout cas non contrôlé.

Une fois sortie d'aplasie, la greffe a permis de s'affranchir de besoins transfusionnels en 2 à 3 mois post greffe.

L'hémochromatose secondaire a nécessité des saignées jusqu'à 3-4 ans post greffe dates au-delà desquelles les enfants ont été considérés comme guéris puisque indemnes de tout traitement. Le suivi médian de ces enfants est actuellement de 8 ans, une ébauche pubertaire est en train d'apparaître pour le patient 2 plus âgé.

Un recul plus important permettra de conclure quant aux comorbidités éventuelles de l'allogreffe notamment sur le développement hormonal. La greffe a permis également une régression des



infections ORL offrant à ces enfants un mode de vie « normal » limitant leur consultation hospitalière à 1 visite par an contre plus de douze pour les enfants n'ayant pas eu d'allogreffe et nécessitant toujours de besoins transfusionnels réguliers.

Bien qu'un régime transfusionnel régulier permette un développement staturopondéral normal, une scolarisation normale, une hémochromatose secondaire est difficilement évitable et ce malgré le traitement chélateur.

Aucun des enfants non allogreffes n'a pour l'instant de surcharge cardiaque importante documentée mais ces enfants (patient 3 et 4) ne sont âgés pour l'instant que de 10 et 15 ans.

Par ailleurs le traitement chélateur au long court expose à un risque de non observance pouvant majorer l'hémochromatose à tout moment comme observé chez la patiente 4.

La scolarisation est possible et généralement normale, mais reste difficile du fait du retentissement de l'anémie notamment de la forte fatigue, et des transfusions qui nécessitent plusieurs visites à l'hôpital chaque mois, et de tous les examens à réaliser dans le cadre du suivi de la bêta thalassémie majeure.

Ainsi au même âge, les patients qui n'ont pas été greffés, sont toujours dans le même processus : transfusions régulières, retentissement de l'anémie, traitement chélateur chaque jour, complications du traitement chélateur, rendez-vous plusieurs fois par mois à l'hôpital pour les transfusions, les suivis et une fragilité face aux infections ORL.

L'histoire des 4 enfants illustre donc bien le bénéfice réel de l'allogreffe intrafamiliale pour les patients atteints de bêta thalassémie majeure.

Il est à noter cependant que les 2 enfants ont été greffés jeunes, n'avaient pas au moment de la greffe de surcharge martiale majeure, que leur fonction hépatique était normale (pas de fibrose). Ils n'avaient donc aucun critère péjoratif connu comme augmentant le risque de mortalité et de rejet de greffe (44).

Ils ont également reçu du SAL dont le bénéfice dans la prévention du rejet de greffe a été démontré dans le cas de thalassémies majeures (44) et au moins 1 des 2 patients a eu une augmentation du rythme des transfusions avant la greffe afin de diminuer au maximum l'érythropoïèse et d'augmenter le taux d'Hb de base autour de 10g/dl.

## Conclusion

Les traitements chélateurs ont quand même permis une grande avancée dans le traitement de la bêta thalassémie majeure, permettant d'améliorer la qualité de vie, diminuer les complications dues à la surcharge (augmenter l'âge de leur apparition) et d'augmenter la durée de vie des malades.

Mais la vie du patient dépend des transfusions obligatoires chaque mois.

A ce jour, quand elle est un succès, la greffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif de la bêta-thalassémie majeure.

On a pu voir qu'elle présente un véritable apport dans le traitement de cette maladie puisque quelques années après la greffe, la thalassémie a été guérie pour les 2 patients concernés.

Leur vie est devenue normale ; ils n'ont plus eu à venir plusieurs fois par mois à l'hôpital pour prendre leur traitement et traiter ou surveiller les complications de la maladie ou du traitement ; ils viennent juste pour des bilans annuels. Il n'y a plus d'impact de la maladie sur la vie quotidienne.

La thérapie génique reste le seul espoir pour les personnes ne pouvant pas bénéficier d'une greffe mais nécessite de nombreuses années de recherche et essais cliniques avant de pouvoir être disponible pour tous les malades.

Elle constituerait une vraie avancée dans le traitement de la thalassémie majeure et promet des avancées majeures dans la prise en charge des hémoglobinopathies en général.

**Annexe 1: fiche d'inclusion au Registre National des patients atteints de beta thalassémie**

Registre National des patients atteints de beta thalassémie

FICHE D'INCLUSION

Coordonnées du médecin qui suit le patient: Nom .....Prénom .....

Tél: ..... Fax: ..... e.mail: .....

Hôpital: .....Service: .....

Adresse : .....

1- Identification du patient  (ne rien inscrire)

2- N° du centre  (ne rien inscrire)

3- Nom  Prénom  (les 3 premières lettres)

4- Sexe : Masculin  Féminin

5- Date de naissance (jj,mm,aa)  Naissance unique   
multiple

6- Lieu de naissance : Département pour la France :  Ou Pays :

7- Diagnostic : Thalassémie intermédiaire , Thalassémie majeure

8- Mutations

Mutation beta 1 (en clair)

Mutation beta 2 (en clair)

Nombre de gènes  fonctionnels: 1,  2,  3,  4  non fait

9- Circonstances du diagnostic

Diagnostic prénatal  Diagnostic néonatal

Par l'existence d'un germain malade , Diagnostic clinique , Autre

Date du diagnostic (jj,mm,aa)

Année prise en charge en France

**Données cliniques**

Date de l'examen (jj,mm,aa)  Poids (kg) ,

Taille(cm)

Date de survenue (jj ,mm,aa)

Lithiase vésiculaire	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Cholecystectomie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Splénectomie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Insuf .cardiaque	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Et/ou troubles du rythme	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Intolérance glucidique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Diabète	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hypothyroïdie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hypoparathyroïdie	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hypogonadisme sans objet <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Atteinte hépatique Symptomatique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Autres (Thrombo-embolies, cancers...)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**Données biologiques**

Ferritine : 3 derniers dosages avec date (mm,aa)

date

date

date

Biopsie hépatique: Non  Oui  Date (mm,aa)

Fibrose Non  Oui  Score

Fer intra hépatique Non  Oui  Valeur et unités :

Autre méthode de détermination du fer hépatique : IRM  SQUID : Date :

Valeur et unités :

Fer cardiaque/IRM Non  Oui  Valeur et unités (en ms) : \_\_\_\_\_ méthode : \_\_\_\_\_  
Date :

Pour les Thal Intermédiaires uniquement : Taux d'Hb Basal :

% d'HbF :

### Données sérologiques

VHC (+)  (-)  Non Fait

PCR VHC (+)  (-)  Non Fait

Sérologie B négatif , vaccinale , chronique active ,

hépatite guérie , Non fait

VIH (+)  (-)  Non Fait

### Traitement actuel

Régime transfusionnel: Systématique  (8 Transfusions par an ou plus)

Occasionnel

Absence

Chélation: Oui  Non  Année du début du traitement :

Observance traitement chélateur : Bonne • Moyenne • Médiocre •

Agent(s) Chélateur(s) actuel(s):

Le malade est-il porteur d'une chambre implantable ? Oui  Non

Est-il inclu dans un protocole d'investigation clinique ? Oui  Non  Si oui lequel:

Greffe de moelle: Non  Oui  Date (jmm,aa)

Succès Oui  Non

Traitement à visée cardiaque : Non  Oui  Lequel

Traitement substitutif par Hormones thyroïdiennes Non  Oui

Par Hormones sexuelles Non  Oui

Par insuline Non  Oui

Pour l'insuffisance parathyroïdienne Non  Oui

Traitement hépatites C  B  : Non  Traitement actuel ,

Traitement par le passé

Traitement par Hydroxyurée : Oui  Non  par EPO : Oui  Non

### **Données sociales**

Situation scolaire (classe au mois de septembre 200 )

Situation professionnelle: travaille : Non  Oui  Temps plein  Temps partiel

Situation de famille : Célibataire , Marié , Vivant maritalement

Paternité : Oui  Non  Sans objet  si oui, nombre d'enfants et année de naissance

Maternité : Oui  Non  Sans objet , si oui, nombre de grossesses

Nombre d'enfants et année de naissance :

Fiche à renvoyer à l'attention du Dr. I. Thuret, Service d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, 13385 Marseille cedex

**Annexe 2: fiche de suivi annuel du registre national des patients atteints de  $\beta$ thalassémie**

Registre National des patients atteints de  thalassémie

FICHE DE SUIVI ANNUEL 20

1- Identification du patient  (ne rien inscrire)

2- N° du centre  (ne rien inscrire)

3- Nom  Prénom  (les 3 premières lettres)

4- Sexe : Masculin  Féminin

5- Date de naissance (j,m,a)

Date du précédent recueil de données :

-----  
Date du recueil des données (j,m,a)

Si transfert dans un autre centre, précisez lequel et le nom du médecin :

Poids :

Taille :

Données Cliniques

Décès Oui  Non  Date

Cause du décès : cardiaque , infections , hépatique , Traumatique , suicide ,

Autre (précisez) :

**Données Cliniques**

EVENEMENTS	En date de la dernière visite		Actualisation	
	Oui / Non	Si oui date	Oui / Non	Si oui date
Lithiase vésiculaire				
cholécystectomie				
Splénectomie				
Insuf . cardiaque				
trouble du rythme				
Intolérance glucidique				

diabète				
hypothyroïdie				
Hypoparathyroïdie				
hypogonadisme				
Atteinte hépatique				

### Données biologiques

	En date de la dernière visite		Actualisation	
		date		date
Ferritine 1				
Ferritine 2				
Ferritine 3				
Biopsie hépatique				
Fibrose				
Fer intra hépatique				
Méthode IRM / SQUID ?				
Fer cardiaque				
Méthode IRM/autre ?				
Pour les Thal Intermédiaires uniquement Taux d'Hb Basal				
Pour les Thal Intermédiaires uniquement % d'HbF				

### Données sérologiques

EVENEMENTS	En date de la dernière visite		Actualisation	
		date		date
VHC				



PCR- VHC				
VHB ( négatif, vaccinale, chronique ,guérie,...)				
VIH				

### Traitement

EVENEMENTS	En date de la dernière visite		Actualisation	
		date		date
Régime transfusionnel				
Chélation				
Agent chélateur				
Observance traitement chélateur				
Porteur d'1 chambre implantable				
Protocole d'investigation				
Greffe de moelle				
Traitement à visée cardiaque				
Hormone thyroïdienne				
Hormone sexuelle				
Insuline				
Insuffisance hypoparathyroïdienne				
Traitement hépatite C ? B ?				
Traitement par Hydroxyurée				
Traitement par EPO				

### Données sociales

Situation scolaire (classe au mois de septembre) 200




Situation professionnelle: travaille :Non  Oui  Temps plein  Temps partiel

Situation de famille : Célibataire , Marié , Vivant maritalement

Paternité au cours de l'année : Oui  Non  Sans objet

Grossesse au cours de l'année : Oui  Non  Sans objet , si oui, issue de la grossesse :

### Annexe 3: carte de soins et d'urgence

<div style="text-align: center;">  <p>LIBERTÉ • ÉGALITÉ • FRATERNITÉ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE</p> <p>MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS</p> <p>Direction Générale de la Santé</p> </div> <h2 style="text-align: center;">Carte de soins et d'urgence</h2> <p style="text-align: center;"><i>Emergency and Healthcare Card</i></p> <div style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 10px; text-align: center;"> <h3 style="margin: 0;">Thalassémies</h3> <p style="margin: 0;"><i>(bêta-thalassémie majeure, bêta-thalassémie intermédiaire, hémoglobinose H)</i></p> <p style="margin: 0;"><i>Thalassemia</i></p> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center; margin-top: 10px;"> <p><b>Anémie constitutionnelle par défaut de production des chaînes alpha ou bêta-globine de l'hémoglobine.</b></p> </div> <p style="font-size: small;">Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.  <b>Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.</b>      Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.</p>	<div style="text-align: right;">  </div> <h3 style="text-align: center;">Recommandations en cas d'urgence</h3> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Évoquer, dès les premiers signes, la possibilité d'une infection bactérienne qui peut être grave et brutale</b>, en particulier chez un patient :             <ul style="list-style-type: none"> <li>ayant eu une <b>splénectomie</b> (risque d'infection invasive, en particulier, à pneumocoque),</li> <li>porteur d'une <b>voie veineuse centrale</b>,</li> <li>à risque de <b>neutropénie / agranulocytose médicamenteuse</b> (traitement chélateur).</li> </ul> <p>&gt; Organiser immédiatement une hospitalisation (appel du 15 ou 112) en cas de fièvre élevée et /ou mal tolérée en signalant l'existence de la thalassémie.</p> <p>&gt; Débuter, en cas de facteur de risque, dès que possible, après le bilan bactériologique habituel, un traitement antibiotique à large spectre par voie générale.</p> <p>&gt; Instituer un traitement symptomatique, avec, si besoin, une transfusion sanguine en cas de chute de l'Hémoglobine par rapport au chiffre habituel.</p> <p>&gt; Pour tout conseil, prendre contact avec le médecin assurant la prise en charge spécialisée.</p> </li> <li><b>En cas de tableau abdominal aigu fébrile, évoquer une infection à Yersinia entérocolitica et arrêter temporairement la chélation du fer.</b></li> <li><b>Devant tout signe d'alerte cardiaque</b> (trouble du rythme, survenue d'une insuffisance cardiaque, angor, dyspnée...), <b>demandez un avis cardiologique en urgence</b> ou contactez le 15 (ou 112) si besoin, en signalant la thalassémie.</li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Suivre attentivement tout patient sous traitement chélateur</b> afin de dépister précocement des effets indésirables éventuels de ces thérapeutiques (neutropénie / agranulocytose, tubulopathies, troubles auditifs...).</li> <li><b>Etre particulièrement vigilant dans la recherche de certaines complications évolutives</b> pouvant apparaître également chez des malades peu ou pas transfusés, en particulier :             <ul style="list-style-type: none"> <li>les complications thrombo-emboliques, notamment chez les patients splénectomisés,</li> <li>les complications métaboliques (diabète, hypocalcémie),</li> <li>les accidents d'hémolyse aiguë, après exposition aux agents oxydants (en cas d'hémoglobinose H ou s'il existe déficit en G6PD associé), après une transfusion ou lors d'un épisode infectieux intercurrent,</li> <li>les lithiases (biliaire, rénale).</li> </ul> </li> <li><b>En cas d'anesthésie, d'intervention chirurgicale, prendre les précautions habituelles pour la réalisation des gestes envisagés</b> et vérifier le taux de l'hémoglobine. Pour les patients adultes, rechercher et le cas échéant, prendre en charge les éventuelles complications évolutives de la maladie faisant courir un risque opératoire et / ou anesthésique (cardiopathie, diabète...).</li> <li><b>En cas de douleur</b>, utiliser les protocoles de mesure et de traitement habituels de la douleur.</li> </ol> <p><b>→ Pour tout problème de prise en charge, contacter le médecin suivant au n° de téléphone :</b> .....</p>	<div style="text-align: center;"> <h3 style="margin: 0;">Titulaire de la carte</h3> <p style="font-size: x-small;"><i>(Cardholder)</i></p> </div> <div style="float: right; border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-right: 10px;">         Photo d'identité     </div> <p>Nom .....</p> <p>Prénoms .....</p> <p>Né(e) le .....</p> <p>Adresse .....</p> <p>Téléphone ..... Date .....</p> <p style="text-align: center; font-size: x-small;">Signature du titulaire ou de son représentant légal</p> <div style="text-align: center;">  <h3 style="margin: 0;">En cas d'urgence contacter le(s) personne(s) de l'entourage</h3> <p style="font-size: x-small;"><i>(People to contact in case)</i></p> </div> <ol style="list-style-type: none"> <li>Nom .....</li> <li>Prénom ..... Téléphone .....</li> <li>Adresse .....</li> <li>Nom .....</li> <li>Prénom ..... Téléphone .....</li> <li>Adresse .....</li> <li>Nom .....</li> <li>Prénom ..... Téléphone .....</li> <li>Adresse .....</li> </ol>

## Informations médicales personnelles

(Personal medical information)

(Cochez les cases correspondantes)

### 1- Sur la maladie

• Type de thalassémie :

- bêta-thalassémie majeure     bêta-thalassémie intermédiaire  
 hémoglobinose H

• Besoin de transfusions :  régulier (> 8 transfusions/an)  
 Occasionnel     aucun (n'a jamais été transfusé)

• Taux d'hémoglobine de base :  
 .....g/dl, en l'absence de transfusion régulière

• Existence d'une allo-immunisation :  Oui     Non

• Si oui, patient référé au Centre National de Référence des Groupes Sanguins<sup>(1)</sup> (CNRGS) :  Oui     Non

➔ Si le patient est référé au CNRGS, avant toute transfusion, contactez le médecin de garde du CNRGS au 01 55 25 12 12 (24 h-24)

• Déficit en G6PD associé :  Oui     Non  
 recherche non effectuée

➔ Si oui, se référer à la « carte de soins et d'informations déficit en G6PD » du patient.

### 2- Sur les traitements

• Traitement chélateur du fer :  Oui     Non

	2008	2009	2010	2011
Médicament chélateur utilisé : nom(s) du produit(s), dose, voie d'administration				
Moyenne des 3 derniers taux de Ferritine de l'année en cours (ng/ml)				

(1) CNRGS : 20 rue Bouvier - BP 79 - 75522 Paris cedex - www.ints.fr

## Autres informations

• Splénectomie  Oui     Non

Si oui, préciser la date de l'intervention : .../.../...

• Date de la vaccination contre le Pneumocoque :

.../.../... ; .../.../... ; .../.../...

• Autres traitements en cours (traitement à visée cardiaque, insuline, anti-agrégants, anticoagulants, antiviraux...):

.....

### 3- Autres informations médicales utiles à la prise en charge en urgence :

(Cardiomyopathie, troubles du rythme, diabète, antécédents thromboemboliques, lithiase biliaire, cholécystectomie, hépatite chronique, allergie...)

.....

.....

.....

Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte :  
 (Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician filling in this card)

.....

## En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge du malade

(Physicians in charge of treatment of the cardholder)



### 1. Médecin du centre spécialisé de traitement de la maladie

Nom : .....

Nom du service : .....

Adresse : .....

Téléphone de la permanence téléphonique d'urgence du centre : .....

### 2. Centre hospitalier assurant le suivi :

Nom du service : .....

Nom du médecin : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

### 3. Médecin traitant

Nom : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

### 4. Site transfusionnel

Nom du site : .....

Nom du responsable du site : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

Pour toute information concernant la maladie, consulter :  
 (For further information on this disease)

> Centre de référence des thalassémies

- Dr I. Thuret, coordonnatrice du centre de référence, service d'hématologie, Hôpital d'enfants de la Timone, 264 rue St-Pierre 13385 Marseille cedex 5

- Dr C. Pondarré, co-coordonnatrice, Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, place J. Renaut, 69373 Lyon cedex 8

• site « Orphanet » : <http://www.orpha.net/> :

- rubrique « thalassémie »
- rubrique « Orphanet urgences »

**Maladies Rares Info Services**  
 0 810 63 19 20  
 N° Azur, prix appel local

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS  
 Direction Générale de la Santé  
[www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)

Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques, SOS Globi  
 Hôpital Henri Mondor  
 51, av. de Latre de Tassigny  
 94000 Créteil  
 Tél. : 33 (0)1 64 30 93 32

Association France Thalassémie  
 38 Avenue Jean Jaurès  
 38600 Fontaine  
 Tél. : 33 (0)4 76 27 60 71


En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.  
 (If this card is lost, please return it to the cardholder).

**Il est recommandé de conserver cette carte sur vous avec la carte de groupe sanguin, elle est très utile voire indispensable en cas d'urgence.**


Ce document a été établi par le Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative, en concertation avec le « Centre de Référence des Thalassémies » et la Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques-SOS Globi Hôpital Henri Mondor et l'Association France Thalassémie.

Janvier 2009

## Annexe 4: informations et conseils



**Informations et conseils**  
**Thalassémies**  
*(bêta-thalassémie majeure, bêta-thalassémie intermédiaire, hémoglobinoase H)*



Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.

### Les règles d'or R

1. **Prévoyez un suivi régulier avec votre médecin et le médecin spécialiste de la thalassémie.** Même quand tout va bien, **n'interrompez pas votre traitement sans avis médical, en particulier le traitement chélateur de fer.**  
Soyez attentif à la réalisation régulière des bilans prévus pour le suivi de votre maladie et pour la surveillance de la tolérance des médicaments et des transfusions (prise de sang, examen d'urine).  
Veillez à respecter le calendrier vaccinal (grippe, vaccin contre le pneumocoque, contre l'hépatite B...), demandez conseil à votre médecin.
2. **Consultez rapidement à l'hôpital ou faites le 15 (ou le 112) en cas de :**
  - + fièvre élevée supérieure à 38°5 ou de frissons,
  - + palpitations, malaises, essoufflement,
  - + fatigue et pâleur inhabituelles,
  - + douleurs abdominales importantes.
 Informez immédiatement le médecin que vous consulterez en urgence de votre thalassémie et montrez-lui votre carte.
3. **En cas d'intervention chirurgicale, prévenez l'anesthésiste et le chirurgien** que vous êtes thalassémique et montrez-leur votre carte de soins.
4. **Appliquez quelques règles simples de prévention afin de limiter le risque d'infection :**
  - + désinfecter immédiatement une plaie,
  - + éviter les aliments dont l'hygiène est douteuse,
  - + avoir une bonne hygiène corporelle,
  - + veiller à la santé de ses dents (consulter régulièrement le dentiste).

---

5. **A l'école, le médecin scolaire, en concertation avec les parents et le médecin traitant, organisera, si besoin, l'accueil de l'enfant malade par la rédaction d'un « projet d'accueil individualisé » (PAI).**
6. **Organisez avec le médecin du travail les aménagements nécessaires sur votre lieu de travail.**
7. **En cas de grossesse débutante, de projet de grossesse ou de paternité, consultez votre médecin.**
8. **Portez toujours sur vous votre carte de soins. Présentez-la aux professionnels de santé (médecin, chirurgien, anesthésiste, dentiste, infirmier, kinésithérapeute...) à chaque consultation urgente ou programmée.** Insérez dans votre carte de soins votre dernière ordonnance, votre bilan, compte-rendu de consultation/hospitalisation, votre carte vitale.

### Définition

**Les thalassémies sont des maladies génétiques héréditaires rares de l'hémoglobine (Hb).**  
L'Hb est le pigment contenu dans les globules rouges permettant le transport de l'oxygène à travers le corps. L'Hb est composée de 2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\beta$ . Elle est fabriquée par les globules rouges dans la moelle osseuse.  
En cas de thalassémie, la fabrication des chaînes est réduite ou absente. La moelle osseuse ne fabrique pas correctement les globules rouges qui ne sont plus assez nombreux dans le sang, d'où une baisse du taux de l'Hb (anémie). Les globules rouges produits sont, de plus, rapidement détruits (hémolyse).  
On distingue plusieurs types de thalassémies, en fonction :

- + du type de chaîne « manquante » :
  - > Thalassémie  $\beta$ , dont la forme la plus sévère est l'anémie de Cooley ou thalassémie majeure,
  - > Thalassémie  $\alpha$ , dont l'hémoglobinoase H ;
- + de l'importance de l'anémie :
  - > les **thalassémies majeures** se manifestent par une anémie sévère et nécessitent des transfusions régulières ; **les premières manifestations de la maladie surviennent le plus souvent chez le nourrisson ;**
  - > les **thalassémies intermédiaires et les hémoglobinoses H** ont une anémie moins sévère et se révèlent souvent plus tardivement ; les transfusions ne sont pas nécessaires ou seulement de temps en temps.

Une surcharge en fer se constitue progressivement dans l'organisme dans tous les types de thalassémies.  
Cette surcharge est principalement liée :

- + aux transfusions répétées dans les formes majeures (le sang contenant du Fe),
- + à une absorption digestive accrue du fer dans les formes intermédiaires et hémoglobinoses H. Dans ce cas, les signes de surcharge sont d'apparition plus tardive.

→ Une prise en charge médicale spécifique permet de réduire cette surcharge en fer (chélation).

La thalassémie atteint autant les garçons que les filles.  
Environ 350 à 500 personnes en France seraient touchées par des formes graves.



## Cause

Les thalassémies sont des maladies héréditaires dues à l'altération (mutation) des gènes (ou codes) responsables de la fabrication des chaînes de l'hb. Différentes mutations ont été identifiées correspondant chacune à des types de thalassémies différentes.

Lorsque l'on est atteint d'une forme sévère de thalassémie, c'est le plus souvent parce qu'on a hérité du gène muté de chacun de ses 2 parents (transmission autosomique récessive).

Une personne est dite porteuse d'un trait thalassémique ou d'une thalassémie mineure quand elle a reçu d'un seul de ses parents le gène muté : dans ce cas, elle n'est pas malade (on dit qu'elle est porteuse saine), mais peut transmettre le gène muté à ses propres enfants.

➔ Pour plus d'informations, demandez conseil à votre médecin (conseil génétique).

Un registre français des thalassémies<sup>(1)</sup> existe et permet de recenser les personnes atteintes et de suivre leurs problèmes de santé. En France, les données issues des registres sont rendues anonymes dans le respect de la loi « informatique et liberté ».

➔ Votre médecin peut vous proposer de participer à ce registre, si vous le souhaitez.

(1) Centre de référence des thalassémies, Dr Thuret, Hôpital de la Timone - 13385 Marseille cedex 5.



## Signes et conseils de prise en charge

Selon le type de thalassémie, les signes de la maladie apparaissent plus ou moins tôt au cours de la vie.

• La manifestation principale, souvent la plus précoce, est l'anémie qui se traduit par :

- > une pâleur, une fatigabilité,
- > parfois une jaunisse,
- > une augmentation de la taille de la rate.

Cette anémie est plus ou moins importante selon le type de thalassémie :

- > en cas de **forme majeure**, des transfusions sanguines régulières, souvent mensuelles, sont nécessaires tout au long de la vie ; ces transfusions permettent à l'enfant de grandir et de mener une vie normale ;
- > en cas de **thalassémie intermédiaire ou d'Hémoglobinoase H**, les transfusions sont **plus occasionnelles** et sont réalisées en cas d'aggravation de l'anémie par exemple à l'occasion d'une infection.

• Une certaine susceptibilité aux infections existe chez les personnes atteintes de thalassémies, particulièrement :

- > en cas d'ablation de la rate car cet organe protège contre certains microbes (exemple : le pneumocoque),
- > selon les traitements administrés (exemple : certains médicaments peuvent entraîner une diminution du taux des globules blancs du sang, ce qui favorise les infections).

➔ Demandez à votre médecin les conseils de prévention adaptés à votre cas.

• Les signes de surcharge en fer apparaissent dans un second temps.

- > Le fer s'accumule dans l'organisme ; il peut être toxique pour certains organes (cœur, glandes endocrines, foie...). La surcharge est d'autant plus importante que les transfusions sont fréquentes.
- > Un traitement permet d'éliminer le fer (**traitement chélateur du fer**) : il est donc toujours associé aux transfusions régulières.



Ce traitement chélateur est indispensable pour assurer une meilleure qualité de vie.

> Même en l'absence de transfusion régulière, il est possible de développer une surcharge en fer. Celle-ci se manifeste plus tardivement et nécessite aussi une prise en charge adaptée.

➔ Une évaluation régulière du niveau de surcharge en fer est indispensable pour toute personne atteinte de thalassémie majeure ou intermédiaire, demandez conseil à votre médecin.

• Compte tenu des risques pour la mère et l'enfant, la grossesse et l'accouchement des femmes atteintes de thalassémie nécessitent un suivi pluridisciplinaire réalisé conjointement par les médecins du centre spécialisé de la thalassémie, les équipes d'obstétrique et celles de néonatalogie.

➔ En cas de grossesse, de projet de grossesse ou de paternité, demandez conseil à votre médecin.

➔ Une prise en charge spécialisée, en lien avec votre médecin traitant, est indispensable pour réduire la survenue des situations d'urgence et assurer une bonne qualité de vie.

Pour toute information concernant la maladie, consulter :

*For further information on this disease*

> Sites suivants :

- le site « Orphanet » : [www.orpha.net](http://www.orpha.net) - rubrique « thalassémie »
- le site du Ministère : [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
- le site de l'Association SOS Globi : [www.sosglobi.fr](http://www.sosglobi.fr)
- le site de l'Association France Thalassémie : <http://www.thalassemie.info>

Direction Générale de la Santé  
[www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)  
**Maladies Rares Info Services**  
 0 810 63 19 20  
 N° Bleu, grille appel local

Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques SOS Globi  
 Hôpital Henri Mondor  
 51, av. de Castro de Tolzigny  
 94000 Créteil  
 Tél. : 33 (0)1 64 30 93 32

Association France Thalassémie  
 38 Avenue Jean Jaurès  
 38000 Fontaine  
 Tél. : 33 (0)4 76 37 60 71

Pour éviter les complications ou y faire face plus efficacement, suivez les règles d'or.

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.

Janvier 2009

Annexe 5:dépistage néonatal du patient 1

**A.R.E.D.E.M.A.G.**

Président: Professeur J. SARLES

CLINIQUE BAGATELLE

**DEPISTAGE NEONATAL  
DE LA DRÉPANOCYTOSE**

Nom du patient : [REDACTED] patient n° 1 TM  
Date de naissance : 10/02/06  
N° : 4409-436

Isoélectrofocalisation (effectué sur prélèvement de sang séché)	Hb F
H.P.L.C. (effectué sur prélèvement de sang séché)	Hb F
<b>Conclusion :</b> <b>Absence d'hémoglobine A</b> <b>Présence d'un syndrome thalassémique majeur</b> <i>A confirmer sur un nouveau prélèvement</i>	

Dr. Catherine BADENS



Laboratoire des Hémoglobines, CERGM  
Faculté de médecine, 27, Bd J. Moulin, 13385 Marseille,  
Tel 04 91 80 20 00-Fax: 04 91 80 43 19

## A.R.E.D.E.M.A.G.

Prévention Régionale du Littoral  
pour la Prévention des Maladies Congénitales  
(A.R.E.D.E.M.A.G.)

CHU - C. Pellegrin  
Place A. Boncompagni-Ludovisi  
33076 BOULEVAARD CROIX DE LAUDON CEDEX  
Tél : 05 56 79 87 87 - Fax : 05 56 79 87 87

CH PELLEGRIN  
Maternité A

### DEPISTAGE NEONATAL DE LA DRÉPANOCYTOSE

Nom du patient : [REDACTED] iw patient n°2  
Date de Naissance : 23/12/01  
N° : 33425

Isoélectrofocalisation (effectué sur prélèvement de sang séché)	Hb F
H.P.L.C. (effectué sur prélèvement de sang séché)	Hb F
<b>Conclusion : Absence d'hémoglobine A: Suspicion de Thassémie majeure</b>	

Dr. Catherine BADENS



Laboratoire des Hémoglobines, CERGM  
Faculté de médecine, 27, Bd J. Moulin, 13385 Marseille,  
Tel 0491 80 20 00-Fax: 0491 80 43 19



**A.R.E.D.E.M.A.G.**

Président: Professeur J. SARLES

**ASSOCIATION REGIONALE D'AQUITAINE**  
pour la Prévention des Maladies Complexées  
(A.R.A.G.)  
CHU - Groupe Pellegrin  
Place Amélie Raba-Léon  
33076 BORDEAUX-CEDEX  
TEL. : 05 56 79 87 00 - Fax : 05 56 79 87 00

CLINIQUE RIVE DROITE

**DEPISTAGE NEONATAL  
DE LA DREPANOCYTOSE**

Nom du patient : [REDACTED] patient n°3 MA  
Date de naissance : 16/06/05  
N° : 15010-1424

Test à T3

Isoélectrofocalisation (effectué sur prélèvement de sang séché)	Hb F + Hb A faible
H.P.L.C. (effectué sur prélèvement de sang séché)	Hb F + Hb A faible
<b>Conclusion:</b> Taux d'Hb A particulièrement faible pour un enfant né à terme. A contrôler à l'âge de deux mois.	

Dr. Catherine BADENS

Laboratoire des Hémoglobines, CERGM  
Faculté de médecine, 27, Bd J. Moulin, 13385 Marseille,  
Tel 04 91 80 20 00-Fax: 04 91 80 43 19

## A.R.E.D.E.M.A.G.

Président: Professeur J. SARLES

**ASSOCIATION REGIONALE D'AQUITAINE**  
pour la Prévention des Maladies Congénitales  
(A.R.Aq)  
CHU - Groupe Pellegrin  
Place Amélie Rava-Léon  
33076 BORDEAUX-CEDEX  
TEL : 05 56 79 87 88 - Fax : 05 56 79 87 87

CLINIQUE RIVE DROITE

### DEPISTAGE NEONATAL DE LA DREPANOCYTOSE

Nom du patient : [REDACTED]

Date de naissance : 16/06/05

N° : 23133-2272

patient n°3 7A

Test à J98

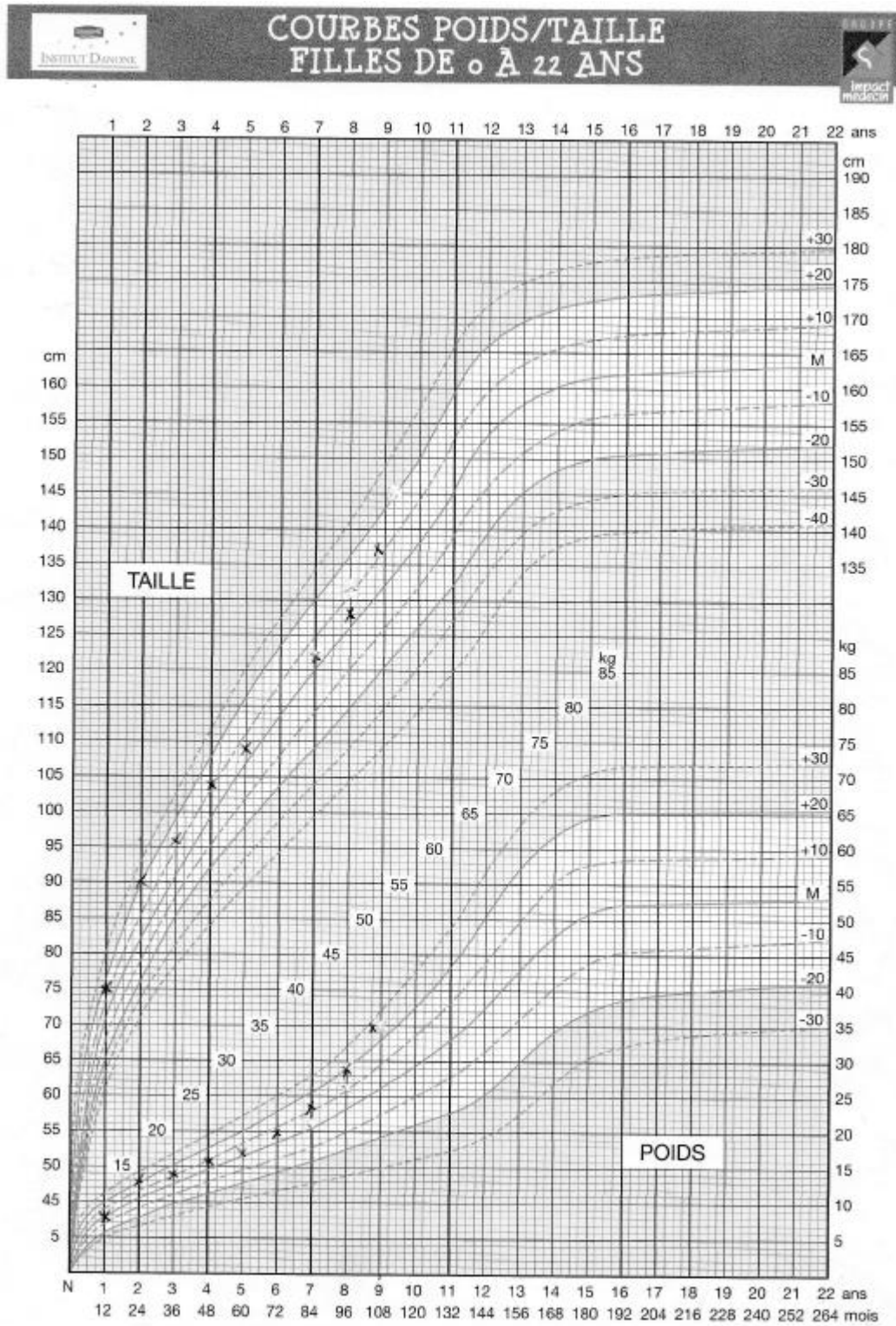
Isoélectrofocalisation (effectué sur prélèvement de sang séché)	Hb F + Hb A
H.P.L.C. (effectué sur prélèvement de sang séché)	Hb F + Hb A
<b>Conclusion :</b> Fraction d'hémoglobine A estimée à 5% ce qui est en dessous du taux attendu pour un enfant de cet âge (né à terme). Ce profil est évocateur d'une $\beta^+$ -thalassémie. Il serait souhaitable de faire un contrôle à un an et de proposer une étude familiale.	

Dr. Catherine BADENS



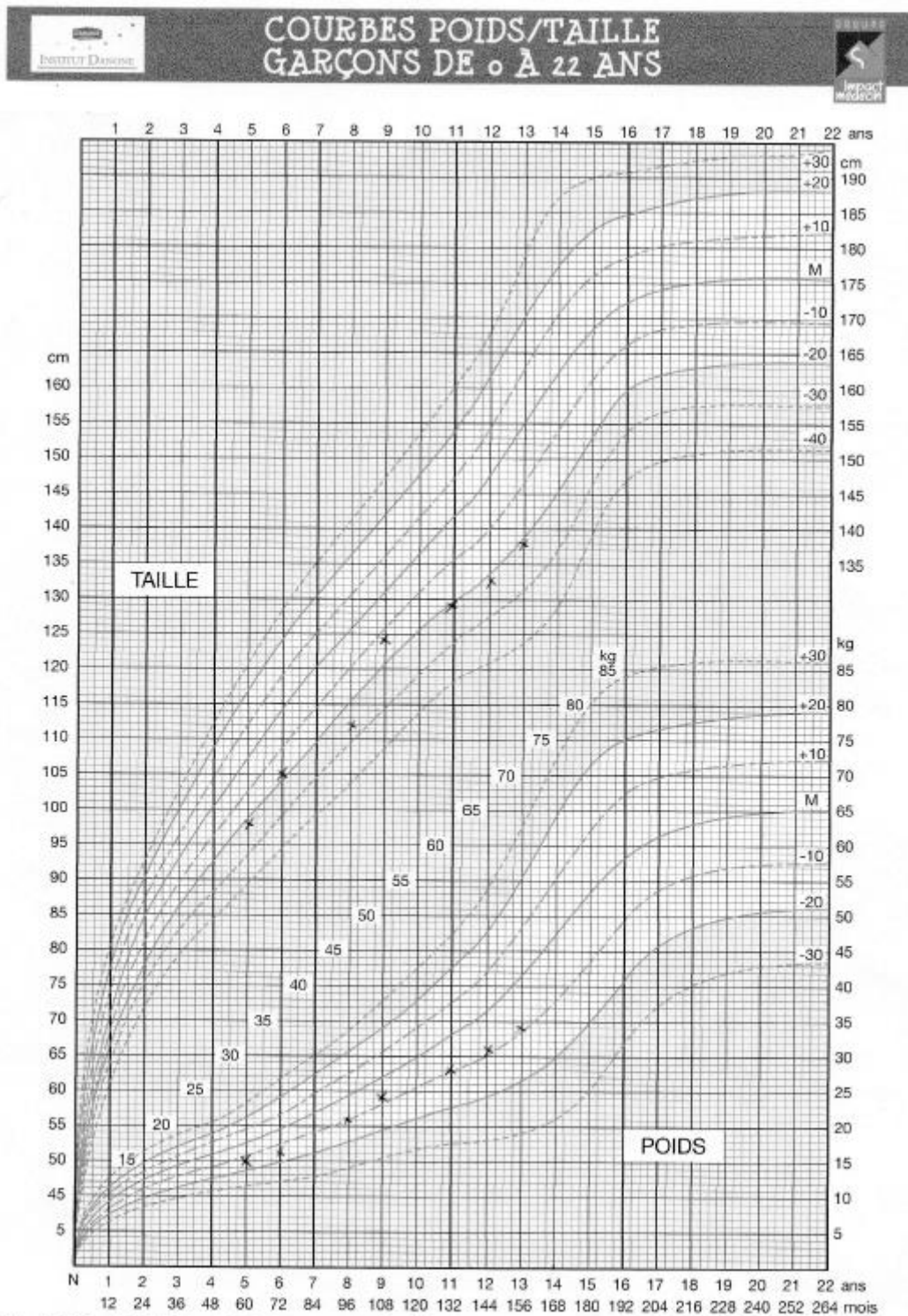
Laboratoire des Hémoglobines, CERGM  
Faculté de médecine, 27, Bd J. Moulin, 13385 Marseille,  
Tel 04 91 80 20 00-Fax: 04 91 80 43 19

Annexe 9: courbe de croissance du patient 1



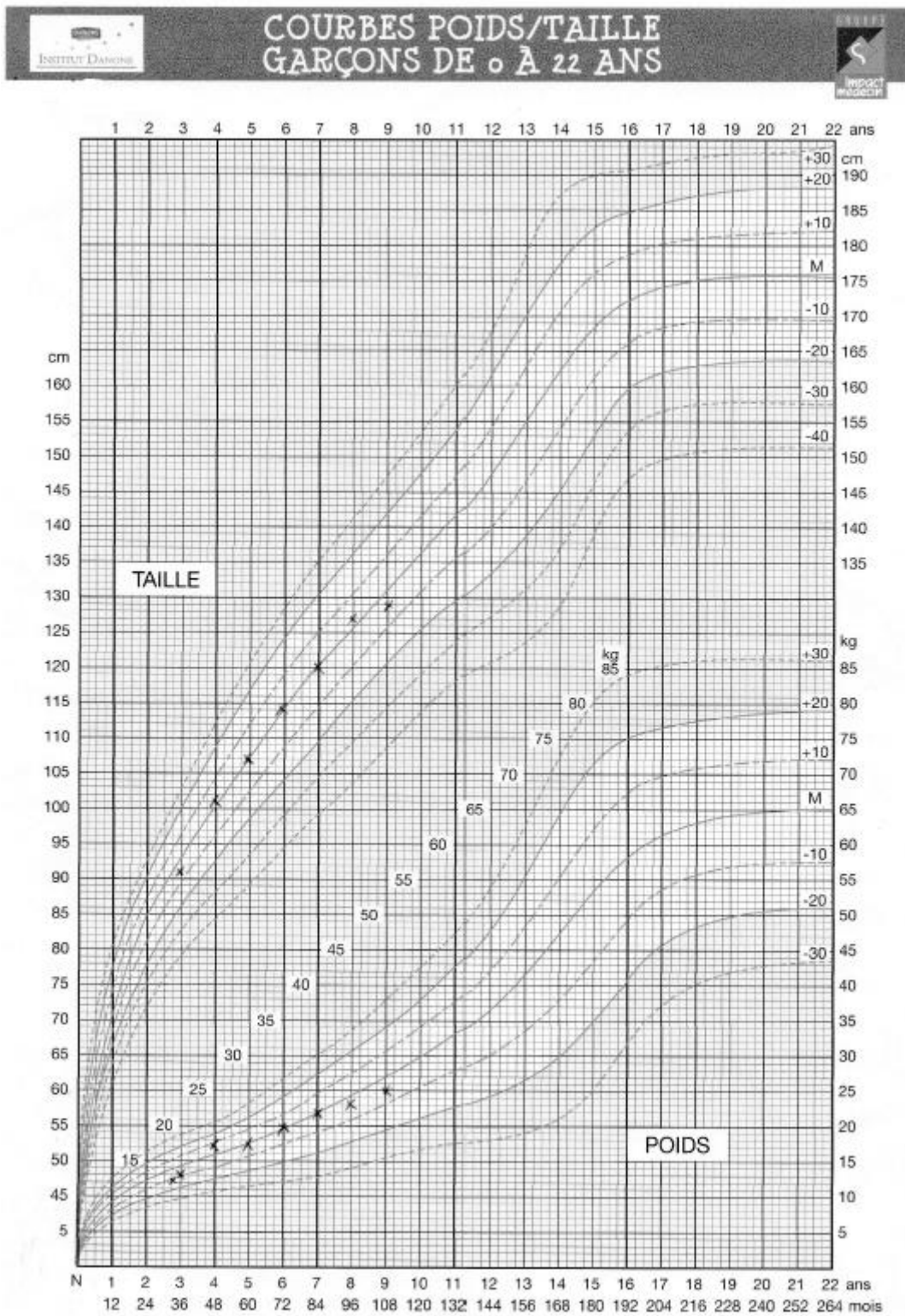
D'après C.I.E. - I.N.S.E.R.M. - 1979. Direction Générale de la Santé.

Annexe 10: courbe de croissance du patient 2



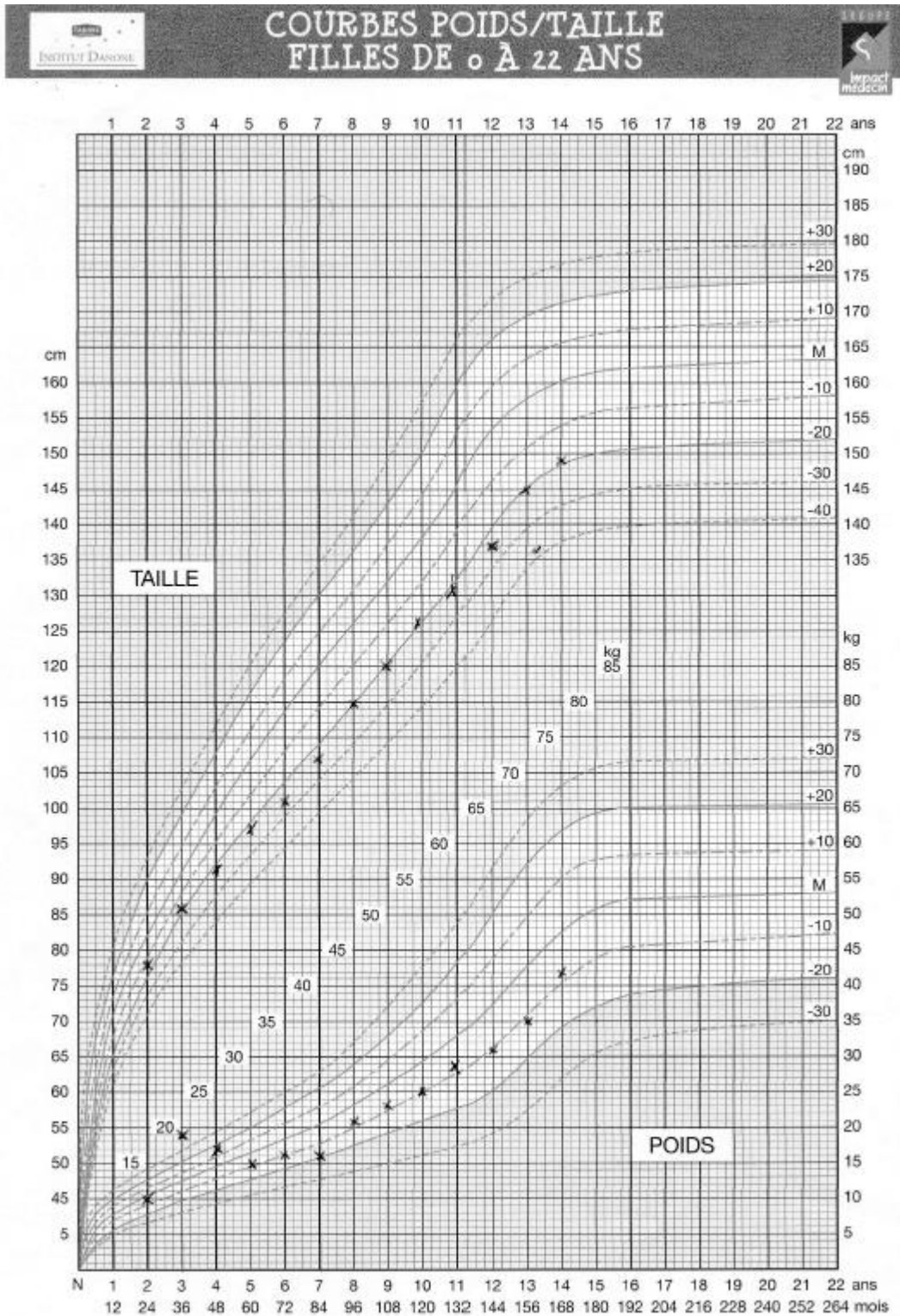
D'après C.I.E. - I.N.S.E.R.M. - 1979. Direction Générale de la Santé.

Annexe 11: courbe de croissance du patient 3



D'après C.I.E. - I.N.S.E.R.M. - 1979. Direction Générale de la Santé.

Annexe 12: courbe de croissance du patient 4



D'après C.I.E. - I.N.S.E.R.M. - 1979, Direction Générale de la Santé.



## Bibliographie

- (1) La bêta-thalassémie : Encyclopédie Orphanet Grand Public.  
[www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf) | Juin 2008
- (2) <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/13/Redbloodcells.jpg> et <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d9/Haemoglobin-3D-ribbons.png>
- (3) Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. D. Labie, J. Elion. EMC-Hématologie 2 (2005) 220–239
- (4) (<http://globin.cse.psu.edu/html/huisman/variants/>).
- (5) Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Philippe Joly ; Corinne Pondarre ; Catherine Badens. Ann Biol Clin 2014 ; 72 (6) : 639-68.
- (6) Phenotype-genotype. Relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias *D. J. Weatherall 2001 ; 2 : 245-255*
- (7) Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (<http://www.orpha.net/orphaschool/elearn1.htm>)
- (8) Beta-thalassaemia. Galanello R, Origa R. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010, 5 :11
- (9) Hématopoïèse extra médullaire révélant une bêta-thalassémie. Mohamed Reda Belkhibchia, Bouchra El Moutawakil, Anas Bennis, Mohamed. Abdo Rafai, Ilham Slassi. La presse médicale novembre 2014, tome 43 > n811.
- (10) Hématopoïèse extra-médullaire symptomatique au cours des bêta-thalassémies : étude rétrospective monocentrique. F. Maazouna, J. Gellen Dautremera, A. Boutekadjirtc, S. Pissard, A. Habibi, D. Bachir, and al. Revue de Medecine Interne. 2015 ; 4986
- (11) Clinical manifestations of the bêta-thalasseurias. Nienhuis AW. Nathan DG. Pathophysiology DG. Cold Spring Harb perspect Med. 2012 : 2 : 011726
- (12) Surcharges en fer et maladies Hématologiques. Christian Rose. La revue du praticien 15 décembre 2006 ;56(19) : 2141-2145



- (13) Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators Bernadette Modell, Matthew Darlison. Bulletin of the World Health Organization 2008 ; 86(6) : 417-496
- (14) <http://www.ironhealthalliance.com/disease-states/thalassemia.jsp>
- (15) Bêta thalassémie majeure : quelle est la situation en France ? Catherine Badens, Isabelle Thuret. La revue du praticien. 2009 ; 59 : 20
- (16) Prévalence des maladies rares : Les cahiers d'Orphanet. Série maladies rares. Mai 2014 numéro 1.
- (17) Qualité de la prise en charge, Recherche, Europe : une ambition renouvelée. Plan national maladies rares 2011-2014.  
[http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2011/doc/Plan\\_national\\_maladies\\_rares.pdf](http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2011/doc/Plan_national_maladies_rares.pdf)
- (18) Vivre avec une maladie rare en France. Aides et Prestations. Les Cahiers d'Orphanet. Série Politique de santé. Décembre 2013
- (19) HAS ALD : Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Juin 2008 ; [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds\\_thalasseemies\\_final\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_thalasseemies_final_web.pdf)
- (20) Complications and treatment of patients with beta-thalassemia in France: results of the National Registry. Thuret I, Pondarré C, Loundou A, et al. Haematologica. 2010 ;95 :724-9.
- (21) Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. John C. Wood. Blood Rev. 2008; 22(2): S14–S21
- (22) The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today – prediction, prevention and management. Aessopos a, Berdoukas v, Tsironi m. European Journal of Haematology. 2008 Feb; 80(2): 93–106
- (23) Molecular Aspects of Bone Resorption in  $\beta$ -Thalassemia Major. Saki n, Abroun s, Salari f, Rahimv f, Shahjahani m, Mohammadi-Asl j. Cell journal (Yakhteh), Summer 2015, Vol 17, No 2.
- (24) Guidelines for Diagnosis and Management of Beta-Thalassemia Intermedia. Karimi m, Cohan n, De Sanctis v, Mallat n, and Taher a. Pediatric Hematology and Oncology, 2014,31:583–596.

(25) HAS. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Mars 2011.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/texte\\_court\\_\\_bilan\\_martial\\_carence\\_2011-11-09\\_17-22-2\\_135.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/texte_court__bilan_martial_carence_2011-11-09_17-22-2_135.pdf)

(26) Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. Aguilar-Martinez p, Badens c, Bonello-Palot n, Cadet e, Couque n, Ducrocq r, Elion j, Francina a, Joly p, Pissard s, Rochette j. *Ann Biol Clin* 2010 ; 68 (4) : 455-64

(27) Aperçu du diagnostic préimplantatoire actuel en France. P. Gosset · C. Moutou. *Rev. Méd. Périnat.* (2012) 4:53-60

(28) A genetic score for the prediction of beta-thalassemia severity. Danjou f, Francavilla m, Anni f, Satta f, Demartis fr, Perseu l, Manca m, Sollaino mc, Manunza l, Mereu e, Marceddu g, and al. *Haematologica* | 2015 100(4) : 452-457

(29) HAS. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Recommandations de bonnes pratiques. Novembre 2014.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion\\_de\\_globules\\_rouges\\_homologues\\_-\\_produits\\_indications\\_alternatives\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf)

(30) Real-World Use of Iron Chelators. Janet L. Kwiatkowski. *Hematology Am Soc of Haematol Educ Program* 2011. p 451-458

(31) Update on Iron Chelators in Thalassemia. Ellis J. Neufeld. *Hematology Am Soc of Haematol Educ Program* 2010. P 451-455

(32) <https://www.vidal.fr/Medicament/desferal-4967.htm>

(33) <https://www.vidal.fr/Medicament/ferriprox-6764.htm>

(34) <https://www.vidal.fr/Medicament/exjade-76162.htm>

(35) Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. Ellis J. Neufeld. *Blood*,107 (9): 3436-3441

(36) Randomized controlled trials of iron chelators for the treatment of cardiac siderosis in thalassaemia major. A. John Baksi and Dudley J. Pennell. *Front pharmacol* 2014. 5: 217

- (37) Iron chelation therapy in transfusion-dependent thalassemia patients: current strategies and future directions. Saliba an, Harb ar, and Taher a. *Journal of Blood Medicine*. 2015;6 197–209
- (38) The long-term efficacy and tolerability of oral deferasirox for patients with transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia in Taiwan. Hsiu-Hao C, Meng-Yao L, Steven Shinn-Fornng Peng, Yung-Li Yang, Dong-Tsamn Lin, Shiann-Tarng Jou, Kai-Hsin Lin. *Ann Hematol* 2015. 94 (12):1945–1952
- (39) Post-transfusional iron overload in the haemoglobinopathies. Thuret I. *C R Biol* 2013. 336 (3) :164-72.
- (40) Prise en charge des bêta-thalassémies. Isabelle Thuret. *La revue du praticien*. 2014. 64 :1132-1137
- (41) Intérêts des splénectomies au cours des drépanocytoses et thalassémies majeures de l'enfant. K.-R. Dick, D.-B. Kouamé, O. Ouattara, L. Nigue, I. Brou, J.-C. Gouli, and al. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2005(18) 333-339
- (42) Hematopoietic stem cell transplantation for people with  $\beta$ thalassaemia major. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Al Hajeri A, Sharma A. Cochrane Database Syst Rev. 2014. 15 ;10 CD008708
- (43) <http://www.institutpaolicalmettes.fr/en/cancer-et-soins/les-cancers-prise-charge-a-lipc/hematology/comprendre-la-compatibilite-hla/>
- (44) French Multicenter 22- Year Experience in Stem Cell Transplantation for Beta-Thalassemia Major: Lessons and Future Directions. for the French Rare Disease Center for Thalassemia and the French Society of Bone Marrow Transplantation; Galambrun c, Pondarre c, Bertrand y, Loundou a, Bordigoni p, Frange p, and al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(1) 62-68.
- (45) Cellule souche hématopoïétique : Mobilisation et cytophérèse. Guide pratique à l'usage des infirmiers et autres professionnels paramédicaux. EBMT Nursing Education. 12 Novembre 2009.
- (46) Greffe de moelle osseuse: prendre soin du donneur. Polomeni a, Rio b. *Hematologie* 2011; 17 (1):93-8.
- (47) <http://www.institut-biotherapies.fr/biotherapies/la-therapie-genique/>
- (48) Recent trends in the gene therapy of  $\beta$ -thalassemia. *Journal of Blood Medicine* 6 :69-85
- (49) Fiche d'information destinée au public pour les essais cliniques portant sur des organismes génétiquement modifiés. Essai clinique : « Une étude ouverte de

Phase 1/2 évaluant la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique des  $\beta$ -hémoglobinopathies (drépanocytose et  $\beta$ -thalassémie majeure) par transplantation de cellules souches CD34+ autologues transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral  $\beta$ A-T87Q globine (LentiGlobin® BB305 Drug Product) ». ANSM. 3 Mai 2012  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/989b21e50ad45d aa4445c2c52cff849b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/989b21e50ad45d aa4445c2c52cff849b.pdf)

(50) Outcomes of Gene Therapy for Severe Sickle Disease and Beta-Thalassemia Major Via Transplantation of Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral Beta AT87Q-Globin Vector; CAvazzanna et al. ASH 2015. Abstract n° 202

(51) Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, Kautz L, Preza GC, Nemeth E. Blood 2012 ; 120 : 3829-36.

(52) Heparidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in beta-thalassemic mice. Gardenghi S, Ramos P, Marongiu MF, Melchiori L, Breda L, Guy E. J Clin Invest 2010; 120: 4466-77.

(53) Minihepcidins are rationally designed small peptides that mimic hepcidin activity in mice and may be useful for the treatment of iron overload. Preza GC, Ruchala P, Pinon R, Ramos E, Qiao B, Peralta MA. J Clin Invest 2011 ; 121 : 4880-8.

(54) Luspatercept, nouveau traitement de la bêta-thalassémie. Revue francophone des laboratoires. 2015 ; 474 : 18.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

**Titre en français :** Analyse descriptive de quatre patients bêta-thalassémiques majeurs avec un diagnostic néonatal : apport de la greffe de moelle osseuse allogénique intrafamiliale

---

**Titre en anglais:** Descriptive analysis of four Beta thalassemia children diagnosed from birth: benefit of allogenic bone marrow transplantation

---

### **Résumé en français:**

La bêta-thalassémie est maladie génétique caractérisée par un défaut de synthèse des chaînes  $\beta$  globine qui interviennent dans la composition de l'hémoglobine. De transmission autosomique récessive elle est fréquente en Asie, au Moyen-Orient, et surtout méditerranéen mais reste rare en France.

Les formes homozygotes se traduisent entre autre, par une anémie plus ou moins sévère nécessitant des transfusions et une hémochromatose secondaire. En fonction de la profondeur de l'anémie et des besoins transfusionnels on parle de thalassémie intermédiaire ou majeure. Depuis 2000, la majorité des thalassémies homozygotes sont dépistés à la naissance au cours du dépistage néonatal initialement mis en place pour le diagnostic des syndromes drépanocytaires majeurs. Afin de prévenir les complications de la surcharge martiale, un traitement chélateurs du fer est administré aux patients mais le seul traitement curatif de la maladie est la transplantation allogénique de moelle osseuse lorsqu'il existe dans la fratrie un donneur HLA compatible.

Ce travail a pour but de vérifier et d'illustrer les avantages et inconvénients d'une telle thérapeutique en se basant sur les patients bêta thalassémiques majeurs suivis au CHU de Bordeaux et dont le dépistage néonatal a permis une prise en charge précoce.

Deux des quatre enfants ont pu bénéficier d'une allogreffe. Les deux autres enfants n'ont pas de donneur compatible dans leur fratrie.

Dès quatre ans après la greffe, les patients sont guéris alors qu'au même âge, les patients non transplantés continuent toujours à avoir des transfusions mensuelles et une hémochromatose plus ou moins contrôlée malgré un traitement chélateur. Aucune comorbidité associée à la greffe n'a pour l'instant été mise en évidence (suivi médian de 8 ans post greffe). Les excellents résultats de l'essai clinique de thérapie génique représentent un véritable espoir pour ceux qui ne peuvent pas bénéficier de greffe de moelle osseuse.

---

### **Discipline**

Hématologie

---

### **Mots Clés**

Bêta thalassémie, dépistage néonatal, allogreffe, traitement chélateur du fer, transfusions, hémochromatose, dysérythroïese.

---

### **Intitulé et adresse du laboratoire**

Laboratoire d'hématologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux  
Place Amélie Raba Léon  
33076 Bordeaux Cedex