Université de Bordeaux

U.F.R des Sciences Médicales

Année 2018 N°3029

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Diplôme d'études spécialisées en pédiatrie

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 25 avril 2018

Par Alice MIQUEL
Née le 24 février 1989 à l'Île de La Réunion

EVALUATION DE L'IMPACT DE L'INTENSIFICATION DU PROGRAMME TRANSFUSIONNEL CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE BETA-THALASSEMIE MAJEURE A MAYOTTE : UNE ETUDE PROSPECTIVE

Directeur de thèse : Docteur Abdourahim CHAMOUINE,

Chef de service pédiatrie CHM

Membres du jury :

Professeur Silvia IACOBELLI, PU-PH	Présidente du jury
Professeur Jean-Bernard GOUYON, PU-PH	Juge
Docteur Placide NYOMBE, PH	Juge
Docteur Hervé RENARD, Directeur de l'EFS	Juge
Professeur Pascal BARAT, PU-PH, CHU de Bordeaux	Rapporteur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Abdourahim CHAMOUINE

Vous êtes à l'origine de ce travail et m'avez fait l'honneur de le diriger. Merci de la confiance que vous m'avez accordée et pour vos précieux conseils tant sur la rédaction de ce sujet, mais surtout aussi dans l'exercice de la médecine. Votre amour de la profession a renforcé mes convictions et mon envie de pratiquer ce merveilleux métier sur les deux îles si chères à mon cœur. Pour tout cela, vous avez tout mon respect et toute ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Silvia IACOBELLI

Vous me faites l'honneur d'être la Présidente de ce jury. Votre bienveillance et vos exigences m'ont permis de clôturer ces études dans les meilleures conditions et de m'améliorer dans ma formation. Recevez là, l'expression de toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Pascal BARAT

Vous avez si gentiment accepté de m'accorder de votre temps pour juger ce travail. Je vous remercie pour votre relecture et l'intérêt porté à ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean-Bernard GOUYON

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous suis reconnaissante pour les conseils apportés durant ma formation et vos encouragements.

A Monsieur le Docteur Placide NYOMBE

Votre présence dans ce jury est importante pour moi car vous êtes un médecin au grand cœur et je me souviens que votre bonté et votre joie de vivre m'ont permis de faire face durant mes premiers pas si hésitants dans le monde hospitalier . Merci aujourd'hui de juger mon travail.

A Monsieur le Docteur Hervé RENARD

Merci pour votre intérêt et votre aide pour ce travail. Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Pédiatrie du CH de Mayotte

Aux collègues : Caroline, Jacqueline, Felana, Aurélie, Sophie, Joël, Anne, Dr Jean Poisson, Anne-Gaëlle, Pascale qui m'ont appris tant de choses et m'ont donné envie de revenir à Mayotte.

Aux infirmières de l'Hôpital de Jour, qui s'occupent si bien de nos petits patients…

A Bernadette, pour le suivi attentif des patients et pour ton aide pour ce travail.

A Elise, merci de m'avoir aidée à faire le recueil de données.

Aux co-internes, aux autres infirmiers du service et aux secrétaires de pédiatrie,

Vous faites un boulot incroyable et de qualité qui a toute mon admiration.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Réanimation pédiatrique et néonatale du CHU Sud

Ce dernier semestre a été un régal pour moi, même si parfois je semblais « un peu » stressée (si si …une réimplantation capillaire s'impose…)

Merci pour votre soutien et votre bienveillance.

Merci à mes co-internes : Coline, Pauline, Mahé, Valentine, Victor, Anjasoa.

Aux secrétaires, pour les nombreux scans envoyés sur ma boîte mail et votre bonne humeur du matin !

Et tout particulièrement, merci aux infirmières et auxiliaires de puériculture de la NESI, qui représentent plus que des collègues … Les petits déjeuners en votre compagnie vont me manquer terriblement !

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'Hématologie et Oncologie pédiatrique de Saint-Denis

Merci de m'intégrer à nouveau dans votre équipe que je suis heureuse de rejoindre.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'Oncopédiatrie à l'Institut Gustave Roussy

Ce fut une période très difficile mais si riche en expérience humaine. Merci pour votre soutien et pour m'avoir appris que pour bien s'occuper des autres, il faut d'abord prendre soin de soi.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'Hématologie et Oncologie pédiatrique de Bordeaux

Mon premier stage en tant qu'externe où j'ai su exactement ce que je voulais faire de mon métier…

Merci au Professeur PEREL de m'avoir appris ce qu'est, comme vous dites « la pédiatrie générale de l'extrême ». Merci pour l'investissement que vous mettez pour le bien-être des enfants. Merci pour ces souvenirs colorés à Bugeat.

A tous les autres professionnels que j'ai croisé durant cet internat et qui ont chacun influencé mon chemin à leur façon.

Plus personnellement,

A ma mère,
Merci d'avoir toujours été présente à mes côtés, d'avoir toujours cru en moi … Aujourd'hui je te dois tout ce que je suis. Mon amour pour toi est infini.

A mon père,
Merci pour ton éducation, ta présence … Merci pour les principes que tu as su m'inculquer et qui me guident chaque jour.

A ma sœur Audrey,
Tu es ma meilleure alliée dans chaque étape de la vie.
Avoir une sœur est mon premier et plus beau cadeau reçu dans la vie…
Merci pour tes longues relectures et conseils pour cette thèse.
« Sœurs par chance, amies par choix » si tu t'en souviens …

A ma sœur Myriam,
Je suis si fière de la belle jeune femme que tu es devenue ! Reste toujours aussi rayonnante. Je t'aime.

A mon beau-père Jean-Max,
Merci pour les bons repas durant toutes ces années, les déménagements, les réparations de voiture… et surtout pour ce soutien de tous les jours qui m'a permis d'avancer si loin.

A mon grand-père,

Merci pour la foi que tu as toujours portée envers moi … J'espère que de là où tu es, tu es fier de ton docteur enfin !

A tous les autres membres de ma merveilleuse famille, chacun unique et essentiel à mon cœur …

A mes amis,

Soumeya, Notre rencontre est la plus belle qui m'ait été donnée de vivre. Tu as tant fait pour moi, su me faire comprendre tant de choses. Je t'admire ma Soum ! C'est toi qui es en or ! Je souhaite que notre amitié dure encore des millénaires… Ensemble à Mayotte…

SoSo, Mon petit pédiatre en herbe ! Merci pour ton soutien. Merci d'avoir été ma meilleure amie pendant ces 6 derniers mois. J'espère pouvoir un jour te rendre la pareille. Reviens-moi vite !

Etienne, Merci d'avoir mis tant de couleurs sur tant d'idées noires… Merci d'être mon meilleur ami tout simplement.

Cyril, Merci pour ces années de rire, de jeux…ces échanges « facebookés »… Merci pour tes nombreux conseils avisés sur le travail et ton étonnante clairvoyance sur la vie.

Aicha, Merci pour ces doux moments passés durant l'ECN. Enfin nous arrivons au bout de notre quête…Tu me manques…

Soraya, Ma chérie, ton sourire éclatant, ta gentillesse, ta facilité à rire de tout ont tant allégé mon quotidien à Pau. Merci.

A mes « best» durant ces 6 années d'études à Bordeaux remplies de tant de souvenirs délicieux :

Doudou, Shoubidou, Fatou, Catou, Valou, Louloutte, Chachou ... (Parce que avec les p'tits noms c'est mieux ☺ Je vous aime.)

A tous mes autres amis… Je ne peux pas tous vous citer mais j'espère pouvoir vous montrer chaque jour à quel point je vous suis reconnaissante et vous aime.

Table des matières

REMERCIEMENTS 2

INTRODUCTION 8

GENERALITES 9

A- Les syndromes thalassémiques 9
1/Epidémiologie des béta-thalassémies 9
2/ Physiopathologie et biologie moléculaire 9
3/Diagnostic des béta-thalassémies 11
4/ Les complications des béta-thalassémies majeures 12
5/Prise en charge thérapeutique des béta-thalassémies majeures 13
B- Complications transfusionnelles 14
1/ Surcharge ferrique 14
a) Causes et manifestations clinico-biologiques 14
b) Moyens d'évaluation 15
c) Prise en charge thérapeutique 16
2/ Allo-immunisation post-transfusionnelle 17
a)Manifestations cliniques 18
b) Bases physiopathologiques 18
c) Facteurs influençant l'allo-immunisation 19
d) Prévention de l'allo-immunisation 20

ETUDE CLINIQUE 21

A- Prise en charge des béta-thalassémies à Mayotte 21
1/Description de la population 21
2/Prise en charge au Centre Hospitalier de Mayotte 22
B- Problématique de l'étude 23
C- Objectif de l'étude 24

POPULATION ET METHODES 25

A- Principe de l'intensification transfusionnelle 25
B- Population de l'étude 26
1/Critères d'inclusion 26
2/ Critères d'exclusion 26
3/Information des patients 26

C- Méthode **27**
1/ Recueil des informations 27
a)Evaluation de l'évolution de l'hémoglobine pré-transfusionnelle 27
b) Evaluation de l'évolution du rythme transfusionnel et du volume sanguin transfusé 28
c) Evaluation de l'évolution de la surcharge ferrique 28
d) Evaluation de l'allo-immunisation érythrocytaire 29
2/Analyses statistiques 29

RESULTATS **30**

A- Caractéristiques de la population **30**
B- Résultats de l'intensification transfusionnelle **31**
1/Evolution de l'hémoglobine pré-transfusionnelle 31
2/Evolution du rythme transfusionnel et du volume sanguin transfusé 35
C- Evolution de la surcharge ferrique **37**
1/Evolution de la ferritinémie 37
2/ Evolution de la CIHF 38
3/ Modification du traitement chélateur 39
D- Allo-immunisation érythrocytaire **39**

DISCUSSION **41**

A- Résultats de l'intensification transfusionnelle **41**
B- Conséquences sur la surcharge ferrique **42**
C- Allo-immunisation érythrocytaire post-transfusionnelle **43**
D- Points forts et limites de l'étude **44**
E- Nouvelles perspectives thérapeutiques **45**
1/Inducteurs d'HbF 45
2/Thérapie génique 46
3/Autres thérapeutiques 46

CONCLUSION **47**

BIBLIOGRAPHIE **48**

ANNEXE **54**

ABREVIATIONS **55**

RESUME **56**

INTRODUCTION

Les thalassémies sont des hémoglobinopathies quantitatives génétiques rares, résultant d'un défaut de production de chaînes de la globine. Elles se manifestent cliniquement, le plus souvent, par une anémie chronique. Sa forme la plus fréquente et sévère est la béta-thalassémie majeure, appelée aussi « anémie de Cooley ».

Le principal objectif de la prise en charge thérapeutique de cette pathologie est de diminuer les conséquences de l'anémie chronique qui sont la dysérythropoïèse et l'hémochromatose secondaire due à une hyper absorption digestive du fer et au traitement lui-même par transfusions. En effet, le traitement clé des béta-thalassémies majeures, est la répétition de transfusions de culots érythrocytaires afin de suppléer les globules rouges normaux et de supprimer l'érythropoïèse inefficace.

Actuellement, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande un objectif d'hémoglobine entre 9 et 10.5g/dl (1) chez les patients atteints de béta-thalassémies, souvent inclus très tôt dans leur vie dans des programmes transfusionnels. Dans le service de pédiatrie à l'hôpital de Mayotte, malgré un suivi régulier des patients atteints de cette maladie, nous avons remarqué que les taux d'hémoglobine étaient au-dessous de ce seuil recommandé. Les causes de cette anémie non contrôlée et les solutions pour une meilleure optimisation du taux d'hémoglobine chez ces enfants restent à définir.

GENERALITES

A- Les syndromes thalassémiques

1/Epidémiologie des béta-thalassémies

Thalassémie vient du grec *« thalassa »* qui désigne la mer Méditerranée, en référence à la distribution géographique historique de la maladie.

Sa distribution géographique chevauche celle des zones d'endémie du paludisme par le fait d'une sélection positive par le parasite des porteurs sains ayant une béta-thalassémie (1,2,3).

Les béta-thalassémies majeures se distribuent essentiellement dans le bassin Méditerranéen, en Afrique de l'Ouest, au Moyen Orient, dans la partie Sud de l'Inde, en Asie centrale et du Sud-Est.

En raison de migration de populations, on compte plus de 10000 diagnostics de béta-thalassémie en Europe et en Amérique du Nord (4).

Cette hémoglobinopathie génétique, soit une des plus fréquentes à l'échelle mondiale, reste une pathologie rare en France, où on ne recence actuellement qu'un peu plus de 500 cas de béta-thalassémies majeures et intermédiaires, principalement issus de la migration italienne et d'Afrique du Nord (1).

L'espérance de vie de ces malades s'est vue prolongée d'une trentaine d'années depuis la mise en place de transfusions au long cours associées au traitement chélateur (5).

Ces patients sont éligibles au titre d'ALD 30 avec prise en charge à 100 % en France.

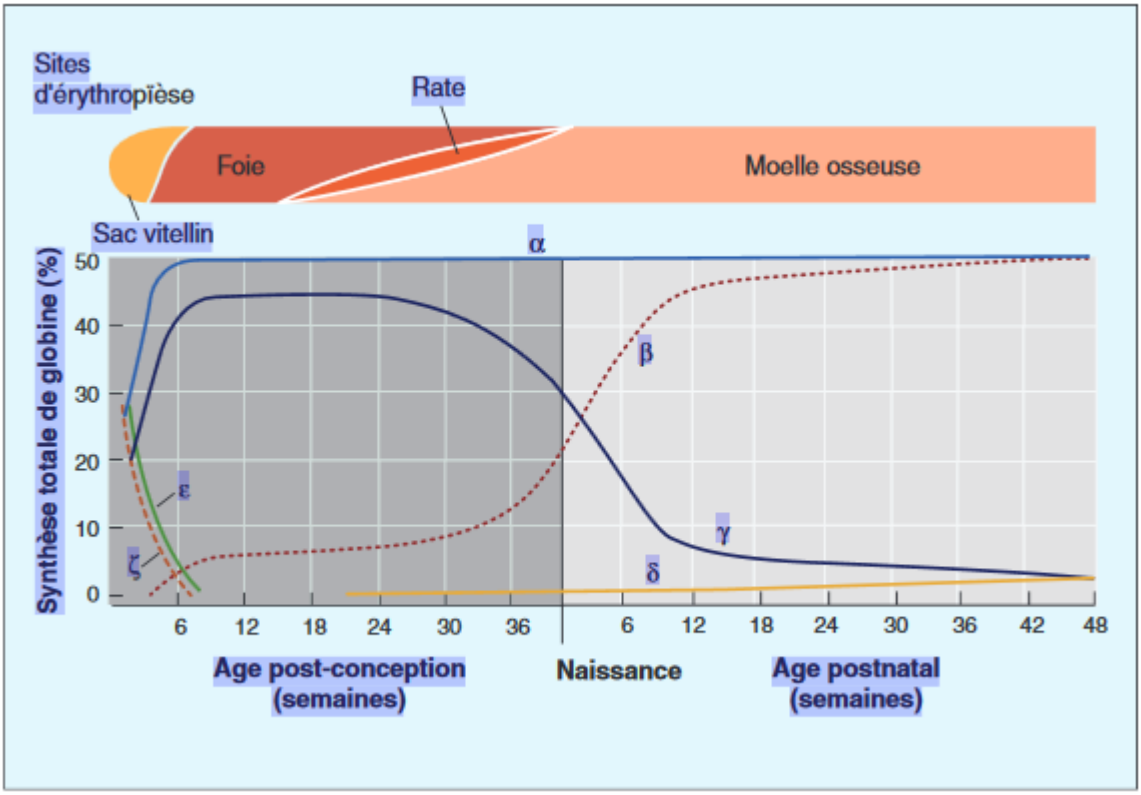
2/ Physiopathologie et biologie moléculaire

L'hémoglobine se compose de 4 chaînes de globines. Chez l'adulte, la principale hémoglobine synthétisée est l'hémoglobine A (ou HbA_1) (95 %) composée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes béta ($\alpha 2\beta 2$).

Lors de la vie fœtale, l'érythropoïèse se déroule principalement dans le foie puis dans la rate. Les globules rouges sont composés essentiellement de l'hémoglobine fœtale (HbF) composée de 2 chaînes alpha et 2 chaînes gamma ($\alpha 2\gamma 2$).

Après la naissance et avant l'âge de 1 an, cette production va diminuer et est alors produite l'hémoglobine A (HbA). L'érythropoïèse se déroule alors dans la moelle osseuse **(Figure1)**(2,4). Un autre type d'hémoglobine, l'HbA_2 ($\alpha 2\delta 2$) est produite en petite quantité, soit inférieure à 5%, chez l'adulte sain. Cependant sa production est plus importante dans les béta-thalassémies.

Figure 1 : Synthèse de l'hémoglobine (4)



Au niveau moléculaire, la synthèse de l'hémoglobine est régulée par 2 groupes de gènes sur le chromosome 11 (gènes encodant pour les chaînes béta) et le chromosome 16 (gènes encodant pour les chaînes alpha).

Les alpha-thalassémies sont dues à un défaut de production de chaînes alpha avec mutation ou plus souvent délétion totale ou partielle des gènes concernés. Elles ne seront pas abordées dans notre travail.

Les béta-thalassémies sont des maladies génétiques autosomiques récessives et résultent quant à elles d'un défaut de production de chaînes béta. Plus de 200 mutations des gènes codant pour les chaînes de globines béta sont décrites. Ces mutations ponctuelles ou moins fréquemment délétions, entrainent une diminution ou une absence de production de chaînes béta. On distingue schématiquement 3 types de phénotypes béta-thalassémiques, en fonction de la quantité ou de la stabilité des chaînes β-globines résiduelles synthétisées par le chromosome 11 atteint :

-*les allèles β0-thalassémiques :* aucune synthèse résiduelle de chaînes β-globines ;

-*les allèles β+-thalassémiques :* la synthèse de chaînes β-globines par le chromosome 11 atteint est sensiblement diminuée mais pas inexistante.

-les allèles β-thalassémiques dominants : synthèse de chaînes β-globines 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-globines. Ces chaînes présentent une grande instabilité et précipitent dans les érythroblastes entraînant une hémolyse prématurée très importante de la lignée érythrocytaire, aussi bien intravasculaire qu'extravasculaire (6).

Les béta-thalassémies sont classées selon leur sévérité clinique en béta-thalassémie mineure, intermédiaire ou majeure.

Les béta-thalassémies mineures sont le résultat de mutations hétérozygotes et se manifestent cliniquement par une anémie microcytaire asymptomatique. On parle de « trait thalassémique » et ces entités ne seront pas non plus abordées.

Les mutations homozygotes ou hétérozygotes composites entraînent soit des béta-thalassémies intermédiaires avec une anémie modérée et des besoins transfusionnels variables, soit des béta-thalassémies majeures avec une anémie sévère et une dépendance transfusionnelle.

3/Diagnostic des béta-thalassémies

Le diagnostic des béta-thalassémies majeures est réalisé lors d'un dépistage familial ou le plus souvent lors du dépistage néonatal de drépanocytose. Les enfants dépistés sur l'absence d'HbA sont suivis à partir de l'âge de 3 mois afin de suivre l'apparition d'une anémie et de sa sévérité, celle-ci n'étant pas présente à la naissance (1). Parfois, le diagnostic est évoqué sur des arguments cliniques : devant une anémie sévère associée à une hépatosplénomégalie et parfois à un ictère, apparaissant entre 6 mois et 24 mois de vie (1,7).

La confirmation diagnostique est faite par la biologie, sur l'hémogramme et le frottis sanguin qui montrent une anémie (hémoglobine inférieure à 7g/dl) (2,3) microcytaire (VGM entre 50 et 70) hypochrome, arégénérative, une anisocytose, une poïkylocytose, des hématies à ponctuations basophiles, des érythroblastes circulants.

L'étude de l'hémoglobine par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou par électrophorèse permet de confirmer le diagnostic avec une absence d'HbA (β0 thalassémie) ou une diminution de son taux (β+thalassémie) et une élévation de l'HbF à interpréter selon l'âge de l'enfant.

La confirmation génétique par recherche des mutations des chaînes béta de la globine par biologie moléculaire est indiquée afin de caractériser le type et la sévérité des béta-thalassémies, même si l'évaluation de la gravité est surtout clinique selon les besoins transfusionnels. L'étude du polymorphisme

XmnI (en 5’ du gène Gγ) et des gènes alpha-globine peut aussi être réalisée car ces facteurs influencent aussi la gravité clinique et la réponse aux traitements (8–10).
La recherche de la mutation génétique est réalisée chez les 2 parents du patient et le phénotype de l’hémoglobine est réalisé chez la fratrie afin de dépister la maladie.
Il peut être proposé un diagnostic prénatal si les deux parents sont porteurs d’une mutation hétérozygote. Le diagnostic préimplantatoire est aussi applicable (4).

4/ Les complications des béta-thalassémies majeures

Les complications cliniques des béta thalassémies sont liées avant tout à l’anémie chronique et à l’hémochromatose secondaire.
L’accumulation et la formation de tétramères de chaînes alpha en excès, toxiques pour le globule rouge et l’érythroblaste, entraînent leur destruction, soit à l’intérieur de la moelle osseuse provoquant une érythropoïèse inefficace, ou soit au niveau vasculaire entraînant une hémolyse chronique intravasculaire. Cette hémolyse chronique est alors souvent la cause de formations de calculs biliaires ou de troubles de croissance et vascularisation organiques.
L’hypoxie chronique secondaire à l’anémie, provoque une augmentation de la production rénale d’érythropoïétine et une hyperactivation de la moelle, avec augmentation de la production des précurseurs érythrocytaires. Ceci mène donc à une érythropoïèse inefficace et non régulée (1,11). Cette dysérythropoïèse est le lit de déformations osseuses et entraîne également une ostéopénie importante. De plus, ce phénomène compensatoire s’étend dans les organes extra-médullaires à potentiel hématopoïétique comme la rate et le foie provoquant une hépatosplénomégalie, mais aussi dans certains tissus formant alors de réelles pseudotumeurs qui peuvent être dangereuses du fait de leur localisation et du risque de compression (comme par exemple au niveau du canal médullaire spinal)(12,13).
La surcharge martiale, principale complication des béta-thalassémies et première cause de mortalité dans cette maladie, est évidemment due au traitement lui-même par transfusions répétées, mais est aussi la conséquence de l’anémie chronique. En effet, il existe une hyper absorption digestive ferrique par suppression de l’expression de l’hepcidine, protéine produite dans le foie et permettant la régulation de l’absorption digestive du fer et de son stockage hépatique (2). Cette surcharge martiale entraine une accumulation de fer dans les organes, car celui-ci n’est quasiment pas excrété par l’organisme. Cela provoque des lésions organiques, que nous développerons plus tard (7,14).

D'autres complications plus rares sont le risque thromboembolique augmenté chez les patients atteints de béta-thalassémie par rapport à la population générale, le risque infectieux surtout chez les patients splénectomisés et enfin les effets secondaires liés aux transfusions comme notamment l'allo-immunisation érythrocytaire.
En outre, il est important de ne pas négliger le retentissement psychologique de cette pathologie et son impact sur la qualité de vie des patients.

5/Prise en charge thérapeutique des béta thalassémies majeures

L'objectif de la prise en charge des patients atteints de béta-thalassémie majeure est d'améliorer l'espérance de vie, la morbidité et la qualité de vie.
La principale thérapeutique est la transfusion de culots de globules rouges (CGR), instaurée dans les années 1960. Ceci a représenté une révolution dans la prise en charge de cette pathologie, qui entrainait rapidement un décès dans l'enfance et qui est devenue aujourd'hui une maladie chronique. En l'absence de transfusions, l'espérance de vie est inférieure à 20 ans (5). La transfusion de CGR vise à corriger l'anémie chronique et à diminuer la dysérythropoïèse réactionnelle. Un programme transfusionnel est donc communément mis en place, dans les premières années de vie, après une courte observation, afin de vérifier la présence d'une réelle anémie chronique (hémoglobine <7g/dl). Il consiste à l'administration de CGR déleucocytés, phénotypés et compatibles en Rhésus-Kell, toutes les 3 à 5 semaines. L'objectif transfusionnel est d'obtenir une hémoglobine entre 9 et 10.5 g/dl (1–4).
Un traitement chélateur est toujours associé aux transfusions afin de lutter contre la surcharge ferrique, principale complication. Il est initié couramment après 10 à 20 transfusions ou lorsque que la ferritinémie dépasse 1000 ng/ml. Le but du traitement chélateur est de maintenir un taux tissulaire en fer bas afin d'éviter des lésions cellulaires.
La seule thérapeutique curative est la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Elle consiste dans cette pathologie en une greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon HLA identique intrafamilial, et donne de très bons résultats de survie sans maladie si elle est réalisée chez l'enfant au début de sa maladie (1,5). Il est important de noter qu'elle engendre cependant des effets secondaires importants dus à la toxicité des chimiothérapies (hépatiques, fertilité, croissance...).
La splénectomie est indiquée dans les béta-thalassémies majeures lorsqu'il y a un hypersplénisme engendrant une thrombopénie et une anémie difficile à contrôler nécessitant des besoins transfusionnels importants, dépassant 200 ml/kg/an. Elle est aussi plus souvent réalisée dans la prise en charge des béta-

thalassémies intermédiaires afin de réduire ou stopper les besoins transfusionnels. Les patients splénectomisés ont bien sûr un risque infectieux et thromboembolique plus important et il est nécessaire de mettre à jour leur calendrier vaccinal, d'instaurer une antibioprophylaxie par ORACILLINE et de surveiller l'apparition d'une thrombocytose (1,2) .

De nos jours, d'autres thérapeutiques se développent pour la prise en charge de cette grave pathologie mais n'ont pas encore l'AMM. Les inducteurs de l'HbF comme l'hydroxyurée ou l'érythropoïétine recombinante peuvent être utilisés afin de réduire l'anémie, mais cette pratique est encore en cours d'évaluation. Des études de phase I sont encore en cours pour le développement de thérapie génique (11,14,15).

Depuis 2006, en France , tous les patients sont enregistrés dans un registre national recensant toutes les données cliniques, épidémiologiques, biologiques , thérapeutiques et sociales (4).

B- Complications transfusionnelles

1/ Surcharge ferrique

a) Causes et manifestations clinico-biologiques

L'apparition d'une surcharge ferrique chez les patients transfusés chroniques est inévitable. Effectivement, chaque unité de sang transfusée contient approximativement 200 à 250 mg de fer. L'organisme humain n'excrétant pas le fer, l'accumulation de celui-ci entraine une saturation de son stockage dans le système réticulo-endothélial (principalement dans le foie) et de sa liaison à la transferrine. Le fer libre plasmatique, toxique, s'accumule donc dans les cellules des organes tels que le cœur, le foie, l'hypophyse antérieure et le pancréas, et provoque une destruction cellulaire par la production de radicaux libres et donc une dysfonction et une fibrose organiques (1,2,7,16).

L'atteinte cardiaque due à la surcharge martiale est la première cause de mortalité chez les enfants atteints de béta-thalassémie majeure. Elle se manifeste le plus souvent par une cardiomyopathie avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire et dilatation ventriculaire.

La deuxième atteinte organique la plus fréquente est l'atteinte hépatique évoluant vers une fibrose progressive puis vers une cirrhose, pour des charges hépatiques en fer supérieure à 15 mg/g de foie sec. Certaines comorbidités comme les infections virales VHB ou VHC peuvent favoriser l'apparition de cette

fibrose mais leur incidence est de plus en plus rare du fait d'une disparition des contaminations transfusionnelles.

Les atteintes endocriniennes comptent l'hypogonadisme, due à une insuffisance gonadotrope le plus fréquemment mais aussi parfois à des lésions gonadiques directes, un retard statural, une hypothyroïdie périphérique, une hypoparathyroïdie, ou un diabète insulino-dépendant devenu très rare depuis l'apparition du traitement chélateur.

Au niveau biologique, la surcharge ferrique se manifeste par l'élévation du fer sérique, de la ferritinémie, et du coefficient de saturation de la transferrine.

b) Moyens d'évaluation

Afin d'évaluer la surcharge ferrique organique, plusieurs techniques d'évaluation sont utilisées de façon concomitante : le dosage de la ferritinémie plasmatique, l'évaluation de la concentration intra hépatique en fer (CIHF) par ponction-biopsie hépatique(PBH), susceptométrie biomagnétique du foie (SQUID) ou IRM hépatique, et l'IRM cardiaque. En outre, ces examens ont toute leur importance dans l'évaluation de l'efficacité du traitement chélateur.

La ferritinémie est dosée afin d'évaluer la concentration totale en fer dans le corps et de mesurer l'efficacité du traitement chélateur. Cependant de nombreux facteurs peuvent fausser ce dosage, comme les infections, l'inflammation, les hépatites ou le déficit en vitamine C (7,16,17). Sa valeur n'est souvent pas corrélée à la concentration hépatique en fer. Il est recommandé de surveiller son évolution au moins tous les 3 mois et son dosage reste un examen facile à réaliser et accessible. Le traitement chélateur est habituellement débuté pour des seuils de ferritinémie supérieurs à 1000 ng/ml. Des seuils répétés supérieurs à 2500 ng/ml exposent à des complications cardiaques.

La ponction-biopsie hépatique est l'examen de référence pour évaluer la surcharge en fer de l'organisme avec le calcul de la CIHF. Un seuil de CIHF supérieure à 7 mg/g de poids sec de foie entraîne des lésions organiques; et s'il dépasse 15 mg/g, cela est prédictif d'une atteinte myocardique, de mortalité et surtout de fibrose hépatique (17). Le traitement chélateur optimal a pour but de maintenir une CIHF aux alentours de 3 .2 à 7 mg/kg de poids sec. Malheureusement, bien que recommandée par certains tous les 2 ans dans le suivi des patients avec des syndromes béta-thalassémiques majeurs, la biopsie hépatique reste un geste invasif, à risque d'hémorragie, non pratiqué usuellement dans tous les centres et pouvant être faussé par la présence de cirrhose ou de prélèvements insuffisants. Elle a été supplantée par des méthodes moins invasives comme le SQUID et l'IRM.

L'IRM est aujourd'hui devenue l'examen le plus utilisé pour évaluer la surcharge martiale, du fait de son caractère non invasif, de sa sensibilité et de sa reproductibilité. Elle est réalisée de façon répétée dans le suivi de l'efficacité du traitement chélateur. En effet, il a été démontré que l'IRM hépatique permet d'estimer une CIHF corrélée à celle évaluée sur les biopsies. Il est indiqué de la réaliser tous les 1 à 2 ans à partir de l'âge de 4 à 5 ans, après une dizaine de transfusions (16).

De plus, l'IRM cardiaque, permet de dépister des lésions myocardiques avant même l'apparition de symptômes. Ceci est essentiel pour adapter la chélation, quand on sait la gravité du pronostic de l'atteinte cardiaque (18). La charge en fer est évaluée avec des séquences T2* et exprimée en ms. Une valeur inférieure à 20 ms expose à des risques de dysfonction ventriculaire gauche et d'arythmie, et doit faire optimiser le traitement chélateur parfois même en associant les thérapeutiques. Une valeur inférieure à 10 ms indique une sidérose myocardique très sévère (19,20). La surveillance cardiaque par IRM s'instaure communément à partir de l'âge de 6 ans avec un rythme tous les 6 à 24 mois.

La méthode SQUID évaluant la CIHF, bien que fiable, reste un examen rarement utilisé dans le monde et n'existe pas en France. Elle peut parfois sous-estimer la surcharge martiale.

c) Prise en charge thérapeutique

Le traitement de la sidérose chez les patients ayant une béta-thalassémie majeure a révolutionné leur pronostic à long terme. Effectivement, l'insuffisance cardiaque causée par la surcharge martiale, était la première cause de mortalité chez les patients, avec une espérance de vie qui ne dépassait pas 15 à 20 ans (21,22).

La chélation est la meilleure option thérapeutique dans ce contexte et est aujourd'hui toujours associée au programme transfusionnel. Ce traitement est habituellement débuté lorsque la ferritinémie dépasse 1000ng/ml, au bout de 10 à 20 transfusions, ou lorsqu'il existe une atteinte cardiaque ou hépatique sur les IRM (1,2,16,23). Une fois mis en place, il est poursuivi à vie.

Les saignées thérapeutiques, utilisées dans les autres causes de surcharge ferrique, comme l'hémochromatose génétique, ne sont pas réalisables chez ces patients du fait de l'anémie chronique.

Trois médicaments ont l'AMM dans le traitement de la surcharge transfusionnelle :

-La DEFEROXAMINE (DFO) : Ce médicament utilisé depuis les années 70, a permis d'améliorer l'espérance de vie et de réduire la morbidité cardiaque, hépatique et endocrinienne due à la surcharge en fer transfusionnelle. Son efficacité sur la diminution des ferritinémies et de la CIHF a été prouvée (24,25), mais aussi son effet cardio-protecteur à long terme. Il s'administre habituellement par voie sous-cutanée ou

intramusculaire, en perfusion de 8 à 12 heures, 5 à 7 jours par semaine, à la dose moyenne de 40 à 60 mg/kg/jour. Les principaux effets secondaires sont articulaires avec lésions du cartilage de croissance et neurosensorielles avec une toxicité visuelle et auditive. Malgré son efficacité, ce traitement n'est plus celui utilisé en première intention du fait de sa difficulté d'administration dégradant la qualité de vie des patients et donc du défaut d'observance conséquent (26).

-Le DEFERIPRONE (DFP) : est un traitement s'administrant per os, à la dose de 75 mg/kg/jour en 3 prises par jour, du fait de sa courte durée de demi-vie plasmatique. L'AMM dans la prise en charge des thalassémies majeures est de rigueur depuis 1999, quand le traitement par DFO est contre-indiqué et inadéquat. Il a une action sur la diminution des ferritinémies et sur la charge myocardique ferrique, mais peu sur la CIHF. Il est souvent utilisé en association avec un autre chélateur afin d'optimiser le traitement lors de surcharges trop importantes avec des lésions myocardiques sévères (27–29). Il expose à un risque d'agranulocytose, qu'il convient de monitorer avec des hémogrammes hebdomadaires.

- Le DEFERASIROX (DFX) : est un chélateur actif par voie orale développé plus récemment. Il est indiqué en première intention chez les enfants de plus de 2 ans du fait de sa facilité d'administration. En effet, ayant une demi-vie longue, ce médicament s'administre en une unique prise quotidienne à la dose de 20 à 40 mg/kg/jour. De plus, son efficacité est comparable à celle de la DFO sur l'évolution à un an de la CIHF et des ferritinémies chez les patients thalassémiques polytransfusés (30–33). L'observance et la satisfaction des patients sont plus importantes pour les patients que la DFO. Ses effets secondaires sont pauvres et sont principalement des troubles gastro-intestinaux, des rashs cutanés et parfois l'élévation de la créatinémie. Une nouvelle forme galénique par comprimés pelliculés au lieu de comprimés oro-dispersibles a été développée en 2016. Une étude de phase II publiée en 2017, montre que cette nouvelle forme serait moins pourvoyeuse d'effets secondaires et augmenterait la compliance au traitement (34).

Il est possible de réaliser des associations thérapeutiques entre ces trois médicaments lorsque que la surcharge transfusionnelle est difficilement contrôlable (23). L'intensification du traitement chélateur est indiquée lorsque la CIHF est supérieure à 15 mg/g de foie sec , la séquence T2* est inférieure à 15 ms sur l'IRM cardiaque, devant une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, des lésions cardiaques, une arythmie ou un taux de ferritinémie supérieur à 2500 ng/ml (7).

2/ Allo-immunisation post-transfusionnelle

La deuxième complication des transfusions itératives est l'allo-immunisation anti-érythrocytaire qui engendre soit un état réfractaire aux produits sanguins labiles, soit une réaction transfusionnelle pouvant

mettre en jeu le pronostic vital. Celle-ci correspond à la réponse immunitaire d'un individu vis-à-vis d'antigènes érythrocytaires étrangers, c'est-à-dire non présents à la surface de ses hématies, avec la production d'allo-anticorps reconnaissant ces antigènes étrangers (35).

Le fait de développer une allo-immunisation représente un obstacle transfusionnel avec une difficulté à trouver des culots globulaires compatibles entre donneur et receveur. Cependant, il est d'une importance capitale de dépister cette immunité afin d'éviter des drames transfusionnels car ces anticorps peuvent induire une destruction des globules rouges portant les antigènes reconnus, avec des conséquences cliniques graves.

a) Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'allo-immunisation sont multiples et variées. Elles dépendent du type d'antigène concerné et de l'individu. Elles vont d'un état asymptomatique, à une inefficacité transfusionnelle, mais aussi à des situations plus graves comme une hémolyse intravasculaire avec CIVD, état de choc et parfois même le décès.

L'hémolyse intravasculaire résulte d'une destruction massive des érythrocytes dans les vaisseaux sanguins, suivie d'une activation du complément et de formation de complexe d'attaque membranaire. Elle est souvent aiguë. Elle se manifeste par de la fièvre, des frissons, une hémoglobinurie, pouvant se compliquer d'une hypotension artérielle puis d'un état de choc.

L'hémolyse extravasculaire, dite aussi tissulaire, est secondaire à la phagocytose des hématies par les macrophages dans le foie et la rate. Souvent retardée, elle est dix fois plus fréquente que l'hémolyse aiguë (35,36).

b) Bases physiopathologiques

Ce risque immunitaire est le résultat d'un polymorphisme génétique des groupes sanguins érythrocytaires se traduisant par l'existence de 350 antigènes érythrocytaires répertoriés dans 30 systèmes différents de groupes sanguins. Le pouvoir d'immunogénicité est différent selon l'antigène. Aussi, l'antigène le plus immunogène connu est RH1 (D), concerné aussi dans l'allo-immunisation materno-fœtale ; suivi par les antigènes des systèmes Rhésus (RH), Kell (KEL), Duffy (Fy), Jk et MNS. L'ensemble des données calculées ont été à l'origine d'une « règle établie » selon laquelle l'ordre d'immunogénicité relative serait RH1 (D) > KEL1 (Kell) > RH4 (c) > RH3 (E) > KEL2 (k) > RH5 (e) > FY1 (Fy^a) > RH2 (C) > JK1 (Jk^a) > MNS3 (S) > JK2 (Jk^b) > MNS4 (s)(37).

Il existe deux types d'anticorps anti-érythrocytaires:

-*les anticorps dits « naturels » :* présents dans l'organisme en dehors de toute stimulation allogénique par transfusions, grossesse ou greffe. Ils sont soit réguliers, c'est-à-dire présents dans le sérum de façon constante, ou irréguliers. Ils concernent surtout le système ABO et une incompatibilité donneur/receveur est très dangereuse et peut engendrer de réelles hémolyses intravasculaires sévères.

-*les anticorps dits « immuns » :* associés à une stimulation par un allo-antigène érythrocytaire et concernent surtout les systèmes RH, KELL, Fy, Jk et MNS. La fréquence de développer un anticorps immun après transfusion de globules rouges varie entre 1 et 35 %, selon l'ethnie et l'immunogénicité du système concerné.

La détection de ces anticorps dépend de la cinétique de la réponse immunitaire associée elle-même à la structure de l'antigène et à son élimination. Ainsi, certains anticorps anti-érythrocytaires sont détectables quelques jours à quelques mois après la transfusion et persistent quelques jours ou voir plusieurs années après celle-ci (38).

c) Facteurs influençant l'allo-immunisation

La réponse immunitaire envers un antigène est variable d'un individu à un autre. L'allo-immunisation érythrocytaire est modulée par plusieurs facteurs : génétiques, immunologiques, non génétiques, selon l'immunogénicité des antigènes et les modalités de transfusion.

Les facteurs immunologiques sont liés à la susceptibilité individuelle à s'allo-immuniser et contrôlés par le génome. Aussi parle-t-on de « bons répondeurs» et «mauvais répondeurs» (39). Le système HLA a aussi sa place dans l'allo-immunisation anti-érythrocytaire car certaines études ont montré une plus forte prévalence de l'allèle DRB1 chez les patients allo-immunisés (40,41).

Le nombre de transfusions et le volume de transfusion, l'antécédent d'allo-immunisation anti-érythrocytaire sont aussi étudiés comme des facteurs influençant (42–44).

Le type de patients transfusés et les pratiques transfusionnelles influencent aussi l'immunisation anti-érythrocytaire. Aussi, certaines populations de patients comme les drépanocytaires sont plus susceptibles de développer des allo-anticorps anti-érythrocytaires. Chez les patients thalassémiques souvent transfusés dès leur plus jeune âge, les études ont rapporté une fréquence comprise entre 5 et 21 % (35).

Le niveau de compatibilité donneur/receveur n'est pas le même selon les pays et le risque d'allo-immunisation augmente s'il existe une différence ethnique entre donneur et receveur (45). De plus,

certains patients présentent ce qu'on appelle des « groupes sanguins rares » signifiant une absence d'antigène de fréquence élevée, ce qui rend la transfusion d'hématies compatibles difficile.
D'autres facteurs ont aussi leur importance et sont décrits dans différentes études, comme l'âge, le type de pathologie, l'état d'inflammation, le sexe, ou l'existence d'une splénectomie (42,46,47).

d) Prévention de l'allo-immunisation

La prévention passe tout d'abord par la détermination des groupes sanguins des patients afin de connaître les anticorps présents dans le sérum, et l'évaluation individuelle du risque d'allo-immunisation.
Effectivement, en France, chez les individus sans antécédent de transfusion et en bonne santé, il est habituel de déterminer le groupe sanguin ABO et les systèmes Rhésus et Kell. Pour les patients polytransfusés ou à risque d'allo-immunisation, la détermination du phénotype s'étend aussi aux systèmes Fy, Jk et MNS. La détection d'anticorps par recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) est systématique avant chaque transfusion.
La déleucocytation systématique des culots globulaires a permis aujourd'hui d'éviter la majorité des complications transfusionnelles. Il est indiqué de transfuser avec une compatibilité ABO, Rhésus et Kell pour tous les patients et d'étendre cette compatibilité aux autres systèmes Fy, Jk et MNS chez les patients à haut risque d'allo-immunisation érythrocytaire.
S'il existe une positivité des RAI, il est obligatoire de transfuser avec des culots compatibilisés afin d'éviter toute réaction secondaire (48). Cette sélection consiste à mettre en contact le sérum du patient avec les hématies de la poche.

ETUDE CLINIQUE

A- Prise en charge des béta-thalassémies à Mayotte

1/Description de la population

Au Centre Hospitalier de Mayotte (CHM), les enfants atteints de béta-thalassémie majeure sont inclus dans un programme transfusionnel au Centre de Référence des Maladies du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse de l'Océan Indien (CR MGRE OI) et sont accueillis en hôpital de jour pédiatrique afin de bénéficier de transfusions.

La béta-thalassémie majeure reste une maladie rare sur l'île, par rapport aux autres hémoglobinopathies. Beaucoup de patients atteints de drépanocytose présentent néanmoins une mutation sur les gènes des chaînes béta de la globine (phénotypes S/Béta+ et S/Béta0). Ces patients, classés comme ayant un syndrome drépanocytaire majeur, ne seront pas étudiés dans notre travail car leur prise en charge diffère de celle des enfants atteints de béta-thalassémie majeure.

Le diagnostic est souvent découvert lors du dépistage de la drépanocytose sur le test néonatal de Guthrie, qui est systématique à Mayotte, depuis le début des années 90, du fait de la haute prévalence de cette pathologie dans cette population issue du continent africain.

Malheureusement, une partie de la population vivant sur le sol mahorais, issue de l'immigration, arrive de pays où le dépistage néonatal n'existe pas encore. Certains diagnostics sont alors faits à un stade avancé de la maladie avec des déformations osseuses importantes mettant en jeu le pronostic vital (syndrome respiratoire restrictif, syndrome de compression médullaire), une hémochromatose secondaire avec des taux de ferritinémies très élevés, des lésions cardiaques et hépatiques irréversibles, ou encore un hypersplénisme avec une splénomégalie rendant le rendement transfusionnel quasi nul. A noter aussi, que certains patients venant des îles Comores ont déjà bénéficié de transfusions de CGR sur anémie mais avec des culots non phénotypés et acquièrent parfois avant leur prise en charge à Mayotte, une allo-immunisation érythrocytaire. Cela augmente la difficulté du rendement transfusionnel par la suite.

2/Prise en charge au Centre Hospitalier de Mayotte

Au CHM, les enfants inclus dans un programme transfusionnel, bénéficient tous de la sécurité sociale et d'une prise en charge à 100% avec l'ALD, même si les démarches administratives sont parfois longues et difficiles. Dans ce contexte particulier, l'hospitalisation et la procuration des traitements médicamenteux à la pharmacie de l'hôpital est totalement gratuite pour les patients mineurs, selon une ordonnance du code de la santé publique datant du 31 Mai 2012 (49).

L'analyse phénotypique est réalisée chez tous les patients grâce à l'électrophorèse de l'hémoglobine. Le diagnostic est ensuite confirmé par l'analyse génétique.

L'âge des premières transfusions s'étend de 15 mois à 5 ans. Le programme transfusionnel consiste à une transfusion de CGR à l'Hôpital de jour pédiatrique à un rythme de toutes les 4 à 5 semaines. Les volumes transfusés varient entre 13 à 15 ml/kg. Les enfants bénéficient d'un phénotypage étendu au diagnostic. Les culots transfusés sont tous déleucocytés, phénotypés et compatibilisés conformément aux recommandations nationales (ou aux règles de bonnes pratiques transfusionnelles de l'EFS).

Lors de ces consultations programmées en hôpital de jour, l'examen clinique et la surveillance biologique permettent de dépister de manière précoce les complications liées à la béta-thalassémie mais aussi aux transfusions.

La surcharge martiale est surveillée par le dosage de la ferritinémie à chaque hospitalisation, l'échographie cardiaque à partir de l'âge de 6 ans, et le calcul de la concentration intra hépatique en fer (CIHF) sur IRM hépatique réalisée tous les 1 à 2 ans et à partir de l'âge de 6 ans.

La surveillance cardiaque par IRM a été pratiquée entre 2012 et 2016 mais n'est actuellement plus réalisable au CHM. En effet, la technique à sa réalisation n'est pas encore implantée dans le service de radiologie et reste en cours de développement pour l'instant.

Le bilan hormonal est aussi réalisé une fois par an. La croissance staturo-pondérale ainsi que le développement pubertaire sont surveillés.

Le traitement chélateur utilisé en première intention était pendant plusieurs années la DEFEROXAMINE (DESFERAL) administré en sous-cutanée 5 jours sur 7. Il a été progressivement substitué depuis 2013 par le DEFERASIROX (EXJADE). Le traitement est débuté après une dizaine de transfusions ou lorsque que le taux de ferritinémie est supérieur à 1000 ng/ml, selon les recommandations. Il est prescrit à des posologies entre 20 et 40mg/kg/jour et est accessible pour tous les patients suivis au CHM.

Afin d'éviter l'allo-immunisation érythrocytaire due aux transfusions répétées, chaque patient a une RAI avant les transfusions.

L'étude génétique est réalisée pour chaque enfant et ses parents. Le typage HLA est analysé chez les parents et la fratrie. Malheureusement, il est difficile sur l'île de trouver des donneurs compatibles intrafamiliaux. Cela s'explique sûrement par la migration des populations et parfois l'éloignement familial, ne permettant pas de retrouver et typer les différents donneurs intrafamiliaux. Les prélèvements génétiques sont envoyés sur l'île de la Réunion pour le typage HLA, et à l'hôpital Henri Mondor à Paris pour l'étude génétique de l'hémoglobine.

B- Problématique de l'étude

Une évaluation des pratiques de prise en charge, notamment lors des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) avec le centre de référence des maladies rares (CRMR) de thalassémies (AP-HM, Dr I.Thuret) a pu montrer que l'hémoglobine pré-transfusionnelle des patients pris en charge au CRMR du CHM est en moyenne de 7,5g/dl. Ce seuil n'est pas considéré comme suffisant pour éteindre parfaitement l'hématopoïèse thalassémique inefficace. Ce taux s'éloigne de très loin des recommandations de l'HAS, qui indiquent d'obtenir une hémoglobine pré-transfusionnelle entre 9.5 et 10 g/dl (1).

Afin d'optimiser la prise en charge de ces patients et d'atteindre les seuils transfusionnels recommandés, et en accord avec le CRMR, il a été décidé de réaliser une phase d'intensification dans le programme transfusionnel. Il s'agit d'une augmentation transitoire du rythme transfusionnel à volume constant.

L'intérêt de cette nouvelle pratique est de pouvoir atteindre les objectifs d'hémoglobine recommandés afin d'éviter les complications à long terme chez nos patients, qui présentaient jusqu'alors toujours une anémie chronique, malgré leur prise en charge dans un programme transfusionnel. La persistance de cette anémie entretient alors le phénomène d'érythropoïèse inefficace et expose aux risques rencontrés dans les syndromes béta-thalassémiques intermédiaires : l'érythropoïèse extra-médullaire, la surcharge martiale, l'ostéoporose et le risque thrombotique. Ceci nous menait à penser que nous ne transfusions pas nos patients de façon optimale.

Néanmoins, transfuser plus souvent peut aussi avoir des conséquences néfastes comme la surcharge martiale, mais aussi sur la qualité de vie. Il semble donc déraisonnable de ne pas évaluer si le

rapprochement des transfusions n'entraîne pas d'avantage d'inconvénients et s'il est possible et efficace d'adopter cette attitude pour nos patients.

C- Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer prospectivement l'impact de l'intensification transfusionnelle sur le plan organique et notamment sur la surcharge tissulaire en fer.

L'objectif secondaire est d'identifier, en cas d'échec du programme, les limites à sa réussite.

POPULATION ET METHODES

A- Principe de l'intensification transfusionnelle

Afin d'obtenir une hémoglobine pré-transfusionnelle toujours identique, les patients sont transfusés à intervalles réguliers. En rapprochant les transfusions, les hémoglobines sont dosées dans leur phase de décroissance sans atteindre le nadir, donc à une valeur plus haute. Une fois l'hémoglobine cible atteinte, en augmentant les intervalles inter-cures aux valeurs antérieures, les patients retrouveraient le même rythme transfusionnel avec une hémoglobine pré-transfusionnelle plus élevée.

Ainsi après avoir expliqué aux familles et aux enfants l'intérêt de cette intensification, ces derniers étaient convoqués en hôpital de jour toutes les 2 semaines afin d'être transfusés en globules rouges. Ce programme a été débuté durant la période de fin Janvier à début Février 2017. Il s'étendait sur au moins 3 séances espacées de 2 semaines d'intervalle, et plus si les objectifs d'hémoglobine n'étaient pas atteints. Les patients étaient transfusés toujours avec des CGR déleucocytés, phénotypés, et compatibilisés, avec des volumes habituels, soit environ 15 ml/kg.

La surveillance clinique et biologique restait la même et les enfants avaient avant chaque transfusion une prise de sang qui permettait de surveiller le taux d'hémoglobine pré-transfusionnelle, la ferritinémie et les RAI.

L'objectif transfusionnel atteint, c'est-à-dire une hémoglobine pré transfusionnelle supérieure à 9.5 g/dl, un rythme de 3 à 4 semaines était repris pour chaque enfant.

Le but du programme d'intensification était alors d'obtenir à la fin de l'étude, pour chaque patient, une hémoglobine pré-transfusionnelle supérieure à 9.5g/dl avec une reprise de rythme transfusionnel recommandé.

B- Population de l'étude

1/Critères d'inclusion

Au centre hospitalier de Mayotte, 7 patients atteints de béta-thalassémie majeure sont inclus dans un programme transfusionnel, à rythme mensuel. L'intensification transfusionnelle a été réalisée chez ces 7 patients avec une bonne observance thérapeutique globale, de Janvier 2017 à Avril 2017, et adaptée à chaque rendez-vous des enfants en hôpital de jour. Ils ont donc tous été suivis et inclus dans notre étude durant la phase d'intensification et jusqu'au mois de Février 2018.
Tous les patients étaient mineurs au moment de l'inclusion dans l'étude. Ils étaient hospitalisés en hôpital de jour ou parfois en hospitalisation conventionnelle de pédiatrie pour bénéficier des transfusions.

2/Critères d'exclusion

Aucun incident transfusionnel n'a été décrit durant notre observation et aucun patient n'a été exclu du programme transfusionnel.
Deux patients atteints de béta-thalassémie majeure suivis à l'hôpital de Mayotte présentent comme nous l'avons évoqué précédemment, de telles complications (déformation osseuse importante, hypersplénisme avec inefficacité transfusionnelle), du fait d'une pathologie avancée, qu'ils ne sont pas inclus dans un programme transfusionnel et n'ont donc pas été étudiés dans ce travail.

3/Information des patients

Chaque patient et leur famille ont été informés de la décision d'intensification et de l'évaluation de sa pratique par une lettre rédigée en français, remise lors d'un rendez-vous habituel en hôpital de jour **(Annexe 1).**
Pour les familles ne lisant pas la langue française, une traduction orale a été réalisée par un soignant s'exprimant en *shimaoré*.
Tous, après avoir compris le bénéfice attendu, ont accepté que leur enfant entre dans le programme d'intensification et soit suivi dans le cadre de notre étude.

C- Méthode

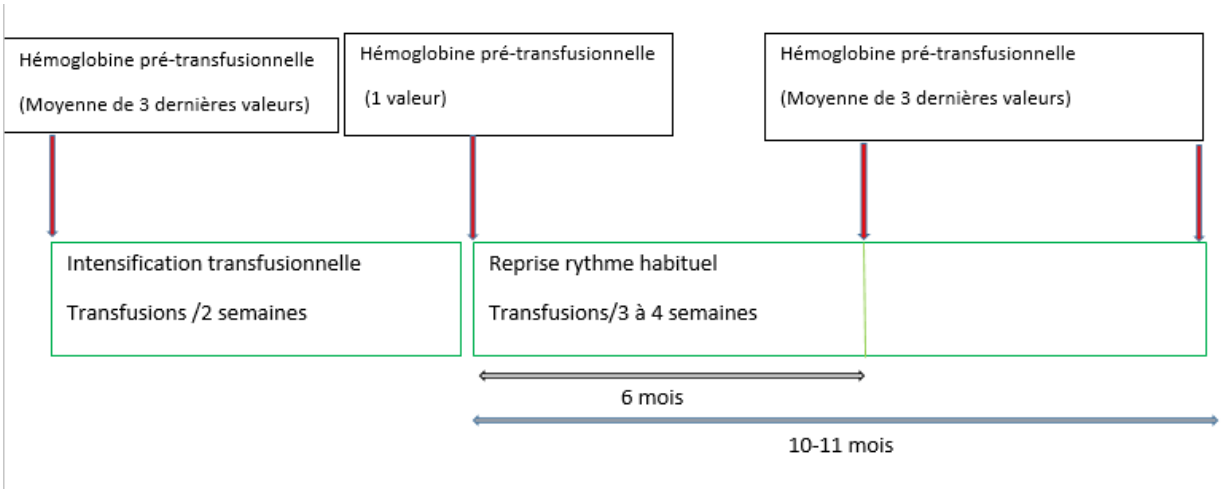
1/ Recueil des informations

Les données pour chaque patient étaient recherchées dans leur dossier médical comprenant une fiche de suivi individuelle rédigée et mise à jour pour chacun depuis le début de leur prise en charge thérapeutique, et sur les logiciels de laboratoire et d'imagerie informatisés.
Un ensemble d'informations cliniques usuelles étaient recueillies avant l'inclusion : la date de naissance, l'âge au diagnostic, les résultats du Guthrie, la confirmation et le profil génétique, le profil phénotypique de l'hémoglobine au diagnostic, l'existence ou non d'une prise en charge sociale.
Dans cette évaluation de pratique, où le patient était son propre témoin, il a été recueilli des données similaires avant et après intensification transfusionnelle.
Le recueil d'informations était prospectif durant la période de Janvier 2017 à Février 2018.

a) Evaluation de l'évolution de l'hémoglobine pré-transfusionnelle

La date de la première transfusion pour les 7 patients a été retrouvée dans leurs dossiers transfusionnels, remis par le dépôt de sang à l'hôpital où ils sont répertoriés.
L'hémoglobine pré-transfusionnelle concernait la moyenne des 3 dernières valeurs d'hémoglobine dosées avant chaque transfusion (en g/dl), avant le début de l'intensification, 6 mois et 10 à 11 mois après la fin de l'intensification.
Nous avons récolté aussi pour chaque patient, l'hémoglobine atteinte immédiatement après le programme d'intensification et avant la reprise d'un rythme de transfusions régulier **(Figure 2)**.
Nous avons regardé aussi s'il y avait des incidents transfusionnels entrainant l'arrêt des transfusions avant et après intensification.

Figure 2 : Recueil de l'hémoglobine pré-transfusionnelle.



b) Evaluation de l'évolution du rythme transfusionnel et du volume sanguin transfusé

Le volume sanguin total exprimé en ml/kg a été relevé sur un an avant le début de l'intensification chez les patients qui étaient inclus dans un programme transfusionnel depuis plus de deux ans et en totalité pour les patients bénéficiant de transfusions depuis moins de deux ans. Il a aussi été calculé durant la période d'intensification, 6 mois, et 10 à 11 mois après la fin de l'intensification. Ce volume était standardisé sur une année à chaque fois et exprimé en volume /kg/an.

De même, la moyenne du rythme transfusionnel, exprimée en semaines, a été relevée sur un an ou en totalité avant intensification, puis 6 mois et 10 à 11 mois après intensification.

c) Evaluation de l'évolution de la surcharge ferrique

L'évaluation de l'impact de l'intensification sur la surcharge ferrique était déterminée sur le taux de ferritinémie mesuré à chaque passage en hôpital de jour avec calcul de la moyenne des 3 dernières valeurs relevées 6 mois, et 10 à 11 mois après la fin de l'intensification.

L'IRM hépatique et le calcul de la CIHF avant et après intensification ont été réalisés quand cela était possible. La CIHF était qualifiée de légère (<7mg/g), modérée (entre 7 et 15mg/g) et sévère (>15mg/g).

La présence d'un traitement chélateur avant intensification, sa posologie et sa modification s'il y en avait une, étaient aussi observées.

d) Evaluation de l'allo-immunisation érythrocytaire

Le groupe sanguin avec le phénotypage étendu a été relevé pour chaque patient.
Avant chaque transfusion la présence d'anticorps anti-érythrocytaires était dépistée par la RAI et la mise en compatibilité du sang du patient et des poches d'hématies.
Après intensification, un test de Coombs direct a été réalisé chez tous les patients afin de détecter des anticorps présents et fixés sur les hématies.
Un bilan biologique afin de dépister des stigmates d'hémolyse était réalisé après intensification comprenant : LDH, haptoglobine, réticulocytes, bilirubine.
Le volume de la rate était mesuré cliniquement en mesurant la flèche splénique avant et après intensification.

2/Analyses statistiques

Les données ont été recueillies dans le logiciel Excel.
Les variables quantitatives sont représentées en médianes (min et max) et par comparaison des distributions. Les variables qualitatives sont représentées en pourcentages.
L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide du logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 24.0, Inc, Chicago, IL, USA).
La distribution des variables quantitatives s'est faite par le test de Wilcoxon (2 distributions) ou de Kurskal-Wallis (3 distributions).
La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par un test exact de Fisher.
Le seuil de significativité était d'une valeur p inférieure à 0.05.

RESULTATS

A- Caractéristiques de la population

Sept patients ont été suivis durant cette étude de Janvier 2017 à Février 2018, l'intensification transfusionnelle s'étant déroulée de Janvier 2017 à Avril 2017.

Les âges au diagnostic allaient de 0 à 56 mois. La médiane d'âge au diagnostic était de 5 mois.

Deux enfants ont été diagnostiqués sur le dépistage néonatal. Six enfants sur sept ont eu une confirmation génétique de béta-thalassémie avec 3 patients homozygotes béta et 3 patients hétérozygotes composites. Aucun d'eux ne présentait génétiquement de polymorphisme Xmn1, mais 3 patients avaient une délétion sur le locus alpha.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'inclusion

	Age au diagnostic (mois)	Mode de découverte	Mutation gène β	Mutation gène α	Polymorphisme Xmn1
Patient 1	52	Anémie	Homozygote	0	0
Patient 2	3	Anémie	ND	ND	ND
Patient 3	37	Anémie	Homozygote	1	0
Patient 4	2	Guthrie +	Homozygote	1	0
Patient 5	5	Anémie	Hétérozygote composite	0	0
Patient 6	12	Anémie	Hétérozygote composite	0	0
Patient 7	0	Guthrie +	Hétérozygote composite	1	0
Médiane	5				

ND = non déterminé, 0= absent, 1=présent

Avant l'intensification, tous les patients étaient suivis en hospitalisation de jour avec une prise en charge à 100 %. L'âge du début des transfusions variait entre 15.3 mois et 52.1 mois, soit une médiane de 45.6 mois. Les intervalles transfusionnels s'étendaient de 4 à 5 semaines, avec des volumes transfusionnels entre 13 à 20 ml/kg. Aucun incident transfusionnel n'avait été répertorié pour chacun des patients depuis le début de leur suivi.

Cinq patients bénéficiaient d'un traitement chélateur par DEFERASIROX per os avec des posologies entre 22 et 40 mg/kg/jour.

Le patient 1 était splénectomisé au début de l'étude **(Tableau 2).**

Tableau 2 : Caractéristiques de la population avant intensification

	Age début transfusions (mois)	Rythme transfusionnel (semaines)	Volume transfusionnel/ transfusion (ml/kg)	Incidents transfusionnels	Posologie DEFERASIROX (en mg/kg/jour)	Volume de la rate (en cm)
Patient 1	52,1	4,5	13	0	25	splénectomie
Patient 2	46,8	4	13	0	27	1
Patient 3	38,9	4	15	0	40	2
Patient 4	18,0	5	13	0	0	1
Patient 5	45,6	4	13	0	22	6
Patient 6	47,3	4	14	0	33	0
Patient 7	15,3	5	20	0	0	1
Médiane	45,6	4	13	0		1

Avant l'intensification, 5 patients avaient bénéficié d'une IRM hépatique et 4 d'entre eux d'une IRM cardiaque au CHM.

La fonction cardiaque de 5 patients avait été évaluée par échographie et aucun d'eux ne présentait de cardiopathie sévère.

Une patiente (patiente 6) a présenté une grossesse durant l'étude, ce qui a entrainé une modification de la surveillance, du rythme transfusionnel et l'arrêt du traitement chélateur qu'elle utilisait car il était contre-indiqué chez la femme enceinte.

B- Résultats de l'intensification transfusionnelle

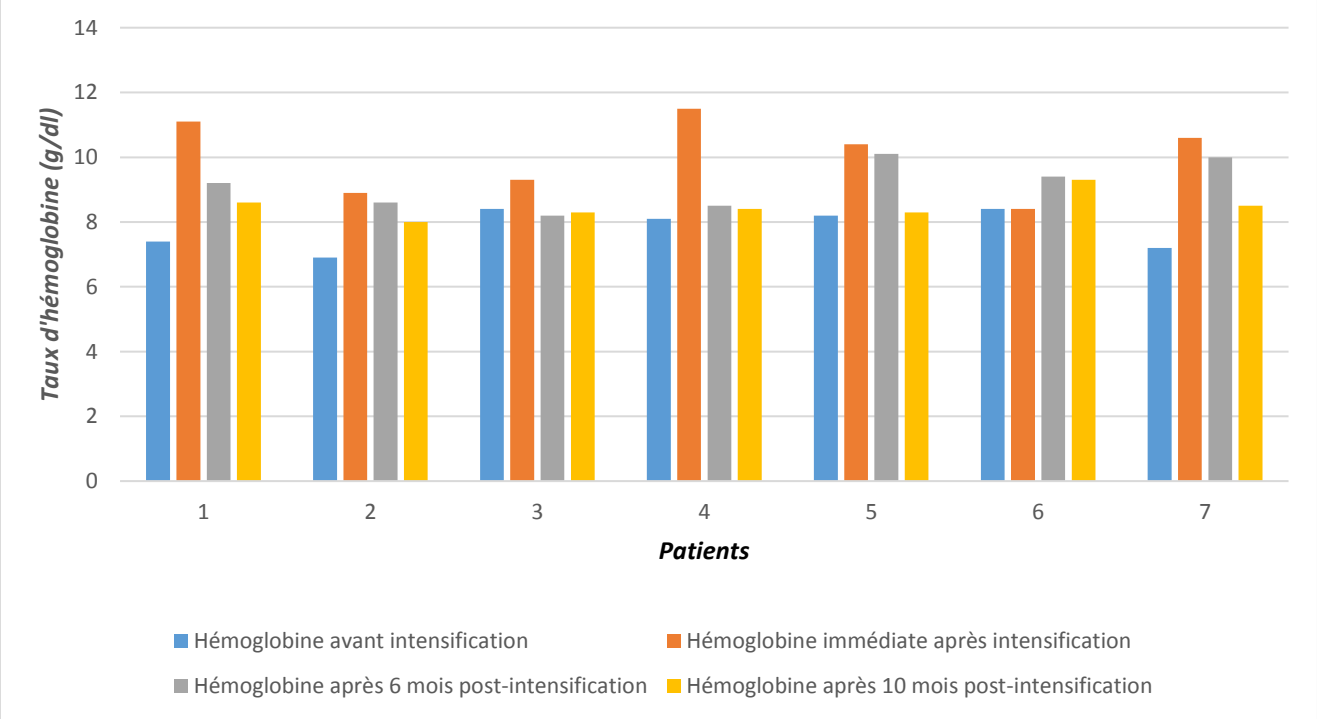
1/Evolution de l'hémoglobine pré-transfusionnelle

Le programme d'intensification transfusionnelle s'est déroulé de Janvier 2017 à Avril 2017, au CHM dans le service de Pédiatrie. L'évolution de l'hémoglobine pré-transfusionnelle lors des différentes phases de l'étude est résumée dans le **tableau 3 et la figure 3**.

Tableau 3 : Evolution du taux de l'hémoglobine pré-transfusionnelle au cours de l'étude

	Hémoglobine avant intensification (g/dl)	Hémoglobine immédiate après intensification (g/dl)	Hémoglobine après 6 mois post-intensification (g/dl)	Hémoglobine après 10 mois post-intensification (g/dl)
Patient 1	7,4	11,1	9,2	8,6
Patient 2	6,9	8,9	8,6	8
Patient 3	8,4	9,3	8,2	8,3
Patient 4	8,1	11,5	8,5	8,4
Patient 5	8,2	10,4	10,1	8,3
Patient 6	8,4	8,4	9,4	9,3
Patient 7	7,2	10,6	10	8,5
Médiane	8.1	10.4	9.3	8.3

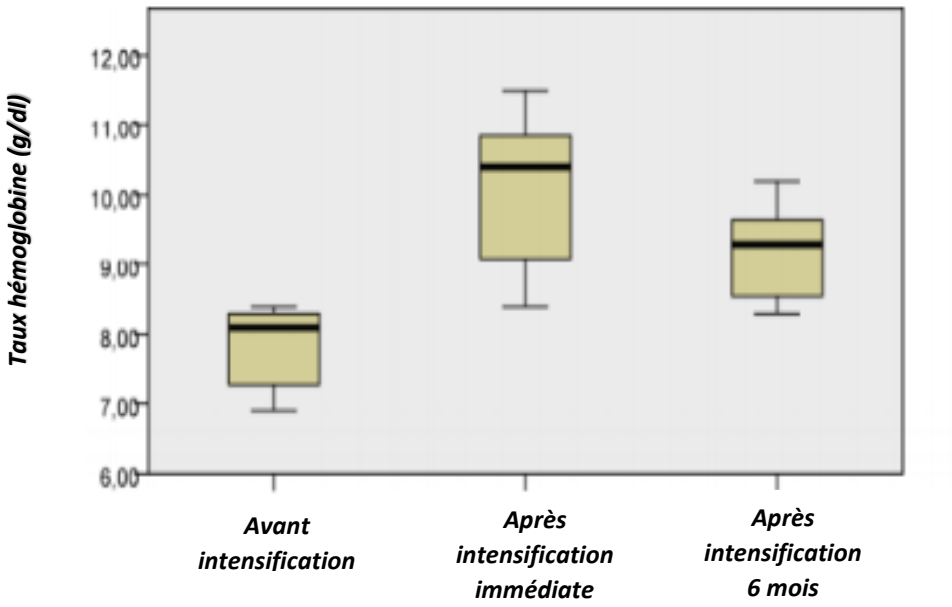
Figure 3 : Evolution du taux de l'hémoglobine pré-transfusionnelle au cours de l'étude



La médiane de l'hémoglobine pré-transfusionnelle avant l'intensification était de 8.1g/dl [min: 6.9g/dl- max: 8.4g/dl] et de 10.4g/dl [min: 8.4g/dl- max: 11.5g/dl] en post-intensification immédiate. Cette augmentation était statistiquement significative (p=0.001). La différence entre l'hémoglobine pré-transfusionnelle avant intensification et celle observée après réévaluation à distance, relevée 6 mois après l'intensification, était aussi statistiquement significative avec respectivement une médiane de 8.1g/dl [min: 6.9g/dl- max: 8.4g/dl] et 9.3g/dl [min: 8.2g/dl- max: 10.1g/dl] (p=0.002) **(Figures 4 et 5).**

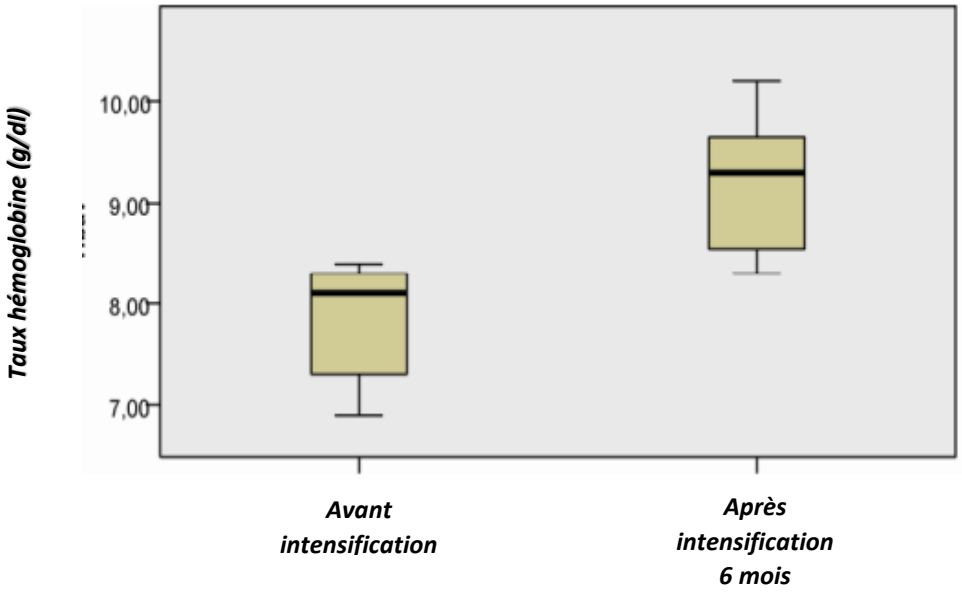
Cependant, il est remarquable que lors des ré-espacements du rythme transfusionnel, le taux d'hémoglobine avait tendance à diminuer pour certains patients **(Tableau 3).** En outre, l'évaluation de l'hémoglobine pré-transfusionnelle en Février 2018 (soit 10 à 11 mois après intensification) montrait quand même un taux significativement plus élevé que celui avant l'intensification (8.1g/dl [min: 6.9g/dl- max: 8.4g/dl] VS 8.4 g/dl [min: 8g/dl-max: 9.3g/dl], p=0.046) **(Figure 6).**

Figure 4 : Evolution du taux de l'hémoglobine pré-transfusionnelle après intensification immédiate et 6 mois après



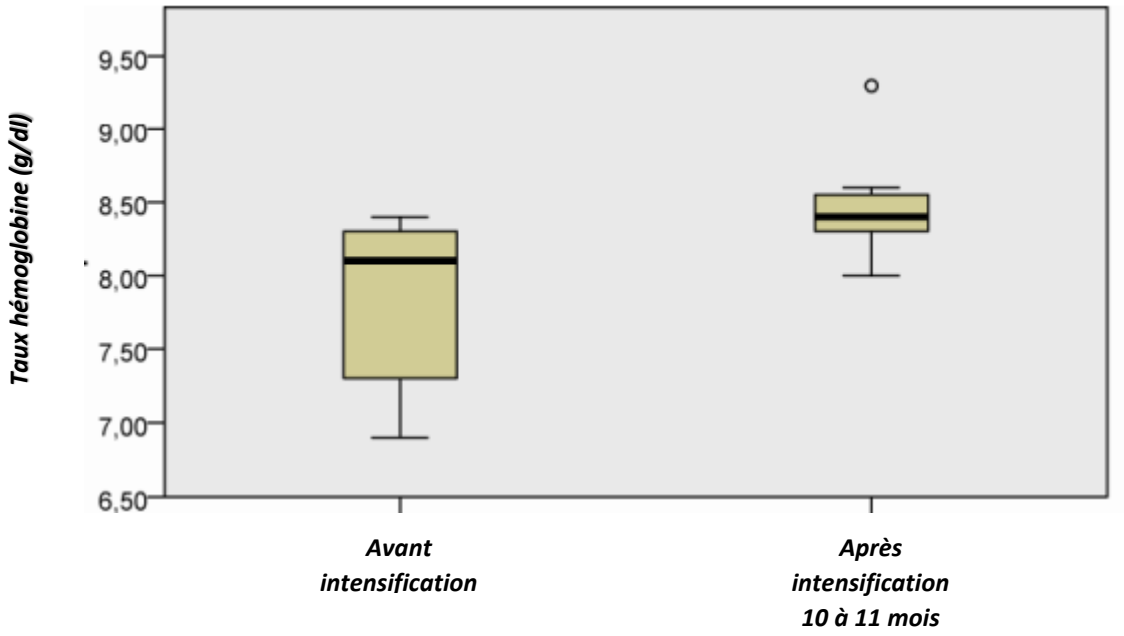
P=0.001

Figure 5 : Evolution du taux de l'hémoglobine pré-transfusionnelle 6 mois après intensification



P= 0,002

Figure 6 : Evolution du taux de l'hémoglobine pré-transfusionnelle 10 à 11 mois après intensification



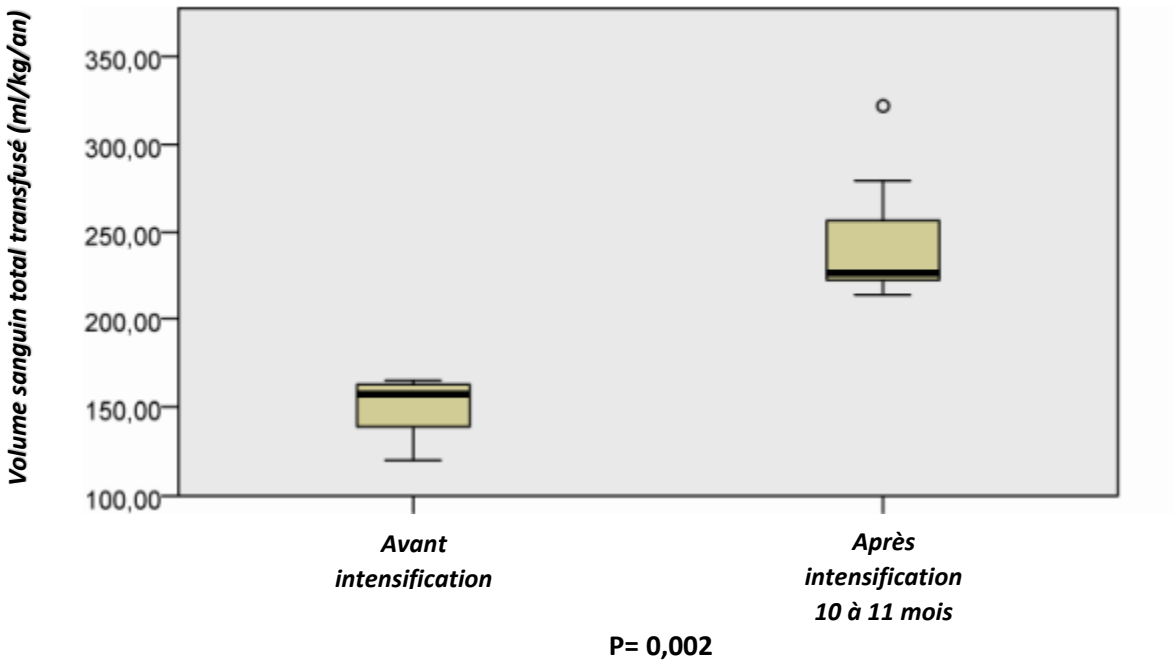
P= 0,046

2/Evolution du rythme transfusionnel et du volume sanguin transfusé

La médiane du volume total de sang transfusé par an après 10 à 11 mois après intensification était supérieure à celle du volume de sang transfusé par an avant intensification de manière significative (157 ml/kg/an [min: 120ml/kg/an-max: 165ml/kg/an] VS 225.8ml/kg/an [min: 213.6ml/kg/an- max: 321.6ml/kg/an] ; p=0.002) **(Figure 7).**

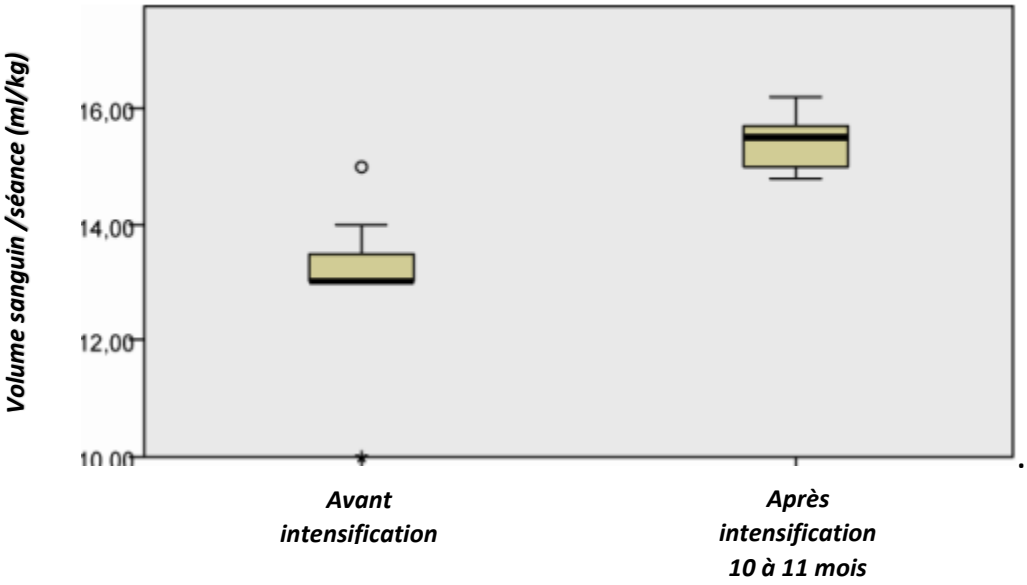
Le volume sanguin transfusé/séance après intensification était aussi significativement supérieur au volume sanguin transfusé /séance avant l'intensification (13ml/kg [min: 10ml/kg- max: 15ml/kg] VS 15.5ml/kg [min: 14.8ml/kg-max: 16.2ml/kg] ; p=0.004) **(Figure 8).**

Figure 7 : Evolution du volume sanguin total transfusé/an 10 à 11 mois après intensification



P= 0,002

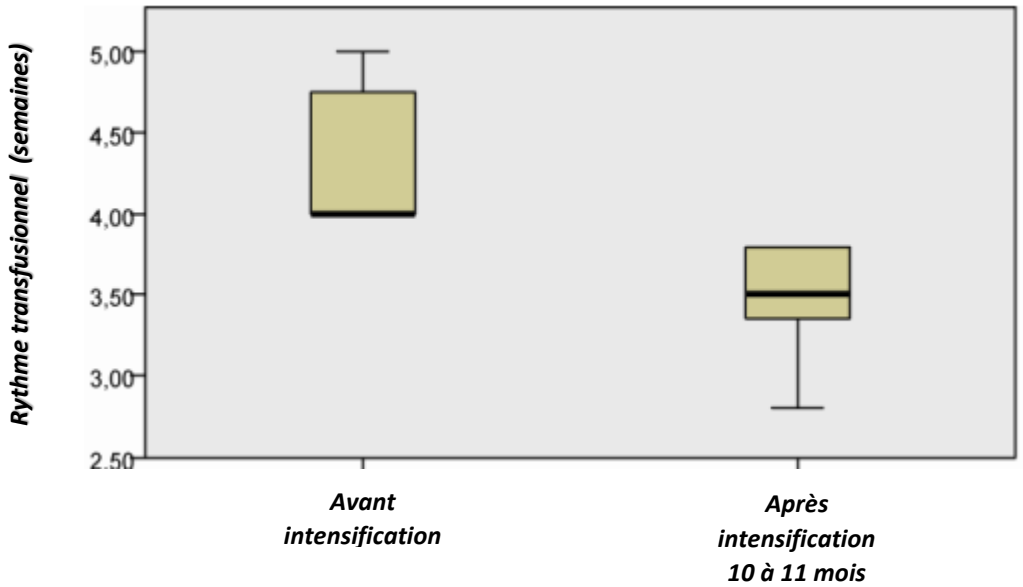
Figure 8 : Evolution du volume sanguin /séance 10 à 11 mois après intensification



P= 0.004

Le rythme transfusionnel avant le programme d'intensification était d'une valeur médiane de 4 semaines puis modifié à 3.5 semaines 6 mois et 10 à 11 mois après intensification. Cette différence était significative (p=0.001) **(Figure 9).**

Figure 9 : Evolution du rythme transfusionnel 10 à 11 mois après intensification



P= 0,001

Pour la patiente 6, le rythme transfusionnel est resté en moyenne de 2.5 semaines même 6 mois après l'intensification. Effectivement du fait de sa grossesse, il était nécessaire de maintenir un taux d'hémoglobine supérieure à 10 g/dl pour des conditions obstétricales correctes et donc de laisser les transfusions de CGR rapprochées.

C- Evolution de la surcharge ferrique

1/Evolution de la ferritinémie.

Après intensification, le taux de ferritinémie dépassait 1000 ng/ml pour 6 patients et était inférieur à ce seuil pour le patient 7. Pour chaque patient, ce taux augmentait après intensification mais restait inférieur à 2500 ng/ml **(Figure 10).**

La médiane de la ferritinémie avant intensification transfusionnelle était de 557 ng/ml [min: 194ng/ml- max: 2492ng/ml] et en post-intensification de 1128 ng/ml [min: 827ng/ml- max: 2403ng/ml]. Cette différence n'était pas significative (p=0.110) **(Figure 11).**

Figure 10 : Evolution du taux de ferritinémie

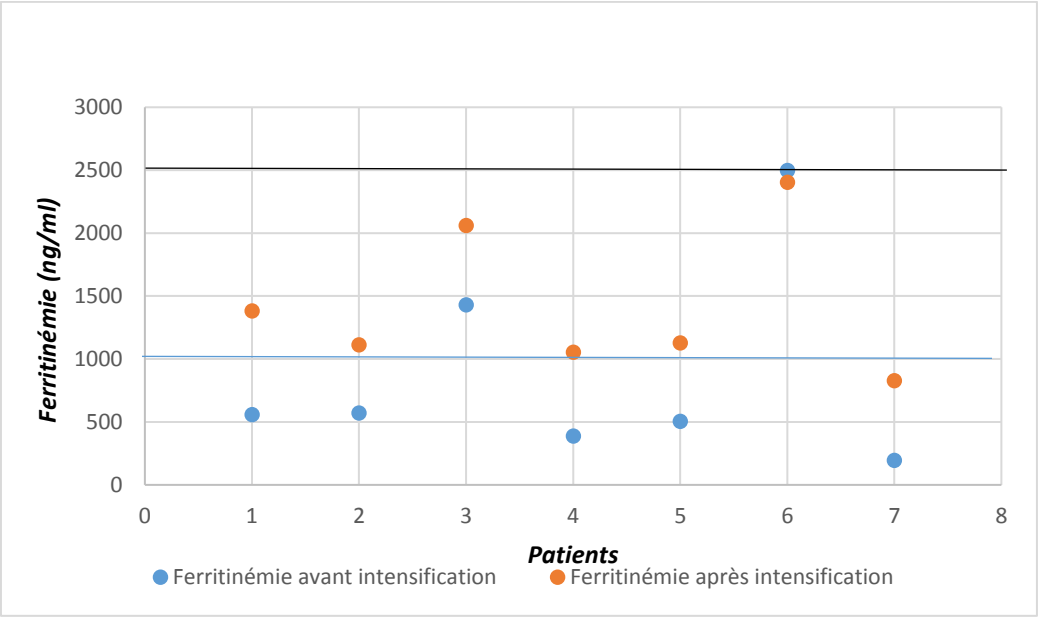
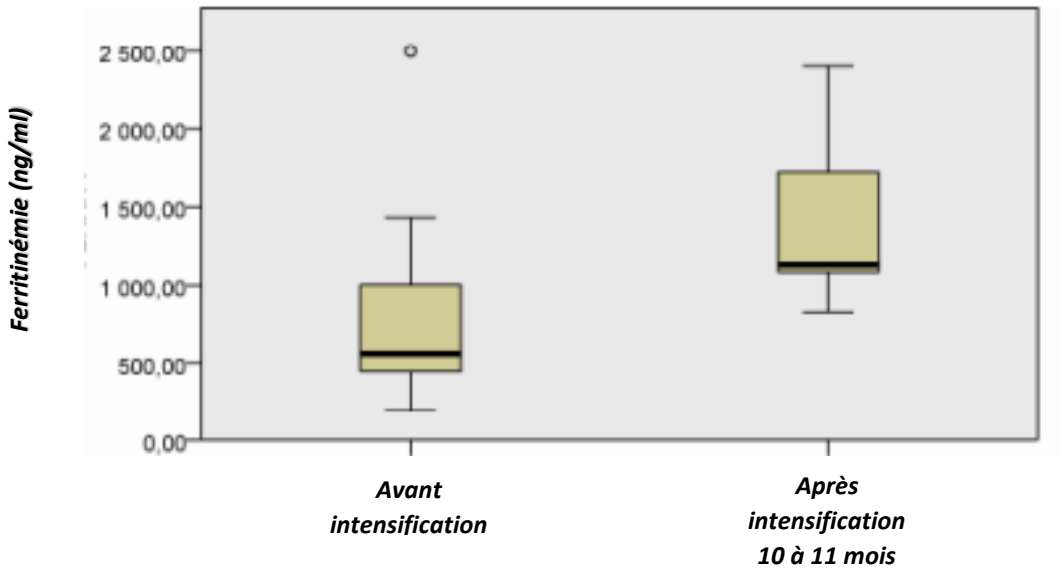


Figure 11 : Evolution du taux de ferritinémie 10 à 11 mois après intensification



P= 0,11

2/ Evolution de la CIHF

L'évaluation de la CIHF n'a été possible que chez 3 patients en post-intensification. Seul le patient 3 a présenté une CIHF sévère après intensification **(Tableau 4).**

Tableau 4 : Evolution de la CIHF

	CIHF avant intensification	CIHF après intensification
Patient 1	Entre 7 et 15 mg/g	Entre 7 et 15 mg/g
Patient 2	<7 mg/g	
Patient 3	Entre 7 et 15 mg/g	>15 mg/g
Patient 5	<7 mg/g	<7 mg/g
Patient 6	Entre 7 et 15 mg/g	

3/ Modification du traitement chélateur

Cinq patients étaient sous traitement chélateur avant intensification car ils répondaient aux critères de mise sous chélation recommandés par l'HAS. Deux d'entre eux n'ont pas eu de modification de leur traitement et 2 patients (les patients 1 et 5) ont vu leur traitement augmenter du fait de l'ascension importante de leur taux de ferritinémie après intensification. Le traitement par DEFERASIROX a dû être arrêté au cours de l'étude chez la patiente 6 du fait de son risque potentiel de tératogénicité.
Les 2 patients (patients 4 et 7) n'ayant pas de traitement chélateur avant l'intensification du fait de leur jeune âge lors de l'inclusion dans l'étude, ont été mis durant l'intensification sous DEFERASIROX selon les recommandations de l'HAS **(Tableau 5).**

Tableau 5 : Evolution du traitement chélateur

	Posologie du traitement par DFERASIROX (mg/kg/jour)	
	Avant intensification	Après intensification
Patient 1	25	30
Patient 2	27	27
Patient 3	40	40
Patient 4	0	29
Patient 5	22	25
Patient 6	33	arrêté
Patient 7	0	12

D- Allo-immunisation érythrocytaire

En analysant les différents groupes sanguins des patients de la cohorte **(Tableau 6),** il est notable que 2 patients, les patients 2 et 5, présentaient un groupe sanguin appelé « rare » avec le phénotype D+C-E-c+e+, appelé communément R0. Ceci augmente le risque d'incompatibilité avec les poches des donneurs (venant de l'EFS de la Réunion), et donc d'allo-immunisation érythrocytaire et d'inefficacité transfusionnelle. En effet, les donneurs de sang réunionnais, d'ethnie différente, présentent rarement ce phénotype sanguin et on peut imaginer que parfois les poches ne sont pas compatibles pour tous les antigènes.

Une RAI s'est positivée après intensification pour le patient 7 avec découverte d'un anticorps anti MNS et anti Lu1.

Un test de Coombs direct a été dosé positif après intensification chez le patient 3.

Les bilans biologiques de tous les patients révélaient des stigmates d'hémolyse avec une médiane de bilirubine à 26.3µmol/l. Cependant, il n'a pas été différencié, dans cette étude, s'il s'agissait d'hémolyses post-transfusionnelles ou dues à la thalassémie elle-même, pour chaque patient.

Tableau 6 : Groupes sanguins des patients

	Phénotype Rh-K	Phénotype étendu
Patient 1	D+ C+ E- c+ e+ K-	Jka+ Jkb+ Fya- Fyb-S+ s+
Patient 2	C- E- c+ e+ K- (RO)	Jka+ Jkb+ Fya- Fyb-S+ s+
Patient 3	D+ C+ E- c+ e+ K-	Jka+ Jkb- Fya- Fyb+ S- s+
Patient 4	D- C+ E- c+ e+ K-	Jka+ Jkb+ Fya- Fyb-S- s+
Patient 5	D+ C- E- c+ e+ K- (RO)	Jka+ Jkb+ Fya- Fyb- S- s+
Patient 6	D+ C+ E- c+ e+ K-	Fya- Fyb- Jka+ Jkb+ S- s+
Patient 7	D+ C+ E- c+ e+ K-	Jka+ Jkb+ Fya- Fyb- S- s+

DISCUSSION

A- Résultats de l'intensification transfusionnelle

Dans cette étude, nous avons évalué une pratique thérapeutique dont le but était d'intensifier le rythme des transfusions en CGR chez des patients atteints de béta-thalassémie majeure sur l'île de Mayotte. Nous avons observé que le taux d'hémoglobine pré-transfusionnelle s'élevait significativement après intensification et persistait plus élevée de manière significative une dizaine de mois après. Cependant, il est notable que ce taux avait tendance à diminuer après reprise d'un rythme régulier (>2 semaines d'intervalle) et était à la fin de l'étude, chez tous les patients de la cohorte inférieur à 9.5 g/dl, seuil recommandé par l'HAS (recommandation de grade B). Cette différence était à la limite de la significativité avec une valeur p à 0.046. On peut donc penser que cette pratique n'a pas répondu aux objectifs voulus, qui étaient d'atteindre un taux d'hémoglobine suffisamment haut afin d'éteindre l'érythropoïèse inefficace présente dans cette pathologie.

Ainsi, nous pouvons dire que les patients inclus dans ce travail, présentent des taux d'hémoglobine qui s'apparentent à ceux des patients atteints de béta-thalassémie intermédiaire. Or, *Taher et al.* montrent, dans un étude rétrospective et multicentrique, incluant 584 patients souffrant d'une béta-thalassémie intermédiaire, qu'un taux d'hémoglobine supérieur à 9 g/dl diminuerait le risque thromboembolique et que le programme transfusionnel mis en place à partir d'une hémoglobine <9g/dl protégerait contre de nombreuses complications à long terme (hématopoïèse extra-médullaire, cardiopathies, hypertension pulmonaire, cholécystite)(50).

De plus, dans cette étude, il est notable que le rythme transfusionnel et le volume transfusé après intensification a été réajusté et augmenté de manière significative dans le but de maintenir un taux d'hémoglobine correct. Cela nous laisse donc penser qu'il vaudrait mieux poursuivre un programme transfusionnel basé sur un rythme de 2 à 3 semaines et des volumes transfusés par séance de 15 à 20ml/kg, si nous voulons maintenir le taux d'hémoglobine recommandé. *Ferro et al.* ont publié en 2017 dans *Hematology*, une étude multicentrique italienne, démontrant qu'une anémie chronique avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl augmenterait significativement le risque de lésions oxydatives tissulaires et génotoxiques chez les patients atteints de béta-thalassémie transfuso-dépendants. Dans cet essai, la moyenne d'intervalle transfusionnelle était de 15 à 20 jours. Malgré un programme transfusionnel bien

suivi, 18.9% des patients (sur 105 patients inclus) présentaient néanmoins une hémoglobine pré-transfusionnelle inférieure à 9.5g/dl avec une érythropoïèse inefficace non bloquée (51). Dans d'autres publications, le rythme transfusionnel recommandé chez les patients béta-thalassémiques s'étend de 2 à 5 semaines (52–54).

Cette expérience nous renforce dans l'idée qu'augmenter le rythme transfusionnel chez nos patients serait bénéfique dans leur prise en charge et éviterait les complications à long terme dues à l'anémie chronique. Cependant, il est important de préciser que l'observance aux rendez-vous et les capacités d'accueil en hôpital de jour peuvent parfois freiner cet objectif. Le fait que leur taux d'hémoglobine diminue lors de la reprise d'un rythme à 3 ou 4 semaines peut aussi s'expliquer par des phénomènes d'hémolyse que nous avons observés durant notre analyse.

B- Conséquences sur la surcharge ferrique

Dans ce travail, le taux de ferritinémie s'élevait après intensification pour chaque patient. Mais cette ascension n'avait pas de valeur significative. L'analyse de la CIHF sur IRM hépatique n'a été possible uniquement sur 3 patients et un seul patient a montré une surcharge en fer intra-hépatique sévère. Le traitement chélateur a été réajusté tout au long de notre observation pour chaque patient. La surveillance des autres organes atteints par la sidérose durant cette période (fonction cardiaque, bilan endocrinien, surveillance de la croissance...) a été poursuivie et aucune complication n'a été observée. Les taux de ferritinémie à la fin de l'étude ne dépassaient pas 2500 ng/ml (seuil de sidérose sévère entraînant des lésions tissulaires graves) et il n'y a pas eu besoin d'intensifier le traitement en associant un deuxième traitement chélateur. En outre, il y a eu un arrêt du traitement par DEFERASIROX chez une patiente enceinte dans la cohorte. Cet arrêt n'a pas engendré d'élévation incontrôlée du taux de la ferritinémie chez cette patiente, malgré un programme transfusionnel très intensifié pour maintenir un taux d'hémoglobine >10g/dl durant la grossesse, notamment pour répondre aux impératifs des obstétriciens. Une évaluation de sa CIHF par IRM hépatique sera prévue prochainement au mois de mars pour évaluer la surcharge hépatique. On peut donc déduire par ces résultats que l'augmentation du rythme et du volume transfusionnels ne semble pas engendrer une sidérose sévère chez les patients, si on prend en compte le taux de ferritinémie.

Dans une autre étude, publiée en 2012, *Ferro et al.* comparent le degré de lésions tissulaires oxydatives chez des patients atteints de béta-thalassémie transfusés ou non transfusés. C'est un essai monocentrique comprenant 113 patients. Les résultats montrent que, bien que la surcharge martiale est plus importante chez les patients transfusés, la présence de réactifs oxydés, reflet de l'oxydation tissulaire, est significativement plus élevée chez les patients non transfusés (médiane 68.5 VS 37.9 FU , $p<0.004$)(55). L'hypoxie tissulaire serait donc plus pourvoyeuse de stress oxydatif que la surcharge ferrique. Il y a donc un intérêt à privilégier la transfusion, malgré le risque d'hémochromatose secondaire, dans la prise en charge des béta-thalassémies majeures, où la sidérose est aussi due à l'anémie chronique. Afin d'éviter les complications de la surcharge martiale à long terme, il faut bien sûr associer aux transfusions, un traitement chélateur efficace.

C- Allo-immunisation érythrocytaire post-transfusionnelle

Les patients 2 et 5 présentaient un groupe sanguin appelé « rare » avec des antigènes C - et E- . Ces deux patients présentaient le taux d'hémoglobine le plus faible à la fin de l'étude avec respectivement un taux à 8g/dl et 8.3g/dl. *Vichinsky et al.* ont publié dans les années 90, une étude monocentrique sur 158 patients drépanocytaires d'origine africaine. Ils ont montré qu'il existait une différence significative sur le phénotype de groupe sanguin entre les donneurs (comprenant 90% d'individus de race blanche) et les receveurs d'ethnie africaine avec une différence de prévalence pour les antigènes K, C, E, Jkb, Fya et Fyb. Trente pour cent de ces patients drépanocytaires présentaient une allo-immunisation érythrocytaire avec une différence significative avec les autres patients transfusés pour d'autres causes d'anémie. La majorité (82%) des allo-anticorps retrouvés étaient contre les antigènes K, E, C et Jkb (56). *Thompson et al.* ne montrent pas de différence significative d'allo-immunisation selon l'ethnie, chez des patients multitransfusés présentant une béta-thalassémie, dans une étude parue en 2011 (42). Néanmoins, notre population se rapproche plus au niveau racial (c'est-à-dire africaine) de la population drépanocytaire que de la population thalassémique sur les continents européen et américain. *Haas et al.* décrivent que chez des patients transfusés en culots érythrocytaires en Alsace de 2003 à 2013, 25.5% des patients présentant une allo-immunisation érythrocytaire ont été transfusés avec des culots incompatibles avec leur groupe rhésus-kell (57). Cela nous fait penser que ces deux patients de notre cohorte ont plus de risque de présenter une allo-immunisation érythrocytaire et donc une inefficacité transfusionnelle. D'autant plus

que les culots globulaires viennent de l'EFS de La Réunion et que les donneurs de sang sont d'une ethnie différente que les receveurs à Mayotte. Cependant, aucun anticorps anti-érythrocytaire n'a été retrouvé chez eux par la recherche de RAI ou par le test de Coombs direct. Afin de pouvoir mettre en évidence ces allo-anticorps, il aurait fallu réaliser des tests d'élution et répéter ces tests sur plusieurs mois, car la présence d'anticorps n'est pas constante dans le sérum.

Enfin, tous les patients présentaient des stigmates d'hémolyse durant leur suivi mais il est difficile de conclure si cette hémolyse est due à l'allo-immunisation érythrocytaire ou à la maladie elle-même.

D- Points forts et limites de l'étude

Notre étude est une étude d'évaluation des pratiques purement locale dans la prise en charge des enfants atteints de béta-thalassémie majeure, suivis au CHM à Mayotte. Elle permet de se concentrer sur une problématique importante qu'est l'anémie chronique qui persiste chez ces patients malgré un programme transfusionnel en cours. L'analyse de l'intensification transfusionnelle a permis de comprendre et d'optimiser la prise en charge de ces enfants. La béta-thalassémie majeure est, certes, une maladie rare mais est aussi une pathologie grave avec une morbidité importante sans prise en charge adaptée. Notre travail, par ces conclusions, a pour ambition d'entraîner une meilleure gestion du programme transfusionnel de ces 7 patients. Effectivement, il a démontré l'intérêt de transfuser plus souvent et avec des volumes plus importants, sans conséquences néfastes sur la surcharge ferrique. Ce recueil prospectif a permis un suivi attentif pour chaque patient. Cela permettra, nous l'espérons, une meilleure prise en charge des enfants atteints de béta-thalassémie majeure dans le département de Mayotte, à l'avenir.

Malgré son intérêt clinique, ce travail reste observationnel et ne permet pas de tirer de conclusions statistiquement fortes pour cette pathologie. Tout d'abord, l'étude reste monocentrique et peut, ne pas refléter la prise en charge des autres patients atteints de béta-thalassémie dans le monde. Ensuite, du fait de la rareté de la pathologie étudiée, il existe un manque de puissance considérable pour permettre une analyse statistique satisfaisante. Quelques difficultés dans le recueil des données avec des éléments manquants ont pu engendrer aussi des biais. Après intensification, il n'a été possible de réaliser que 3 IRM hépatiques, sachant que 2 des patients avaient moins de 2 ans et ne relevaient pas des indications de surveillance par IRM hépatique. En effet, pour une bonne analyse de l'examen, une anesthésie générale aurait été nécessaire à cet âge et sa réalisation dans ces conditions posait des problèmes éthiques. Les

bilans d'hémolyse et le test de Coombs direct n'ont pu être répétés durant l'étude. Les anticorps anti-érythrocytaires spécifiques n'ont pu être recherchés. Cela ne permet donc pas de conclure sur l'évolution de la CIHF au cours de l'étude ou sur l'allo-immunisation érythrocytaire. Ce défaut de recueil s'explique par le fait que certaines techniques d'évaluation ne sont pas maîtrisées à Mayotte, comme l'IRM cardiaque ou la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires spécifiques qui nécessite des envois en métropole. A noter aussi, les délais de rendez-vous en imagerie ou en hôpital de jour peuvent parfois ne pas respecter les durées d'évaluations désirées.

E- Nouvelles perspectives thérapeutiques

1/Inducteurs d'HbF

De nouvelles études ont montré l'intérêt des inducteurs d'HbF, comme l'hydroxyurée, la décitabine et la 5-azacytidine, dans la prise en charge des béta-thalassémies. En effet, utilisés dans les hémoglobinopathies comme la drépanocytose depuis 1984 (58–60), ces anti-métabolites ont prouvé leur efficacité dans ce type de pathologie .

Dans les béta-thalassémies, le défaut de production de chaînes β-globines peut être compensé par l'augmentation de production de chaînes similaires, les ϒ-globines, qui se lient avec les chaînes α-globines afin de former l'HbF (61). Cette production de ϒ-globines engendre une diminution de chaînes α en excès, pathogènes dans les béta-thalassémies. Cela entraîne donc une amélioration de l'érythropoïèse inefficace, une diminution de l'hémolyse, et une survie plus importante des globules rouges contenant de l'HbF et ainsi un taux d'hémoglobine plus élevé. Cette hypothèse a été évoquée initialement chez une population de patients atteints de rares formes de béta-thalassémie, avec mutations génétiques à type de délétion. Ces derniers présentaient une persistance de l'hémoglobine fœtale avec un taux élevé d'HbF et des formes cliniques moins sévères (62). Ainsi, des études plus récentes ont montré que les patients présentant génétiquement un polymorphisme XmnI (63) ont un taux d'HbF plus élevé et sont de meilleurs répondeurs aux inducteurs d'HbF. De plus, il a été observé que les symptômes de la béta-thalassémie apparaissent, dans l'enfance, lors de la décroissance de l'HbF, lorsque le switch physiologique de l'hémoglobine fœtale en hémoglobine adulte s'opère (64).

À ce jour, seule l'hydroxyurée a obtenu une AMM dans l'indication de la thalassémie. Ce médicament est à présent utilisé assez largement dans les formes intermédiaires de la maladie avec une efficacité chez

environ 50% des patients. Les principales indications thérapeutiques sont l'anémie sévère et/ou les tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires (61).

Algiraigri et al. ont publié une méta-analyse récente (65) reprenant la littérature sur l'efficacité et la faisabilité d'utilisation d'hydroxyurée dans la prise en charge des béta-thalassémies. Les résultats ont montré une diminution significative du besoin transfusionnel après traitement avec réponse complète à 26 % et globale à 60%. Aucun effet secondaire sévère n'a été observé. Cependant, aucun essai randomisé contrôlé, avec une forte puissance, n'a été réalisé pour confirmer ces résultats.

Au centre hospitalier de Mayotte, la thérapie par hydroxyurée est maintenant pratiquée chez les enfants ayant une drépanocytose homozygote sévère avec des crises vaso-occlusives répétitives. Son utilisation n'est pas encore une pratique courante pour les enfants atteints de béta-thalassémie majeure au CHM. Cependant, elle représente une alternative intéressante dans notre cohorte afin d'optimiser le taux d'hémoglobine. En effet, on remarque que le programme transfusionnel réalisé à Mayotte est insuffisant pour certains patients afin d'éteindre complètement l'érythropoïèse inefficace. Traiter ces enfants par hydroxyurée est envisagé prochainement et il serait intéressant d'effectuer une étude prospective, à nouveau, pour en évaluer l'efficacité.

2/Thérapie génique :

La thérapie génique est basée sur l'idée d'induire une production exogène de chaînes β-globines déficitaires dans la pathologie, en modifiant le génome des cellules souches CD34+ par un vecteur lentiviral contenant une version fonctionnelle du gène β-globine (2). La première tentative réussie a été réalisée en 2007, chez un patient atteint de béta-thalassémie transfuso-dépendant. Ce dernier est devenu transfuso-indépendant en quelques mois (66) . Depuis, d'autres patients ont subi cette thérapeutique et leur suivi est en cours.

3/Autres thérapeutiques :

Afin de lutter contre l'érythropoïèse inefficace, d'autres molécules sont en cours d'étude, à l'état de phase I et sur modèles murins pour la plupart d'entre elles (2,11,67).

L'inhibition de Jak 2, tyrosine kinase intervenant dans la prolifération et la différenciation des globules rouges, a montré son efficacité sur la diminution de la splénomégalie et de l'érythropoïèse extra-médullaire chez la souris, dans une étude réalisée 2008 (68).

L'inhibition de TMPRSS6, sérine protéase intervenant dans la régulation de production d'hepcidine, a aussi été étudiée dans plusieurs études. Cette méthode a permis l'augmentation d'hepcidine engendrant une diminution de la surcharge ferrique et une amélioration de l'anémie chez la souris (69). Dans le même principe, une petite molécule dérivée de l'hepcidine, la minihepcidine, a montré son efficacité chez les modèles animaux (70).

Deux molécules, l'ACE-011 et l'ACE-536, bloquant les récepteurs de l'activine, impliqués dans les stades de différenciation tardive de l'érythropoïèse, ont été évaluées dans 2 études prometteuses de phase II montrant une élévation de l'hémoglobine dose-dépendante et une tolérance satisfaisante, chez des patients adultes atteints de béta-thalassémie intermédiaire non transfuso-dépendants (71).

D'autres approches, comme l'administration de transferrine (72) ou des thérapies ciblées sur les macrophages ont été recherchées .

CONCLUSION

L'augmentation du rythme transfusionnel est nécessaire pour obtenir un taux d'hémoglobine supérieur à 9.5 g/dl chez les patients traités pour béta-thalassémie au CHM de Mayotte. Cette augmentation ne semble pas engendrer de surcharge ferrique sévère à court terme et semble réalisable dans notre centre. Une observation de l'évolution de l'hémoglobine à plus long terme serait nécessaire afin de voir si nos objectifs sont tenus en augmentant le rythme transfusionnel des patients à 2 à 3 semaines.

L'utilisation de l'hydroxyurée pourrait offrir une opportunité thérapeutique intéressante chez nos patients et permettre une diminution de leurs besoins transfusionnels tout en luttant contre l'anémie chronique.

Par cette étude, nous avons réalisé une évaluation des pratiques professionnelles pour accompagner une modification systématique de nos protocoles thérapeutiques, afin de nous assurer non seulement que cette modification apportait une plus-value positif (atteindre les objectifs d'hémoglobine pré-transfusionnelle) mais aussi et surtout de sa non-nocivité auprès des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pnds_thalassemies_final_web.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_thalassemies_final_web.pdf

2. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. The Lancet [Internet]. 31 juill 2017 [cité 22 sept 2017];0(0). Disponible sur: http://www.thelancet.com/journals/lancet/article

3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 21 mai 2010;5:11.

4. Joly P, Pondarre C, Badens C. Beta-thalassemias: molecular, epidemiological, diagnostical and clinical aspects. Ann Biol Clin (Paris). 1 nov 2014;72(6):639- 68.

5. Les thalassémies en 2016 - ScienceDirect [Internet]. [cité 13 févr 2018]. Disponible sur: https://www-sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S1773035X16301307

6. Couque N, Trawinski E, Elion J. Génétique des maladies de l'hémoglobine. Rev Francoph Lab. 1 avr 2016;2016(481):49- 60.

7. Bayanzay K, Alzoebie L. Reducing the iron burden and improving survival in transfusion-dependent thalassemia patients: current perspectives. J Blood Med. 2016;7:159- 69.

8. Les thalassémies en 2016 - ScienceDirect [Internet]. [cité 13 févr 2018]. Disponible sur: https://www-sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S1773035X16301307

9. Thein SL. Genetic modifiers of the β-haemoglobinopathies. Br J Haematol. 1 mai 2008;141(3):357- 66.

10. Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, Lafioniatis S, Lazaropoulou C, Liakopoulou T, Paleologos G, et al. A rare example that coinheritance of a severe form of β-thalassemia and α-thalassemia interact in a "synergistic" manner to balance the phenotype of classic thalassemic syndromes. Blood Cells Mol Dis. 1 mars 2004;32(2):319- 24.

11. Crielaard BJ, Rivella S. β-Thalassemia and Polycythemia vera: targeting chronic stress *erythropoiesis*. Int J Biochem Cell Biol. juin 2014;51:89- 92.

12. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major. Bone. 1 mars 2011;48(3):425- 32.

13. Maazoun F, Gellen Dautremer J, Boutekadjirt A, Pissard S, Habibi A, Bachir D, et al. [Symptomatic extramedullary haematopoiesis in β-thalassemia: A retrospective single centre study]. Rev Med Interne. janv 2016;37(1):5- 12.

14. Ginzburg Y, Rivella S. β-thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism. Blood. 20 oct 2011;118(16):4321- 30.

15. Rivella S. The role of ineffective erythropoiesis in non-transfusion-dependent thalassemia. Blood Rev. avr 2012;26 Suppl 1:S12-15.

16. Poggiali E, Cassinerio E, Zanaboni L, Cappellini MD. An update on iron chelation therapy. Blood Transfus Trasfus Sangue. oct 2012;10(4):411-22.

17. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. Br J Haematol. sept 2000;110(4):971-7.

18. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:443-50.

19. Yang G, Liu R, Peng P, Long L, Zhang X, Yang W, et al. How early can myocardial iron overload occur in beta thalassemia major? PloS One. 2014;9(1):e85379.

20. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. Circulation. 17 nov 2009;120(20):1961-8.

21. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood. 1 févr 1997;89(3):739-61.

22. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 8 déc 2017;2017(1):265-71.

23. Kwiatkowski JL. Current recommendations for chelation for transfusion-dependent thalassemia. Ann N Y Acad Sci. mars 2016;1368(1):107-14.

24. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood. 28 juill 2011;118(4):884-93.

25. Cohen A, Martin M, Schwartz E. Depletion of excessive liver iron stores with desferrioxamine. Br J Haematol. oct 1984;58(2):369-73.

26. Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi J-F, Phatak PD, et al. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. Transfusion (Paris). oct 2007;47(10):1919-29.

27. Ansari S, Azarkeivan A, Miri-Aliabad G, Yousefian S, Rostami T. Comparison of iron chelation effects of deferoxamine, deferasirox, and combination of deferoxamine and deferiprone on liver and cardiac T2* MRI in thalassemia maior. Casp J Intern Med. 2017;8(3):159-64.

28. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. Blood. 1 mai 2006;107(9):3738-44.

29. Pantalone GR, Maggio A, Vitrano A, Capra M, Cuccia L, Gagliardotto F, et al. Sequential alternating deferiprone and deferoxamine treatment compared to deferiprone monotherapy: main

findings and clinical follow-up of a large multicenter randomized clinical trial in -thalassemia major patients. Hemoglobin. 2011;35(3):206-16.

30. Bollig C, Schell LK, Rücker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev. 15 2017;8:CD007476.

31. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood. 1 mai 2006;107(9):3455-62.

32. Osborne V, Davies M, Layton D, Shakir SAW. Utilisation and Safety of Deferasirox: Results from an Observational Cohort Study in England. Drug Saf. 10 oct 2017;

33. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Chan LL, Aydinok Y, et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. Blood. 25 mars 2010;115(12):2364-71.

34. Taher AT, Origa R, Perrotta S, Kourakli A, Ruffo GB, Kattamis A, et al. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study. Am J Hematol. mai 2017;92(5):420-8.

35. Pham B-N, Le Pennec P-Y, Rouger P. Allo-immunisation anti-érythrocytaire. Transfus Clin Biol. 1 déc 2012;19(6):321-32.

36. Pirenne F, Bartolucci P, Habibi A. Management of delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease: Prevention, diagnosis, treatment. Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang. sept 2017;24(3):227-31.

37. Schonewille H, van de Watering LMG, Loomans DSE, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. Transfusion (Paris). févr 2006;46(2):250-6.

38. Schonewille H, van de Watering LMG, Loomans DSE, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. Transfusion (Paris). févr 2006;46(2):250-6.

39. Bao W, Zhong H, Li X, Lee MT, Schwartz J, Sheth S, et al. Immune regulation in chronically transfused allo-antibody responder and nonresponder patients with sickle cell disease and β-thalassemia major. Am J Hematol. déc 2011;86(12):1001-6.

40. Sippert EÂ, Visentainer JEL, Alves HV, Rodrigues C, Gilli SCO, Addas-Carvalho M, et al. Red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease: correlation with HLA and cytokine gene polymorphisms. Transfusion (Paris). févr 2017;57(2):379-89.

41. Reviron D, Dettori I, Ferrera V, Legrand D, Touinssi M, Mercier P, et al. HLA-DRB1 alleles and Jk(a) immunization. Transfusion (Paris). juin 2005;45(6):956-9.

42. Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST, Neufeld EJ, Vichinsky E, Yamashita R, et al. Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. Br J Haematol. avr 2011;153(1):121-8.

43. Sarnaik S, Schornack J, Lusher JM. The incidence of development of irregular red cell antibodies in patients with sickle cell anemia. Transfusion (Paris). juin 1986;26(3):249-52.

44. Higgins JM, Sloan SR. Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. Blood. 15 sept 2008;112(6):2546-53.

45. Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, Giardina PJ, Cohen AR, Coates T, et al. Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CME). Transfusion (Paris). avr 2014;54(4):972-981; quiz 971.

46. Bhuva DK, Vachhani JH. Red cell alloimmunization in repeatedly transfused patients. Asian J Transfus Sci. déc 2017;11(2):115-20.

47. Hewitt PE, Macintyre EA, Devenish A, Bowcock SJ, Contreras M. A prospective study of the incidence of delayed haemolytic transfusion reactions following peri-operative blood transfusion. Br J Haematol. août 1988;69(4):541-4.

48. Agence Française de S. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Ann Fr D'Anesthésie Réanimation. 1 janv 2003;22(1):67-81.

49. Ordonnance n° 2012-785 du 31 mai 2012 portant extension et adaptation du code de l'action sociale et des familles au Département de Mayotte.

50. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. Blood. 11 mars 2010;115(10):1886-92.

51. Ferro E, Visalli G, La Rosa MA, Civa R, Papa GR, D'Ascola DG, et al. The role of anaemia in oxidative and genotoxic damage in transfused β-thalassaemic patients. Hematol Amst Neth. avr 2017;22(3):183-91.

52. Maaloul I, Laaroussi O, Jedidi I, Sfaihi L, Kmiha S, Kamoun T, et al. Prise en charge thérapeutique des patients atteints de bêta-thalassémie majeure dans un service de pédiatrie du sud tunisien : à propos de 26 cas. Transfus Clin Biol. 1 févr 2018;25(1):14-8.

53. Bonello-Palot N, Cerino M, Joly P, Badens C. Les thalassémies en 2016. Rev Francoph Lab. 1 avr 2016;2016(481):67-75.

54. Badens C, Thuret I, Lena-Russo D. Les syndromes thalassémiques. Rev Fr Lab. 1 juin 2000;2000(324):23-7.

55. Ferro E, Visalli G, Civa R, La Rosa MA, Randazzo Papa G, Baluce B, et al. Oxidative damage and genotoxicity biomarkers in transfused and untransfused thalassemic subjects. Free Radic Biol Med. 15 nov 2012;53(10):1829-37.

56. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in Sickle Cell Anemia and Transfusion of Racially Unmatched Blood. N Engl J Med. 7 juin 1990;322(23):1617-21.

57. Haas E, Steib A, Levy F, Somme S, Mendel I, Mertes P-M. Allo-immunisation anti-érythrocytaire post-transfusionnelle : analyse et suivi immunologique de patients receveurs de concentres érythrocytaires en Alsace durant la période 2003–2013. Transfus Clin Biol. 1 sept 2015;22(4):224-5.

58. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. J Clin Invest. août 1984;74(2):652-6.

59. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. N Engl J Med. 18 mai 1995;332(20):1317-22.

60. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. Blood. 15 mars 2004;103(6):2039-45.

61. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β-thalassemia. Blood. 21 mars 2013;121(12):2199-2212; quiz 2372.

62. Sankaran VG, Nathan DG. Thalassemia: an overview of 50 years of clinical research. Hematol Oncol Clin North Am. déc 2010;24(6):1005-20.

63. Chinelato IS, Carrocini GC de S, Bonini-Domingos CR. XmnI polymorphism frequency in heterozygote beta thalassemia subjects and its relation to Fetal hemoglobin levels. Rev Bras Hematol E Hemoter. 2011;33(6):483.

64. Sankaran VG, Orkin SH. The switch from fetal to adult hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med. 1 janv 2013;3(1):a011643.

65. Hydroxyurea for lifelong transfusion-dependent β-thalassemia: A meta-analysis: Pediatric Hematology and Oncology: Vol 0, No 0 [Internet]. [cité 6 févr 2018]. Disponible sur: http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08880018.2017.1354948?journalCode=ipho20

66. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β-thalassaemia. Nature. 16 sept 2010;467(7313):318-22.

67. Rivella S. β-thalassemias: paradigmatic diseases for scientific discoveries and development of innovative therapies. Haematologica. avr 2015;100(4):418-30.

68. Libani IV, Guy EC, Melchiori L, Schiro R, Ramos P, Breda L, et al. Decreased differentiation of erythroid cells exacerbates ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. Blood. 1 août 2008;112(3):875-85.

69. Guo S, Casu C, Gardenghi S, Booten S, Aghajan M, Peralta R, et al. Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and β-thalassemia in mice. J Clin Invest. 1 avr 2013;123(4):1531-41.

70. Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, Kautz L, Preza GC, Nemeth E, et al. Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. Blood. 1 nov 2012;120(18):3829-36.

71. Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires - ScienceDirect [Internet]. [cité 12 mars 2018]. Disponible sur: https://www-sciencedirect-com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S1246782014000676

72. Li H, Rybicki AC, Suzuka SM, von Bonsdorff L, Breuer W, Hall CB, et al. Transferrin therapy ameliorates disease in beta-thalassemic mice. Nat Med. févr 2010;16(2):177-82.

Annexe 1

Madame, Monsieur,

Votre enfant est suivi, au sein du service de pédiatrie au CHM, pour un syndrome thalassémique majeur nécessitant des transfusions régulières.
Nous allons modifier notre pratique selon les recommandations du Centre National de Référence (CNR) : la fréquence des transfusions va être augmentée dans le but d'éviter les conséquences à long terme de la maladie.

Nous réalisons une étude chez les enfants atteints de Béta-Thalassémie majeure, transfusés en Hôpital de Jour.

Pourquoi cette étude ?
Le Centre National de Référence des maladies rares des globules rouges préconise un seuil transfusionnel à 9.5-10.5 g/dl d'hémoglobine pré-transfusionnelle chez tous les enfants atteints de Béta-Thalassémie majeure, inclus dans un programme transfusionnel.

Hors, au CHM, les enfants ont actuellement un seuil transfusionnel autour de 8.5 à 9g/dl d'hémoglobine.

Quel est l'objet de cette recherche ?
L'objectif principal est d'évaluer l'impact de cette nouvelle pratique sur le plan organique (surcharge tissulaire ou morbidité).

Comment va se dérouler la recherche ?
Afin d'obtenir un seuil transfusionnel satisfaisant, votre enfant devra bénéficier d'une augmentation du nombre des transfusions.

Cela signifie qu'il devra venir à l'hôpital de jour toutes les 2 semaines pour un bilan sanguin et une transfusion pendant au moins 6 semaines (correspondant à 2 ou 3 transfusions).
La période d'intensification pourra être prolongée si le seuil pré-transfusionnel recommandé (9.5 à 10.5g/dl) n'est pas atteint.

Durant cette période votre enfant bénéficiera comme prévu d'une surveillance de la ferritine sanguine, de l'IRM hépatique et l'IRM cardiaque, dont les résultats seront analysés dans notre étude.

Si vous ne désirez pas que votre enfant prenne part à cette recherche, il continuera à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au médecin.

Nous vous remercions de votre participation.

Dr CHAMOUINE / Alice MIQUEL (interne)

ABREVIATIONS

ALD: Affection longue durée

AMM: Autorisation de mise sur le marché

CGR: Culots de globules rouges

CIHF: Concentration intra-hépatique en fer

CHM: Centre hospitalier de Mayotte

CRMR: Centre de Référence des Maladies Rares

CSH: Cellules souches hématopoïétiques

DFP: DEFERIPRONE

DFO: DEFEROXAMINE

DFX: DEFERASIROX

EPP : Evaluation de Pratiques Profesionnelles

HAS: Haute Autorité de Santé

HbF: Hémoglobine F

HLA: Histocompability Leukocyte Antigen

HPLC: High-Performance Liquid Chromatography

IRM: Imagerie par Résonnance Magnétique

PBH: Ponction-biopsie hépatique

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SQUID: Superconducting QUantum Interference Device

VHB: Virus de l'Hépatite B

VHC: Virus de l'Hépatite C

RESUME

Objectif de l'étude: Réaliser une Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP). Observer les conséquences d'une intensification transitoire du programme transfusionnel sur la variation de l'hémoglobine et la surcharge martiale, et évaluer les possibilités et limites de cette pratique thérapeutique, chez les enfants thalassémiques suivis à Mayotte.

Méthode : Sept patients atteints de béta-thalassémie majeure traités au CHM sont suivis. L'intensification transfusionnelle s'est déroulée de Janvier à Avril 2017, en rapprochant le rythme des transfusions à toutes les 2 semaines jusqu'à obtenir un taux d'hémoglobine > 9.5g/dl. Un rythme habituel de 3 à 4 semaines a été repris ensuite avec un suivi des patients jusqu'en Février 2018.

Résultats : Le taux d'hémoglobine pré-transfusionnelle était significativement plus élevé après intensification immédiate (médiane : 8.1g/dl VS 10.4g/l ; p=0.001) et en Février 2018 après reprise d'un rythme habituel (médiane : 8.1 g/dl VS 8.4g/dl ; p=0.046). Il n'y avait pas de différence significative du taux de ferritinémie après intensification (médiane : 557 ng/ml VS 1128ng/ml ; p=0.11).

Conclusion : L'augmentation du rythme transfusionnel semble indiqué chez ces patients afin d'obtenir une hémoglobine pré-transfusionnelle > 9.5g/dl, sans impact à court terme sur la surcharge ferrique.

Titre en anglais: Impact of intensification of transfusion program in children with Beta-thalassemia major in Mayotte: a prospective study.

Discipline: Pédiatrie.

Mots-clés : Béta-thalassémie, transfusion, dysérytropoïèse, surcharge ferrique, EPP.

Service de pédiatrie. Docteur CHAMOUINE. Centre Hospitalier de Mayotte. 97600 MAMOUDZOU.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.