



HAL
open science

État de santé des enfants béta-thalassémiques en France à l'ère de la chélation orale

Caroline Donzé

► **To cite this version:**

Caroline Donzé. État de santé des enfants béta-thalassémiques en France à l'ère de la chélation orale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03789145

HAL Id: dumas-03789145

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03789145>

Submitted on 27 Sep 2022

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

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



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Etat de santé des enfants béta-thalassémiques en France à l'ère de
la chélation orale**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 26 Septembre 2022

Par Madame Caroline DONZE

Née le 14 avril 1993 à Versailles (78)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PEDIATRIE FST CANCEROLOGIE PEDIATRIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MICHEL Gérard

Président

Monsieur le Professeur CHAMBOST Hervé

Assesseur

Madame le Docteur THURET Isabelle

Assesseur

Madame le Docteur BROUSSE Valentine

Directrice



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Etat de santé des enfants béta-thalassémiques en France à l'ère de
la chélation orale**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 26 Septembre 2022

Par Madame Caroline DONZE

Née le 14 avril 1993 à Versailles (78)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PEDIATRIE FST CANCEROLOGIE PEDIATRIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MICHEL Gérard

Président

Monsieur le Professeur CHAMBOST Hervé

Assesseur

Madame le Docteur THURET Isabelle

Assesseur

Madame le Docteur BROUSSE Valentine

Directrice

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVIN Robert
	ALDIGHERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		ENJALBERT Alain
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAUGERE Gérard
	AZORIN Jean-Michel		FAVRE Roger
	BAILLE Yves		FIECHI Marius
	BARDOT Jacques		FARNARIER Georges
	BARDOT André		FIGARELLA Jacques
	BERARD Pierre		FONTES Michel
	BERGOIN Maurice		FRANCES Yves
	BERLAND Yvon		FRANCOIS Georges
	BERNARD Dominique		FUENTES Pierre
	BERNARD Jean-Louis		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Paul		GALINIER Louis
	BERNARD Pierre-Marie		GALLAIS Hervé
	BERTRAND Edmond		GAMERRE Marc
	BISSET Jean-Pierre		GARCIN Michel
	BLANC Bernard		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Jean-Louis		GAUTHIER André
	BOLLINI Gérard		GERARD Raymond
	BONGRAND Pierre		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONNEAU Henri		GIUDICELLI Sébastien
	BONNOIT Jean		GOUDARD Alain
	BORY Michel		GOUIN François
	BOTTA Alain		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUBLI Léon		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		GUYS Jean-Michel
	BOUYALA Jean-Marie		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BREMOND Georges		HASSOUN Jacques
	BRICOT René		HEIM Marc
	BRUNET Christian		HOUEL Jean
	BUREAU Henri		HUGUET Jean-François
	CAMBOULIVES Jean		JAQUET Philippe
	CANNONI Maurice		JAMMES Yves
	CARTOUZOU Guy		JOUVE Paulette
	CAU Pierre		JUHAN Claude
	CHABOT Jean-Michel		JUIN Pierre
	CHAMLIAN Albert		KAPHAN Gérard
	CHARPIN Denis		KASBARIAN Michel
	CHARREL Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHAUVEL Patrick		LACHARD Jean
	CHOUX Maurice		LAFFARGUE Pierre
	CIANFARANI François		LAUGIER René
	CLAVERIE Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CLEMENT Robert		LEGRE Régis
	COMBALBERT André		LEVY Samuel
	CONTE-DEVOLX Bernard		LOUCHET Edmond
	CORRIOL Jacques		LOUIS René
	COULANGE Christian		LUCIANI Jean-Marie
	CURVALE Georges		MAGALON Guy
	DALMAS Henri		MAGNAN Jacques
	DE MICO Philippe		MALLAN- MANCINI Josette

PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain

MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc

UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHIARONI Jacques
<i>ALBANESE Jacques Surnombre</i>	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGÉON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe
	GREILLIER Laurent

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	<i>GUY'S Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUBE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikael	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHERI Raphaëlle	<i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i>	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

DUTAU Hervé

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GELSI/BOYER Véronique	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO Bernard	ROMANET Pauline
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SABATIER Renaud
BEGE Thierry	GONZALEZ Jean-Michel	SARI-MINODIER Irène
BENYAMINE Audrey	GOURIET Frédérique	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GRAILLON Thomas	SECQ Véronique
BONINI Francesca	GUERIN Carole	SOLER Raphael
BOUCRAUT Joseph	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUSSEN Salah Michel	HAUTIER Aurélie	TOGA Isabelle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CAMILLERI Serge	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
CARRON Romain	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LAMBERT Isabelle	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	LENOIR Marien	
DEHARO Pierre	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DELLIAUX Stéphane	LOOSVELD Marie	
DELTEIL Clémence	MAAROUF Adil	
DESPLAT/JEGO Sophie	MACAGNO Nicolas	
DEVILLIER Raynier	MARLINGE Marion	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUCONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	MEGE Diane	
ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	RADULESCO Thomas	
GASTALDI Marguerite	RESSEGUIER Noémie	
GAUDRY Marine	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE
MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALI PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES
UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH) *Surnombre*
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021
 FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)
SOLER Raphael (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION

4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE 4703I

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

(nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

DUTAU Hervé (Pr Associé des universités à 1/2 temps)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Aux professeurs et docteurs du jury

A Monsieur le Professeur Gérard MICHEL, merci de me faire l'honneur de vous intéresser à ce travail et d'avoir accepté de présider ma thèse.

A Monsieur le Professeur Hervé CHAMBOST, merci également de me faire l'honneur de vous intéresser à ce travail et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Madame Isabelle THURET, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et merci pour toute l'aide apportée à cet article.

A Madame Valentine BROUSSE, merci pour ton soutien, ta disponibilité et de m'avoir appris les fondamentaux de la conduite d'une étude et de la rédaction d'un article.

Aux professeurs, docteurs et collègues

A Madame le Professeur Catherine BADENS, merci pour votre participation à cet article.

A Monsieur le Professeur Nicolas ANDRE, merci pour vos enseignements et conseils.

A Monsieur le Professeur Mathieu MILH, merci pour votre investissement auprès des internes de pédiatrie.

A toute l'équipe d'oncologie hématologie immunologie pédiatrique de La Timone Enfant à Marseille, merci pour votre bienveillance, vous confortez mon souhait d'exercer cette belle spécialité.

A toute l'équipe d'hématologie de l'hôpital de l'Archet de Nice, merci pour votre accueil parmi les adultes, merci à Monsieur le Professeur Cluzeau de m'avoir éclairé sur l'intérêt de la recherche clinique.

A tous les professeurs et docteurs que j'ai côtoyé pendant l'internat, merci pour vos enseignements.

A tous les internes que j'ai côtoyé pendant l'internat, merci pour votre soutien.

A tous les infirmiers, puériculteurs, auxiliaires et autres professionnels paramédicaux que j'ai côtoyé pendant l'internat, merci pour votre engagement auprès des enfants.

A Madame Audrey BENOIT et aux attachés de recherche clinique, merci pour votre travail indispensable à la recherche médicale, merci Audrey pour ton implication.

A Madame Cindy FAUST et aux docteurs du département d'épidémiologie, merci pour votre aide à la réalisation des analyses statistiques.

A Monsieur Philippe JOSSE, merci de m'avoir donné l'envie d'exercer ce métier et merci de continuer à soigner mes proches.

A mes proches

A ma famille, mes parents, mon frère, ma nièce et mes neveux, mes oncles, mes tantes, tous mes cousins, merci pour votre affection et vos encouragements.

A mes amis de l'externat, notamment Laura, Pauline, Elise, Marion, Soline, Paul, Quentin, Aurélie, les voyageurs du Burkina Faso, du Cambodge, de Bali et du Kirghizistan, merci pour ces agréables moments de révision et de partage.

A mes amis de l'internat, notamment Jordan, William, Axelle, Laura, Pauline, Anaïs, Mathilde, merci de m'avoir rendu les stages agréables.

A mes amis de toujours, Tatiana, Aurélie, Daphnée, Jérémy, Rémi, Thomas, Jonathan, merci d'éclairer ma vie de bonheur.

A mon filleul, Maximilien, puisses tu grandir heureux et en bonne santé.

A mon ami, Jérémie, merci pour ta tendresse et ton soutien.

A tous les enfants et leurs parents, car aucun enfant ne devrait être malade, ni aucun parent n'avoir à s'occuper d'un enfant malade, mon travail leur est dédié.

SOMMAIRE

A. RESUME – VERSION ANGLAISE	3
B. ARTICLE – VERSION ANGLAISE	4
C. RESUME – VERSION FRANÇAISE	28
D. MEMOIRE DE THESE – VERSION FRANÇAISE	30
1. Introduction	30
1.1 Epidémiologie	30
1.2 Clinique et biologie	31
1.3 Classification	34
1.4 Diagnostic	34
1.5 Traitement	35
1.6 Problématique	37
2. Patients et méthodes	38
2.1 Registre	38
2.2 Dépistage	38
2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion	39
2.4 Définition des données	40
3. Statistiques	41
4. Résultats	42
4.1 Caractéristiques cliniques de la population générale	42
4.2 Etat de santé des enfants atteints de β -thalassémie nés en France	45
4.2.1 <i>Enfants atteints de β-thalassémie majeure (TM) nés en France</i>	
4.2.2 <i>Enfants atteints de β-thalassémie intermédiaire (TI) nés en France</i>	
4.2.3 <i>Enfants atteints d'une β-thalassémique, nés en France et ayant bénéficié d'une greffe</i>	
4.3 Etat de santé des enfants atteints de β -thalassémie nés à l'étranger	51
4.3.1 <i>Enfants atteints de β-thalassémie majeure (TM) nés à l'étranger</i>	
4.3.2 <i>Enfants atteints de β-thalassémie intermédiaire (TI) nés à l'étranger</i>	
4.3.3 <i>Enfants β-thalassémiques nés à l'étranger greffés</i>	

5. Discussion	55
5.1 Un excellent état de santé : des résultats similaires à ceux des cohortes internationales	55
5.2 Un faible retentissement clinique avant la puberté.....	55
5.3 Peu de retentissement sur la croissance et la scolarité	56
5.4 Une faible proportion de splénectomies	57
5.5 Le déférasirox est le chélateur de choix utilisé en première intention	57
5.6 Echappement au diagnostic en période néonatale : un argument en faveur du dépistage universel.....	58
5.7 Une surveillance par IRM suboptimale.....	58
5.8 La greffe : le traitement curatif dont peu de patients bénéficient.....	59
5.9 Limites de l'étude	59
6. Conclusion	60
7. Références	61

A. RESUME – VERSION ANGLAISE

β -thalassemia is a rare disease in France with cases reported in a national registry since 2005. The prognosis of β -thalassemia is closely correlated to the control of iron overload, consequent to red cell transfusions and ineffective erythropoiesis. The objective of this work was to describe the health status of the French pediatric population in the era of oral chelation by deferasirox, marketed in 2007.

All consecutive children enrolled in the registry for β -thalassemia intermedia (TI) or major (TM) born after 01.01.2005, and followed until 12.31.2020 were included in the analysis.

Data from 237 patients (median age 7.1 years), of whom 162 (68.4%) were diagnosed with TM were recorded. Most children were born in France (156, 65.8%), the remaining immigrated at a median age of 5.0 years. A total of 54 (22.8%) received a hematopoietic stem cell transplant with a success rate of 88.8%. Probability of survival of children with TM born in France was 98.3% at 15 years. Overall, less than 10% of children underwent splenectomy. Iron overload was well monitored. Hepatic and cardiac imaging showed moderate overload in 15.7% and 7.1% of cases respectively, with an average liver iron content of 14 mg/g and T2* of 14.6 ms). Thalassemia-related complications were only found in 4 patients with TM and were hepatic in 3 cases. At last visit, mean ferritin was 1293 ng/ml (\pm 759), above the targeted upper limit. Deferasirox was the main first-line chelating agent, with side effects reported in 10% of cases. No impact on growth was observed compared to the general population. Educational underachievement was more common among children born abroad (27.0% versus 16.5%).

In conclusion, the health status of children under 15 years old with β -thalassemia in France shows very low morbi-mortality compared to historical cohorts. Iron overload complications are exceptional but ferritin levels were above those recommended suggesting that the clinical impact of iron burden may be delayed in young adulthood. Further studies are required to measure the subsequent consequences on puberty, growth and fertility.

B. ARTICLE – VERSION ANGLAISE

β-Thalassemia in childhood : current state of health in a high-income setting

Caroline Donze ¹, Audrey Benoit ², Isabelle Thuret ¹, Cindy Faust ³, NaThalY network ², Alexandra Gauthier ^{2,4,5}, Julie Berbis ³, Catherine Badens ^{2,6}, Valentine Brousse ^{2,7,8}

1. APHM, Centre de Référence MCGRE, Service d'Hématologie, Hôpital La Timone Enfants, Marseille, France

2. APHM, National Thalassemia Registry (NaThalY), Service de Génétique, Marseille, France

3. Service d'Epidémiologie et d'Economie de la Santé. Unité de Recherche Clinique. Direction de la Recherche en Santé, APHM, Marseille

4. Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Centre de Référence constitutif MCGRE, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

5. Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM) EA7424, Team « Vascular Biology and Red Blood Cell », Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, France

6. Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, Marseille, France

7. Centre de Référence MCGRE, Service d'Hématologie-Immunologie, AP-HP, Hôpital Robert Debré, F-75019 Paris, France

8. Université Paris Cité and Université des Antilles, Inserm, BIGR, F-75015 Paris, France

Key words: β-thalassemia, epidemiology, childhood, complications, health status

Introduction

β -thalassemia is a rare autosomal recessive genetic disorder of the β -globin chains resulting in reduced production of functional adult haemoglobin (HbA) that normally accounts for 95% of the total haemoglobin. It affects 1 in 100 000 births in the world, with a higher incidence in regions currently or previously prone to malaria and 1-5% of the world's population carrying a β -thalassemia allele ¹. Today, about 20 000 people with β -thalassemia major are estimated in Europe with over 800 in France ². A study conducted in France between 1991 and 2005 found an incidence of 1 case of β -thalassemia major per 123,000 live births ³.

This haemoglobinopathy causes chronic hemolytic anemia and ineffective erythropoiesis ¹. Standard of care treatment includes blood transfusions to correct anemia and compensate for ineffective erythropoiesis. In its most severe form, regular transfusions are required which, in addition to inappropriate digestive hyperabsorption of iron, result in progressive iron overload. Long-term effects of iron overload include myocardial dysfunction, liver failure and endocrine dysfunction which all greatly influence the prognosis and burden of β -thalassemia ³. Iron chelation therapy is generally mandatory to reduce transfusion-related accumulation of iron and digestive hyperabsorption as well as its hyperabsorption resulting from the impaired hepcidine-erythroferone axis. Only few disease-modifying treatments are available to reduce transfusions requirements. Hydroxycarbamide, an HbF inducer, may reduce the need for transfusions in subgroups of patients, while more recent drugs such as luspatercept or mitavopivat may further show some benefit ^{5, 6}. Hematopoietic stem cell transplant is the only available curative therapy and is recommended with an HLA-matched sibling donor ⁷. Gene therapy is currently not commercially available in Europe but shows very promising results ^{8, 9}.

Historically, mortality without treatment occurred in the second or third decade ¹⁰. A retrospective study conducted in England in 2008 found a mortality rate due to β -thalassemia in the pediatric and adult population of 23 per 1,000 patient-years before 1960 ¹¹. Since the introduction of iron chelation therapy, β -thalassemia major has become a chronic disease with a survival of at least up to the fifth decade of life. ¹² The same study conducted in England in 2008 found a mortality rate due to β -thalassemia in the pediatric and adult population of 4 per 1,000 patient-years between 2000 and 2003 ¹¹.

The development and marketing of iron chelation therapy has dramatically improved the prognosis of β -thalassemia. In the 60s, the first chelator, deferoxamine, became available for parenteral administration. The first oral chelator deferiprone, was marketed in 1999 but due to its rather short half-life, requires to be taken orally 3 times a day. In 2007, deferasirox, another oral chelator became available as a once-daily drug. Serious complications of iron overload are now rare during childhood in countries where chelation therapy is available.

No recent study has reported the state of health of children with β -thalassemia in France. While survival to adulthood is no longer an issue, the rate of complications remains a concern for parents and care givers^{13, 14}. Likewise, the impact of the disease on growth or school along with the current management of these children have not been investigated. This study's objective was to describe the epidemiology and complications in a pediatric national cohort in a contemporary era, particularly since the marketing of deferasirox.

Patients and methods

This study included patients with a diagnosis of β -thalassemia enrolled in the French National Thalassemia Registry (NaThalY), implemented in 2005. This database collects prospectively and exhaustively data on β -thalassemia patients on a nationwide basis. Children born between 2005 and 2020 were included, a study period that was chosen in order to select children who had potentially benefitted from an oral chelation therapy by deferasirox, marketed in 2007 and indicated in children over 2 years old. Data available until December 31st 2020 was analyzed.

In the Registry, patients are classified as β -thalassemia major (TM) or β -thalassemia intermedia (TI) according to the need for regular blood transfusions (>8 /year) before the age of 4, or by the absence or occasional need for transfusions (<8 /year) until the age of 4, respectively.

Patients were considered lost to follow up when no data was available despite repeated requests to the treating center and following cross-referencing with the national death database and the regional blood supply provider (*Etablissement Français du Sang*). Patients with TI were considered lost to follow up after 6 years while patients with TM after 4 years, respectively.

Data collected in the registry used for this study included:

- Demographic and general clinical data (diagnosis, date and place of birth, height, weight, age at first transfusion and at chelation initiation)
- Medication (transfusion frequency, chelators, modulating treatments, HSCT)
- Biological data (hemoglobin, serum ferritin, tissular iron concentration)
- Complications related to thalassemia (glucose metabolism dysfunction, diabetes, hypogonadism, hypothyroidism, liver disease, heart defect, splenectomy, cholecystectomy, cholelithiasis)
- School year

Growth retardation was considered in case of an SD score < -2 for height and weight using conversion SD tables of normal values for the French population.

School underachievement was confirmed when a child was older than the theoretical age corresponding to his/her school year and was only determined in children > 6 years old, as school is mandatory after that age in France.

Iron monitoring was compared to national management guidelines that recommend liver and heart MRI evaluation to be performed every year after the age of 4 and 6 in TM children and after 10 in TI children ¹⁵.

Liver iron concentration (LIC) measured by MRI was considered moderate above 7 mg/g dry weight and severe above 15 mg/g dry weight. Cardiac iron overload was moderate with a T2* below 20 ms and severe with a T2* below 10 ms ^{16, 17}.

Hematopoietic stem cell transplantation was considered successful when transfusion-independency was maintained beyond 24 months following transplant.

Statistics

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software. P-values below 0.05 were considered statistically significant.

Quantitative variables were expressed as proportions (%) and numbers and quantitative variables as mean with standard deviation or median with interquartile range or minimum and maximum.

Children's height, weight and BMI were compared with the French population using paired Student t-tests, according to children's age and gender.

Survival analysis was performed using Kaplan-Meier curve.

Results

Characteristics of the study population

Selection process and clinical characteristics of the study cohort are summarized in Figure 1 and Table 1. Overall, 237 patients with β -thalassemia were included in this study. Two patients were excluded for misdiagnosis. The median age at last visit was 7.1 years, and 27.8% (n=66) of children were aged between 10 and 15 years.

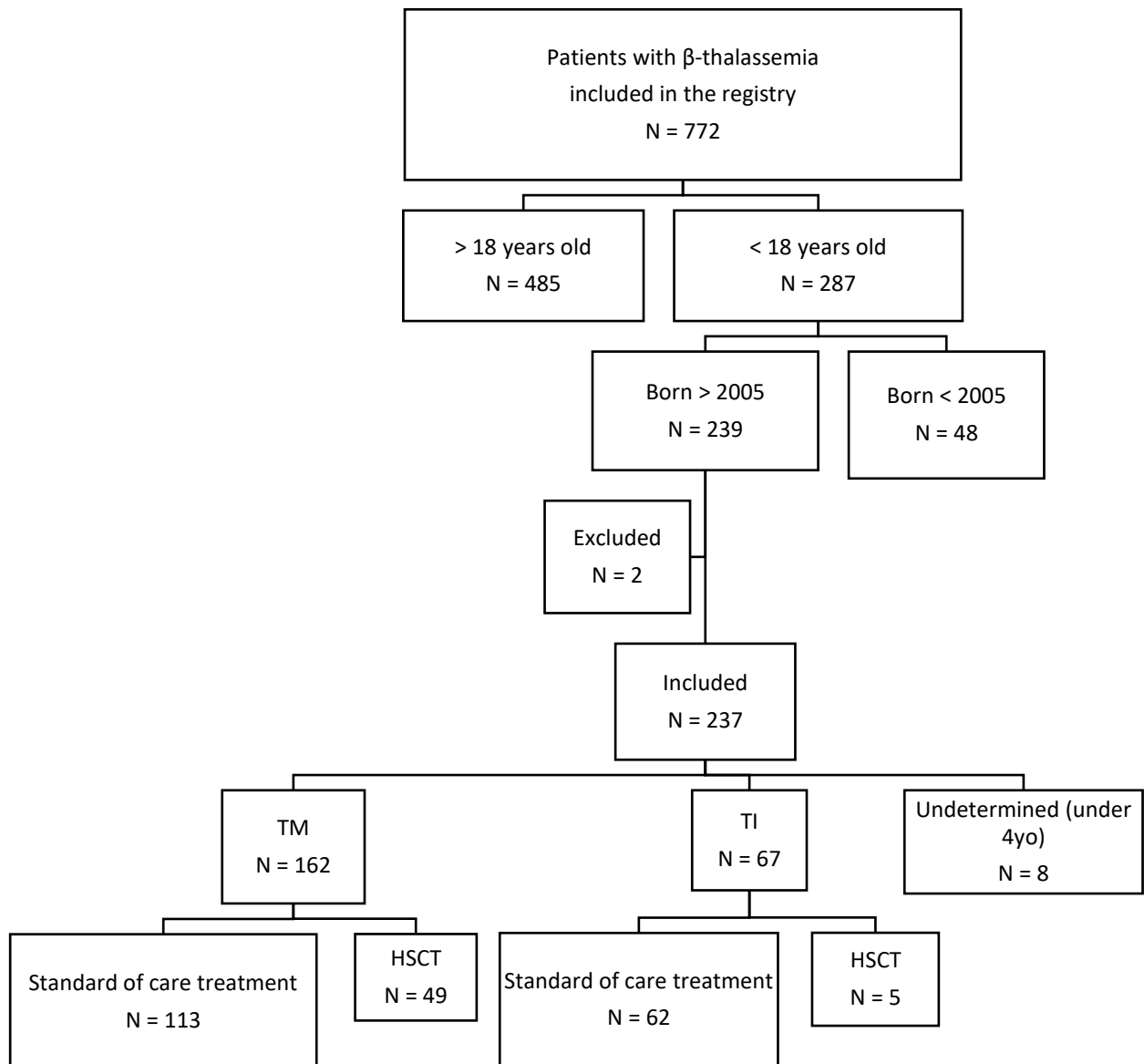


Figure 1: Flow chart of patients included in the study; TM: β -thalassemia major, TI: β -thalassemia intermedia. HSCT: hematopoietic stem cell transplant

Table 1: Clinical characteristics of study population

	Total N=237	TM N=162	TI N=67	Undetermined N=8
Sex ratio (M/F)	1.1	1	1.3	3
Median age (min ; max) [Q1 ; Q3]	7.1 (0.09 ; 15.29) [4.5 ; 10.5]	7	8.2	1.4
HSCT N (%)	54 (22.8%) [17.3 ; 28.3]	49 (30.2%)	5 (7.4%)	
Deceased [IC 95%]	4 (1.7%) [0.4 ; 3.4]			
No HSCT		1 (0.9%)	1 (1.6%)	-
HSCT		2 (3.7%)	-	-
Lost to follow up	8 (3.4%) [1.3 ; 5.9]			
No HSCT		2 (1.8%)	4 (6.5%)	-
HSCT		1 (1.8%)	1 (1.8%)	-

Overall, 156 (65.8%) children were born in France while 57 (24.1%) arrived from a foreign country at a median age of 5 years [2.0 ; 7.0]. The country of birth was not reported in 24 (10.1%) of the whole cohort.

When restricted to children born in France, the incidence of β -thalassemia was estimated at 0.84 in 100 000 newborns for TM and 0.35 in 100 000 per year for TI, respectively. Overall, the 15-year survival probability was 98.3% (Figure 2).

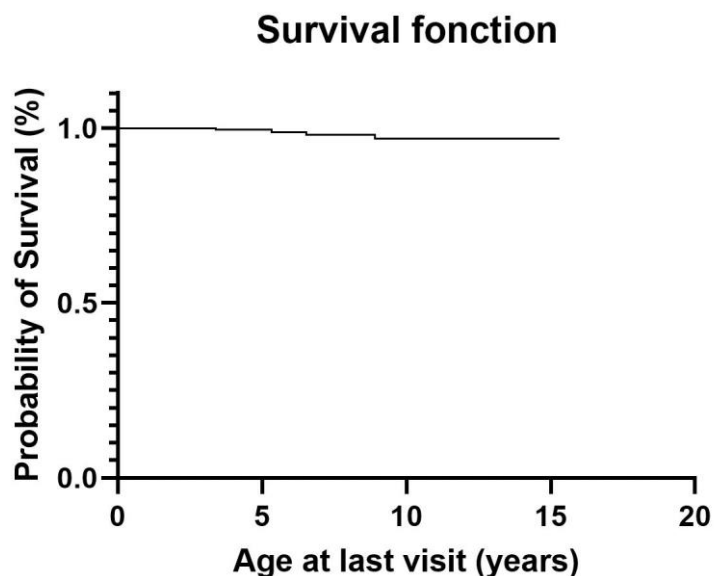


Figure 2: Survival rate of children with β -thalassemia born in France.

Table 2: Characteristics of children born in France and abroad

	Born in France			Born abroad		
	N = 156 *			N = 57		
	TM	TI	HSCT	TM	TI	HSCT
	N = 64	N = 42	N = 43	N = 38	N = 10	N = 9
Median age	5.6	6.6	9.1	7.4	8.9	10.5
[Q1 ; Q3]	[4.6 ; 6.6]	[5.8 ; 8.3]	[6.9 ; 10.8]	[6.4 ; 9.4]	[6.2 ; 11.9]	[8.6 ; 13.7]
Median age at diagnosis	0.0	0.5	0.0	0.6	2.9	0.5
[Q1 ; Q3]	[0.0 ; 0.1]	[0.0 ; 4.1]	[0.0 ; 0.1]	[0.2 ; 1.2]	[0.0 ; 5.2]	[0.0 ; 1.2]
Median age at HSCT			3.4			3.7
[Q1 ; Q3]			[2.8 ; 4.6]			[1.9 ; 5.1]
Sex ratio (M/F)	0.9	1.3	1.1	1.7	9.0	0.5
Mean ferritin $\mu\text{g/l}$	1293	429	838	2053	683	2308
\pm SD	\pm 759	\pm 627	\pm 969	\pm 1529	\pm 921	\pm 2695

* Undetermined diagnosis n = 8

Circumstances of diagnosis were available for 155 of 156 children and showed that the diagnosis of TM was determined at birth in almost 80% of the patients while it was determined later in half the cases of patients with TI (Table 3).

Table 3: Circumstances of diagnosis of β -thalassemia in children born in France

	Early diagnosis			Late diagnosis		
	<i>Prenatal diagnosis</i>	<i>Neonatal diagnosis</i>	<i>Family history</i>	<i>Clinical symptoms</i>	<i>Family history</i>	<i>Incidental diagnosis</i>
TM N=104	5 (4.8%)	78 (75%)	0	20 (19.2%)	1 (1%)	0
TI N=44	1 (2.3%)	19 (43.2%)	2 (4.5%)	18 (40.9%)	2 (4.5%)	2 (4.5%)
Undetermined N=8	0	7 (85.7%)	0	1 (14.8%)	0	0

A total of 20 children with TM born in France were diagnosed on clinical symptoms and did not benefit from the neonatal screening of hemoglobinopathies implemented in France in 2000. This screening aims at diagnosing sickle cell disease in neonates at risk and is currently targeted to children born from parents originating from countries with a high sickle cell disease prevalence^{18,19}. Of the 20 neonates, 75% (n=15) of them were not targeted (6 failed to be screened despite criteria for screening and 9 did not match the current criteria for targeted screening). Four newborns were screened but presented a profile considered as normal on the electrophoresis performed at birth and 1 family refused the newborn screening.

A total of 57 (24.1%) children were born abroad. Their geographic origin was mostly the Mediterranean region (35.1%, n=20), followed by the Middle East (31.6%, n=18), Asia (22.8%, n=13), Africa (8.8%, n=5), and Eastern Europe (1.8%, n=1). The median age at arrival in France was 5.0 years [2.0; 7.0].

The circumstances of diagnosis were known for 44 (77.2%) children born abroad. A majority of patients with TM were diagnosed on clinical symptoms (n=22, 68.8%), detailed in supplemental Table 4.

State of health and management of children with β -thalassemia major

Children with β -thalassemia major born in France

As of 31st December 2020, there were 64 children born in France with TM that did not benefit from HSCT, representing 56.6% of all children with TM enrolled in the study. One patient died from infection and 2 moved out of France and were thereafter lost to follow.

A transfusion program was initiated in 61 (95.3%) at a mean age of 1.2 years (\pm 1.2). A chelation therapy was introduced in 50 children (78.1%) at a mean age of 2.6 years (\pm 1.3). As first-time chelator, deferasirox (DFX) was the most frequently prescribed (n=40, 80%), followed by deferoxamine (DFO) (n=6, 12%), combination therapy by DFX and DFO (n=2, 4%) and deferiprone (DFP) alone or associated with DFO (n=1, 2%). The initial chelation therapy was switched in 52% of cases (n=26) for the following reasons: inefficiency (n=10, 38.4%), poor compliance (n=9, 34.6%), side effects (n=6, 23.1%) and for unknown reasons (n=1).

Among the 40 patients who received DFX as first-line chelating agent, 25 (62.5%) continued with DFX whereas 8 (20%) required an additional chelator and 7 (17.5%) switched DFX for another chelator including 4 due to adverse events (pancytopenia, gastric ulcer, tubular disease, hepatic cytolysis).

At last visit, mean serum ferritin was 1293 ng/ml (\pm 759). Overall, mean ferritin levels increased in the first years of life before stabilization (at 4-6 years old) (Figure 3).

Regarding iron overload complications, only one patient was reported with hepatic cytolysis. No cases of diabetes, heart defect or hypothyroidism have been reported.

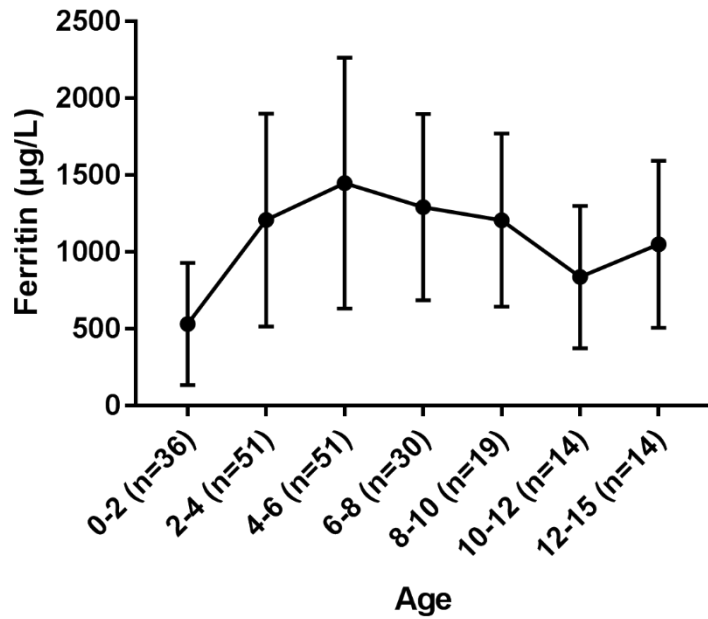


Figure 3: Mean ferritin values by age range in non-transplanted children with β -thalassemia major born in France

Monitoring by MRI was performed in only 31 (67.4%) patients who should have been evaluated according to national guidelines, of whom 6 (19.3%) showed moderate LIC and 5 (16.1%) severe LIC. Regarding cardiac MRI monitoring, 23 (82.1%) patients were evaluated, with results showing moderate iron overload in 4 (17.4%). These results are shown in supplemental Table 5.

Three patients (4.7%) had undergone cholecystectomy at a mean age of 11.5 years (± 3.2) while 4 patients had cholelithiasis (6.3%). Splenectomy was performed in 5 children (7.8%) at a mean age of 4.5 years (± 0.9).

Standard deviations of weight, height and body mass index were not significantly different in children with TM compared to the French general population of the same age and gender (Figure 4). None were treated with growth hormone.

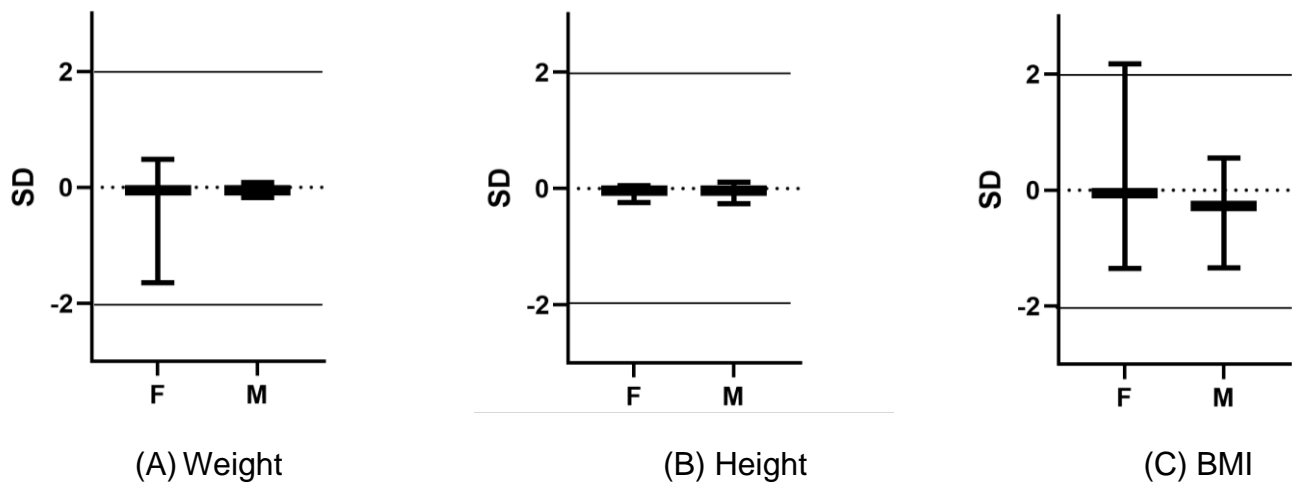


Figure 4: Standard Deviation of weight (A), height (B) and body mass index (BMI) (C) in children with β -thalassemia major born in France compared to the general population.

In 23 school-aged children for whom data were available (82.1% of all school-aged children), only 3 were found to be 1 year behind academically (2 in primary school, 1 in secondary school).

Children with β -thalassemia major born abroad

There were 38 children with TM (33.6% of all non-transplanted TM) born abroad. The median age was 4.0 years [2.0; 6.0] at arrival in France. No deaths or children lost to follow-up were reported in this group.

All children (n = 38) were on a transfusion program that started at a mean age of 1.3 years (\pm 1.1).

Chelation therapy was introduced in 37 children (97.4%) at a mean age of 3.5 years (\pm 1.6). Of these 37 children, 21 had never received any iron chelator prior to their arrival in France. As first-time chelator, DFX was the most frequently prescribed (67.6%, n=25), followed by DFO (10.8%, n=4), DFP (8.1%, n=3), and then combination therapy. Chelation therapy was changed afterwards in 29.7% of cases (n=11) for uncontrolled iron overload (n=5, 45.5%) or adverse effects (n=4, 36.4%) and two for unspecified reasons.

Among 25 patients who received DFX as first-line chelating agent, 20 (80%) continued with DFX whereas 2 (8%) required an additional chelator (for uncontrolled iron overload) and 3 (12%) switched DFX for another chelator due to adverse events (hepatic cytolysis, tubulopathy, and bleeding gastric ulcer).

Among patients who were eligible to iron overload monitoring by MRI according to national guidelines, only 88.9% (n=32) had liver imaging, with 7 (21.9%) showing moderate LIC and 5 (15.6%) severe LIC, while 96.2% (n=25) had cardiac MRI, showing moderate T2* in 1 (4.2%) and severe T2* in 2 (8.3%). These 2 children with severe cardiac overload had a ferritin level > 2600 ng/ml. These results are shown in supplemental Table 5.

Among these children, 3 (7.9%) had clinical complications: 2 liver diseases (fibrosis as assessed by METAVIR A1F3 fibrosis score and cirrhosis) and 1 child had glucose intolerance. These 3 children had a ferritin level > 2000 ng/ml.

No child had required cholecystectomy, but 1 patient presented cholelithiasis (2.6%). Splenectomy was performed in 6 children (15.8%) at a mean age of 7.6 years (± 1.6) after their arrival in France. One child had already required a splenectomy before arriving in France.

There was no difference in height, weight and BMI in patients with TM compared to the general French population of the same sex and age.

Four children were 1 year academically behind at school and one child was more than 2 years behind at school (4 in primary school, 1 in secondary school) among the 23 school-aged patients with available data.

State of health and medical care of children with β -thalassemia intermedia

There were 62 patients diagnosed with TI that did not benefit from HSCT, representing 92.5% of all children with TI enrolled in the study, of whom 42 (67.7%) born in France and 10 (16.1%) born abroad. One child, born in France, died from infection (2.4%), whereas 4 children were lost to follow up, 2 born in France and 2 born abroad.

Blood support was necessary monthly or occasionally for 20 (38.5%) of them. Among children born in France, 35.7% (n=15) needed a blood support at a mean age of 4.6 years (± 1.8) and 23.8% (n=10) a chelation therapy at a mean age of 5.8 years (± 1.5). Among those born abroad, a transfusion program was initiated in 50% (n=5) at a mean age of 5.9 years (± 1.0) and a chelation therapy in 40% (n=4) at a mean age of 6.0 years (± 0.0).

DFX was the first chelator used for all patients (but 6 data were missing in children born abroad). Four patients switched treatments, due to persistent iron overload in 2 cases and for adverse effects such as tubular disease in the other cases.

Hydroxyurea was prescribed in only 6 patients (11.5%).

In children born in France, ferritin levels increased with age with a mean ferritin level of 429 ng/ml (± 627) at last visit (Figure 5), while hemoglobin values collected in non-transfused patients with TI decreased with age (n=32) (Figure 6).

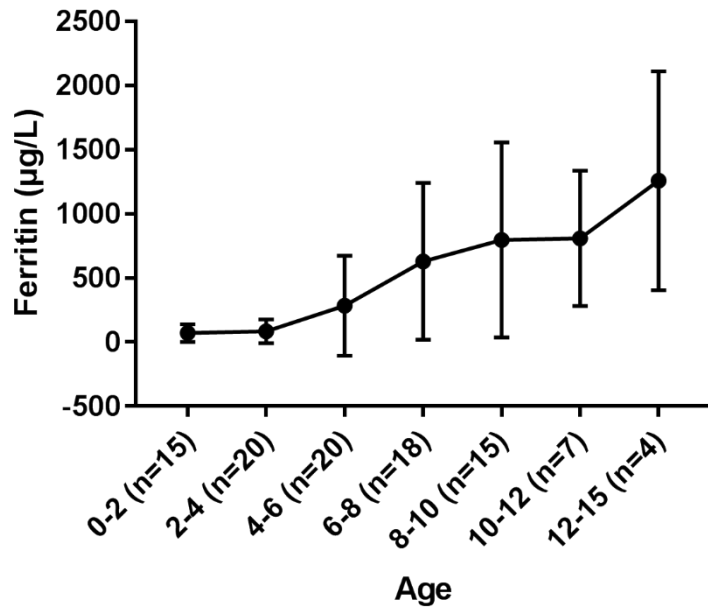


Figure 5: Mean ferritin values by age range in non-transplanted patients with β -thalassemia Intermedia born in France

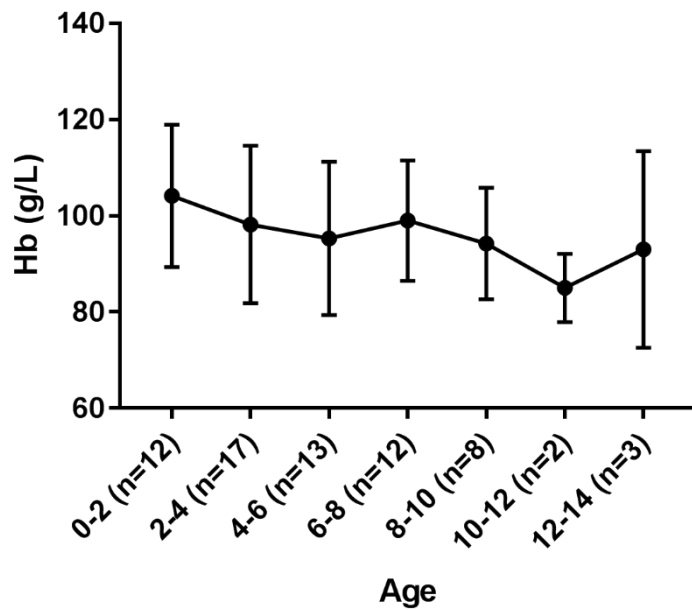


Figure 6: Mean hemoglobin values evolution by age range in patients with β -thalassemia Intermedia born in France

All patients concerned by iron overload monitoring by MRI according to national guidelines had an evaluation (n = 15, 100%). Eight patients presented with moderate liver (n=5), severe liver (n=2) or severe cardiac (n=1) iron overload, detailed in supplemental Table 2. The proportion of children with iron overload was higher in children born abroad compared to those born in France.

No child had clinical complications, nor did they have cholelithiasis, nor did they undergo cholecystectomy. Only 2 (3.8%) patients, both born in France, were splenectomized at 4.5 and 6.8 years, respectively.

There was no difference in height, weight and BMI in patients with TI compared to the general French population of the same sex and age.

In school-aged patients with available data, 6 (26.1%) were 1 year academically behind at school (5 in primary school, 1 in secondary school) among 23 born in France, and 3 (50.0%) were 1 year academically behind at school (3 in primary school) among 6 born abroad.

State of health of children with β -thalassemia who benefited from HSCT

A total of 54 children benefitted from HSCT, of whom 2 (3.8%) received gene therapy. Among them, 43 children were born in France (79.6% of all transplanted children) including 41 (95.3%) children with TM and 2 (4.7%) with TI, while 9 were born abroad (16.7%) including 7 (77.8%) children with TM and 2 (22.2%) with TI.

A total of 2 (3.8%) TM children born in France died of respiratory infection and 2 (3.8%) were lost to follow-up.

In children born in France, the graft success rate was 95.3% (n = 41) while in 2 (4.7%), outcome is still to be determined. By contrast, in children born abroad, the graft success and failure rates were respectively 77.8% (n=7) and 12.2% (n=1), and still to be determined in 1 (12.2%).

All children were transplanted in France, except for one child who was transplanted abroad and ended with a graft failure. Despite the fact that almost all transplants were performed in France, failures were more frequent in patients born abroad, reflecting their more severe condition.

Post-transplant complications included 4 cases of hypogonadism (in girls only) in children born in France and 2 cases of hypothyroidism in 2 boys, one born in France and the other one abroad. In 3 children, growth hormone treatment was reported, but only 1 girl had a significant statural delay.

There was no difference in height, weight and BMI in patients with β -thalassemia who benefited from HSCT born in France or abroad, compared to the general French population of the same sex and age.

Four children were 1 year academically behind at school (3 in primary school, 1 from secondary school) among the 28 school-aged patients born in France with available data. On the other hand, 2 children were 1 year academically behind at school among the 8 school-aged patients born abroad with available data.

Discussion

Based on a large nationwide registry that collected data longitudinally and exhaustively over a 15-year period, this study shows, in line with data from the Thalassemia Longitudinal Cohort in the UK, that children under 15 years presented with an excellent state of health ²⁰. While the median age of 7.1 years at last visit was low, a significant proportion 27.8% were aged between 10 and 15 years at the last visit. The probability of survival of children with TM born in France was 98.3% at 15 years. Overall, only four deaths were reported in children with TM or TI born in France, all from an infectious cause (2 post-transplant and 2 post splenectomy). Iron overload was well monitored: ferritinemia was controlled regularly in all children and cardiac and hepatic imaging, performed in almost all children in whom it was recommended, showed only rare cases of moderate overload. Clinical complications were exceptional and concerned mostly children born abroad who arrived with high iron overload following poor medical follow-up or access to medication. There was no significant impact of disease on growth, whatever the severity of thalassemia. Regarding school underachievement, there did not seem to be a negative effect of the disease but, in the absence of national statistics, comparison with the general population was precluded.

Despite these encouraging results, mean ferritinemia at last visit was 1293 ng/ml (\pm 759) in those born in France, a result above the upper recommended level (1000 ng/ml). In children monitored from early diagnosis and with full access to care, ferritinemia should be better controlled. While no clinical consequence was observed at that stage, these figures raise concern for the future. Iron overload complications are not only related to the extent of excess iron but also to the duration of excessive exposure. Importantly, ferritin levels may underestimate tissular iron levels, consequently MRI monitoring is central to iron monitoring. In this study, while monitoring of iron overload with ferritin levels was in accordance with national guidelines, MRI monitoring was slightly suboptimal ²¹. In all cases, results should lead to tailored iron chelation therapy, in order to reduce the risk of complications in early adulthood, such as glucose intolerance and delayed puberty, which are difficult to reverse or treat. However, no data regarding compliance to chelation therapy was collected, prevailing the use of this important parameter in the analysis.

A chelation therapy was introduced in a great majority of children with TM at a mean age of 2.6 years for those born in France, on average 1.4 years after initiation of a transfusion program. Deferasirox (DFX) was the most frequent first-line chelator prescribed in patients (74.7% of cases). Despite the ease of administration of DFX compared to other chelators, a modification in treatment was reported in a significant number of children (40%), mainly for persistent iron overload. Among children with TM treated with DFX as first-line therapy, the main reason for switching chelator was an adverse event in about 10.7% of cases, followed by an uncontrolled iron overload. Regarding children with TI, interestingly more than a quarter of children under 15 required chelation therapy (26.9%), a finding that may be related to a selection bias in the registry, towards symptomatic or severe patients. In contrast, only 11.5% of these children with TI were treated with hydroxyurea, at least once in their lifetime. This proportion is possibly underestimated because short-term treatments may be missed by the data collection in the registry that is recorded every 2 years.

Splenectomy was performed in less than 10% of children. This low proportion is related to the current awareness of short and long-term complications of splenectomy, principally the risk of infection with encapsulated germs and the risk of thrombosis²². In addition, an appropriate management of transfusions limiting splenic extra medullary hematopoiesis or splenic red blood cell trapping presumably allowed to decrease the indications of splenectomy, as illustrated by the very low proportion of splenectomized children with TM born in France compared to those born abroad (17.5% versus 6.4%). The age at splenectomy (5.1 years) was also younger than in other French or foreign studies, 9 years in the historical cohort of 2010 and 8.4 years and 6 years for partial and total splenectomy respectively in a 2016 study in Saudi Arabia^{3,22}.

This study shows that less than a third of children with TM (30.2%) benefitted from HSCT, a figure in line with prior reports (20%)²³. Hence, a majority of children with TM will require life-long transfusion and iron chelation or, hopefully in the near future benefit from emerging therapies including gene therapy. Transplant success was very good (95.3%) in children born in France (with no graft failure) contrasting with only 77.8% in children born abroad (12.2% with graft failure). In comparison, the thalassemia-free survival in European children transplanted from matched sibling donors from 2000 to 2010 was about 81%⁷. Nevertheless, as with any hematopoietic stem cell transplant with a myeloablative conditioning, endocrine complications were reported²⁴.

This study has a number of limits. While the data are exhaustive regarding children with TM who received regular transfusions, missing data was frequent for patients with TI because visits were less regular. In addition, poorly symptomatic children were potentially underdiagnosed and underreported. Importantly, data on quality of life was not collected, so that the true burden of the disease could not be captured by this study. We tried to estimate the impact of the disease through information on academic achievement and growth but further studies focusing on specific quality of life questionnaires are warranted. In addition, data on growth was limited in this study that focused on children before puberty. Delayed puberty is by definition expected to occur later, as well as infertility in males and females and sexual impotence in men, which are all central issues in patients with β -thalassemia. Finally, as stated above, data on compliance to treatment was not collected.

In conclusion, this study affirms the excellent health status of the pediatric population with β -thalassemia in France but points to areas of improvement regarding ferritin control and MRI monitoring. Future data on quality of life as well as long term data will be valuable to understand, beyond the strict medical definition of health, the real impact of the disease in young patients.

Supplemental tables

Table 1: Circumstances of diagnosis among children with β -thalassemia born abroad

	Early diagnosis		Late diagnosis		
	<i>Neonatal or prenatal diagnosis</i>	<i>Family history</i>	<i>Clinical signs</i>	<i>Family history</i>	<i>Incidental diagnosis</i>
TM N=32	4 (12.5%)	2 (6.3%)	22 (68.8%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)
TI N=12	4 (33.3%)	0	4 (33.3%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)

Table 2: Liver and cardiac iron overload according to the country of birth in children with TM or TI

		Liver iron overload		Cardiac iron overload	
		<i>Moderate</i>	<i>Severe</i>	<i>Moderate</i>	<i>Severe</i>
Born in France	TM	6 (19.3%)	5 (16.1%)	4 (17.4%)	0
	TI	3 (7.1%)	1 (2.4%)	2 (4.8%)	0
Born abroad	TM	7 (21.9%)	5 (15.6%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)
	TI	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0

Percentages are related to the number of patients eligible to MRI monitoring

References

1. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *The Lancet*. 2022;399(10343):2310-2324. doi:10.1016/S0140-6736(22)00536-0
2. Galanello R, Origa R. Beta-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):11. doi:10.1186/1750-1172-5-11
3. Thuret I, Pondarre C, Loundou A, et al. Complications and treatment of patients with β -thalassaemia in France: results of the National Registry. *Haematologica*. 2010;95(5):724-729. doi:10.3324/haematol.2009.018051
4. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassaemia. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):692-703. doi:10.1111/ejh.13512
5. Algiraigri AH, Wright NAM, Paolucci EO, Kassam A. Hydroxyurea for nontransfusion-dependent β -thalassaemia: A systematic review and meta-analysis. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2017;10(3):116-125. doi:10.1016/j.hemonc.2017.02.002
6. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with β -thalassaemia. *Blood*. 2019;133(12):1279-1289. doi:10.1182/blood-2018-10-879247
7. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassaemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(4):536-541. doi:10.1038/bmt.2015.293
8. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL, et al. Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- β^0/β^0 Genotype β -Thalassaemia. *N Engl J Med*. 2022;386(5):415-427. doi:10.1056/NEJMoa2113206
9. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 3rd Edition*.

10. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, Stefano P, et al. Survival and Complications in Thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1054(1):40-47. doi:10.1196/annals.1345.006
11. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):42. doi:10.1186/1532-429X-10-42
12. Taher A. DEFERASIROX: OVER A DECADE OF EXPERIENCE IN THALASSEMIA. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10:e2018066. doi:10.4084/mjhid.2018.066
13. Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenković D, Sheth S. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia. *Clinical Therapeutics*. 2020;42(2):322-337.e2. doi:10.1016/j.clinthera.2019.12.003
14. Bonifazi F, Conte R, Baiardi P, et al. Pattern of complications and burden of disease in patients affected by beta thalassemia major. *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33(8):1525-1533. doi:10.1080/03007995.2017.1326890
15. Filière MCGRE. PNDS syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. *Juin 2021*.
16. Sirlin CB, Reeder SB. Magnetic Resonance Imaging Quantification of Liver Iron. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2010;18(3):359-381. doi:10.1016/j.mric.2010.08.014
17. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with thalassemia intermedia. *Haematologica*. 2011;96(11):1605-1612. doi:10.3324/haematol.2011.047852
18. Lobitz S, Telfer P, Cela E, et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol*. 2018;183(4):648-660. doi:10.1111/bjh.15600

19. Allaf B, Pondarre C, Allali S, et al. Appropriate thresholds for accurate screening for β -thalassemias in the newborn period: results from a French center for newborn screening. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2021;59(1):209-216. doi:10.1515/cclm-2020-0803
20. Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, et al. Guidelines for the Standard Monitoring of Patients With Thalassemia: Report of the Thalassemia Longitudinal Cohort. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2015;37(3):e162-e169. doi:10.1097/MPH.0000000000000307
21. Mazza P, Giua R, De Marco S, et al. Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. *Haematologica*. 1995;80(5):398-404.
22. Al-Salem AH. Splenectomy for Children With Thalassemia: Total or Partial Splenectomy, Open or Laparoscopic Splenectomy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;38(1):4.
23. Magrin E, Semeraro M, Hebert N, et al. Long-term outcomes of lentiviral gene therapy for the β -hemoglobinopathies: the HGB-205 trial. *Nat Med*. 2022;28(1):81-88. doi:10.1038/s41591-021-01650-w
24. Li CK, Chik KW, Wong GWK, Cheng PS, Lee V, Shing MMK. GROWTH AND ENDOCRINE FUNCTION FOLLOWING BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR THALASSEMIA MAJOR. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2004;21(5):411-419. doi:10.1080/08880010490457132

C. RESUME – VERSION FRANÇAISE

La β -thalassémie est une maladie rare en France, dont les cas sont répertoriés dans un registre national depuis 2005. Le pronostic de la β -thalassémie est étroitement corrélé au contrôle de la surcharge en fer, consécutive aux transfusions de globules rouges et à l'inefficacité de l'érythropoïèse. L'objectif de ce travail était de décrire l'état de santé de la population pédiatrique française à l'ère de la chélation orale par le déférasirox, commercialisé depuis 2007.

Tous les enfants inscrits dans le registre de la β -thalassémie intermédiaire (TI) ou majeure (TM), nés après le 01/01/2005 et suivis jusqu'au 31/12/2020, ont été inclus dans l'analyse.

Les données de 237 patients (âge médian 7,1 ans), dont 162 (68,4%) enfants atteints de TM, ont été recueillies. Environ 2/3 des enfants sont nés en France (n=156, 65,8%), les autres ont immigré à un âge médian de 5,0 ans. Au total, 54 (22,8%) enfants ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, avec un taux de réussite de 88,8%. La probabilité de survie des enfants TM non greffés nés en France était de 98,3% à 15 ans. Globalement, moins de 10% des enfants ont subi une splénectomie. La surcharge en fer était surveillée selon les recommandations dans la grande majorité des cas. L'imagerie hépatique et cardiaque a montré une surcharge modérée dans 15,7 % et 7,1 % des cas respectivement, avec un LIC moyen de 14 mg/g et un T2* moyen de 14,6 ms). Des complications cliniques de la β -thalassémie n'ont été trouvées que chez 4 patients TM et étaient hépatiques dans 3 cas. Lors de la dernière visite, la ferritine moyenne était de 1293 ng/ml (\pm 759), au-dessus de la limite supérieure visée selon les recommandations. Le déférasirox était le principal agent chélateur de première intention, avec des effets secondaires motivant un arrêt ou un changement de traitement dans 10 % des cas. Aucun impact de la maladie sur la croissance n'a été observé par rapport à la population générale. Le retard scolaire était plus fréquent chez les enfants nés à l'étranger (27,0% contre 16,5%).

En conclusion, l'état de santé des enfants de moins de 15 ans atteints de β -thalassémie en France montre une très faible morbi-mortalité par rapport aux cohortes historiques. Les complications de la surcharge en fer sont exceptionnelles mais le taux moyen de ferritine est supérieur à celui recommandé suggérant que la surcharge martiale pourrait retentir cliniquement chez le jeune adulte. Des études complémentaires sont nécessaires pour mesurer les conséquences ultérieures sur la puberté, la croissance et la fertilité.

D. MEMOIRE DE THESE – VERSION FRANÇAISE

1. Introduction

La β -thalassémie est une maladie génétique autosomique récessive rare des chaînes de β -globine entraînant une production réduite d'hémoglobine adulte fonctionnelle (HbA). Elle se manifeste par un syndrome anémique et une dysérythropoïèse, induisant une surcharge en fer. Les deux classifications existantes reposent sur l'âge à l'initiation des transfusions ou la transfuso-dépendance. Le diagnostic est confirmé par des examens biologiques. Le traitement standard consiste en un programme transfusionnel associé à un traitement chélateur du fer. La greffe est le seul traitement curatif actuel.

1.1 Epidémiologie

Plus de 330 000 nouveau-nés atteints d'une hémoglobinopathie sont recensés chaque année par l'Organisation Mondiale de la Santé (83% des cas de drépanocytose, 17% des cas de thalassémie). Environ 1 à 5% de la population mondiale est porteuse d'une mutation du gène de la β -globine ^{1,2}.

La β -thalassémie affecte 1 naissance sur 100 000 dans le monde. L'incidence est élevée dans les régions actuellement ou précédemment endémiques pour le paludisme, que sont l'Afrique centrale, le bassin méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Asie du Sud-Est, l'Inde et la Chine.

Environ 20 000 personnes atteintes de β -thalassémie majeure sont recensées en Europe dont plus de 800 en France ³. Une étude menée en France chez des patients nés entre 1991 et 2005 a retrouvé une incidence de 1 cas de β -thalassémie majeure pour 113 000 naissances vivantes ⁴. La β -thalassémie est donc exceptionnelle en France et concerne surtout les personnes originaires d'Europe du Sud, Afrique du Nord, Asie du Sud-Est et Moyen-Orient, sauf en Corse où 3% des habitants sont hétérozygotes.

Historiquement, la mortalité sans traitement survenait dans la deuxième ou troisième décennie de vie ⁵. Une étude rétrospective menée en Angleterre en 2008 a retrouvé un taux de mortalité dû à la β -thalassémie dans la population pédiatrique et adulte de 23 pour 1 000 années-patients avant 1960 ⁶. Depuis l'introduction du traitement chélateur du fer, la β -thalassémie majeure est devenue une maladie chronique avec une survie d'au moins jusqu'à la cinquième décennie de vie ⁷. En effet, la même étude menée en Angleterre en 2008 a trouvé un taux de mortalité dû à la β -thalassémie dans la population pédiatrique et adulte de 4 pour 1000 patients-années entre 2000 et 2003 ⁶. Les complications graves de la surcharge en fer sont désormais rares dans l'enfance.

1.2 Clinique et biologie

La β -thalassémie est une maladie génétique autosomique récessive des chaînes de β -globine entraînant une production réduite d'hémoglobine adulte fonctionnelle (Hb A).

L'hémoglobine A (Hb adulte) normale est une métalloprotéine, composée de deux chaînes α et de deux chaînes β identiques deux à deux ($\alpha_2 \beta_2$), assurant l'oxygénation tissulaire. Chacune des quatre chaînes est associée à un hème permettant la fixation d'oxygène. L'hémoglobine foetale (Hb F) est composée de deux chaînes α et deux chaînes γ identiques deux à deux ($\alpha_2 \gamma_2$). L'hémoglobine A2 est une variante de l'hémoglobine adulte composée de deux chaînes α et de deux chaînes δ identiques deux à deux ($\alpha_2 \delta_2$). Après la naissance, se produit une inversion des proportions d'Hb F (prédominante durant la vie intra-utérine) et d'Hb A (prédominante lors de la vie extra-utérine). A l'âge adulte, la proportion normale d'Hb A est de 95 à 98%, celle d'Hb A2 est de 2 à 3% et celle d'Hb F est de 1 à 2%.

La β -thalassémie est donc une hémoglobinopathie résultant du déficit quantitatif de production des chaînes β entraînant en corollaire un excès de chaînes α . Une mutation génétique du gène β -globine situé sur le chromosome 11 provoque la production réduite de chaîne β ou son absence de production, on parle respectivement de thalassémie β^+ ou β^0 thalassémie. Cette mutation peut survenir de novo ou être transmise par hérédité autosomique récessive. A l'état hétérozygote, on parle de trait β -thalassémique ou de β -thalassémie mineure. A l'état homozygote, l'expression clinique dépend des mutations et de la production résiduelle d'hémoglobine A ².

Cette hémoglobinopathie provoque une anémie hémolytique chronique, de type microcytaire hypochrome arégénérative. Pour pallier à cette anémie, l'érythropoïèse est stimulée, mais de façon inefficace puisque l'excès de chaînes α entraîne une hémolyse intra-médullaire aboutissant à la mort prématurée des précurseurs hématopoïétiques et une stimulation excessive de l'érythropoïèse intra et extra-médullaire.

Les personnes atteintes d'une β -thalassémie mineure sont considérées comme porteuses d'un variant génétique sans conséquence clinique, elles peuvent présenter une anémie peu symptomatique ou une pseudo polyglobulie microcytaire hypochrome avec une élévation de l'Hb A2.

La présentation clinique de la β -thalassémie est un syndrome anémique de gravité variable avec hémolyse chronique, se manifestant par une pâleur, une asthénie et un ictère, et des symptômes résultant de la dysérythropoïèse, tels qu'une splénomégalie, une hépatomégalie, des troubles de la croissance et des déformations osseuses (notamment au niveau des mâchoires où l'érythropoïèse est sur-stimulée).

La surcharge en fer est une complication inévitable de la β -thalassémie et en conditionne le pronostic. Cette surcharge en fer a une double origine : post-transfusionnelle et par hyper-absorption digestive du fer. Dans la forme de β -thalassémie la plus sévère, la surcharge martiale est principalement liée aux transfusions en concentrés en globules rouges (CGR). En effet, un CGR apportant environ 200 mg de fer, le risque de surcharge martiale est non négligeable à partir de 10 à 20 transfusions soit généralement vers l'âge de 2 ans. Dans la forme de β -thalassémie moins sévère, la surcharge martiale survient plus tardivement et est principalement liée à une hyper-absorption digestive anormale du fer. Les organes cibles de la surcharge en fer sont le cœur, le foie et les glandes endocriniennes ⁸. L'impact de la surcharge en fer sur le cœur se manifeste par des troubles du rythme ou une insuffisance cardiaque ; le retentissement de la surcharge en fer sur le foie se déclare par une insuffisance hépatique par fibrose hépatique puis une cirrhose.

Les autres complications de la surcharge martiale sont endocriniennes : pancréatique avec l'intolérance glucidique (glycémie à jeun supérieure à 1.1 g/l), le diabète (glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/l), l'hypogonadisme et/ou la puberté retardée (après 13 ans pour les filles et après 14 ans pour les garçons), l'hypothyroïdie (dosage de la thyroxine bas et de la TSH élevé) et le retard de croissance lors que la taille ou le poids sont inférieurs à -2 DS.

Selon les recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins, les modalités de surveillance des complications de la β -thalassémie sont les marqueurs sanguins évaluant la surcharge en fer et l'imagerie par IRM ⁹. La surcharge en fer globale est reflétée par la ferritinémie ; la surcharge en fer est contrôlée en dessous de 1000 ng/ml, modérée entre 1000 ng/ml et 2500 ng/ml et sévère au-delà de 2500 ng/ml. La surcharge martiale hépatique est évaluée par l'IRM hépatique. Le fibroscan ou l'échographie hépatique apportent des renseignements complémentaires. L'IRM hépatique mesure le LIC (liver iron content : concentration hépatique en fer) ; la surcharge en fer est normale si le LIC est inférieur à 3 mg/g de foie sec, modérée quand le LIC est supérieur à 3 voire 7 mg/g de foie sec et sévère au-delà de 15 voire 20 mg/g de foie sec. La surcharge martiale cardiaque est évaluée par l'IRM cardiaque et ses retentissements sont évalués par l'échographie transthoracique et l'électrocardiogramme. L'IRM cardiaque mesure le T2* ; la surcharge en fer est absente pour un T2* supérieur à 20 ms, modérée quand le T2* est inférieur à 20 ms et sévère en-dessous de 10 ms. Chez l'enfant porteur d'une β -thalassémie majeure, il est recommandé de pratiquer une IRM hépatique tous les 1 à 2 ans à partir de 4 ans et une IRM cardiaque tous les 6 mois à 2 ans à partir de 6 ans. Chez l'enfant porteur d'une β -thalassémie intermédiaire, il est recommandé de pratiquer une IRM hépatique et cardiaque à partir de 10 ans.

1.3 Classification

La classification de la β -thalassémie dépend du retentissement clinico-biologique de l'anémie et de la nécessité d'un support transfusionnel. Il existe deux types de classifications : une première selon la gravité clinico-biologique, différenciant la β -thalassémie majeure (TM) de l'intermédiaire (TI). Les personnes TM ont une anémie sévère, généralement révélée vers 6 mois, et requièrent un régime transfusionnel avant l'âge de 4 ans. Les personnes TI ont une anémie de révélation plus tardive et ne sont pas transfusés avant l'âge de 4 ans. Une deuxième classification dépendant de la transfuso-dépendance, séparant la β -thalassémie transfuso-dépendante (Transfusion dependant thalassemia TDT) de la transfuso-indépendante (Non transfusion dependant thalassemia NTDT), indépendamment de l'âge à l'initiation des transfusions.

1.4 Diagnostic

Le diagnostic biologique de la β -thalassémie repose sur l'analyse de l'hémoglobine par électrophorèse ou par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). L'électrophorèse est une technique permettant de déplacer les différentes chaînes de globines en fonction de leurs caractéristiques en les soumettant à un champ électrique. La chromatographie en phase liquide à haute performance permet également la séparation des différentes chaînes de globines : les chaînes de globines du soluté sont introduites dans un éluant liquide sous haute pression et, selon leurs spécificités, elles interagissent différemment avec la phase stationnaire. Dans la β -thalassémie majeure, la proportion d'hémoglobine normale Hb A est très abaissée et l'hémoglobine foetale (Hb F) prédomine. Dans la β -thalassémie intermédiaire, la proportion d'Hb A₂ est élevée et l'Hb A persiste en petite quantité. Une proportion d'Hb A inférieure à 1.5% à un terme supérieur à 33 semaines d'aménorrhée à la naissance est considérée anormale et fait rechercher une β -thalassémie. En condition de prématurité, l'Hb F prédomine au détriment de l'Hb A qui peut donc être faussement abaissée. Le dépistage néonatal chez un enfant prématuré de moins de 33 semaines d'aménorrhée doit donc être reconstrôlé à un âge corrigé supérieur à ce terme. Par ailleurs, chez les enfants atteints d'une β -thalassémie intermédiaire ou porteurs de mutations telles que l'Hb Knossos, l'Hb A est abaissée mais peut parfois être supérieure au seuil de 1.5% ¹⁰. Le dépistage de la maladie peut donc être mis en échec car les résultats sont rendus comme étant normaux.

Le diagnostic clinique est suspecté devant un tableau d'anémie hémolytique chronique avec ou sans besoin transfusionnel et des symptômes de dysérythropoïèse. L'anémie hémolytique est évoquée devant une pâleur, une asthénie, un ictère, une splénomégalie et des calculs biliaires liées à l'hyperbilirubinémie. La dysérythropoïèse est pressentie devant une hépatosplénomégalie due à l'érythropoïèse extramédullaire, des troubles de la croissance avec un retard staturo-pondéral et des déformations osseuses notamment au niveau de la mandibule liée à la stimulation excessive de l'érythropoïèse intra-médullaire. En cas de suspicion clinique de β -thalassémie, les analyses biologiques décrites précédemment doivent être réalisées afin de confirmer le diagnostic.

1.5 Traitement

Le traitement standard de la β -thalassémie repose sur un support transfusionnel, pour corriger l'anémie et diminuer la dysérythropoïèse, ainsi qu'un traitement chélateur du fer, pour prévenir la surcharge en fer induite par les transfusions.

Les transfusions en concentrés de globules rouges déleucocytés et phénotypés visent à corriger l'anémie et à freiner l'érythropoïèse pathologique. Elles sont indiquées en-dessous du seuil de 7 g/dl d'hémoglobine, mais l'objectif est de maintenir l'hémoglobine supérieure à 9-10 g/dl en pré-transfusionnel et inférieure à 14 g/dl en post-transfusionnel⁹. En l'absence d'anémie, les déformations osseuses peuvent être une indication aux transfusions itératives. Le schéma habituel est une transfusion systématique toutes les 3 à 5 semaines chez les enfants TM avant l'âge de 4 ans. Il ne devrait pas y avoir de complication de la dysérythropoïèse sous un régime transfusionnel adapté. Les complications principales de ces transfusions sont l'allo-immunisation et les accidents hémolytiques post-transfusionnels qui surviennent plus fréquemment chez les patients traités par un régime transfusionnel moins intensif et débuté plus tardivement¹¹.

L'efficacité du traitement chélateur du fer est un enjeu majeur pour le pronostic de cette maladie intrinsèquement liée à la surcharge en fer. Un chélateur du fer est instauré quand le risque de surcharge martiale est avéré, c'est-à-dire à partir de 10 à 20 transfusions, soit vers 2 ans pour les β -thalassémies majeures, et lorsque l'hyper-absorption digestive en fer a induit une surcharge, soit vers l'âge de 20 ou 30 ans pour les β -thalassémies intermédiaires. En France, le développement et la commercialisation du traitement chélateur du fer ont considérablement amélioré le pronostic de la β -thalassémie. Dans les années 60, le premier chélateur, la déféroxamine, est apparu sur le marché avec une administration par voie parentérale. En 2005, le premier chélateur oral, la déféripone, a été commercialisé en prise orale 3 fois par jour. Plus récemment, le déférasirox est devenu disponible en 2007 en tant que médicament à prise orale unique quotidienne. De nombreuses études ont mis en évidence la non-infériorité des nouveaux chélateurs par rapport à la déféroxamine (traitement de référence) ^{12,13}. Néanmoins, les modalités d'administration peuvent influencer le pronostic en facilitant la compliance au traitement.

Chez certains patients aux besoins transfusionnels élevés, la splénectomie totale ou partielle permet d'allonger la survie des globules rouges (la rate étant le lieu de destruction des globules rouges non fonctionnels) et, en conséquence, de réduire les besoins transfusionnels. L'indication de splénectomie doit cependant être discutée du fait des complications à moyen et long-termes de ce geste chirurgical (risques infectieux ou thrombo-emboliques notamment). Dans le même temps chirurgical, une cholécystectomie peut être réalisée si l'enfant présente des calculs biliaires symptomatiques ou si le nombre de calculs biliaires augmente au cours du temps.

Seuls quelques traitements modulateurs sont disponibles pour réduire les besoins transfusionnels. L'hydroxycarbamide (ou hydroxyurée), un inducteur de l'HbF, peut réduire les besoins transfusionnels, tandis que des médicaments plus récents tels que le luspatercept ou le mitavopivat peuvent montrer un certain bénéfice ^{14,15}.

L'hydroxycarbamide permet l'amélioration de l'anémie des β -thalassémies transfuso-dépendantes et non transfuso-dépendantes avec des génotypes $\beta E / \beta 0$ ou non $\beta 0 / \beta 0$, ainsi que la diminution des complications telles que l'hématopoïèse extramédullaire, l'hypertension portale et l'ostéoporose dans les β -thalassémies non transfuso-dépendantes ¹⁶. L'hydroxycarbamide, prescrite hors AMM, est indiquée en cas de manifestation hématopoïétique extramédullaire ou d'anémie sévère, du fait de ses propriétés inhibitrices de l'érythropoïèse.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif à l'heure actuelle. Elle est systématiquement proposée aux enfants disposant d'un donneur HLA-identique intra-familial. Le succès de la greffe est évalué cliniquement selon l'indépendance transfusionnelle post-greffe et biologiquement en fonction du chimérisme et du profil de l'hémoglobine. L'objectif du chimérisme, qui permet de quantifier les proportions des populations cellulaires originaires du donneur ou du receveur, est d'atteindre 100% du donneur. Le but de l'analyse de l'hémoglobine par électrophorèse ou HPLC est une normalisation du profil avec une quantité d'HbA supérieure à 97%. La thérapie génique n'est actuellement pas disponible en Europe mais présente des résultats très prometteurs chez une centaine de patients dans le monde ayant obtenu une indépendance transfusionnelle ^{17,18}.

1.6 Problématique

Aucune étude récente n'a décrit l'état de santé des enfants atteints de β -thalassémie en France. Si la survie à l'âge adulte n'est plus un problème, le taux de complications reste une préoccupation pour les aidants et les soignants ^{19,20}. De même, l'impact de la maladie sur la croissance ou la scolarité ainsi que la prise en charge actuelle de ces enfants n'ont pas été étudiés récemment. L'objectif de cette étude était de décrire l'épidémiologie et les complications de la β -thalassémie dans une cohorte nationale pédiatrique de nos jours, notamment depuis la commercialisation du déférasirox.

2. Patients et méthodes

2.1 Registre

Cette étude s'est basée sur les données du Registre national français de la thalassémie (NaThalY), créé en 2005, qui recueille les données des patients β -thalassémiques à l'échelle nationale de manière prospective et exhaustive. Ce registre a été développé par le Centre de référence des maladies rares du sang rouge de Marseille et est agréé par la Commission Nationale Informatique et Libertés (déclaration n° 903064V1, autorisation n° 04-1396). Il a pour objectif le recensement et le suivi observationnel des patients atteints de β -thalassémie pris en charge en France. L'inclusion se fait sur la base du signalement par le médecin référent après information et accord du patient. Les critères d'inclusion dans le registre sont : β -thalassémies majeures et intermédiaires incluant les hétérozygoties composites Hb E / β -thalassémie et les patients atteints de β -thalassémie ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les patients sont classés en β -thalassémie majeure (TM) ou β -thalassémie intermédiaire (TI), une classification historique, selon le besoin de transfusions sanguines régulières ($>8/\text{an}$) avant l'âge de 4 ans, ou selon l'absence ou le besoin occasionnel de transfusions ($<8/\text{an}$) avant l'âge de 4 ans, respectivement. Les données de transfusion y sont réparties en 3 catégories : absente, occasionnelle (moins de 8 transfusions par an) ou systématique (plus de 8 transfusions par an). Une mise à jour des données de suivi est effectuée tous les 18 mois à 2 ans pour chaque patient, en continu pour l'ensemble des patients.

2.2 Dépistage

En France, un programme national de dépistage néonatal ciblé de la drépanocytose, basé sur l'identification et la quantification des fractions d'Hb en période néonatale permet de détecter d'autres hémoglobinopathies sévères dont certains cas de β -thalassémie. Si ce programme est universellement établi dans les départements et territoires d'outre-mer depuis 1992, il est limité aux nouveau-nés à risque en France métropolitaine depuis 2000. Depuis 2018, le dépistage néonatal est géré par les agences régionales de santé. Les nouveau-nés ont une indication de dépistage néonatal de la drépanocytose s'ils répondent aux critères résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de syndrome drépanocytaire majeur en France métropolitaine (source : HAS).

<p>Origine géographique des populations concernées par la drépanocytose (régions à risque)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Départements français d’outre-mer : Antilles, Guyane, Réunion, Mayotte • Tous les pays d’Afrique subsaharienne et le Cap-Vert • Amérique du Sud (Brésil), Noirs d’Amérique du Nord • Inde, océan Indien, Madagascar, Ile Maurice, Comores • Afrique du Nord : Algérie, Tunisie, Maroc • Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie • Moyen-Orient : Liban, Syrie, Arabie saoudite, Yémen, Oman
<p>Actuellement, pour que le nouveau-né soit testé :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Les deux parents doivent être originaires d’une région à risque. 2. Un seul des deux si le deuxième n’est pas connu. 3. S’il existe des antécédents de syndrome drépanocytaire majeur dans la famille. 4. S’il existe un doute pour les critères 1, 2, 3.

2.3 Critères d’inclusion et exclusion

Cette étude a inclus les patients avec un diagnostic de β -thalassémie inscrits au registre, nés entre 2005 et 2020, période qui a été choisie afin de sélectionner les enfants ayant potentiellement pu bénéficier d'un traitement chélateur oral par déférasirox (commercialisé en 2007 et indiqué chez les enfants de plus de 2 ans). Les données disponibles jusqu'au 31 décembre 2020 ont été analysées.

Les patients ont été considérés comme perdus de vue lorsqu'aucune donnée n'était disponible malgré des demandes répétées au centre traitant et après recoupement avec la base de données nationale des décès et de l’Etablissement Français du Sang. Les patients TI ont été considérés comme perdus de vue au-delà de 6 ans et ceux TM au-delà de 4 ans.

2.4 Définition des données

Les données recueillies dans le registre et utilisées pour cette étude comprenaient :

- Les données démographiques et cliniques générales (diagnostic, date et lieu de naissance, taille, poids, âge à la première transfusion et au début de la chélation) ;
- Les médicaments (fréquence des transfusions, chélateurs, traitements modulateurs, greffe de cellules hématopoïétiques) ;
- Les données biologiques (hémoglobine, ferritine sérique, concentration en fer tissulaire) ;
- Les complications liées à la thalassémie (dysfonctionnement du métabolisme du glucose, diabète, hypogonadisme, hypothyroïdie, maladie du foie, malformation cardiaque, splénectomie, cholécystectomie, lithiase biliaire) ;
- Scolarité.

Un retard de croissance était défini par une déviation standard (DS) inférieure à -2 pour la taille, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) en utilisant les tables de conversion DS des valeurs normales pour la population française.

Un retard scolaire était confirmé lorsqu'un enfant était plus âgé que l'âge théorique correspondant à son année scolaire et n'était déterminé que chez les enfants de plus de 6 ans, l'école étant obligatoire à partir de cet âge en France.

Les recommandations nationales de prise en charge des patients atteints d'une β -thalassémie préconisent qu'une IRM hépatique et cardiaque soit effectuée après l'âge de 4 et 6 ans, respectivement, chez les enfants TM et après 10 ans chez les enfants TI⁹.

La concentration en fer du foie (LIC) mesurée par IRM était considérée comme modérée au-delà 7 mg/g de poids sec et sévère au-dessus de 15 mg/g de poids sec. La surcharge en fer cardiaque était considérée comme modérée pour un T2* inférieur à 20 ms et sévère pour un T2* inférieur à 10 ms^{21,22}.

Le succès de la greffe de cellules souches hématopoïétiques était défini par une indépendance transfusionnelle maintenue au-delà de 24 mois après la greffe.

3. Statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Les valeurs P inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de proportions (%) et de nombres et les variables qualitatives sous forme de moyenne avec écart type ou médiane avec écart interquartile ou minimum et maximum.

La taille, le poids et l'IMC des enfants ont été comparés à ceux de la population française à l'aide de tests t de Student appariés, en fonction de l'âge et du sexe des enfants.

L'analyse de survie a été réalisée à l'aide de la courbe de Kaplan-Meier.

4. Résultats

4.1 Caractéristiques cliniques de la population générale

La sélection des patients de la cohorte et les caractéristiques cliniques de la population générale de l'étude sont résumées dans la figure 1 et le tableau 1 respectivement. Au total, 237 patients atteints de β -thalassémie ont été inclus dans cette étude. Deux patients ont été exclus pour erreur diagnostique. L'âge médian lors de la dernière visite était de 7,1 ans, et 27,8% (n=66) des enfants avaient entre 10 et 15 ans, mais seulement 12,7% (n=30) étaient pubères à la dernière date de suivi.

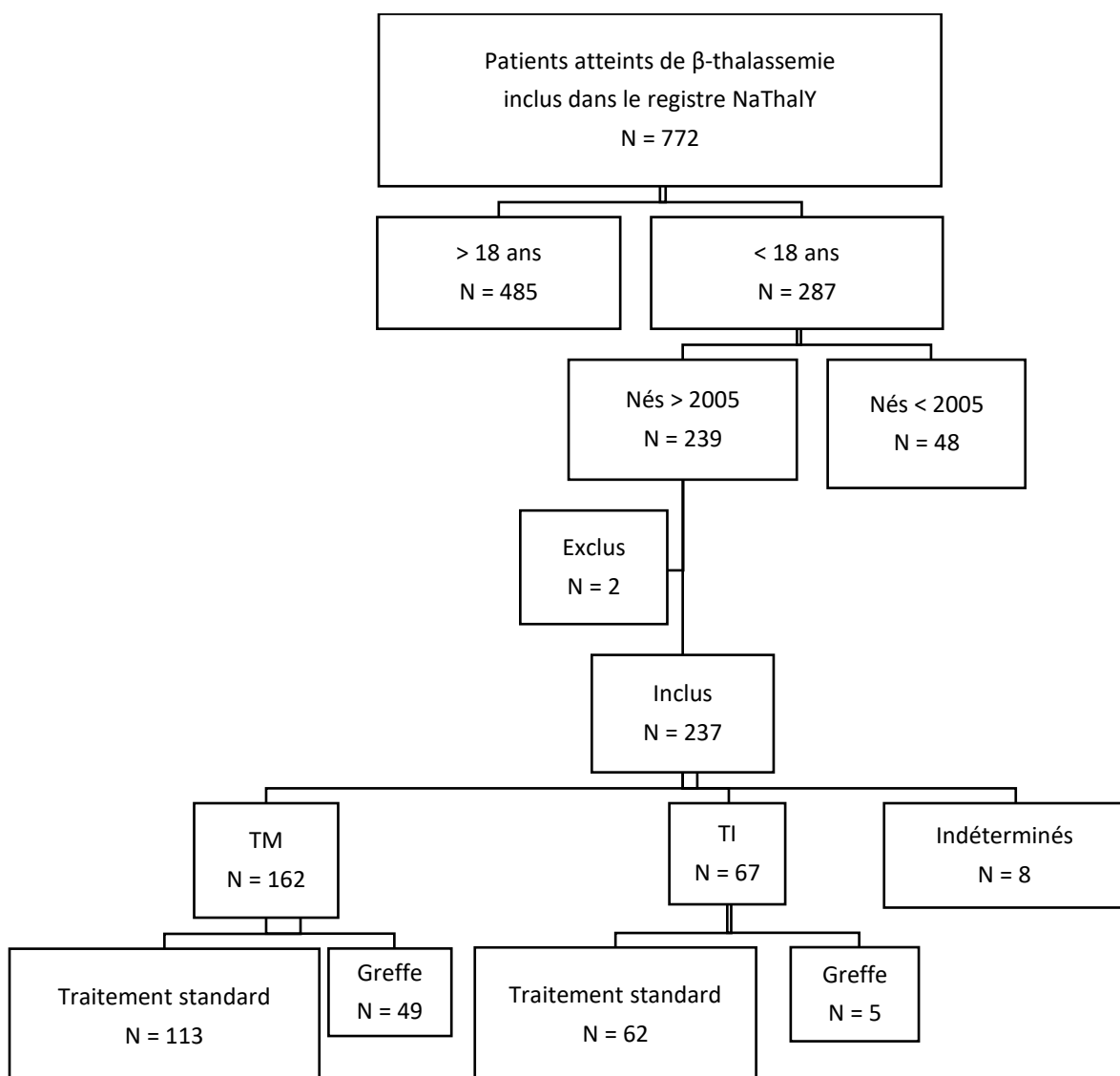


Figure 1 : Flow chart des patients inclus dans l'étude (TM : β -thalassémie majeure, TI : β -thalassémie intermédiaire)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population d'étude

	Total N=237	TM N=162	TI N=67	Indéterminés N=8
Sex ratio (M/F)	1.1	1	1.3	3
Âge médian (min ; max)	7.1 (0.09 ; 15.29)	7	8.2	1.4
[Q1 ; Q3]	[4.5 ; 10.5]			
Greffés N (%) [IC95%]	54 (22.8%) [17.3 ; 28.3]	49 (30.2%)	5 (7.4%)	
Décès N (%) [IC95%]	4 (1.7%) [0.4 ; 3.4]			
Non greffés		1 (0.9%)	1 (1.6%)	-
Greffés		2 (3.7%)	-	-
Perdus de vue N (%) [IC95%]	8 (3.4%) [1.3 ; 5.9]			
Non greffés		2 (1.8%)	4 (6.5%)	-
Greffés		1 (1.8%)	1 (1.8%)	-

Au total, 156 (65,8%) enfants sont nés en France tandis que 57 (24,1%) sont arrivés d'un pays étranger à un âge médian de 5 ans [2,0 ; 7,0]. Le pays de naissance n'était pas renseigné dans 24 cas (10,1%).

En se limitant aux enfants nés en France, l'incidence de la β -thalassémie a été estimée à 0,84 sur 100 000 nouveau-nés pour la TM et à 0,35 sur 100 000 par an pour la TI respectivement. Globalement, la probabilité de survie à 15 ans était de 98,3 % (Figure 2).

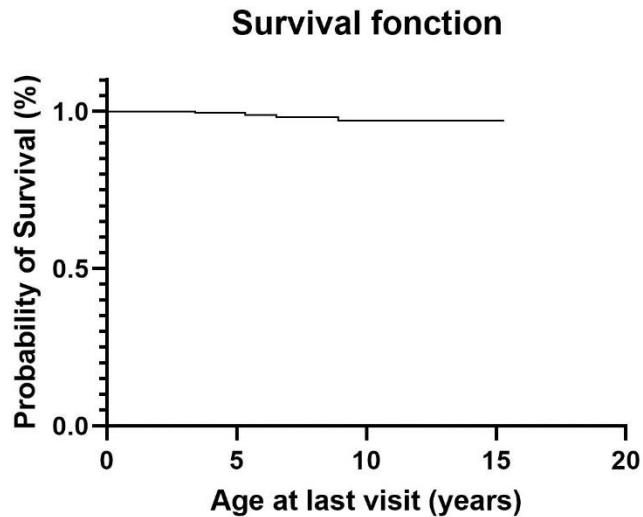


Figure 2 : Taux de survie des enfants atteints d'une β -thalassémie nés en France.

Table 3 : Caractéristiques épidémiologiques des enfants nés en France versus ceux nés à l'étranger

	Nés en France			Nés à l'étranger		
	N = 156 *			N = 57		
	TM N = 64	TI N = 42	Greffés N = 43	TM N = 38	TI N = 10	Greffés N = 9
Âge médian	5.6	6.6	9.1	7.4	8.9	10.5
[Q1 ; Q3]	[4.6 ; 6.6]	[5.8 ; 8.3]	[6.9 ; 10.8]	[6.4 ; 9.4]	[6.2 ; 11.9]	[8.6 ; 13.7]
Âge médian au diagnostic	0.0	0.5	0.0	0.6	2.9	0.5
[Q1 ; Q3]	[0.0 ; 0.1]	[0.0 ; 4.1]	[0.0 ; 0.1]	[0.2 ; 1.2]	[0.0 ; 5.2]	[0.0 ; 1.2]
Âge médian à la greffe			3.4			3.7
[Q1 ; Q3]			[2.8 ; 4.6]			[1.9 ; 5.1]
Sex ratio (M/F)	0.9	1.3	1.1	1.7	9.0	0.5
Ferritinémie moyenne ($\mu\text{g/l}$)	1293	429	838	2053	683	2308
\pm DS	\pm 759	\pm 627	\pm 969	\pm 1529	\pm 921	\pm 2695

* Diagnostic indéterminé N = 8

4.2 Etat de santé des enfants atteints de β -thalassémie nés en France

Les circonstances du diagnostic étaient disponibles pour 155 des 156 enfants. Le diagnostic de TM a été posé à la naissance chez près de 80 % des patients, alors qu'il a été déterminé plus tardivement dans la moitié des cas pour les patients TI (tableau 4).

A noter : 20 enfants TM nés en France ont été diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques et n'ont pas bénéficié du dépistage néonatal des hémoglobinopathies mis en place en France. Ce dépistage vise à diagnostiquer la drépanocytose chez les nouveau-nés à risque et cible actuellement les enfants nés de parents originaires de pays à forte prévalence de la drépanocytose ^{10,23}. Parmi ces 20 nouveau-nés, 75% (n=15) d'entre eux auraient été diagnostiqués si un dépistage universel avait été appliqué (6 n'ont pas été dépistés malgré les critères de dépistage et 9 ne correspondaient pas aux critères actuels du dépistage ciblé). Seuls 4 nouveau-nés avaient un profil "anormalement normal" sur l'électrophorèse réalisée à la naissance, tandis qu'une famille a refusé le dépistage néonatal.

Tableau 4 : Circonstances diagnostiques chez les enfants nés en France

	Diagnostic précoce			Diagnostic tardif		
	<i>Diagnostic prénatal</i>	<i>Diagnostic néonatal</i>	<i>Histoire familiale</i>	<i>Symptômes cliniques</i>	<i>Histoire familiale</i>	<i>Diagnostic fortuit</i>
TM N=104	5 (4.8%)	78 (75%)	0	20 (19.2%)	1 (1%)	0
TI N=44	1 (2.3%)	19 (43.2%)	2 (4.5%)	18 (40.9%)	2 (4.5%)	2 (4.5%)
Indéterminés N=8	0	7 (85.7%)	0	1 (14.8%)	0	0

4.2.1 Enfants atteints de β -thalassémie majeure (TM) nés en France

Au 31 décembre 2020, on décomptait 64 enfants nés en France, TM et non greffés, ce qui représentait 56,6% de tous les enfants TM inscrits dans l'étude. Un seul patient est décédé d'une infection et 2 ont été perdus de vue car ils avaient déménagé hors de France.

Un programme de transfusion a été initié chez 95,3% d'entre eux (n=61) à un âge moyen de 1,2 ans (\pm 1,2). Un traitement par chélation a été introduit chez 50 enfants (78,1 %) à un âge moyen de 2,6 ans (\pm 1,3). Comme premier chélateur, le déférasirox (DFX) était le plus fréquemment prescrit (n=40, 80%), suivi de la déféroxamine (DFO) (n=6, 12%), de la bithérapie par DFX et DFO (n=2, 4%) et de la déféripone (DFP) seule ou associée à la DFO (n=1, 2%). Le traitement chélateur initial a été changé dans 52% des cas (n=26) pour inefficacité (n=10, 38,4%), mauvaise observance (n=9, 34,6%), effets secondaires (n=6, 23,1%) ou pour raison inconnue (n=1, 3,8%).

Parmi les 40 patients ayant reçu le DFX comme agent chélateur de première intention, 25 (62,5%) avaient continué à prendre le DFX, tandis que 8 (20%) avaient eu besoin d'un chélateur supplémentaire et 7 (17,5%) avaient changé le DFX pour un autre chélateur, dont 4 en raison d'effets indésirables (pancytopénie, ulcère gastrique, maladie tubulaire, cytolysse hépatique).

Concernant les complications de la surcharge en fer, un seul patient avait rapporté une cytolysse hépatique. Aucun cas de diabète, ni d'insuffisance cardiaque, ni d'hypothyroïdie n'a été rapporté.

Lors de la dernière visite, la ferritine sérique moyenne était de 1293 ng/ml (\pm 759). Dans l'ensemble, les taux moyens de ferritine augmentaient au cours des premières années de vie avant de se stabiliser (à 4-6 ans) (Figure 3).

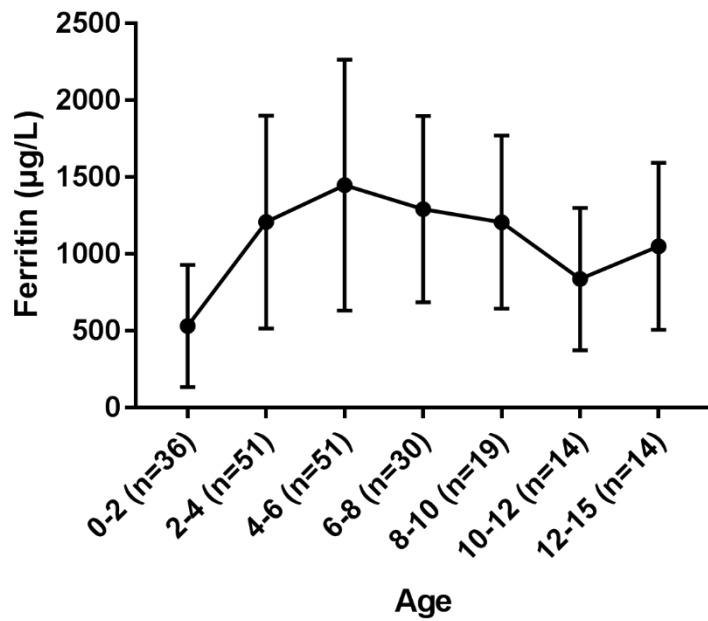


Figure 3 : Ferritinémie moyenne par tranche d'âge chez les enfants TM nés en France non greffés

Concernant les patients devant bénéficier d'une surveillance de la surcharge en fer par IRM selon les recommandations nationales, seuls 67,4% (n=31) avaient eu une imagerie hépatique, dont 6 (19,3%) montraient un LIC modéré et 5 (16,1%) un LIC sévère ; tandis que 82,1% (n=23) avaient eu une IRM cardiaque, montrant une surcharge en fer modérée chez 4 (17,4%) enfants.

Trois patients (4,7%) avaient bénéficié d'une cholécystectomie à un âge moyen de 11,5 ans ($\pm 3,2$) tandis que 4 patients présentaient une lithiase biliaire (6,3%). Une splénectomie a été réalisée chez 5 enfants (7,8%) à un âge moyen de 4,5 ans ($\pm 0,9$).

Les écarts types du poids, de la taille et de l'IMC n'étaient pas significativement différents chez les enfants TM par rapport à la population générale française du même âge et du même sexe (figure 4). Aucun enfant n'était traité par hormone de croissance.

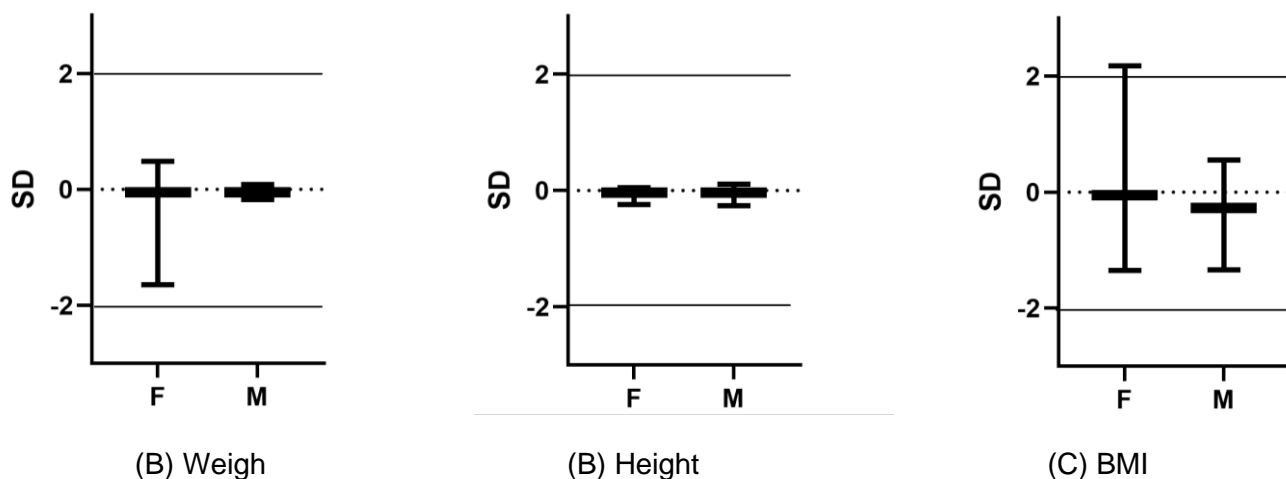


Figure 4 : Déviation standard du poids (A), de la taille (B) et de l'IMC (C) chez les enfants TM nés en France en comparaison à la population générale

Parmi les 23 enfants en âge scolaire pour lesquels des données étaient disponibles (82,1% de l'ensemble des enfants en âge scolaire), seuls 3 avaient un retard scolaire d'un an (2 à l'école primaire, 1 à l'école secondaire).

4.2.2 Enfants atteints de β -thalassémie intermédiaire (TI) nés en France

Le diagnostic de TI a été posé chez 42 patients (67,7 %). Un enfant est décédé d'une infection (2,4%) et 2 ont été perdus de vue.

Un support transfusionnel était nécessaire de façon mensuelle ou occasionnelle pour 35,7% d'entre eux (n=15), à un âge moyen de 4,6 ans ($\pm 1,8$) et un traitement par chélation a été initié chez 23,8% (n=10) à un âge moyen de 5,8 ans ($\pm 1,5$). Le DFX était le premier chélateur utilisé pour tous les patients et seuls 2 ont changé de traitement, pour une surcharge en fer persistante et une tubulopathie, respectivement.

L'hydroxyurée a été prescrite chez 5 patients (11,9%).

Les taux de ferritine augmentaient avec l'âge avec un taux moyen de ferritine de 429 ng/ml (± 627) à la dernière visite (Figure 5).

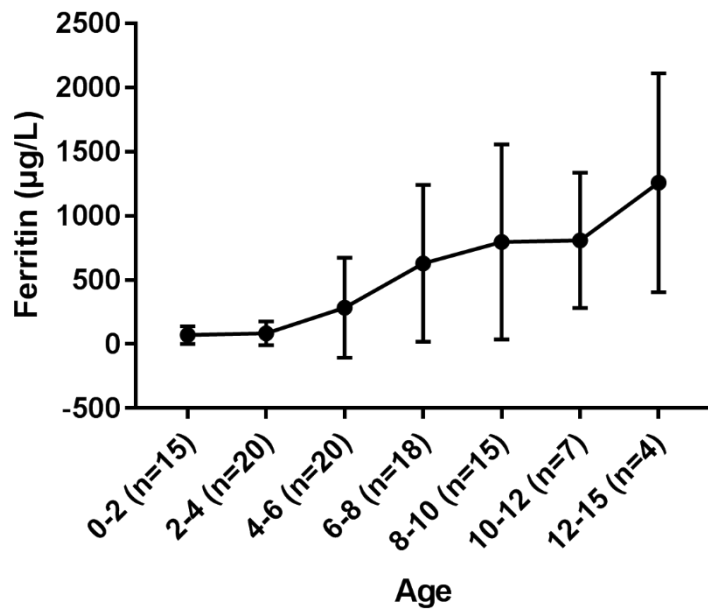


Figure 5 : Ferritinémie moyenne par tranche d'âge chez les enfants TI nés en France non greffés

Tous les patients pouvant bénéficier d'un suivi par IRM selon les recommandations nationales en avaient eu une (n=11, 100%). Cinq patients présentaient une surcharge en fer hépatique (n=3) ou cardiaque (n=2) modérée et un patient présentait une surcharge en fer hépatique sévère.

Les valeurs d'hémoglobine, recueillies chez les patients TI non transfusés, diminuaient avec l'âge (n=32) (Figure 6).

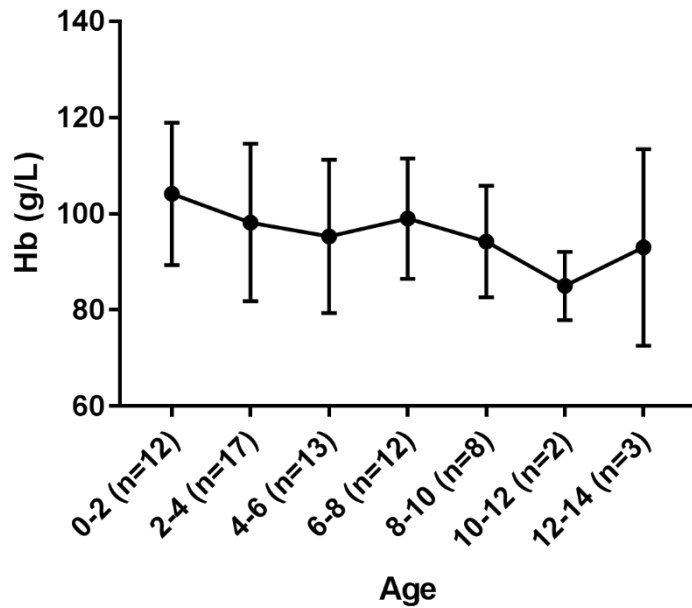


Figure 6 : Hémoglobine moyenne par tranche d'âge chez les enfants TI non transfusés nés en France non greffés

Aucune complication liée à la surcharge en fer n'a été observée. Seuls 2 patients ont été splénectomisés (4,8%) à 4,5 et 6,8 ans respectivement.

Il n'y avait pas de différence de taille, de poids et d'IMC chez les patients TI par rapport à la population générale française de même sexe et de même âge.

Six enfants avaient un retard scolaire d'un an (5 en primaire, 1 en secondaire) parmi les 23 patients en âge scolaire dont les données étaient disponibles.

4.2.3 Enfants atteints d'une β -thalassémie, nés en France et ayant bénéficié d'une greffe

Au total, 43 enfants nés en France ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (79,6% des enfants greffés de la cohorte), dont 95,3% (n = 41) TM et 4,7% (n = 2) TI. L'âge médian était de 3,4 ans [2,8 ; 4,6] au moment de la greffe et de 9,1 ans [6,9 ; 10,8] lors de la dernière visite. Deux (3,7%) enfants TM sont décédés d'une infection respiratoire et 1 (1,9%) a été perdu de vue. Deux enfants (4,7%) ont reçu une thérapie génique.

Le taux de réussite de la greffe était de 95,3% (n = 41), mais 4,7% (n = 2) restaient encore déterminés. Les complications post-transplantation étaient 4 cas d'hypogonadisme (chez des filles uniquement) et 1 cas d'hypothyroïdie chez un garçon.

Il n'y avait pas de différence de taille, de poids et d'IMC chez les patients greffés nés en France par rapport à la population française générale du même sexe et du même âge.

Quatre enfants avaient un an de retard scolaire (3 en primaire, 1 en secondaire) parmi les 28 patients en âge scolaire dont les données étaient disponibles.

4.3 Etat de santé des enfants atteints de β -thalassémie nés à l'étranger

Un total de 57 enfants (24,1%) était né à l'étranger. Leur origine géographique était principalement la région méditerranéenne (35,1%, n = 20), suivie du Moyen-Orient (31,6%, n = 18), de l'Asie (22,8%, n = 13), de l'Afrique (8,8%, n = 5) et de l'Europe de l'Est (1,8%, n = 1). L'âge médian à l'arrivée en France était de 5,0 ans [2,0 ; 7,0].

Les circonstances du diagnostic étaient connues pour 44 (77,2%) d'entre eux et sont détaillées dans le tableau 5.

Table 5 : Circonstances diagnostiques parmi les enfants atteints de β -thalassémie nés à l'étranger

	Diagnostic précoce		Diagnostic tardif		
	<i>Diagnostic prenatal ou néonatal</i>	<i>Histoire familiale</i>	<i>Signes cliniques</i>	<i>Histoire familiale</i>	<i>Diagnostic fortuit</i>
TM N=32	4 (12.5%)	2 (6.3%)	22 (68.8%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)
TI N=12	4 (33.3%)	0	4 (33.3%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)

4.3.1 Enfants atteints de β -thalassémie majeure (TM) nés à l'étranger

On décomptait 38 enfants TM nés à l'étranger et n'ayant pas été greffés (33,6% de tous les enfants TM non greffés). L'âge médian était de 4,0 ans [2,0 ; 6,0] à l'arrivée en France. Aucun décès ni perte de vue n'a été signalé dans ce groupe.

Tous les enfants (n = 38) avaient suivi un programme transfusionnel initié à l'âge moyen de 1,3 ans (\pm 1,1). Le traitement chélateur a été débuté chez 37 enfants (97,4%) à un âge moyen de 3,5 ans (\pm 1,6). Parmi ces 37 enfants, 21 n'avaient jamais reçu de chélateur du fer avant leur arrivée en France. Le DFX était le premier chélateur le plus fréquemment prescrit (67,6%, n = 25), suivi du DFO (10,8%, n = 4), du DFP (8,1%, n = 3), puis des associations de traitements. Le chélateur a été changé par la suite dans 29,7% des cas (n = 11) pour surcharge en fer non contrôlée (n = 5, 45,5%) ou effets indésirables (n = 4, 36,4%) et deux données étaient manquantes.

Parmi les 25 patients ayant reçu le DFX en première intention, 20 (80%) avaient continué à prendre le DFX, tandis que 2 (8%) ont eu besoin d'un chélateur supplémentaire (pour une surcharge en fer non contrôlée) et 3 (12%) ont changé le DFX pour un autre chélateur en raison d'effets indésirables (cytolyse hépatique, tubulopathie et ulcère gastrique hémorragique).

Parmi les patients éligibles à la surveillance de la surcharge en fer par IRM selon les recommandations nationales, seuls 88,9% (n=32) ont eu une imagerie hépatique, dont 7 (21,9%) ayant un LIC modéré et 5 (15,6%) un LIC sévère, tandis que 96,2 % (n=25) ont eu une IRM cardiaque, retrouvant un T2* modéré chez 1 (4,2%) et un T2* sévère chez 2 (8,3%) enfants. Ces 2 enfants présentant une surcharge cardiaque sévère avaient un taux de ferritine > 2600 ng/ml.

Dans ce sous-groupe, 3 (7,9%) ont présenté des complications cliniques : 2 maladies du foie (fibrose évaluée par le score de fibrose METAVIR A1F3 et cirrhose) et 1 enfant présentait une intolérance au glucose. Ces 3 enfants avaient un taux de ferritine > 2000 ng/ml.

Aucun enfant n'a eu besoin de cholécystectomie, mais 1 patient présentait une lithiase biliaire (2,6%). Une splénectomie a été réalisée chez 6 enfants (15,8%) à un âge moyen de 7,6 ans ($\pm 1,6$), après leur arrivée en France. Un enfant avait déjà bénéficié d'une splénectomie avant son arrivée en France.

Il n'y avait pas de différence de taille, de poids et d'IMC chez les patients TM nés à l'étranger par rapport à la population française générale du même sexe et du même âge.

Quatre enfants avaient un retard scolaire d'un an et un enfant avait plus de deux ans de retard (4 en primaire, 1 en secondaire) parmi les 23 patients en âge scolaire dont les données étaient disponibles.

4.3.2 Enfants atteints de β -thalassémie intermédiaire (TI) nés à l'étranger

Au total, 10 enfants TI nés à l'étranger non greffés ont été recensés (16.1% de tous les enfants atteints de TI non greffés). Aucun décès n'a été signalé, mais deux (20%) enfants ont été perdus de vue.

Un support transfusionnel a été nécessaire fréquemment ou occasionnellement pour 50% d'entre eux (n=5) à un âge moyen de 5,9 ans ($\pm 1,0$) et un traitement par chélation pour 40% (n=4) a été initié à un âge moyen de 6,0 ans ($\pm 0,0$).

Le DFX a été le premier chélateur utilisé pour tous les patients (mais 6 données manquaient) et seuls 2 ont changé de traitement en raison d'une surcharge en fer persistante et d'effets indésirables.

L'hydroxyurée a été prescrite au moins une fois chez 1 enfant (10%).

Sur l'ensemble des patients concernés par la surveillance de la surcharge en fer par IRM selon les recommandations nationales, tous (n=4) ont eu une imagerie hépatique et cardiaque, dont 2 (50%) ont montré un LIC modéré et 1 (25%) un LIC sévère.

Aucun enfant n'a eu de complication clinique, ni de lithiase biliaire, ni n'a subi de cholécystectomie ou de splénectomie.

Il n'y avait pas de différence de taille, de poids et d'IMC chez les patients TI nés à l'étranger par rapport à la population générale française de même sexe et de même âge.

Trois enfants avaient un retard scolaire d'un an (3 en primaire) parmi les 6 patients en âge scolaire dont les données étaient disponibles. L'un de ces enfants a été transitoirement scolarisé en unité localisée d'inclusion scolaire (ULIS).

4.3.3 Enfants β -thalassémiques nés à l'étranger greffés

Il y avait 9 enfants greffés nés à l'étranger (16,7% de tous les enfants greffés de la cohorte), dont 7 (77,8%) TM et 2 (22,2%) TI. L'âge médian était de 3,7 ans [1,9 ; 5,1] lors de la greffe et de 10,5 ans [8,6 ; 13,7] lors de la dernière visite. Aucun décès n'a été signalé mais un enfant (11%) a été perdu de vue.

Les taux de réussite et d'échec de la greffe étaient respectivement de 77,8% (n=7) et 12,2% (n=1), mais restait encore indéterminé dans 1 cas (12,2%). Une seule complication post-transplantation (hypothyroïdie) a été signalée.

Il n'y avait pas de différence de taille, de poids et d'IMC chez les patients transplantés par rapport à la population générale française de même sexe et de même âge.

Deux enfants avaient un an de retard scolaire parmi les 8 patients en âge scolaire dont les données étaient disponibles.

5. Discussion

Cette étude, s'appuyant sur le registre national NaThalY, a permis un recueil de données exhaustif et longitudinal sur une période de 15 ans, de 2005 à 2020, avec seulement 3.4% de patients perdus de vue. Quelques résultats importants peuvent être soulignés :

5.1 Un excellent état de santé : des résultats similaires à ceux des cohortes internationales

Cette étude montre, en accord avec les données de la Thalassemia Longitudinal Cohort au Royaume-Uni, que les enfants de moins de 15 ans présentent un excellent état de santé quel que soit le type de β -thalassémie, le traitement et les complications²⁴. La probabilité de survie des enfants TM nés en France était de 98,3% à 15 ans. Au total, seuls quatre décès ont été rapportés chez les enfants TM et TI nés en France, tous de cause infectieuse (2 post-transplantation et 2 post-splénectomie). En comparaison, une méta-analyse de 2021 retrouvait une survie de 98.4% à l'âge de 10 ans, 95.1% à l'âge de 15 ans et de 90.4% à l'âge de 20 ans²⁵. En Iran, une étude de 2018 retrouvait une survie de 99% à 10 ans, 97% à 15 ans et 95% à 20 ans²⁶. Les meilleurs taux de survie étaient ceux d'une étude de 2006 conduite à Chypre montrant une survie de 100% à 10 ans et de 98.5% à 20 ans²⁷.

5.2 Un faible retentissement clinique avant la puberté

Cette étude a montré que les complications cliniques de la surcharge en fer que sont l'intolérance glucidique, le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance hépatique, l'hypothyroïdie et l'hypogonadisme étaient exceptionnelles chez les enfants TM et nulles chez ceux TI. Elles concernaient surtout les enfants nés à l'étranger qui étaient arrivés avec une surcharge en fer élevée suite à un suivi médical imparfait ou à un accès réduit aux médicaments ou aux soins. Toutefois, l'évaluation de l'hypogonadisme était limitée par le très faible nombre d'enfants pubères inclus dans l'étude. Alors que l'âge médian de 7,1 ans lors de la dernière visite était faible, une proportion significative 27,8% avait entre 10 et 15 ans lors de la dernière visite, mais seulement 12,7% (n=30) étaient pubères à la dernière date de suivi.

Cependant, la ferritinémie était élevée dans cette cohorte pédiatrique, en moyenne 1293 ng/ml (\pm 759) à un âge médian de 5.6 ans [4,5 ; 6,6] pour les enfants TM nés en France et 2053 ng/ml (\pm 1529) à un âge médian de 7,4 ans [6,4 ; 9,4] pour les enfants TM nés à l'étranger, un résultat supérieur au niveau supérieur recommandé (1000 ng/ml). Chez les enfants diagnostiqués précocement et ayant accès aux soins, la ferritinémie devrait être mieux contrôlée. Bien qu'aucune conséquence clinique n'ait été observée à ce stade, ces chiffres sont préoccupants pour l'avenir. Les complications de la surcharge en fer ne sont pas seulement liées à l'ampleur de l'excès de fer mais aussi à la durée de l'exposition excessive. Il est important de noter que les taux de ferritine peuvent sous-estimer les taux de fer tissulaire, c'est pourquoi la surveillance par IRM est essentielle à la surveillance du fer. Dans cette étude, alors que la surveillance de la surcharge en fer avec les taux de ferritine était conforme aux directives nationales, la surveillance par IRM était légèrement sous-optimale. Ces résultats devraient conduire à un traitement chélateur du fer adapté, afin de réduire le risque de complications au début de l'âge adulte.

5.3 Peu de retentissement sur la croissance et la scolarité

Comparativement aux enfants de même âge et même sexe en France, la β -thalassémie ne semblait pas avoir d'impact significatif sur la croissance staturo-pondérale, quelle que soit la sévérité de la maladie. Concernant la scolarité, le retard scolaire en primaire ou au secondaire s'élevait à 21.9% parmi tous les enfants, 17.6% parmi les enfants nés en France et 32.3% parmi les enfants nés à l'étranger. Selon l'INSEE en 2011, 12.3% des primo-entrants en 6ème avaient au moins un an de retard, cette proportion étant plus élevée dans les catégories sociales défavorisées (source : INSEE 2014). Cependant, en l'absence de recueil de données socio-économiques dans le registre et en l'absence de statistiques nationales concernant le retard scolaire à l'école primaire, l'évaluation de l'impact de la maladie sur la scolarité n'a pas été possible.

5.4 Une faible proportion de splénectomies

Cette étude montre une faible proportion (moins de 10%) d'enfants splénectomisés. Ce faible pourcentage était attendu compte tenu de la prise de conscience récente des complications à court et long terme de la splénectomie, principalement le risque d'infection par des germes encapsulés et le risque de thrombose ²⁸. De fait, la moitié des décès rapportés concernait des enfants splénectomisés. La bonne conduite des programmes transfusionnels limitant l'hématopoïèse extra médullaire splénique a sans doute permis de diminuer les indications de splénectomie, comme l'illustre la très faible proportion d'enfants splénectomisés chez les TM nés en France par rapport à ceux nés à l'étranger (17,5% versus 6,4%). A noter également, un âge plus jeune à la splénectomie (5,1 ans) par rapport à d'autres études françaises ou étrangères (9 ans dans la cohorte historique de 2009 et 8,4 ans et 6 ans pour les splénectomies partielle et totale respectivement dans une étude de 2016 en Arabie saoudite) ^{4,28}.

5.5 Le déférasirox est le chélateur de choix utilisé en première intention

Un traitement chélateur du fer a été introduit chez 78,1% des enfants TM nés en France, à un âge moyen de 2,6 ans, en moyenne 1,4 ans après l'initiation d'un programme transfusionnel. Le déférasirox (DFX) était le chélateur le plus fréquemment prescrit en première intention (74,7% des enfants TM nés en France ou à l'étranger). Malgré la facilité d'administration du DFX par rapport aux autres chélateurs, une modification du traitement a été rapportée chez un nombre significatif d'enfants (40%) principalement pour cause de surcharge en fer persistante. Parmi les enfants TM traités par le DFX en première intention, un changement de chélateur a eu lieu dans 15,4% des cas, en majorité (10,7%) pour cause d'événement indésirable, puis du fait d'une surcharge en fer non contrôlée. Les effets indésirables associés au DFX décrits sont similaires à ceux rapportés dans la monographie du DFX notamment la tubulopathie. A noter que plus d'un quart des enfants TI de moins de 15 ans ont nécessité un traitement chélateur (26,9%), un résultat qui peut être lié à un biais de sélection dans le registre, vers les patients TI symptomatiques ou sévères. En revanche, seuls 9,7% de ces enfants TI ont été traités par hydroxyurée au moins une fois dans leur vie. Cette proportion est probablement sous-estimée car les traitements à court terme peuvent ne pas être recueillis dans le registre qui collige les données tous les 2 ans.

5.6 Echappement au diagnostic en période néonatale : un argument en faveur du dépistage universel

Cette étude montre de manière attendue que le diagnostic chez les enfants nés en France était principalement effectué en période néonatale. A l'inverse, le diagnostic chez les enfants nés à l'étranger était principalement clinique. Un résultat intéressant était le pourcentage significatif (19,2%) d'enfants TM nés en France diagnostiqués dans des circonstances cliniques et non en période néonatale. Nous avons constaté que 15 (75,0 %) de ces enfants auraient été diagnostiqués si un dépistage universel avait été appliqué, et que 5 d'entre eux avaient eu un résultat faussement négatif. Ces résultats plaident en faveur du dépistage universel qui pourrait permettre un diagnostic et une prise en charge précoce chez ces enfants. Les nouvelles technologies de génétique moléculaire en cours de développement permettront en outre un diagnostic précis de la thalassémie ²⁹.

5.7 Une surveillance par IRM suboptimale

Si la surveillance de la surcharge en fer par le dosage de la ferritine était conforme aux recommandations nationales, la surveillance par IRM était suboptimale : une proportion faible d'enfants TM n'avait pas bénéficié d'une IRM hépatique ou cardiaque comme recommandé (23,2% et 11,1% de tous les TM respectivement). En revanche, conformément aux recommandations nationales, tous les enfants TI avaient bénéficié d'une IRM hépatique et cardiaque ⁹. Ce suivi imparfait peut s'expliquer par la difficulté d'accès à l'IRM, un manque de prescription par les cliniciens ou une faible compliance thérapeutique des enfants et de leurs parents. Il est possible également que certains cliniciens se soient basés sur le taux de ferritine pour prescrire une IRM. Ce dosage biologique n'est pas cependant pas toujours un indicateur fiable de la surcharge en fer tissulaire ³⁰. La surveillance par IRM reste donc un point à améliorer.

5.8 La greffe : le traitement curatif dont peu de patients bénéficient

Cette étude montre qu'au total moins d'un tiers des enfants TM (30,2%) ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, un chiffre comparable aux rapports antérieurs (20%)³¹. Le succès de la greffe était très bon (95,3%) chez les enfants nés en France (aucun échec de prise de greffe), alors qu'il n'était que de 77,8% chez les enfants nés à l'étranger (12,2% en échec de greffe), soulignant l'intérêt d'une greffe précoce chez des patients sans surcharge en fer. En comparaison, la survie sans thalassémie des enfants européens greffés à partir de donneurs HLA-identiques de la même fratrie entre 2000 et 2010 était d'environ 81% (± 1)¹⁵. Néanmoins, comme pour toute greffe de cellules souches hématopoïétiques avec un conditionnement myélo-ablatif, des complications endocriniennes ont été rapportées³². Ainsi, la majorité des enfants TM aura besoin d'un régime transfusionnel à vie et d'un traitement chélateur du fer en attendant l'émergence de nouvelles thérapies curatives comme la thérapie génique.

5.9 Limites de l'étude

Cette étude présente un certain nombre de limites. Alors que les données sont exhaustives concernant les enfants TM avec un recueil tous les 2 ans, des données manquantes sont rapportées pour les patients TI car les visites sont moins régulières. En outre, les enfants peu symptomatiques sont potentiellement sous-diagnostiqués et sous-déclarés. Il est important de noter que les données sur la qualité de vie ne sont pas recueillies dans le registre, de sorte que le véritable impact de la maladie n'a pas pu être décrit par cette étude. Nous avons essayé d'estimer le retentissement de la maladie par le biais d'informations sur les résultats scolaires et la croissance, mais d'autres études intégrant des questionnaires spécifiques de qualité de vie seraient nécessaires. De plus, les données sur la croissance sont limitées dans cette étude qui se concentre sur les enfants n'ayant pas débuté leur puberté. Il est possible que l'impact de la maladie sur la puberté, la croissance ou la fertilité, qui ne s'observent que de manière décalée, soit fortement sous-estimés par cette étude.

6. Conclusion

En conclusion, l'étude Thalkid, s'appuyant sur le registre national NaThalY, a permis un recueil de données exhaustif et longitudinal sur une durée de 15 ans (2005-2015 : période de possibilité de chélation orale par deferasirox) de 237 patients pédiatriques, dont seulement 3.4% de perdus de vue. L'état de santé des enfants atteints d'une β -thalassémie majeure ou intermédiaire était excellent, avec une probabilité de survie des enfants atteints de β -thalassémie majeure nés en France de 98,3% à 15 ans. De plus, le retentissement clinique de la surcharge en fer était très faible. Cependant, la ferritinémie médiane était élevée, soulignant le risque de complications décalé chez les jeunes adultes. La croissance n'était pas impactée dans cette population d'enfants non pubères et la β -thalassémie n'avait que peu de répercussion sur la scolarité, le retard scolaire étant plus souvent rapporté chez les enfants nés à l'étranger. La faible proportion d'enfants splénectomisés reflétait une prise en charge précoce adaptée. Le chélateur du fer majoritairement utilisé en premier intention était le déférasirox. Cependant, ce chélateur a été modifié dans 10% des cas pour cause d'effet secondaire. A noter un échappement au diagnostic en période néonatale chez une proportion non négligeable d'enfants nés en France (19,2%) et diagnostiqués ultérieurement avec une β -thalassémie majeure, un argument en faveur du dépistage néonatal universel des hémoglobinopathies. En outre, la surveillance de la surcharge en fer par IRM, quoique conforme aux recommandations dans 80.4% des cas pour l'IRM hépatique et 91.3% des cas pour l'IRM cardiaque, pourrait être un point d'amélioration de la prise en charge. Enfin, moins d'un tiers des enfants a bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, seul traitement curatif actuel, soulignant de ce fait le besoin d'autres thérapeutiques. De futures études portant notamment sur la qualité de vie apporteront un complément d'informations pour évaluer l'impact réel de la β -thalassémie dans la vie quotidienne des enfants et de leur famille.

7. Références

1. Mulimani P, Abas AB, Karanth L, Colombatti R, Kulkarni P. Treatment of dental and orthodontic complications in thalassaemia. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online August 2, 2019. doi:10.1002/14651858.CD012969.pub2
2. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *The Lancet*. 2022;399(10343):2310-2324. doi:10.1016/S0140-6736(22)00536-0
3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):11. doi:10.1186/1750-1172-5-11
4. Thuret I, Pondarre C, Loundou A, et al. Complications and treatment of patients with -thalassaemia in France: results of the National Registry. *Haematologica*. 2010;95(5):724-729. doi:10.3324/haematol.2009.018051
5. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, Stefano P, et al. Survival and Complications in Thalassaemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1054(1):40-47. doi:10.1196/annals.1345.006
6. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):42. doi:10.1186/1532-429X-10-42
7. Taher A. DEFERASIROX: OVER A DECADE OF EXPERIENCE IN THALASSEMIA. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10:e2018066. doi:10.4084/mjhid.2018.066
8. Algiraigri AH, Kassam A. Hydroxyurea for hemoglobin E/ β -thalassaemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017;106(6):748-756. doi:10.1007/s12185-017-2307-0
9. Filière MCGRE. PNDS syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. *Juin 2021*.

10. Allaf B, Pondarre C, Allali S, et al. Appropriate thresholds for accurate screening for β -thalassemias in the newborn period: results from a French center for newborn screening. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2021;59(1):209-216. doi:10.1515/cclm-2020-0803
11. Lal A, Wong TE, Andrews J, et al. Transfusion practices and complications in thalassemia: Transfusion practices and complications in thalassemia. *Transfusion*. 2018;58(12):2826-2835. doi:10.1111/trf.14875
12. Aycicek A, Koc A, Abuhandan M. Efficacy of deferasirox in children with β -thalassemia: Single-center 3 year experience: Deferasirox efficacy in children. *Pediatr Int*. 2014;56(4):530-533. doi:10.1111/ped.12323
13. Maggio A, Kattamis A, Felisi M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of deferiprone compared with deferasirox in paediatric patients with transfusion-dependent haemoglobinopathies (DEEP-2): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2020;7(6):e469-e478. doi:10.1016/S2352-3026(20)30100-9
14. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with β -thalassemia. *Blood*. 2019;133(12):1279-1289. doi:10.1182/blood-2018-10-879247
15. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(4):536-541. doi:10.1038/bmt.2015.293
16. Algiraigri AH, Wright NAM, Paolucci EO, Kassam A. Hydroxyurea for nontransfusion-dependent β -thalassemia: A systematic review and meta-analysis. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2017;10(3):116-125. doi:10.1016/j.hemonc.2017.02.002
17. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL, et al. Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- β^0/β^0 Genotype β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2022;386(5):415-427. doi:10.1056/NEJMoa2113206

18. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 3rd Edition.*
19. Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenković D, Sheth S. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia. *Clinical Therapeutics.* 2020;42(2):322-337.e2. doi:10.1016/j.clinthera.2019.12.003
20. Bonifazi F, Conte R, Baiardi P, et al. Pattern of complications and burden of disease in patients affected by beta thalassemia major. *Current Medical Research and Opinion.* 2017;33(8):1525-1533. doi:10.1080/03007995.2017.1326890
21. Sirlin CB, Reeder SB. Magnetic Resonance Imaging Quantification of Liver Iron. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America.* 2010;18(3):359-381. doi:10.1016/j.mric.2010.08.014
22. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with thalassemia intermedia. *Haematologica.* 2011;96(11):1605-1612. doi:10.3324/haematol.2011.047852
23. Lobitz S, Telfer P, Cela E, et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol.* 2018;183(4):648-660. doi:10.1111/bjh.15600
24. Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, et al. Guidelines for the Standard Monitoring of Patients With Thalassemia: Report of the Thalassemia Longitudinal Cohort. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2015;37(3):e162-e169. doi:10.1097/MPH.0000000000000307
25. Soltani M, Hassanipour S, Veisani Y, Darbandi M, Rezaiean S. The Global survival rate of patients with beta thalassemia major: a systematic review and meta-analysis. *J Contemp Med Sci.* 2021;7(2). doi:10.22317/jcms.v7i2.903
26. Ansari-Moghaddam A, Adineh HA, Zareban I, Mohammadi M, Maghsoodlu M. The survival rate of patients with beta-thalassemia major and intermedia and its trends in recent years in Iran. *Epidemiol Health.* 2018;40:e2018048. doi:10.4178/epih.e2018048

27. Telfer P, Coen PG, Christou S, et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica*. 2006;91(9):1187-1192.
28. Al-Salem AH. Splenectomy for Children With Thalassemia: Total or Partial Splenectomy, Open or Laparoscopic Splenectomy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;38(1):4.
29. Lee YK, Kim HJ, Lee K, et al. Recent progress in laboratory diagnosis of thalassemia and hemoglobinopathy: a study by the Korean Red Blood Cell Disorder Working Party of the Korean Society of Hematology. *Blood Res*. 2019;54(1):17-22. doi:10.5045/br.2019.54.1.17
30. Mazza P, Giua R, De Marco S, et al. Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. *Haematologica*. 1995;80(5):398-404.
31. Magrin E, Semeraro M, Hebert N, et al. Long-term outcomes of lentiviral gene therapy for the β -hemoglobinopathies: the HGB-205 trial. *Nat Med*. 2022;28(1):81-88. doi:10.1038/s41591-021-01650-w
32. Li CK, Chik KW, Wong GWK, Cheng PS, Lee V, Shing MMK. GROWTH AND ENDOCRINE FUNCTION FOLLOWING BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR THALASSEMIA MAJOR. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2004;21(5):411-419. doi:10.1080/08880010490457132

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

La β -thalassémie est une maladie rare en France, dont les cas sont répertoriés dans un registre national depuis 2005. Le pronostic de la β -thalassémie est étroitement corrélé au contrôle de la surcharge en fer, consécutive aux transfusions de globules rouges et à l'inefficacité de l'érythropoïèse. L'objectif de ce travail était de décrire l'état de santé de la population pédiatrique française à l'ère de la chélation orale par le déférasirox, commercialisé depuis 2007.

Tous les enfants inscrits dans le registre de la β -thalassémie intermédiaire (TI) ou majeure (TM), nés après le 01/01/2005 et suivis jusqu'au 31/12/2020, ont été inclus dans l'analyse.

Les données de 237 patients (âge médian 7,1 ans), dont 162 (68,4%) enfants atteints de TM, ont été recueillies. Environ 2/3 des enfants sont nés en France (n=156, 65,8%), les autres ont immigré à un âge médian de 5,0 ans. Au total, 54 (22,8%) enfants ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, avec un taux de réussite de 88,8%. La probabilité de survie des enfants TM non greffés nés en France était de 98,3% à 15 ans. Globalement, moins de 10% des enfants ont subi une splénectomie. La surcharge en fer était surveillée selon les recommandations dans la grande majorité des cas. L'imagerie hépatique et cardiaque a montré une surcharge modérée dans 15,7% et 7,1% des cas respectivement, avec un LIC moyen de 14 mg/g et un T2* moyen de 14,6 ms). Des complications cliniques de la β -thalassémie n'ont été trouvées que chez 4 patients TM et étaient hépatiques dans 3 cas. Lors de la dernière visite, la ferritine moyenne était de 1293 ng/ml (\pm 759), au-dessus de la limite supérieure visée selon les recommandations. Le déférasirox était le principal agent chélateur de première intention, avec des effets secondaires motivant un arrêt ou un changement de traitement dans 10% des cas. Aucun impact de la maladie sur la croissance n'a été observé par rapport à la population générale. Le retard scolaire était plus fréquent chez les enfants nés à l'étranger (27,0% contre 16,5%).

En conclusion, l'état de santé des enfants de moins de 15 ans atteints de β -thalassémie en France montre une très faible morbi-mortalité par rapport aux cohortes historiques. Les complications de la surcharge en fer sont exceptionnelles mais le taux moyen de ferritine est supérieur à celui recommandé suggérant que la surcharge martiale pourrait retentir cliniquement chez le jeune adulte. Des études complémentaires sont nécessaires pour mesurer les conséquences ultérieures sur la puberté, la croissance et la fertilité.

Mots clés : Pédiatrie, β -thalassémie, registre, épidémiologie, chélation, complications