

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires

Argumentaire

Filière de santé maladies rares MCGRE
Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse



Juillet 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le groupe de rédaction du PNDS « Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires » avec le soutien de la filière de santé maladies rares MCGRE et sous la direction du Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse de Marseille.

Il a servi de base à l'actualisation du PNDS « Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires » publié en 2008.

Le PNDS 2021 est téléchargeable sur le site du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse de Marseille (<http://fr.ap-hm.fr/centre-referance-maladies-rares/syndromes-drepanocytaires-majeurs-thalasseemies-et-autres-pathologies>) et sur le site internet de la filière MCGRE (<https://filiere-mcgre.fr/>).

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	6
1 Argumentaire Défériprone	7
2 Argumentaire Déférasirox	18
3 Argumentaire Hydroxycarbamide, érythropoïétine, luspatercept et autres	33
4 Argumentaire Greffe	42
5 Argumentaire Atteintes cardiaques	49
6 Argumentaire Atteintes hépatiques	65
7 Argumentaire Retard pubertaire, hypogonadisme et retard de croissance	87
8 Argumentaire Atteintes endocriniennes hors troubles de la croissance et de la puberté.....	94
9 Argumentaire Ostéoporose dans les thalassémies	110
10 Argumentaire Grossesse.....	120
11 Argumentaire Vieillesse	130
12 Argumentaire Survie	134
13 Argumentaire Bêta-thalassémies intermédiaires et E/bêta-thalassémies.....	139
14 Argumentaire Alpha-thalassémie.....	146
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	153
Annexe 2. Liste des participants	154

Liste des abréviations

Les abréviations spécifiques à certains tableaux se trouvent en bas de ces tableaux.

ACTH	Hormone adrénocorticotrope (<i>adrenocorticotropic hormone</i>)
Ag	Antigène
AG	Anesthésie générale
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATCD	Antécédent
CGR	Concentré de globules rouges
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CHF	Concentration hépatique en fer
CI	Contre-indication, contre-indiqué
CMV	Cytomégalovirus
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DFO	Déféroxamine
DFP	Défériprone
DFX	Déférasirox
DMO	Densité minérale osseuse
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
ECG	Electrocardiogramme
EPO	Erythropoïétine
ETP	Education thérapeutique du patient
FA	Fibrillation auriculaire
FDR	Facteur de risque
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FO	Fond d'œil
FSH	Hormone folliculo-stimulante (<i>follicle stimulating hormone</i>)
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GH	Hormone de croissance (<i>growth hormone</i>)
GR	Globule rouge
GVHD	Maladie du greffon contre l'hôte (<i>graft versus host disease</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HbA	Hémoglobine constituée de deux chaînes α et deux chaînes β
HbA2	Hémoglobine constituée de deux chaînes α et deux chaînes δ
HbF	Hémoglobine fœtale (constituée de deux chaînes α et deux chaînes γ)
HbH	Hémoglobine H
HC	Hydroxycarbamide
HEM	Hématopoïèse extramédullaire
HLA	Complexe majeur d'histocompatibilité (<i>human leukocyte antigen</i>)
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
HTP	Hypertension pulmonaire
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineuse (par voie intraveineuse)
LH	Hormone lutéinisante (<i>luteinizing hormone</i>)
MCGRE	Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse
OMS	Organisation mondiale de la santé

PBH	Ponction-biopsie hépatique
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PO	Per os (par voie orale)
PTH	Parathormone (<i>parathyroid hormone</i>)
SC	Sous-cutanée (par voie sous-cutanée)
T4L	Thyroxine libre
TDT	Thalassémie dépendante des transfusions
TE	Temps d'écho
TF	Transfusion
THS	Traitement hormonal substitutif
TI	Thalassémie intermédiaire
TM	Thalassémie majeure
TNDT	Thalassémie non dépendante des transfusions
TSH	Thyréostimuline (<i>thyroid stimulating hormone</i>)
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Préambule

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

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

Le présent argumentaire développe les principaux points d'actualisation de la prise en charge intervenus depuis 2008. Ils concernent les chélateurs actifs par voie orale (déferasirox et déféripone), l'hydroxycarbamide et les nouvelles molécules, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, les atteintes cardiaques et hépatiques incluant l'évaluation du fer tissulaire par IRM, les aspects endocriniens chez l'enfant et l'adulte, incluant ostéoporose et grossesse, le vieillissement et la survie, les bêta-thalassémies intermédiaires et alpha-thalassémies.

L'argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques parues en 2008-2020 analysées pour la rédaction du PNDS. Ces données sont présentées de façon thématique et la bibliographie correspondante figure à la fin de chacun de ces thèmes.

Lorsque des grades de recommandation ont été utilisés, ils ont fait appel soit à la classification décrite au tableau 2 du guide de la HAS intitulé « Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Etat des lieux » (avril 2013, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf), soit à la classification proposée par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/development-and-update-of-guidelines>).

1 Argumentaire Défériprone

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr V. Brousse

Mots-clés : deferiprone AND thalassemia, deferiprone AND iron overload, deferiprone AND thalassemia major, deferiprone AND thalassemia intermedia, deferiprone AND TDT, deferiprone AND NTD, deferiprone AND (systematic review OR Cochrane)

La défériprone (DFP – Ferriprox®) a été le premier chélateur du fer actif par voie orale synthétisé en 1984. Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la DFP est actuellement indiquée en monothérapie lorsque le traitement par déféroxamine (DFO – Desféral®) est contre-indiqué (AMM 1999) ou inadéquat (AMM 2004), lorsque le traitement chélateur par déférasirox (DFX - Exjade®) est contre-indiqué ou inadapté (AMM 26/05/2016) et en association avec la DFX en deuxième intention et plus, chez les patients pour lesquels une intensification de la chélation doit être envisagée (2018), c'est-à-dire :

- Lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer (déféroxamine ou déférasirox) est inefficace ou inadaptée ;
- Lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.

Disponible sous forme de cp à 1000 mg, 500 mg et solution buvable à 100 mg/ml, la défériprone est prescrite aux patients thalassémiques à la posologie de 75 mg/kg/j répartie en 3 prises. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 100 mg/kg/j.

Aux Etats-Unis, une AMM a été délivrée en mai 2020 pour une formulation pelliculée permettant une posologie en deux prises chez les patients TDT, suite à une étude de non infériorité chez le sujet sain, non publiée à ce jour. Une demande d'AMM devrait être déposée à l'Agence européenne des médicaments (EMA) courant 2021.

Une revue Cochrane de 2013 (Fisher *et al*, 2013) évaluant la défériprone chez les patients thalassémiques majeurs a sélectionné 17 essais contrôlés randomisés portant sur 1061 participants. Ces essais comparaient la défériprone à la déféroxamine ou l'une ou l'autre de ces molécules en monothérapie à une combinaison des deux autres traitements. Par la suite une seule étude randomisée (Calvaruso *et al*, 2015) a été publiée mais portait sur des patients beta-thalassémiques intermédiaires. Par ailleurs, d'autres études, essentiellement de nature observationnelle sur des cohortes importantes, ont également évalué l'efficacité de la défériprone. La comparaison de la défériprone avec le déférasirox est traitée dans le chapitre correspondant (Argumentaire déférasirox).

De manière générale, l'évaluation de l'efficacité de la DFP (seule ou en bithérapie) est rendue complexe par les différences multiples de méthodologie ou de présentations des résultats ainsi que des critères d'inclusion des patients ayant participé aux études randomisées.

En se basant exclusivement sur les essais randomisés contrôlés, l'effet bénéfique de la DFP sur la mortalité n'a pas pu être démontré, les essais rapportant peu de décès, généralement en lien avec des atteintes cardiaques sévères. Cependant, dans une revue de 2018 (Ballas *et al*, 2018) sur l'impact du traitement chélateur sur la survie des patients thalassémiques, 6 études sur les 15 retenues (incluant des études observationnelles) rapportaient la diminution des décès cardiaques sous DFP en comparaison à la DFO.

Sur les critères de diminution de surcharge en fer ou de préservation de lésions d'organe en dehors de la surcharge cardiaque (voir paragraphe suivant), la DFP en monothérapie n'a pas démontré d'efficacité supérieure à la DFO.

Sur la surcharge cardiaque en fer, l'efficacité de la DFP (seule ou en association avec la DFO) semble être démontrée sur les patients avec une surcharge en fer cardiaque marquée (Pennell, 2006; Tanner *et al*, 2007).

En outre, des études du réseau multicentrique italien de surveillance des IRM cardiaques (MIOT network) ont permis d'affiner l'effet des traitements sur la surcharge cardiaque en fer en s'appuyant sur des données d'IRM plus complètes incluant non seulement le T2* cardiaque classique mesuré au niveau du septum interventriculaire mais aussi les valeurs de T2* dans les 16 segments du VG à partir desquelles est calculé un T2* cardiaque global (moyenne des valeurs précédentes). En 2011, (Pepe *et al*, 2011) une étude rétrospective de patients thalassémiques traités par monothérapie retrouvait une amélioration significative des T2* cardiaques et des FEVG dans le groupe de patients sous DFP (versus les groupes DFX et DFO). Une seconde étude (Pepe *et al*, 2018) portant sur l'évolution à 18 mois des IRM sous monothérapie chez 539 patients rapportait un effet préventif des 3 chélateurs, avec une proportion identique de patients dans chacun des 3 groupes de traitement maintenant un T2* normal ou une FEVG normale. Pour les patients avec T2* global initial < 20 ms (18% des patients) une amélioration significative de ce paramètre était observée dans chacun des groupes de traitement mais était significativement plus importante pour le groupe DFP versus DFX. Une amélioration significative à M18 de la FEVG était observée pour les patients traités par DFP ou DFO (contrairement au groupe DFX).

Les effets secondaires de la déféripone ont également été évalués dans de multiples études, en premier lieu la revue Cochrane (Fisher *et al*, 2013) et une méta analyse (Tricta *et al*, 2016). De mécanisme mal compris, l'agranulocytose est l'un des effets secondaires les plus préoccupants de la déféripone. Les taux d'agranulocytose et de neutropénie sont estimés à 1,5% et 5,5%, respectivement. L'agranulocytose survient principalement (78%) pendant la première année et indépendamment de la dose. Seulement 1 épisode de neutropénie sur 7 évolue vers une agranulocytose sous traitement, suggérant l'absence de lien systématique entre les deux événements. Le risque de récurrence est majeur à la reprise du traitement. La revue Cochrane a également mis en évidence le risque relatif supérieur d'effets secondaires à type de douleurs articulaires, de troubles gastro-intestinaux et d'élévation des transaminases comparativement à la DFO.

Au total, la principale conclusion de la revue Cochrane, reposant sur l'évaluation d'études randomisées contrôlées évaluant la DFP sur des critères d'efficacité et de tolérance, était qu'en l'absence de données d'études randomisées contrôlées supplémentaires, l'indication de la déféripone devait rester la même, c'est-à-dire comme traitement de 2^e intention en cas d'insuffisance cardiaque ou de contre-indication à la déféroxamine. Cependant, compte tenu des données issues d'études complémentaires observationnelles sur la prévention des atteintes cardiaques et de la mortalité cardiaque, il existe plusieurs recommandations basées sur des consensus d'experts pour proposer le recours à la DFP selon les algorithmes suivants :

American Heart Association (Pennell et al, 2013) :

- En cas de surcharge cardiaque sans altération de la FES : la DFP est recommandée, à combiner avec du DFO si surcharge sévère ; le DFX est une alternative recommandée sauf si l'atteinte cardiaque est sévère (T2* < 6 ms) ou si la LIC est élevée (ce qui retarderait la chélation cardiaque) ;
- En cas de surcharge cardiaque avec altération de la FES débutante/asymptomatique : la bithérapie DFP + DFO est recommandée ;
- En cas d'insuffisance cardiaque, la DFO IV continue est recommandée.

Thalassemia International Federation (Cappellini et al, 2014) :

- Si T2* < 6 ms : DFP + DFO le plus continu possible ;
- Si T2* entre 6 et 10 ms : DFO + DFP ou DFO + DFX ;
- Si T2* entre 10 et < 20 ms : monothérapie si possibilité de l'optimiser (augmentation des doses, amélioration observance) ou bithérapie DFO + DFP ou DFO + DFX.

En conclusion, il est recommandé de respecter l'AMM de la DFP c'est-à-dire en monothérapie en 2^e intention si la DFX ou la DFO sont respectivement inadaptés ou contre indiqués. Une bithérapie associant DFP+DFO est à proposer s'il existe une surcharge myocardique en fer avec un T2* < 10 ms, cette bithérapie est indiquée si le T2* < 6 ms et/ou s'il existe une altération de la FEVG.

Analyse de la littérature

1. Comparaison déféripone (DFP) vs déféroxamine (DFO) en monothérapie: études randomisées contrôlées (Tableau 1)

8 études reprises par la revue Cochrane et une étude ultérieure (Calvaruso *et al*, 2015) ont comparé la DFP avec la DFO en monothérapie. A noter toutefois que l'étude de Calvaruso a inclus des patients thalassémiques intermédiaires.

Efficacité :

1.1 Mortalité

La comparaison des deux traitements en monothérapie sur la mortalité n'a été reportée que dans une étude randomisée (Ha *et al*, 2006) et l'étude de Calvaruso (Calvaruso *et al*, 2015) ne montraient pas de différence significative en termes de mortalité.

Les autres critères de jugements sont résumés ci-dessous et détaillés dans le tableau 1.

1.2 Diminution des lésions d'organes

Une méta analyse portant sur les 3 études ayant analysé la fonction cardiaque à 12 mois (Maggio *et al*, 2002; Pennell, 2006) (Olivieri N, 1997) montrait, malgré une différence entre les méthodes de mesure et une grande hétérogénéité entre les études, une différence significative en faveur de la DFP sur l'amélioration de la fonction d'éjection du ventricule gauche .

1.3 Surcharge en fer

- Ferritines : il n'était pas montré de différence significative entre les deux traitements.
- LIC : les résultats portant sur la LIC à la fin des études ou la moyenne de changement de la LIC ne montraient pas de tendance nette en faveur de l'un ou l'autre traitement.
- T2* myocardique : une seule étude (Pennell, 2006) a montré le bénéfice de la DFP sur ce critère de jugement.

Tableau 1. Comparaison déféripone (DFP) vs déféroxamine (DFO) : études randomisées contrôlées

Etude	Méthodologie Durée	Nombre total de patients	Intervention	Critères principaux de jugement	Résultat	Remarque
(Olivieri <i>et al</i> , 1990)	Cross over monocentrique 24 mois	20 8-49 ans moyenne 22 ans	DFP 50 mg/kg/j (7/7) vs DFO 50 mg/kg/j	Excrétion urinaire de fer	DFO>DFP à H24	
(Olivieri N, 1997)	Essai randomisé contrôlé 2 bras 24 mois	64 TM randomisés 37 analysés	DFP (dose ?) vs DFO 26 mg/kg/j	LVEF à 12 mois LVEF à 24 mois LIC (squid + biopsie) Ferritine	DFP>DFO DFO=DFP DFO>DFP DFO= DFP	Données d'un abstract
(Maggio <i>et al</i> , 2002)	Essai randomisé contrôlé 2 bras	144 TM Age moyen 20 ans (5,3)	DFP 75 mg/kg/j 7/7 vs	Ferritine à 12 m LVEF à 12 mois	DFO=DFP DFO > DFP	

Etude	Méthodologie Durée	Nombre total de patients	Intervention	Critères principaux de jugement	Résultat	Remarque
	multicentrique Durée 12 mois		DFO (50 mg/kg/j 5j/7	Fibrose hépatique (score Ishak) Excrétion urinaire de fer LIC: atomic spectrophometry + sous groupe biopsie	DFO = DFP DFO = DFP DFO = DFP à 34 mois	
(Gomber <i>et al</i> , 2004)	Essai randomisé contrôlé 3 bras 6 mois	N = 30 patients enfants	DFP 75 mg/kg/j 7 j vs DFP 75 mg/kg/j 7 j + DFO 40 mg/kg/j 2 j/7 Vs DFO 40 mg/kg/j 5 j/7	Excrétion urinaire de fer Ferritine	DFO>DFP DFO>DFP à 6 mois	
(Aydinok Y <i>et al</i> , 2005)	Essai randomisé contrôlé 3 bras Durée ?	25	DFP 75 mg/kg/j 7j/7 vs DFP 75 mg/kg/j. + DFO 40-50 2j/7 vs DFO 40-50 5j/7	Efficacité de la chélation (%) LIC Excrétion urinaire de fer (moyenne sur l'étude)	DFO>DFP Donnée non rapportée DFP>DFO	
(Pennell, 2006)	Essai randomisé contrôlé 2 bras multicentrique 12 mois	61 TM 25 ans (5,8) T2* entre 8 et 20 ms	DFP 92 mg/kg/j vs DFO 50 mg/kg/j 5j/7	Fonction Cardiaque (T2*) LVEF Ferritine LIC (squid): change/ baseline:	DFP>DFO à 12 mois DFP>DFO à 6 et 12 mois DFO>DFP à 6 mois DFO=DFP à 12 mois DFO>DFP	
(Ha <i>et al</i> , 2006)	Essai randomisé contrôlé 2 bras 18 mois (arrêt prématuré)	N = 36 Age 8-40 médiane 20	DFP 75 mg/kg/j 7 j + DFO 30-60 mg/kg/j 2j/sem vs DFO 30-60 mg/kg/j 5j/sem	Ferritine LIC atomic spectrophometry: LIC change/ baseline	DFP=DFO à 6 mois DFO=DFP DFO > DFP	
(El- Beshlawy <i>et al</i> , 2008)	Essai randomisé contrôlé 3 bras 54 semaines	66 enfants âge moyen 11 ans (4,9)	DFP 60-83 mg/kg/j 7 j + DFO 23-50 mg/kg/j 2j/7 vs DFP 60-83 mg/kg/j 7 j vs DFO 23-50 mg kg/j 5j/7	F° cardiaque Excrétion urinaire de fer LIC (méthode?)	NS DFP=DFO DFP>DFO	
(Calvaruso <i>et al</i> , 2015)	5 ans multicentrique randomisé	N= 89 Patients T1 41,3 +/- 14,8 41,2 +/-14,3	DFP (75 mg/kg/j, 7 j vs DFO 50 mg/kg/j 5 j/7	ferritine (moyennes sur les 5 ans) Mortalité	DFP=DFO DFP=DFO	TI défini par hbH ou béta thal.

2. Comparaison DFP seule versus DFP + DFO : études randomisées contrôlées (Tableau 2)

5 études ont comparé la DFP en monothérapie avec une bithérapie associant DFP et DFO.

Efficacité :

1.1 Mortalité

Seules 2 études (Aydinok 2007 ; Maggio 2009) ont analysé l'effet sur la mortalité sans montrer de différence significative.

Les autres critères de jugements sont résumés ci-dessous et détaillés dans le tableau 2.

1.2 Diminution des lésions d'organes

2 études ont analysé l'effet des traitements sur la diminution des lésions d'organe (fonction cardiaque (El-Beshlawy *et al*, 2008; Aydinok *et al*, 2007) et fibrose hépatique (Aydinok *et al*, 2007) sans différence significative.

1.3 Surcharge en fer

- Ferritines : seule l'étude de (Maggio *et al*, 2009) met en évidence le bénéfice d'une bithérapie DFP + DFO sur l'évolution des ferritines, notamment à 4 ans.
- LIC : Une méta-analyse des données de LIC à 12 mois (El-Beshlawy *et al*, 2008; Aydinok *et al*, 2007) ne montrait pas de différence significative.
- T2* myocardique : une seule étude (Maggio *et al*, 2009) a mesuré l'évolution du T2* sans démontrer de supériorité d'une bithérapie DFP+DFO par rapport à une monothérapie DFP.

Tableau 2. Comparaison DFP seule versus DFP + DFO

Etude	Méthode	Nombre total de patients	Intervention	Critères principaux de jugement	Résultat	Remarque
(Gomber <i>et al</i> , 2004)	Essai randomisé 3 bras 6 mois	30	DFP 75 mg/kg/j 7 j vs DFP 75 mg/kg/j 7 j + DFO 40 mg/kg/j 2 j/7 vs DFO 40 mg/kg/j 5 j/7	Ferritine LIC	NS Données manquantes	
Aydinok 2005	Essai randomisé 3 bras Durée ?	25 Age ?	DFP 75 mg/kg/j 7j/7 vs DFP 75 mg/kg/j. + DFO 40-50 2j/7 vs DFO 40-50 5j/7	LIC	Données manquantes	Effectif très faible
(Aydinok <i>et al</i> , 2007)	Essai randomisé 2 bras mono centrique Durée 12 mois	24 randomisés (20 analysés) Age 15,9 +/- 4,2 versus 16,6 +/- 4,8	DFP 75 mg/kg/j 7 j/7 vs DFP (75 mg/kg/j 7 j/7+ DFO 40-50 mg/kg/j 2 j/7	Mortalité LVEF Ferritine Fibrose hépatique	NS NS NS NS	Faible effectif données manquantes dans le groupe DFO
(El-Beshlawy <i>et al</i> , 2008)	Essai randomisé contrôlé 3 bras 54 semaines	66 âge moyen 11 ans (4,9)	DFP 60-83 mg/kg/j 7 j/7 + DFO 23-50 mg/kg/j 2j/7 vs DFP 60-83 mg/kg/j 7 j vs DFO 23-50 mg kg/j 5j/7	LIC (méthode?)	DFP + DFO > DFP à 12 mois	

Etude	Méthode	Nombre total de patients	Intervention	Critères principaux de jugement	Résultat	Remarque
(Maggio <i>et al</i> , 2009)	Essai randomisé 2 bras multicentrique Durée prévue 5 ans	105 vs 108 mais analyse sur 32 versus 26 à 5 ans TM > 13 ans 23 +/- 8 ans	DFP 75 mg/kg/j 4/7 j + DFO 50 mg/kg/j 3j/7 vs DFP 75 mg/kg/j 7 j	Mortalité Ferritine LIC T2* cardiaque	NS DFP + DFO > DFP DFP +DFO = DFP DFP + DFO = DFP	

3. Comparaison déféroxamine (DFO) versus DFO + défériprone (DFP) : études randomisées contrôlées (Tableau 3)

9 études ont analysé la monothérapie par DFO en comparaison d'une bithérapie DFO + DFP.

Efficacité :

1.1 Mortalité

Aucune étude n'a intégré la mortalité comme critère de jugement.

Les autres critères de jugements sont résumés ci-dessous et détaillés dans le tableau 3.

1.2 Diminution des lésions d'organes

Une méta analyse portant sur 2 études (Abdelrazik, 2007; Tanner *et al*, 2007) analysant la fonction cardiaque (FES) conclue à une supériorité de la DFO+ DFP par rapport à la DFO seule.

En outre, des études du réseau multicentrique italien de surveillance des IRM cardiaques (MIOT network) ont permis d'affiner l'effet des traitements sur la surcharge cardiaque en fer en s'appuyant sur des données d'IRM plus complètes incluant non seulement le T2* cardiaque classique mesuré au niveau du septum interventriculaire mais aussi les valeurs de T2* dans les 16 segments du VG à partir desquelles est calculé un T2* cardiaque global (moyenne des valeurs précédentes). En 2011, (Pepe *et al*, 2011) une étude rétrospective de patients thalassémiques traités par monothérapie retrouvait une amélioration significative des T2* cardiaques et des FEVG dans le groupe de patients sous DFP (versus les groupes DFX et DFO). Une seconde étude (Pepe *et al*, 2018) portant sur l'évolution à 18 mois des IRM sous monothérapie chez 539 patients rapportait un effet préventif des 3 chélateurs, avec une proportion identique de patients dans chacun des 3 groupes de traitement maintenant un T2* normal ou une FEVG normale. Pour les patients avec T2* global initial < 20 ms (18% des patients) une amélioration significative de ce paramètre était observée dans chacun des groupes de traitement mais était significativement plus importante pour le groupe DFP versus DFX. Une amélioration significative à M18 de la FEVG était observée pour les patients traités par DFP ou DFO (contrairement au groupe DFX).

1.3 Surcharge en fer

- Sur la diminution des concentrations en ferritine, malgré des données contradictoires, la combinaison DFO+DFP semble être plus efficace que la DFO seule
- LIC : les études ont généré des données contradictoires et une méta analyse n'a pas été possible.
- T2* myocardique : une seule étude (Tanner 2007) montrait le bénéfice d'une bithérapie DFO+DFP sur ce critère de jugement.

Tableau 3. Comparaison déféroxamine (DFO) versus DFO + déféripnone (DFP) : études randomisées

Etude	Méthode	Nombre total de patients	Intervention	Critères principaux de jugement	Résultat	Remarque
(Mourad <i>et al</i> , 2003)	Étude randomisée mono centrique Durée 1 an	25 TM 12-40 ans (ferritines > 3000)	DFO 40-50 mg/kg/j vs DFO 2j/7 + DFP 75 mg/kg/j	Ferritine	DFO+DFP>DFO à 6 et 12 mois	
(Gomber <i>et al</i> , 2004)	Essai randomisé 3 bras 6 mois	28 analysés Enfants âge ?	DFP (75 mg/kg/j 7 j/7 vs DFP (75 mg/kg/j 7 j/7+ DFO 40 mg/kg/j 2 j/7 vs DFO 40 mg/kg/j 5 j/7	Ferritine	DFO+DFP>DFO à 6 mois	
Aydinok 2005	Essai randomisé 3 bras	25	DFP 75 mg/kg/j 7 j/7 vs DFP 75 mg/kg/j 7 j/7 + DFO 40-50 mg/kg/j 2 j/7 vs DFO 40-50 mg/kg/j 5 j/7	Excrétion urinaire du fer	DFO+DFP=DFO	
(Galanello <i>et al</i> , 2006)	Essai randomisé multicentrique contrôlé 2 bras 12 mois	60 TM 18,7 ans (+/-4,8) vs 19,8 (+/-6,1)	DFP (75 mg/kg/j 5 j/7+ DFO 20-60 mg/kg/j 2 j/7 vs DFO 20-60 mg/kg/j 5-7 j/7	Ferritine LIC (Squid)	DFO=DFO+DFP DFO=DFO+DFP à 12 mois	
(Ha <i>et al</i> , 2006)	Essai randomisé contrôlé 2 bras Multicentrique 18 mois	36 et 31 analysés TM Médiane 20 ans (8-40)	DFP (75 mg/kg/j 7 j/7 + DFO 30-60 mg/kg/j 2 j/7 vs DFO 30-60 mg/kg/j 5-7 j/7	Ferritine LIC	DFO+DFP>DFO DFO=DFO+DFP à 6 mois	Arrêt prématuré décès groupe DFP données manquantes
(Tanner <i>et al</i> , 2007)	Étude randomisée multicentrique 12 mois	65 TM adultes avec T2* initial entre 8 et 20 ms	DFP 75 mg/kg/j +DFO 40-50 mg/kg/j 5 j/7 Vs DFO 40-50 mg/kg/j 5 j/7	T2*myocardique FES LIC Ferritine	DFO+DFP>DFO DFO+DFP>DFO DFO+DFP>DFO DFO=DFO+DFP	Étude observance
(Abdelrazik, 2007)	Essai randomisé contrôlé 2 bras mono centrique 12 mois	60 enfants Age moyen 12 +/- 5,1 versus 14 +/- 2,1	DFP 75 mg/kg/j 4 j/7 + DFO 40 mg/kg/j 2 j/7 vs DFO 40 mg/kg/j 5 j/7	LVEF Ferritine	DFO+DFP>DFO DFO+DFP>DFO à 12 mois	
(El-Beshlawy <i>et al</i> , 2008)	Essai randomisé 3 bras mono centrique 54 semaines	66 enfants TM > 4 ans 11 (4,9) vs 10,8 (5,1) vs 13,1 (5,9)	DFP (60-83 mg/kg/j. 7 j/7 + DFO 23-50 mg/kg/j 2 j/7 vs DFP (60-83 mg/kg/j. 7 j/7 vs DFO 23-50 mg/kg/j 5 j/7	« Fonction cardiaque » Ferritine	DFO=DFO+DFP DFO=DFO+DFP à 6 mois	
(Tamaddoni, 2010)	Essai randomisé	80 TM >10 ans	DFP 75 mg/kg/j 7 j/7	Ferritine	DFO+DFP>DFO à 6 et 12 mois	

Etude	Méthode	Nombre total de patients	Intervention	Critères principaux de jugement	Résultat	Remarque
	2 bras mono centrique 12 mois	Age 18,7 +/- 4,8	+ DFO 40-50 mg/kg/j 2 j/7 vs DFP 60-83 mg/kg/j 7 j/7 vs DFO 40-50 mg/kg/j 5 j/7			

4. Comparaison de différentes doses de déféripone (DFP) : études randomisées

Une seule étude mono centrique randomisée (Choudhry *et al*, 2004) de 12 mois a comparé différentes doses de DFP (50 mg/kg/j versus 75 mg/kg/j versus placebo) chez 75 patients âgés de 4 à 14 ans Un décès était rapporté dans le groupe à 50 mg/kg/j. Il n'y avait pas de différences sur les ferritines.

5. Comparaison DFP et DFX en monothérapie (voir aussi chapitre DFX)

Deux études randomisées pédiatriques ont comparé DFX et DFP.

Une étude prospective (Sanjeeva *et al*, 2015) mono centrique indienne randomisant DFX 20 mg/kg/j versus DFP 75 mg/Kg/j a été conduite chez 41 enfants d'un âge moyen de 6 ans naïfs de chélation : une baisse significative et similaire des ferritines à 1 an a été observée dans chaque groupe .

Une seconde étude multicentrique randomisée pédiatrique (Maggio *et al*, 2020) a montré la non-infériorité de la DFP en comparaison du DFX après 12 mois de traitement dans une population pédiatrique transfusée pour hémoglobinopathie (> 150 ml/kg/an de CGR ; TM = 90%). Le critère de jugement composite était basé sur l'évolution à 12 mois de la ferritine chez les moins de 10 ans et de la ferritine et du T2* chez les plus de 10 ans. Toutefois, la non-infériorité de la DFP n'était pas démontrée si les arrêts de TTT étaient classés en échecs de traitement, du fait d'un nombre plus important d'arrêt dans le groupe DFP.

6. Effets secondaires

6.1 Agranulocytose/neutropénie

De mécanisme mal compris, l'agranulocytose est l'un des effets secondaires les plus préoccupants de la déféripone. Dans une méta-analyse de 2016 (Tricta *et al*, 2016) les auteurs ont analysé tous les épisodes d'agranulocytose (n= 161) et de neutropénie (n = 250) décrits au cours des essais cliniques et des programmes de surveillance post commercialisation de la déféripone. Les taux d'agranulocytose et de neutropénie étaient de 1,5% et 5,5%, respectivement. Parmi les cas d'agranulocytose, 61% sont survenus durant les 6 premiers mois de traitement et 78% pendant la première année (intervalle médian de 5 mois entre le début du traitement et les symptômes). Ces évènements apparaissent indépendants de la dose et surviennent 3 fois plus souvent chez les femmes. La durée de l'évènement n'est pas significativement réduite par le recours au G-CSF. Aucun patient avec une neutropénie basale n'a développé d'agranulocytose, ce qui soulève la pertinence de la contre-indication au traitement en cas de neutropénie. Seulement 1 épisode de neutropénie sur 7 a évolué vers une agranulocytose sous traitement, suggérant l'absence de lien systématique entre les deux évènements. Le taux de mortalité secondaire à l'agranulocytose était nul (0%) dans les essais cliniques et de 15/143 (11%) dans les études post marketing. La reprise du traitement a provoqué la récurrence d'une agranulocytose chez 75% des patients ayant déjà présenté une agranulocytose et 10% chez ceux ayant présenté une neutropénie. La surveillance hebdomadaire de la NFS permet la détection précoce d'une agranulocytose et l'arrêt du traitement mais n'empêche pas sa survenue. La pertinence de la surveillance

hebdomadaire de la NFS diminue après un an de traitement du fait de la moindre incidence d'agranulocytose. Le résumé des caractéristiques de produit (RCP) de la DFP précise que la fréquence de la surveillance des PNN peut être étendu à l'intervalle des transfusions sanguines des patients (toutes les 2 à 4 semaines) après 1 an de traitement. L'éducation des patients est certainement un élément clé pour diminuer le risque d'agranulocytose secondaire au traitement par déféripone.

6.2 Autres effets indésirables

La revue Cochrane (Fisher *et al*, 2013) a également analysé les effets secondaires de la DFP en comparaison de la DFO sur les études qui permettait ce calcul et rapporte :

- Un risque relatif (RR) de douleurs articulaires à 2,64 (95% CI 1,21-5,77) pour la DFP vs DFO ;
- Un risque relatif (RR) de troubles GI à 11,71 (95% CI 1,57- 87,31) pour la DFP vs DFO ;
- Un risque relatif (RR) de leucopénie, neutropénie, agranulocytose à 2,51 (95% CI 0,66-9,55) sans différence significative entre les deux traitements ;
- Un risque relatif (RR) d'élévation des transaminases à 8,9 (95% CI 2,08-38,11) pour la DFP vs DFO.

6.3 Effets chez l'enfant

L'étude DEEP 3 (Botzenhardt *et al*, 2018) est la plus grande étude portant sur l'efficacité et la toxicité du déféripone chez l'enfant (< 18 ans). C'est une étude multicentrique rétro- et prospective non interventionnelle qui a porté sur 297 patients inclus entre mars 1994 et octobre 2015, permettant 717,4 patients-années de suivi. L'âge médian à l'initiation du traitement était de 8,5 ans (fourchette 0,6-17,6 ans). Le suivi médian était de 1,7 ans (IQR 0,8-3,5) range 2 jours- 15,2 ans; La majorité des enfants a reçu une monothérapie (68,3%). Au total, 491 effets indésirables (EI) dont 158 graves survenus chez 183 patients ont été analysés. Après analyse, 172 EI chez 104 patients ont été considérés en lien avec la DFP. Chez 23,2% des patients, l'EI a entraîné un arrêt de traitement. Les causes principales d'arrêt de traitement étaient la survenue d'une arthropathie, une élévation des transaminases, une neutropénie et des troubles gastro-intestinaux. Il y avait significativement davantage de discontinuations du fait d'EI chez les enfants de moins de 10 ans (P = 0,025). Aucun facteur de risque spécifique pour un EI n'a pu être identifié. Le taux d'arrêt de traitement était de 23,2% (similaire à ce qui est rapporté dans d'autres études).

Une étude a par ailleurs analysé le profil bénéfice/risque d'un traitement précoce par DFP faible dose (50 mg/kg/j) comparé à l'absence de traitement chélateur chez 64 nourrissons d'âge médian 12 mois (range 10-18) avec des ferritines entre 400 et 1000 ng/ml. Au début de l'étude. Le groupe traité par DFP atteignait un niveau de ferritine à 1000 ng/ml. 6 mois plus tard sans différence notable d'effets secondaires dans les deux groupes (Elalfy *et al*, 2018).

Références bibliographiques

Abdelrazik, N. (2007) Pattern of iron chelation therapy in Egyptian beta thalassemic patients: Mansoura University Children's Hospital experience. *Hematology*, 12, 577–585.

Aydinok Y, E.P., Terzi A, Cetiner N & Porter JB (2005) Randomised, prospective evaluation of iron balance, chelation efficiency, urine excretion and NTBI progression with deferiprone (DFP) or deferoxamine (DFO) monotherapy or with combined DFP plus DFO [abstract]. *Blood*, 2698.

Aydinok, Y., Ulger, Z., Nart, D., Terzi, A., Cetiner, N., Ellis, G., Zimmermann, A. & Manz, C. (2007) A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica*, 92, 1599–1606.

- Ballas, S.K., Zeidan, A.M., Duong, V.H., DeVeaux, M. & Heeney, M.M. (2018) The effect of iron chelation therapy on overall survival in sickle cell disease and β -thalassemia: A systematic review. *American Journal of Hematology*, 93, 943–952.
- Botzenhardt, S., Felisi, M., Bonifazi, D., Del Vecchio, G.C., Putti, M.C., Kattamis, A., Ceci, A., Wong, I.C.K. & Neubert, A. (2018) Long-term safety of deferiprone treatment in children from the Mediterranean region with beta-thalassemia major: the DEEP-3 multi-center observational safety study. *Haematologica*, 103, e1–e4.
- Calvaruso, G., Vitrano, A., Di Maggio, R., Lai, E., Colletta, G., Quota, A., Gerardi, C., Rigoli, L.C., Sacco, M., Pitrolo, L. & Maggio, A. (2015) Deferiprone versus deferoxamine in thalassemia intermedia: Results from a 5-year long-term Italian multicenter randomized clinical trial: Deferiprone versus deferoxamine in thalassemia intermedia. *American Journal of Hematology*, 90, 634–638.
- Cappellini, M.D., Cohen, A., Porter, J., Taher, A. & Viprakasit, V. eds. (2014) Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) 3rd ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269382/> [Accessed December 7, 2020].
- Choudhry, V.P., Pati, H.P., Saxena, A. & Malaviya, A.N. (2004) Deferiprone, efficacy and safety. *The Indian Journal of Pediatrics*, 71, 213–216.
- Elalfy, M.S., Adly, A., Awad, H., Tarif Salam, M., Berdoukas, V. & Tricta, F. (2018) Safety and efficacy of early start of iron chelation therapy with deferiprone in young children newly diagnosed with transfusion-dependent thalassemia: A randomized controlled trial. *American Journal of Hematology*, 93, 262–268.
- El-Beshlawy, A., Manz, C., Naja, M., Eltagui, M., Tarabishi, C., Youssry, I., Sobh, H., Hamdy, M., Sharaf, I., Mostafa, A., Shaker, O., Hoffbrand, A.V. & Taher, A. (2008) Iron chelation in thalassemia: combined or monotherapy? The Egyptian experience. *Annals of Hematology*, 87, 545–550.
- Fisher, S.A., Brunskill, S.J., Doree, C., Chowdhury, O., Gooding, S. & Roberts, D.J. (2013) Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004839.pub3> [Accessed November 19, 2020].
- Galanello, R., Kattamis, A., Piga, A., Fischer, R., Leoni, G., Ladis, V., Voi, V., Lund, U. & Tricta, F. (2006) A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. *Haematologica*, 91, 1241–1243.
- Gomber, S., Saxena, R. & Madan, N. (2004) Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassemic children. *Indian Pediatrics*, 41, 21–27.
- Ha, S.-Y., Chik, K.-W., Ling, S.-C., Lee, A.C.-W., Luk, C.-W., Lam, C.W.-K., Ng, I.O.-L. & Chan, G.C.-F. (2006) A Randomized Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Deferiprone Treatment in Thalassemia Major Patients from Hong Kong. *Hemoglobin*, 30, 263–274.
- Maggio, A., D'Amico, G., Morabito, A., Capra, M., Ciaccio, C., Cianciulli, P., Di Gregorio, F., Garozzo, G., Malizia, R., Magnano, C., Mangiagli, A., Quarta, G., Rizzo, M., D'Ascola, D.G., Rizzo, A. & Midiri, M. (2002) Deferiprone versus Deferoxamine in Patients with Thalassemia Major: A Randomized Clinical Trial. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 28, 196–208.
- Maggio, A., Kattamis, A., Felisi, M., Reggiardo, G., El-Beshlawy, A., Bejaoui, M., Sherief, L., Christou, S., Cosmi, C., Della Pasqua, O., Del Vecchio, G.C., Filosa, A., Cuccia, L., Hassab, H., Kreka, M., Origa, R., Putti, M.C., Spino, M., Telfer, P., Tempesta, B., et al (2020) 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*, 7, e469–e478.

Maggio, A., Vitrano, A., Capra, M., Cuccia, L., Gagliardotto, F., Filosa, A., Romeo, M.A., Magnano, C., Caruso, V., Argento, C., Gerardi, C., Campisi, S., Violi, P., Malizia, R., Cianciulli, P., Rizzo, M., D'Ascola, D.G., Quota, A., Prossomariti, L., Fidone, C., et al (2009) Long-term sequential deferiprone-deferoxamine *versus* deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *British Journal of Haematology*, 145, 245–254.

Mourad, F.H., Hoffbrand, A.V., Sheikh-Taha, M., Koussa, S., Khoriaty, A.I. & Taher, A. (2003) Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients: *Short Report. British Journal of Haematology*, 121, 187–189.

Olivieri N (1997) final results of the randomized trial of deferiprone (L1) and deferoxamine (DFO) abstract. *Blood*.

Olivieri, N.F., Freedman, M.H., Koren, G., Hermann, C., Bentur, Y., Chung, D., Klein, J., Olivieri, N.F., Koren, G., Freedman, M.H., St. Louis, P., Templeton, D.M., McClelland, R.A. & Templeton, D.M. (1990) Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron-loaded patients. *The Lancet*, 336, 1275–1279.

Pennell, D.J. (2006) Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*, 107, 3738–3744.

Pennell, D.J., Udelson, J.E., Arai, A.E., Bozkurt, B., Cohen, A.R., Galanello, R., Hoffman, T.M., Kiernan, M.S., Lerakis, S., Piga, A., Porter, J.B., Walker, J.M. & Wood, J. (2013) Cardiovascular Function and Treatment in β -Thalassemia Major: A Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 128, 281–308.

Pepe, A., Meloni, A., Capra, M., Cianciulli, P., Prossomariti, L., Malavventura, C., Putti, M.C., Lippi, A., Romeo, M.A., Bisconte, M.G., Filosa, A., Caruso, V., Quarta, A., Pitrolo, L., Missere, M., Midiri, M., Rossi, G., Positano, V., Lombardi, M. & Maggio, A. (2011) Deferasirox, deferiprone and desferrioxamine treatment in thalassemia major patients: cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. *Haematologica*, 96, 41–47.

Pepe, A., Meloni, A., Pistoia, L., Cuccia, L., Gamberini, M.R., Lisi, R., D'Ascola, D.G., Rosso, R., Allò, M., Spasiano, A., Restaino, G., Righi, R., Mangione, M., Positano, V. & Ricchi, P. (2018) MRI multicentre prospective survey in thalassaemia major patients treated with deferasirox *versus* deferiprone and desferrioxamine. *British Journal of Haematology*, 183, 783–795.

Sanjeeva, G.N., Nijaguna, N., Matti, M. & Gujjal Chebbi, P. (2015) Efficacy and safety of deferasirox when compared to deferiprone as oral iron chelating agent: a randomized control trial. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 4(24), 4178-4185.

Tamaddoni, M.S.R. (2010) Comparison between deferoxamine and combined therapy with deferoxamine and deferiprone in iron overloaded thalassemia patients, Iran. *Red Crescent Med. J.*, 655–659.

Tanner, M.A., Galanello, R., Dessi, C., Smith, G.C., Westwood, M.A., Agus, A., Roughton, M., Assomull, R., Nair, S.V., Walker, J.M. & Pennell, D.J. (2007) A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of the Effect of Combined Therapy With Deferoxamine and Deferiprone on Myocardial Iron in Thalassemia Major Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*, 115, 1876–1884.

Tricta, F., Uetrecht, J., Galanello, R., Connelly, J., Rozova, A., Spino, M. & Palmblad, J. (2016) Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *American Journal of Hematology*, 91, 1026–1031.

2 Argumentaire Déférasirox

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr I Thuret

Mots-clés : deferasirox and thalassemia, deferasirox and iron overload, deferasirox and thalassemia major, deferasirox and thalassemia intermedia, deferasirox and TDT, deferasirox and NTDT

1- MONOTHERAPIE TDT ou TM

La réalisation de larges études contrôlées internationales a conduit en 2006 à l'AMM d'un second chélateur oral, **le déférasirox** (DFX) pour les patients thalassémiques recevant des transfusions régulières (cf. tableau 1). Le déférasirox a une demi-vie d'élimination lente permettant une prise orale unique quotidienne. C'est le chélateur du fer le plus largement prescrit chez les patients thalassémiques en France, en Europe et aux Etats Unis.

Une grande étude internationale randomisée versus déféroxamine (DFO) incluant 586 patients dépendants des TF adultes et enfants (> 2 ans) (Cappellini 2006) a montré que l'efficacité du DFX sur l'amélioration des ferritinémies et de la CHF était dose-dépendante : entre 20 à 30 mg/kg/jour (Cp dispersibles) son efficacité à 1 an était comparable à celle de la DFO sur l'amélioration de la CHF (déterminée par PBH dans 85% des cas) et des ferritinémies. La dose de 20 mg/kg/j stabilisait les CHF et les ferritinémies, la dose de 30 mg/kg/j permettait l'obtention d'une balance négative du fer. Les doses de 10 mg/kg/jour étaient insuffisantes pour équilibrer la balance du fer chez ces patients recevant plus de 8 transfusions par an (Cappellini 2006, Piga 2006).

Les études d'extension principalement des études CICAL 107 (Cappellini 2011) et CICAL 105 (Cp dispersibles) ont montré que :

- chez les patients traités au moins 4 ans, l'amélioration des CHF et des ferritinémies se poursuivait avec des doses de DFX en moyenne de 22,5 mg/kg/j (dose finale de 25 mg/kg/j) ;
- parallèlement à l'amélioration des CHF, une stabilisation ou amélioration de la fibrose et de l'inflammation hépatique était observée sur les PBH pour la grande majorité des patients traités au moins 3 ans, de même qu'une amélioration des transaminases (Deugnier 2011) ;
- chez l'enfant n'étaient pas observés d'effets indésirables sur la croissance et le développement pubertaire (Cappellini 2011).

La posologie du déférasirox est à adapter à l'importance des besoins transfusionnels (Cohen 2008, tableau 2). Une grande étude contrôlée non randomisée (Cappellini 2010) incluant 1115 patients thalassémiques régulièrement transfusés adultes et enfants a validé la stratégie d'une adaptation des doses initiales de déférasirox à l'importance des apports transfusionnels en fer suivie d'une adaptation régulière des doses à l'évolution des ferritinémies sous traitement.

L'étude prospective ESCALATOR (Taher 2011) a montré l'efficacité et la tolérance chez des patients très surchargés de doses élevées allant jusqu'à un maximum de 40 mg/kg/j sans majoration notable des effets indésirables (Cp dispersibles).

Le déférasirox agit sur le fer myocardique :

- L'étude randomisée CORDELIA (Pennell 2014) a montré à 1 an que le déférasirox (dose moyenne quotidienne de 36,7 mg/kg) n'était pas inférieur au DFO (dose moyenne de 41,7 mg/j calculée sur 7 jours), une amélioration du T2* cardiaque étant

observée dans les 2 groupes de traitement chez des patients thalassémiques présentant une surcharge cardiaque initiale (T2* entre 6 et 20 ms) sans altération de la FES. Les patients présentaient une surcharge initiale importante (CHF moyenne à 30 mg/g et ferritinémie médiane à 4878 ng/ml, Cp dispersibles). Cette amélioration se poursuivait à 2 ans de traitement par DFX (Phase d'extension d'1 an). La FES est restée stable dans les 2 groupes à 1 an et à 2 ans chez les patients traités 2 ans par DFX.

- La sous-étude cardiaque d'EPIC (Pennell 2010, 2011, 2012) a documenté à 1 an l'action préventive du DFX (Cp dispersibles) sur l'apparition d'une surcharge en fer myocardique et chez les sujets avec une surcharge cardiaque initiale (T2* entre 5 et 20 ms) sans altération de la FES l'amélioration à 1, 2 et 3 ans des chiffres de T2* cardiaques. La FES restait inchangée.

Chez les patients très surchargés (CHF élevée), la chélation du fer cardiaque est retardée par rapport à celle du fer hépatique (Wood 2010).

L'impact spécifique du DFX sur la mortalité cardiaque et la survie globale des patients thalassémiques n'a actuellement pas été montré (Ballas 2018). Il sera difficile à évaluer compte tenu de la durée d'observation nécessaire et de l'amélioration générale de la PEC des patients (diffusion de l'IRM cardiaque en particulier) contemporaine de l'introduction des chélateurs oraux. On notera qu'une adhérence élevée au traitement chélateur quotidien est un facteur favorisant la survie (Delea 2007) et que les patients sous DFX (Cp dispersibles) sont à la fois plus compliants (Trachtenberg 2014) et plus satisfaits de leur traitement (Cappellini 2007) que ceux traités par DFO.

Action sur les atteintes endocriniennes

Une étude observationnelle multicentrique (Casale 2019) de 98 pts TM ayant reçu au moins 1 an de DFX et eu 2 IRM cardiaque a retrouvé, avec une exposition en moyenne de 6,9 ans à une monothérapie d'exjade, une amélioration significative des T2* et des FEVG stables. Pour les 13 patients avec une FEVG initiale < 56% (avec T2* normal dans 9 cas) une amélioration significative (normalisée dans 11 cas) de la FEVG à 4 ans en moyenne de traitement. 11 patients ont développé une manifestation cardiaque en cours de suivi (6 sans ATCD cardiaques) : aucune insuffisance cardiaque, 9 troubles du rythme (FA le plus souvent) chez des patients avec tous une FEVG et un T2* cardiaque normal au moment de l'épisode cardiaque.

Sous DFX au long cours (en médiane 8 ans) les patients TDT, le risque à 5 ans de développer 1 nouvelle atteinte endocriniennes (incluant les retards pubertaires, hypothyroïdies frustes, intolérances au sucre et ostéopénies) a été évalué à 9,7% (Casale 2021). Il s'agissait principalement d'un hypogonadisme et d'atteintes osseuses pour les 1^{res} atteintes. Les FDR étaient un âge avancé, une valeur élevée de la TSH (sentinelle des atteintes endocriniennes) et un faible nombre d'atteintes initiales. Le niveau de surcharge en fer (ferritinémie et T2* cardiaque non CHF) était associé aux atteintes endocriniennes initiales mais pas à leur survenue en cours d'observation. Aucun cas nouveau de diabète insulino-dépendant n'était observé.

Comparaison aux autres monothérapies

Les principales études randomisées DFX contre DFO (Tableau 3), outre l'étude pivot de phase 3 et les études CICL 105 et CORDELIA citées précédemment, sont monocentriques, pédiatriques et concluent à une baisse similaire des ferritinémies à 8-12 mois de traitement chez les enfants atteints de TM (Tableau 3). La dernière revue Cochrane publiée (Bollig 2017) sur le DFX conclue également à une efficacité similaire à celle du DFO tout en soulignant une satisfaction des patients supérieure pour le DFX. 2 études randomisées pédiatriques DFX versus DFO ont retrouvé une efficacité comparable sur l'évolution des

ferritinémies à 1 an. Les résultats d'une 3^e étude monocentrique comparant les 3 chélateurs sont en faveur d'un effet comparable sur l'évolution des CHF et du T2* cardiaque.

On notera les résultats des travaux observationnels du réseau multicentrique italien de surveillance des IRM cardiaques (**MIOT network**) chez les patients thalassémiques traités par monothérapie en faveur d'une plus grande efficacité de la DFP : une étude transversale publiée en 2011 (Pepe 2011) retrouvait des T2* cardiaques et des FEVG significativement plus élevées dans le groupe de patients sous DFP (versus les groupes DFX et DFO) et une CHF significativement plus basse chez les patients sous DFO (versus DFX et DFP). Une seconde étude (Pepe 2018) portait sur l'évolution à 18 mois sous monothérapie de 539 patients : elle retrouvait l'action préventive des 3 chélateurs avec une proportion identique de patients dans chacun des 3 groupes de traitement maintenant un T2* normal ou une FEVG normale. Pour les patients avec T2* global initial < 20 ms une amélioration significative était observée dans chacun des groupes de traitement mais elle était significativement plus importante pour le groupe DFP (versus DFX). Une amélioration significative à M18 de la FEVG était observée pour les patients traités par DFP ou DFO non pour ceux traités par DFX.

Deux études randomisées pédiatriques ont comparé DFX et DFP. Une étude prospective monocentrique indienne (Sanjeeva 2015) randomisant DFX 20 mg/kg/j versus DFP 75 mg/kg/j a été conduite chez 41 enfants d'un âge moyen de 6 ans naïfs de chélation : une baisse significative et similaire des ferritinémies à 1 an a été observée dans chaque groupe.

Une seconde étude multicentrique randomisant DFP (n = 194) vs DFX (n = 199) chez des enfants TM (Maggio 2020) rapporte une non infériorité du DFP sur un critère de jugement composite prenant en compte les modifications du T2* cardiaque et de la ferritinémie, sur la population pédiatrique ayant été explorée par IRM et ayant complété les 12 mois de l'étude (125 vs 146). La non infériorité n'est pas montrée si les arrêts de traitement sont classés en échecs. La baisse des ferritinémies est similaire dans les 2 groupes de traitement (137 vs 166) : de 2468 à 2120 et de 2822 à 2328.

Tolérance chez les patients TDT

Les principaux effets secondaires sont :

- Une augmentation modérée non progressive de la créatinine chez 1/3 des patients, en début de traitement s'améliorant spontanément ou répondant en règle à la diminution des doses. Dans l'étude d'extension de la 107 (traitement de 4-5 ans) l'augmentation de la créatinémie concernait 11,2%. Cas rares d'IRA rapportés. Une grande étude italienne (Origa 2018) visant à apprécier à long terme la tolérance rénale chez 282 patients enregistrés dans les études C1CL670A0105, 0106, 0107, 0108, 0109 a montré la survenue d'effets indésirables rénaux considérés comme secondaire au DFX chez 11,7% des patients (protéinurie ou augmentation modérée de la créatininémie en règle). Aucun cas d'IRA ou d'IRC terminale chez des patients traités en moyenne 7 ans n'a été observé. La surveillance mensuelle de la créatininémie et de sa clairance est préconisée en pratique courante. Le DFX est CI en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min.
- Les troubles gastro-intestinaux (10 à 15%) sont comme l'augmentation de la créatinémie plus fréquents chez adultes. Dans l'étude 107-extension les douleurs abdominales concernent 9% des patients, les nausées 7,4%, les vomissements 6,3%, les diarrhées 5%.
- Les rashes cutanés (8%).

Ces effets indésirables ont dans les essais cliniques rarement conduit à un arrêt du traitement.

Plus rarement des troubles auditifs ou visuels peuvent survenir justifiant la pratique annuelle d'un audiogramme et d'un examen ophtalmologique (cataracte, FO), une leucopénie, une thrombopénie.

Des cas rares d'ulcérations ou hémorragies GI hautes ont été signalés (attention aux AINS, corticoïdes ou autres médicaments ulcérogènes)

La recherche d'une protéinurie (ratio protéinurie/créatinurie) doit être régulièrement effectuée. Des tubulopathies (syndrome de Fanconi) ont été rapportées en particulier chez l'enfant ou l'adolescents avec des ferritinémies < 1500 ng/ml. Ce risque justifie de contrôler occasionnellement d'autres marqueurs (glycosurie, phosphatémie). De rares cas potentiellement létaux d'acidose métabolique sont survenus dans un contexte d'atteinte rénale et/ou hépatique avec possibles troubles de la conscience.

La population pédiatrique a très largement participé aux études d'enregistrement. Le DFX est en règle bien toléré chez l'enfant qui peut nécessiter des doses plus fortes compte-tenu d'une exposition plus faible que l'adulte. Pour les 2-6 ans un registre observationnel sur 5 ans incluant 176 enfants thalassémiques le plus souvent naïfs de toute chélation (Etude ENTRUST, Vichinsky 2017) a permis de confirmer efficacité et tolérance. A noter l'effet indésirable le plus fréquent dans cette tranche d'âge était une augmentation des ALT (21%). Elles augmentent au cours des six 1^{ers} mois puis se normalisent progressivement. La croissance staturo-pondérale était normale. Une autre étude observationnelle multicentrique conduite chez 111 enfants TDT âgés de moins de 5 ans naïfs de chélation a retrouvé une efficacité et une tolérance du DFX (n = 71, durée de traitement médiane de 2,29 ans) comparable à celle du DFO (n = 40, durée médiane de traitement de 2,75 ans) (Aydinok 2012)

Interférences médicamenteuses

Inducteurs des enzymes UGT (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), midazolam et autres agents métabolisés par le CYP3A4, répaglinide (CYP2C8), théophylline et autres agents métabolisés par CYP1A2 et le busulfan.

Après greffe de CSH

Deux études en particulier ont évalué le DFX en post greffe de CSH pour thalassémie rapportant que ce traitement médicamenteux pourrait constituer une alternative à la pratique des saignées pour traiter la surcharge en fer résiduelle après greffe. Il s'agit d'une étude randomisée (DFX à la dose initiale de 10 mg/kg/j, Cp dispersibles versus saignées) concernant un petit effectif de patients et retrouvant un avantage sur l'amélioration de la CHF pour le groupe DFX à 1 an (Inati 2017) et d'une étude observationnelle de 27 patients traités par DFX débuté entre 6-24 mois après greffe montrant une amélioration significative de la CHF à 1 an (Yesilipek 2018).

La prise de DFX pendant **la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.**

Comprimés pelliculés : ils ont totalement remplacé les comprimés dispersibles en 2018. Du fait d'une meilleure bio-disponibilité les doses sont réduites d'1/3 (cf tableau 2). Cette différence dans les doses administrées doit être prise en compte dans l'interprétation des études publiées. Ils peuvent être pris à jeun ou lors d'un repas léger. Une étude randomisée de phase II (ECLIPSE, Taher 2017) a évalué la sécurité du DFX cp pelliculés versus DFX cp dispersibles à 24 semaines, les cp pelliculés étant administrés à doses réduites de 30% par rapport aux cp dispersibles pour un effet chélateur identique. 173 patients (140 TM) ont été inclus, 12% étant des enfants de 10 ans et plus. Les doses étaient ajustées selon les ferritinémies mensuelles (dose maximale de 28 mg/kg/j, dose moyenne de 20.8 mg/kg/j). La proportion de patients présentant au moins un effet indésirable était identique dans les 2 groupes. Une étude interventionnelle multicentrique post-AMM est en cours afin d'évaluer la sécurité du DFX cp pelliculé chez les enfants âgés de ≥ 2 à < 6 ans. Les résultats finaux ne sont pas publiés, les inclusions achevées et à l'analyse intermédiaire il n'était pas noté de toxicité particulière dans cette population. Les patients recevant les cp pelliculés ont rapporté

une meilleure adhérence et satisfaction en comparaison de ceux recevant les cp dispersibles.

2- TNDT/TI

L'AMM du DFX a été étendue en 2012 aux patients thalassémiques non dépendants des TF présentant une surcharge en fer (CHF ≥ 5 mg/g de foie sec ou ferritinémie > 800 ng/ml) à partir de l'âge de 10 ans. Les doses sont adaptées entre 7 et 14 mg/kg/j et le traitement doit être arrêté lorsque la ferritinémie < 300 ng/ml ou la CHF < 3 mg fer/g de poids sec.

Dans une étude prospective, randomisée de phase II l'efficacité et la tolérance du DFX (étude THALASSA, Taher 2012, Cp dispersibles) ont été évaluées à 1 an avec une phase d'extension de 1 an (Taher 2013) chez 166 patients (HbH, E/THAL, bêta-TI) ≥ 10 ans atteint de thalassémie non dépendante des transfusions présentant une surcharge en fer. Les patients étaient randomisés pour un traitement par DFX (à 5 ou 10 mg/kg/j) ou placebo pendant 1 an. A M6 les doses étaient adaptées (doublées si CHF > 7 mg/g, arrêtées si CHF < 3). Le traitement par DFX a significativement réduit les CHF évaluées par IRM et les ferritinémies à 1 an dans les 2 groupes de traitement par DFX en comparaison au groupe placebo avec une plus grande réduction pour le groupe à 10 mg/kg/j. Les CHF ont continué à baisser sous DFX pendant la 2^e année. Les doses de DFX ont été augmentées jusqu'en moyenne 13 mg/kg/j.

Une étude multicentrique (THETIS, Taher 2016) de phase 4 a analysé l'efficacité et la sécurité du traitement par DFX avec ajustement des doses sur la CHF à M1 et M6 chez 134 patients TNDT d'au moins 10 ans présentant une surcharge en fer. Les doses DFX étaient ajustées sur les CHF (possible jusqu'à 30 mg/kg/j). 92% d'ajustement dont 17% d'arrêt et 28,8% de réduction ont été observés. La dose moyenne à 1 an de l'étude était de 14,7 mg/kg/j, la CHF moyenne s'était abaissée de 15,13 à 8,46 mg et les ferritinémies de 1000 à 669 ng/ml.

Concernant la tolérance du DFX chez les patients TNDT, l'étude Thalassa a retrouvé que près d'1/3 des patients présentait au moins un événement indésirable attribué au DFX : nausées et diarrhée (7,2% chaque) et rash cutané (6,0%). Il n'était pas observé de modification progressive de la créatininémie ou des ALAT. 5,5% de cas d'augmentation de la créatininémie étaient notés dans le groupe recevant 10 mg/kg/j. Dans l'étude THETIS (dose moyenne de près de 15 mg/kg/j) à 1 an, le profil de tolérance (créatinine, ALAT) était similaire à celui observé dans l'étude Thalassa. 3 patients tous avec une anomalie auditive initiale ont présenté un trouble auditif cliniquement significatif. 23 patients (17,2%) ont présenté une neutropénie $< 1,5$ G/L et and 9 (6,7%) une thrombopénie < 100 G/L.

La TIF (Taher 2013) recommande de débiter le DFX à une dose initiale de 10 mg/kg/j chez les patients TNDT ≥ 10 ans si leur CHF est ≥ 5 mg/g ou si leur taux de ferritinémie est ≥ 800 μ g/L. La CHF sera surveillée à M6 puis tous les 6-12 mois afin d'adapter les doses de DFX et les ferritinémies tous les 3 mois. Si la baisse des CHF reste $< 15\%$ et > 7 mg les doses de DFX seront augmentées. Si la ferritinémie devient < 300 ng/ml et/ou la CHF < 3 mg/g le traitement par DFX est stoppé.

Tableau 1. Présentation des 3 chélateurs du fer

	Déféroxamine (DFO) 20-60 mg/kg/j 5-7 j/semaine Desféral®	Défériprone (DFP) 50-100 mg/kg/j Ferriprox®	Déférasirox (DFX), cp pelliculé 7-28 mg/kg/j Exjade®
Voie	SC, IV, IM	PO - 3 prises/jour*	PO – 1 prise/jour
½ vie	20 minutes	3 heures	8-16 heures
Excrétion	Urines + Selles	Urines	Selles
Action sur les ferritinemies	+++	++	+++
Action sur la CHF	+++	++	+++
Action sur le fer cardiaque Action sur la fonction cardiaque	++	+++ +	++
Toxicité	Locale (voie ss-cut) Neurosensorielle Croissance Infections à Yersinia E	Neutropénie, agranulocytose Articulaire Digestive Hépatique	Rénale Cutanée Digestive Hépatique
AMM dans le cadre de la TM (TDT)	Surcharge martiale post-TF	Surcharge martiale post-TF des patients âgés de + de 6 ans si DFO ou DFX contre indiqué ou inadéquat En association avec le DFO en cas de surcharge, cardiaque en particulier, menaçant le pronostic vital	Surcharge martiale post-TF des patients TM âgés de + de 6 ans, pour les TM de 2-5 ans ou peu transfusés (<7 ml/kg/mois de CGR) si DFO contre indiqué ou inadéquat
AMM dans le cadre de la TI (TNDT)			Surcharge martiale des patients TI âgés de 10 ans et plus si DFO CI ou inadéquat

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

Tableau 2. Correspondance DFX cp pelliculés/cp dispersibles

	Cp pelliculés (90-180 et 360 mg)	Cp dispersibles (125, 250 et 500 mg)
Dose initiale standard TDT	14 mg/kg/j	20 mg/kg/j
Dose forte TDT	21 mg/kg/j	30 mg/kg/j
Dose faible TDT	7 mg/kg/j	10 mg/kg/j
Dose maximale TDT	28 mg/kg/j	40 mg/kg/j
Paliers d'ajustement tous les 3-6 mois selon les valeurs de ferritinémies	3,5-7 mg/kg/j	5-10 mg/kg/j
Dose initiale standard TNDT	7 mg/kg/j	10 mg/kg/j
Dose maximale TDT	14 mg/kg/j	20 mg/kg/j

Tableau 3. DFX monothérapie, études randomisées DFX versus DFO, thalassémies majeures

Publication	Etude	Dose mg/kg/j	Nb et population pédiatrique	SF baseline CHF baseline	Critère de jugement	Efficacité
Cappellini 2006 Blood	Phase 3 multicentrique internationale	Doses DFX (5 à 30) et de DFO (20 à > 50) selon CHF initiale	TM > 2ans DFO (n = 290) versus DFX (n = 296) (50% < 16 ans)	SF médiane = 2143 ng/ml CHF moyenne = 13,7 mg	CHF à 1 an	Non infériorité du DFX/DFO si doses de 20 ou 30 mg/kg/j (pour ferritinémies également)
Piga 2006 Haematologica	Phase 2 multicentrique Italie	3 bras DFO 40, DFX à 10 ou 20	71 TM adultes 24 pts DFX 10 24 pts DFX 20 23 pts DFO	2000-8000 CHF par SQUID entre 5 et 15 mg	CHF à 48 semaines Ajustement doses/ CHF pendant l'étude	Efficacité similaire sur CHF/SQUID pour DFO et DFX 20 mg/kg/j
Pennell 2014 Blood	Etude Cordelia phase 2 multicentrique internationale	DFX 36.7 DFO 41 mg/J calcul sur 7 jours	197 TM âge (98 DFX, 99 DFO) ≥ 10 ans	T2* cardiaque de 6 à < 20 ms et FEVG ≥ 56% Moyenne CHF = 30 mg	T2* cœur à 1 an	Non infériorité du DFX/DFO amélioration 12% (DFX) versus 7% (DFO) FEVG stable dans les 2 groupes
Molavi 2013	Monocentrique Iran	DFX 20 DFO 40-50 6 j/7	138 enfants thalassémiques (122 TM)	SF > 1000 ng/ml	Ferritinémie	Evolution à M8 similaire dans les 2 groupes
Hassan 2016	Monocentrique Egypte	DFX 20-40 DFO 20-50 5 j/7	60 enfants TM	SF > 1500 ng/ml	Ferritinémie	Evolution à M12 similaire dans les 2 groupes
Elalfy 2016	Monocentrique Egypte Seuls les 90 patients recevant de la vit C sont analysés	DFX 25 DFP 75 DFO 40 5 j/7	180 enfants TM 1 ^{re} randomisation : DFX vs DFP vs DFO 2 ^e randomisation vitamine C	SF = 1710 ng/ml CHF 9,57 mg/g T2* 14,63 ms	Ferritinémie CHF T2* cœur	Amélioration des CHF (groupes DFX et DFO) et du T2* cardiaque (DFO et DFP). Pas de différence entre les 3 groupes sauf pour SF : baisse significativement > dans groupe DFO

M : mois, SF : ferritinémie

3- BITHÉRAPIE

DFX + DFO

Il existe assez peu de données dans la littérature concernant l'association DFX et DFO dans les TDT en particulier chez l'enfant < 10 ans. L'association permet dans la majorité des cas une action chélatrice additive des 2 médicaments. Seules 2 études randomisées ont été publiées, l'une en 2014 souffrant d'insuffisance méthodologique et qui n'a pas retrouvé de différence entre les 2 groupes (DFO seul versus DFX et DFO) sur l'abaissement des ferritinémies et la seconde monocentrique (DFX versus DFX et DFO) ayant retrouvé à 1 an un effet supérieur de la bithérapie sur l'évolution des ferritinémies et du T2* cardiaque mais non sur la baisse des CHF. Les quelques autres études se sont adressées à des patients présentant une surcharge en fer sévère. En particulier l'étude Hyperion a inclus 60 patients présentant un T2* cardiaque entre 5 et <10 ms : elle a retrouvé une amélioration du T2* au cours des 2 années de traitement sans survenue d'événement cardiaque et permettant pour ceux dont le T2* dépassait 10 ms de reprendre une monothérapie par DFX. Il n'a pas été rapporté de toxicité particulière.

Tableau 4. Etudes associant DFX et DFO [tableau en 2 parties en raison du grand nombre de colonnes]

Auteur Année	Type de l'étude	Population Nb patients	Motifs inclusion	Durée essai	Posologie mg/kg/j
Lal 2013	étude prospective phase 2 monocentrique, USA Oakland	22 patients TDT Adultes enfants > 8 ans	Surcharge persistante sous monothérapie + dysfonction endocrine ou surcharge cœur	12 mois pour 18 patients/22	DFX = 20-30 mg + DFO = 35-50 mg SC ou IV 3-7 j/semaine selon surcharge
Molavi 2014	randomisée DFO versus DFX + DFO monocentrique, Iran	94 patients TDT de 2 à 15 ans	SF > 2000 malgré monothérapie	12 mois	DFO = 50 mg kg/j 3 j/semaine vs DFX = 20-40 mg + DFO = 50 mg kg/j 3 j/semaine
Cassinerio 2014	étude ouverte monocentrique Italie	10 patients TDT adultes	Inefficacité d'une monothérapie	7/10 ont été traités 12 mois	DFX = 20 mg + DFO = 32 mg, 3 à 4 j/sem. Doses de DFX montées jusqu'à 27 en cours d'étude.
Arandi 2015	étude ouverte "quasi expérimentale", Iran	32 enfants + adultes TDT, 7 à 33 ans m = 20,69 ± 6,11	Ferritine > 2000 malgré un an de monothérapie adéquate	12 mois	DFX = 30 mg/kg/j + DFO = 40-50 mg/kg 2 j/semaine
Aydinok 2015	Etude HYPERION ouverte, prospective, de phase 2, multicentrique, Internationale	60 adultes et enfants > 10 ans (59 TDT)	Surcharge cardiaque sévère (T2* cœur de 5 à < 10 ms) avec FEVG conservée (≥ 56%). 2/3 des patients ont CHF > 30 mg/g	24 mois, 39 patients à M12 et 34 à M24. 15 switch DFX monothérapie car T2*cœur > 10ms, 6 PDV, 6 sorties volontaires, 1 DC, 5 patients sortis en cours d'étude pour T2* < 5 ms	DFX = 30 mg/kg/j + DFO = 36 mg/kg/j sur schéma 5 j/sem. Passage en monothérapie par DFX quand T2* devient > 10 ms
Eghbali 2019	Etude randomisée DFX versus DFX + DFO monocentrique, Iran	57 pts randomisés TDT adultes et enfants > 10 ans	Patients TDT peu surchargés	55 pts (âge >10 ans) ont complété le traitement à 1 an	DFX = 30 mg/kg/j DFO 50 mg/kg/j 5j/7

Auteur Année	Ferritine initiale ng/ml	Ferritine finale ng/ml	CHF ms ou mg/g initiale	CHF ms ou mg/g finale	T2*Cœur ms initial	T2*Cœur ms final	Effets secondaires
Lal 2013	2465 (1110 à 10700)	1863 (421 à 5800) p = 0,002	m = 17,4 mg/g (3,9-38,2)	m = 12 mg/g (0,96-26,7) p < 0,001	6 patients < 20 ms : 3,6 à 19,5	6 améliorations de + 2,7 ms (1,5 à 11,7) p = 0,031	4 stops < 6 mois, 1DC à 2 mois (splénectomie + diabète), pas d'effet secondaire notable (créatinine, transa, protéinurie, ORL, audition).
Molavi 2014	Groupe DFO = 4094 ± 4552 Groupe DFO + DFX = 4004 ± 1717	Groupe DFO = 3441 ± 1910 Groupe DFO+DFX = 3529 ± 1540. Pas de différence significative entre les	ND	ND	ND	ND	Tolérance biologique (bilan hépatique et neutrophiles similaire). Pas de données cliniques de tolérance. Pas d'information sur d'éventuels PDV ou arrêts de traitement. Fréquents

Auteur Année	Ferritine initiale ng/ml	Ferritine finale ng/ml	CHF ms ou mg/g initiale	CHF ms ou mg/g finale	T2* Cœur ms initial	T2* Cœur ms final	Effets secondaires
		2 groupes					problèmes d'observance signalés.
Cassine-rio 2014	m = 2254 (644-17681)	m = 1346 (193-5565)	m = 11,4 mg/g de poids sec (3,49 -24,39)	m = 6,54 mg/g de poids sec (2,29-19,89)	m = 19,85 ± 12,06 ms	m = 26,34 ms ± 15,85 FEVG stable	Pas d'altération fonction hépatique ou rénale, pas d'effet secondaire œil, audition.
Arandi 2015	4031 ± 1955	2416 ± 1653 (p < 0,001)	ND	ND	ND écho cœur	Amélioration de l'écho cœur	1 rash important Pas de modification urée, créatinine, enzymes hépatiques.
Aydinok 2015	médiane = 5551 (1163-11317)	médiane = 2491 (108-11508) à 24 mois pour n = 34	m = 33,4 ± 14,5 mg/g de poids sec	m = 12,8 ± 11,7 mg/g de poids sec à 24 mois pour n = 35	m = 7,2 ms (n = 60)	m = 7,7 ms à 12 mois (n = 52) 9,5 ms à 24 mois (n = 36) FEVG stable. Absence d'événement cardiaque pendant l'étude.	1 DC non cardiaque, 5 arrêts pour EI. Protéinurie = 6 Augmentation transaminases = 2 Augment. créat = 5, Thrombopénie = 1, Tr. auditifs = 5. 6 PDV, 6 sorties volontaires, 5 pts sortis en cours d'étude pour T2* < 5 ms.
Eghbali 2019	DFX = 1390 ± 816, DFX+DFO = 1446 ± 987	Réduction : -737 ± 459 µg/ml vs -1085 ± 919 µg/ml, P < 0,01	DFX T2* foie = 7,0 ± 5,6 DFX+DFO = 9,8 ± 8,8	DFX T2* foie = 7,0 ± 5,3 ms DFX+DFO = 10,2 ± 8,2 ms pas d'effet significatif sur le T2* hépatique	DFX = 23,3 ± 7,4 DFX+DFO = 23.1 ± 7,5	DFX = 22,1 ± 6,9 ms (NS), DFX+DFO = 27,1 ± 7,0 ms (p < 0,05). Diff à M12 entre les 2 groupes (p = 0,01)	Pas de DC, pas d'arrêt de traitement pour EI. Tolérance rénale identique. Davantage d'augmentation des transaminases dans le groupe bithérapie.

DC : décès, m : moyenne, ND : non disponible, PDV : perdu de vue

DFX + DFP

Plusieurs études le plus souvent observationnelles ont rapporté l'efficacité d'un traitement associant les 2 chélateurs actifs par voie orale chez des patients TDT adultes et enfants. Elles concernaient le plus souvent des patients en échec de monothérapie avec une surcharge importante et documentaient une baisse significative des ferritinémies, de la CHF et du T2* cardiaque. Une seule étude randomisée a été publiée comparant DFP + DFX versus DFP + DFO chez 96 enfants. Elle retrouvait une plus grande efficacité et rapidité de l'association DFX et DFP sur l'amélioration du T2* cardiaque. Les effets secondaires sont fréquents (gastro-intestinaux, articulaires, anomalies du BH) mais rarement sévères.

Tableau 5. Etudes associant DFP+DFX [tableau en 2 parties en raison du grand nombre de colonnes]

Auteur Année	Type d'étude	Population Nb patients	Motifs/critères d'inclusion	Durée essai	Posologie mg/kg/j
Farmaki 2011	Etude prospective observationnelle Grèce	16 adultes TDT 20-45 ans	Intolérance/ non compliance DFO ou nécessité de renforcer la chélation	12 à 24 mois	DFX = 20-25 + DFP = 75-100
Elalfy 2015	Prospective en ouvert randomisée Egypte et Oman (2 centres)	96 enfants TDT de 10 à 18 ans	Surcharge sévère malgré dose max d'un seul chélateur oral : ferritine > 2500 et CHF > 7 mg/g et T2* < 20 ms (mais > 6 ms) malgré DFP ou DFX seul à dose max un an	12 mois	Groupe A = 48 DFP = 75 + DFO = 40 6 j/7 Groupe B = 48 DFP = 75 + DFX = 30 7j/7 DFP en 2 doses/j, Dose moyenne de DFX reçue = 23 mg/kg/j
Totadri 2015	Prospective, observationnelle unicentrique, Inde	36 enfants TDT (4-29 ans)	Surcharge ferritine > 2000	12 mois	DFP = 75 à 100 mg/kg/j + DFX = 30 à 40 mg /kg/j
Gomber 2016	Prospective, comparative, unicentrique, Inde	49 enfants TDT m = 11,6 ans 4 splénectomies 4 hépatites C	Ferritine > 1500 sous DFP ou DFX seul	12 mois	G1 (n = 17) DFP = 75 mg/kg/j G2 (n = 17) DFX = 30 mg/kg/j G3 (n = 15) DFP = 75 mg/kg/j + DFX = 30 mg/kg/j 6 patients tirés au sort dans chaque groupe monothérapie
Karami 2017	Rétrospective, observationnelle, unicentrique, Iran	6 adultes TDT 17-31 ans	Ferritine élevée malgré dose max de DFO ou DFX seuls	3 à 15 mois	DFP = 53,9 +/- 22,2 + DFX = 29,3 +/- 6,8
Parakh 2017	Observationnelle, unicentrique, Inde	33 enfants TDT 7,5 à 17,5 ans m = 12,6 ans	Ferritine > 2500 malgré > 5 ans d'une monothérapie par DFP (n = 20) ou DFX (n = 13) 16 patients ferritine entre 5000 et 10000	à 1 an (n = 28) et à 2 ans (n = 12)	DFP = 75 à 100 en 3 doses/j + DFX = 20-40 en 1 prise/j 2 ^e médicament introduit à la dose la plus faible
Pinto 2018	Observationnelle unicentrique, Italie	8 adultes TDT âge m = 28 ans	Patients intolérants aux monothérapies (arthralgies, neutropénie, protéinurie, tr GI)	12-104 mois m = 52 mois	DFP = 75 mg en 3 prises en alternance 1j/2 avec DFX = 25 mg
Hammond 2019	Etude pilote ouverte bicentrique, USA	9 adultes TDT m = 27,4 ans traités	Surcharge sévère : T2* cardiaque = de 6 à < 20 ms ou CHF à 10 mg/g ou +. Pb d'observance déjà présents à l'inclusion	12 mois pour 6 pts	DFP = 75 mg/kg/j (augm en cours d'étude possible jusqu'à 100 mg/kg/j), DFX= 30 mg/kg/j (augm en cours d'étude possible jusqu'à 40 mg/kg/j)
Vitrano 2019	Etude prospective multicentrique italienne prévue sur 5 ans	21 TDT 12-54 ans	Ferritinémie > 1000	Durée moyenne de 2,7 ans Etude arrêtée pb de recrutement	DFP = 75mg en 3 prises 4 j/7 consécutifs et DFX = 30 mg 3j/7 (traitement séquentiel)

Auteur Année	Ferritine initiale ng/ml	Ferritine finale	CHF initiale	CHF finale	T2* ms Cœur initial	T2* ms Cœur final	Effets secondaires
Farmaki 2011	581+/- 346	103 +/- 60 p = 0,0001	18,6 +/- 8,9 ms 1,6 +/- 1,1 mg/g	30,5 +/- 5,2 ms p = 0,0012 1 +/- 0,2 mg/g p = 0,0019	34,1 +/- 5,8 ms	36,9 +/- 5,6 ms p = 0,0381	Mineurs : 3/15 GI 1 stop pour rash cutané précoce 2/15 : augmentation des transa X 2. Réversion dysfonction cardiaque 2/4, amélioration FEVG et intolérance sucre 2/8
Elalfy 2015	Groupe A m = 4379 Groupe B m = 4289	GA m = 3625 (p = 0,001) GB m = 3219 (p = 0,001) pas de différence significative entre les 2 groupes	GA m = 12,69 mg/g GB m = 12,5 mg/g	GA m = 10,9 mg/g (p = 0,001) GB m = 10,1 mg/g (p = 0,001) pas de différence significative entre les 2 groupes	GA m = 16,32 ms GB m = 16,59 ms	GA m = 17,8 ms (p = 0,002) GB m = 19,75 ms (p = 0,001) GB augmentation significative et plus rapide /GA p = 0,001. FEVG stables	GA = 26/45 GB = 28/48 effets secondaires (arthralgies, GI, neutropénie) peu importants (pas d'arrêt de TTT) Amélioration significative de la QOL dans les 2 groupes, similaire. Compliance et satisfaction > dans groupe DFP+DFX
Totadri 2015	6768+/- 4145 19% > 10000	Réduction moyenne de - 3275+/- 618, p<0.001	ND	ND	ND	ND	4 arrêts bithérapie (GI, rash, articulaires) créatininémie élevée = 9, GI = 8, Arthralgies = 8, transaminases > 5N = 4, rash = 1 protéinurie = 1
Gomber 2016	G1 m = 3140 G2 m = 3859 G3 m = 3696	G1 m = 2910 G2 m = 3417 G3 m = 2572 DFX+DFP > DFP p = 0,035 DFX+DFP > DFX p = 0,040	N = 5 m = 5,4 ms N = 5 m = 5,1 ms N = 5 m = 5,3 ms	m = 5,6 ms m = 5,4 ms m = 5,5 ms Pas d'augmentation significative dans aucun des 3 groupes	N = 5 m = 33,3 N = 5 m = 32 N = 5 m = 29,5	32,3 ms 31,7 31,2 Pas de modification significative en fin de traitement dans aucun des 3 groupes	DFX = 2 douleurs abdominales 1 arthropathie dans groupe bithérapie. Pas de d'El hémato ou rénal.
Karami 2017	2800 +/- 1900	3400 +/- 1600, NS augmentation sous traitement chez 5/6 patients	2,12 ms +/- 0,98	3,03 ms +/- 1,51 Augmentation significative p < 0,01	16,7 ms +/- 15,35	17,38 ms +/- 5,74 Pas d'augmentation significative	1 neutropénie 1 diarrhée
Parakh 2017	n = 28 m = 4761 +/-1443 n = 12 m = 6025 +/- 1107	à 12 mois m = 3010 +/- 1079 à 24 mois m = 3228 +/- 497	ND	ND	ND	ND	2 douleurs abdominales, 4 arthralgies → stop DFP ALAT > 5N = 6% créat augmentée de 33%/baseline =

Auteur Année	Ferritine initiale ng/ml	Ferritine finale	CHF initiale	CHF finale	T2* ms Cœur initial	T2* ms Cœur final	Effets secondaires
		Dans les 2 cas baisse très significative					84%, 2 thrombopénies transitoires
Pinto 2018	m = 1632	m = 1045 p = 0,2 ns	m = 5,8 ms	m = 12,8 ms p = 0,19 ns	m = 27 ms	m = 37 ms p = 0,21 ns mais normalisation T2* cardiaque pour les 3 pts initialement surchargés	Pas d'EIG, pas de récurrence des toxicités pré-traitement
Hammond 2019	m = 5745	m = 4492	m = 28,5 mg/g	Améliorée pour 2/6	m = 13,3 ms	Améliorée pour 3/6	3 arrêts (due aux effets secondaires dans 2 cas et à une mauvaise observance dans 1 cas). EI fréquents en particulier 4 arthralgies 5 effets gastro-intestinaux Difficultés de compliance
Vitrano 2019	m = 1418	m = 1554 (1 an, n = 17), m = 1598 (2 ans, n = 10). NS	m = 5,4 ms	m = 5,5 (5 pts)	m = 31,3	m = 35,4 (5 pts)	Pas d'EIG

EIG : effet indésirable grave, G : groupe, GI : gastro-intestinal, m = moyenne, NS : non significatif, QOL : qualité de vie

Références bibliographiques

Arandi N, Haghpanah S, Safaei S et al. Combination therapy – deferasirox and deferoxamine – in thalassemia major patients in emerging countries with limited resources. *Transfusion Medicine* 2015, 25, 8–12.

Aydinok, Y., A. Kattamis, M.D. Cappellini, et al. 2015. Effects of deferasirox–deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood* 125: 3868–3877.

Ballas SK, Zeidan AM, Duong VH, DeVeaux M, Heeney MM. The effect of iron chelation therapy on overall survival in sickle cell disease and β -thalassemia: A systematic review. *Am J Hematol.* 2018;93(7):943-952.

Bollig C, Schell LK, Rücker G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD007476.

Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. *Clin Ther.* 2007;29(5):909-17.

Cappellini MD, Bejaoui M, Aghaoglu L, et al (2011) Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients treated with thalassemia major : efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood.* 118 (4): 884-893.

Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al (2006) A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta thalassemia *Blood.* 107(9): 3455-3462.

- Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al (2010) Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias *Haematologica* 95(4): 557-566.
- Casale M, Filosa A, Ragozzino A et al. Long-term improvement in cardiac magnetic resonance in thalassemia major patients treated with deferasirox extends to patients with abnormal baseline cardiac function. *Am J Hematol.* 2019;94: 312–318.
- Cassinero, E., N. Orofino, A. Roghi, et al. 2014. Combination of deferasirox and deferoxamine in clinical practice: an alternative scheme of chelation in thalassemia major. *Blood Cells Mol Dis.* 53: 164–167.
- Cohen AR, Glimm E, Porter JB et al. Effect of transfusional iron intake on response to chelation in β -thalassemia major. *Blood* 2008. 111(2): 583-587.
- Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, et al. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion.* 2007;47(10):1919-29.
- Deugnier Y, Turlin B, Ropert M, et al (2011) Improvement in liver pathology of patients with beta-thalassemia treated with deferasirox for at least 3 years. *Gastroenterology.* 141(4): 1201- 1211.
- Eghbali A, Shokri P, Afzal RR, et al. A 1-year randomized trial of deferasirox alone versus deferasirox and deferoxamine combination for the treatment of iron overload in thalassemia major. *Transfusion and Apheresis Science* 58 (2019) 429-433.
- Elalfy MS, Saber MM, Adly AA, et al. Role of vitamin C as an adjuvant therapy to different iron chelators in young beta-thalassemia major patients: efficacy and safety in relation to tissue iron overload. *European Journal of Haematology* 2016;96(3):318-26.
- Elalfy, M.S., A.M. Adly, Y. Wali, et al. 2015. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassemia major patients. *Eur J. Haematol.* 95: 411–420.
- Farmaki, K., I. Tzoumari, C. Pappa. 2011. Oral chelators in transfusion-dependent thalassemia major patients may prevent or reverse iron overload complications. *Blood Cells Mol. Dis.* 47: 33–40.
- Gomber S, Jain P, Sharma S, Narang M. Comparative Efficacy and Safety of Oral Iron Chelators and their Novel Combination in Children with Thalassemia. *Indian Pediatrics* 2016;53(3):207-10.
- Hammond J, Thompson AA, Fogel MA, Hammond K, Kokroko J, Kwiatkowski JL. Combination oral chelation in adult patients with transfusion-dependent thalassemia and high iron burden. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(1):e47-e50.
- Hassan MAM, Tolba OA. Iron chelation monotherapy in transfusion-dependent beta-thalassemia major patients: a comparative study of deferasirox and deferoxamine. *Electronic Physician.* May 2016, Volume: 8, Issue: 5, Pages: 2425-2431.
- Inati A, kahale M, Sbeiti N, Cappellini MD, Taher AT, kousa S, Nasr T, Musalem KM, Abbas HA, Porter J. One-year results from a prospective randomized trial comparing phlebotomy with deferasirox for the treatment of iron overload in pediatric patients with thalassemia major following curative stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: 188-196.
- Karami H, Kosaryan M, Amree Ah et al. Combination iron chelation therapy with deferiprone and deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion dependent β -thalassemia major. *Clinics and Practice* 2017;7 (912): 11-14.
- Lal, A., J. Porter, N. Sweeters, et al. 2013. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 50: 99–104.
- Casale M, Forni GL, Cassinero E, et al. Risk factors for endocrine complications in transfusion-dependent thalassemia patients on chelation therapy with deferasirox: a risk assessment study from a multicentre nation-wide cohort. *Haematologica.* 2021 Jan 7. doi:

10.3324/haematol.2020.272419. Epub ahead of print.

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. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e469-e478.

Molavi M.A., Esteghamati M., Zare SH., Nazemi A.M., et al. Comparison of Therapeutic Response and Complications of Oral Osveral and Injection Desferal Chelating Agent in Patient with Thalassemia Major. *Asian J. Med. Pharm. Res.* 3(3): 88-92, 2013.

Molavi MA, Poor ST, Malesksabet M. Combined Desferrioxamine (Desferal) and Deferasirox in children. *Advances in Biological Research* 2014;8(4):171-5.

Origa R, Piga A, Tartaglione I, et al. Renal safety under long-course deferasirox therapy in iron overloaded transfusion-dependent β -thalassemia and other anemias. *Am J Hematol.* 2018 Jul;93(7):E172-E175.

Parakh N, Chandra J, Sharma S et al. Efficacy and Safety of Combined Oral Chelation With Deferiprone and Deferasirox in Children With β -Thalassemia Major: An Experience From North India. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39: 209–213.

Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al (2010) Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood.*115(12): 2364-2371.

Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al (2011) Continued improvement in myocardial T2* over 2 years of deferasirox therapy in beta-thalassemia major patients with cardiac iron overload. *Haematologica.* 96 (1): 48-54.

Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al (2012) Deferasirox for up to 3 years lead to continued improvement of myocardial T2* in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica.* 97 (6): 842-848).

Pennell DJ, Porter JB, Piga A, et al (2014) 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in β -thalassemia major (CORDELIA). *Blood;* 123(10):1447-1454.

Pepe A, Meloni A, Capra M, et al. Deferasirox, deferiprone and desferrioxamine treatment in thalassemia major patients: cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. *Haematologica* 2011;95(1):41-47.

Pepe A, Meloni A, Pistoia L, et al. MRI multicentre prospective survey in thalassaemia major patients treated with deferasirox versus deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol.* 2018;183(5):783-795.

Piga A, Galanello R, Forni G-L, et al (2006) Randomized Phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload *Haematologica.* 91(7): 873-880.

Pinto VM, Balocco M, Quintino S, et al. Daily alternating deferasirox and deferiprone therapy successfully controls iron accumulation in untreatable transfusion-dependent thalassemia patients. *Am J Hematol.* 2018;93(10):E338-E340.

Sanjeeva G. N, Nijaguna N, Mahantesh Matti, Pooja Gujjal Chebbi. Efficacy and Safety of Deferasirox when Compared to Deferiprone as oral iron Chelating Agent: A Randomized Control Trial. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2015; Vol. 4, Issue 24, March 23; Page: 4178-4185.

Taher A, Cappellini MD, Aydinok Y, et al (2016) Optimizing iron chelation therapy with deferasirox for non-transfusion-dependent thalassemia patients: 1-year results from the THETIS study. *Blood Cells, Molecules and Diseases.* 57:23-29.

Taher A, Elalfy MS, Al zir K, et al (2011) Importance of optimal dosing ≥ 30 mg/kg/d during deferasirox treatment: 2.7 year follow-up from the ESCALATOR study in patients with β -thalassemia. *Eur J Haematol.* 87(4): 355-365.

Taher A, Origa R, Perrotta, S, et al (2017) New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am J Hematol.* 92:420-428.

Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini M-D, Viprakasit V. Guidelines for the management of non-transfusion dependent thalassaemia (NTDT): Thalassaemia International Federation, Nicosia, Cyprus; 2013.

Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al (2012) Deferasirox reduces iron overload significantly in non transfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood.* 120(5): 970-977.

Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al (2013) Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol.* Nov; 92(11): 1485-1493.

Totadri, S., D. Bansal, P. Bhatia, et al. 2015. The deferiprone and deferasirox combination is efficacious in iron overloaded patients with β -thalassemia major: a prospective, single center, open-label study. *Pediatr. Blood Cancer* 62: 1592–1596.

Trachtenberg FL, Gerstenberger E, Xu Y, Mednick L, et al. Relationship among chelator adherence, change in chelators, and quality of life in thalassemia. *Qual Life Res.* 2014; 23(8):2277-88.

Vichinsky E, El-Beshlawy A, Al Zoebie A, et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox in young pediatric patients with transfusional hemosiderosis: Results from a 5-year observational study (ENTRUST). *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Sep;64(9).

Vitrano A, Sacco M, Rosso R et al. Long-term sequential deferiprone and deferasirox therapy in transfusion- dependent thalassaemia patients: a prospective clinical trial. *Br J Haematol.* 2019; 7: 181-197.

Wood JC, Kang BP, Giardina P et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major : impact of total body iron store. 2010 ; 116 (4) : 537-43.

Yesilipek MA, Karasu G, Kaya Z, Kuskonmaz BB, Uygun V, Dag I, Ozudogru, ertem M. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deferasirox after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with β -Thalassemia Major. *Biol Blood Marrow Transplant* 24 (2018) 608–632.

3 Argumentaire Hydroxycarbamide, érythropoïétine, luspatercept et autres

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr L. Joseph

Mots-clés :

Thalassemia AND (Hydroxyurea OR Hydroxycarbamide) 314 réf pour 2008-2020

Thalassemia AND Erythropoietin 130 réf pour 2008-2020

Thalassemia AND Luspatercept 17 réf pour 2008-2020

Thalassemia AND (Mitapivat OR AG-348) 3 réf pour 2008-2020

L'hydrocarbamide

L'hydroxycarbamide (HC) augmente la production d'hémoglobine fœtale (HbF), ce qui pourrait diminuer la sévérité de la bêta-thalassémie. A ce jour, il n'existe aucune étude prospective randomisée vs placebo permettant d'établir l'efficacité de l'HC chez les patients bêta-thalassémiques. De ce fait les résultats des revues Cochrane 2016 (Foong et al.) pour les TNDT et 2019 (Ansari et al.) pour les TDT sont très limités.

L'efficacité de l'HC pour réduire les besoins transfusionnels dans la thalassémie a été analysée dans plusieurs méta-analyses (Bayanzay et al., Hematology 2015 ; Algiraigri et al., Pediatr Hematol Oncol 2017 pour les TDT, Algiraigri Hematol Oncol Stem Cell Ther 2017 pour les TNDT, Algiraigri Int J Hematol 2017 pour les E/Thal). Cette dernière reprenait 11 études, principalement observationnelles sur 859 personnes atteintes de bêta-thalassémie TD, et retrouvait un arrêt des transfusions chez 26 % des patients ainsi qu'une réduction du recours transfusionnel chez 60 % d'entre eux. L'efficacité de l'HC était plus importante chez les patients ayant un âge d'initiation du programme transfusionnel plus élevé soit les génotypes non β^0/β^0 . La tolérance du traitement était bonne mais l'hétérogénéité des patients inclus, l'absence de suivi au long cours et de bras témoin constituent des biais majeurs et limitent la portée de ces résultats. On note également des seuils transfusionnels très bas chez ces patients TDT. Du même auteur, une méta-analyse regroupant 789 patients TNDT retrouvait l'acquisition d'une indépendance transfusionnelle pour 42% des formes les plus sévères et un gain de plus d'1 g/dl d'Hb pour 64% des formes modérées.

Le pourcentage basal en HbF, le génotype $\beta E/\beta 0$ en particulier si les patients ont un ou plusieurs polymorphisme XMN1 et/ou une ou plusieurs délétions alpha semblent prédictifs d'une bonne réponse à l'HC (Biswas et al., Acta Haematol 2019).

Le polymorphisme Xmn1 et la mutation IVSII-1 à l'état homozygote ou hétérozygote prédiraient une bonne réponse à l'hydroxycarbamide mais les résultats sont parfois contradictoires selon les études avec la limite d'effectifs réduits étudiés (Ehsani et al., Pediatrics Hematology and Oncology 2009 ; Yavarian et al., Haematologica 2004 ; Alebouyeh et al., Ann Hematol 2004).

En complément de son effet possible sur le niveau d'hémoglobine, l'HC introduit plus précocement permettrait de réduire chez les patients TNDT les conséquences de l'érythropoïèse inefficace (hématopoïèse extra-médullaire, surcharge martiale, taille de la rate) (El Beshlawy et al., Ann Hematol 2016; Karimi et al., Hemoglobin 2009 ; Taher et al., Blood 2010).

La prescription de l'HC, seule ou en association, est du domaine du spécialiste et s'effectue hors AMM, de préférence dans le cadre d'études contrôlées. En raison des risques faibles de toxicité de l'HC en dehors de la myélotoxicité, il pourrait être proposé chez les TNDT pour une durée minimale de 12 mois pour juger de l'efficacité sur le taux de l'hémoglobine. Un essai randomisé comparant deux doses d'HC chez 61 patients ayant une thalassémie

intermédiaire (10 vs 20 mg/kg par jour), a révélé des taux d'hémoglobine plus élevés avec la dose plus faible d'HC (Bohara et al., Hemoglobin 2014). En conséquence, les doses utilisées sont plus faibles (10-15mg/kg) que celles validées pour la drépanocytose.

L'érythropoïétine (EPO)

A ce jour, il n'existe pas d'étude randomisée vs placebo ayant montré l'efficacité de l'EPO chez les patients β -thalassémiques (Fucharoen et al., Blood 1996). Dans une étude prospective randomisée chez des patients thalassémiques intermédiaires comparant l'HC (25 mg/kg/j) vs HC + EPO (1000 UI/kg/semaine), une augmentation du taux d'Hb totale et HbF était observée dans les 2 groupes avec une réduction du recours à la transfusion estimée à 85% dans le groupe HC + EPO vs 50% dans le groupe HC seul (Elalfy et al., European Journal of Haematology 2013). Mais les effectifs trop réduits et l'absence de bras contrôle ne permettent pas de valider cette association et son initiation doit être discutée au cas par cas.

L'EPO a également été testée chez quelques patientes thalassémiques mineures anémiques au cours de la grossesse (Breyman et al., J Matern Fetal Med.1999) avec une élévation minimale à modérée de l'hémoglobine entre 0,3 et 1,5 g/dl mais l'absence d'étude prospective et comparative et les effectifs extrêmement réduits ne permettent pas une recommandation pour sa prescription en dehors de cas particulier.

Son utilisation est parfois discutée chez les patients suivis pour une hémoglobinose H en particulier au cours de la grossesse (Maccio et al., BJH 2009).

Luspatercept (ACE-536, Reblozyl®)

Nouvelle thérapeutique avec un mode d'administration sous-cutané, il a été récemment approuvé par l'EMA (Agence européenne du médicament) pour les patients adultes bêta-thalassémiques dépendants des transfusions. Il s'agit d'un agent (anti-activine A) qui diminuerait l'érythropoïèse inefficace en promouvant la différenciation des précurseurs érythroïdes au stade de l'érythropoïèse terminale. L'ensemble de ses mécanismes d'action ne sont pas connus et restent discutés (Guerra et al., Blood 2019 ; Martinez et al., J Cell Mol Med 2020).

L'étude multicentrique de phase 3 BELIEVE (Cappellini et al., NEJM 2020) a confirmé les résultats précliniques (Suragani et al., Blood 2014) et de la première étude ouverte prospective (Piga et al., Blood 2019). Trois-cent-trente-six adultes TDT ont été randomisés pour recevoir le luspatercept ou le placebo (ratio 2:1) pour une durée minimale de 48 semaines (durée médiane de traitement : 64 semaines). La médiane d'âge des patients inclus était de 30 ans et environ 60 % avaient subi une splénectomie. Il a été démontré une réduction du besoin transfusionnel d'au moins 33 % ou de 2 culots globulaires pendant une période consécutive de 12 semaines chez 70 % des patients ayant reçu le luspatercept (vs 30 % dans le groupe placebo). Une indépendance transfusionnelle a pu être observée chez 11 % des patients dans le groupe traité (vs 2 % dans le groupe placebo). L'analyse de sous-groupes a retrouvé une efficacité moindre chez les patients ayant un génotype β^0/β^0 vs non β^0/β^0 .

La ferritinémie seule (pas la concentration en fer hépatique ou le T2* myocardique) était légèrement plus basse dans le groupe luspatercept (diminution de 248 ng/ml, vs augmentation 107 ng/ml dans le groupe placebo) mais des études au long cours vont être nécessaires pour déterminer l'impact du luspatercept direct et indirect via la diminution de l'érythropoïèse inefficace sur la surcharge martiale.

Les effets indésirables communs les plus observés sont les douleurs osseuses et les arthralgies (BELIEVE : 20 % dans le groupe luspatercept vs 8 % dans le groupe placebo), la sensation de malaise/faiblesse, l'hypertension et l'hyperuricémie.

En raison d'une incidence plus élevée d'événements thromboemboliques chez les patients splénectomisés dans le groupe luspatercept dans l'essai BELIEVE, si son utilisation est

décidée une thromboprophylaxie doit être envisagée. Son utilisation n'est actuellement pas indiquée en pédiatrie.

Le luspatercept doit être arrêté s'il n'est pas observé de diminution de recours à la transfusion malgré une dose maximale après 9 semaines de traitement ou si les toxicités sont inacceptables.

Une étude est également en cours pour les patients TNDT (étude BEYOND).

Autres

Le mitapivat (ou AG-348) est un stabilisateur allostérique de la pyruvate kinase (PK) disponible par voie orale qui a été développée initialement pour le déficit en PK et qui a été validée pour cette indication par la *Food and Drug Administration* (Kung et al., Blood 2017). Une étude de phase 2 est en cours chez les patients α et β -thalassémiques non dépendant des transfusions dont la concentration en hémoglobine est ≤ 10 g/dl. Cet essai a recruté 20 patients, les résultats intermédiaires ont été présentés à l'ASH en 2020 (Kuo et al., abstract). Douze sur treize patients évaluable, y compris les 4 patients α -thalassémiques et 8 des 9 patients atteints de β -thalassémie, ont atteint le critère principal défini comme une augmentation $\geq 1,0$ g/dl de la concentration d'Hb (variation moyenne de l'Hb = 1,34 g/dl). Ces résultats prometteurs restent à confirmer et deux études de phases 3 devraient ouvrir courant 2021 (TNDT et TDT).

D'autres molécules sont à l'étude en particulier les mini-hepcidines (Casu et al., Haematologica 2020) dans des protocoles de recherche clinique.

Références bibliographiques

Alebouyeh M, Moussavi F, Haddad-Deylami H, Vossough P. Hydroxyurea in the treatment of major beta-thalassemia and importance of genetic screening. *Ann Hematol.* 2004 Jul;83(7):430-3.

Algiraigri, A.H., Kassam, A. Hydroxyurea for hemoglobin E/ β -thalassemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol* 106, 748–756 (2017).

Algiraigri, A.H., Wright N, Paolucci EO, et al. Hydroxyurea for lifelong transfusion-dependant β -Thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 34 (8): 435-448.

Algiraigri, A.H., Wright N, Paolucci EO, et al. Hydroxyurea for nontransfusion-dependent β -Thalassemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017; 10 (3): 116-125.

Ansari SH, Lassi ZS, Khowaja SM, Adil SO, Shamsi TS. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for transfusion-dependent β -thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 3. Art. No.: CD012064.

Bayanzay K, Khan R. Meta-analysis on effectiveness of hydroxyurea to treat transfusion-dependent beta-thalassemia. *Hematology.* 2015 Sep;20(8):469-476.

Biswas S, Nag A, Ghosh K, et al. Genetic determinants related to pharmacological induction of foetal haemoglobin in transfusion-dependant HbE- β -Thalassaemia. *Acta Haematol.* 2019; 989, 289-299.

Biswas S, Ray R, Roy K, Bandyopadhyay A, Ghosh K, Bhattacharyya M. Alpha Globin Gene Mutation: A Major Determinant of Hydroxyurea Response in Transfusion-Dependent HbE- β -Thalassaemia. *Acta Haematol.* 2019;142(3):132-141.

Bohara VV, Ray S, Chakrabarti P, Ray SS, Nath UK, Chaudhuri U. Optimizing the dose of hydroxyurea therapy for patients with β -thalassemia intermedia (Hb E- β -thalassemia): a single center study from Eastern India. *Hemoglobin.* 2014;38(1):44-8.

Breyman, C., Fibach, E., Visca, E., Huettner, C., Huch, A. and Huch, R. (1999), Induction of fetal hemoglobin synthesis with recombinant human erythropoietin in anemic patients with heterozygous beta-thalassemia during pregnancy. *J. Matern. Fetal Med.*, 8: 1-7.

Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT A; BELIEVE Investigators. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1219-1231.

Casu C, Chessa R, Liu A, et al. Minihepcidins improve ineffective erythropoiesis and splenomegaly in a new mouse model of adult β -thalassemia major. *Haematologica.* 2020 Jul;105(7):1835-1844.

Elalfy MS, Adly AA, Ismail EA, Elhenawy YI, Elghamry IR. Therapeutic superiority and safety of combined hydroxyurea with recombinant human erythropoietin over hydroxyurea in young β -thalassemia intermedia patients. *Eur J Haematol.* 2013 Dec;91(6):522-33.

EI-Beshlawy, A., EI-Ghamrawy, M., EL-Ela, M.A. et al. Response to hydroxycarbamide in pediatric β -thalassemia intermedia: 8 years' follow-up in Egypt. *Ann Hematol* 93, 2045–2050 (2014).

Ehsani MA, Hedayati-Asl AA, Bagheri A, Zeinali S, Rashidi A. Hydroxyurea-induced hematological response in transfusion-independent beta-thalassemia intermedia: case series and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Nov;26(8):560-5.

Foong WC, Ho JJ, Loh CK, Viprakasit V. Hydroxyurea for reducing blood transfusion in non-transfusion dependent beta thalassaemias. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 18;10(10):CD011579.

Fucharoen S, Siritanaratkul N, Winichagoon P, et al. Hydroxyurea increases hemoglobin F levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Blood.* 1996 Feb 1;87(3):887-92.

Guerra A, Oikonomidou PR, Sinha S, et al. Lack of Gdf11 does not improve anemia or prevent the activity of RAP-536 in a mouse model of β -thalassemia. *Blood.* 2019 Aug 8;134(6):568-572.

Karimi M. Hydroxyurea in the management of thalassemia intermedia. *Hemoglobin.* 2009;33 Suppl 1:S177-82.

Kuo KHM, Layton DM, Lal A, et al. Proof of concept for the oral pyruvate kinase activator mitapivat in adults with non-transfusion-dependent thalassemia: Interim results from an ongoing, phase 2, open-label, multicenter study. *ASH dec 5-8 2020. Abstract 2600.*

Kung C, Hixon J, Kosinski PA, et al. AG-348 enhances pyruvate kinase activity in red blood cells from patients with pyruvate kinase deficiency. *Blood.* 2017 Sep 14;130(11):1347-1356.

Macciò A, Madeddu C, Chessa P, Mantovani G, Galanello R. Use of erythropoiesis stimulating agents for the treatment of anaemia and related fatigue in a pregnant woman with HbH disease. *Br J Haematol.* 2009 Aug;146(3):335-7.

Martinez PA, Li R, Ramanathan HN, Bhasin M, Pearsall RS, Kumar R, Suragani RNVS. Smad2/3-pathway ligand trap luspatercept enhances erythroid differentiation in murine β -thalassaemia by increasing GATA-1 availability. *J Cell Mol Med.* 2020 Jun;24(11):6162-6177.

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 Mar 21;133(12):1279-1289.

Suragani RN, Cawley SM, Li R, al. Modified activin receptor IIB ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine β -thalassemia. *Blood.* 2014 Jun 19;123(25):3864-72.

Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia

management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010 Mar 11;115(10):1886-92.

Yavarian M, Karimi M, Bakker E, Harteveld CL, Giordano PC. Response to hydroxyurea treatment in Iranian transfusion-dependent beta-thalassemia patients. *Haematologica*. 2004 Oct;89(10):1172-8.

Tableau des publications 2009-2020 [tableau en deux parties en raison du grand nombre de colonnes]

Le tableau regroupant les publications rapportant des séries observationnelles rétrospectives ou prospectives depuis 2009 retrouve dans la majorité des séries une amélioration de l'anémie, une baisse des besoins transfusionnels et une augmentation de l'HbF. Dans la grande majorité des séries, des manques méthodologiques sont présents : absence de critères d'inclusion, de critères diagnostiques pour différencier les formes TDT/TNDT, durée de suivi variable.

Réf.	Type d'étude	Buts de l'étude	Type de Thal	Patients	Posologie	Durée étude	Hb avant (g/dl)	Hb après (g/dl)	TF avant	TF après	HbF% avant	HbF% après
Ehsani/2009/ Iran	Observationnelle prospective recrutement consécutif un seul centre	Réponse hématologique (Hb) et tolérance	TNDT	16 enfants âge m = 10,7 ans +/- 5	20 mg/kg/j 4 j/sem	6 mois		m = +1,6+/- 0,99				m = + 1,7 g/dl +/- 0,96
El-Beshlawy/2014/ Egypte	Etude observationnelle rétrospective sur 8 ans	Réponse clinique et biologique à long terme	100 patients βThal intermédiaires Analyse des 79 répondeurs	82 enfants : 9,9 ans ± 4,1 18 adultes	HU : 20 ± 4,2 mg/kg/j en m	Durée : 4-96 mois En moyenne = 35,4±19,2 mois	6,9 g/dl ± 0,9	8,3 g/dl ± 1,4 p < 0,001	TF fréquentes : 25 TF non fréq : 29 Jamais TF : 25	TF fréquentes : 2 TF non fréq : 41 Jamais TF : 36 p<0,001	m HbF : 27% (16,7-45,6) (disponible pour 45 pts)	m HbF : 42,5% (18,3-67,3) p=0,0111 (disponible pour 45 pts)
Elalfy/2013/ Egypte	Etude pédiatrique ouverte, prospective, randomisée	Efficacité HU + EPO vs HU	TI (TF après l'âge de 2 ans) avec TF régulières et chélation	Gpe A : 16 garçons et 24 filles m = 8,7±3,9 ans Gpe B : 17 garçons et 23 filles m = 9,1±3,7 ans	Gpe A : HU = 25 mg/kg/j + EPO = 1000 UI/kg/sem SC Gpe B : HU = 25 mg/kg/j	1 an	Gpe A : 7,3 g/dl ± 1,49 Gpe B : 7,17 g/dl ± 1,6	Gpe A : 8,9 ± 1,68 p < 0,001 Gpe B : 7,9 ± 1,4 p < 0,001 Augmentation de 1,6 ± 0,3 Gpe A vs 0,7 ± 0,09 Gpe B p < 0,001	Gpe A intervalle TF = 5,91 semaines Gpe B intervalle TF = 5,71 semaines	Gpe A = 10 sem p<0,001 Gpe B = 8 sem p<0,001 Baisse des TF: Gpe A > Gpe B (p<0,05) et 37,5% deviennent TF-indépendants vs 0%	Gpe A : 31,1% ±8,8 Gpe B : 28,5% ±9,7	Gpe A : 48,1% ±8,6 p<0,001 Gpe B : 39,3% ±9,4 p<0,001
Ghasemi/2014/ Iran	Transversale, échantillonnage aléatoire	Tolérance	28 TI ou TM et 28 SDM	Age = 17,5+/-8,55 ans Exclus : créat > 2N et maladie active du foie	10 mg/kg/j jusqu'à max 35 mg/kg/j Dose m = 15,5 +/- 3,02	2,63 +/- 2,28 ans						
Kosaryan/2014/ Iran	Etude rétrospective sur dossiers en janvier 2013, adultes, enfants	Evaluation bénéfique sur Hb (dernier Hb sous HU/Taux Hb le + bas avant HU). Nb de culots épargnés	182 βThal majeure non TF dépendants sous HU	Age début HU : 24,4 ± 9,6 ans Durée HU : 10,2 ± 3,5 ans	m = 14,4 ± 6 mg/kg/j Arrêt si projet de grossesse ou de paternité	Rétrospective TTT par HU depuis < 5 ans : 23(12,6%) 5-10 ans : 55 (30,2%) 10-15 ans : 104 (57%)	Hb la plus basse avant HU m = 7,8 g/dl ± 1,6	Dernière Hb sous HU m = 9,4 g/dl ± 1 p<0,000	Exclus 90 patients non TF Sur 92 patients : 50 > 10 fois et 42 < 10 fois	Sous HU 51/92 ont eu 0 TF p<0,000		
Bordbar/2014/ Iran sud	Etude prospective monocentrique, un seul bras, patients sont leurs propres témoins	Efficacité sur besoins transfusionnels/ vs besoins les 14 mois avant	βThal majeure avec TF régulières n = 97 patients > 2 ans/554 patients du centre Adultes enfants	Age m = 20,27 ans (2-50) Exclus : < 2 mois de TTT, Créat > 2N, Hép B/C active, Transa > 2 N, Plaq < 100 000, PN < 1500	HU = 10,58 ± 1,57 mg/kg/j (8-14)	14 mois : 10/10 à 12/2011. Durée moyenne de TTT = 7,7 mois. Seuls 35% des patients ont terminé l'étude.	9,53 g/dl ± 1,1	8,28 g/dl ± 0,73 p < 0,001 Baisse du taux d'Hb.	0,71 ml/kg/j Intervalle = 14±3 j	0,43 ml/kg/j p<0,001 intervalle = 28±7 j p=0,012	1,1 g/dl ± 0,3	5 g/dl ±1,1 p<0,001

Réf.	Type d'étude	Buts de l'étude	Type de Thal	Patients	Posologie	Durée étude	Hb avant (g/dl)	Hb après (g/dl)	TF avant	TF après	HbF% avant	HbF% après
Bohara/ 2014/ Inde	Etude monocentrique, randomisée, prospective	Comparaison de 2 posologies de HU, efficacité et tolérance. Bons répondeurs : gain Hb > 1 g/dl Réponse intermédiaire : gain Hb 0,6 à 1 g Non répondeurs/ poursuite TF	61 patients adultes et enfants HbE-βthal intermédiaire	Gpe A : 32 âge m = 16,6 ans ± 6,05 Gpe B : 29 âge m = 16,17 ± 5,75	Gpe A : HU = 10 mg/kg/j Gpe B : HU = 20 mg/kg/j	24 semaines de 04/2012 à 09/2012	Gpe A : 7,44 g/dl ± 0,91 Gpe B : 7,38 g/dl ± 0,75	Gpe A : 9,12 g/dl ± 0,70 p < 0,001 Gpe B : 6,73 g/dl ± 0,09 p < 0,001		Gpe B : 7 patients transfusés soit 24,1%	Gpe A : 26,64% ± 16,5 Gpe B : 32,91% ± 8,71	Gpe A : 35,4% ± 12,3 Gpe B : 25,2% ± 11,9
Keikhaei/ 2015/ Iran	Etude monocentrique, prospective, un seul bras, pédiatrique	Efficacité sur besoins transfusionnels, hospitalisation, rate, taux Hb et % HbF après un an de traitement	βThal intermédiaire	44 enfants de 6 à 18 ans	HU : 10 mg/kg/j	1 an 2013-2014	< 6 g/dl : 4 (9,1%) 6-8 : 12 (27,3%) 8-10 : 23 (52,3%) 10-12 : 4 (9,1%) > 12 : 1 (2,3%)	<6g/dl : 2 (4,5%) 6-8 : 3 (6,8%) 8-10 : 5 (11,4%) 10-12 : 34 (77,3%) >12 : 0 p = 0,04		Arrêt des TF chez 41 patients/44	<5% : 1 (2,3%) 5-10% : 1 (2,3%) 15-20% : 2 (4,5%) 20-25% : 11 (25%) >25% : 29 (65,9%)	<5% : 2 (4,5%) 5-10% : 1 (2,3%) 15-20% : 1 (2,3%) 20-25% : 8 (18,2%) >25% : 33 (75%) p=0,03
Biswas/ 2019/ Inde (Ann Hematol)	Etude prospective unicentrique	Etude liaison des déterminants génétiques (SNP HbF et alpha-thal) et réponse à l'HU	E/thal TDT	110 d'âge moyen 15 ans Age moyen 1 ^{er} TF = 5,5 ans	Débutée à 10 mg/kg, augmentée à 15 à M3 pour 42 patients	28 mois	6,45 g/dl (répondeurs) 6,12 g/dl (non-répondeurs)	7,78 g/dl pour les 42 patients ayant augmenté Hb d'au moins 1 g/dl	TDT, 33 CGR/an	Baisse de 74% des TF pour les répondeurs HbF	8,5% (répondeurs) 8% (non répondeurs)	Augmentation HbF pour tous et au moins de 14,7% pour 71% des patients (répondeurs HbF)

Abréviations : Gpe : groupe ; HU : hydroxyurée ; m : moyen/moyenne ; SDM : syndrome drépanocytaire majeur ; TTT : traitement ; TF : transfusion ; TI : thalassémie intermédiaire, TDT : thalassémie transfuso-dépendant, TNDT : thalassémie non transfuso-dépendante.

Réf.	ferritine avant	ferritine après	Rate	Autre	Effets secondaires	Etude mutations	Conclusions auteurs
Ehsani/ 2009/ Iran					Absence d'effets secondaires notables	Meilleure réponse si allèle Fr8/9	
El-Beshlawy/ 2014/ Egypte	m = 800 ng/ml	m = 644 ng/ml p<0,001	Splénectomie : 14 Diminution significative de la taille de la rate sous HU		2 neutropénies et une augmentation transaminases régressives à l'arrêt temporaire de HU chez 3 enfants jeunes	Mutation prédominante : IVS1-6(T>C) chez 32/46 patients étudiés et chez 28/36 bons répondeurs	Pas de différence de réponse adultes/enfants mais peu d'adultes. Augmentation de HbF se maintient dans le temps. Limites : étude rétrospective
Elalfy/ 2013/ Egypte	Gpe A : 914 ng/ml ± 212 Gpe B : 875 ng/ml ± 182	Gpe A : 605 ± 142 p<0,001 Gpe B : 774 ± 172 p<0,001	ND	Amélioration de la qualité de vie dans les 2 groupes (85% Gpe A vs 50% Gpe B, (p<0.001)) Meilleure réponse à HU+EPO chez les splénectomisés et HbF>40%. Réponse Hb et réponse %HbF corrélées dans les 2 Gpes	Gpe A : rares et modérés, douleurs osseuses et céphalées Gpe B : un cas de myélosuppression, résolutif en baissant HU de 50%		
Ghasemi/ 2014/ Iran					37/56 soit 66% Dermato = 22 (39,2%) GI = 10 (17,5%) Neuro = 13 (23,2 %) Baisse plaq = 2 Baisse neutro = 2 Baisse Hb = 2. <i>Résultat global pour les 2 maladies</i>		
Kosaryan/ 2014/ Iran			ND		Leucopénie transitoire : 1 épisode : 9 (4,9%) 2 épisodes : 5 (2,7%) Créatine augmentée transitoire : 2 cas (1,1%)	Faite chez 24 patients, la plus fréquente IVS-II-1 (G>A)/IVS-II-1 (G>A)	HU pour épargner les TF et la chélation chez ces patients non TF dépendants. Limite: pb de définition car TM non ou peu transfusés.
Bordbar/ 2014/ Iran sud	2598 ng/ml ± 1980	2214 ng/ml ± 1950 p=0,021	56,3% splénectomisés	32,5% de répondeurs bons (diminution TF>50%) ou excellents (stop TF, n= 6) 34,8% répondeurs partiels 32,8% non répondeurs	16,5% : augmentation transa 14,5% neutropénie transitoire 2 stop pour neutropénie		Limites de l'étude : période courte, beaucoup d'abandons Baisse des TF mais baisse du taux d'Hb pré-TF
Bohara/ 2014/ Inde					Neutropénie exclusivement Gpe B ALAT augmentés : 5 Gpe B et 2 Gpe A	Mutation IVS-I-5(G>C) : % idem dans les 2 groupes, non prédictive d'efficacité	HU efficace mais à ≤ 10 mg/kg/j avec augmentation significative de l'Hb. Seul le % d'HbF basal dans le groupe A est prédictif d'efficacité A 20 mg/kg/j : myélosuppression et effets secondaires
Keikhaei/ 2015/ Iran	ND	ND	Diminution significative de la taille de la rate sous HU		Pas d'effets secondaires notables	ND	Limites : étude non comparative, durée brève pour effets secondaires tardifs et petit effectif
Biswas/ 2019/ Inde (Ann Hematol)					Aucun effet secondaire hémato à 10 mg/kg/j.	Polymorphisme Xmn1 et délétion alpha associées à une meilleure réponse	

Abréviations : Gpe : groupe ; HU : hydroxyurée ; m : moyen/moyenne ; SDM : syndrome drépanocytaire majeur ; TTT : traitement.

Complément bibliographique du tableau

Biswas S, Nag A, Ghosh K, et al. Genetic determinants related to pharmacological induction of foetal haemoglobin in transfusion-dependent HbE- β thalassaemia. *Ann Hematol.* 2019 Feb;98(2):289-299.

Bordbar MR, Silavizadeh S, Haghpanah S, Kamfiroozi R, Bardestani M, Karimi M. Hydroxyurea treatment in transfusion-dependent β -thalassemia patients. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2014;16(6):1–6.

Ghasemi A, Keikhaei B, Ghodsi R. Side effects of hydroxyurea in patients with Thalassemia major and thalassemia intermedia and sickle cell anemia. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 2014;4(3):114-7

Keikhaei B, Yousefi H, Bahadora M. Clinical and haematological effects of hydroxyurea in β -thalassemia intermedia patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2015 Oct, Vol-9(10): OM01-OM03

Kosaryan M, Karami H, Zafari M, Yaghoobi N. Report on patients with non transfusion-dependent β -thalassemia major being treated with hydroxyurea attending the Thalassemia Research Center, Sari, Mazandaran Province, Islamic Republic of Iran in 2013. *Hemoglobin.* 2014;38(2):115-8.

4 Argumentaire Greffe

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr I Thuret

Mots-clés : (thalassemia OR beta-thalassemia OR TDT) AND (allogenic HSCT OR HSCT)

Les recommandations spécifiques de greffe dans la thalassémie publiées en 2011 à l'initiative du Centre de référence des thalassémies et de la SFGM-TC sont actuellement (2021) en cours d'actualisation.

Les modifications apportées dans l'actualisation du PNDS thalassémie sont :

1 - La probabilité de survie sans maladie après **greffe de CSH HLA-identique intrafamiliale chez l'enfant sans complications de sa maladie** est excellente, **avec des taux de succès actuels de l'ordre de 90 %**.

2 - Un âge supérieur à **14 ans** réduit les chances de succès de la greffe.

3 - Des préparations chimiothérapiques dites à **toxicité réduite** (busulfan ou tréosulfan/fludarabine/thiotépa) sont actuellement utilisées.

4 - Les greffes à partir de **donneurs non apparentés HLA-identiques** (10/10), d'utilisation croissante, donnent à court terme chez l'enfant des résultats similaires à ceux des greffes géno-identiques intrafamiliales. Les risques de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) y sont néanmoins plus importants et la GVHD chronique et surtout son impact sur la qualité de vie restent à mieux évaluer.

I-Greffes géno-identiques (MSD)

Tableau 1 : Résultats des greffes géno-identiques (MSD, Matched Sibling Donor)

Auteur/année/ revue	Années étude Uni/multi centrique	Nombre/âge (ans)/ % de classe 3	Préparation à la greffe	MO/SP	OS/TFS	Rejet/GVHc %
Di Bartolomeo 2008	1983-2006 unicentrique Italie	115/9 (1-28)/ ?	BuCy	MO	89,2%/85,7%	6,7%/17% dont 10% Extensive
Ghavamzadeh 2008	1997-2006 Téhéran	183/5,5/0	BuCy	96/87	89% vs 83/ 76% vs 76	18% vs 9%/ 19% vs 48% (Ext 5% vs 15%)
Dennison 2008	1995-2006 unicentrique Oman	41/2-16/23 pts de classe 2	BuCy +/- ATG BuFluATG pour les derniers	MO	A 5 ans ?/88%	7%/13%
Chiesa 2010	2006-2008 Milan patients du Moyen-Orient	53/8 (2-17)/50% classe 2, 50% classe 3	Bu IV Cy pour les classe 2 + T si < 4 ans Classe 3 : + HU imurel + Flu+ ATG	MO	96%/79 (91%pour cl 2, 66% pour cl 3)	21%, 5% pour cl 2, 34% pour cl 3/8%
Gaziev 2010	2006-2009 Rome. (pharmacocinétique du Bu IV)	68 dont 9 parents/9/39 pts classe 3	Bu IV Cy +T si < 4 ans Proto26	MO	97%/92	5%/12% Ext
Isgro 2010	2004-2007 Rome	37 cl 1-2/6 ans 35 cl 3/10 ans	BuCy +T si <4ans Protocole 26	MO	97%/89 87%/80	8%/ 12%/

Auteur/année/ revue	Années étude Uni/multi centrique	Nombre/âge (ans)/ % de classe 3	Préparation à la greffe	MO/SP	OS/TFS	Rejet/GVHc %
Sabloff 2011	1995-2001 15 centres Inde, Iran surtout, IBMTR	179/7 (< 20 ans)/ 6 (< 20)/43%	BuCy +ATG pour 77	MO	91%/88 98%/94 si < 7 ans et pas d'hépatomé- galie	10%/15%
Bernardo 2012	2005-2011 3 centres, Italie	20/7/5 + 15% adultes	Tréo/Flu/T	MO 80%	> 93%. TRM = 0/ 87%	9%/0
Goussetis 2012	195-2009 Grèce, national	75/7 (1,2 à < 18) /22,6%	BuCy	MO	96%/92%	4%/10%, 2,5% extensive
Yessilpek 2012	1991-2009 Turquie, national	245 dt 221 MSD/6,6 (1- 22)/26%	BuCy +ATG dans 50%	SP 60%	85%/68%	17%/12,5%
Li 2012	2009-2011 Guangzoug	30/6 (0,6-13)/ND	Bu (8,4-13,2) Cy (110) T (10) Flu 200 ATG. (protocole NF-08-TM)	14 MO, 12 CB + MO, 4 SP	A 3 ans 90%/83,3%	6,9%/0% GVHc extensive
Galambrun 2013	1985-2007 France national	96 MSD/6/10%	BuCy +SAL dans 54%	MO	A 15 ans 90%/74 (83% si ATG ou si greffe après 1994	19,8% (10% avec SAL)/14%, 5% extensive (Rahal et al)
Mathews 2013	2009-2012 Unicentrique Inde	50/11(2-21)/ 100%	TréoFluT	MO = 1/4 mais pb++ MC → SP = 3/4	A 3 ans 87,4%/78,8%	8%/11%
Anurathapan 2014	1989-2013 Unicentrique Thaïlande	65 dont 15 à haut risque (> 10 ans et hépatomégalie)	BuCy ou HU 3 mois Flu- Dexa 1 ou 2 cycles pré- greffe, BuFluATG	MO SP	94%/88% pas de différence	3 rejets 0 rejet/5% GVHc extensive
Gaziev 2016	2004-2014 Rome	63/10 (< 17 ans) 100% de classe 3	Protocole 26 (n = 26) Proto 26 modifié : + T, augmentation Flu (n = 37)	MO	85%/73% 92%/92%	15/12 0/6
Baronciani 2016	2000-2010 Registre EBMT	1061/6,6/ ?	ND	MO >> SP	91%/83%	?/5% de GVHc extensive
Coacci 2017	1987-2016 Cagliari	173/12/8% + 1/3 d'adultes	Bu 80% Treo 20%	MO	A 30 ans 88%/84,3%	6,9%/12,9%, extensive 2,6%
Chaudury 2017	1995-2005 7 centres	176 (91% de MSD)/5.5/ ?	BuCy	MO	EFS à 10 et 15 ans = 82 et 75%	23%/3
Sheth 2017	2009-2016 Unicentrique Israël	47/ 10 (2-18)/ 80% cl 2 ou 3	BuFluATG +T pour 20HR	88% SP	A 10 ans 97%/87%	11%, 9 DLI/15%
John 2018	2009-2016 Unicentrique Inde	43(MSD36)/9(1- 18)/81,4%	TreoFluT	84% SP	A 1 an 87,6%/ 87,6%	18% MC → stop ciclo ou DLI → 1 rejet /12,8%
Angelucci 2018 ABSTRACT ASH	2000-2017 EBMT registry	2/3 des 2936 pts TM		MO en majorité	93%/ 86% MO vs SP : EFS idem mais OS 91% vs 85%	?/4% extensive
Li 2019 Blood Advances	2000-2016 Chine Inde (US)	677/6(0,6-25)/ ?	BuCyTFlu/ BuCy/BuCyFlu/ TreoFluT ATG : 75%	NE	A 5 ans 89%/ 86%	9%/ ?
Ghavamzadeh 2019	1991-2015 Téhéran	567/9,8 (2-30)/ ?	BuCy + SAL si PB	25%/75%	A 5 ans MO vs SP : 79,4% vs 74,9%/66,9% vs 71,3%	15,4% vs 4,2%/ 26% vs 51,5%

Auteur/année/ revue	Années étude Uni/multi centrique	Nombre/âge (ans)/ % de classe 3	Préparation à la greffe	MO/SP	OS/TFS	Rejet/GVHc %
Swaminathan 2020	2007-2018 Chennai, Inde	177/6 (1-19)	TreoFluT	MO ou SP	95%/94%	? (24 DLI)/15%
He 2020	2011-2016 4 centres chinois	193/6 ans/ ?	Cy110 Flu 200 Bu 3 jours et T10. ATG. (NF-08-TM)	SP	97,4%/97,4% F-up médian 56 mois	1%/5,4% de formes modérées ou sévères

ATG : anti-thymocytes globulines, Bu : busulfan, cl : classe, Cy : cyclophosphamide, CB : sang de cordon, DLI : injection lymphocytes du donneur, Flu : fludarabine, GVHc : GVH chronique, HU : hydroxyurée, MC : chimérisme mixte, MO : moelle osseuse, OS : survie globale, SAL : sérum anti-lymphocytaire, SP : sang périphérique, T : thiotépa, TFS : survie sans thalassémie, TRM : mortalité liée à la greffe, Treo : tréosulfan.

Le tableau 1 reprend les publications depuis 2008 rapportant les résultats des greffes de CSH géno-identiques intrafamiliales. Il documente les chiffres de survies et les différentes préparations chimiothérapeutiques utilisées actuellement.

Dans la très large étude de l'EBMT (Baronciani 2016) concernant plus de 1000 greffes à partir d'un donneur géno-identique intrafamilial réalisées entre 2000 et 2010 dans 127 centres, la survie globale est de 91% et la survie sans thalassémie de 83%. Elles sont respectivement de 93% et 86% dans le dernier rapport de l'EBMT portant sur la période 2000-2017 (Angelucci 2018 ABSTRACT ASH).

Un âge à la greffe > 14 ans est associé à un pronostic de la greffe défavorable (OS et EFS à 82 et 74% chez les patients âgés de 14 à < 18 ans) dans l'analyse du registre EBMT (Baronciani 2016). La mortalité chez le jeune enfant est < 5%. Un âge > 7 ans et la présence d'une hépatomégalie (> 2 cm de débord) sont des facteurs qui impactent négativement l'issue de la greffe chez des enfants pour la plupart surchargés (179 enfants, Sabloff 2011). Dans les séries pédiatriques de greffe, l'âge médian à la greffe se situe généralement autour de 5-7 ans pour les patients de classes 1-2.

II-Greffes phéno-identiques à partir d'un donneur volontaire non apparenté

Tableau 2 : Résultats des greffes phéno-identiques à partir d'un donneur volontaire non apparenté

Auteur/Journal/Année	N (âges en années)	Conditionnement	OS	TFS	Rejet TRM	GVHa GVHc	Divers
La Nasa Blood 2002	32 (2-28)	BuCy BuCyT	79%	66%	12,5% 19%	41% 25%	Résultats classe 1/2 > classe 3
La Nasa Ann NY Acad Sci 2005	68 (2-37) 38 classe 3	BuCy +/- T Flu up-front	79,3%	65,8% 80 vs 55% pour classe 3	14,4% 20,7%	40% 18%	Résultats classe 1/2 > classe 3
Hongeng (Thaïlande) BBMT 2006	49 (0,5-18, m=7) URD : 21 MFD : 28 (5 MM)	45 MAC / 4 RIC BuCy200/ATG (URD) RIC : B2 Flu 175 TLI /ATG 5 (classe 3)	89% 82% URD 92% MFD	77% 71% URD 82%, MFD	4% : 4 MFD/3 TRM = 10% : 2 MFD/ 3 URD	II-IV 42% URD/32% 14% vs 14%	URD : HLA 6/6 = 13, < 6/6 = 8
GITMO 2005 La Nasa BMT	27 adultes (17-37) classe 3 : 100%	Bu4/ Cy120 à 160 /T10 (n =15) puis Bu4Cy (n=12)	70,4%	70%	4% 30%	37% (II-IV) 27%	
Bernardo Blood 2012	60 (48 péd.) (1-37) URD : 40 (9-10/10)	T : 8 mg/kg J-7 Tréosulfan J-6 ->J-4 Fluda : 160 J-6 -> J-3 (+ SAL URD)	93% identique MSD et URD	82% URD	9% 7% (4/60 = UD/classe 3)	II-IV : 14% III-IV : 7% GVHc : 2%	4 classe 3 17 classe 2 27 classe 1
Li (Chine) Blood 2012	82 (0,6-15) 6 52 MUD SP 30 MSD	Cy55mg/kg J-10->J-9 Flu200/ T 10/ Bu3 (J-8->J-6) SAL MUD Hydrea/Imurel up- front	91,5% 92,3% 90%	87,8% 90,4% 83,3%	Rejet : 3,7% 1,9 URD/ 6,9% TRM = 8,5% 7,7 URD/10%	III-IV 9,6% URD vs 3,6% GVHc ? 0 GVHc ext	Classe 2 ? Classification selon l'âge, la ferritinémie et l'hépatomégalie
Huang (Chine) Pediatr Blood Cancer 2018	50 (2-12) 4 classe 3	Bu4Cy200Flu150 ATG : 11,25 (J-5/J-2)	94%	92%	2% 6%	12% 8%	5 MM 9/10 2 MM 8/10
John J (Inde) Pediatric Transplant 2018	57 (1-18) 14 MUD (10/10) source : SP	T : 8 mg/kg J-6 Treo J-5 ->J-3 Flu : 120 J-5 -> J-2 (+ ATG URD)	85,7% 87,6%	77,1% 84,7%	5/52 : 9,6% 8,7%	7% vs 30,8% GVH III-IV GVHc : 14% vs 43%	44/57 : 77% classe 3 et 49 avec fibrose hépatique
Shenoy S (USA) BBMT 2018	17 URD (3-17) (16 UCB)	RIC : Campath/Flu150/ TT8/ Melphalan 140	82,4% (81,3%)	82,4% (75%)	0% (1/16) 18% (19%)	24% (II-IV) (44%) 29% GVHc ext (21%)	12 de classe 2 5 de classe 1
Sun (Chine) BBMT 2019	48	Bu ¼, Cy 100-120 Flu200 ATG	100% FU 14 mois	100%		II-IV : 8,3% III-IV : 2,1% GVHc : 8,3%	
Li (Chine, Inde, USA) Blood Advances 2019	355 enfants AJA (252 MUD et 103 mMUD)	BuCyTFlu/ BuCy/BuCyFlu/ TreoFluT SAL	87% MUD 83% mMUD	82% MUD 78% mMUD		Risque relatif accru de GVHa et GVHc pour les MUD/MSD	
He (Chine) AJH 2020	212 173 MUD 39 mMUD	Cy110 Flu 200 Bu 3 jours et T10. ATG. (NF-08-TM)	92% 84,6%	88,9% 82,1%	4,9% 8% 5,3% 15,4%	18% (II-IV) 6,9% GVHc modérée/sévère 25,9% (II-IV) 18,4% GVHc modérée/sévère	

AJA : adolescents-jeunes adultes, ATG : anti-thymocytes globulines, Bu : busulfan, Cy : cyclophosphamide, Flu : fludarabine, GVHa : GVH aiguë, GVHc : GVH chronique, MAC : conditionnement myélo-ablatif, MFD : donneur familial compatible (hors MSD), MM : mismatch, MUD : donneur non apparenté matché, mMUD : donneur non apparenté mismatché, OS : survie globale, RIC : conditionnement d'intensité réduite, SAL : sérum anti-lymphocytaire, URD : donneur non apparenté, SP : sang périphérique ; T : thiotépa, TFS : survie sans thalassémie, TLI : total lymphoid irradiation, TRM : mortalité liée à la greffe, Treo : tréosulfan.

Les premiers résultats rapportés par les équipes italiennes chez l'enfant retrouvaient une mortalité de 20% et une survie sans thalassémie (TFS) de l'ordre de 70% pour des greffes réalisées à partir de donneurs non apparentés HLA identiques. L'incidence de la GVHa de grade II-IV et celle de la GVH chronique étaient de 40% et de 18%. Dans l'étude à long terme de Caocci 2017 avec un recul médian de 11 ans, la comparaison des greffes à partir d'un URD (= 1/3 des patients) vs à partir d'un MSD (2/3 des patients) retrouve davantage de GVHa, de GVHc, des OS et TFS diminuées pour les patients greffés avec URD comparé aux MSD ($p < 0,01$). L'existence d'une GVHc avec l'âge > 15 ans à la greffe sont les deux paramètres impactant la qualité de vie après greffe (La Nasa 2013). La GVHc est associée à la survenue de cancers secondaires après greffe.

Dans le dernier rapport publié du registre de l'EBMT (Baronciani et al, BMT 2016) 210 patients thalassémiques parmi les 1524 avaient reçu une greffe phéno-identique sur la période 2000-2010. Les OS et TFS à 2 ans étaient de 77% (versus 91% et 83% pour les greffes géno-identiques). La fréquence de la GVHc extensive était de 12,3% versus 5% pour les greffes géno-identiques. Plus récemment et sous forme d'abstract (Angelucci 2018, ASH) ces données ont été actualisées et étendues à la période 2000-2017, les OS et TFS à 2 ans étaient de 87% et 81% pour les greffes phéno-identiques versus 93% et 86% pour celles réalisées à partir d'un donneur géno-identique et la différence n'était plus significative.

Dans l'étude de Li (2019: Chine, Inde, Etats-Unis) où 1100 patients pédiatriques étaient analysés (dont 677 MSD vs 252 MUD), l'OS et la TFS à 5 ans étaient comparables dans les deux groupes. En analyse multivariée, davantage de GVHa III-IV ($rr = 2,4$) et de GVHc ($rr = 2,13$) étaient retrouvées dans le groupe MUD. Egalement les résultats des études plus récentes chinoises pour la plupart (cf. tableau 2) ont montré des résultats comparables en terme d'efficacité. Il reste à mieux évaluer les conséquences de la GVH chronique observée en règle plus fréquemment après greffe phéno-identique (Baronciani 2016, Li 2019, Swaminathan 2020).

Références bibliographiques

Anurathapan U, Pakakasama S, Mekjaruskul P, et al. Outcomes of thalassemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation by using a standard myeloablative versus a novel reduced-toxicity conditioning regimen according to a new risk stratification. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):2066-2071.

Angelucci E. Complication free survival long-term after hemopoietic cell transplantation in thalassemia. *Haematologica.* 2018;103(7):1094-1096.

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.

Bernardo ME, Piras E, Vacca A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood.* 2012;120(2):473-476.

Caocci G, Orofino MG, Vacca A, et al. Long-term survival of beta thalassemia major patients treated with hematopoietic stem cell transplantation compared with survival with conventional treatment. *Am J Hematol.* 2017;92(12):1303-1310.

Chaudhury S, Ayas M, Rosen C, et al. A Multicenter Retrospective Analysis Stressing the Importance of Long-Term Follow-Up after Hematopoietic Cell Transplantation for β -Thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(10):1695-1700.

Chiesa R, Cappelli B, Crocchiolo R, et al. Unpredictability of intravenous busulfan pharmacokinetics in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation for advanced beta thalassemia: limited toxicity with a dose-adjustment policy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(5):622-628.

- Dennison D, Al Kindi S, Pathare A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Oman. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42 Suppl 1:S109-S113.
- Di Bartolomeo P, Santarone S, Di Bartolomeo E, et al. Long-term results of survival in patients with thalassemia major treated with bone marrow transplantation. *Am J Hematol.* 2008;83(7):528-530.
- Galambun C, Pondarré C, Bertrand Y, et al. French multicenter 22-year experience in stem cell transplantation for beta-thalassemia major: lessons and future directions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(1):62-68.
- Gaziev J, Nguyen L, Puozzo C, et al. Novel pharmacokinetic behavior of intravenous busulfan in children with thalassemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic profile with therapeutic drug monitoring. *Blood.* 2010;115(22):4597-4604.
- Gaziev J, Isgro A, Sodani P, et al. Haploidentical HSCT for hemoglobinopathies: improved outcomes with TCR $\alpha\beta$ + / CD19+-depleted grafts. *Blood Adv.* 2018;2(3):263-27
- Ghavamzadeh A, Alimogaddam K, Jahani M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Iran: 1991 to 2008. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2008;1(4):231-238.
- Ghavamzadeh A, Kasaeian A, Rostami T, Kiumarsi A. Comparable Outcomes of Allogeneic Peripheral Blood versus Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Major Thalassemia: A Multivariate Long-Term Cohort Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(2):307-312.
- Goussetis E, Peristeri I, Kitra V, et al. HLA-matched sibling stem cell transplantation in children with β -thalassemia with anti-thymocyte globulin as part of the preparative regimen: the Greek experience. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(8):1061-1066.
- He, Y., Jiang, H., Li, C., et al. (2020), Long-term results of the NF-08-TM protocol in stem cell transplant for patients with thalassemia major: A multi-center large-sample study. *Am J Hematol* 2020; 95: E297-E299.
- Hongeng S, Pakakasama S, Chuansumrit A, et al. Outcomes of transplantation with related- and unrelated-donor stem cells in children with severe thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(6):683-687.
- Huang K, Zhou DH, Xu HG, et al. Modified conditioning regimen improves outcomes of unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation for beta-thalassemia major patients. 2018; 65 (7): e27026.
- Isgro A, Gaziev J, Sodani P, Lucarelli G. Progress in hematopoietic stem cell transplantation as allogeneic cellular gene therapy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1202:149-154.
- John MJ, Mathew A, Philip CC, Singh S, Tanuja T, Kakkar N. Unrelated and related donor transplantation for beta-thalassemia major: A single-center experience from India. *Pediatr Transplant.* 2018;22(5):e13209.
- La Nasa G, Giardini C, Argioli F, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes. *Blood.* 2002;99(12):4350-4356.
- La Nasa, G., Caocci, G., Argioli, F. et al. Unrelated donor stem cell transplantation in adult patients with thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;36, 971–975.
- La Nasa G, Argioli F, Giardini C, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:186-195.
- La Nasa G, Caocci G, Efficace F, et al. Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Blood.* 2013;122(13):2262-2270.

- Li C, Wu X, Feng X, et al. A novel conditioning regimen improves outcomes in β -thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(19):3875-3881.
- Li C, Mathews V, Kim S, et al. Related and unrelated donor transplantation for β -thalassemia major: results of an international survey. *Blood Adv*. 2019;3(17):2562-2570.
- Mathews V, George B, Viswabandya A, et al. Improved clinical outcomes of high risk β thalassemia major patients undergoing a HLA matched related allogeneic stem cell transplant with a treosulfan based conditioning regimen and peripheral blood stem cell grafts. *PLoS One*. 2013;8(4):e61637.
- Sabloff M, Chandy M, Wang Z, et al. HLA-matched sibling bone marrow transplantation for β -thalassemia major. *Blood*. 2011;117(5):1745-1750.
- Shenoy S, Walters MC, Ngwube A, et al. Unrelated donor transplantation in children with thalassaemia using reduced-intensity conditioning: the URTM Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1216–1222.
- Sheth V, Grisariu S, Avni B, et al. Fludarabine-based reduced toxicity yet lyeloablative conditioning is effective and safe particularly in patients with high risk thalassemia undergoing allogeneic transplantation. *Pediatr Blood Cancer*; 65(11):e27312.
- Sun L, Wang N, Chen Y, et al. Unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation for patients with β -thalassaemia major based on a novel conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(8):1592–1596.
- Yesilipek MA, Ertem M, Cetin M, et al. HLA-matched family hematopoietic stem cell transplantation in children with beta thalassemia major: the experience of the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. *Pediatr Transplant*. 2012;16(8):846-851.
- Swaminathan VV, Uppuluri R, Patel S, et al. Matched Family versus Alternative Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Thalassemia Major: Experience from a Tertiary Referral Center in South India. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(7):1326-1331.

5 Argumentaire Atteintes cardiaques

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr G. De Luna

Mots clés/équations :

Thalassemia AND (cardiac AND mortality)

Thalassemia AND (cardiac OR cardiopathy OR myocardial OR heart OR arrhythmia)

Thalassemia AND (cardiac OR myocardial OR heart) AND (MRI OR magnetic resonance imaging)

Thalassemia AND (cardiac OR myocardial OR heart) AND (iron OR chelation)

1-GENERALITES

Dans les thalassémies dépendantes des TF (TDT) les complications cardiaques sont principalement la conséquence de la surcharge en fer. Les principales manifestations cliniques sont l'insuffisance cardiaque par cardiomyopathie dilatée et/ou dysfonction diastolique, les arythmies (fibrillation auriculaire (FA) en particulier) et les troubles de conduction. L'amélioration des traitements chélateurs du fer et l'introduction de l'IRM cardiaque dans l'évaluation de la surcharge en fer myocardique ont conduit à une baisse importante des décès d'origine cardiaque (cf. tableau/mortalité), principale cause de mortalité chez les patients atteints de TDT (70 % des causes de décès à l'ère de la chélation par déféroxamine – DFO). La fréquence des complications cardiaques symptomatiques augmente avec l'âge : elle est estimée à environ 10 % dans les cohortes/registres nationaux européens ou nord-américains et a diminué tout comme les décès d'origine cardiaque au cours des deux dernières décennies (Pepe 2018). L'atteinte cardiaque est très rare chez les enfants bien transfusés et bien chélatés. Les péricardites, les myocardites, les troubles du rythme ventriculaire sont devenus rares à l'ère actuelle des chélations bien menées.

Dans les thalassémies intermédiaires peu ou pas transfusées la surcharge en fer cardiaque est exceptionnelle et les principales complications sont l'hypertension pulmonaire (HTP) et les complications thrombotiques particulièrement chez les sujets splénectomisés.

L'IRM cardiaque avec mesure du T2* du myocarde par une séquence en écho de gradient à échos multiples représente la technique clé pour dépister et quantifier la surcharge en fer myocardique de manière non invasive et avec une reproductibilité élevée. La surcharge est présente quand le T2* en règle mesuré au niveau du septum inter-ventriculaire est < à 20 ms sur une machine IRM ayant un champ magnétique de 1,5 Tesla. La valeur du T2* cardiaque est d'autant plus basse que la surcharge en fer est importante. L'IRM permet un dépistage de l'atteinte cardiaque à un stade pré-symptomatique : un T2* < 10 ms constitue le facteur prédictif le plus puissant de développer à court terme une insuffisance cardiaque (Kirk 2009). C'est aussi un facteur de risque de développer des troubles du rythme même si les FA peuvent survenir chez des patients plus âgés sans surcharge en fer cardiaque ventriculaire à l'IRM (Casale 2019). La prévalence de la surcharge en fer cardiaque (T2* < 20 ms) a été rapportée à 43 % dans une cohorte mondiale (3095 patients dans 27 centres) de patients atteints d'une TDT. Elle était sévère (T2* ≤ 10 ms) chez 20,6 %, avec des différences géographiques significatives (Carpenter 2013). Le pourcentage de T2* < 20 ms chez les TDT est de l'ordre d'1/3 en Italie (Positano 2009) ou aux EU (données agglomérées pour des patients vivant aux USA, au Canada et en Grande-Bretagne - Kwiatkowski 2012) pour des patients évalués il y a une dizaine d'années. Encore plus récemment les études du réseau MIOT (*Myocardial Iron Overload in Thalassemia*, réseau italien développé afin d'homogénéiser/optimiser les évaluations par IRM cardiaque des patients thalassémiques)

ont retrouvé un taux de patients ayant des valeurs de $T2^* < 20$ ms de 21,2% (n = 537) (Pepe 2018). Dans une seconde étude du même groupe cette proportion était de 26 %, plus faible (14,3 %) chez les patients homozygotes β^+ moins transfusés (Pistoia 2019). La fréquence des patients TDT avec diminution (< -2 DS) de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) évaluée par IRM était de 25 % de l'ensemble des patients.

2-OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE

- Prévenir la survenue d'une surcharge en fer cardiaque par une chélation précoce et régulièrement adaptée aux résultats des IRM cardiaques, au régime transfusionnel et autres marqueurs de surcharge ;
- Prévenir la survenue d'une dysfonction cardiaque (baisse de la FEVG ou atteinte clinique symptomatique) par la prévention et le traitement de la surcharge en fer cardiaque ainsi que la surveillance de la fonction cardiaque, le dépistage des troubles du rythme et de l'HTA ;
- Intensifier la chélation en cas de surcharge en fer myocardique à l'IRM ($T2^* < 20$ ms à 1,5 T) et introduire une bithérapie par DFO et déféprone (DFP) en cas de surcharge en fer sévère ($T2^* < 10$ ms) ou d'altération modérée de la FEVG ;
- En cas d'atteinte cardiaque symptomatique ou d'altération franche de la FEVG, intensifier le traitement par DFO en l'administrant en continu par voie IV (avec relai secondaire possible par voie sous-cutanée) et établir le traitement cardiaque symptomatique. L'ajout de la DFP est proposé ;
- Dépister et prendre en charge les complications endocriniennes (hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne, diabète...), métaboliques (carence en thiamine, vitamine C, vitamine D...), rénales ou hépatiques des patients thalassémiques présentant une dysfonction cardiaque ;
- Assurer l'éducation du patient quant à la connaissance des signes d'alerte cardiaque.

Prévention

La dysfonction cardiaque suit généralement la surcharge en fer cardiaque de plusieurs années. Ainsi le dépistage précoce d'une surcharge cardiaque infraclinique par l'IRM permet de renforcer le traitement chélateur pour prévenir la survenue d'anomalies à l'échographie cardiaque transthoracique (ETT) ou l'apparition de signes cliniques qui témoignent d'une atteinte cardiaque très avancée. En cas de surcharge myocardique à l'IRM, une ETT doit être réalisée afin de rechercher un retentissement fonctionnel cardiaque. L'altération de la FEVG a été la plus fréquemment étudiée mais il convient également de rechercher des troubles de la fonction diastolique (profil restrictif), dont la présence pourrait faire discuter une intensification de la chélation (Kremastinos 2011).

La baisse du $T2^*$ est corrélée à celle de la FEVG et est retrouvée chez la quasi-totalité des patients développant une cardiomyopathie dilatée ($T2^*$ le plus souvent < 8 ms, témoignant d'une surcharge sévère) (Anderson 2001, Tanner 2006).

3-TRAITEMENT DES ATTEINTES CARDIAQUES

A. Traitement de la surcharge en fer cardiaque en absence de dysfonction cardiaque

Les trois chélateurs exercent une action chélatrice sur le fer cardiaque. La réversion d'une surcharge en fer cardiaque nécessite un traitement chélateur adapté et maintenu de manière prolongée, pendant plusieurs années pour des surcharges majeures.

Il y a eu 3 essais randomisés examinant le rôle des chélateurs du fer dans la sidérose cardiaque en utilisant le T2* cardiaque comme critère de jugement :

- Comparaison de la monothérapie orale par déféripone vs la déféroxamine sous-cutanée (Pennell 2006) ; dose de déféripone 92 mg/kg par jour et la déféroxamine de 43 mg/kg pendant 5 à 7 jours par semaine. Cette étude a établi que la déféripone était supérieure à la déféroxamine sur 1 an pour l'élimination du fer cardiaque et l'amélioration de la FEVG chez les patients atteints de sidérose myocardique asymptomatique. L'amélioration du T2* myocardique était significativement plus importante pour la déféripone que pour la déféroxamine (27 % vs 13 % ; P = 0,023). La FEVG a, de manière significative, davantage augmenté dans le groupe traité par la déféripone (de 3,1 % contre 0,3 % ; P = 0,003). Un autre rapport de cet essai a montré que la FE ventriculaire droite (FEVD) s'est également améliorée davantage sous déféripone versus déféroxamine (Smith 2011).
- Comparaison de la combinaison de la déféripone et de la déféroxamine à la déféroxamine seule chez 65 patients atteints de T2* myocardique de 8 à 20 ms représentant une gamme allant de la sidérose cardiaque sévère à légère (Tanner 2007). Des améliorations significatives du T2* myocardique ont été observées dans le groupe traitement combiné par rapport au groupe déféroxamine seule (changement des moyennes géométriques + 50 % vs + 24 % ; P = 0,02). Le groupe combiné a également montré une amélioration significative des valeurs absolues de FEVG (de 2,6 % vs 0,6 % ; P = 0,05). Un autre rapport de cet essai a montré que la FEVD s'est davantage améliorée dans le groupe de traitement combiné que dans celui avec la déféroxamine seule (Alpendurada 2012).
- Comparaison du déférasirox (DFX) oral à la déféroxamine sous-cutanée (essai Cordelia) (Pennell 2014). Il s'agissait d'une comparaison prospective et randomisée entre le déférasirox (dose cible 40 mg/kg par jour) et la déféroxamine sous-cutanée (50-60 mg/kg par jour pendant 5 à 7 jours/semaine) pour l'élimination du fer myocardique chez 197 patients majeurs atteints de thalassémie avec sidérose myocardique (T2* : 6-20 ms) et aucun signe de dysfonctionnement cardiaque. La moyenne géométrique du T2* myocardique s'est améliorée avec le déférasirox de 11,2 ms à 12,6 ms à 1 an (+ 12 %) et avec la déféroxamine de 11,6 ms à 12,3 ms (+ 7 %). Le rapport entre les bras des moyennes géométriques était de 1,056 (IC 0,998 et 1,133 ; 95 %). La limite inférieure était supérieure à la marge pré-spécifiée de 0,9, établissant la non-infériorité du déférasirox par rapport à la déféroxamine (P = 0,057 pour la supériorité du déférasirox). La variation de la FEVG moyenne après 1 an n'était pas différente entre les deux groupes de traitement : la FEVG moyenne est restée stable et dans la fourchette normale après 1 an de traitement avec le déférasirox (66,9 à 66,3 %) et la déféroxamine (66,4 à 66,4 %). La FEVG est également restée stable pendant le traitement par DFX, jusqu'à 2 ans (Baksi 2014).

Deux méta-analyses étudiant l'action des chélateurs sur le fer cardiaque (Mamtani et Kulkarni, 2008 ; Xia, 2013) n'ont pas apporté de données supplémentaires par rapport aux trois essais contrôlés randomisés décrits ci-dessus.

A.1. Monothérapie par déféroxamine (Desféral® - DFO)

La déféroxamine administrée en perfusions sous-cutanées standard et intermittentes, élimine le fer cardiaque à raison de 1,1 % à 2,2 % par mois. Lorsqu'elle est administrée en continu elle élimine le fer cardiaque à près de 5 % par mois, car le fer labile est capté de manière continue. Ainsi, l'augmentation du nombre de jours et de la durée du traitement par la DFO peut être proposée en cas de surcharge non sévère (T2* > 10 ms) sous réserve d'une bonne observance et d'une surveillance IRM rapprochée. L'alternative est de modifier la monothérapie (DFP, DFX) si elle peut être conduite à dose élevée ou d'instituer une bithérapie.

A.2. Monothérapie par déféripone (Ferriprox® - DFP)

La DFP peut réduire les taux de fer dans le cœur et améliorer la FEVG. Ainsi, l'augmentation de la dose de DFP (en restant ≤ 100 mg/kg/j) peut être proposée en cas de surcharge non sévère ($T2^* \geq 10$ ms) sous réserve d'une bonne observance et d'une surveillance IRM rapprochée. Plusieurs études multicentriques longitudinales rétrospectives ont suggéré une baisse des décès cardiaques sous DFP et les études du réseau MIOT sont en faveur d'une efficacité supérieure des chélations comportant la DFP en cas de surcharge en fer cardiaque.

A.3. Monothérapie par déférasirox (Exjade® - DFX)

La monothérapie par DFX à dose « élevée » peut être proposée en cas de surcharge non majeure ($T2^* \geq 10$ ms) en l'absence d'altération de la FEVG, sous réserve d'une bonne observance et d'une surveillance IRM rapprochée.

A.4. Chélation combinée

L'association DFO et DFP est le traitement chélateur intensif de référence dans les surcharges sévères ($T2^* < 10$ ms). L'association DFO et DFP est aussi le traitement de choix en cas d'altération débutante de la FEVG. C'est la seule association bénéficiant d'une AMM en cas de surcharge menaçant le pronostic vital. En cas de $T2^*$ abaissé entre 6 et 10 ms, une étude a montré chez des patients thalassémiques sans altération de la FEVG que l'association DFX et DFO était une alternative possible permettant d'améliorer les $T2^*$ sans événement cardiaque et de revenir à une monothérapie par DFX une fois le seuil de 10 ms atteint (Etude Hyperion, Aydinok 2015). Le DFX n'est pas recommandé en cas de $T2^* < 6$ ms ou d'altération de la FEVG (Baksi 2014).

A.5. Intérêt de l'ajout des inhibiteurs des canaux calciques

L'implication des canaux calciques de type L dans le développement de la surcharge en fer du myocarde a conduit à des premiers essais cliniques évaluant l'efficacité des inhibiteurs des canaux calciques en complément du traitement chélateur du fer. Deux essais randomisés ont été menés au Brésil sur l'amlodipine à la dose 5 mg une fois par jour : le $T2^*$ cardiaque (Fernandes 2013) ou la MIC = concentration en fer myocardique (Fernandes 2016) évoluaient plus favorablement dans les groupes amlodipine que dans les groupes témoins. La MIC est calculée selon la formule $[Fe] = 45.0 \cdot (T2^*)^{-1.22}$ avec [Fe] en mg/g de poids sec et $T2^*$ en ms (Carpenter 2011). Deux autres études randomisées (Eghbali 2017, Khaled 2019) ont documenté une amélioration significative du $T2^*$ cardiaque dans le groupe traité par chélation + amlodipine, sans cependant de comparaison directe entre les groupes traités et témoins. Le traitement combiné ne s'est pas accompagné d'effets indésirables particuliers.

B. Traitement en présence de dysfonction cardiaque : décompensée aiguë avec une fraction d'éjection réduite

Les arythmies ventriculaires et insuffisances cardiaques sévères peuvent être réversibles si le traitement chélateur continu est associé aux traitements symptomatiques (Anderson 2004, Porter 2013).

L'échec des traitements symptomatiques ne doit pas être admis de façon prématurée du fait de cette réversibilité possible même en cas d'IC très sévère.

B.1. Intensification de la chélation

La DFO à 50 mg/kg/jour en administration IV continue est la meilleure solution pour assurer une clairance du fer intracardiaque et une stabilisation de la fonction cardiaque. Le traitement est à débiter en urgence. La DFO peut être administrée en relais de façon

continue également par voie sous-cutanée jusqu'à l'amélioration de la fonction cardiaque. Cette amélioration est parfois rapide mais peut prendre plusieurs mois. La mise en place de KT centraux augmente le risque de thrombose. L'ajout du DFP est préconisé.

B.2. Traitements cardiaques symptomatiques

Le maintien d'un taux d'hémoglobine au moins supérieur à 9-10 g/dl est nécessaire en cas de complication cardiaque. En cas d'insuffisance cardiaque, les transfusions sont d'un volume plus faible et plus fréquentes.

L'adaptation des traitements diurétiques, vasopresseurs et anti-arythmiques doit prendre en compte la physiologie particulière dans ce contexte par rapport à celle de la population générale.

- Vasodilatateurs : IEC (IC modérée) et anti-angiotensine
- Diurétiques et anti-aldostérone
- Anticoagulants, antiagrégants plaquettaires
- Arythmie : l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) peut survenir dans un contexte aigu, en particulier si la surcharge martiale est majeure. La cardioversion par choc électrique externe doit être envisagée en urgence si l'épisode dure depuis moins de 24 h, si le patient reçoit par ailleurs un traitement anticoagulant ou si une ETO confirme l'absence de caillot intra-auriculaire. Des présentations moins aiguës pourront être traitées par anticoagulation en association avec le traitement chélateur intensif. La cardioversion sera envisagée chez les patients qui échouent au rétablissement d'un rythme sinusal avec le traitement médical et la chélation. Du fait d'un contexte pro-thrombotique, une anticoagulation efficace doit être mise en place chez tous les patients présentant des épisodes d'ACFA. Les arythmies dans la thalassémie peuvent être à l'origine du développement d'une insuffisance cardiaque. Elles peuvent survenir dans le contexte d'une FEVG normale, quel que soit l'état actuel surcharge cardiaque du patient (Pennell 2013 ; Casale 2019).
- La vitamine C augmente l'excrétion du fer en augmentant la disponibilité du fer chélatable, et sa supplémentation ne dépassera pas 2-3 mg/kg/jour (recommandations de la TIF, Cappellini 2014). L'ajout de vitamine C n'est pas recommandé en phase de dysfonction cardiaque aiguë.

C. Transplantation cardiaque

La thalassémie ne représente pas une contre-indication à la transplantation. Plusieurs patients thalassémiques ont reçu une transplantation cardiaque (Caines 2005). Après interrogation du registre UNOS (*United Network for Organ Sharing*) entre 1987 et 2014, concernant les patients répertoriés pour transplantation cardiaque ou combinée cardiaque/hépatique pour un diagnostic d'hémochromatose, 23 patients atteints d'hémochromatose ont été identifiés sur les 81 356 adultes. Par rapport à d'autres étiologies, les patients avec hémochromatose étaient plus jeunes (39 vs 51 ans, $P < 0,0001$) (Robinson 2017).

4-SUIVI

L'échocardiographie reste la meilleure méthode de détection de l'hypertension pulmonaire et du dysfonctionnement ventriculaire diastolique, ou d'une atteinte restrictive. Elle est en règle réalisée 1 fois par an à partir de l'âge de 7-10 ans (recommandations britanniques, United Kingdom Thalassaemia Society 2016).

L'IRM cardiaque avec relaxométrie T2* réalisée sur une machine avec un champ magnétique de 1,5 T est cependant l'examen de référence dans la TM, non seulement parce qu'il évalue la surcharge cardiaque en fer mais aussi parce qu'il permet la détection de modifications infracliniques de la FEVG. On réalise une séquence T2 écho de gradient multi-échos avec une coupe petit axe medio-ventriculaire passant par le milieu des muscles papillaires. Le post-traitement permet la mesure du T2* au niveau du myocarde du septum interventriculaire.

Le parc des IRM comportant de plus en plus de machines à très haut champ de 3 T, quelques équipes ont comparé les résultats des mesures faites à 1,5 T et à 3 T (Alam 2016, Kritsaneepaiboon 2018, Meloni 2012, Triadyaksa 2020). La corrélation entre les valeurs de T2* mesurées à 3 T et à 1,5 T est bonne avec cependant à 3 T un risque accru d'artefacts, une tendance à une moins bonne reproductibilité des mesures et un risque de sous-estimation des fortes surcharges. Il faut savoir que le T2* est plus court à 3 T, égal à environ la moitié du T2* mesuré à 1,5 T avec une valeur normale supérieure à 12 ms au lieu de 20 ms. Ces données sont encore un peu préliminaires. Dans tous les cas il ne faut pas changer de puissance de champ d'IRM dans le suivi d'un patient donné.

La prévention de la surcharge en fer soit le maintien d'un T2* cardiaque > 20 ms est assurée par la surveillance régulière (tous les 1 à 2 ans) par l'IRM cardiaque de l'efficacité du traitement chélateur. Le dépistage de surcharge cardiaque en fer par IRM est proposé à partir de l'âge de 6 ans, même chez les enfants chélatés, quand il est possible de la réaliser sans sédation/anesthésie générale. Plusieurs études ont en effet rapporté des cas pédiatriques de T2* < 20 ms chez des enfants de moins de 10 ans (cf. tableau). L'âge de 7 ans est recommandé pour la 1^{re} IRM dans les recommandations britanniques (recommandations britanniques, United Kingdom Thalassaemia Society 2016).

L'intervalle de surveillance est 1 an si le T2* est entre 10 et 20 ms, ne doit pas dépasser 2 ans chez les personnes bien chélatées. Chez les patients très surchargés (T2* < 10 ms) surtout en cas de difficultés de traitement, l'IRM cardiaque est réalisée tous les 6 mois, ou bien sûr si surviennent des symptômes cardiaques.

En France, il est couramment pratiqué une IRM combinée cœur et foie qui associe la mesure de la concentration hépatique en fer et la recherche d'une surcharge myocardique en fer par la relaxométrie R2*/T2* (http://fr.aphm.fr/sites/default/files/files/cmr/brochure_IRM_Foie_Coeur_I_Thuret_2017.pdf). Dans la pratique italienne (réseau MIOT) les T2* sont calculés pour chacun des 16 segments de VG (segmentation myocardique normalisée (Cerqueira 2002). Le T2* global du cœur est obtenu en faisant la moyenne de toutes les valeurs T2* segmentaires.

Si possible, l'analyse IRM doit être complétée par l'étude de la fonction ventriculaire gauche avec calcul de la FEVG, qui est plus précise en IRM qu'en échographie. A partir des séquences grand axe et 4 cavités, on programme des coupes de Ciné-IRM de 8 mm d'épaisseur dans le plan petit axe. Ces coupes, jointives, couvrent la cavité ventriculaire gauche depuis le plan valvulaire mitral jusqu'à l'apex. Ces séquences de ciné-IRM sont exploitées par un logiciel dédié de contourage semi-automatique de l'endocarde et de l'épicarde en diastole et en télésystole afin de déterminer la fraction d'éjection, les volumes ventriculaires et la masse myocardique.

Les ECG sont réalisés tous les 12 à 6 mois.

L'holter de rythme est la méthode de choix pour confirmer les troubles du rythme et suivre leur évolution sous traitement. Comme les arythmies intermittentes sont souvent manquées sur un ECG standard, les enregistrements ambulatoires doivent être envisagés. Le moniteur Holter 24 heures standard manquera de nombreuses anomalies intermittentes et potentiellement importantes du rythme et de la conduction. Une surveillance à plus long terme, à l'aide d'enregistreurs Holter, de nouveaux enregistreurs activés par le patient, d'ECG à patch adhésif et d'enregistreurs à boucle implantable doit être envisagée dans des cas individuels. Il n'y a pas d'indication claire à l'heure actuelle pour entreprendre une surveillance prospective de l'arythmie chez les patients asymptomatiques avec TM, à l'exception de ceux qui ont souffert d'un événement neurologique ou d'un autre événement embolique possible, où la fibrillation auriculaire silencieuse doit être exclue.

5-HYPERTENSION PULMONAIRE

L'hypertension pulmonaire (HTP) est rare dans les TDT, mais c'est une caractéristique particulière des patients TI non ou peu transfusés (TNDT). Les études historiques, fondées sur l'échocardiographie (TRV > 2,5-2,8 m/s) ont conduit à une surestimation de la prévalence de l'HTP. Avec des critères plus stricts et une confirmation par cathétérisme cardiaque droit, l'étude du groupe italien Webthal (Derchi 2014) conclut à une prévalence nettement plus faible : 4,8 % chez les patients TNDT et 1,1 % chez les patients TDT. On pense que l'hémolyse intravasculaire joue un rôle majeur dans le développement d'un dysfonctionnement endothélial vasculaire pulmonaire. Ainsi, dans le traitement, l'accent a été mis sur la transfusion intensive des patients TI en cas de diagnostic de HTP. Cependant, une maladie thromboembolique pulmonaire chronique peut y contribuer, qu'il faut dépister par angioscanner pulmonaire et scintigraphie de V/P pulmonaire ; une anticoagulation à vie peut être instaurée. Une splénectomie, des antécédents de thrombose, un taux de plaquettes > 500 x 10⁶/l, une surcharge martiale (ferritine sérique > 800 µg/l ou CHF > 5 mg/g) ont été notés comme facteurs de risque de HTP dans différentes publications. S'il existe très souvent une splénomégalie chez les patients TNDT, la discussion d'une splénectomie doit mettre en balance le bénéfice attendu sur l'amélioration de l'anémie avec les risques à long terme de thrombose et d'hypertension pulmonaire.

La recherche de l'HTP par l'échographie cardiaque doit être réalisée annuellement. Le diagnostic de certitude d'une HTP repose sur la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit (PNDS Hypertension Artérielle Pulmonaire, Savale 2020).

- Le cathétérisme cardiaque droit doit être réalisé si la probabilité échocardiographique d'HTP est **élevée** (VmaxIT entre 2,9 et 3,4 m/s et présence d'autres signes échocardiographiques évocateurs d'HTP ou VmaxIT > 3,4 m/s).
- Son indication doit être discutée par le centre de référence ou un centre de compétence en fonction du contexte clinique (présence ou non de symptômes et/ou de facteurs de risque ou conditions médicales associées) lorsque la probabilité échocardiographique d'HTP est **intermédiaire** (VmaxIT entre < 2,8 et présence d'autres signes échocardiographiques évocateurs, ou VmaxIT entre 2,9 et 3,4 m/s en absence d'autres signes échocardiographiques évocateurs d'HTP).
- En cas de suspicion échocardiographique d'HTP, la recherche d'une cardiopathie gauche et/ou d'une pathologie pulmonaire chronique doit être systématique. Dans ces situations, la pertinence d'une exploration hémodynamique invasive sera discutée au cas par cas en fonction de la symptomatologie, de la sévérité de la pathologie cardiaque ou pulmonaire associée et de la sévérité de la dysfonction ventriculaire droite sur les paramètres échocardiographiques.

Des études suggèrent que la transfusion joue un rôle dans la prévention de l'HTP, mais cela n'a pas été validé par un essai clinique. Les schémas de transfusions et leur durée ne sont pas définis et doivent être adaptés au cas par cas. Des effets similaires ont été observés avec un traitement par hydroxyurée et aussi avec un traitement chélateur dans des études observationnelles. Pour le traitement de l'HTP, le sildénafil a montré des effets prometteurs dans de petites études et dans un essai clinique (Morris 2013) avec amélioration des caractéristiques hémodynamiques pulmonaires chez des patients présentant une vitesse de régurgitation tricuspide (VRT) > 2,5 m/s. Concernant le tadalafil il a été évalué à petite échelle (Jalalian 2017) chez des patients TI avec une HTP à l'ETT, montrant une diminution de la PAPS et de la VRT et une amélioration de la fonction systolique du ventricule droit. Son utilisation devrait être limitée aux patients ayant une HTP confirmée par cathétérisme cardiaque et instaurée par une équipe spécialisée dans la prise en charge de l'HTP.

Thème	Résumé - Résultats	Etude - Référence																		
Mortalité liée à l'atteinte cardiaque	Rétrospective 1970 à 2000 en Grèce : 71 % des 221 décès liée à une maladie cardiaque. Le taux de décès cardiaques diminuait au fil du temps mais restait considérablement élevé.	Etude rétrospective Ladis. 2011.																		
Mortalité liée à l'atteinte cardiaque	34 décès enregistrés de 2005 à 2017 – principale cause = défaillance cardiaque. 12,5 % des patients avaient une insuffisance cardiaque (parmi 653 patients TM/TI enregistrés – dont 2/3 avec TM – âge médian : 20 ans).	Présentation de C. Badens à la Journée mondiale de la thalassémie en mai 2018																		
Mortalité liée à l'atteinte cardiaque	28,14 % des décès dues à une maladie cardiaque pour 2010-2015 (TM et TI groupées). A partir de 2007, le nombre annuel de décès d'origine hépatique dépasse ou égale celui des décès d'origine cardiaque [augmentation des décès dus à un hépatocarcinome (de 12,58 % pour 2000-2010 à 16,77 % pour 2010-2015) et relative stabilité des décès dus à une insuffisance hépatique (de 5,96 % à 6,59 %)].	Etude de cohorte Voskaridou , Greek Haemoglobinopathies Study Group. 2019																		
Prévalence de l'atteinte cardiaque	Cohorte mondiale (3095 patients dans 27 centres) Prévalence d'une surcharge en fer cardiaque modérée à sévère chez un peu plus de 43 % patients atteints d'une TM : 20,6 % avaient une surcharge sévère en fer ($T2^* \leq 10$ ms) ; 22,8 % avaient une surcharge modérée ($T2^* 10-20$ ms).	Etude de cohortes Carpenter 2013																		
Prévalence de l'atteinte cardiaque	(1) 379 patient (âge moyen : 22,9 ans +/- 5,1 ans sans pathologie cardiaque initiale). Au cours du suivi de 10 ans, 44 patients ont développé une maladie cardiaque (incidence cumulée : 11,6 %). (2) Taux de décès d'origine cardiaque (aiguë – insuffisance cardiaque décompensée ou arythmie) passé de 8,9/1000 patients-années en 1989-1995 à 1,4 en 2010-2014. (3) 524 patients avec TM et sous tt chélateur dans registre Webthal pour 5 centres en Italie, données recueillies pour 1997 à 2007 – âge moyen = 26,17 ans (fourchette : 16-46 ans). Atteinte cardiaque définie par la prescription d'au moins 1 médicament cardiovasculaire : cas pour 102 patients (19,5 %).	Registre Webthal pour 5 centres en Italie, suivi pendant 10 ans (2000-2010) (1) Derchi. 2019 (2) Dessi. 2015 (3) Derchi. 2011																		
Prévalence de l'atteinte cardiaque Différence de risques hommes/femmes	1711 patients TM (dont 899 patientes, âge : 31,09 +/- 9,08 ans) inclus dans le réseau MIOT (<i>Myocardial Iron Overload in Thalassaemia</i>). Les données cliniques et paramètres de suivi ont été enregistrés de la naissance jusqu'à la première IRM cardiaque. Bien que les risques d'accumulation du fer étaient similaires dans les deux sexes, comparativement aux patientes, les patients de sexe masculin ont eu un risque significativement plus élevé de développer une dysfonction cardiaque, une insuffisance cardiaque, une arythmie et une complication cardiaque de toute nature ($P < 0,0001$).	Etude de cohorte Pepe. Br J Haematol. 2018																		
Prévalence de l'atteinte cardiaque	Données sur la fréquence de l'insuffisance cardiaque et de l'arythmie chez 215 patients TM (non transplantés) : <table border="1" data-bbox="327 1742 1066 1966"> <thead> <tr> <th>(en %)</th> <th>moyenne</th> <th>0-14 ans (n = 77)</th> <th>15-24 ans (n = 49)</th> <th>25-34 ans (n = 45)</th> <th>≥ 35 ans (n = 44)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insuff card</td> <td>9,7</td> <td>1,3</td> <td>6,4</td> <td>22,2</td> <td>15,9</td> </tr> <tr> <td>Arythmie</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>22,2</td> <td>15,9</td> </tr> </tbody> </table>	(en %)	moyenne	0-14 ans (n = 77)	15-24 ans (n = 49)	25-34 ans (n = 45)	≥ 35 ans (n = 44)	Insuff card	9,7	1,3	6,4	22,2	15,9	Arythmie	8	0	0	22,2	15,9	Etude de cohorte Thuret. French National Registry. 2010
(en %)	moyenne	0-14 ans (n = 77)	15-24 ans (n = 49)	25-34 ans (n = 45)	≥ 35 ans (n = 44)															
Insuff card	9,7	1,3	6,4	22,2	15,9															
Arythmie	8	0	0	22,2	15,9															

Thème	Résumé - Résultats	Etude - Référence
Atteinte cardiaque selon les différents groupes génotypiques	L'étude a porté sur 671 patients TM (réseau MIOT). Comparativement aux groupes hétérozygotes composites β^+/β^0 et homozygotes β^0 , le groupe homozygote β^+ avait des valeurs de T2* cardiaque globale plus élevées et un nombre plus faible de patients avec une valeur de T2* cardiaque globale < 20 ms. Parmi les homozygotes β^+ , il y avait un nombre plus faible de patients avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche pathologique que dans les deux autres groupes. Les patients β^+/β^+ avaient moins de surcharge ferrique myocardique et une meilleure fonction cardiaque systolique concordante.	Etude de cohorte (MIOT) Pistoia. 2019
IRM cœur : méthode de mesure de la surcharge en fer afin de prévenir l'atteinte cardiaque	Mise au point de la méthode d'IRM T2* et validation sur une cohorte de 106 patients TM. L'IRM T2* est une méthode non invasive qui permet d'évaluer la surcharge cardiaque en fer et de détecter les patients qui risquent de développer une dysfonction cardiaque. Tous les patients ayant une dysfonction ventriculaire avaient un T2* cardiaque < 20 ms. D'après des analyses multivariées, le T2* cardiaque est la variable la plus significative pour prédire le besoin d'un traitement pour le cœur.	Anderson. 2001
IRM cœur : âge de début du dépistage	107 enfants/adolescents TM du réseau italien MIOT ayant eu au moins une IRM. Aucune sédation. 98 % chélatés. 23/107 ont un T2* cardiaque < 20 ms dont 3 âgés de moins de 10 ans (7,9 ans pour le plus jeune). Dysfonction ventriculaire gauche : plus jeune enfant âgé de 6,6 ans (exception faite d'une enfant sans tt chélateur). Dysfonction ventriculaire droite : plus jeune enfant âgé de 11,3 ans.	Etude de cohorte (MIOT) Casale. 2015
IRM cœur : âge de début du dépistage	Etude rétrospective chez 35 enfants TM de moins de 10 ans. 32 chélatés. quatre patients avec T2* cardiaque < 20 ms, le plus jeune avait 6 ans, aucun ne présentait de dysfonction cardiaque.	Etude de cohorte (MIOT) Borgna-Pignatti. 2014
IRM cœur : âge de début du dépistage	Etude rétrospective (années 2002-2011), menée au Children's Hospital Los Angeles, d'IRM cardiaques, hépatiques et pancréatiques réalisées au cours des 10 premières années de vie. 41 enfants avec TM et régulièrement transfusés inclus. La majorité des enfants de moins de 6 ans ont eu besoin d'une anesthésie générale pour l'IRM. Chez les enfants TM, la 1 ^{re} IRM a été réalisée entre l'âge de 2 ans et l'âge de 5 ans et demi : 5 % des IRM révélaient une surcharge cardiaque en fer dès le premier examen. Globalement, au cours des dix premières années de vie, 10 % de ces enfants (4/40) ont développé une surcharge cardiaque en fer.	Berdoukas. 2013
IRM cœur : âge de début du dépistage	Etude menée dans 9 centres en France ; a inclus 20 enfants thalassémiques dépendants des transfusions, tous âgés de plus de 6 ans. Surcharge cardiaque en fer (définie par T2* à l'IRM < 20 ms) trouvée chez 3 enfants thalassémiques (15 %).	de Montalembert. 2017
Monothérapie par DFO de l'atteinte cardiaque	La DFO peut réduire les taux de fer dans le cœur et inverser les complications cardiaques (améliorer la FEVG et augmenter progressivement les T2* myocardiques). Cependant, des essais cliniques randomisés plus récents ont suggéré que la FEVG à la fin de l'intervention était significativement augmentée dans les groupes DFP plus DFO, qui étaient administrés en combinaison simultanément ou séquentiellement	Revue systématique et méta-analyse Maggio. 2011

Thème	Résumé - Résultats	Etude - Référence
Monothérapie par DFO IV de l'atteinte cardiaque	Suivi prospectif pendant 12 mois de 7 patients TM débutant un traitement par DFO IV en continu en raison d'une cardiomyopathie avec surcharge cardiaque en fer sévère (T2* < 10 ms). 1 décès. Chez les six autres patients, amélioration progressive du T2* cardiaque (de 5,1 à 8,1 ms), de la FEVG (de 52 à 63 %), des volumes ventriculaires gauches et de l'index de masse du VG (de 106 à 95 g).	Anderson. 2004
Monothérapie par DFP de l'atteinte cardiaque	La DFP est plus efficace que la DFO pour améliorer la FEVG.	Revue systématique et méta analyse Kuo. 2014
Monothérapie par DFX de l'atteinte cardiaque	Non-infériorité du DFX par rapport à la DFO dans l'élimination du fer cardiaque montrée dans l'étude CORDELIA : étude comparative prospective et randomisée de DFX (posologie cible de 40 mg/kg/jour, dose moyenne administrée de 36,7 mg/kg) vs DFO sous-cutanée (50-60 mg/kg/jour pendant 5-7 semaines) chez 197 patients TM atteints de sidérose myocardique (T2*, 6-20 ms) et sans dysfonctionnement cardiaque (âge moyen, 19,8 ans).	Etude prospective randomisé contrôlée Pennell. 2014
Monothérapie par DFX de l'atteinte cardiaque	Non-infériorité du DFX par rapport à la DFO pour l'élimination du fer myocardique, la FEVG reste stable pendant le traitement par DFX.	Revue de la littérature Baksi. 2014
Monothérapie par DFX de l'atteinte cardiaque	Confirmation de l'efficacité du DFX pour le contrôle du fer myocardique après 7 et 5 ans de traitement de chélation.	Etude de cohorte Chang. 2015 Vlachaki. 2015
Monothérapie par DFX de l'atteinte cardiaque Arythmie en absence de surcharge cardiaque	Effet du déférasirox sur la fonction cardiaque, la surcharge en fer et les événements cardiovasculaires 98 patients TM exposés au DFX pendant une durée moyenne de 6,9 ans (intervalle de 1,8 à 11,6 ans). Le T2 * cardiaque moyen a augmenté significativement au dernier CMR disponible de 30,9 10,4 à 33,4 10,9 ms. 11 patients ont développé un nouvel événement cardiaque au cours de la période d'étude : 9 événements sur 11 ont été rapportés comme une arythmie (palpitations, extrasystoles supra-ventriculaires ou ventriculaires, fibrillation auriculaire). Aucun des patients ayant développé des arythmies dans notre cohorte n'avait un T2 cardiaque anormal * (32,4 6,6 ms, intervalle 20-43 ms) ou FEVG (64,1 5,1, intervalle 57 % -68 %) à l'inclusion.	Etude rétrospective Casale. 2019
Traitements médicamenteux combinés de l'atteinte cardiaque DFO et DFP	L'association de DFO et de DFP est le meilleur traitement chélateur intensif dans la thalassémie majeure avec surcharge cardiaque sévère avec ou sans insuffisance cardiaque. Kuo et Mrkobrada ont mené une méta-analyse et constaté que la thérapie avec DFP plus DFO était plus efficace que la monothérapie avec DFP ou DFO pour améliorer la FEVG	Revue systématique et méta analyse Kuo.. 2014
Traitements médicamenteux séquentiels de l'atteinte cardiaque DFO et DFP	Evaluation de l'efficacité du traitement séquentiel à long terme DFP-DFO par rapport à la DFP seule. DFP à une dose de 75 mg/kg en trois prises quotidiennes pendant 4 jours/semaine et DFO par perfusion sous-cutanée (8 à 12 h) à 50 mg/kg/jour pendant les 3 jours restants/semaine a été comparée à la DFP seule à une dose de 75 mg/kg administrée 7/7 jours pendant un suivi de 5 ans. La baisse des ferritines pendant la période de traitement était plus	Essai multicentrique, « randomisé » et ouvert Maggio. 2009 Maggio. 2012

Thème	Résumé - Résultats	Etude - Référence
	importante chez les patients traités en séquentiel par DFP-DFO que chez les patients sous DFP seule (P = 0,005) Sous DFO-DFP en séquentiel augmentation de la FEVG, même si moins que dans le groupe DFP seul.	
Traitements médicamenteux séquentiels de l'atteinte cardiaque DFO et DFX	7 patients thalassémiques avec surcharge en fer et difficultés d'observance ont reçu 20 à 30 mg/kg/jour de DFX pendant 4 jours consécutifs, suivis de perfusion sous-cutanée de 20 à 40 mg/kg/jour de DFO pendant 8 à 12 h les 3 jours consécutifs suivants. La durée médiane du traitement était de 25 mois (extrêmes : 8 à 32), et tous les patients ont présenté une diminution de la ferritine sans aucun effet indésirable.	Rétrospective Jetsrisurparb. 2010
Amlodipine	15 patients TM chélatés randomisés entre deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> • amlodipine ajoutée au traitement standard pendant 12 mois • placebo ajouté au traitement standard pendant 12 mois. Augmentation significative du T2* cardiaque à 6 mois et à 12 mois dans le groupe amlodipine (de 21,7 ± 7,2 ms à 28,2 ± 7,9 ms et 28,3 ± 8,0 ms, avec P = 0,007 et 0,03 respectivement) alors qu'aucune différence n'a été observée dans le groupe placebo.	Etude pilote randomisée contre placebo Fernandes. 2013
Amlodipine	62 patients TM, répartis entre groupe « réduction » (T2* < 35 ms) et groupe « prévention (T2* ≥ 35 ms) de la surcharge cardiaque en fer, chaque groupe étant partagé en : 1:1 amlodipine orale 5 mg/jour (ou 2,5 mg/j si poids ≤ 30 kg) vs placebo, ajoutés au traitement standard, pendant 12 mois. A 12 m, les patients du groupe réduction recevant de l'amlodipine (15 patients) ont eu, comparativement aux patients recevant le placebo (15 patients), une diminution significative de la surcharge en fer cardiaque (même observation chez les patients ayant un T2* < 20 ms). Aucun changement significatif n'a été observé dans le groupe prévention. Les conclusions étant basées sur des analyses de sous-groupes, les auteurs soulignent la nécessité d'une confirmation par de nouveaux essais cliniques. Le critère de jugement n'est pas le T2* mais la MIC (Myocardial Iron Content)	Etude randomisée contre placebo Fernandes. 2016
Amlodipine	40 patients TM âgés de 6 à 20 ans sous DFX <ul style="list-style-type: none"> • 1:1 amlodipine orale 2,5-5 mg/ jour vs placebo. • Après 6 mois, une réduction significative de la MIC a été notée chez les patients recevant de l'amlodipine • Changement significatif du T2* myocardique à 6 mois sous amlodipine de 40,63 ± 5,45 ms à 43,25 ± 5,35 ms (p < 0,001). Diminution du T2* dans le groupe sans. Pas de comparaison directe de l'évolution entre les 2 groupes de traitement. 	Etude randomisée contre placebo Khaled. 2019
Amlodipine	Echantillon analysé de faible taille (n = 74, 35 traités par amlodipine) avec seulement deux essais contrôlés randomisés menés au Brésil. L'évaluation du fer cardiaque, mesurée par T2* cardiaque, ne s'est pas améliorée de manière significative dans les groupes amlodipine par rapport aux groupes témoins à 6 ou 12 mois. Cependant, la concentration en fer myocardique a diminué de manière significative dans les groupes amlodipine par rapport aux groupes témoins à 6 mois, différence moyenne -0,23 mg/g (intervalle de confiance à 95 % -0,07 à -0,39) et	Revue Cochrane Sadaf. 2018

Thème	Résumé - Résultats	Etude - Référence
	12 mois, différence moyenne -0,25 mg/g (intervalle de confiance à 95 % de -0,44 à -0,05) (preuves de faible qualité). Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.	
Amlodipine	56 patients randomisés, 27 avec amlodipine en plus du traitement chélateur. Après 12 mois de traitement combiné, les valeurs de T2* du myocarde sont améliorées de manière significative (de 21,9 ± 8,0 ms à 24,5 ± 7,6 ms; p < 0,05) seulement dans le groupe amlodipine. Pas de data sur la comparaison directe de l'évolution entre les 2 groupes. Le traitement combiné n'a eu aucun effet sur la valeur T2* hépatique.	Etude randomisée, contrôlée Eghbali. 2017
Sildenafil et HTP	Etude pilote prospective ouverte de 12 semaines sur le sildénafil chez des patients atteints de β-thalassémie avec augmentation de la VRT sur échocardiographie Doppler > 2,5 m/s, a montré une diminution significative de la VRT de 13,3 % et une tendance vers une classe fonctionnelle NYHA améliorée sans changement significatif au test de marche de 6 minutes.	Etude pilote prospective ouverte Morris. 2013
Tadalafil et HTP	Randomisation vs placebo d'un traitement de 6 semaines par tadalafil chez des patients TI ayant une HTP selon ETT. 22 patients dans chaque groupe. le tadalafil a significativement diminué la PAPS et la VRT et a aussi amélioré la fonction systolique du ventricule droit.	Etude randomisée contre placebo Jalalian. 2017

Références bibliographiques

- Alam MH, Auger D, McGill L-A, et al. Comparison of 3 T and 1.5 T for T2* magnetic resonance of tissue iron. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:40.
- Alpendurada F, Smith GC, Carpenter JP, et al. Effects of combined deferoxamine with deferoxamine on right ventricular function in thalassaemia major. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Jan 25;14(1):8.
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001 Dec;22(23):2171-9.
- Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol*. 2004 Nov;127(3):348-55.
- Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, et al; HYPERION Investigators. Effects of deferasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood*. 2015 Jun 18;125(25):3868-77.
- Baksi AJ, Pennell DJ. Randomized controlled trials of iron chelators for the treatment of cardiac siderosis in thalassaemia major. *Front Pharmacol*. 2014 Sep 23;5:217.
- Berdoukas V, Nord A, Carson S, et al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age. *Am J Hematol*. 2013 Nov;88(11):E283-5.
- Borgna-Pignatti C, Meloni A, Guerrini G, et al. Myocardial iron overload in thalassaemia major. How early to check? *Br J Haematol*. 2014 Feb;164(4):579-85.
- Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Apr;24(4):486-8.

- Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014.
- Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* Magnetic Resonance and Cardiac Iron. *Circulation*. 2011 April 12; 123(14): 1519–1528.
- Carpenter JP, Roughton M, Pennell DJ; Myocardial Iron in Thalassaemia (MINT) Investigators. International survey of T2* cardiovascular magnetic resonance in β -thalassaemia major. *Haematologica*. 2013 Sep;98(9):1368-74.
- Casale M, Meloni A, Filosa A, et al. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Survey in Children With Thalassaemia Major: A Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Aug;8(8):e003230.
- Casale M, Filosa A, Ragozzino A et al. Long-term improvement in cardiac magnetic resonance in thalassaemia major patients treated with deferasirox extends to patients with abnormal baseline cardiac function. *Am J Hematol*. 2019;94: 312–318
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002 Jan 29;105(4):539-42.
- Chang HH, Lu MY, Peng SS, et al. The long-term efficacy and tolerability of oral deferasirox for patients with transfusion- dependent β -thalassaemia in Taiwan. *Ann Hematol*. 2015 Dec;94(12):1945-52.
- de Montalembert M, Ribeil JA, Brousse V, et al. Cardiac iron overload in chronically transfused patients with thalassaemia, sickle cell anemia, or myelodysplastic syndrome. *PLoS One*. 2017 Mar 3;12(3):e0172147.
- Derchi G, Formisano F, Balocco M, et al. Clinical management of cardiovascular complications in patients with thalassaemia major: a large observational multicenter study. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Mar;12(3):242-6.
- Derchi G, Galanello R, Bina P, et al; Webthal Pulmonary Arterial Hypertension Group*. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of β -thalassaemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):338-45.
- Derchi G, Dessì C, Bina P, et al; Webthal®. Risk factors for heart disease in transfusion-dependent thalassaemia: serum ferritin revisited. *Intern Emerg Med*. 2019 Apr;14(3):365-370.
- Dessì C, Leoni G, Moi P, et al. Thalassaemia major between liver and heart: Where we are now. *Blood Cells Mol Dis*. 2015 Jun;55(1):82-8.
- Eghbali A, Kazemi H, Taherahmadi H, Ghandi Y, Rafiei M, Bagheri B. A randomized, controlled study evaluating effects of amlodipine addition to chelators to reduce iron loading in patients with thalassaemia major. *Eur J Haematol*. 2017 Dec;99(6):577-581.
- Fernandes JL, Sampaio EF, Fertrin K, et al. Amlodipine reduces cardiac iron overload in patients with thalassaemia major: a pilot trial. *Am J Med*. 2013 Sep;126(9):834-7.
- Fernandes JL, Loggetto SR, Veríssimo MP, et al. A randomized trial of amlodipine in addition to standard chelation therapy in patients with thalassaemia major. *Blood*. 2016 Sep 22;128(12):1555-61.
- Harmatz P, Wood J, Gluud C. Iron chelation therapy in thalassaemia major: a systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. *Blood Cells Mol Dis*. 2011 Oct 15;47(3):166-75.
- Jalalian R, Moghadamnia AA, Tamaddoni A, Khafri S, Iranian M. Comparing the Efficacy of Tadalafil Versus Placebo on Pulmonary Artery Systolic Pressure and Right Ventricular

Function in Patients with Beta-Thalassaemia Intermedia. *Heart Lung Circ.* 2017 Jul;26(7):677-683.

Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Wiangnon S, Jetsrisuparb C. Retrospective study on the combination of desferrioxamine and deferasirox for treatment of iron-overloaded thalassemic patients: first evidence of more than 2 years. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Jul;32(5):400-3.

Khaled A, Salem HA, Ezzat DA, Seif HM, Rabee H. A randomized controlled trial evaluating the effects of amlodipine on myocardial iron deposition in pediatric patients with thalassemia major. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Jul 22;13:2427-2436.

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

Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation.* 2011 Nov 15;124(20):2253-63.

Kritsaneepaiboon S, Ina N, Chotsampancharoen T, Roymanee S, Cheewatanakornkul S. The relationship between myocardial and hepatic T2 and T2* at 1.5T and 3T MRI in normal and iron-overloaded patients. *Acta Radiol* 2018;59:355–362.

Kuo KH, Mrkobrada M. A systematic review and meta-analysis of deferiprone monotherapy and in combination with deferoxamine for reduction of iron overload in chronically transfused patients with β -thalassemia. *Hemoglobin.* 2014;38(6):409-21.

Kwiatkowski JL, Kim HY, Thompson AA, et al; Thalassemia Clinical Research Network. Chelation use and iron burden in North American and British thalassemia patients: a report from the Thalassemia Longitudinal Cohort. *Blood.* 2012 Mar 22;119(12):2746-53.

Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, et al. Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population. *Eur J Haematol.* 2011 Apr;86(4):332-8.

Maggio A, Filosa A, Vitrano A, et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood.* 2009; 113(20): 4853

Maggio A, Vitrano A, Capra M, et al. Long-term sequential deferiprone- deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *Br J Haematol.* 2009 Apr;145(2):245-54.

Maggio A, Vitrano A, Lucania G, et al. Long-term use of deferiprone significantly enhances left-ventricular ejection function in thalassemia major patients. *Am J Hematol.* 2012 Jul;87(7):732-3.

Mamtani M, Kulkarni H. Influence of iron chelators on myocardial iron and cardiac function in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2008 Jun;141(6):882-90.

Meloni A, Positano V, Keilberg P, et al. Feasibility, reproducibility, and reliability for the T*2 iron evaluation at 3 T in comparison with 1.5 T. *Magn Reson Med* 2012;68:543–551.

Morris CR, Kim HY, Wood J, et al; Thalassemia Clinical Research Network. Sildenafil therapy in thalassemia patients with Doppler-defined risk of pulmonary hypertension. *Haematologica.* 2013 Sep;98(9):1359-67.

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

Pennell DJ, Porter JB, Piga A, et al; CORDELIA study investigators. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in β -thalassemia major (CORDELIA). *Blood.* 2014 Mar 6;123(10):1447-54.

Pepe A, Gamberini MR, Missere M, et al; Working Group of Gender Medicine of Italian Society of Cardiology. Gender differences in the development of cardiac complications: a

multicentre study in a large cohort of thalassaemia major patients to optimize the timing of cardiac follow-up. *Br J Haematol.* 2018 Mar;180(6):879-888.

Pepe A, Meloni A, Pistoia L, et al. MRI multicentre prospective survey in thalassaemia major patients treated with deferasirox versus deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol.* 2018 Dec;183(5):783-795.

Pistoia L, Meloni A, Salvadori S, et al. Cardiac involvement by CMR in different genotypic groups of thalassaemia major patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2019 Jul;77:1-7.

Porter JB, Wood J, Olivieri N, et al. Treatment of heart failure in adults with thalassaemia major: response in patients randomised to deferoxamine with or without deferiprone. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 May 20;15(1):38.

Positano V, Pepe A, Santarelli MF, et al. Multislice multiecho T2* cardiac magnetic resonance for the detection of heterogeneous myocardial iron distribution in thalassaemia patients. *NMR Biomed.* 2009 Aug;22(7):707-15.

Ramazzotti A, Pepe A, Positano V, et al. Multicenter validation of the magnetic resonance T2* technique for segmental and global quantification of myocardial iron. *J Magn Reson Imaging.* 2009 Jul;30(1):62-8.

Robinson MR, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart and heart-liver transplantation in patients with hemochromatosis. *Int J Cardiol.* 2017 Oct 1;244:226-228.

Sadaf A, Hasan B, Das JK, Colan S, Alvi N. Calcium channel blockers for preventing cardiomyopathy due to iron overload in people with transfusion-dependent beta thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 12;7(7):CD011626.

Savale L (sous la coordination de), Centre de référence de l'hypertension pulmonaire (PulmoTension). Protocole national de diagnostic et de soin (PNDS) Hypertension artérielle pulmonaire. Texte du PNDS. Décembre 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/respifil_pnds_htap_2020.pdf

Smith GC, Alpendurada F, Carpenter JP, et al. Effect of deferiprone or deferoxamine on right ventricular function in thalassaemia major patients with myocardial iron overload. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011 Jul 6;13(1):34.

Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of β -thalassaemia in adults. *Blood.* 2018 Oct 25;132(17):1781-1791.

Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8(3):543-7.

Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007 Apr 10;115(14):1876-84.

Thuret I, Pondarré C, Loundou A, et al. Complications and treatment of patients with β -thalassaemia in France: results of the National Registry. *Haematologica.* 2010;95(5):724-9.

Triadyaksa P, Oudkerk M, Sijens PE. Cardiac T2 * mapping: Techniques and clinical applications. *J Magn Reson Imaging.* 2020 Nov;52(5):1340-1351.

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

Vlachaki E, Agapidou A, Spanos G, et al. Five Years of Deferasirox Therapy for Cardiac Iron in β -Thalassaemia Major. *Hemoglobin.* 2015;39(5):299-304.

Voskaridou E, Kattamis A, Fragodimitri C, et al; Greek Haemoglobinopathies Study Group. National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. *Ann Hematol.* 2019 Jan;98(1):55-66.

Xia S, Zhang W, Huang L, Jiang H. Comparative efficacy and safety of deferoxamine, deferiprone and deferasirox on severe thalassemia: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. PLoS One. 2013 Dec 23;8(12):e82662.

6 Argumentaire Atteintes hépatiques

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr E. Bernit

Mots clés :

Thalassemia AND Hepatitis C AND Treatment
Thalassemia AND (Elastography OR Elastometry OR Fibroscan)
Thalassemia AND (Hepatocellular carcinoma OR Liver cancer)
Thalassemia AND liver complications AND iron overload
Thalassemia AND liver iron AND MRI
Thalassemia AND cholecystectomy

Introduction

Des complications hépatiques sont fréquemment retrouvées dans la β -thalassémie majeure (TM) comme dans les β -thalassémies intermédiaires (TI) et les α -thalassémies (Chan LKL 2020), de degré et d'étiologies diverses.

La surcharge en fer hépatique et l'hépatite C chronique en sont les deux causes principales. Une maladie lithiasique biliaire est fréquente chez les patients atteints de TI, non ou peu transfusés. Leur fréquence augmente avec l'âge et en cas de maladie de Gilbert associée (Galanello 2001). Elle est très variable (2,3 à 52%), estimée à 20% pour les patients TM (Galanello 2001, Goldfarb 1990, Senaati 1993). On retrouve un antécédent de cholécystectomie chez 21,9% des patients thalassémiques en France, et chez 56,8% des plus de 34 ans (Thuret 2010).

Sur ce terrain peuvent s'ajouter une atteinte métabolique hépatique dans un contexte de diabète ou de NASH, une toxicité médicamenteuse (DFP, DFX, antalgiques...), ou une toxicité due à une consommation alcoolique régulière.

Le screening systématique des produits sanguins à partir de 1990 en France, la vaccination VHB systématiquement proposée, les avancées spectaculaires dans le traitement des hépatites virales C et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique de la surcharge en fer ont diminué l'incidence des hépatites virales et augmenté l'espérance de vie des patients thalassémiques avec des patients mieux contrôlés sur le plan de l'hémochromatose et de l'hépatite C chronique.

Cette augmentation de l'espérance de vie, avec notamment moins de décès précoces sur l'hémochromatose cardiaque, s'accompagne cependant de complications tardives en lien avec l'existence de lésions sévères du foie (Voskaridou 2019).

Le foie est à la fois le principal organe de stockage du fer et la cible de la surcharge en fer. Les atteintes hépatiques (fibrose, cirrhose et carcinome hépatocellulaire) sont présentes chez les patients thalassémiques dépendants des transfusions (TDT) et les patients thalassémiques non dépendants des transfusions (TNDT), le mécanisme de surcharge diffère selon le type de thalassémie : apports transfusionnels *versus* hyper-absorption digestive du fer secondaire à la dysérythropoïèse.

La maîtrise de la surcharge en fer hépatique permet de réduire la fréquence des autres complications de la surcharge en fer dans les TDT (Telfer 2000, Chirico 2015). L'augmentation des transaminases et l'évolution de la fibrose hépatique surviennent en cas de surcharge hépatique en fer sévère (> 300-400 μ moles/g de foie sec - Angelucci 2002).

L'allongement de l'espérance de vie des patients TDT a conduit à une augmentation relative de la part des décès par cirrhose et hépatocarcinome avec parallèlement diminution des décès d'origine cardiaque (Voskaridou 2019, Dessi 2015).

Dans les TNDT une élévation de la LIC (Liver Iron Concentration) est associée à la survenue des complications endocriniennes/osseuses et vasculaires (Musallam 2011, 2013). Chez les patients TNDT 10% des décès ont été rapportés liés à une atteinte hépatique (Matta 2014).

La séroprévalence mondiale du virus de l'hépatite C chez les patients thalassémiques est hétérogène et dépend du risque transfusionnel ; elle était de 17% en France sur les données du registre, publiées en 2010 (Thuret 2010) dont 40% avec une charge virale positive ; elle est probablement plus faible actuellement avec peu de patients virémiques, que les patients aient guéris spontanément ou surtout grâce à l'impact des nouveaux traitements antiviraux directs. En France, on note une prédominance du génotype 1 (57%), suivi du 3 (21%) puis du 2 (9%) (Petruzzielo 2019).

Grâce à la vaccination, la séroprévalence de l'hépatite B chronique en France est beaucoup plus faible, avec 6,6% de patients du registre français ayant une hépatite B guérie et 1 seul patient (0,3%) porteur d'une hépatite B chronique.

Objectifs de la prise en charge

- Organiser une prise en charge conjointe avec un hépatologue devant une cytolysé hépatique persistante et/ou devant un diagnostic d'hépatopathie chronique quelle que soit son étiologie.
- Prévenir par un traitement chélateur précoce et régulier la surcharge en fer hépatique et ses conséquences (fibrose hépatique, cirrhose) : voir chapitre sur la chélation (Grade A).
- Suivre la concentration hépatique en fer (CHF) et la maintenir dans la fourchette 3- < 7 mg/g de foie sec (55-125 μ moles/g) pour les TDT et 3- < 5 mg/g de foie sec (55-90 μ moles/g) pour les TNDT. Intensifier le traitement chélateur en cas de CHF supérieure à 7 mg/gr (125 μ mol/g) de foie sec ou en cas de fibrose progressive (UK guidelines 2016, TIF guidelines TDT 2014 et TNDT 2017).
- Dépister une fibrose hépatique par une élastométrie de référence chez les patients à bilan hépatique perturbé (après avoir éliminé une lithiase intra-hépatique ou une dilation des voies biliaires associées à une lithiase intra-hépatique qui peuvent en perturber l'interprétation).
- Traiter les hépatites C actives quelle que soit l'importance de la surcharge en fer hépatique, conjointement avec une équipe spécialisée dans la prise en charge des hépatites virales (Grade A).
- Référer les patients infectés par l'hépatite B à une équipe spécialisée dans la prise en charge des hépatites virales.
- Prévenir par la vaccination les hépatites virales B et A.
- Chez les patients non cholécystectomisés TDT et TNDT, une échographie hépatique doit être réalisée annuellement à partir de l'âge de 6 ans pour dépister une lithiase biliaire.
- Dépister les CHC chez les sujets à risque (fibrose F3 ou F4, VHC et VHB chroniques, surcharge en fer sévère et âge supérieur à 40 ans) par échographie hépatique tous les 6 mois.
- Traiter la surcharge en fer hépatique résiduelle par saignées après greffe de cellules souches hématopoïétiques réussie (Angelucci 1997). Le déférasirox (DFX) à faible dose a également été prescrit dans ce contexte (cf. chapitre DFX).

Suivi

L'interrogatoire

Repère dès l'enfance une consommation excessive de sucre ; à l'adolescence et à l'âge adulte, la mise en garde contre l'alcool, l'usage de drogues et des antalgiques toxiques pour le foie. Les facteurs de risque de contamination des hépatites virales sont rappelés.

L'examen clinique régulier (**au moins trimestriel**) recherche dès l'enfance une obésité, une complication endocrinienne pouvant avoir une répercussion hépatique, une hépatomégalie ferme, évalue les modifications du volume de la rate et recherche les signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale.

Le suivi biologique

Le bilan biologique hépatique est effectué tous les 3 mois chez les patients TNDT non chélatés ou sous DFO, tous les mois en cas de prescription d'un chélateur oral. La ferritine est réalisée tous les 3 mois bien que sa valeur ne soit pas toujours corrélée à la surcharge viscérale ; une ferritine < 300 ng/ml doit faire arrêter le traitement chélateur sur le risque de toxicité.

En cas de fibrose et/ou de cirrhose le bilan hépatique est complété par le taux d'albumine, le TP avec facteur V. L'AFP peut être dosée tous les 6 mois en cas de cirrhose conjointement avec l'échographie. Seule son élévation et sa cinétique progressive ont une valeur prédictive pour le carcinome hépatocellulaire. Un taux normal n'exclut en rien le diagnostic de CHC (Borgna-Pignatti 2004, TIF 2014 et 2017, Restivo Pentalone 2018).

Chez les patients transfusés, la surveillance sérologique du VHC, VIH et VHB est annuelle. Une aggravation de l'anémie, l'apparition d'une carence en fer chez un patient bien chélaté, peut être le signe d'un saignement digestif occulte sur des varices œsophagiennes ou une gastropathie d'hypertension portale, chez les patients porteurs d'une cirrhose. Une thrombopénie et /ou une leucopénie peuvent être le témoin de la majoration du volume de la rate en lien avec l'hypertension portale.

Parmi les tests non invasifs de fibrose, les scores APRI (ratio plaquettes/ASAT) et Fib-4 (basé sur l'âge, le taux de plaquettes, les ASAT, les ALAT) ont été évalués chez les patients thalassémiques (Poustchi 2013) et ont montré un intérêt bien que le taux de plaquettes soit parfois difficile à interpréter chez les patients splénectomisés. Le fibrotest est faussé chez les patients thalassémiques car il utilise l'haptoglobine qui est un marqueur d'hémolyse. Par contre le fibromètre qui n'utilise pas l'haptoglobine (remplacée par l'acide hyaluronique) est possible (Elalfy 2013 ; MMY Abu-Elazm 2020). Ce test est payant et non remboursé dans cette indication. Le dosage de la ferritine est fait tous les 3 mois.

L'endoscopie digestive haute dans le cas d'une cirrhose avérée ou suspectée permet de dépister et de traiter des varices œsophagiennes.

Le suivi échographique

Une échographie hépatique, proposée à partir de l'âge de 6 ans, évalue la taille du foie, l'aspect du parenchyme, recherche une lithiase biliaire intra- ou extra-hépatique. Elle permet aussi d'évaluer l'apparition d'une stéatose métabolique et de rechercher les signes d'hypertension portale. Elle est annuelle chez les patients non cholécystectomisés TDT et TNDT ou en cas de syndrome métabolique. Elle est justifiée en cas de perturbation cytolytique et/ou cholestatique. Chez les sujets à risque de CHC (hémochromatose secondaire, VHC et VHB chroniques, cirrhose), elle est recommandée tous les 6 mois (Tableau 1 : Borgna-Pignatti 2004, Cunningham/Cohen ASH 2004, Northern California et TIF guidelines, UK guidelines 2016).

L'IRM hépatique (cf. Annexe IRM hépatique)

La surcharge en fer est dépistée et quantifiée par l'IRM hépatique (T2* ou R2) examen non invasif qui a amélioré la prise en charge des patients en permettant le suivi régulier en pratique courante des valeurs de fer intra-hépatique. Dans les TDT elle est préconisée tous les 1 à 2 ans à partir de l'âge de 4 ans, âge à partir duquel elle peut être réalisée sans anesthésie générale. Pour les TNDT elle est préconisée à partir de l'âge de 10 ans (TIF 2014 et 2017, UK guidelines 2016). Si l'échographie retrouve une lésion hépatique suspecte, une IRM de contraste doit être faite (Mangia 2020) pour préciser la lésion.

L'élastométrie

L'importance de la surcharge en fer est significativement associée au degré de fibrose hépatique (Perifanis 2005, Angelucci 2002) ; des études histologiques ont montré que la présence d'une hépatite virale B ou C est corrélée aux lésions inflammatoires hépatiques mais pas au degré de fibrose (Triantos 2017, Angelucci 2002, Prati 2004, Li 2002).

Plusieurs études (Tableau 1) ont évalué l'élastométrie par Fibroscan® chez les enfants et adultes thalassémiques, TM et TI, afin d'éviter une PBH, procédure invasive et qui n'analyse qu'un micro-territoire hépatique. L'élastométrie semble bien corrélée à la fibrose pour les patients thalassémiques qui ont une hépatite C et une surcharge en fer ; Sa fiabilité est meilleure pour affirmer l'absence de fibrose ou les stades avancés de fibrose et la cirrhose (Poustchi 2013). Une insuffisance cardiaque décompensée, une stéatose hépatique, peuvent rendre l'interprétation des résultats difficile, une ascite et/ou une obésité importante rendent l'examen impossible (Fraquelli 2012).

Couplée au FIB-4 dans l'étude d'Hamidieh publiée en 2014 auprès d'enfants en bilan pré-greffe, l'élastométrie est corrélée aux scores histologiques de fibrose et d'inflammation hépatiques (Tableau 1). Dans certaines études, le degré de surcharge en fer hépatique évaluée en IRM ne semble pas influencer le résultat de l'élastométrie chez les patients avec hépatite C chronique (Poustchi 2013).

Il est encore nécessaire de poursuivre l'évaluation de cette technique non invasive de surveillance de la fibrose hépatique associée à l'IRM pour l'évaluation de la surcharge en fer chez les patients thalassémiques afin de déterminer l'impact des dépôts ferreux hépatiques sur les mesures de l'élastométrie (Sinakos 2010, Maira 2017, Ou 2017). Certaines équipes ont cependant une expérience de l'élastométrie de plus de 10 ans. D'autres techniques non invasives comme l'élastographie en temps réel ont été également évaluées sur des petites cohortes et pourraient être couplées à l'élastométrie (Paparo 2013).

Un dépistage et un suivi par élastométrie peuvent être proposés pour tous les patients thalassémiques TDT et TNDT à partir de 10 ans dans les indications suivantes :

- Si transaminases élevées
- Si surcharge en fer sévère (≥ 15 mg Fe/g de foie)
- Si VHC ou VHB chronique (TIF guidelines 2014 et 2017).

La fréquence de la surveillance par élastométrie reste à définir ; elle pourrait être couplée dans ces indications à la surveillance annuelle par IRM. Sa place dans la surveillance d'une surcharge en fer modérée doit elle aussi être définie.

La ponction biopsie hépatique (PBH)

La PBH est une procédure invasive et qui ne peut analyser qu'un micro-territoire hépatique ; elle n'est plus nécessaire dans le cadre du suivi de la surcharge en fer. Elle est discutée en cas de cytolysse persistante et non expliquée ou lorsqu'une évaluation précise du degré de fibrose est indiquée. Les méthodes non invasives de surveillance de la surcharge en fer et du degré de fibrose associées aux marqueurs biologiques ont tendance à restreindre son indication aux cas complexes.

Traitements

Vaccinations : la vaccination contre l'hépatite B en 3 injections est à faire dès le diagnostic de thalassémie (UK guidelines, 2016). Celle contre l'hépatite A est également recommandée (TIF Guidelines 2017, UK guidelines 2016) avec rappel 6 à 12 mois après la première injection (qui confère une immunité pour plus de 20 ans) pour éviter une éventuelle forme sévère d'hépatite A sur un foie déjà pathologique.

Cholecystectomie : une cholécystectomie est proposée (Esposito 2001, Kok 2003), en cas de lithiase vésiculaire symptomatique. En cas de lithiase asymptomatique, elle est également indiquée si elle apparaît à l'âge pédiatrique ou si une splénectomie est programmée.

Même si la lithiase vésiculaire est asymptomatique, une cholécystectomie est discutée en présence de comorbidité ou si un séjour loin de toute structure de soins est prévu.

Une cholécystectomie prophylactique n'est pas recommandée simultanément à la splénectomie chez les patients n'ayant pas de calculs biliaires.

Traitements de la surcharge en fer (cf. Argumentaires déférasirox et défériprone)

Les 3 chélateurs, déféroxamine (DFO), déférasirox (DFX), défériprone (DFP) sont actifs sur le fer intra-hépatique.

L'efficacité de la DFO, prescrite depuis 50 ans, a été documentée dans des études longitudinales (Telfer 2000, Ricchi 2018). Dans les essais randomisés DFO *versus* DFX ou DFO *versus* DFP, l'efficacité de la DFO sur la CHF était généralement au moins comparable à celle des chélateurs oraux (principales études randomisées détaillées dans les chapitres DFX et DFP). Le DFX aux doses de 20-30 mg/kg/j (Cp dispersibles) permet une amélioration des CHF comparable à celle obtenue sous DFO dans les TDT. Une stabilisation ou amélioration de la fibrose et de l'inflammation hépatique a été documentée sur les PBH des patients TDT traités au moins 3 ans, de même qu'une amélioration des chiffres des transaminases (Deugnier 2011). Le DFX est le traitement chélateur oral de référence pour les NDTD (larges études contrôlées et AMM à partir de 10 ans si DFO inadéquate) (cf. Argumentaire DFX). Il est également prescrit maintenant en première intention chez les TDT en l'absence de contre-indication.

Le contrôle du fer hépatique par la DFP est plus inconstamment rapporté dans certaines études rétrospectives, les études randomisées *versus* DFO n'ayant pas montré de différence significative sur l'évolution des CHF selon le traitement chélateur prescrit (cf. Argumentaire DFP).

L'observance pour ces traitements au long cours reste problématique ; elle doit être régulièrement évaluée avec le patient, notamment si les marqueurs de la surcharge en fer, biologiques et par IRM, ne baissent pas sous traitement. Des programmes d'éducation thérapeutique dans la thalassémie sont maintenant disponibles en France pour accompagner les patients dans leur maladie et leurs traitements chroniques.

Traitement de l'hépatite C chronique

INDICATIONS de traitement : toute hépatite C active dont témoigne la persistance d'une charge virale détectable et ce quel que soit son mode de présentation doit faire proposer un traitement d'éradication du virus (grade A) (Sievert 2002). Le traitement doit être discuté avec un spécialiste de cette prise en charge, infectiologue ou hépatologue.

Le traitement de l'hépatite C chronique se limitait dans les années 2010-2015 à l'association de PEG-IFN et de ribavirine (RBV) quel que soit le génotype du VHC, induisant de nombreux effets secondaires responsables d'une observance médiocre. L'hémolyse fréquente induite par la RBV nécessitait une augmentation du régime transfusionnel (chez 40 à 60% des patients), et donc une augmentation de la surcharge en fer hépatique aggravant les lésions hépatiques chroniques (Sinakos 2017, Nagral 2017, di Marco 2016)). La réponse virologique

complète à 6 mois post traitement variait en fonction des études, selon les génotypes et le degré de fibrose entre 55 et 75% (Tableau 1).

Le traitement de l'hépatite C chronique a été révolutionné depuis 2014 par l'arrivée des antiviraux directs (AVD) qui permettent une éradication virale chez la majorité des patients (> 95%) avec des traitements courts (8 à 12 semaines) et bien tolérés (Tableau 1 : Di Marco 2016). Deux médicaments se sont imposés et constituent actuellement le traitement de référence de l'hépatite C : EPCLUSA® (Sofosbuvir + Velpatasvir) (1cp/j pendant 12 semaines) et MAVIRET® (Glécaprévir + Piprentasvir) (3 cp/j pendant 8 à 12 semaines). Ces molécules sont pangénotypiques et utilisables quelle que soit la présentation et les comorbidités (cirrhose, insuffisants rénaux, greffés...). Un troisième médicament, le Vosevi® (Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir), est réservé aux rares échecs des deux autres molécules, permettant d'amener le taux de guérison à 99%. De possibles interactions médicamenteuses sont à vérifier avant le début du traitement en particulier pour les deux molécules contenant une antiprotéase, Maviret® et Vosevi®. La ribavirine n'a plus que de très rares indications dans le traitement de l'hépatite C (cirrhose décompensée) en association avec les AVD et à faible dose (Di Marco 2016, Nagral 2017).

Un certain nombre de patients sous traitement par antiviraux directs seuls peuvent nécessiter une augmentation du nombre de transfusions le temps du traitement. L'efficacité du traitement est jugée sur l'indéteçtabilité de l'ARN viral par PCR à S12 du traitement, sans rechute 3 mois après l'arrêt du traitement. Il n'y a pas de rechute tardive à craindre (Tableau 1, Origa 2017, Ponti 2019).

Il n'a pas été constaté dans les études observationnelles d'interactions médicamenteuses entre les antiviraux directs et les différents chélateurs (Zachou 2017) ; il n'y a donc pas de recommandations pour modifier le traitement chélateur pendant la durée du traitement antiviral (UK guidelines 2016).

Traitement de l'hépatite B chronique

Il n'y a pas dans la littérature d'étude de cohorte concernant les traitements de l'hépatite B chronique chez les patients thalassémiques. Chez les patients thalassémiques porteurs chroniques de l'Ag HBS avec ADN viral B déteçtable, il peut être proposé :

- De traiter les patients adultes avec surcharge en fer avérée, par analogue nucléos(t)idique de 3^e génération (Ténofovir®, Entécavir®...), même en l'absence d'élévation des transaminases et de fibrose, quel que soit le niveau de la charge virale et le statut de l'Ag HBe (Consensus d'expert 2B).
- Les patients sans surcharge en fer peuvent être traités ou surveillés selon les recommandations en vigueur dans la population générale (EASL 2017 clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection EASL 2017).

Le carcinome hépatocellulaire (CHC)

Avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients TDT et TNDT, le carcinome hépatocellulaire (CHC) est maintenant plus fréquemment rapporté (Borgna-Pignatti 2014, Finianos 2018, De Sanctis 2020), notamment chez les patients âgés. La prévalence du CHC chez les patients TDT et chez les patients TNDT, dans une étude de De Sanctis regroupant les données de 13 centres de l'ICET-A et publiée en 2020 portant sur 1327 patients TDT et TNDT, est respectivement de 1,66% et de 1,96% (de Sanctis 2020). L'âge le plus bas au diagnostic du CHC est dans cette étude 36 ans pour les TDT et de 47 ans pour les TNDT.

La présence d'une cirrhose en est le facteur de risque le plus important ; par conséquent, les patients thalassémiques porteurs d'une hémochromatose hépatique modérée à sévère et/ou d'une hépatite C chronique sont les plus à risque de développer un CHC. Il peut cependant survenir chez des patients avec surcharge en fer même sans hépatite virale chronique associée, notamment chez les patients TNDT avec ou sans cirrhose hépatique (Mancuso 2006, Moukhadder 2018).

Le dépistage du CHC chez les patients thalassémiques adultes à haut risque (patients porteurs d'un VHC ou VHB chronique et/ou d'une fibrose hépatique avancée et cirrhose

quelle qu'en soit l'origine et chez les plus de 40 ans - Borgna-Pignatti 2014, Finianos 2019, De Sanctis 2020) se fait tous les 6 mois (UK guidelines 2016, Mangia 2020) par une échographie hépatique pouvant être associée à un dosage d'alpha-fœtoprotéine bien que ce dernier test très peu sensible ne fasse plus partie des recommandations pour le dépistage précoce du CHC. La surveillance du fer intra-hépatique par une IRM hépatique dont le rythme est adapté à la surcharge en fer peut également dépister le CHC.

Un bon contrôle de la surcharge en fer et l'éradication virale C n'élimine pas le risque de CHC chez les patients ayant eu une fibrose sévère ou une cirrhose en pré thérapeutique. Ces patients doivent poursuivre la stratégie de dépistage du CHC et ce pour une durée indéfinie (Finianos 2018, Mangia 2020). Chez les patients non thalassémiques porteurs d'une hépatite B contrôlée par les antiviraux, comme chez les patients qui perdent spontanément leur Ag HBs, le risque de CHC à 5 ans est estimé à 1% (Mangia 2020) ; il y a peu de données sur ce risque résiduel chez les patients thalassémiques (Papadopoulos 2019) mais il est raisonnable de penser qu'il est d'autant plus présent qu'une surcharge en fer hépatique persiste. Des études à long terme vont être nécessaires pour l'évaluer.

La prise en charge du CHC va être multidisciplinaire et adaptée au stade et à la localisation de la tumeur. Malheureusement, dans la cohorte rapportée par Borgna-Pignatti en 2014 (Borgna-Pignatti 2014), 33% des CHC ont été diagnostiqués à un stade avancé récusant une prise en charge curative et justifiant la stratégie stricte de dépistage précoce.

Il n'y a pour l'instant pas de données suffisantes pour penser que la prise en charge carcinologique d'un CHC chez un patient thalassémique pourrait être différente de celle d'un patient non thalassémique (Mancuso 2015). La résection chirurgicale, la thermo-ablation per cutanée ou la transplantation hépatique sont considérées comme des traitements curatifs. La chimio-embolisation ou la radio-embolisation sont des traitements palliatifs utilisés en cas de lésions multifocales. Ils sont utilisés fréquemment en traitement d'attente avant une transplantation hépatique. Un bilan cardio-pulmonaire à la recherche d'une HTP, une spirométrie et une réévaluation des autres complications métaboliques et endocriniennes sont nécessaires avant le geste chirurgical, les traitements percutanés et/ou la chimiothérapie ; une anticoagulation préventive doit être envisagée en post-opératoire sur le risque surajouté d'événements thrombotiques chez les patients thalassémiques (Borgna-Pignatti 2014, Wang 2014, Maakaron 2013, Moukhader 2017).

La maladie thalassémique n'est pas en elle-même une contre-indication à la transplantation hépatique mais l'évaluation cardio-pulmonaire dans un centre entraîné doit éliminer auparavant une dysfonction cardiaque ou une hypertension artérielle pulmonaire (Restivo Pantalone 2010, Borgna-Pignatti 2014, Mancuso 2015).

En cas de CHC avancé non accessible à un traitement curatif ou à une greffe, des molécules de chimiothérapie orale ou d'immunothérapie peuvent être indiquées. Le sorafénib, inhibiteur de tyrosine kinase, a été utilisé chez peu de patients thalassémiques (Papodopoulos 2020) et demande encore à être évalué.

Tableau 1 : Prévalence VHC, fibrose hépatique, traitement VHC, évaluation de la fibrose par des méthodes non invasives

	PREVALENCE du VHC et de la FIBROSE HEPATIQUE	
Prati 2000 <i>Vox sang</i>	Prévalence des patients thalassémiques italiens porteurs d'AC anti-HVC = 85%	
Wonke 1990 <i>J Clin Pathol</i>	Prévalence des patients thalassémiques porteurs d'AC-anti HVC testés en 1989 résidant au Royaume Uni = 23% (17/73), 12.2% pour ceux non transfusés dans d'autres pays . Aucun Ag HbS +, 20/73 ont un ATCD d'hépatite B guérie. Les patients VHC+ ont des ASAT et des ferritinémies significativement + élevées	
Cunningham 2004 <i>Blood</i>	TCRN (registre thal nord-américain) : prévalence porteurs Ac anti-VHC = 5% pour les moins de 15 ans et 70% pour les plus de 25 ans 10% de cirrhose histologique (50% des patients biopsiés)	
Borgna-Pignatti 2004 <i>Br J Haematol</i>	22 patients (11 TI, 8 TM, 3 SThal) parmi environ 5000 recensés ont développé un hépatocarcinome, en moyenne à l'âge de 45 ans (22 à 61 ans) 21 exposés aux virus B (2/12 sont Ag HBS +) ou C (17/19 sont virémiques HVC+). AFP élevée dans tous les cas de CHC. 20/22 DCD en médiane 3.5 mois après le diagnostic. Compliance / DFO moyenne ou mauvaise pour tous. Surveillance par AFP et écho hépatique recommandé tous les 6 mois chez les sujets à risque.	
Sievert 2002 <i>Am J Gastroenterol</i>	Importance de la surcharge en fer non corrélée à la réponse à l'IFN. 28 TM âgés de 15 à 45 ans (médiane 26 ans) avec infection chronique/VHC et détermination initiale de la CHF/PBH, suivis prospectivement sous TTT par IFN 6 mois. 28% de réponse viro à 12 mois d'arrêt du TTT. Pas d'influence de la CHF initiale sur la réponse au TTT. Ferritines médianes à 1000.	
Li 2002 <i>Arch Dis Child</i>	Etude monocentrique rétrospective de 100 patients, TM , âgés de 1.5 ans à 27 ans, médiane 11. 7 ans . PBH faite avant greffe (n=37) ou pour 36 sous régime transfusionnel (total= 81PBH pour 73 patients), chélatés précocement, 8 VHC virémiques. Facteur le + prédictif de fibrose = ferritinémies élevées . Surcharge en fer sévère pour 30 à 40% des patients. Fibrose observée chez 22 patients facteurs associés à la fibrose= CHF, transaminases et ferritines élevées	
Prati 2004 <i>Haematologica</i>	Etude multicentrique clinique et histologique (score Ishak) de 117 patients TM = patients présentant des AC-anti HVC, des ALT élevées de manière intermittente ou en permanence ou une ferritine > 1000 et ayant accepté une PBH . Age moyen = 26 ans . 66% virémiques et ferritine moyenne à 1700. Dans 45% des cas, fibrose significative (grade > ou = 3) avec le même % chez VHC virémiques et non virémiques. Cirrhose chez 9 pts (8%) (8virémiques). Fibrose corrélée à surcharge (ferritine et surcharge hépatique) et sexe masculin et transa élevées. Inflammation corrélée à VHC. Peu d'influence de VHC sur fibrose (absence d'évolution de l'infection HVC peut être liée à l'âge des patients et aussi au jeune âge à la contamination)	
Angelucci 2002 <i>Blood</i>	Etude histologie hépatique chez 211 TM greffés (2 à 17 ans moyenne 8,7 ans VHC+=112, 81 virémiques, non saignés non TTT par IFN suivis en médiane 64 mois. Evolution de la fibrose pour 46 pts (22%). En analyse multivariée les 2 FDR sont la CHF et le statut VHC. Pour les VHC- (n=89) pas de progression de la fibrose si CHF <16 mg/g de foie sec avec un suivi entre 4 et 10 ans	
Perifanis 2005 <i>Haematologica</i>	PBH faites sur 15 ans chez 79 patients TM chélatés précocement par DFO (âge médian à la PBH = 16 ans et ferritine à 2000 ng/ml,	

	31 VHC+ dont 13 virémiques). Fibrose présente dans 39% des cas, significative dans 20% des cas et 2 cas de cirrhose chez 2 patients AC-anti VHC + (2%). Surcharge en fer sévère pour 40% des patients et influence la fibrose contrairement au statut VHC (AC ou virémie)	
	TRAITEMENTS anti VHC	Niveau de preuve*
Li 2002 <i>Br J Haematol</i>	18 TM jamais traités âgés de 7 à 29 ans (médiane de 16 ans) traités 12 mois par IFN X3/sem + RBV 16 mg/KG/j . 14 génotype 1b. Réponse virologique complète maintenue à 6 mois d'arrêt du TTT pour 72,2% (13/18). Augmentation des besoins en TF de 30% .	Niveau 4
Inati 2005 <i>Br J Haematol</i>	20 TM de plus de 12 ans avec une hépatite C chronique, génotype 1 ou 4, sans cirrhose, sans ATCD de TTT/VHC, randomisés Peg IFN (n=12) vs Peg-IFN + RBV (10.6 mg/Kg/j) (n=8) pendant 48 semaines. Réponse virale complète maintenue à 24 semaine 30% dans groupe monothérapie (4/12) versus 62.5% (ns) dans groupe bithérapie (5/8). Charge virale indétectable à 12 semaines= facteur prédictif de la réponse ultérieure. Augmentation des besoins en TF pendant la période de TTT (de 55% dans groupe bithérapie et de 21% dans le groupe monothérapie)	Niveau 2
Harmatz A558 ASH 2006	21 patients thal traités par peg-IFN et RBV , pas d'évolution significative de la CHF, augmentation des TF de 40 et 30% à S24 et S48. Réponse virale pour géno 1, : 75% fin de traitement et 55% à 6 mois d'arrêt. CHF initiale non prédictive de la réponse virologique	Niveau 2
Cunningham (Ref Cohen et al. ASH 2004)	Recommande une bithérapie pour les infections chroniques VHC chez les patients thalassémiques en optimisant le traitement chélateur et en incluant les patients dans des essais cliniques et en arrêtant le traitement à M6 en l'absence de réponse virologique.	
Di Marco 2016 <i>Digestive Liver Dis</i>	Analyse rétrospective multicentrique italienne de 230 TM infectés par VHC (59.1% G1 ; 32.2%G2 ; 3.4% G3 et 5.3%G4) (79.6% avec hépatite chronique et 20.4% cirrhose) (63.5% naïfs et 36.5% déjà été traité par PegIFN seul : tous ont été traités par PegIFN et RBV : en analyse multivariée meilleure réponse virale soutenue indépendamment associée à la présence de l'allèle I128CC des patients et à la réponse virologique rapide chez les 136 patients G1. Chez les G2, seule une réponse virale rapide (à S4) est associée une réponse virale soutenue (M6). 29 (12,6%) arrêts sur effets II, plus fréquents sur cirrhose. >50% ont augmenté leur besoin TF	Niveau 4
Nagral 2017 <i>J Clin Exp Hepatol</i>	Etude observationnelle prospective indienne, multicentrique : 29 TM sous générique du sofosbuvir+ledispavir ou daclastavir (19/29 associé à ribavirine) (17 G1, 11 G3, 1 non classé) 6 avec cirrhose, 8 déjà traités, 21 pts traités pdt 12 S, 6 pts traités 24 S., arrêt chez 2 pts. RVR chez 100% des pts. SVR 12 S. chez 100% ; pas d'influence du taux de ferritine avant trait. 62% ont été plus TF pdt Trait mais décroissance rapide de la ferritine en post Trait. Bonne efficacité et tolérance des génériques antiviraux directs, à un cout drastiquement moindre. Pas plus d'effets secondaires dans le groupe avec ribavirine. Pas d'effet de la surcharge en fer sur réponse au trait.	Niveau 4

<p>Hezode 2017 <i>Hepatology</i> ClinicalTrials.gov: NCT02252016</p>	<p>Etude internationale, multicentrique, randomisée de Phase III Elbasvir+Grazoprevir 2 :1 contre placebo, stratification sur cirrhose versus pas de cirrhose et sur la maladie hématologique sous-jacente (TM, SDM, Hémophilie).</p> <p>107 P ; groupe trait, 88.8% de G1, 1 arrêt sur non observance, pas d'arrêt sur Effet II : SVR 12 S. 93.5% avec 5.6% rechute (SVR 86.6% chez pts naïfs/100% chez pts déjà traités), aggravation de l'anémie comparable dans les deux groupes.</p>	<p>Niveau 2</p>
<p>Zachou 2017 <i>Mediterr J Hematol Infect Dis</i></p>	<p>Etude rétrospective monocentrique grecque, 2000-2015 : 43/81 patients suivis ont une séro VHC+ (53%) dont 30 TM et 1 S/bêta-thal avec hépatite C chronique (6/31 avec cirrhose) :</p> <p>A) 30 pts ont été traités par IFN seul avec une SVR à M6 à 46.7% et 7 pts avec IFN+RBV avec SVR 57% (2/7 pts ont augmenté leurs besoins TF), sans différence significative : 3 perdus de vue, 6 ont développé une cirrhose.</p> <p>B) 9 pts (6 non répondeurs, une rechute et un pt naïf) (7/11 avec F3-F4) ont reçu un trait. par différentes combinaisons d'antiviraux directs (6 G1, 1G2,,3 G3, 1 G4)+/-RBV, 12 à 24 mois en fonction du génotype : tous ont une SVR à M3, 3 patients avec augmentation du régime TF (2/3 avec RBV), un patient avec arthralgies grade 1.</p>	<p>Niveau 4</p>
<p>Origa 2017 <i>Am J Hematol</i> (ITHACA-SITE)</p>	<p>Etude italienne multicentrique prospective observationnelle 114TM, 3 TI, 8 Drépanocytaires (139 pts) âge moyen 42 ans, 8G1a, 91 G1b, 25G2,7G3,7G4,1G5) (48F2, 44F3, 46F4) 78 pts déjà traités, 61 naïfs, 33 n'avaient pas de surcharge en fer. 9 associations différentes d'antiviraux directs +/- RBV.</p> <p>En intention de traiter : 136 pts (97.8%) sont négatifs à la fin du TTT et 130 (93.5%) ont une SVR (12S.) 3 décès non reliés ; 5 pts ont rechuté dans les 12 S. et 1 pt n'a pas répondu : ces 6 pts avaient été traités 12 S. sans RBV. Augmentation des besoins TF chez pts avec RBV. Réduction significative des ALAT et de la ferritine.</p>	<p>Niveau 4</p>
<p>Sinakos 2017 <i>Br J Haematol</i></p>	<p>Etude multicentrique grecque, prospective observationnelle. 61 TD, âge médian 43 ans, 75% avait été traité, 79% avait une cirrhose, G1 52%, g2 3%, G3 21% et G4 22%, tous sous chélation : 5 combinaisons différentes d'antiviraux directs possibles, +/- RBV : SVR à 90%, combinaisons bien tolérées, augmentation des besoins TF chez 44% des pts dans les groupes avec RVB ; SVR identique si cirrhose</p>	<p>Niveau 4</p>
<p>Biliotti 2017 <i>Ann Hematol</i></p>	<p>4 TD, 3 G1 et 1 G4, avec fibrose avancée non répondeurs à PegIFN+RBV : sofosbuvir+ ledispavir pour 12 S. SVR chez les 4 patients avec amélioration de la fibrose sur histologie, pas de modif du régime TF, pas de modif du TTT chélateur, pas d'atteinte rénale. Amélioration qualité de vie sur SF36 en post trait</p>	<p>Case report</p>
<p>Mehta 2018 <i>J Clin Exp Hepatol</i></p>	<p>Etude pakistanaise prospective observationnelle : 10 garçons, âge moy 13 ans, TM avec VHC chronique G3 naïfs de TTT antérieur, sans cirrhose ont été inclus en 2016 (pas de VHB, pas de VIH concomitants) : ont été traités par sofosbuvir et daclastavir pdt 12S.</p> <p>2 pts à S4 de TTT sont RNA+ mais tous les patients sont négatifs à 12S. La SVR à 3 mois de l'arrêt du TTT est de 100% avec diminution des ALAT et de la ferritine.</p>	<p>Niveau 4</p>

Ponti 2019 <i>Dig Liver Dis</i>	Étude prospective observationnelle monocentrique, 2015-2018 : 101 pts TD RNA+ , âge médian 40.2, G1 60,4%, G2 24%, G3 3%, G4 7,9%, cirrhose chez 25.7%, 62.4% naïfs de trait, 33.6% VHB silencieux, 1 décès sur CHC avant trait., 99 traités par différents combinaison d'antiviraux directs (12 S avec retraitement combinaison différente pour 3 12s supplémentaires) : SVR finale 97% en intention de traiter, 100% per protocole , pas de CHC dans les 6 mois pst Trait, deux décès sur défaillance multi viscérale sur cirrhose alors que RNA-. Peu d'effets II, pas de modification du régime TF II, grade 1 ou 2 éradication presque complète du VHC à Cagliari (Sardaigne)!	Niveau 4
Maffei 2020 <i>Front Mol Biosci</i>	Étude rétrospective, monocentrique, italienne 28 sujets TM, 3 TI et 3 drépanocytaires, tous transfusion-dépendants (DT) , 50% de VHC G1b, 14% G2a, 11,7% de G4, LIC avant trait 1,85 mg Fe/g de foie, 29% sous DFO, 13% sous DFP et 25% sous DFX, 23% sous DFO et DFP, 10% sous DFO et DFX. La fibrose évaluée par Fibroscan était entre 10.0 et 34.8 KPa. Tous les patients étaient en échec de l'IFN. Les patients ont bénéficié de différentes associations d'antiviraux direct pendant 12 semaines, toutes bien tolérées sans effets secondaire avec une réponse virologique soutenue chez 94% des patients. 2 TM ont été traités 24 S, sur rechute à un mois post 12S. Aucun patient n'a nécessité de majoration de son régime TF. La diminution du taux d'ALAT après trait. est significative, mais pas la baisse du LIC. La ferritine n'a pas diminué.	Niveau 4
Evaluation de l'élastométrie transitoire (TE) dans les thalassémies		
Fraquelli 2010 <i>Am J Hematol</i>	Evaluation transversale monocentrique de l'élastométrie (TE) par deux opérateurs différents chez 59 TM (49% ARN VHC+) et 56 TI (dont 10 régulièrement TF et 11% d'ARN VHC+) dont 14 PBH. Tous avaient une éval. De la surcharge en fer hép. Par T2*, ferritine, et virémie VHC était notée. Corrélation forte (p<0.003) entre stade histologique de la fibrose et valeurs de la TE dans les 2 groupes. En analyse multivariée, seules les ALT, GGT et la bili sont associées à valeurs de la TE dans les deux groupes ; dans groupe TM, la virémie VHC est également corrélée à TE. Se de la TE pour la fibrose sévère est de 60%, pour la cirrhose est de 100%. La Sp de la TE est de 89% pour la fibrose sévère et de 92% pour la cirrhose. Pas de corrélation retrouvée entre taux de ferritine, T2* en IRM et TE donc nécessité d'autres études	
Musallam 2012 <i>Blood Cells Mol Dis</i>	Étude rétrospective monocentrique italienne de suivi de 42 TI (après exclusion de 3 pts VHC+) pdt 4 ans (âge med 38 ans) pour évaluer l'évolution de la ferritine et des résultats de l'élastométrie transitoire (FibroScan®) et la corrélation entre les 2 paramètres : chez les 28 pts non chélatés : augmentation de la ferritine de 81,2 µg/L/an et de la TE (+0,3 kPa/an) avec deux pts qui aggravent leur stade de fibrose. Chez les 14 pts chélatés ferritine diminue de 42.0/an et TE -0,9/an avec 2 pts qui améliorent leur stade de fibrose : corrélation forte entre les 2 paramètres(p<0.001) dans les 2 groupes	
Poustchi 2013 <i>Hepatol Res</i>	Étude monocentrique transversale d'évaluation de TE associée à IRM hépatique et PBH chez 76 pts TD avec VHC chronique : TE bien corrélée au score METAVIR de fibrose F4. Pas de corrélation entre LIC et METAVIR. Les résultats de la TE ne sont pas influencés par le LIC. Un score en TE de 11 a une Se de 78% et une Sp de 88% pour le diagnostic de cirrhose. Si TE est associée le score sanguin FIB-4 ou APRI augmentation de la Se à 87,5% et de la Sp à 91%. Corrélation	

	de TE également avec grade METAVIR d'inflammation	
Hamidieh 2014 <i>Biol Blood Marrow Transplant</i>	Etude transversale monocentrique iranienne : évaluation de la fiabilité de la TE et du score de fibrose FIB-4 comparée aux scores de fibrose et d'activité inflammatoire histologique avant transplantation chez 88 TM enfants (âge méd : 8 ans) : pas de corrélation entre résultats TE et taux de ferritine ; en analyse multi variée, score TE augmente avec score METAVIR de fibrose et grade d'activité. Meilleure VPP pour la class. de Lucarelli si on couple TE + FIB-4	
Maira 2017 <i>Ann Hematol</i>	Etude rétrospective monocentrique italienne chez 99 pts TDT(33 RNA VHC + dont 20 traités dont 12 guéris) (LIC 4,81+/-3,82) : évaluation de la fibrose par TE, de la surcharge en fer hépatique, de la ferritine, de la virémie VHC des patients traités par chélation pendant 4 ans +/- 1,5 an en comparant les différentes chélations : pts VHC+ traités par anti viraux et chélation ont une diminution signification du TE et non significative du LIC ; pts sous DFX ont une diminution significative de la fibrose en TE et du LIC. Pts sous DFO+DFP ont une diminution non significative du TE (faible effectif).	
Ou 2017 <i>Hemoglobin</i>	Etude canadienne prospective observationnelle 20 pts tous VHC-, 29,3+/-9,7 ans, BMI 21,4+/-2,8 (12 TM ; 4TI ; 1 E-bêta-thal ; 1 SDM ; 2 anémies sidéroblastiques congénitales) : TE par Fibroscan et IRM répétées à un an : pas de corrélation entre LIC (modéré dans l'étude 6,7+/-6,0 ng/ml) et mesures en TE (moy 6,3+/-6,4 kPa), pas de corrélation entre ferritine et mesures TE >> élastométrie pas intéressante pour évaluer la surcharge en fer.	

*Référence pour gradation des niveaux de preuve : tableau 2 du guide de la HAS intitulé « Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Etat des lieux » (avril 2013).

Abréviations : AVD : antiviraux directs ; G : génotype du VHC ; IFN : interféron ; M : mois ; Pt(s) : patient(s) ; RBV : ribavirine ; RVR : *rapid virological response* (à S4 ou M1) ; S : semaine ; SDM : syndrome drépanocytaire majeur ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; SVR : *sustained viral response*, évaluée à partir de la fin du traitement (à M6 ou S24 pour l'IFN+/-RBV, à M3 (S12) et M6 (S24) pour les antiviraux directs ; TE : *transient elastocytometry* ; TTT : traitement.

Tableau 2 : Thalassémie et carcinome hépatocellulaire (CHC)

Réf	Pays, dates, type d'étude...	Nb cas CHC	Fréquence	Age survenue CHC	Hépatite C associée	TTT Hép. C	Surcharge fer Ferritine en ng/ml CHF en mg Fe/g	TTT surch. fer	Caract. tumeur	TTT CHC	Survie
Fragatou 2010 <i>Hemoglobin</i>	Grèce, 1 centre.	5	5 cas sur 66 adultes suivis (2/57 TM et 3/9 TI)	48 et 50 ans pour TM (en moyenne 15 ans après détection de l'infection par VHC, faite à l'intro des 1ers tests en Grèce) 41, 53 et 71 ans pour TI (calcul âge moyen pour les cinq pts : 52,6 ans)	Oui pour TM (génotype viral 3a) [sur les 57 pts ayant une TM, 23 positifs pour anticorps anti-VHC dont 13 avec VHC chronique et cirrhose]	INF/peg-INF +/- RBV : 7 non répondeurs sur 12 pts traités	Au diagnostic de CHC : CHF à 4,9 et 0,215 pour TM ; moyenne à 5,63 pour TI [5,2, 4,8 et 6,9]. Ferritine à 1890 et 310 pour TM ; moyenne à 1133 pour TI [600, 1350 et 1450]	DFO (tt tardif et mauvaise observance chez TI)	Localisation initiale dans segment VI (V, VI et VII dans 1 cas)	Polychimiothérapie pour TM et 1 cas TI – Chimioembolisation pour les 2 autres cas TI	3 m et 8 m pour TM ; 3 m (polychimio), 5 m et 6 m pour TI
Triantos 2013 <i>Ann Hematol</i>	Grèce, 1 centre	2	2 cas sur 144 TM suivis pendant 21,5 ans [257,5 mois (1-355)]	45,5 (24 m après diag infection VHC pour 1 ^{er} cas et 216 m pour le 2 ^e)	Oui (défini par positivité anti-VHC ET anti-ARN de VHC). Ces 2 pts avaient une cirrhose.	1 ^{er} cas traité par INF, non répondeur ; 2 ^e cas non traité car insuff. cardiaque	Ferritine : 1578,5 Sans autre précision	DFO en 1 ^{er} ligne. Si mauvaise observance ou EI sévère, DFP ou DFX. Si DFO insuffisante, tt combinant 2 chélateurs. Manque d'info spécifique pour les 2 cas avec CHC			Décès 1 m après diag pour le 2 ^e cas. Pas d'info sur la durée de survie pour le 1 ^{er} .
Borgna-Pignatti 2014 <i>Br J Haematol</i>	Italie registre 2002-2012	62 : 32TM 28 TI	Incidence cumulée : 1,02% [IC 95% : 0,78-1,13]. [60-62 cas parmi 5855 pts en 11 ans] 4248 TM, 1607 TI et 2 T-drépano).	TM : 48 ans (33-56) ; TI : 47 ans (36-72)	54 cas avec Ac, dont 43 ARN+ (3 AgHBS+)	14 cas ARN+ traités par INF (+ RBV chez 2). 11 non-répondeurs et 3 ayant eu EI sévères (suivis d'arrêt traitement). Ces traitements sembleraient antérieurs à la survenue du CHC.	CHF moy à 9 ; Ferritine médiane à 937 (124-2879) pour TM et 1181 (231-6200) pour TI. Pic ferritine : 2001 (525-6200) pour TM et 2950 (445-12 000) pour TI.	Non décrit	8 carcinomes bien différenciés sur 24 biopsies	Chimioembolisation seule chez 22, RFTA chez 13 ; excision chirurgicale chez 16 (avant ou après chimioemb. ou RFTA) ; 3 greffes ; 21 soins palliatifs ; 3 sorafénib	11,5 m [1,4-107,2 m] 41 décès Pas d'info sur la durée de survie chez les pts survivants lors de la publication de l'article.

Réf	Pays, dates, type d'étude...	Nb cas CHC	Fréquence	Age survenue CHC	Hépatite C associée	TTT Hép. C	Surcharge fer Ferritine en ng/ml CHF en mg Fe/g	TTT surch. fer	Caract. tumeur	TTT CHC	Survie
De Sanctis 2020 <i>Mediterr J Hematol Infect Dis</i>	Enquête menée auprès de 13 centres (10 pays) du réseau ICET-A en 2019 pour recueillir uniquement des cas jamais publiés chez des pts bêta-thal âgés de plus de 30 ans.	23	1,73% (1,66 % pour TM et 1,96 % pour TI)	TM : 36 à 59 ans. TI : 47 à 65 ans. (âge moyen supérieur de 5 à 6 ans comparé à celui des pts n'ayant pas de CHC)	Italie : 7/7 Oman : 2/2 Grèce : info pour seulement 1 pt/8 (infecté). Chypre : info pour seulement 5 pts/6 (non infectés)	IFN ou peg-IFN+/-RBV ou AVD ou pas de tt ou info manquante	CHF : 1 à > 20 (info pour 12 pts) Ferritine (au diag de CHC) : 186 à 4574 (info pour 14 pts)	Italie : 4 DFO et 3 DFX. Oman : trithérapie ou DFP. Grèce : 1 DFO. Chypre : 1 DFP, 2 DFO et 2 DFP-DFO. Aucune info pour 8 pts.	Grade A : 3. Grade B : 5. Grade C : 3. Info manquante pour 12 pts.	Aucune information	6 pts toujours vivants au moment de la publication.
Papadopoulos 2020 <i>Mediterr J Hematol Infect Dis</i>	Grèce, étude rétrospective de tous les pts TDT ayant eu un CHC suivis dans un centre de référence d'Athènes entre 2008 et 2018	42		Age moyen des pts = 45,5 +/- 5,8 ans.	33 pts Ac+ 25 pts ARN+ traités dans les 10 ans avant étude 78,5% de cirrhose	8 pts traités par Peg-IFN+/-RBV. 17 pts traités par AVD. Tous avaient une RVS au moins 12 mois avant le diagnostic de CHC.	CHF : 2,71 +/- 1,65 Ferritine < 1000 (au diagnostic)	Tous chélatés mais aucune précision	Grade (selon cotation <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>) : 0-A : 28,5%, B : 57% et C-D : 14,5%. 25 pts avec lésions multifocales	TACE/RFA pour 33 pts. Sorafénib pour 9 pts.	Médiane tous pts : 12 m (2-96). Pts décédés : 6 m (2-60). Pts vivants : 60 m (6-96).

Abréviations : AVD : antiviraux directs ; EI : effet indésirable ; IFN : interféron ; m : mois ; Pt(s) : patient(s); RBV : ribavirine; RF(T)A : (thermo)ablation par radiofréquence (*radiofrequency (thermal) ablation*); RVS : réponse virologique soutenue ; TACE : chimioembolisation transartérielle (*transarterial chemoembolization*) ; TTT : traitement.

Références bibliographiques

Recommandations de bonne pratique

European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-98.

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

Thalassaemia International Federation (TIF). Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd ed, Nicosia (Cyprus). Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, editors. 2014. Chapter 5.

Thalassaemia International Federation (TIF). Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT) – 2nd Edition. Nicosia, Cyprus: Taher A, Musallam K, Cappellini MD, editors. Thalassaemia International Federation. 2017. Chapter 8.

Articles

Abu-Elazm MMY, El-Sayed El-Hawary E, El-Bendary AS, et al. Hyaluronic Acid Level for assessment of Liver Fibrosis in β -Thalassemia Children Treated for Hepatitis C Virus by Direct Acting Antiviral Drugs. *Journal of American Science* 2020;16(6):40-4.

Akhtar S, Nasir JA, Hinde A. The prevalence of hepatitis C virus infection in β -thalassemia patients in Pakistan: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2020 Apr 29;20(1):587.

Al-Khabori M, Daar S, Al-Busafi SA, et al. Noninvasive assessment and risk factors of liver fibrosis in patients with thalassemia major using shear wave elastography. *Hematology.* 2019 Dec;24(1):183-8.

Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients. *Blood.* 1997 Aug 1;90(3):994-8.

Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:17-21.

Angelucci E, Pilo F (2008) Treatment of hepatitis C in patients with thalassemia. *Haematologica* 93:1121-3.

Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology.* 2017 Aug;66(2):371-8.

Biliotti E, Palazzo D, Serani M, et al. Interferon free antiviral treatment of chronic hepatitis C in patients affected by β -thalassemia major. *Ann Hematol.* 2017 Jun;96(6):1043-5.

Borgna-Pignatti C, Vergine G, Lombardo T, et al. Hepatocellular carcinoma in thalassemia syndromes. *Br J Haematol.* 2004; 124: 114-7.

Borgna-Pignatti C, Garani MC, Forni GL, et al. Hepatocellular carcinoma in thalassaemia: an update of the Italian Registry. *Br J Haematol.* 2014 Oct;167(1):121-6.

Calvaruso G, Vitrano A, Di Maggio R, et al. Deferiprone versus deferoxamine in thalassemia intermedia: results from a 5-year long-term Italian multicenter randomized clinical trial. *Am. J. Hematol.* 2015;90:634-8.

Chan LKL, Mak VWM, Chan SCH, et al. Liver complications of haemoglobin H disease in adults. *Br J Haematol.* 2021;192:171-8.

Chirico V, Rigoli L, Lacquaniti A, et al. Endocrinopathies, metabolic disorders, and iron

overload in major and intermedia thalassemia: serum ferritin as diagnostic and predictive marker associated with liver and cardiac T2* MRI assessment. *Eur J Haematol.* 2015;94(5):404-12.

Cohen AR. New advance in iron chelation therapy. *Am Soc Hematol Educ Program* 2006;42-7.

Cunningham M, Macklin E, Neufeld E et al. Complications of β -Thalassemia major in North America. *Blood* 2004;104:34-9.

De Sanctis V, Soliman AT, Daar S, et al. A concise review on the frequency, major risk factors and surveillance of hepatocellular carcinoma (HCC) in β -thalassemias: past, present and future perspectives and the ICET-A experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020006.

Dessì C, Battista Leoni G, Moi P, et al. Thalassemia major between liver and heart: Where we are now? *Blood Cells, Molecules and Diseases.* 2015;55:82-8.

Deugnier Y, Turlin B, Ropert M, et al. Improvement in liver pathology of patients with beta-thalassemia treated with deferasirox for at least 3 years. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1201-11.

Di Marco V, Capara M, Gagliardotto F. Liver disease in chelated transfusion-dependent thalassemics: the role of iron overload and chronic hepatitis C. *Haematologica.* 2008;93,1243-6.

Di Marco V, D'Ambrosio R, Bronte F, et al. Dual therapy with peg-interferon and ribavirin in thalassemia major patients with chronic HCV infection: is there still an indication? *Digestive Liver Dis.* 2016;48,650-5.

Elalfy MS, Esmat G, Matter RM, et al. Liver fibrosis in young Egyptian beta-thalassemia major patients: relation to hepatitis C virus and compliance with chelation. *Ann Hepatol* 2013;12(1):54-61.

Finianos A, Matar CF, Taher A. Hepatocellular Carcinoma in β -Thalassemia Patients: Review of the Literature with Molecular Insight into Liver Carcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 17;19(12). pii: E4070.

Fragatou S, Tsourveloudis I, Manesis G. Incidence of hepatocellular carcinoma in a thalassemia unit. *Hemoglobin.* 2010 Jun;34(3):221-6.

Fraquelli M, Cassinerio E, Roghi A, et al. Transient elastography in the assessment of liver fibrosis in adult thalassemia patients. *Am J Hematol.* 2010;85:564-8.

Gomatos IP, Alexakis N, Koskinas J, et al. Management of hepatocellular carcinoma in homozygous β -thalassemia cirrhotic patients. *Am Surg.* 2013 Jan;79(1):111-3.

Hamidieh AA, Shazad B, Ostovaneh MR, et al. Noninvasive measurement of liver fibrosis using transient elastography in pediatric patients with major thalassemia who are candidates for hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1912-7.

Harmatz P, Olivieri NF, Kwiatkowski J, et al. Safety and efficacy of peginterferon Alfa-2a and ribavirin for hepatitis C in thalassemia. Session type: oral session. Abstract 558 ASH 2006.

Hézode C, Colombo M, Bourlière M, et al. Elbasvir/Grazoprevir for patients with hepatitis C virus infection and inherited blood disorders: a phase III study. *Hepatology.* 2017 Sep;66(3):736-45.

Hodroj MH, Bou-Fakhredin R, Nour-Eldine W, Noureldine HA, Noureldine MHA, Taher AT. Thalassemia and malignancy: An emerging concern? *Blood Rev.* 2019 Sep;37:100585.

Inati A, Taher A, Ghorra S, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin in thalassemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. *Br J Haematol.* 2005;130: 644-6.

- Jafroodi M, Davoudi-Kiakalayeh A, Mohtasham-Amiri Z, Pourfathollah AA, Haghbin A. Trend in prevalence of hepatitis c virus infection among beta-thalassemia major patients: 10 years of experience in Iran. *Int J Prev Med*. 2015;6:89.
- Kourakli A, Diamantidis MD, Skafidas ME, et al. Hepatitis C virus infection, but not hepatic iron overload is the dominant risk factor for the manifestation of hepatocellular carcinoma among Greek thalassaemic patients. *Blood*. 2018; 132 (Supplement 1): 2347.
- Li C, Chan P, Ling S, et al. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassemia major. *Br J Haematol*. 2002;117:755-8.
- Li CK, Chik KW, Lam CKW, et al. Liver disease in transfusion dependent thalassemia major . *Arch Dis Child*. 2002; 86: 344-7.
- Maakaron JE, Cappellini MD, Graziadei G, Ayache JB, Taher AT. Hepatocellular carcinoma in hepatitis-negative patients with thalassemia intermedia: a closer look at the role of siderosis. *Ann Hepatol*. 2013 Jan-Feb;12(1):142-6.
- Maffei L, Sorrentino F, Caprari P, et al. HCV Infection in thalassemia syndromes and hemoglobinopathies: new perspectives. *Front Mol Biosci*. 2020 Jan 30;7:7.
- Maira D, Cassinerio E, Marcon A, et al. Progression of liver fibrosis can be controlled by adequate chelation in transfusion-dependent thalassemia (TDT). *Ann Hematol*. 2017;96:1931-6
- Mancuso A, Sciarrino E, Renda MC, Maggio A. A prospective study of hepatocellular carcinoma incidence in thalassemia. *Hemoglobin*. 2006;30:119-24.
- Mancuso A. Hepatocellular carcinoma in thalassemia: A critical review. *World J Hepatol*. 2010 May 27;2(5):171-4.
- Mancuso A. Hepatocellular carcinoma in thalassaemia - emerging issues and challenges for liver transplant. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Dec;40(11-12):1368-9.
- Mancuso, A, Perricone, G. Time to define a new strategy for management of hepatocellular carcinoma in thalassaemia?. *Br J Haematol*, 2015;168: 304-5.
- Mancuso A. Management of hepatocellular carcinoma in thalassemia and importance of the human factor. *Cancer*. 2017 May 15;123(6):1071-2.
- Mangia A, Bellini D, Cillo U, et al. Hepatocellular carcinoma in adult thalassemia patients: an expert opinion based on current evidence. *BMC Gastroenterol*. 2020 Aug 3;20(1):251.
- Marsella M, Ricchi P. Thalassemia and hepatocellular carcinoma: links and risks. *J Blood Med*. 2019 Sep 17;10:323-334.
- Matta BN, Musallam KM, Maakaron JE, Koussa S, Taher AT. A killer revealed: 10-year experience with beta-thalassemia intermedia. *Hematology*. 2014 Jun;19(4):196-8.
- Mehta R, Kabrawala M, Nandwani S, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir and daclatasvir for hepatitis C virus infection in patients with β -thalassemia major. *J. Clin Exp Hepatol*. 2018;8:3-6.
- Mirault T, Lucidarme D, Turlin B, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by transient elastography in post transfusional iron overload. *Eur J Haematol*, 2008;80:337-40.
- Moukhadder HM, Halawi R, Cappellini MD, Taher AT. Hepatocellular carcinoma as an emerging morbidity in the thalassemia syndromes: A comprehensive review. *Cancer*. 2017 Mar 1;123(5):751-8.
- Moukhadder HM, Roumi JE, Bou-Fakhredin R, Taher AT. Hepatocellular carcinoma in a β -thalassemia intermedia patient: Yet another case in the expanding epidemic. *Hemoglobin*. 2018 Jan;42(1):58-60.
- Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with α -thalassemia intermedia. *Haematologica*. 2011;96(11):1605-12.

- Musallam KM, Motta I, Salvatori M, et al. Longitudinal changes in serum ferritin levels correlate with measures of hepatic stiffness in transfusion-independent patients with β -thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis*. 2012 Oct 15-Dec 15;49(3-4):136-9.
- Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Evaluation of the 5mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with β -thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis*. 2013 Jun;51(1):35-8.
- Nagral A, Sawant S, Nagral N, Parikh P, Malde P, Merchant R. Generic direct acting antivirals in treatment of chronic hepatitis C infection in patients of thalassemia major. *J Clin Exp Hepatol*. 2017 Sep;7(3):172-8.
- Origa R, Marceddu G, Danjou F, et al. IFNL3 polymorphisms and HCV infection in patients with beta thalassemia. *Ann Hepatol*. 2015;14, 389-95.
- Origa R, Ponti ML, Filosa A, et al. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral drugs is safe and effective in patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol*. 2017;92, 1349-55.
- Ou G, Ko HH, Tiwari P, et al. Utility of transient elastography in estimating hepatic iron concentration in comparison to magnetic resonance imaging in patients who are transfusion-dependent: a Canadian center experience. *Hemoglobin*. 2017 Jan;41(1):21-5.
- Papadopoulos N., Kountouras D., Malagari K., Tampaki M., Theochari M., Koskinas J. Characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma in multi-transfused patients with β -thalassemia. Experience of a single tertiary center. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020;12(1): e2020013.
- Paparo F, Cevasco L, Zefiro D, et al. Diagnostic value of real-time elastography in the assessment of hepatic fibrosis in patients with liver iron overload. *Eur J Radiol*. 2013 Dec;82(12):e755-61.
- Perifanis V, Tziomalos K, Tsatra L, et al. Prevalence and severity of liver disease in patients with β -thalassemia major. A single-institution fifteen-year experience. *Haematologica*. 2005;90:1136-8.
- Petruzzello A, Loquercio G, Sabatino R, et al. Prevalence of Hepatitis C virus genotypes in nine selected European countries: a systematic review. *J Clin Lab Anal*. 2019;33:e22876.
- Ponti ML, Comitini F, Murgia D, et al. Impact of the direct-acting antiviral agents (DAAs) on chronic hepatitis C in Sardinian patients with transfusion-dependent Thalassemia major. *Dig. Liver Dis*. 2019;51(4):561-7.
- Poustchi H, Eslami M, Ostovaneh MR, et al. Transient elastography in hepatitis C virus-infected patients with beta-thalassemia for assessment of fibrosis. *Hepatol Res*. 2013;43:1276-83.
- Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with β -thalassemia major. *Vox Sang*. 2000;79:129-37.
- Prati D, Maggioni M, Milani S, et al. Clinical and histological characterization of liver disease in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. A multicenter study of 117 cases. *Haematologica*. 2004;89:1179-1186.
- Restivo Pantalone G, Renda D, Valenza F, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with thalassaemia syndromes: clinical characteristics and outcome in a long term single centre experience. *Br J Haematol*. 2010;150:245-7.
- Ricchi P, Meloni A, Pistoia L, et al. The effect of desferrioxamine chelation versus no therapy in patients with non transfusion-dependent thalassaemia: a multicenter prospective comparison from the MIOT network. *Ann Hematol*. 2018 Oct; 97(10):1925-32.
- Rockey DC, Bissell DM. Non invasive measures of liver fibrosis. *Hepatology*. 2006;43(S1):S113-S120.

- Sievert W, Pianko S, Warner S, et al. Hepatic iron overload does not prevent a sustained virological response to interferon-alpha therapy: a long term follow-up study in hepatitis C-infected patients with beta thalassemia major. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(4): 982-7.
- Sinakos E, Perifanis V, Vlachaki E, et al. Is liver stiffness really unrelated to liver iron concentration? *Br J Haematol.* 2010;150:247-8.
- Sinakos E, Kountouras D, Koskinas J, et al. Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals in patients with β -thalassaemia major and advanced liver disease. *Br J Haematol.* 2017 Jul;178(1):130-6.
- Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in non transfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood.* 2012;120(5):970-7.
- Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol.* 2013 Nov;92(11):1485-93.
- Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2000 Sep;110(4):971-7.
- Thuret I, Pondarré C, Loundou A, et al. Complications and treatment of patients with β -thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica.* 2010 May;95(5):724-9.
- Triantos C, Kourakli A, Kalafateli M et al. Hepatitis C in patients with β -thalassemia major. A single-centre experience. *Ann Hematol.* 2013;92:739-46.
- Voskaridou E, Kattamis A, Fragodimitri C, et al. National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. *Ann Hematol.* 2019 Jan;98(1):55-66.
- Wonke B, Hoffbrand AV, Dusheiko G, et al. Antibody to hepatitis C virus in multiply transfused patients with thalassemia major. *J Clin Pthol.* 1990;43:638-40.
- Zachou K, Arvaniti P, Gatselis NK, et al. Patients with haemoglobinopathies and chronic hepatitis C: a real difficult to treat population in 2016? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017;9(1):e2017003.
- Zanella S, Garani MC, Borgna-Pignatti C. Malignancies and thalassemia: a review of the literature. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Mar;1368(1):140-8.

Annexe Argumentaire : L'IRM hépatique

Introduction

La corrélation des concentrations hépatiques en fer (CHF) et des complications de la surcharge en fer chez les patients thalassémiques était déjà décrite dans le PNDS 2008 : les CHF élevées évaluées par PBH ou SQUID (*superconducting quantum interference device*) ont été associées à la survenue des complications d'organe de la surcharge en fer et en cas de CHF > 15 mg/g à la progression de la fibrose hépatique et à la mortalité cardiaque. Une bonne corrélation des CHF et des tendances évolutives des ferritinémies avait également été montrée.

Depuis, l'IRM est devenue chez les patients thalassémiques l'outil d'évaluation de la CHF.

La technique IRM tire parti des propriétés magnétiques du fer qui lorsqu'il est présent dans un organe entraîne des perturbations locales du champ magnétique induisant un raccourcissement du temps de relaxation des protons proportionnel à la quantité de fer en

excès. Cet effet est surtout marqué sur le temps de relaxation transversale T2* et induit une diminution de l'intensité de signal du foie et/ou des autres organes concernés par la surcharge qui apparaissent plus noirs. Le T2* (exprimé en ms - millisecondes) et sa réciproque R2* (exprimée en Hz ou sec⁻¹) = 1000/T2* sont donc des paramètres qui dépendent directement de la concentration en fer de l'organe considéré et qui sont peu influencés par d'autres facteurs.

Trois techniques d'IRM sont utilisées dans l'évaluation de la surcharge en fer hépatique dont 2 de relaxométrie (R2 et R2*/T2*) :

1 - La relaxométrie R2*/T2* est la plus utilisée, standardisée et validée par comparaison aux biopsies en particulier dans 3 études : Wood 2005, 2014, Hankins 2009, Garbowski 2014. C'est aussi la plus simple et la plus rapide. Le premier temps d'écho TE doit être proche de 1 ms pour ne pas sous-estimer les fortes surcharges. La relaxométrie hépatique est souvent associée à la relaxométrie cardiaque au cours du même examen (Évaluation de la surcharge tissulaire en fer par IRM dans les anémies polytransfusées. S. Verlhac, O. Ernst, V. Latrabe, I. Thuret. Février 2017. http://fr.aphm.fr/sites/default/files/files/cmr/brochure_IRM_Foie_Coeur_I_Thuret_2017.pdf).

Elle repose sur une seule séquence en écho de gradient avec multiples échos avec 1 à 3 coupes passant par la partie moyenne du foie, dont l'acquisition ne prend que quelques secondes. Elle est réalisée de préférence sur une machine à 1,5 T.

Le post-traitement utilise en général le logiciel du constructeur intégré dans la console d'acquisition ou de travail ; il permet d'obtenir les cartographies du T2* et du R2* du parenchyme hépatique. Le R2* est obtenu en positionnant une région d'intérêt (ROI) dans le parenchyme hépatique, en évitant les vaisseaux et la capsule.

La conversion du R2* en CHF exprimée en mg/g foie sec est faite par l'utilisation d'une équation de conversion validée par biopsies. Plusieurs équations de validation sont disponibles donnant des résultats comparables avec une valeur normale de R2* inférieure en première estimation à 100 Hz.

Equation de calibration de Hankins : Fe en mg/g (de foie sec) = 0,028 x R2* - 0,45

Equation de calibration de Wood : Fe en mg/g = 0,0254 x R2* + 0,202

Equation de calibration de Garbowski : Fe en mg/g = 0,032 x R2* - 0,14

Le passage des mg/g en µmol/g se fait en multipliant par 17,8.

On parle de surcharge modérée quand la CHF se situe entre 3 et 7 mg, forte entre 7 et 15 et sévère au-delà de 15 mg/g de foie sec.

OU

<p>Classe 4 Surcharge sévère R2* > 555 T2* < 1.8 CHF ≥ 15 mg/g soit ≥ 270 µmol/g</p>
<p>Classe 3 Forte surcharge R2* 263-555 T2* 1.8-3.8 CHF 7-15 mg/g soit 125-270 µmol/g</p>
<p>Classe 2 Surcharge modérée R2* 125-263 T2* 3.8-8 CHF 3-7 mg/g soit 53-125 µmol/g</p>
<p>Classe 1 normale R2* < 125 T2* > 8 CHF < 3 mg Fe/g Foie sec soit < 53 µmol/g</p>

Du fait de disponibilité croissante des machines IRM à 3 T, des équipes ont comparé les résultats de la relaxométrie T2*/R2* du cœur et du foie obtenus à 1,5 T et à 3 T et ont trouvé une bonne corrélation avec cependant à 3 T des contraintes techniques plus importantes, un plus grand risque d'artefacts et une reproductibilité intra- et inter-observateurs et inter-études moindre (Alam 2018, Meloni 2012, Kritsaneepaiboon 2018). Le premier TE et l'intervalle entre les TE successifs doivent être diminués de moitié par rapport aux paramètres utilisés à 1,5T pour détecter les fortes surcharges, ce qui peut être impossible sur certaines machines. Le R2* hépatique mesuré à 3T est approximativement le double du R2* mesuré à 1,5T et le R2* obtenu à 3T doit être approximativement divisé par 2 pour obtenir la valeur équivalente à 1,5T. Les données publiées sur les résultats à 3T sont encore peu nombreuses. Il est recommandé de ne pas changer de puissance de champ d'IRM dans le suivi d'un patient donné.

2 - Le rapport d'intensité de signal : méthode initialement très utilisée en France, développée dans l'hémochromatose héréditaire par Gandon et coll. avec l'adaptation aux surcharges post-transfusionnelles par l'ajout d'une séquence additionnelle (décrite par l'équipe de Lille) pour évaluer les fortes surcharges (Gandon 2004, Rose 2006). Gandon et coll. propose maintenant de l'associer à la relaxométrie, en particulier dans les surcharges très sévères et pour les examens réalisés à 3 T (Paisant 2017). La description des séquences, ainsi que le logiciel de traitement sont téléchargeables après inscription sur le site www.mrquantif.org.

3 - La technique R2 en particulier la procédure Ferriscan, utilisée dans les essais cliniques, calibrée, validée sur différents scans et différentes populations (St Pierre 2005, 2014). La technique est accréditée par la *Food and Drug Administration* mais l'examen est long, l'interprétation délocalisée et payante.

Corrélation des CHF estimées par IRM et des ferritinémies dans les TDT

Vitrano 2016 : Etude de 204 TM et 102 TI et 57 drépanocytaires d'âge moyen de 35,6 ans. 37% des TDT et 20% des TI non transfusés ont une CHF > 7 mg/g (R2, LICNET, Italie). Corrélation significative des ferritinémies et CHF, et des transaminases ALT et des CHF chez les sujets VHC-. Proportion de patients avec CHF élevée supérieure chez les patients sous DFP (53%) *versus* ceux sous DFX (30%).

Vitrano 2018 : Etude longitudinale de 130 patients (R2, LICNET, Italie). Médiane d'âge de 35 ans. 2 IRM pratiquées à 483 jours d'intervalle en médiane, sous différents chélateurs. Baisse moyenne de 0,8 mg/g de la CHF et de 237 de la ferritinémie. Variations des CHF et des ferritinémies inconstamment corrélées.

Porter 2017 : Analyse post hoc de l'étude EPIC incluant 317 patients TDT avec ferritinémie et CHF initiale et à 1 an de traitement par DFX. Baisse des ferritinémies dans 73% des cas dont 80% ont aussi une diminution de la CHF (évaluée par R2). Meilleure corrélation entre les CHF et les ferritinémies quand les ferritinémies ne sont pas trop élevées. 52% des patients sans baisse de leur ferritinémie ont une baisse de leur CHF (et > 1 mg/g pour 77%).

Casale 2019 : Dans la petite enfance les valeurs de ferritines sous traitement chélateur du fer prédisent la valeur de la 1^{re} CHF déterminée par IRM hépatique. Lorsque sont comparées les caractéristiques de 2 groupes d'enfants (1^{re} IRM à 8 ans en moyenne) avec CHF < ou > 7 mg/g, l'âge du début des TF et de la chélation, les ferritinémies initiales, les chélateurs prescrits, les volumes transfusionnels sont similaires dans les 2 groupes contrairement aux valeurs de ferritinémies (1672 vs 3080 ng/ml). Recommandation de maintenir les ferritinémies < 1770 avant la 1^{re} IRM hépatique.

Références bibliographiques de l'annexe IRM

Alam MH, Auger D, McGill L-A, et al. Comparison of 3 T and 1.5 T for T2* magnetic resonance of tissue iron. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:40.

- Casale M, Marsella M, Ammirabile M, et al. Predicting factors for liver iron overload at the first magnetic resonance in children with thalassaemia major. *Blood Transfus.* 2019;17(3):165-70.
- Gandon Y, Olivie D, Gyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363:357-62.
- Garbowski, M.W., Carpenter, J.P., Smith, G., et al. Biopsy-based calibration of T2* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:40.
- Hankins, J.S., McCarville, M.B., Loeffler, R.B., et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood.* 2009;113(20):4853.
- Kritsaneepaiboon S, Ina N, Chotsampancharoen T, Roymanee S, Cheewatanakornkul S. The relationship between myocardial and hepatic T2 and T2* at 1.5T and 3T MRI in normal and iron-overloaded patients. *Acta Radiol* 2018;59:355-62
- Meloni A, Positano V, Keilberg P, et al. Feasibility, reproducibility, and reliability for the T*2 iron evaluation at 3 T in comparison with 1.5 T. *Magn Reson Med* 2012;68:543-51.
- Paisant A, Boulic A, Bardou-Jacquet E, et al. Assessment of liver iron overload by 3T MRI. *Abdom Radiol* 2017;42:1713-20
- Porter JB, Elalfy M, Taher A, et al. Limitations of serum ferritin to predict liver iron concentration responses to deferasirox therapy in patients with transfusion-dependent thalassaemia. *Eur J Haematol.* 2017;98(3):280-8.
- Rose C, Vandevenne P, Bourgeois E, et al. Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients. *Eur J Haematol.* 2006;77:145-9.
- St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105:855-61.
- St Pierre TG, El-Beshlawy A, Elalfy M, et al. Multicenter validation of spin-density projection-assisted R2-MRI for the noninvasive measurement of liver iron concentration. *Magn Reson Med* 2014;71:2215-23.
- Vitrano A, Calvaruso G, Tesé L, et al. Real-life experience with liver iron concentration R2 MRI measurement in patients with hemoglobinopathies: baseline data from LICNET. *European Journal of Haematology.* 2016 Oct 97(4):361-70.
- Vitrano A, Sacco M, Rosso R, et al. Longitudinal changes in LIC and other parameters in patients receiving different chelation regimens: Data from LICNET. *Eur J Haematol.* 2018;100(2):124-30.
- Wood JC, Enriquez C, Ghugre N et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460-5.
- Wood JC., Zhang P., Rienhoff H., et al, R2 and R2* are equally effective in evaluating chronic response to iron chelation. *Am. J. Hematol.* 2014,89:505-8.

7 Argumentaire Retard pubertaire, hypogonadisme et retard de croissance

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr V. Brousse

Mots clés : (Thalassemia OR Thalassaemia) AND (pubertal delay OR puberty OR growth OR hypogonadism OR hypophysis OR pituitary)

Malgré les progrès dans le traitement de la surcharge en fer, l'hypogonadisme demeure la complication endocrinienne la plus fréquente chez les patients thalassémiques (Thuret *et al*, 2010; Srisukh *et al*, 2016). L'hypogonadisme est essentiellement hypogonadotrophique (HH) et s'exprime, le cas échéant, au moment de la puberté. Le diagnostic et un traitement précoce sont indispensables pour assurer le déroulement d'une puberté et réduire les complications d'infertilité et de dysfonction sexuelle à long terme. La prise en charge de l'hypogonadisme nécessite une approche multidisciplinaire et repose sur une coordination étroite entre le médecin référent pour la thalassémie et les différents spécialistes notamment endocrinologues et spécialistes de la fertilité.

Définitions

L'hypogonadisme central ou hypogonadotrophique (HH) résulte principalement d'une atteinte de l'hypophyse et entraîne un taux normal ou bas de gonadotrophines (LH et FSH) et d'hormones sexuelles (œstradiol ou testostérone). L'HH est la forme principale d'hypogonadisme chez les patients thalassémiques par hémossidérose de l'hypophyse.

L'hypogonadisme périphérique ou hypergonadotrophique, plus rare, résulte d'une atteinte gonadique avec une production abaissée d'hormones sexuelles (œstradiol ou testostérone) et des taux circulants élevés de gonadotrophines (LH, FSH). Il s'observe notamment dans les suites de greffe de CSH.

Un retard de puberté est défini par l'absence de développement des caractères sexuels secondaires à 14 ans chez le garçon et 13 ans chez la fille.

Un arrêt de puberté est défini par l'absence de nouveau développement pubertaire, 3 ans après son début.

L'hypogonadisme est défini par l'absence de développement testiculaire (< 4 ml) à l'âge de 14 ans chez le garçon et une aménorrhée primaire à l'âge de 15 ans chez la fille, mais ne peut pas être différencié du retard pubertaire simple, simplement sur la clinique.

Physiopathologie

Le retard pubertaire est lié principalement à une insuffisance gonadotrope, l'antéhypophyse étant particulièrement sensible au stress oxydatif secondaire à l'excès de fer. Il a été montré une corrélation entre un taux de ferritine > 2500 ng/ml pendant la puberté et le risque d'hypogonadisme et un taux > 3000 ng/ml et un risque de petite taille adulte (Shalitin *et al*, 2005).

Initialement se produit une atteinte de la réserve gonadotrophique qui conserve son rythme pulsatile, puis survient une atteinte de la réserve et de l'activité pulsatile (De Sanctis *et al*, 2018). L'hypogonadisme hypogonadotrophique peut être également multifactoriel avec des taux bas de leptine chez les patients thalassémiques en pré-pubertaire, contribuant au retard de développement pubertaire.

L'HH peut survenir secondairement chez des adultes après une période de développement et/ou de fonction normale entraînant une aménorrhée secondaire chez la femme et des troubles érectiles chez l'homme, avec des troubles de la fertilité dans les deux sexes.

La fonction gonadique est souvent préservée chez les patients avec HH, c'est à dire que l'ovulation ou la spermatogénèse peuvent être induits par un traitement gonadotrophique (Srisukh *et al*, 2016).

L'atteinte gonadique directe par surcharge en fer est mal documentée, plus rare et généralement non réversible (Singer *et al*, 2011, 2015).

Epidémiologie

De nombreuses études ont rapporté une fréquence élevée de retard pubertaire, de dysfonction sexuelle and/ou d'infertilité secondaires à l'hypogonadisme chez les patients thalassémiques. Le retard pubertaire simple est fréquent, en particulier chez le garçon.

La prévalence et la sévérité de l'hypogonadisme varie beaucoup selon les études en fonction de l'âge, du génotype de la thalassémie, du régime transfusionnel, de l'âge à l'initiation et du type de traitement chélateur. Avant l'ère des traitements chélateurs du fer, l'absence de développement pubertaire était rapportée chez environ 50-80% des patients, homme ou femme (Borgna-Pignatti *et al*, 2004). De plus, chez plus de 10% des patients thalassémiques, la puberté débutait mais ne se poursuivait pas normalement (arrêt de développement pubertaire). Plus récemment, la fréquence de l'hypogonadisme dans différentes cohortes se situait entre 30 et 50% (De Sanctis *et al*) (Kyriakou & Skordis, 2009). En 2004, les données colligées portant sur 3817 patients montraient une fréquence d'hypogonadisme chez les adolescents et adultes TM de 38% chez les femmes et 43% chez les hommes (Cappellini *et al*, 2014; De Sanctis *et al*, 2004). Une étude transversale analysant la fréquence de l'hypogonadisme (stade pubertaire, évaluation hormonale et spermogramme) chez des hommes thalassémiques majeurs retrouvait une fréquence d'hypogonadisme de 30% (n = 52, âge médian = 23,64 +/- 6,11). L'analyse des spermogrammes montrait une concentration en spermatozoïdes normale chez 31, une oligospermie chez 9 et une azoospermie chez 12 patients (Rostami *et al*, 2020).

Le traitement chélateur et son initiation précoce permettent de réduire le risque de retard pubertaire et d'hypogonadisme (Bronspiegel-Weintrob *et al*, 1990; Albu *et al*, 2014). Cette endocrinopathie est de ce fait moins fréquente chez les patients ayant bénéficié d'une chélation plus précoce, 14,3% dans la cohorte des patients nés entre 1980 et 1984 et âgés de 15 à 20 ans dans l'étude de Borgna-Pignatti (Borgna-Pignatti *et al*, 2004), 17% de retard pubertaire dans la cohorte des patients ayant débuté une chélation appropriée dès l'âge de 2-3 ans (De Sanctis *et al*, 2006), et entre 13-15% chez des patients chélatés par déférasirox à partir de 2 ans (Soliman *et al*; Casale *et al*, 2014).

Cependant, la fréquence de l'hypogonadisme augmente avec l'âge (Thuret *et al*, 2010; Albu *et al*, 2014).

La proportion de patients qui développent un hypogonadisme secondaire est également en augmentation (50% d'aménorrhée secondaire par exemple dans une publication récente (De Sanctis, 2017)), suggérant que le traitement actuel associant transfusions et chélation n'est pas suffisant pour assurer le maintien au long cours de fonctions gonadiques normales. Néanmoins, une étude rétrospective de cohorte portant sur 86 patients traité par déférasirox pour une durée médiane de 6,5 ans montrait une incidence de nouvelle complication endocrine sous traitement entre le début et la fin de l'étude de seulement 7% (5 cas d'hypogonadisme et un cas d'hypothyroïdie), suggérant la stabilisation des atteintes endocriniennes sous traitement chélateur par déférasirox, pas le biais probable d'une meilleure compliance au traitement (Casale *et al*, 2014).

En outre, la normalisation de la surcharge en fer (par le maintien ou l'intensification du traitement chélateur) peut permettre une réversibilité de l'hypogonadisme comme montré dans une étude portant sur 52 patients âgés de 10 à 49 ans dont la surcharge en fer a été contrôlée par bithérapie intensive et prolongée associant déféroxamine et déféprone avec

normalisation des taux de testostérone chez la moitié des hommes et survenue d'une grossesse chez environ 1/3 des femmes aménorrhéiques (Farmaki *et al*, 2010).

Retard statural

Le retard de croissance statural est multifactoriel, les différents facteurs, le plus souvent intriqués, incluent notamment l'anémie chronique et l'hypoxie tissulaire, la surcharge en fer, les carences nutritionnelles (zinc, acide folique), l'atteinte endocrinienne (hypogonadisme, hypothyroïdie et dysfonction de l'axe GH) et l'atteinte hépatique.

L'anémie sévère peut retentir sur la croissance, mais il a été montré que le maintien d'un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel au-dessus de 9 g/dl permettait d'assurer une vitesse de croissance normale pendant la période pré-pubertaire (Kyriakou & Skordis, 2009). La responsabilité d'un déficit en zinc sur le déficit de croissance statural est mal documenté, bien que la supplémentation ait démontré chez des enfants déficients un meilleur rattrapage statural dans le groupe supplémenté (Arcasoy *et al*, 1987). La surcharge martiale contribue au retard statural par le biais de l'hypogonadisme, de l'hypothyroïdie ou du déficit en hormone de croissance (GH). Une toxicité directe de la DFO à forte dose sur l'os a également été incriminée. Elle provoque une dysplasie vertébrale avec un raccourcissement du tronc chez les enfants de moins de 3 ans peu surchargés en fer (Virgillis *et al*, 1988).

Chez les enfants régulièrement transfusés, la croissance staturale est initialement normale, puis s'infléchit au moment de la puberté. (De Sanctis *et al*, 2006) Il existe fréquemment un retard d'âge osseux après l'âge de 6 à 7 ans. L'accélération pubertaire de la croissance est de moindre amplitude, notamment chez le garçon. En outre, une atteinte de croissance du tronc sans atteinte de la croissance des segments inférieurs, indépendante de l'âge à la puberté et de son mécanisme, a été décrite avec en corollaire une réduction de la taille assise affectant la taille finale adulte (Kyriakou & Skordis, 2009).

A l'ère d'une chélation efficace et précoce, la fréquence de l'atteinte staturale, définie par une taille finale adulte < -2 DS, se situait à 6,6% dans une étude transversale chez des patients traités par déférasirox à partir de l'âge de 2 ans (Soliman *et al*, 2018). Dans une autre étude longitudinale d'enfants (âge médian 10 ans (2-16)) traités par déférasirox, le nombre d'enfants avec une taille < 5^e percentile (n = 5 ; 17%) ne progressait pas significativement au cours de 6,5 ans de suivi sous traitement (Casale *et al*, 2014).

Déficit en hormone de croissance (GH)

Plusieurs mécanismes sont à l'origine des anomalies de l'axe somatotrope : déficit en GH, déficit hypothalamique en GH-RH, activité augmentée de somatostatine inhibitrice, défaut de sécrétion d'IGF-1. Un déficit en GH est observé chez 12% des enfants thalassémiques ayant bénéficié d'une chélation précoce par déféroxamine (De Sanctis *et al*, 2006). Le déficit avéré en GH est un facteur prédictif indépendant de petite taille finale (Vogiatzi *et al*, 2009).

Le traitement par GH a été utilisé dans les cas de déficits en GH avérés et permet d'accélérer la vitesse de croissance, mais n'améliore pas la taille définitive (Cavallo *et al*, 2005).

Diagnostic

Le suivi de la croissance staturo-pondérale et du développement pubertaire sont indispensables dans la prise en charge de l'enfant et de l'adolescent thalassémique, avec un accent particulier dans la période péri pubertaire où peuvent se démasquer un hypogonadisme avec retard pubertaire et retard de croissance staturale (Chatterjee & Bajoria, 2010).

Suivi de la croissance et de la puberté

Clinique

Le diagnostic repose sur l'examen physique, l'imagerie et les dosages hormonaux.

L'examen physique évalue

- poids, taille, IMC
- caractères sexuels secondaires selon le stade de Tanner.

Evaluation paraclinique, à discuter avec l'endocrinologue pédiatrique

FSH, LH, testostérone, œstradiol, TSH et prolactine, IGF1

Age osseux, inhibine B +/- AMH chez le garçon

Eventuelles explorations dynamiques (sécrétion GH, test au LHRH) si indiquées après consultation spécialisée d'endocrinologie pédiatrique.

Place de l'IRM hypophysaire

L'IRM hypophysaire permet de détecter la surcharge en fer antéhypophysaire à un stade pré symptomatique, une surveillance d'autant plus importante que l'atteinte n'est ni complètement ni systématiquement réversible au stade symptomatique. Le dépôt de fer s'observe dès la première décennie alors qu'une diminution du volume pituitaire peut être observée à partir de la 2^e décennie. Le volume pituitaire (Z score < -2 DS ou volume < 4,4 mm) est un prédicteur indépendant d'hypogonadisme. Une surcharge en fer isolée sans perte de volume permet une potentielle récupération fonctionnelle avec un traitement chélateur optimisé. S'il n'y a pas de corrélation entre la surcharge en fer hépatique et hypophysaire, une corrélation fiable entre les valeurs du T2* cardiaque et le R2 hypophysaire a été mise en évidence, permettant de définir un seuil associé à un volume hypophysaire réduit et une atteinte fonctionnelle. Une valeur de T2* myocardique < 20 ms est associée à un risque de déclin de fertilité (Christoforidis *et al*, 2006; Singer *et al*, 2021). L'âge optimal de la surveillance par IRM n'est pas défini mais semble se situer au cours de la 2^e décennie (Mousa *et al*, 2016) (Srisukh *et al*, 2016).

Traitement

Hypogonadisme

Le traitement de l'hypogonadisme a deux buts : le développement des caractères sexuels secondaires et une croissance staturale normale et/ou l'induction de fertilité. Cette prise en charge est complexe et doit être multidisciplinaire.

Le premier principe est d'assurer une chélation efficace du fer, précoce et adaptée au niveau de surcharge en fer.

En cas de retard pubertaire simple, l'induction de la puberté, à partir de 13 ans ou 14 ans respectivement chez la fille et le garçon, se fera, en fonction de la demande du jeune et du retentissement psychologique, par de petites doses de stéroïdes sexuels avec réévaluation à 6 mois, puis arrêt en cas de démarrage pubertaire dans l'intervalle (augmentation du volume testiculaire chez le garçon).

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

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

Le traitement de l'hypogonadisme est en règle assuré par un traitement hormonal substitutif (17-bêta-œstradiol par voie percutanée ou orale plus progestérone naturelle) au long cours, non contraceptif, ou beaucoup plus rarement par contraceptif minidosé. Il doit être discuté avec chaque patiente, en coordination avec les spécialistes impliqués en tenant compte des FDR de thrombose et cardiovasculaires, d'un diabète, de l'indication (contraception ou seulement THS). Il nécessite une surveillance annuelle clinique et biologique (De Sanctis *et al*, 2019). Chez l'homme (Cappellini *et al*, 2014), le traitement repose en règle sur la prescription d'énanthate de testostérone toutes les 3-4 semaines en auto-injection (remboursé par la Sécurité sociale) ou en gel quotidien (non remboursé par la Sécurité sociale).

L'induction de la puberté par de petites doses de stéroïdes sexuels (œstroprogestatif ou testostérone) a démontré son efficacité avec 80% de développement pubertaire (T4-5) et 20% T2 chez 55 enfants avec HH (Chatterjee *et al*, 2011) avec une meilleure réponse chez les moins de 15 ans.

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

Croissance staturale

Au principe d'une chélation efficace et adaptée, il convient d'ajouter un régime transfusionnel optimal avec un taux d'Hb > 9-10 g/dl en pré transfusion, particulièrement jusqu'à la fin de la période de croissance, qui peut être prolongée compte tenu du retard pubertaire.

Il est nécessaire de corriger le cas échéant des déficits vitaminiques ou nutritionnels (folates, vitamine D, vitamine A, zinc).

Il faut en outre diagnostiquer et traiter le cas échéant un déficit en GH, une atteinte pancréatique et hypothyroïdienne associées.

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

Références bibliographiques

Albu, A., Barbu, C.G., Antonie, L., Vladareanu, F. & Fica, S. (2014) Risk factors associated with hypogonadism in β -thalassemia major patients: predictors for a frequent complication of a rare disease. *Postgraduate Medicine*, **126**, 121–127.

Arcasoy, A., Çavdar, A., Cin, Ş., Erten, J., Babacan, E., Gözdasoglu, S. & Akar, N. (1987) Effects of zinc supplementation on linear growth in beta-thalassemia (A new approach). *American Journal of Hematology*, **24**, 127–136.

Borgna-Pignatti, C., Rugolotto, S., De Stefano, P., Zhao, H., Cappellini, M.D., Del Vecchio, G.C., Romeo, M.A., Forni, G.L., Gamberini, M.R., Ghilardi, R., Piga, A. & Cnaan, A. (2004) Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*, **89**, 1187–93.

Bronspiegel-Weintrob, N., Olivieri, N.F., Tyler, B., Andrews, D.F., Freedman, M.H. & Holland, F.J. (1990) Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassemia major. *The New England Journal of Medicine*, **323**, 713–719.

Cappellini, M.D., Cohen, A., Porter, J., Taher, A. & Viprakasit, V. eds. (2014) Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT) 3rd ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation.

Casale, M., Citarella, S., Filosa, A., De Michele, E., Palmieri, F., Ragozzino, A., Amendola, G., Pugliese, U., Tartaglione, I., Della Rocca, F., Cinque, P., Nobili, B. & Perrotta, S. (2014) Endocrine function and bone disease during long-term chelation therapy with deferasirox in patients with β -thalassaemia major: Endocrine function during DFX therapy in TM. *American Journal of Hematology*, **89**, 1102–1106.

Cavallo, L., De Sanctis, V., Cisternino, M., Caruso Nicoletti, M., Galati, M.C., Acquafredda, A., Zecchino, C. & Delvecchio, M. (2005) Final height in short polytransfused thalassaemia major patients treated with recombinant growth hormone. *Journal of Endocrinological Investigation*, **28**, 363–366.

Chatterjee, R. & Bajoria, R. (2010) Critical appraisal of growth retardation and pubertal disturbances in thalassaemia: Growth and pubertal disturbances in thalassaemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1202**, 100–114.

Chatterjee, R., Mukhopadhyay, T.N., Chandra, S. & Bajoria, R. (2011) Sex steroid priming for induction of puberty in thalassaemia patients with pulsatile reversible hypogonadotropic hypogonadism. *Hemoglobin*, **35**, 659–664.

Christoforidis, A., Haritandi, A., Tsitouridis, I., Tsatra, I., Tsantali, H., Karyda, S., Dimitriadis, A.S. & Athanassiou-Metaxa, M. (2006) Correlative Study of Iron Accumulation in Liver, Myocardium, and Pituitary Assessed With MRI in Young Thalassaemic Patients: *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **28**, 311–315.

De Sanctis, V., Soliman, A.T., Elsedfy, H., Albu, A., AL Jaouni, S., Anastasi, S., *et al.* (2017) Review and recommendations on management of adult female thalassaemia patients with hypogonadism based on literature review and experience of ICET-A network specialists. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **9**, e2017001.

De Sanctis, V., Eleftheriou, A., Malaventura, C. & Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia (2004) Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatric endocrinology reviews: PER*, **2 Suppl 2**, 249–255.

De Sanctis, V., Roos, M., Gasser, T., Fortini, M., Raiola, G., Galati, M.C. & Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine Diseases (2006) Impact of long-term iron chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassaemia. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, **19**, 471–480.

De Sanctis, V., Soliman, A.T., Daar, S., Di Maio, S., Yassin, M.A., Canatan, D., Vives Corrons, J.-L., Elsedfy, H., Kattamis, A. & Kattamis, C. (2019) The experience of a tertiary unit on the clinical phenotype and management of hypogonadism in female adolescents and young adults with transfusion dependent thalassaemia. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, **90**, 158–167.

De Sanctis, V.D., Soliman, A.T., Yassin, M.A., Maio, S.D., Daar, S., Elsedfy, H., Soliman, N. & Kattamis, C. (2018) Hypogonadism in male thalassaemia major patients: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, **89**, 6–15.

Farmaki, K., Tzoumari, I., Pappa, C., Chouliaras, G. & Berdoukas, V. (2010) Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *British Journal of Haematology*, **148**, 466–475.

Kyriakou, A. & Skordis, N. (2009) Thalassaemia and Aberrations of Growth and Puberty. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **1**, e2009003.

Mousa, A.A., Ghonem, M., Elhadidy, E. hadidy M., Azmy, E., Elbackry, M., Elbaiomy, A.A.,

- Elzehery, R.R., Shaker, G.A. & Saleh, O. (2016) Iron overload detection using pituitary and hepatic MRI in thalassemic patients having short stature and hypogonadism. *Endocrine Research*, **41**, 81–88.
- Rostami, T., Mohammadifard, M.A., Ansari, S., Kiumarsi, A., Maleki, N., Kasaeian, A., Aghamahdi, F., Rad, S. & Ghavamzadeh, A. (2020) Indicators of male fertility potential in adult patients with beta-thalassemia major: a comparative study between patients undergone allogeneic stem cell transplantation and transfusion-dependent patients. *Fertility Research and Practice*, **6**, 4. <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00071-6>.
- Shalitin, S., Carmi, D., Weintrob, N., Phillip, M., Miskin, H., Kornreich, L., Zilber, R., Yaniv, I. & Tamary, H. (2005) Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *European Journal of Haematology*, **74**, 93–100.
- Singer, S.T., Fischer, R., Allen, I., Lal, A., Vichinsky, E., Yuan, Q. & Wang, Z.J. (2021) Pituitary iron and factors predictive of fertility status in transfusion dependent thalassemia. *Haematologica*, **106**, 1740–1744.
- Singer, S.T., Killilea, D., Suh, J.H., Wang, Z.J., Yuan, Q., Ivani, K., Evans, P., Vichinsky, E., Fischer, R. & Smith, J.F. (2015) Fertility in transfusion-dependent thalassemia men: Effects of iron burden on the reproductive axis: Thalassemia Male Fertility. *American Journal of Hematology*, **90**, E190–E192.
- Singer, S.T., Vichinsky, E.P., Gildengorin, G., van Disseldorp, J., Rosen, M. & Cedars, M.I. (2011) Reproductive capacity in iron overloaded women with thalassemia major. *Blood*, **118**, 2878–2881.
- Soliman, A.T., Yassin, M.A. & Sanctis, V.D. (2018) Final adult height and endocrine complications in young adults with β -thalassemia major (TM) who received oral iron chelation (OIC) in comparison with those who did not use OIC. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, **89**(2-S), 27–32.
- Srisukh, S., Ongphiphadhanakul, B. & Bunnag, P. (2016) Hypogonadism in thalassemia major patients. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, **5**, 42–45.
- Thuret, I., Pondarre, C., Loundou, A., Steschenko, D., Girot, R., Bachir, D., Rose, C., Barlogis, V., Donadieu, J., de Montalembert, M., Hagege, I., Pegourie, B., Berger, C., Micheau, M., Bernaudin, F., Leblanc, T., Lutz, L., Galacteros, F., Simeoni, M.C. & Badens, C. (2010) Complications and treatment of patients with β -thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica*, **95**, 724–729.
- Virgillis, S.D., Congia, M., Frau, F., Argioli, F., Diana, G., Cucca, F., Varsi, A., Sanna, G., Podda, G., Fodde, M., Pirastu, G.F. & Cao, A. (1988) Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. *The Journal of Pediatrics*, **113**, 661–669.
- Vogiatzi, M.G., Macklin, E.A., Trachtenberg, F.L., Fung, E.B., Cheung, A.M., Vichinsky, E., Olivieri, N., Kirby, M., Kwiatkowski, J.L., Cunningham, M., Holm, I.A., Fleisher, M., Grady, R.W., Peterson, C.M., Giardina, P.J. & for the Thalassemia Clinical Research Network (2009) Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *British Journal of Haematology*, **146**, 546–556.

8 Argumentaire Atteintes endocriniennes hors troubles de la croissance et de la puberté

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr D. Bachir

Mots clés :

Thalassemia, Thalassaemia

Croisés avec :

Diabetes Mellitus, Glucose Intolerance, Hypothyroidism, Hypoparathyroidism, Adrenal Insufficiency, Hypogonadism

Pour les années 2008-2020, ces recherches retrouvent environ 500 références dans PubMed.

Au final, 30 références ont été retenues, auxquelles s'ajoutent les recommandations de la Thalassaemia International Federation (TIF, 2014) et de la United Kingdom Thalassaemia Society (2016).

Articles généraux

Vogiatzi <i>BJH</i> 2009	Profil endocrinien de 361 patients USA et Canada, 236 TM et 43 TI, 43 E/Thal, âge moyen 23.2 ans (6-75 ans) ; fréquence des endocrinopathies et de début précoce ; augmentation avec l'âge
Gamberini <i>Pediatr Endocrinol Rev</i> 2008	Etude mono centrique Ferrare de 3 cohortes de patients selon leur année de naissance : C1 1954-1964 n=85 ; C2 1965-1974 n=129 ; C3 1975-2001 n=59. augmentation de l'âge au diagnostic de chaque complication endocrinienne ; incidence maximale de chaque complication dans les années 1980 puis diminution progressive : hypothyroïdie de 6.5% 1981 vs 0.9% 2007 ; diabète de 3.9% en 1986 vs 0.8% 2007 ; hypoparathyroïdie de 2.4 1984 vs 0% 2007. Corrélation entre taux de ferritine > 2000 avec hypogonadisme ; > 3000 avec hypothyroïdie, hypoparathyroïdie et diabète.
Thalassaemia International Federation. 2014	Exposé complet des complications sous forme de recommandations diagnostiques et thérapeutiques mais peu détaillé sauf pour le diabète
UK Thalassaemia Society. 2016	Chapitres 12 sur les complications endocriniennes (large part faite à l'hypogonadisme) et chapitre 18 sur la prise en charge de l'intolérance au glucose et diabète installé (accent mis sur la coordination des soins).
De Sanctis <i>Indian J Endocrinol Metab</i> 2016	Etude mono centrique (Ferrare, Italie) rétrospective de l'incidence des complications endocriniennes chez 43 patients TM « survivants » âgés de 45 à 60 ans suivis depuis enfance; 88.4% ont au moins une complication endocrinienne diagnostiquée durant la 2 ^e décennie de la vie alors que la ferritine était > 5000 µg/l pour 12/23 femmes et 8/20 hommes ; dernière ferritine 777 ± 595 µg/l ; l'insuffisance hypophysaire peut se développer tard même si bonne observance à la chélation ; hypogonadisme hypogonadotrope complication la plus fréquente souvent non traité ; hypothyroïdie 12/43 ; chez 8/43 diabète insulino-requérant développé à 17.3 ans ; 15/43 intolérance au glucose , pas d'évolution vers le diabète en 12 ans de suivi, pas de corrélation avec le statut HCV ; 5/43 hypoparathyroïdie.
Bonifazi <i>Current Medical Research</i> 2017	Analyse prospective des complications observées chez 272 patients TM plutôt âgés (12 à 50 ans ; m 30,6±7,7 ans ; 6,6% < 17 ans) et correspondant à environ 10% de la population du registre italien, suivis dans 13 centres italiens durant 1 an 2009-2011, 5 régimes de chélation différents ; hypogonadisme masculin plus fréquent (68%) que l'aménorrhée primaire (31%) ; hypothyroïdie existante chez 87,5% des 26-40 ans.
De Sanctis <i>Acta Biomed</i> 2018	Détail des complications endocriniennes - 3156 patients TM - questionnaire envoyé en 2017 - 15 pays – 2964 > 18 ans (1138 Europe : UK, Italie, Chypre, Grèce). 202 < 18 ans. Hypothyroïdie 4.6%, déficit en GH 3%(18-56 ans, particularité risque cardiaque accru) ; insuffisance surrénalienne 1,2% ; cancer thyroïdien 1,2%.

Karimi <i>Endocrine</i> 2020	Complications endocriniennes dans la thalassémie intermédiaire à partir d'une cohorte hétérogène multicentrique de 726 patients TI par l'âge (2,5-80 ans), l'origine (Chypre, Qatar, Oman, Iran, Jordanie), la biologie moléculaire prévalence de l'hypogonadisme 10% ; de l'hypothyroïdie 5% ; hydroxyurée facteur protecteur. Prévalence moindre des endocrinopathies dans les TI vs TM ; surveillance requise néanmoins.
Longo <i>Blood Transf</i> 2021	Données récentes du registre Webthal pour 3986 patients thalassémiques suivis dans 36 centres en Italie. Patients TM : 68% âgés \geq 35 ans et 11% \leq 18 ans. Patients BTI un peu plus âgés. Données sur les principales complications et endocrinopathies pour 1167 patients : hypothyroïdie 9,5% ; diabète : 8,3%.

Hypothyroïdie

Chirico <i>Eur J Haematol</i> 2014	Etude monocentrique italienne (Messine) 72 patients dont 51 TM suivis 6 ans (4 ans à partir de la 1 ^{re} complication endocrinienne enregistrée puis 2 ans avec 2 groupes de patients : A = intensification chélation DFO + DFP et B = DFO seul ; courbes de Kaplan Meier seuil de risque de ferritine défini en rapport avec complication endocrinienne (1500 pour hypothyroïdie ; 878 pour hypogonadisme) ; diminution de la ferritine de 1500 à 570 après 2 ans d'intensification amélioration CHF et T2* ; de la fonction thyroïdienne avec DFO+DFP avec 67% (8/12) d'arrêt possible du traitement ; 4/12 diminution de la dose.
De Sanctis <i>Mediterr J Hematol Infect Dis</i> 2019	Revue de la littérature sur la prévalence de l'hypothyroïdie qui est la 2 ^e endocrinopathie après l'hypogonadisme ; le diagnostic repose sur le dosage simultané de la T4 libre et TSH en tenant compte des normes du laboratoire avec les différents stades (infra clinique ; installée). Il s'agit le plus souvent d'une atteinte directe de la thyroïde (hypothyroïdie primaire) ou très rarement centrale par atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Traitement substitutif et intensification de la chélation (réversibilité possible) ; aggravation si traitement par amiodarone). émergence des cancers papillaires

Hypoparathyroïdie

De Sanctis <i>Acta Biomed</i> 2017	Recommandations ICET-A Survey sur les critères diagnostiques de hypoparathyroïdie dans la TM et TI : hypocalcémie symptomatique ou non associée à une hyperphosphorémie et taux de PTH bas ou nuls ; traitement à vie par vitamine D ou ses métabolites. Association fréquente à d'autres endocrinopathies.
Di Maio <i>Acta Biomed</i> 2018	Revue du traitement de l'hypoparathyroïdie en attendant des recommandations plus précises ; traitement insuffisant associé à un risque d'hypocalcémie ; traitement excessif source d'hyper calciurie (lithiase rénale, néphrocalcinose, insuffisance rénale).

Diabète

Pepe <i>Br J Haematol</i> 2013	Etude rétrospective comparant 86 TM avec diabète avec 709 patients TM sans diabète ; fréquence significativement plus élevée de complications cardiaques si diabète (46,5 vs 16,9%) défaillance cardiaque (30,2 vs 11,7 %) ; arythmies (18,6 vs 5,5%) ;fibrose myocardique visualisée par le gadolinium.
Tzoulis <i>Hemoglobin</i> 2014	Modèle de prise en charge coordonnée dans une unité dédiée diabète thalassémie pour optimiser celle-ci : fixer des objectifs de contrôle du diabète annuels fructosamine < 322 μ mol/l TA < 135/75 mmHg cholestérol < 5 mmol. Amélioration en 1 an des paramètres de suivi cliniques et biologiques par rapport aux standards diabètes UK chez les 22 patients TM diabétiques suivis de 2005 à 2009 ; 16 sous insuline.
De Sanctis <i>Expert Rev Hematol</i> 2016	Revue d'experts concernant la prévalence, les facteurs de risque, le diagnostic et la prise en charge des anomalies du métabolisme glucidique, compilation des données, recommandations pour le suivi ; intensification de la chélation recommandée
De Sanctis <i>Mediterr J Hematol Infect Dis</i> 2016	Recommandations ICET A pour la surveillance des anomalies du métabolisme glucidique

He <i>Biomed Res Int</i> 2019	Méta-analyse de 1994 à 2018 ; compilation de 44 études (7 italiennes), compilant 16605 cas de TM. Prévalence de 6,5% du diabète ; prévalence la plus élevée au Moyen Orient ; 12,5% pour l'intolérance au glucose ; hétérogénéité importante des études à souligner.
Meloni <i>Eur Radiol</i> 2019	Quantification du fer pancréatique par la diminution du T2* prédictif des troubles du métabolisme glucidique et atteinte cardiaque.
Pepe <i>Diabetes Care</i> 2020	Etude italienne multicentrique prospective sur 1079 TM ; valeur de T2* pancréatique < 13,7 ms prédictive d'anomalies du métabolisme glucidique et fortement corrélée à la fibrose myocardique ; troubles du rythme cardiaques toujours associés à un T2* pancréatique bas. Intensification de chélation nécessaire si T2* pancréatique bas.
Fung <i>Br J Haematol</i> 2020	Petite étude américaine comparant 9 TM diabétiques vs 20 TM non diabétiques, et 10 contrôles sains ; la supplémentation en zinc 25mg/jour pendant 3 mois améliore la glycémie à jeun et la sécrétion d'insuline dans l'épreuve HGPO chez les patients TM diabétiques

Insuffisance surrénalienne

De Sanctis <i>Mediterr J Hematol Infect Dis</i> 2016	ICET-A Survey sur les critères de CAI (Central Adrenal Insufficiency) insuffisance surrénalienne centrale ; réponse de 15/19 centres suivant 1895 patients sur les valeurs de cortisol et d'ACTH ; 2 ^e questionnaire auprès de 35 centres suivant 3433 TM ; recommandations pratiques pour le diagnostic.
Ambroglio <i>Endocrine</i> 2018	72 patients adultes TM ; âge moyen 40 ans (24-60) ; réserves surrénaliennes insuffisantes authentifiées chez 20% des cas (15) par le dosage du cortisol salivaire corrélé au cortisol sérique après stimulation par 1 µg d'ACTH ; évite le prélèvement sanguin

Hypogonadisme adulte

Vogiatzi <i>BJH</i> 2009	Profil endocrinien de 361 patients dont 236 TM USA et Canada fréquence de hypogonadisme après 20 ans : 52% des femmes (¼ non supplémentées) et 60% des hommes (56% non traités).
De Sanctis <i>Mediterr J Hematol Infect Dis</i> 2017	Revue de la littérature et expérience des spécialistes de l'ICET-A pour le traitement de l'hypogonadisme féminin
De Sanctis <i>Acta Biomed</i> 2019	Expérience monocentrique italienne de l'hypogonadisme hypogonadotrope féminin rétrospective sur 38 ans ; 42 patientes ; effets secondaires mineurs du traitement substitutif excepté rares cas graves (1 AVC ischémique, 1 amaurose transitoire liée à un vasospasme de l'artère centrale de la rétine) avec le THS équivalent à une contraception orale.
De Sanctis <i>Acta Biomed</i> 2018	Revue sur la physiopathologie, le diagnostic et le traitement de l'hypogonadisme masculin ; première endocrinopathie en fréquence ; accent sur l'hypogonadisme hypogonadotrope acquis recommandations thérapeutiques selon les objectifs souhaités : androgénisation, induction de la fertilité.
De Sanctis <i>Acta Biomed</i> 2019	Effets indésirables du traitement de l'hypogonadisme masculin chez 95 TM : gynécomastie 41/95 (43%) 90% légère ou modérée ; douleur persistante au site d'injection avec enanthate ; réactions locales au patch de testostérone 1/3 des patients.
Singer <i>Haematologica</i> 2021	IRM ante hypophysaire : mesure du fer (Z (R2) et de la réduction de volume de la glande (Z(V) >-2) prédictive de l'infertilité série de 53 patients ; âge >30 ans et splénectomie facteurs de risque de surcharge hypophysaire.

Effet des chélateurs sur les endocrinopathies

Casale <i>Am J Hematol</i> 2014	Etude rétrospective multicentrique italienne de cohorte 86 TM - âge 23±12.6 ans (5-49 ans) ; 57 F (66.2%) 30 patients <16 ans traités par DFX en moyenne 6.5 ans, jusqu'à 10 ans ; 81% chélation antérieure par DFO ; résultats encourageants : incidence des nouvelles endocrinopathies: 7% hypogonadisme (n=5), hypoparathyroïdie (n=1). Stabilité des traitements de l'hypothyroïdie (n=17) et du diabète (n=4) ; survenue spontanée de 6 grossesses.
---------------------------------------	--

Bilgin <i>Ped Hematol Onc</i> 2020	Etude rétrospective turque 31 enfants (29 TM, 2 TI) 17 H ; âge moyen 16.9±3.8 (9-23) évalués en 2009-2011 réévalués sur le plan des complications endocriniennes en 2018 ; 26 patients au départ sous DFO, tous à la fin sous DFX - durée totale sous DFX au moins 3 ans sauf pour 2 ; moyenne 5.9 ±2 ans (1-10 ans). Régression ou amélioration des complications endocriniennes chez 18 : disparition de l'hypogonadisme chez 2 ; du retard de croissance chez 4/7, de l'hypothyroïdie infra clinique chez 1 ; de l'intolérance au glucose chez 1 ; de l'ostéoporose chez 10/15. Nouvelle endocrinopathie chez 8 patients : 2 retards de croissance ; 1 hypogonadisme ; 4 hypothyroïdies infra cliniques dont 1 seule nécessitant un traitement ; 1 intolérance au glucose.
--	---

INTRODUCTION

Les complications endocriniennes observées chez les patients atteints de thalassémie majeure (TM) ont un impact important sur le cours de la maladie et sont principalement secondaires à la surcharge martiale. Leur incidence a diminué chez les patients plus jeunes bien transfusés en quantité et qualité avec un traitement chélateur, le plus souvent oral débuté dès la petite enfance. Chez les patients adultes traités par déféroxamine durant l'enfance, les déficits endocriniens restent cependant fréquents à partir de la deuxième décennie de la vie, en partie du fait de l'inadéquation entre apports transfusionnels et chélation, soit par début tardif de la chélation soit observance médiocre à un moment donné (adolescence en particulier), soit augmentation des apports transfusionnels dans les années 1980, principalement en Italie, alors que le taux d'hémoglobine pré-transfusionnel recommandé avait été fixé à 11-12g/dl. L'hypogonadisme hypogonadotrope est la complication la plus fréquemment rencontrée suivie de l'hypothyroïdie.

Ce sont les études de cohortes italiennes qui donnent les indications les plus précises concernant la prévalence des complications endocriniennes chez les patients atteints de TM. En septembre 2017, une enquête coordonnée par deux grands noms de la thalassémie (De Sanctis à Ferrare Italie et Kattamis à Athènes) a été lancée par l'ICET-A : International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassaemia and adolescent Medicine) sur les complications endocriniennes vers 18 centres de suivi ; 15 ont répondu de 15 pays différents, totalisant une cohorte de 3156 patients, 2964 adultes ; 202 enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. L'étude fait l'objet d'une publication générale (De Sanctis 2018) et plusieurs concernant le détail par complication endocrinienne, souvent antérieures à la publication générale de 2018. Dans les thalassémies intermédiaires (TI), qui regroupe des patients très hétérogènes par l'âge, le profil hématologique et moléculaire, la prévalence de ces complications endocriniennes est beaucoup plus faible mais leur dépistage régulier est nécessaire (Karimi 2020).

HYPOGONADISMES DE L'ADULTE

Il s'agit d'un hypogonadisme hypogonadotrope (HH) lié à la surcharge en fer hypophysaire, dans les deux sexes, défini par des taux sériques FSH et LH basses (ou normales), taux de stéroïdes sexuels bas ; prévalence augmentant avec l'âge, aux alentours de 60% dans les séries italiennes, tous âges confondus. L'HH est corrélé aux données de l'IRM hypophysaire, quantifiant le fer (Z (R2) de l'ante hypophyse; et la réduction de volume pituitaire Z(V) > -2) (Singer 2021).

Un dosage de prolactine et une IRM hypophysaire sont nécessaires pour éliminer les diagnostics différentiels.

Chez les femmes, l'HH se manifeste par une aménorrhée primaire et/ou secondaire après un temps variable (de 6 mois à 17 ans pour De Sanctis 2019) de survenue après les premières règles ou une oligoménorrhée.

Il n'y a pas de recommandations précises et d'études prospectives concernant le traitement hormonal substitutif (THS) dans la thalassémie. Le THS chez la femme adulte a pour but d'alléger les symptômes dus au déficit en œstrogènes (atrophie vaginale qui prédispose aux

infections, à l'incontinence et à un retentissement sur la vie sexuelle), et de prévenir les complications plus tardives comme l'ostéoporose. Il doit être poursuivi très longtemps, à priori jusqu'à l'âge de la ménopause (De Sanctis 2019). Cependant, l'abandon du traitement par les patientes au cours du temps est fréquent, en raison de sa lourdeur, des effets secondaires variés (métrorragies, inconfort, coût).

Les options thérapeutiques concernant le THS doivent être discutées avec chaque patiente, en coordination avec les spécialistes impliqués en tenant compte des antécédents personnels et familiaux ; de l'état général de la patiente, de ses préférences, de l'indication (contraception pour éviter une grossesse non désirée, dont la probabilité est faible, si l'hypogonadisme hypogonadotrope est partiel, ou seulement THS).

Le THS constitué idéalement par des hormones naturelles (17 bêta-œstradiol par voie transdermique + progestérone micronisée par voie orale), au long cours, non contraceptif, est plus physiologique que l'administration orale d'œstradiol (où les taux d'œstrogènes circulants vont induire un effet de premier passage hépatique avec en particulier une modification des facteurs de coagulation).

Le but est d'induire un cycle menstruel normal avec 3 à 5 jours de règles, en utilisant la plus faible dose d'œstrogène.

En pratique la surveillance est clinique sans nécessité de faire des dosages d'œstradiol.

Plus rarement, c'est un contraceptif minidosé qui est utilisé, avec multiples formulations selon la dose d'éthinyl- œstradiol et le type de progestatif.

Cependant, la contraception orale, même si au fil des années la dose d'œstrogène de synthèse a été réduite de 100-150µg à 15-30 µg, comporte des risques thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) ; artériels (infarctus du myocarde, AVC ischémique) ; cardiovasculaires (augmentation de la pression artérielle, dyslipidémie) ; aggravation d'une hépatopathie préexistante.

Les recommandations de l'ICET-A (De Sanctis 2017) se basant sur les recommandations de l'US MEC (*United States Medical Eligibility Criteria for Contraceptive use*) 2016 authentifient 4 catégories de risque concernant l'utilisation d'une contraception orale (CO) : 1. pas de restriction d'utilisation de la CO ; 2. les avantages sont plus importants que les risques ; 3. les risques sont supérieurs aux bénéfiques ; 4. risque inacceptable.

Les antécédents de thrombose veineuse profonde, l'existence de mutations thrombogènes authentifiées (Facteur V Leiden ; mutation de la prothrombine ; déficit en protéine S, C, antithrombine) sont classés catégorie 4, de même que l'existence d'un diabète avec atteinte microangiopathique (néphropathie et/ou rétinopathie et/ou neuropathie) sévère. L'existence d'un facteur de risque cardio-vasculaire : tabagisme, diabète, hypertension artérielle, taux de LDL ou triglycérides élevé place les patientes en catégorie 3-4 ; migraine sans ou avec aura classées respectivement 2 et 4. Il existe un risque accru de pathologie biliaire asymptomatique (catégorie 2) et s'il existe une lithiase biliaire traitée médicalement, le risque passe en catégorie 3. Chez les femmes avec hépatite chronique, la CO ne semble pas accroître le risque de cirrhose et /ou d'hépato-carcinome (catégorie 1).

Dans tous les cas, quelle que soit la substitution, une surveillance annuelle : examen clinique, examen gynécologique, palpation mammaire, poids, TA, fonction rénale, hépatique, recherche d'un trouble de la tolérance glucidique est requise.

L'HH est le principal risque d'hypofertilité qui augmente avec l'âge. La fonction ovarienne est relativement préservée de la surcharge en fer (en témoigne l'obtention des grossesses induites). Néanmoins, les taux d'hormone antimullérienne (AMH) reflétant la réserve ovarienne sont retrouvés abaissés dans la majorité des études (voir chapitre grossesse).

Chez les hommes, l'hypogonadisme hypogonadotrope (HH) est l'endocrinopathie la plus fréquemment rencontrée. La surcharge en fer affecte donc tous les aspects de la reproduction masculine, en affectant les hormones de reproduction, la fertilité, et la fonction sexuelle directement et indirectement à travers les comorbidités comme le diabète (De

Sanctis 2018). La concentration élevée de fer dans le sperme explique en partie les altérations de la spermatogénèse, quantitatives et qualitatives. L'HH doit être reconnu et traité précocement, en raison de son retentissement sur la qualité de vie et par le fait qu'il constitue un facteur de risque majeur de survenue d'ostéoporose. L'HH doit être suspecté en présence de libido diminuée, dysfonction érectile, volume réduit de l'éjaculat et des signes non spécifiques d'asthénie et humeur dépressive. L'HH est souvent corrélé à l'importance de la surcharge en fer (ferritine sérique > 2000 µg/l), coexistence avec d'autres endocrinopathies ou une hépatopathie (hépatite C).

Le diagnostic de l'HH secondaire initial repose sur le taux de testostérone sérique le matin entre 7 et 11h le seuil de déficit retenu étant 300ng/dl (Endocrine Society), 200 pour certains, associé à des gonadotrophines FSH et LH non augmentées.

La mesure du pic LH après un bolus de Gn-RH (gonadolibérine sécrétée par les neurones de l'hypothalamus) serait utile, pour rendre compte de la capacité de réserve hypophysaire (normale dans seulement 5% des cas où il existe une surcharge en fer hypophysaire modérée ou importante vs 72% si surcharge faible ou absente (De Sanctis 2017).

Le traitement de l'hypogonadisme a deux buts : androgénisation, en normalisant le taux de testostérone et/ou induction de fertilité.

Pour les adultes, la normalisation des taux de testostérone repose sur la prescription d'énanthate de testostérone 250 mg toutes les 3 semaines à 1 mois en auto injection (remboursé par la Sécurité Sociale) ou en gel quotidien (non remboursé). En raison des nombreux médicaments quotidiens, l'administration tous les 3-4 mois de undécanoate de testostérone (Nebido) 1000 mg est préférée par certains patients (recommandations UK 2016), mais non remboursé par la Sécurité Sociale. Les effets secondaires de ce THS sont : la gynécomastie légère à modérée dans 90% des cas, les douleurs persistantes au point d'injection pour l'énanthate. (De Sanctis 2019).

L'induction de la fertilité repose sur un traitement par gonadotrophines (hCG et FSH recombinante). La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) à des doses de 1500UI sous cutanée 3 fois par semaine. La FSH recombinante humaine est prescrit à la dose de 150UI 3 fois par semaine, ajusté en fonction de l'analyse périodique du spermogramme (De Sanctis 2018).

En cas d'altération de la fonction gonadotrope ou gonadique post-pubertaire, il conviendra de discuter les options de préservation de la fertilité avant d'envisager la mise en place du THS. Compte tenu de la prévalence de l'hypogonadisme, il pourrait être intéressant de discuter de façon systématique des possibilités de préservation de fertilité préventives avec les jeunes adultes.

DÉFICITS EN GH ADULTE

Le déficit en GH (hormone de croissance) (De Sanctis 2018) est constaté chez 3% des adultes. Il est associé à des signes non spécifiques : altération de l'état général, tendance dépressive, sentiment d'isolement social, diminution de la masse musculaire et osseuse, trouble du métabolisme lipidique avec augmentation de la masse graisseuse. La recherche d'un déficit en GH, par un test dynamique, est à considérer chez l'adulte dans les situations suivantes : petite taille (-2.5 DS), surcharge en fer sévère et/ou prolongée, cardiomyopathie dilatée, taux bas de IGF-1, en particulier si antécédent de déficit en GH durant l'enfance associée à des dépôts de fer ou atrophie hypophysaire. Cependant, à l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandations pour compenser ce déficit en GH chez l'adulte thalassémique (recommandations UK 2016).

HYPOTHYROÏDIE

L'hypothyroïdie était fréquente chez les patients anémiques et/ou avec une chélation insuffisante mais elle est devenue plus rare avec la prise en charge optimale. Sa prévalence, selon les études, varie entre 4 et 29%. C'est la complication endocrinienne la plus fréquemment rencontrée chez l'adulte après l'hypogonadisme. En Italie, elle concerne en

2020, 9.5% des 1167 patients du registre Webthal italien, pour lesquels l'information est disponible sur les 3986 patients inclus TM et TI suivis dans 36 centres ; pour les patients TM de ce registre, 68% sont âgés de plus de 35 ans et 11% ont moins de 18 ans (Longo 2021). Dans une autre étude italienne réalisée de 2009 à 2011, sur 272 patients de 13 centres plutôt âgés, 87.5% des patients des 26-40 ans ont une hypothyroïdie (Bonifazi 2017).

Il s'agit d'une hypothyroïdie primaire, périphérique, par atteinte directe du parenchyme thyroïdien. L'altération des fonctions thyroïdiennes est progressive. Son dépistage repose sur les dosages de T4 libre (T4L ou FT4) et TSH annuels à partir de l'âge de 10 ans. On distingue plusieurs stades : hypothyroïdie infra clinique ou compensée si T4L normale et TSH peu augmentée, généralement entre 4 et 10 mUI/l; hypothyroïdie franche : TSH élevée (>10 mUI/l) et T4L diminuée. Elle est corrélée à la surcharge en fer, en particulier les taux de ferritine observés sont supérieurs à 1800 µg/l (Chirico 2015; De Sanctis 2019).

L'hypothyroïdie centrale est beaucoup plus rare, (De Sanctis 2019), par atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle survient plus tardivement, retrouvée chez 4.6% des patients de l'étude ICET-A, après 20 ans, dépistée par les dosages biochimiques (T4L basse avec TSH normale ou basse) plus que par la clinique non spécifique (fatigue, constipation, sécheresse de la peau et prise de poids). Si le taux de T4L reste dans les normes, une baisse de plus de 20 % du taux précédent oriente vers ce diagnostic. De plus, il semble exister des formes mixtes d'hypothyroïdie avec l'âge. Il est nécessaire de rechercher d'autres endocrinopathies en rapport avec l'atteinte centrale.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie des cas rares de cancers papillaires de la thyroïde ont été rapportés, mais il n'existe pas d'étude épidémiologique évaluant le risque relatif de cancer thyroïdien en comparaison avec la population générale (Motta 2020). En cas d'anomalie à la palpation thyroïdienne, une échographie est à réaliser, à la recherche de nodules, comme dans la population non thalassémique. L'indication à faire une cytoponction, repose sur l'aspect des nodules selon la classification Eu-Tirads (*European Thyroid Imaging-Reporting and Data System*).

Recommandations thérapeutiques

Le traitement substitutif par la L-thyroxine a pour but de normaliser la TSH, en cas d'hypothyroïdie périphérique. Une bonne observance au traitement chélateur est indispensable pour prévenir ou améliorer l'hypothyroïdie infra clinique ; **l'intensification du traitement chélateur** doit être proposée, la réversibilité est possible en cas d'hypothyroïdie infra-clinique.

En cas de grossesse ou pour les femmes qui désirent concevoir, une augmentation modérée de la TSH doit toujours être considérée comme une hypothyroïdie, potentiellement associée à des effets délétères maternels et fœtaux. L'amiodarone, en traitement des troubles du rythme entraîne plus fréquemment dans les 3 mois qui suivent le début du traitement une hypothyroïdie chez les patients TM, par comparaison aux contrôles non TM. En cas de coexistence d'hypothyroïdie infra clinique et de cardiomyopathie, il y a un risque de détérioration de la fonction cardiaque et progression de l'hypothyroïdie avec l'amiodarone, à prendre en compte. (De Sanctis 2019).

Dans les hypothyroïdies centrales, il faut que la T4L soit dans la moitié ou le tiers supérieur de la normale, sans tenir compte de la TSH.

HYOPARATHYROÏDIE

C'est une complication rare définie par l'incapacité de la parathyroïde à produire la parathormone (PTH) à un taux suffisant pour maintenir une calcémie normale. Elle est caractérisée par une hypocalcémie (déterminée impérativement « corrigée » avec l'albuminémie) associée à une phosphorémie élevée ou à la limite supérieure, un taux de PTH basse ou normale, **dosée en même temps que la calcémie**, avec magnésium sérique et phosphatases alcalines normaux. Sa prévalence dans l'étude rétrospective ICET-A réalisée sur 3023 patients TM et 739 TI est de 6.8% (206 patients TM) et de 4.4% (33 TI);

(De Sanctis 2017). Cependant dans cette étude, une baisse de prévalence régulière est observée, maximale dans la tranche d'âge 1954-1964 (18.5%), 10.9% pour les patients nés entre 1965 et 1974, et 3.4% pour ceux nés entre 1975-2001. La présentation clinique va d'anomalies biochimiques complètement asymptomatiques à des complications mettant en jeu le pronostic vital, selon la profondeur de l'hypocalcémie et sa vitesse d'installation. Les symptômes d'hypocalcémie incluent des paresthésies et/ou des crampes, une tachycardie, une irritabilité neuromusculaire à type de tétanie. Le spasme laryngé, les troubles du rythme cardiaque, l'insuffisance cardiaque requièrent par leur sévérité une prise en charge appropriée en urgence. Des convulsions ont été rapportées chez moins de 5% des patients. L'hypocalcémie et hyperphosphorémie chroniques en cas d'hypoparathyroïdie non reconnue peuvent entraîner des calcifications ectopiques cérébrales et des lithiases calciques rénales (le déficit en PTH empêche la réabsorption du calcium rénal).

L'hypoparathyroïdie est précédée ou coexiste avec d'autres endocrinopathies : retard de croissance et hypogonadisme dans la moitié des cas; diabète insulino-requérant ou non dans la moitié des cas ; hypothyroïdie primaire dans 34% des cas. L'hypoparathyroïdie concerne le plus souvent des patients avec surcharge en fer importante (49% des TM et 15% des TI ont un taux de ferritine > à 2500 µg/l) mais peut survenir même en cas de surcharge modeste (17% des TM et 45% des TI ont un taux de ferritine <1000. µg/l). Sur l'analyse fine concernant les 24 patients avec hypoparathyroïdie d'une cohorte de 162 patients TM d'un centre italien, le diagnostic d'hypoparathyroïdie est fait à 18.5 ±5.8 années, un taux de ferritine au-dessus de 2500 concerne 79% des patients. Le facteur de protection le plus important est la bonne observance au traitement chélateur.

Le traitement au long cours de l'hypoparathyroïdie repose habituellement sur les dérivés hydroxylés de la vitamine D (alfacalcidol ou calcitriol) et sur la supplémentation orale en calcium (si les apports alimentaires calciques sont insuffisants).

Le maintien d'un stock normal en 25(OH)vitamine D (non active car non hydroxylée en position 1α par le rein) est recommandé.

L'objectif du traitement est d'obtenir une calcémie dans les valeurs basses de la normale (voire inférieure mais proche de la normale) et une calciurie normale que ce soit lors d'un recueil des urines des 24 heures ou sur échantillon rapporté à la créatininurie.

L'échographie rénale doit être surveillée annuellement au cours du traitement, à la recherche d'une néphrocalcinose et/ou lithiase rénale.

La réversibilité de l'hypoparathyroïdie avec l'intensification de la chélation a été observée dans de rares cas mais habituellement, elle est définitive. Il faut insister sur le dosage régulier de la calcémie à partir de la deuxième décade de la vie, surtout si d'autres endocrinopathies sont présentes, les hypocalcémies restant souvent silencieuses.

L'éducation thérapeutique, dans le cadre de l'hypoparathyroïdie, a pour but d'apprendre au patient à reconnaître les hypocalcémies aiguës, à assurer des apports suffisants alimentaires en calcium à favoriser la surveillance des lithiases rénales.

DIABÈTE ET ANOMALIES DU METABOLISME GLUCIDIQUE

Le diabète est une complication endocrinienne majeure car souvent irréversible et associé à d'autres complications mettant en jeu le pronostic vital. Il est donc primordial de dépister les troubles du métabolisme glucidique qui précèdent l'installation d'un diabète.

Il est généralement attribué à la combinaison d'un déficit en insuline résultant de la destruction progressive des îlots β-pancréatiques par le fer en excès et d'une insulino-résistance causée par l'hémossidérose hépatique et musculaire. D'autres facteurs sont aussi impliqués : l'âge plus tardif de début du traitement chélateur et/ou une mauvaise observance, l'auto-immunité (vis-à-vis des antigènes des cellules β-pancréatiques), des antécédents familiaux de diabète. Le rôle de l'infection active par le virus de l'hépatite C est controversé.

Les patients TM avec diabète forment un groupe très hétérogène, certains ayant un déficit en insuline prédominant, d'autres une insulino-résistance, qui lorsqu'elle est isolée, est potentiellement réversible.

La prévention du diabète, le dépistage précoce des sujets à risque, la prise en charge optimale lorsque le diabète est déclaré et de ses complications macro et micro vasculaires constituent un enjeu important de l'espérance et de la qualité de vie des patients.

Dans une méta-analyse publiée en 2019 (He 2019) effectuée à partir de 44 publications sur 16605 cas, de 1994 à 2018, la prévalence du diabète est de 6,5%, celle de l'intolérance au glucose de 12.5%, tous pays confondus. La variabilité des prévalences rencontrées tant pour l'intolérance au glucose que du diabète dans les différentes séries rapportées tient à l'hétérogénéité dans le début effectif de la chélation, à l'âge des patients étudiés, les prévalences les plus faibles étant trouvées chez les patients les plus jeunes, avant 20 ans. Dans l'étude récente rapportant les résultats du registre Webthal italien pour 1167 patients où l'information est disponible, parmi 3986 patients suivis dans 36 centres, (Longo 2021), la prévalence du diabète est de 8.5%.

L'intervalle moyen entre le diagnostic d'intolérance au glucose et le développement d'un diabète insulino-dépendant a été estimé à 39 ± 26 mois (Gamberini 2008). Le diabète survient pour des niveaux de surcharge avec ferritine au-delà de 1250 $\mu\text{g/l}$ et est associé à d'autres déficits endocriniens (en particulier l'hypogonadisme) et est plus fréquent lorsqu'existe un T2* cardiaque inférieur à 20 ms.

Il existe aussi une association très nette entre diabète et risque de complications cardiaques : défaillance cardiaque, arythmies hyperkinétiques et fibrose myocardique, y compris chez les patients avec T2* cardiaque normal (Pepe 2013).

L'IRM pancréatique moins souvent pratiquée est aussi un élément prédictif de la survenue d'altération du métabolisme glucidique par la constatation d'une diminution de volume du pancréas et d'une surcharge objectivée par le T2*. Néanmoins, dans une étude récente, un T2* pancréatique inférieur < 13,7 ms est prédictif d'anomalies du métabolisme glucidique et est fortement corrélé à la fibrose myocardique, aux troubles du rythme cardiaque qui sont toujours associés à un T2* pancréatique bas. L'intensification de chélation est nécessaire en cas de T2* pancréatique bas (Pepe 2020).

1. Critères diagnostiques et implications pour les patients TM

La recherche de troubles du métabolisme glucidique est systématique à partir de la puberté ou à partir de 10 ans en présence d'antécédents familiaux de diabète, par un contrôle de la glycémie à jeun tous les 3 à 6 mois après 8h de jeûne, glycosurie à jeun, et un test oral d'hyperglycémie provoquée (HGPO) tous les ans (TIF et UK guidelines) : glycémie à jeun et 2 heures après une charge orale en glucose de 75 g.

Si l'épreuve d'hyperglycémie n'est pas possible, il faut au minimum réaliser une glycémie à jeun et une glycémie 2h après le petit déjeuner.

- Le diabète est défini par une glycémie à jeun (de plus de 8h) sur sang veineux plasmatique $\geq 7,0$ mmol/l (1,26 g/l) vérifiée à 2 reprises ou une glycémie $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 2 g/l) à 2h de l'HGPO. Une glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 2 g/l) en cas de symptômes (amaigrissement, sd polyuro-polydipsique) fait également le diagnostic de diabète.
- L'hyperglycémie modérée à jeun est définie par une glycémie à jeun comprise entre 6,1 (1,10g/l) et 6,9 mmol/l (1,39 mmol/l) et l'intolérance au glucose par une glycémie 2 heures après une charge orale en glucose entre 7,8 et 11,1 mmol/l (1,4 g/l et 2 g/l).

L'hyperglycémie provoquée réalisée sur 2 heures peut laisser passer des épisodes vrais d'hyperglycémie postprandiale à la maison et certains auteurs recommandent chez les sujets à risque de faire une mesure de la glycémie interstitielle en continu (MGC) sur 24h. L'indice HOMA (*homeostasis model assessment*) qui s'obtient à l'aide d'une valeur plasmatique d'insuline ou de C peptide et d'une glycémie à jeun est en faveur d'une insulino-résistance s'il est supérieur à 2,4.

En ce qui concerne la surveillance du contrôle glycémique en cas d'intolérance au glucose ou de diabète, le dosage de l'hémoglobine glyquée n'est pas adapté car faussé par le vieillissement des globules rouges transfusés. Cependant, le seuil d'HbA1c pré-transfusionnel supérieur à 7% serait en faveur d'un diabète (De Sanctis 2016). Le dosage de la fructosamine qui correspond à l'équilibre glycémique des 2-3 semaines précédentes est préféré avec un taux recommandé $\leq 325 \mu\text{moles/l}$ (guidelines UK).

La supplémentation en zinc (cet oligoélément est impliqué dans la protection des cellules β pancréatiques ; la carence en zinc est retrouvée chez 25% des patients TM) améliorerait les paramètres du métabolisme glucidique (Fung 2020).

2. Facteurs prédictifs d'anomalies du métabolisme glucidique

-Celles-ci surviennent le plus souvent chez des patients le plus souvent après 20 ans, ayant une surcharge en fer avancée avec des taux de ferritine en moyenne supérieurs à $1250 \mu\text{g/l}$ sur 10 ans ; au niveau hépatique (CHF élevée, supérieure à 15mg/g de foie sec). Les hommes sont plus à risque. La séquence habituelle comporte initialement une insulino-résistance avec hyper insulinémie et tolérance au glucose normale ; insulino-résistance avec intolérance au glucose accompagnée d'une dysfonction progressive des cellules β pancréatiques entraînant une diminution progressive de la sécrétion d'insuline ; enfin diabète insulino dépendant définitif et irréversible.

3. Prise en charge thérapeutique

Elle nécessite l'identification d'un référent diabétologue travaillant en coordination avec le référent thalassémie, au sein d'une équipe multidisciplinaire comportant idéalement une infirmière conseil, une diététicienne, un psychologue, un suivi personnalisé en Education thérapeutique patient (ETP). Les contraintes supplémentaires et les risques en rapport avec un diabète motivent une approche multidisciplinaire encadrée du patient.

En cas d'intolérance au glucose, l'intensification de la chélation par traitement combinant deux chélateurs (habituellement déféroxamine et déféripone) est indiquée, pour prévenir l'installation d'un diabète, diminuer sensiblement la CHF et normaliser le T2*cardiaque s'il est diminué. Les patients doivent être encouragés à modifier leur hygiène de vie : activité physique régulière et conseils nutritionnels ; perte de poids chez les patients en surpoids ou obèses (TIF guidelines).

Les patients avec hyperglycémie modérée peuvent être traités avec les antidiabétiques oraux. Le choix de l'antidiabétique doit être individualisé et dépend de la part déficit en insuline/ insulino-résistance et des comorbidités. La metformine est le médicament de choix en première ligne, en l'absence de contre-indication, en limitant la production de glucose hépatique et augmentant la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. Les expériences sont néanmoins limitées de même qu'avec les autres antidiabétiques (glibencamide et acarbose) (De Sanctis 2016).

Les patients avec hyperglycémie sévère ou non contrôlée doivent être traités par insuline basale (souvent en association aux anti-diabétiques oraux) ou par une association basale – bolus.

Le risque de complications micro et macro vasculaires liées au diabète semble moindre chez les patients TM mais avec l'augmentation de l'espérance de vie, la surveillance est requise. Tzoulis (2014) retrouve chez 5 patients sur 22(22.7%) au moins une complication micro vasculaire : micro albuminurie sans altération du DFG chez 3/22 (13.6%), rétinopathie chez 3/22 (13.6%), cataracte bilatérale pour 2/22 (9.1%) ; aucune complication macro vasculaire dans cette petite série. Néanmoins, une prise en charge active des facteurs de risque macro vasculaire est recommandée avec utilisation des antihypertenseurs et des hypolipémiants.

Grossesse : chez les femmes TM avec tolérance au glucose normale avant la grossesse il est recommandé de faire une glycémie à jeun dès la première consultation de suivi de la grossesse, puis une hyperglycémie provoquée à deux reprises 12-16 SA et 24-28 SA en utilisant les normes spécifiques grossesse ; si diabète, suivi multidisciplinaire pour un contrôle optimal.

INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE

Les symptômes de l'insuffisance de sécrétion du cortisol sont souvent frustes et non spécifiques. Le déficit en cortisol est le plus souvent secondaire à l'atteinte hypophysaire de la surcharge en fer avec baisse de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), mais peut être aussi primaire, lié à atteinte directe de la surrénale.

Elle concernerait jusqu'à 20% des patients. (Ambrogio 2018), mais est le plus souvent asymptomatique. La majorité des cas sont des insuffisances corticotropes partielles, mais avec un risque de décompensation lors d'un événement intercurrent. Les cas rapportés d'insuffisance surrénalienne aiguë sont cependant rares dans la littérature.

Le diagnostic repose sur un cortisol plasmatique abaissé à l'état basal et/ou lors d'un test de stimulation et un taux d'ACTH inadapté (normal ou abaissé) en cas d'insuffisance corticotrope et un taux d'ACTH élevé en cas d'insuffisance surrénalienne primaire.

Différents seuils de cortisol pour diagnostiquer une insuffisance surrénalienne ont été proposés. De plus, la disparité des mesures par les différents kits/méthodes de dosage du cortisol interdit de définir des valeurs seuils universelles (SFE 2018).

La Société Française d'Endocrinologie, sous réserve de cette variabilité des dosages utilisés, propose à titre indicatif, qu'une cortisolémie basale entre 7 et 8 h le matin au-dessus de 18 µg /dl (500 nmol/l) rend le diagnostic improbable, au-dessous de 5 µg/dl (138 nmol/l) soit en faveur d'une insuffisance surrénalienne et qu'une valeur dans la zone intermédiaire entre 5 et 18 µg/dl (138- 500 nmol/l) rend nécessaire la réalisation d'un test de stimulation pour pouvoir conclure. Dans ce cas, une réponse au synacthène insuffisante (ACTH synthétique Synacthène®), avec un taux de cortisol mesuré 30 à 60 minutes après l'injection, en dessous de 18 µg/dl (500 nmol/l) permet de retenir le diagnostic d'insuffisance surrénale.

L'ICET-A propose également la combinaison du dosage d'ACTH et du cortisol basal le matin entre 8 et 9h comme test de dépistage (De Sanctis 2016).

Une valeur de cortisol basal >10 µg/dl (276 nmol/l) rend le diagnostic d'insuffisance surrénalienne cliniquement significative peu probable, alors qu'une valeur < 4,2 µg/dl (115 nmol/l) est en faveur du diagnostic.

Ces seuils étaient obtenus à partir d'une courbe ROC analysant les sensibilité et spécificité du cortisol basal permettant d'obtenir un pic de cortisol >20 µg/dl (550 nmol/l) après test au synacthène chez 80 patients thalassémiques de 3 à 50 ans.

Un taux de cortisol plasmatique >18-20 µg/dl (500-550 nmol/l) de base ou 30 ou 60 minutes après l'injection de synacthène exclut une insuffisance surrénalienne.

Les seuils proposés par la conférence de consensus de la Société française d'endocrinologie (SFE) peuvent également être utilisés.

Il faut se rappeler qu'une valeur de cortisol basale dans les normes du laboratoire n'élimine pas une insuffisance surrénalienne et qu'un patient ayant une insuffisance corticotrope partielle ou récente peut avoir une réponse normale lors d'un test au synacthène avec la dose de 250 µg de cosyntropine (ACTH synthétique Synacthène®).

La dose de synacthène (250 µg : forte dose vs 1 µg faible dose) utilisée dans les tests dynamiques pour prédire la capacité du patient à appréhender une situation de stress (chirurgie par exemple) en cas de déficit corticotrope est sujette à controverses. De plus, le test avec la dose faible de 1 µg de cosyntropine exige une dilution ce qui est source d'erreurs.

Le dosage du cortisol salivaire entre 8 et 9h, suite à une dose de synacthène de 1 µg (Ambrogio 2018) serait une alternative intéressante au dosage du cortisol sérique pour dépister l'insuffisance surrénalienne sans faire de prélèvement sanguin. Le test dynamique avec injection d'insuline induisant une hypoglycémie, test de référence pour diagnostiquer une insuffisance de réserve surrénalienne est potentiellement dangereux pour les patients TM fragiles ; il nécessite une surveillance en hospitalisation.

Il faut enfin souligner que la prise d'œstrogènes (ou la grossesse) va augmenter la CBG (*cortisol-binding protein*) qui lie 80% du cortisol circulant et donc la cortisolémie. L'arrêt de la contraception orale ou THS est nécessaire 6 semaines avant un dosage de cortisol basal ou un test dynamique à l'ACTH. Le diagnostic de l'insuffisance surrénalienne est difficile chez la femme enceinte.

Quoiqu'il en soit, il est impératif de penser systématiquement à l'existence **d'un déficit possible latent en cortisol** chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque suivants : âge avancé , surcharge en fer importante , mauvaise observance au traitement chélateur, endocrinopathies multiples et corriger ce déficit, en administrant de l'hydrocortisone , dans les situations de stress suivantes : sepsis, défaillance cardiaque, chirurgie ou toute complication grave qui requiert une réponse cortisol adaptée (d'autant plus qu'un dosage normal de cortisol n'élimine pas un déficit partiel).

Recommandations générales

Elles sont résumées dans le tableau 1.

Le diagnostic et la prise en charge des complications endocriniennes reposent sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le médecin spécialiste en association avec un médecin endocrinologue pédiatrique puis de médecine adulte.

Le but de cette prise en charge est :

- d'assurer une croissance staturo-pondérale optimale, le développement pubertaire, et de préserver au mieux la fertilité chez les patients thalassémiques,
- de prévenir le développement d'un diabète, d'une insuffisance thyroïdienne ou parathyroïdienne,
- de dépister précocement et de traiter les déficits endocriniens.
- de discuter l'intensification de la chélation par bithérapie si hypothyroïdie infra clinique et /ou intolérance au glucose.

• **Tableau 1. Recommandations de dépistage des endocrinopathies chez l'adulte atteint de thalassémie majeure**

Endocrinopathie	Critères diagnostiques	Modalités et rythme de surveillance	Facteurs de risque : degré de surcharge en fer	Autres facteurs de risque
			Ferritine sérique	
Hypothyroïdie	TSH T4 libre (T4L) Périphérique Infra clinique : TSH 5-10 mUI/l et T4L normale Périphérique avérée : TSH élevée > 10 mUI/l T4L basse Centrale : TSH normale, basse ou légèrement élevée mais < 10 mUI/l et T4L basse	Annuel à partir de l'âge de 10 ans ; en cas de grossesse. Si hypothyroïdie périphérique substituée dosage régulier de la TSH. Si hypothyroïdie centrale surveillance de la T4L sans tenir compte de la TSH.	> 1800 µg/l	
Hypogonadisme hypogonadotrope masculin	LH, FSH, testostérone dosée entre 7 et 11h (< 300 ng/dl)	Annuel		Associé à d'autres endocrinopathies ; souvent insuffisamment traité, prédispose à l'ostéoporose
Hypogonadisme hypogonadotrope féminin	FSH, LH ; œstradiol Aménorrhée primaire ou secondaire ou oligoménorrhée	Annuel		
Anomalies du métabolisme glucidique	Trouble de la tolérance glucidique : glycémie à jeun entre 6,1-6,9 mmol/l ou 2h après charge en glucose 7,8-11 mmol/l. Diabète : glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l ou aléatoire si symptômes ou après charge en glucose ≥ 11,1 mmol/l	Glycémie à jeun tous les 3 à 6 mois après 8h de jeûne. HGPO annuelle à partir de la puberté ou de 10 ans si ATCD familiaux. Si HGPO impossible, glycémie à jeun et 2h après petit déjeuner ; glycosurie.	> 1250 µg/l T2* cardiaque < 20 ms	Age > 20 ans, plus fréquent chez l'homme. Associé à l'hypogonadisme, aux autres endocrinopathies
Hypoparathyroïdie	Calcémie basse (calcémie corrigée si hypoalbuminémie), phosphorémie élevée et PTH normale ou basse	Calcémie, albumine, phosphore/ 6 mois PTH annuelle et /ou si calcémie basse 25(OH)D annuelle	> 2500 µg/l chez 80% des patients	Associée à d'autres endocrinopathies
Insuffisance surrénale	Cortisol + ACTH de base le matin Test dynamique au Synacthène	1 x/an Y penser systématiquement en cas de situation de stress : chirurgie, sepsis, défaillance cardiaque		Age avancé, surcharge en fer sévère et endocrinopathies multiples

25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D ; ACTH : Hormone adrénocorticotrope ; ATCD : antécédent ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; LH : hormone lutéinisante ; PTH : parathormone ; T4L : thyroxine libre ; TSH : traitement hormonal substitutif.

Références bibliographiques

- Ambrogio AG, Danesi L, Baldini M, et al. Low-dose Synacthen test with measurement of salivary cortisol in adult patients with β -thalassemia major. *Endocrine*. 2018,60,2,348-54.
- Bilgin BK, Yozgat AK, Isik P, et al. The effect of deferasirox on endocrine complications in children with thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2020,37,6,455-64.
- Bonifazi F, Conte R, Baiardi P, et al; HTA-THAL Multiregional Registry. Pattern of complications and burden of disease in patients affected by beta thalassemia major. *Curr Med Res Opin*. 2017,33,8,1525-33.
- Casale M, Citarella S, Filosa A, et al. Endocrine function and bone disease during long term chelation therapy with deferasirox in patients with β -thalassemia major *Am J Hematol* 2014,89,12,1102-6.
- Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate. Protocol national de diagnostic et de soins (PNDS) Hypoparathyroïdie. Texte du PNDS. Juillet 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-08/pnds_hypoparathyroidie_vf.pdf
- Chirico V, Rigoli L, Lacquaniti A, et al. Endocrinopathies, metabolic disorders, and iron overload in major and intermedia thalassemia: serum ferritin as diagnostic and predictive marker associated with liver and cardiac T2* MRI assessment. *Eur J Haematol*. 2015,94,5,404-12.
- De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, et al. Endocrine profile of β -thalassemia major patients followed from childhood to advanced adulthood in a tertiary care center. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20, 4, 451-9.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Di Maio S. Current practice in treating adult female thalassemia major patients with hypogonadism: An International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescence Medicine survey from Italy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016, 20,6, 880-1.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Diabetes and glucose metabolism in thalassemia major: An update. *Expert Rev Hematol*. 2016;9,4, 401-8.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. The ICET-A Recommendations for the diagnosis and management of disturbances of glucose homeostasis in thalassemia major patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016, 28,8, 1, e2016058.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. The ICET-A Survey on current criteria used by clinicians for the assessment of central adrenal insufficiency in thalassemia: analysis of results and recommendations. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016 .8, e2016034,1-9.
- De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET-A survey on hypoparathyroidism in patients with thalassaemia major and intermedia: A preliminary report. *Acta Biomed*. 2017,88, 4,435-44.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Gonadal dysfunction in adult male patients with thalassemia major: an update for clinicians caring for thalassemia. *Expert Rev Hematol*. 2017 10, 12,1095-1106.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Review and recommendations on management of adult female thalassemia patients with hypogonadism based on literature review and experience of ICET-A network specialists *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017, 9, e2017001.
- De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. An ICET-A survey on occult and emerging endocrine complications in patients with β -thalassemia major: Conclusions and recommendations. *Acta Biomed*. 2018,89, 2, 481-9.

- De Sanctis V, Soliman AT, Yassin MA, et al. Hypogonadism in male thalassemia major patients: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Acta Biomed* 2018,89, 2, 6-15.
- De Sanctis V, Soliman AT, Canatan D, et al. Thyroid disorders in homozygous β -thalassemia: Current knowledge, emerging issues and open problems. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11, 1, 1-13.
- De Sanctis V, Soliman AT, Daar S, Di Maio S. Adverse events during testosterone replacement therapy in 95 young hypogonadal thalassaemic men. *Acta Biomed*. 2019, 23,90,2, 228-32.
- De Sanctis V, Soliman AT, Daar S, et al. The experience of a tertiary unit on the clinical phenotype and management of hypogonadism in female adolescents and young adults with transfusion dependent thalassemia *Acta Biomed* 2019,90,1,158-67.
- Di Maio S, Soliman AT, De Sanctis V, Kattamis CC. Current treatment of hypoparathyroidism: Theory versus reality waiting guidelines for children and adolescents. *Acta Biomed*. 2018, 27,89, 1, 122-31.
- Fung EB, Ahmad T, Killilea DW, Lal A. Zinc supplementation improves markers of glucose homeostasis in thalassaemia. *Br J Haematol*. 2020 Aug;190(3):e162-e166.
- Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;6, Suppl 1,158-69.
- He LN, Chen W, Yang Y, et al. Elevated prevalence of abnormal glucose metabolism and other endocrine disorders in patients with β -thalassemia major: A meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2019,18, 6573497.
- Karimi M, Zarei T, Haghpanah S, et al. Evaluation of endocrine complications in beta-thalassemia intermedia (β -TI): a cross-sectional multicenter study. *Endocrine*. 2020 69, 1, 220-7.
- Longo F, Corrieri P, Origa R, et al. Changing patterns of thalassaemia in Italy: a WebThal perspective. *Blood Transfus*. 2021 May;19(3):261-8.
- Meloni A, De Marchi D, Pistoia L, et al. Multicenter validation of the magnetic resonance T2* technique for quantification of pancreatic iron. *Eur Radiol*. 2019,29,5,2246-52.
- Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study. *Br J Haematol*. 2013,163, 4,520-7.
- Pepe A, Pistoia L, Gamberini MR, et al. The close link of pancreatic iron with glucose metabolism and with cardiac complications in thalassemia major: a large, multicenter observational study. *Diabetes Care* 2020, 43,11, 2830-9.
- Singer ST, Fischer R, Allen I, et al. Pituitary iron and factors predictive of fertility status in transfusion dependent thalassemia. *Haematologica*. 2021 Jun 1;106(6):1740-4.
- Thalassaemia International Federation, Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, eds. *Recommandations pour la prise en charge des thalassémies dépendantes des transfusions (TDT)*. 3^e ed. Trad. française par Delville M, Joseph L, sous la direction de Ribeil JA. 2014.
- Tzoulis P, Shah F, Jones R, Prescott E, Barnard M. Joint diabetes thalassaemia clinic: an effective new model of care. *Hemoglobin*. 2014, 38, 2,104-10.
- United Kingdom Thalassaemia Society. *Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK*. 3rd Ed., 2016.

Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, et al; Thalassemia Clinical Research Network. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. Br J Haematol.2009,146 , 5,546-56.

9 Argumentaire Ostéoporose dans les thalassémies

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr E. Bernit

Sites internet utilisés Medline, Orphanet, Cochrane, Uptodate, Google Scholar

Mots-clés : Thalassemia, beta-thalassemia major, beta-thalassemia intermedia, osteoporosis, bone disease, fractures, bone mineral density, vitamin D deficiency, marrow expansion, biphosphonate, Zoledronic acid, Alendronate, Clodronate, Denosumab, Teriparatide

Quarante à 60% des patients adultes atteints de bêta-thalassémie (Jensen 1998, Gaudio 2019) présentent une ostéoporose selon la définition OMS d'un score T de densité osseuse à moins de 2,5 écarts-types. L'ostéoporose touche les deux sexes, les TM et également les TI (Voskaridou 2001, Mahachoklertwattana 2006, TI : Baldini 2014). L'ostéoporose concerne également les enfants (Vogiatzi 2004) (la définition prend alors en compte le Z score < -2). C'est un FDR de fractures qui ont elles aussi une prévalence élevée dans les TM et TI (Vogiatzi 2006, Gaudio 2019). Elle a un impact majeur sur la qualité de vie car source de douleurs et de fractures en particulier vertébrales.

La physiopathologie est multifactorielle et complexe (Wonke 1998, Chan 2002, Mahachoklertwattana 2006, Piga, 2017, de Sanctis, 2018, Gaudio, 2019) :

- Hyperplasie médullaire avec une masse osseuse qui varie en fonction du degré de dysérythropoïèse ; cette dysérythropoïèse serait le mécanisme principal d'ostéoporose dans la TI ;
- Surcharge en fer au niveau osseux ;
- Hypothyroïdie ;
- Hypoparathyroïdie ;
- Diabète ;
- Anomalies de l'axe GH-IGF1 ;
- Déficits en zinc, vitamine C, D ;
- Dysplasie osseuse associée à une hyperchélation par la DFO ;
- Facteurs génétiques : polymorphisme au niveau des gènes *COL1A1*, du TGF-bêta 1 et du récepteur à la vit D (*VDR*) ;
- Anomalies cytokiniques intervenant dans le turnover osseux (RANK ligand, IL-1, TNF-alpha et IL-6).

Si les principaux FDR d'ostéoporose sont l'âge et l'hypogonadisme, elle reste cependant présente chez des patients traités de manière optimale sur le plan des transfusions, de la chélation et recevant une supplémentation par calcium, vit D, et stéroïdes sexuels (Vogiatzi 2004, Carmina 2004).

Les principaux FDR de fracture chez les patients thalassémiques sont le sexe masculin, l'âge (à partir de 20 ans), l'absence de puberté spontanée chez les filles, une hépatite active, une maladie cardiaque et le diabète (Engkakul 2013).

Le type de chélateur prescrit ne semble pas interférer avec la progression de l'ostéoporose (Di Stefano 2004). Cependant, une étude rétrospective récente publiée par M. Poggi *et al.* (Poggi 2016) a montré que les patients sous déférasirox avaient 5 ans après une amélioration significative de leur DMO comparé aux autres schémas de chélation.

Objectifs de la prise en charge

- Prévenir les fractures (le risque de fracture est autant en lien avec l'expansion de l'hématopoïèse qu'avec l'ostéoporose) ;
- Prévenir, dépister, traiter l'ostéoporose et prendre en charge précocement tous les FDR endocriniens et hématologiques.

Suivi : La surveillance doit surtout être clinique avec la mesure de la taille semestrielle chez l'enfant et annuelle chez l'adulte pour surveiller la croissance et dépister une fracture vertébrale.

L'ostéoporose est dépistée chez l'adulte atteint de TM et de TI ; la pratique d'une densitométrie osseuse est préconisée tous les deux à trois ans en fonction du résultat (contrôle à 2 ans si résultat anormal), en démarrant la surveillance après la puberté, au moment présumé du pic minéral osseux (16-18 ans) (UK recommendations, 2016). La densité minérale osseuse est mesurée au niveau du rachis lombaire et à l'extrémité supérieure du fémur par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA : technique de référence). Lorsqu'un traitement de l'ostéoporose est démarré, un contrôle de la DMO peut être réalisé à 24 mois pour juger de l'efficacité du traitement sur la DMO (UK recommendations, 2016). Aucune corrélation n'a pu être démontrée entre une DMO basse et l'existence de fracture osseuse dans la thalassémie. Chez l'adolescent, une première ostéodensitométrie est proposée en cas d'hypogonadisme. Lorsqu'une ostéoporose est dépistée, la prise en charge est discutée avec un/une spécialiste de l'ostéoporose.

Prise en charge

Des études manquent pour prouver l'effet de la supplémentation en vitamines, en calcium et des substitutions hormonales sur l'augmentation de la DMO et la réduction du risque de fractures, comme c'est le cas dans la population générale.

Règles générales

- Assurer un traitement transfusionnel optimal pour les TM pour réduire l'érythropoïèse et rechercher les signes clinique d'expansion médullaire : assurer un taux d'hémoglobine de 9,5-10 g/dl (**Grade B**) ;
- Surveiller la toxicité osseuse potentielle du DFO et respecter les posologies préconisées chez le jeune enfant ;
- Suivre le développement pubertaire, rechercher un hypogonadisme secondaire, traiter précocement l'hypogonadisme (retard pubertaire ou hypogonadisme secondaire) ;
- Dépister un retard de croissance dans l'enfance ;
- Evaluer tous les 3 mois le bilan phosphocalcique, et doser tous les 6 mois PTH, vitamine D, zinc, vitamine C ;
- Encourager dès l'enfance l'exercice physique et l'exposition solaire adéquate, les règles hygiéno-diététiques avec supplémentation en vitamine D et régime riche en calcium (toujours corriger une éventuelle carence en calcium par correction des apports alimentaires préférés à la supplémentation médicamenteuse), apport adéquat en vitamine D pour un taux sanguin optimal de 80 nmol/l, apport adéquat en zinc. L'arrêt du tabac doit être encouragé. Les adolescents doivent être prévenus de l'effet néfaste de l'alcool, du tabac et de la sédentarité sur la DMO ;
- Rechercher un ATCD familial au premier degré d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique ;

- Rechercher les autres facteurs de risque d'une ostéoporose : âge, ATCD de corticothérapie prolongée, ménopause précoce, tabagisme actif, consommation excessive d'alcool, IMC bas, immobilisation prolongée, faible apport calcique, carence en vitamine D, ATCD de fractures, troubles neuromusculaires, troubles de l'acuité visuelle.

Ces mesures sont à mettre en place en préventif et à fortiori en cas d'ostéoporose densitométrique

Les traitements de l'ostéoporose

Les bisphosphonates, inhibiteurs puissants de la fonction des ostéoclastes, sont recommandés chez l'adulte thalassémique avec ostéoporose s'il a terminé sa croissance staturale, après une supplémentation efficace en calcium et vitamine D, en l'absence de désir de grossesse dans les 6 mois chez la femme et après correction d'une insuffisance gonadotrope (UK recommendations, 2016). Il n'y a cependant pas de consensus chez la personne jeune sans ATCD de fracture et la réflexion doit être menée avec une/un spécialiste de l'ostéoporose.

Plusieurs études ont montré sur des périodes de 6 mois à 3 ans qu'ils permettaient une amélioration de la DMO (Tableau) et certaines qu'ils étaient actifs sur la douleur (Voskaridou 2008, Otrock 2006, Forni 2012). Le bénéfice préventif sur les fractures n'est toujours pas démontré dans la TM comme dans la population générale.

On rappelle (Briot 2018, recommandations françaises) que le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique dans la population générale est :

- Indiqué **en cas de fracture** de fragilité sévère (extrémité supérieure du fémur, fémur distal, extrémité supérieure de l'humérus, bassin, tibia proximal, vertèbre) quel que soit l'âge si le T score est ≤ -1 . Si le T score est > -1 , un avis spécialiste est requis et l'usage d'outils de prédiction de fractures (FRAX, marqueurs de remodelage osseux...) peut être recommandé.
- En cas d'autres fractures de fragilité (poignets et autres) si le T score est < -2 (indication discutée avec le/la spécialiste si les T scores sont respectivement > -1 et entre -1 et -2 dans ces deux situations).
- Indiqué, même en l'absence de fracture si le T score est < -3 en association avec d'autres facteurs de risque d'ostéoporose et/ou à risque de chutes multiples.
- A discuter avec le/la spécialiste en l'absence de chute si le T score est entre -2 et -3 en association avec d'autres facteurs de risque d'ostéoporose et/ou à risque de chutes multiples.

Les bisphosphonates pourraient être moins puissants/actifs chez les patients thalassémiques que dans l'ostéoporose post-ménopausique. Parmi les bisphosphonates ayant l'AMM dans l'ostéoporose post-ménopausique et masculine, seul l'alendronate (10 mg/jour) a été évalué dans la thalassémie. La TM peut donc entrer dans les indications AMM et dans les indications de remboursement si le patient a un T score ≤ -2 car elle constitue un FDR associé au moins par le biais de l'hypogonadisme. Plusieurs études ont également montré l'efficacité du pamidronate et de l'acide zolédronique chez les patients (Tableau). L'acide zolédronique a actuellement une AMM pour la population générale dans l'ostéoporose post-ménopausique, dans l'ostéoporose masculine à risque élevé de fractures et dans l'ostéoporose associée à un traitement par corticoïdes au long cours par voie générale. La place respective, la dose et le rythme d'administration optimaux des différents bisphosphonates restent donc à préciser par des études contrôlées chez les patients thalassémiques. Le choix de la molécule dépend aussi du choix du patient, de son observance, des habitudes de centre. L'intérêt de poursuivre les bisphosphonates après 3 ans pour les formes intraveineuses et 5 ans pour les formes orales est à réévaluer soigneusement en fonction des facteurs de risque et de la DMO et il est conseillé d'interrompre ensuite le traitement, au moins quelques années, sur le risque de fracture atypique (Lampropoulou-Adamidou 2016) et d'ostéonécrose de mâchoire (Chatterjee 2014)

qui reste cependant rare. Une évaluation bucco-dentaire doit être réalisée avant la mise en place du traitement et poursuivie annuellement. En fonction de l'évaluation de la DMO, de l'examen clinique et de la survenue d'un nouveau facteur de risque ou d'une fracture à distance du traitement par bisphosphonate, un traitement séquentiel peut être à nouveau envisagé, soit à nouveau par un bisphosphonate soit par une molécule différente.

En dehors des bisphosphonates, les autres médicaments de l'ostéoporose ont été peu évalués dans la thalassémie, le dénosumab et le téraparatide pouvant être discutés avec un spécialiste de l'ostéoporose :

- Le téraparatide n'est actuellement pas recommandé sur l'absence de données établies ; cependant des case reports rapportent une efficacité sur la densité minérale osseuse et la douleur (Cima 2015, Tournis 2015) ; il peut être proposé en cas d'échec des bisphosphonates et/ou en cas de fractures vertébrales, à discuter au cas par cas.
- Le dénosumab (anti RANK-ligand) n'est pour l'instant pas encore recommandé sur l'absence de données établies mais il semble prometteur, avec peu d'effets secondaires (risque faible d'ostéonécrose de la mâchoire ou de fracture atypique). Une première étude non contrôlée a permis de montrer chez 30 patients TM une amélioration à un an de leur DMO au niveau vertébral et fémoral (Yassin 2014). Une étude cette fois-ci randomisée en double aveugle et contre placebo publiée en 2018 a montré une amélioration significative de la DMO et du score de douleur à un an chez les patients traités (Voskaridou 2018) (Tableau). Le dénosumab doit se discuter avec un/une spécialiste de l'ostéoporose, au cas par cas.

	Prévalence, facteurs de risques de l'ostéoporose	
Jensen 1998 <i>Br J Haematol</i>	Ostéodensitométrie étudiée chez 82 TM sous DFO et vit C (âge moyen de 25ans, 12-38ans). Ostéoporose (< -2,5 DS) pour 51% et ostéopénie (< -1 DS) pour 45%. FDR = sexe masculin, diabète, absence de développement spontané de la puberté.	
Voskaridou 2001 <i>Br J Haematol</i>	DEXA chez 45 patients thalassémiques (27 TM et 18 TI jamais transfusés). FDR d'ostéoporose= TF régulières et hypogonadisme	
Bielinski 2003 <i>Br J Haematol</i>	55 TM âgés de 5.9 à 37.5 ans (moyenne à 13.8 ans). 18 allogreffés, 22 < 11 ans, 37 traités par TF + DFO. 44% présentent un développement pubertaire anormal. Le défaut de minéralisation osseuse est lié à un développement pubertaire anormal . Ostéoporose présente aussi chez les greffés. 31% des patients ont 25-OH D3 bas alors que 1-25 OH vit D normal, sans conséquence sur la masse osseuse.	
Soliman 1998 <i>Metabolism</i>	30 TM prépubères, densité osseuse corrélée aux taux circulants d'IGF1 et d'IGFBP3	
Vogiatzi 2005 <i>Ann N Y Acad Sci</i>	31 patients thalassémiques (26 TM , 5 TI) âgés de 9 à 20 ans, DEXA 61% < ou = -2DS. Pas de différence entre ceux qui ont un développement pubertaire normal et anormal (puberté induite).	
Di Stefano 2004 <i>J Bone Miner Metab</i>	22 TM pré pubères (8,1 à 14,9 ans) suivi longitudinal de la densité osseuse / DEXA lors du développement pubertaire : amélioration significative (modeste) pendant la puberté (à 3 ans).	
Vogiatzi 2006 <i>Bone</i>	Prévalence des fractures dans le TCRN, 16,6 % des TM , 12,2% des TI . FDR de fracture: âge avancé, hypogonadisme, score T bas.	

Napoli 2006 <i>Bone</i>	90 TM et 35 TI âgés de 21 à 45 ans non supplémentés en Ca ou Vit D comparés à 100 contrôles d'âge, d'âge et poids similaires. 10% ont un déficit franc en 25 OH-vit D et 30% limite. 1-25 OH-vit D normale. Corrélation négative des taux sériques avec la ferritine et positive avec l'âge. PTH normale chez TM peut être par hypoparathyroïdie fruste. Calcium bas chez 10% des TM. (Autres études où pas de déficit en 25OH retrouvé)	
Vogiatzi 2004 <i>J Ped Endocrinol Metab</i>	18 TM , 5,8 +/- 1,5 ans, M/F 8 :10 22,2% ont un Z-score < -2,5 DS et 38% ont un Z-score entre -1 et -2,5 DS malgré régime transfusionnel, chélation et absence de complications endocriniennes.	
Baldini 2014 <i>Biomed Res Int</i>	Etude rétrospective : 70 TI , âge moyen de 41 ans +/- 12, Hb moyenne 9,2 +/- 1,5 g/dl, médiane ferritine 537 ng/ml, dont 47% transfusés (2/3 TF occasionnelle, 1/3 TF régulière, 56% sous chélation : 53 TI soit 76% ont une maladie osseuse : 26 ont une ostéoporose et 21 une ostéopénie alors que seulement 21% ont une endocrinopathie.	
ETUDES Biphosphonates		Niveau de preuve
Morabito 2002 <i>Osteoporosis Int</i>	Etude contrôlée randomisée vs placebo de 2 ans chez 25 TM ostéoporotiques d'âge moyen 26 ans: clodronate 100 mg IM/10 jours (n = 8) versus alendronate 10 mg/j tous les jours PO (n = 9) versus placebo (n = 8). Dans le groupe placebo diminution de la densité osseuse au niveau lombaire et col fémoral, stabilité dans le groupe traité par clodronate, amélioration (significative au niveau du col fémoral) dans le groupe traité par alendronate.	Niveau 2
Voskaridou 2003 <i>Br J Haematol</i>	18 TM et 8 TI avec âge médian de 35 ans, et ostéoporose. 18 (13 TM) reçoivent Pamidronate 30 mg/mois et 8 pts (4 TM) 60 mg/mois . Poursuite pour tous de vit D et Ca++. DEXA à M0 et M12. A un an augmentation significative de la masse osseuse au niveau lombaire à 30 comme 60 mg. Baisse des marqueurs sériques de résorption osseuse.	Niveau 2
Pennisi 2003 <i>J Bone Mineral Metabol</i>	30 TM ostéoporotiques de sexe masculin, étude randomisée clodronate 300 mg IV/3 semaines pendant 2 ans contre placebo actif (Ca + vit D). Dans le groupe placebo baisse de la densité osseuse de 14,25%, significative au niveau lombaire alors que dans le groupe clodronate stabilité de la densité osseuse.	Niveau 2
Perifanis 2004 <i>Br J Haematol</i>	29 thalassémiques (26 TM) d'âge moyen 27 ans sous vit D et Ca++ avec ostéoporose traités par acide zolédronique 1 mg tous les 3 mois : amélioration significative à 1 an de la densité osseuse au niveau des vertèbres lombaires	Niveau 2
Gilfillan 2006 <i>Calcif Tissue Int</i>	Etude randomisée ac zolédronique 4 mg/3 mois versus placebo chez 23 thalassémiques avec T score < -1 DS (vertèbres lombaires ou hanche). DEXA à M12 et M24. A 2 ans, augmentation de la masse osseuse aux 2 localisations significative + 9% dans le groupe traité	Niveau 2
Otrock 2006 <i>Ann Hematol</i>	Etude prospective de 18 thalassémiques traités par acide zolédronique 4 mg/3mois pendant 1 an . 10 témoins TM ostéoporotiques non traités. Dans le groupe traité augmentation de la densité osseuse significative au niveau lombaire et hanche et baisse significative du nombre de localisations douloureuses.	Niveau 3
Voskaridou 2006 <i>Haematologica</i>	66 patients Thalassémiques adultes avec ostéoporose (âge moyen 43 ans) (31 TF systématiques, 45 chélatés le + souvent par L1). 34 avec substitution /hormones sexuelles. Etude de phase 2 randomisée sur 1 an : ac zolédronique par 6 mois (groupe A n = 23) versus par 3 mois (groupe B n = 21)	Niveau 1

	versus placebo (groupe C n = 22). Augmentation de la densité osseuse (poignet, L1-4, col fémoral) non significative pour le groupe traité tous les 6 mois, significative dans celui traité tous les 3 mois au niveau de L1-4 (= 15%) Amélioration significative des douleurs dans les 2 groupes traités . Pas de fracture observée pendant l'étude.	
Voskaridou 2009 <i>Haematologica</i>	Etude randomisée en double aveugle : suite de l'étude de 2006 : suivi à 24 mois des groupes A et B qui ont arrêté l'ac zolédronique après un an de traitement : poursuite de l'amélioration significative de la densité osseuse après observation de 2 ans. Le groupe C a été traité 12 mois par ac zolédronique après deux ans de placebo : augmentation significative de la DMO 12 mois après l'arrêt sur tous les sites de mesures. Réduction de la douleur chez groupes A et B ; pas de douleur chez groupe C	Niveau 1
Forni 2012 <i>Br J Haematol</i>	Étude randomisée (1:1) avec 118 TM âge moyen de 33 ans, Z-score < -2. Néridronate 100 mg contre placebo tous les 3 mois pdt 1 an avec calcium et vit D : augmentation significative de le DMO au niveau lombaire et fémoral, diminution du turnover osseux et de la douleur	Niveau 2
Chatterjee 2012 <i>Br J Haematol</i>	Étude prospective contrôlée non randomisée sur 3 ans : 12 TM , 5 TI de 26 à 28 ans ont été traités par pamidronate 1 mg/kg/mois avec calcium et vit D et traitement hormonal si besoin ; groupe placebo de 17 patients appariés sur l'âge, le sexe et le type de thalassémie) qui reçoit aussi vit D, calcium et traitement hormonal si besoin : augmentation de la DMO lombaire et fémorale chez les TM traités, et augmentation sur DMO lombaire chez TI , diminution des marqueurs du turnover osseux.	Niveau 2
Naithani 2018 <i>Indian J Hematol Blood Transfus</i>	Etude prospective, un seul bras ac zolédronique IV 4 mg tous les 3 mois + apport calcium et vit D pendant un an : 27 patients TDT , âge médian 19,5 ans, dont 7 avec douleurs osseuses. 9 patients ont reçu 4 mg réduit à 1 mg chez 8/9 sur effets indésirables et 18 patients ont reçu 1 mg. 21 patients analyses à 1 an : amélioration significative de la DMO, max au niveau lombaire mais aussi fémur et avant-bras.	Niveau 4
Zekavat 2018 <i>J Bone Miner Metab</i>	Etude rétrospective de 375 patients TD , âge moyen 29,1 +/- 8 ans traités depuis un an soit par alendronate PO 70 mg/semaine soit par ac. zolédronique 4 mg (0,05 mg/kg chez les enfants) tous les 6 mois. Tous étaient sous calcium et vit D démarrés deux mois avant bisphosphonates. Les patients des deux groupes étaient appariés sur l'âge. La DMO avant début du traitement étaient similaire dans les deux groupes. La DMO lombaire était significativement meilleure à un an dans les deux groupes. Le Z-score lombaire n'est amélioré que dans le groupe ac. zolédronique. Pas d'amélioration de la DMO au niveau fémoral dans les deux groupes mais amélioration du Z-score fémoral est amélioré dans les deux groupes.	Niveau 4
Darvishi-Khezri 2018 <i>Med Arch</i>	Etude rétrospective :Ac zolédronique 4 mg IV selon deux schémas : 1 injection IV annuelle contre 1 IV tous les 3 mois : 34 patients TM et TI avec vit D et calcium avec Z-score < -2,5 dont 15 ont reçu 1 IV/an et 19 ont reçu 1 IV tous les 3 mois : pas d'infériorité dans l'amélioration de la densité osseuse (lombaire et col fémoral) à un an.	Niveau 4
Effet des chélateurs sur l'ostéoporose		
Poggi 2016 <i>Ann Hematol</i>	Etude rétrospective : tous les TM (165) d'un centre italien sous le même régime chélateur depuis au moins 5 ans : âge moyen de 39,9+/-8,3 ans : 40 patients sous déféroxamine (médiane de	

	la ferritine pendant ces 5 ans = 469 ng/ml), 18 sous déféripone (médiane de la ferritine pendant ces 5 ans = 834 ng/ml), 50 sous déféroxamine + déféripone (médiane de la ferritine pendant ces 5 ans = 595 ng/ml) et 57 sous déférasirox (médiane de la ferritine pendant ces 5 ans = 476 ng/ml) : sous déférasirox amélioration nette à 3 ans de la densité osseuse fémoral et lombaire alors que pas d'amélioration sous les autres régimes chélateurs les autres chélateurs.	
TERIPARATIDE		
Tournis 2015 <i>Transfusion</i>	1 homme TM avec ostéoporose et multiples fractures vertébrales a reçu après un traitement par bisphosphonate sans effet une première cure de tériparatide SC de 18 mois suivie d'alendronate : après une nouvelle fracture non traumatique d'une branche ischio-pubienne, une nouvelle cure de tériparatide a permis une amélioration nette de la DMO au niveau vertébral et du col fémoral.	Case report
Cima 2015 <i>Endocrine Abstracts</i>	1 homme TM avec ostéoporose, hypogonadisme, hémochromatose, diabète, hyperparathyroïdie, multiples fractures vertébrales, a reçu pdt 4 ans alendronate puis, après nouvelle fracture vertébrale, tériparetide pdt 1 an : amélioration DMO au niveau vertébral.	Case report
DENOSUMAB		
Yassin 2014 <i>Indian J Endocrinol Metab</i>	30 TM avec ostéoporose de 18 à 32 ans , avec ferritine moy de 3357 ng/ml naïfs de tout traitement, traités pdt 1 an par dénosumab 60 mg tous les 6 mois : amélioration significative de la DMO au niveau lombaire et fémoral.	Niveau 4
Voskaridou 2018 <i>Blood Adv</i>	Essai thérapeutique 2b : étude randomisée contre placebo double aveugle chez 63 TM de 14 à 53 ans avec ostéoporose (32 groupe dénosumab et 31 groupe placebo). Les deux groupes reçoivent calcium et Vit. D. dénosumab SC 60 mg à J0 et à J180 avec suivi pendant 1 an : augmentation significative de la DMO sur T score (Z score non rapporté) au niveau lombaire et du poignet et amélioration du score de douleur dans le groupe dénosumab.	Niveau 2

TCRN : *Thalassemia Clinical Research Network* (réseau nord-américain)

Références bibliographiques

Recommandations de bonne pratique, Revue Cochrane, Document de consensus

Bhardwaj A, Swe KM, Sinha NK, Osunkwo I. Treatment for osteoporosis in people with β -thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 10;3:CD010429.

Briot K, Roux C, Thomas T, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du Rhumatisme*. 2018;85(5):428-40.

Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT), 3rd edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014.

De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Osteoporosis in thalassemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013 Dec;11(2):167-80.

Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK, 3rd ed, 2016.

Revues, Essais cliniques

- Baldini M, Marcon A, Cassin R, et al. Beta-thalassaemia intermedia: evaluation of endocrine and bone complications. *Biomed Res Int*. 2014;2014:174581.
- Carmina E, Di Fede G, Napoli N, et al. Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassemia major. *Calcif Tissue Int*. 2004 Jan;74(1):68-71.
- Chan YL, Pang LM, Chik KW, Cheng JC, Li CK. Patterns of bone diseases in transfusion-dependent homozygous thalassaemia major: predominance of osteoporosis and desferrioxamine-induced bone dysplasia. *Pediatr Radiol* 2002;32(7):492-7.
- Chatterjee R, Shah FT, Davis BA, et al. Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in β -thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome. *Br J Haematol* 2012;159(4):462-71.
- Darvishi-Khezri H, Kosaryan M, Akbarzadeh R, Aliasgharian A, Fazli M. Administration of intravenous zoledronic acid every 3 months vs. annually in β -thalassemia patients with low bone mineral density: a retrospective comparison of efficacy. *Med Arch*. 2018 Jun;72(3):170-3.
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsefedy H, et al. Bone disease in β thalassemia patients: past, present and future perspectives. *Metabolism*. 2018 Mar;80:66-79.
- Dede AD, Trovas G, Chronopoulos E, et al. Thalassemia-associated osteoporosis: a systematic review on treatment and brief overview of the disease. *Osteoporos Int* 2016;27(12):3409-25.
- Di Stefano M, Chiabotto P, Roggia C, et al. Bone mass and metabolism in thalassemic children and adolescents treated with different iron-chelating drugs. *J Bone Miner Metab*. 2004;22:53-7.
- Forni GL, Perrotta S, Giusti A, et al. Neridronate improves bone mineral density and reduces back pain in β -thalassaemia patients with osteoporosis: results from a phase 2, randomized, parallel-arm, open-label study. *Br J Haematol* 2012;158(2):274-82.
- Gaudio A, Morabito N, Catalano A, Rapisarda R, Xourafa A, Lasco A. Pathogenesis of thalassemia major-associated osteoporosis: a review with insights from clinical experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019 May 28;11(2):110-7.
- Gilfillan CP, Strauss BJ, Rodda CP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous zoledronic acid in the treatment of thalassemia-associated osteopenia. *Calcif Tissue Int* 2006;79(3):138-44.
- Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, et al. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 1998 Dec;103(4):911-5.
- Mahachoklertwattana P, Pootrakul P, Chuansumrit A, et al. Association between bone mineral density and erythropoiesis in Thai children and adolescents with thalassemia syndromes. *J Bone Miner Metab* 2006;24(2):146-52.
- Morabito N, Lasco A, Gaudio A, et al. Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2002;13(8):644-9.
- Naithani R, Seth T, Tandon N, et al. Zoledronic acid for treatment of low bone mineral density in patients with beta thalassemia major. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018 Oct;34(4):648-652.
- Napoli N, Carmina E, Bucchieri S, Sferrazza C, Rini GB, Di Fede G. Low serum levels of 25-hydroxy vitamin D in adults affected by thalassemia major or intermedia. *Bone*. 2006 Jun;38(6):888-92.
- Otrock ZK, Azar ST, Shamseddeen WA, et al. Intravenous zoledronic acid treatment in thalassemia induced osteoporosis: results of a phase II clinical trial. *Ann Hematol* 2006;85(9):605-9.

- Pennisi P, Pizzarelli G, Spina M, Riccobene S, Fiore CE. Quantitative ultrasound of bone and clodronate effects in thalassemia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2003;21(6):402-8.
- Perifanis V, Vyzantiadis T, Vakalopoulou S, et al. Treatment of beta-thalassaemia-associated osteoporosis with zoledronic acid. *Br J Haematol*. 2004;125(1):91-2.
- Piga A. Impact of bone disease and pain in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):272-277.
- Poggi M, Sorrentino F, Pugliese P, et al. Longitudinal changes of endocrine and bone disease in adults with β -thalassemia major receiving different iron chelators over 5 years. *Ann Hematol* 2016;95:757-63.
- Soliman A, De Sanctis V, Yassin M. Vitamin D status in thalassemia major: an update. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013; 5(1):e2013057.
- Tsartsalis AN, Lambrou GI, Tsartsalis D, et al. The role of biphosphonates in the management of thalassemia-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Hormones (Athens)*. 2018 Jun;17(2):153-166.
- Vogiatzi MG, Autio KA, Schneider R, Giardina PJ. Low bone mass in prepubertal children with thalassemia major: insights into the pathogenesis of low bone mass in thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 Oct;17(10):1415-21.
- Vogiatzi MG, Autio KA, Mait JE, Schneider R, Lesser M, Giardina PJ. Low bone mineral density in adolescents with beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:462-6.
- Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, et al. Prevalence of fractures among the Thalassemia syndromes in North America. *Bone*. 2006 Apr;38(4):571-5.
- Voskaridou E, Kyrtsolis MC, Terpos E, et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2001 Jan;112(1):36-41.
- Voskaridou E, Terpos E, Spina G, et al. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. *Br J Haematol*. 2003;123(4):730-7.
- Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with β thalassaemia. *Br J Haematol* 2004;127(2):127-39.
- Voskaridou E, Anagnostopoulos A, Konstantopoulos K, et al. Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patients with beta-thalassemia: results from a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica*. 2006 Sep;91(9):1193-202.
- Voskaridou E, Christoulas D, Xirakia C, et al. Serum Dickkopf-1 is increased and correlates with reduced bone mineral density in patients with thalassemia-induced osteoporosis. Reduction post-zoledronic acid administration. *Haematologica*. 2009 May;94(5):725-8.
- Voskaridou E, Ntanasis-Stathopoulos I, Papaefstathiou A, et al. Denosumab in transfusion-dependent thalassemia osteoporosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2b clinical trial. *Blood Adv*. 2018 Nov 13;2(21):2837-2847.
- Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, Milat F. Bone disease in thalassemia: a molecular and clinical overview. *Endocr Rev*. 2016 Aug;37(4):320-46.
- Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, Prescott E, Lalloz M, Layton M, et al. Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11(Suppl.3):795-801.
- Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Abdelrahman MO, Aziz Bedair EM, AbdelGawad M. Effects of the anti-receptor activator of nuclear factor kappa B ligand denosumab on beta thalassemia major-induced osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(4):546-51.
- Zekavat OR, Bordbar M, Haghpanah S, Saki F, Bazrafshan A, Bozorgi H. Comparative effectiveness of alendronate and zoledronic acid on bone mass improvement in transfusion-dependent thalassemia patients. *J Bone Miner Metab*. 2019 Nov;37(6):996-1003.

Cases reports

Chatterjee R, Bajoria R, Shah FT, Porter JB, Fedele S. High index of suspicion for early diagnosis of alendronate-induced stage zero osteonecrosis of jaw in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2014;166(2):292-4.

Cima LN, Albu A, Lambrescu I, Barbu CG, Fica S. The response to teriparatide of a patient with β -thalassemia and multiple endocrine complications. *Endocrine Abstracts*. 2015;37:EP243. (<https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0037/ea0037EP243>)

Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Jaovisidha S, et al. Unrecognized vertebral fractures in adolescents and young adults with thalassaemia syndromes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Apr;35(3):212-7.

Lampropoulou-Adamidou K, Tournis S, Triantafyllopoulos IK. Atypical femoral fracture in a beta-thalassaemia major patient with previous bisphosphonate use: case report and a review of the literature. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2016 Mar;16(1):75-8.

Tournis S, Dede AD, Savvidis C, Triantafyllopoulos IK, Kattamis A, Papaioannou N. Effects of teriparatide retreatment in a patient with β -thalassaemia major. *Transfusion* 2015;55(12):2905-10.

10 Argumentaire Grossesse

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr I. Thuret

Mots-clés : pregnancy AND thalassemia, pregnancy AND thalassemia major, pregnancy AND thalassemia intermedia, pregnancy AND thalassemia AND (outcome OR review OR series OR cohorts)

Pour les femmes thalassémiques, la grossesse comporte plusieurs risques :

- Majoration de l'anémie ;
- Apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque, également d'un diabète, d'une ostéoporose et plus généralement aggravation de la surcharge en fer ;
- Risque thromboembolique.

Pour l'enfant, plusieurs points sont à considérer :

- La possibilité qu'il soit atteint d'une hémoglobinopathie majeure ;
- Le risque de petit poids de naissance, plus rarement de véritable RCIU ;
- Le risque de grossesse multiple et de prématurité.

Généralités : prise en charge avant la grossesse

Du fait des risques maternels et fœtaux les grossesses doivent être anticipées pour :

- 1- L'optimisation préalable du traitement chélateur après évaluation clinique et paraclinique (en particulier IRM cardiaque et hépatique) afin que la surcharge en fer soit au mieux maîtrisée avant le début de la grossesse. En cas d'atteinte clinique cardiaque la grossesse est CI, en cas de surcharge en fer cardiaque elle doit être repoussée le temps d'améliorer le T2* cardiaque (idéalement > 20 ms, impérativement > 10 ms).
- 2- La mise en place d'une prise en charge pluridisciplinaire : médecin spécialiste de la thalassémie, cardiologue pour l'évaluation de la surcharge en fer myocardique et la fonction cardiaque (échographie, holter), endocrinologue pour le dépistage des complications endocriniennes (diabète, hypothyroïdie, vitamine D, ostéopénie/ostéoporose), obstétricien pour l'évaluation de la fertilité, le médecin de la reproduction si une procréation médicalement assistée est envisagée.
- 3- Le dépistage des anomalies de l'hémoglobine chez le conjoint. S'il est porteur d'une anomalie de l'hémoglobine, le couple sera informé des différentes options et de la possibilité d'un diagnostic prénatal, par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse en fonction du terme, et d'un diagnostic préimplantatoire.
- 4- Le dépistage des infections virales et la mise à jour des vaccinations.
- 5- La recherche d'une lithiase biliaire.
- 6- La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires et l'évaluation du risque d'allo-immunisation.
- 7- Le contrôle des fonctions hépatiques et rénales.
- 8- L'arrêt des médicaments CI pendant la grossesse (biphosphonates, hydroxycarbamide, médicaments chélateurs).

- 9- Le traitement préventif par acide folique à débiter 3 mois avant la conception s'il n'est pas déjà prescrit au long cours. L'administration d'une supplémentation en calcium est recommandée en cas de réduction de la densité osseuse avant la grossesse, celle de vitamine D préconisée pour toutes les grossesses.
- 10- L'évaluation du risque thrombotique (ATCD de splénectomie, thrombocytose, ATCD thromboemboliques, FC multiples).

Les thalassémies majeures (TDT)

Les progrès de l'évaluation et du traitement de la surcharge en fer ainsi que ceux dans le domaine de la procréation assistée permettent un nombre croissant de grossesses spontanées et induites chez les femmes présentant une thalassémie majeure (Skordis 2004, Thompson 2013). L'hypogonadisme hypogonadotrophique (HH) malgré l'amélioration des traitements chélateurs reste la complication endocrinienne de la surcharge en fer la plus fréquemment observée chez les patients atteints de thalassémie majeure et constitue le principal facteur de risque d'hypofertilité. Ce risque d'hypofertilité augmente avec l'âge. La fonction ovarienne est relativement préservée de la surcharge en fer (en témoigne l'obtention de grossesses induites). Néanmoins les taux circulants d'hormone antimüllérienne (AMH) reflétant la réserve ovarienne sont retrouvés abaissés dans la majorité des études (cf. Références AMH et thalassémie). Le diabète et l'hypothyroïdie peuvent également altérer la fertilité. Les grossesses sont spontanées pour la majorité des patientes atteintes d'une thalassémie majeure sans HH. En cas d'aménorrhée primaire ou secondaire, l'induction de l'ovulation suivant des protocoles standards (gonadotrophines) est en règle nécessaire avec ses risques propres en particulier de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de grossesses multiples.

Pendant la grossesse

- Les besoins transfusionnels sont le plus souvent accrus pour maintenir l'Hb à 10 g/dl en pré-transfusionnel.
- Les traitements chélateurs du fer sont classiquement CI pendant la grossesse (classés en catégorie de risque FDA en C pour DFO et DFX, D pour DFP). La surcharge en fer évaluée par la ferritinémie et la CFH se majore pendant la plupart des grossesses. En cas de surcharge sévère la DFO a pu être reprise en fin de 2^e et au 3^e trimestre de grossesse sans effet indésirable noté pour l'enfant. L'expérience rapportée dans la littérature de son administration à la fois pour le 1^{er} trimestre lors de grossesse non planifiées et/ou de reprise au 2^e et 3^e trimestre en cas de surcharge est assez importante (plus de 50 cas rapportés, cf. Cas rapportés de grossesses sous DFX et DFO et références). En revanche il existe peu de données concernant les chélateurs oraux.
- Un diabète gestationnel est recherché à S16 et S28, une surveillance des hormones thyroïdiennes et surrénalienne effectuée.
- Le suivi clinique est mensuel, celui de l'échographie cardiaque est effectué au minimum au début du 3^e trimestre.
- La prévention du risque TE est systématique en post-partum (HBPM). Elle est indiquée aussi pendant la grossesse dans certaines situations : acide acétylsalicylique à faible dose en cas de splénectomie ou de thrombocytose, HBPM si ATCD de thrombose (recommandations TIF). Ces mesures semblent permettre une prévention efficace (Tableau 1). Le port de bas de contention est préconisé dans tous les cas.
- La croissance fœtale est surveillée par échographie : il n'y a pas plus de fausses couches spontanées ou de RCIU pour les grossesses uniques mais les petits poids de naissance et la prématurité sont plus fréquents, essentiellement en cas de grossesses multiples.

Le mode d'accouchement doit être discuté à l'avance, en tenant compte d'éventuels problèmes cardiaques ou osseux touchant le pelvis. Les césariennes sont très fréquemment effectuées, à titre systématique pour certaines équipes, indiquées sur disproportion fœto-pelvienne (Tableau 1). Plus récemment, il a été souligné que la thalassémie en elle-même ne constitue pas une CI à la voie basse, voie qui peut donc être privilégiée (recommandations Royal College of Obstetricians and Gynaecologists-UK et TIF).

Après l'accouchement, les patientes seront encouragées à reprendre le traitement chélateur dès que possible. La déféroxamine a occasionnellement été prescrit durant l'allaitement.

Les bêta-thalassémies intermédiaires (TNDT)

La fertilité est en règle générale préservée chez les patients atteints de TI. Les grossesses sont d'ailleurs plus fréquemment rapportées chez les patientes TI que dans les formes majeures. Elles sont spontanées dans la très grande majorité des cas (cf. Tableau 2). Les principaux risques rapportés dans la littérature sont la majoration de l'anémie avec 60-80% des femmes transfusées pendant leur grossesse. Il n'y a cependant pas de bénéfice évident/démonstré en particulier sur la prévention du retard de croissance fœtale au recours à des TF systématiques versus des TF à la demande pour maintenir un taux d'Hb aux alentours de 8 g/dl ou si l'anémie est symptomatique (Tableau 2). Il existe un risque d'allo-immunisation surtout chez les femmes non ou très peu transfusées avant leur grossesse et le recours aux TF phénotypées, après contrôle du phénotype érythrocytaire élargi, est indiqué. Le risque accru de fausse couche est bien rapporté même si il est variable selon les séries (0 à 20%). Celui de RCIU et de petit poids de naissance est noté dans plusieurs séries. La prévention des complications thromboemboliques est importante car les TI en dehors de la période de grossesse sont particulièrement à risque du fait des ATCD de splénectomie (40 à 75% des patientes TI enceintes splénectomisées dans les séries rapportées) et de la circulation des GR thalassémiques pro-coagulants. Même si la thalassémie en soi n'est pas une indication de césarienne, elle reste fréquente (50% des cas en moyenne). Le risque de prématurité est inconstamment retrouvé, absent jusqu'à 30% des cas.

15 à 50% des patientes porteuses d'une HbH sont transfusées pendant leur grossesse. Les risques de petit poids de naissance et de prématurité sont majorés, en règle sans conséquence sur le pronostic de l'enfant. L'évaluation du risque fœtal d'hydrops fœtal est systématique.

Articles généraux et guidelines

Lao TT. Obstetric care for women with thalassemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;39:89-100.

Origa R., Comitini F. Pregnancy in thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019, 11(1).

Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. *Int J Womens Health.* 2016;8:441-51.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Beta Thalassaemia in Pregnancy. Green-top Guideline No. 66. March 2014.

Taher A, Iolascon A, Matar CF, et al. Recommendations for pregnancy in rare inherited anemias. *Hemasphere* 2020; 4(4):e446.

Thalassaemia International Federation 2014. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT) 3rd edition.

Thalassaemia International Federation 2017. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassemia (NTDT) 2nd edition.

United Kingdom Thalassaemia Society. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 3rd Edition, 2016.

Tableau 1: Séries publiées de grossesses chez des patientes atteintes de thalassémie majeure (TDT) [tableau en 2 parties en raison du grand nombre de colonnes]

Auteur/ Année/ Pays	Durée recueil/ Type étude	Type Thal/ <u>Nombre de patientes TM</u>	Nombre total de G/ Nombre de G spontanées/ Nombre de G induites	Age 1 ^{re} G (ans)	Fausse couche/IVG	Hb préTF avant/ pendant la grossesse	Chélation pendant la grossesse
Toumba/ 2008/ Chypre	1990-2004/ multicentrique	TM et TI / 100 = <u>88 TM</u> et 12 TI	152 succès/ <u>Majorité des 60 TM avec cycles menstruels normaux</u> et les 12 TI/ Quasi-totalité des 28 patientes aménorrhéiques	Entre 20 et 35	7 (4,7%) et 3 morts-nés grands prématurés (2,1%)/0	Augmentation significative du volume des TF pour maintien du taux Hb > 10 g/dl	Non
Origa/ 2010/ Italie	1997-2008/ multicentrique	TM et TI/ <u>46 TM</u>	58/ <u>25 (43%)/</u> 33	29,5 (19-38)	4/1	Taux d'Hb moyen : 9,6 ± 0,5 / 9,9 ± 0,4 p<0,001. Augmentation significative du volume des TF pendant la G	Chélation poursuivie (DFO = 31, DFP = 2, DFX = 2) pendant 2 à 10 premières SA pour 35 G.
Thompson/ 2013/ USA Canada Londres	2000-2006/ cohorte multicentrique rétrospective/prospective : 264 femmes, 72 ont été enceintes. Comparaison enceintes ou non	TM, TI, HbH analyse non séparée selon le type de thal/ 72 : <u>28 TM</u> , 20 TI, 11 HbE-Thal, 7 HbH	129 grossesses (1 à 6 par patiente) moins fréquentes chez TM/ 68(75%)/ 22 (+ fréquente si TM et plus âgées)	27,1 (18-36)	16 (12,4%) /17 (13,2%)	ND	Stoppée dans 81% des cas
Ambroggio/ 2016/ Italie Turin	1997 - 2013/ monocentrique	<u>TM/28</u>	32/ 10 (31%) chez 10 femmes avec règles régulières ou oligo/ 22 chez 18 femmes aménorrhéiques	ND	3 po 22 induites 2 po 10 spontanées dont 1 TI avec 3 FC/0	ND	
Fozza/ 2017/ Sardaigne	2001-2017/ cohorte monocentrique 46 femmes TM suivies selon dernières recommandations	<u>TM/15</u>	19 G dont 15 succès/ 7 (37%) toutes avec règles régulières/ 8 : 5 avec hypogonadisme et 3 sans	33 (28-38)	4 (21%) = 3 FC et 1 mort fœtale <i>in utero</i>	ND	Stoppée en début de grossesse
Cassinario/ 2017/ Italie et Liban	2007-2016/ multicentrique, 34 femmes avec désir de G : 2 jugées CI et 2 échecs de PMA	<u>TM /30</u> (19 Italie 11 Liban)	37 grossesses/ 17 (<u>46%</u>)/ 20	30 ± 4	0/0	9,8 ± 1/ 9,2 ± 0,5 p = NS	Stoppée en début de grossesse
Vlachodimitropoulou/ 2018/ Londres	2009 - 2015/ monocentrique Analyse groupée TI/TM	TM et TI/ <u>11 TM</u> 3 TI	14/ 3 (<u>21%</u>)/ 9 sur 14 + 2 dons ovocytes	34 (22-43)	ND/ND		DFO repris dans 3 cas à 24, 30 et 34 SA
Akinci/ 2019/ Turquie	??/ monocentrique	<u>12 TM/17</u>	20/ 14 (<u>70%</u>)/ 6	28 (18-36)	0/1	9.3/9-10. Pas d'augmentation du volume des TF pendant la G	Arrêt DFO au diagnostic de G, repris au 3 ^e trimestre dans 3 cas
Sorrentino/ 2020/ Italie	1992-2018/ monocentrique	<u>14 TM/25</u>	14/ 7 (50%)/ 7	33,2 (25-46)	0/0	NE	DFO repris au 2 ou 3 ^e trimestre chez 10 patientes

Auteur/ Année/ Pays	Ferritinémies moyennes (ng/ml) avant / après la grossesse	Complications maternelles pendant la grossesse	Césarienne	Nombre de NN vivants	Singleton/ jumeau/ triplet	A terme/ préma	RCIU/ hypotrophie
Toumba/ 2008/ Chypre	2000/2750 (p < 0,01)	1 défaillance cardiaque (triplet), 2 pré-éclampsies, 0 diabète, 0 complication TE	ND	161	144/ 7 X 2/ 1 X 3	79,9%/ 13,3%	4
Origa/ 2010/ Italie	1463/2692 (p < 0,001)	5 diabètes 3 pré-éclampsies 0 complications TE (aspirine si splénectomie)	52 (92%)	56, 2 G en cours	43/ 5 X 2/ 1 X 3	38/ 18 (32%)	12,8% des nvx-nés à terme 36,8% des prématurés
Thompson/ 2013/ USA Canada Londres	ND	4 cardiaques 4 diabètes 0 complications TE	ND	91 (70%) idem chez TI et TM	ND/ ND/ ND	73(88%)/ 10	ND
Ambroggio / 2016/ Italie Turin			ND	26 (7 spontanées et 19 induites)	26/ 0/ 0	ND/ 0	ND
Fozza/ 2017/ Sardaigne	ND/ND	2 diabètes gestationnels 5 toxémies gravidiques	14/15 (93%)		11/ 3 X 2/ 1 X 3	5 (25%)/ 15 (75%) 29-36 SA	2 chez les nvx-nés à terme
Cassinario/ 2017/ Italie et Liban	1071/2231 p < 0,0001 CHF pour 16 patientes : 3,37 (mg/g)/ 9,06 p = 0,0001	13 G compliquées dont 3 HTA + protéinurie et 2 HTA post. Prévention TE en post-natal systématique	33/37 (89%)	44	30/ 7 X 2/ 0	4/ 3<35 SA	ND PN moyen = 2593 ± 640 g
Vlachodimi- tropoulou/ 2018/ Londres	?/Augmentation 3 ^e trimestre p = 0,0137 n = 11 pas de chiffres	Pré-éclampsie, Diabète gestationnel, <u>prévention TE en post-natal systématique</u>	8 (57%)	14	?/ 1 X 2/ ?	33 à 40 SA/ 2	PN entre 2 et 71 ^e percentile, 2 RCIU sévéres
Akinci/ 2019/ Turquie	1200/1880 pas de p	ND	19/20 (95%)	21	20/ 1 X 2/ 0	17/20 (grossesses) et 17/21 (nvx- nés/ (4/21:19%)	2 chez TM/15
Sorrentino/ 2020/ Italie	NE	1 cas d'insuffisance cardiaque	14/14 (100%)	16	12/ 2 X 2/ 0	9/5	PN moyen = 2,436 kg (1,2- 3,2)

G : grossesse ; ND : non disponible ; PN : poids de naissance ; RCIU : retard de croissance *in utero*

Références bibliographiques tableau 1

Akinci B, Yaşar AŞ, Özdemir Karadaş N, et al. Fertility in Patients with Thalassemia and Outcome of Pregnancies: A Turkish Experience. Turk J Haematol. 2019;36(4):274–277.

Ambroggio S, Peris C, Picardo E, Mitidieri M, Minniti E, Benedetto C, Gregori G, Baù MG. β-thalassemia patients and gynecological approach: review and clinical experience. Gynecol Endocrinol. 2016;32(3):171-176.

Cassinario, E., Baldini, I., Alameddine, R. et al. Pregnancy in patients with thalassemia major: a cohort study and conclusions for an adequate care management approach. Ann Hematol 2017;96:1015–1021.

Fozza C, Asara M, A, Vacca N, Caggiari S, Monti A, Zaccheddu F, Capobianco G, Dessole S, Dore F, Antonucci R: Pregnancy Outcome among Women with Beta-Thalassemia Major in North Sardinia. Acta Haematol 2017;138:166-167.

Origa R., Piga A., Quarta G., Forni G. L., Longo F., Melpignano A., et al. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. Haematologica 2010;95, 376–381.

Sorrentino F, Maffei L, Caprari P, et al. Pregnancy in thalassemia and sickle cell disease: the experience of an Italian thalassemia center. *Front Mol Biosci.* 2020;7:16.

Thompson AA, Kim HY, Singer ST, et al. Pregnancy outcomes in women with thalassemia in North America and the United Kingdom. *Am J Hematol.* 2013;88(9):771–773.

Toumba M, Kanaris C, Simamonian K, Skordis N. Outcome and management of pregnancy in women with thalassaemia in Cyprus. *Eastern Mediterranean Health Journal.* 2008;14(3):628-635.

Vlachodimitropoulou E., A. Thomas, F. Shah & A. Kyei-Mensah. Pregnancy and iron status in β -thalassaemia major and intermedia: six years' experience in a North London Hospital, *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2018;38:4, 567-570.

Cas rapportés de grossesses sous DFX et DFO et références additionnelles

Ricchi 2011 : 1 cas, 1^{er} trimestre sous DFX, pas d'EI, qq cas dans la littérature

Vini 2011 : 1 cas sous DFX → 22 semaines

Anastasi 2011 : 1 cas sous DFX → 20 semaines

Diamantidis 2016 : 9 grossesses 6 patientes sous DFX en début de grossesse

Origa 2010 : 31 patientes sous DFO au 1^{er} trimestre

Akinci 2019 : 3 patientes traitées par DFO au 3^e trimestre

Piccioni 2020 : 9 patientes en début de grossesse sous DFO, repris dans 3 cas après 20 SA et dans 2 pendant l'allaitement

Sorrentino 2020 : 13 patientes pour lesquelles reprise du DFO au 2-3^e trimestre sans effets indésirables.

Anastasi S, Lisi R, Abbate G, et al. 2011. Absence of teratogenicity of deferasirox treatment during pregnancy in a thalassaemic patient. *Pediatric Endocrinology Reviews* 8:345–347.

Diamantidis MD, Neokleous N, Agapidou A, et al. 2016. Iron chelation therapy of transfusion-dependent β -thalassemia during pregnancy in the era of novel drugs: is deferasirox toxic? *International Journal of Hematology* 103:537–544.

Piccioni MG, Capone C, Vena F, et al. Use of deferoxamine (DFO) in transfusion-dependent β -thalassemia during pregnancy: A retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 59 (2020) 120-122

Ricchi P, Costantini S, Spasiano A, et al. A case of well-tolerated and safe deferasirox administration during the first trimester of a spontaneous pregnancy in an advanced maternal age thalassaemic patient. *Acta Haematol* 2011;125(4):222-4.

Vini D, Servos P, Drosou M. 2011. Normal pregnancy in a patient with beta-thalassaemia major receiving iron chelation therapy with deferasirox. *European Journal of Haematology* 86:274–275.

Références bibliographiques AMH et thalassémie

Chang H, Chen M, Lu M, et al. Iron overload is associated with low anti-müllerian hormone in women with transfusion-dependent beta-thalassaemia. *BJOG* 2011; 118: 825–8

Mensia L, Borroni R, Reschini M, et al. Oocyte quality in women with thalassaemia major: insights from IVF cycles European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X 3 (2019) 100048.

Singer ST, Vichinsky EP, Gildengorin G, van Disseldorp J, Rosen M, Cedars MI. Reproductive capacity in iron overloaded women with thalassemia major. Blood 2011; 8:2878–81.

Uysal A, Alkan G, Kurtoğlu A, Erol O, Kurtoğlu E. Diminished ovarian reserve in women with transfusion-dependent beta-thalassemia major: Is iron gonadotoxic? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Sep;216:69-73.

Vikram S. Talaulikar, Rekha Bajoria, Aichie Joanna Ehidihamhen, Eunice Mujawar, Ratna Chatterjee. A 10-year longitudinal study of evaluation of ovarian reserve in women with transfusion-dependent beta thalassaemia major. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 238 (2019) 38–43.

Tableau 2. Séries de grossesses publiées chez les patientes atteintes de thalassémie intermédiaire (TNDT) [tableau en 2 parties en raison du grand nombre de colonnes]

Auteur /année/pays	Durée recueil/ type d'étude	Type Thal/Nb femmes	Nombre G/ G spontanée/ G induite	Age 1 ^{re} G	Fausse couche/ IVG ou IMG	Splénectomie	Hb pendant/ avant	TF pendant la G
Nassar/2008/ Liban-Milan	15 ans précédents/ multi centrrique	bêta-TI/ 44	83 (30 Liban et 53 Italie) <u>100%/0%</u>	ND	17 (20,5%) + 2 DC fœtus à 26 et 36 SA/ ?	34 (77,3%)	nadir Hb pendant la G = 6,7 g/dl Liban et 8,3 Italie	Italie : TF si Hb < 10 g/dl, Liban : TF si symptômes = 35/44 femmes (79,5%)
Luewan/2009/ Thaïlande	1992-2007/ monocentrique, cas-contrôles	HbE-βThal/ 54	54/ <u>54 (100%)/ 0%</u> vs 108 contrôles	27	0	8 (14,7%)	pendant la G Hb = 8,12 g/dl vs 12,76 pour les contrôles (p<0,001)	TF avant G occasionnelles pour 35/54 et presque toutes pendant (maintien Hb > 7 g/dl)
Origa/2010/ Italie	1997-2008/ multicentrique	bêta-TI/ 11	<u>17/100%/0%</u>	30,7	0/ 1 après pb allo-immunisation	8 (73%)	11/17 transfusées sur la clinique avec Hb qui passe de 7,6 à 9,3	TF absentes pour 5 avant G.
Al Riyami/ 2014/ Oman	2006-2012/ monocentrique	Bêta-TI + TM/ 7 TI analyse séparée	<u>11/100%/0%</u>	ND	0/0	3/7 (43%)	M = 8 (6,4-9,8)	TF chez toutes, même TI
Voskaridou/ 2014/ Grèce	20 dernières années/ monocentrique	Parmi 275 TI suivies, 34 bêta-TI (6 femmes > 2 G)	60/ (<u>44/49 : 89,8%</u>)/ 5/49 : 10,2%	27,4 ± 6,5	6 (10%) chez patientes avec HbF élevée/ 5 IMG (8,3%)	50%	8,3 pdt	1/3 des G non ou peu transfusées TF si Hb < 8
Roumi/2017/ Italie et Liban	Nouvelles G depuis article 2008/ registre multicentrique	Bêta-TI/ 48	85 grossesses /83 (<u>98%</u>)/2	29,5 ans	6/?	39,5%	Hb = 8,9 avant et 7,96 après,	TF chez 56% pendant la G, TF selon la clinique
Lee/2018/ Malaisie	Sur 6 mois et ATCD/ monocentrique	TNDT = HbE/βthal et HbH / 26	36 G/ <u>100%/</u> HbH + CS = 5 (13,9%) + 6 (16,7%) HbE/βthal = 24 (66,7%) Hbδβthal homoz=1	ND pour 1 ^{re} G, 30 (21-39) pour toutes, 44,4% de primipares	0/?	ND	ND	TF selon tolérance : 15/36 = pas de TF 21/36 = TF en moyenne de 7 CGR
Sorrentino/ 2020/ Italie	1992-2018/ monocentrique	11 bêta-TI : 7 TI-TDT et 4 TI-TNDT	13 G/ 3 chez TI-TDT et 5 TI-TNDT/ 5 chez TI-TNDT	Age moyen à la G : 34 ans (25-42)	3 patientes TNDT avec ATCD de FCS	4/7 TI-TDT 0/4 TI-TNDT	ND	ND

Auteur /année/pays	Complications mère pendant grossesse, per partum ou après	Césarienne	Nb NN vivant	Singleton	Préma	RCIU	Conclusions des auteurs
Nassar/2008/ Liban Milan	6 thromboses (7,2%), 4 apparition/aggravation anémie hémolytique alloimmune (avec défaillance cœur pour 1) augmentation ferritine de 885 à 1232	48 (72,7%)	64 (77,1%)	100%	21 (31,8%)	16 (24,2%)	RCIU malgré TF. G à risques de FC, RCIU, prématurité, césarienne et complications TE.
Luewan/2009/ Thaïlande	Pas de ≠ significative entre pré-éclampsie, hydramnios... Pas de complication TE	15/54 (27,8%) vs 10/108 pour contrôles (9,3%), NS	53 vs 106	100%	36,37 ± 2,97 SA vs 38,15 ± 3,14 SA p = 0,001	PN < 2500 g 38 (70,4%) vs 10 (9,3%) pour les contrôles RR = 5,64	Risques accrus : anémie, hypotrophie, césarienne. Pas d'argument pour un traitement TE préventif.
Origa/2010/ Italie	pas de complication TE (prévention systématique). 1 alloimmunisation	2 en urgence + 6 sur 15	Tous		2 (13%)	1 (6%)	Peu de complications TE ou RCIU alors que TF non systématiques.
Al Riyami/ 2014/ Oman	Augmentation des ferritines	5/11 TI	11	11	0	3	
Voskaridou/ 2014/ Grèce	0 thrombose, 1 anémie sévère par allo- immunisation +1 parapérésie par HEM chez une patiente allo- immunisée. Augmentation des ferritinémies de 605 ng /ml à 887	33/49 (67%)	49	47 : 1 G gémellai- re	? Dits tous à terme : 37 ± 3	19 (38,8%) PN : 2-3 kg	G à risque de FC. RCIU même si TF régulières. Reco = aspirine pendant la G et HBPM en peripartum si ATCD de splénectomie
Roumi/2017/ Italie et Liban	1 thrombose placentaire et 5 TVP, 3 hémorragies post-partum	59.5%	79 (93%)		2,5%	1 RCIU 2,820 kg en moyenne	Reco = aspirine systématique et HBPM en peripartum, + pdt grossesse si ATCD de TE ou plusieurs FC.
Lee/2018/ Malaisie	1 pré-éclampsie, pas de thrombose (HBPM post accouchement 7 j ou 6 semaines si césarienne)	4 (11,1%) = 2 en urgence et 2 program- mées	36	36	0, terme moyen = 37 SA	1 seule hypotrophie : 1890 g à 37 SA	TF pendant la G → risques d'immunisation vs hypotrophie, pas de thrombose.
Sorrentino/ 2020/ Italie		8/8 pour TI- TDT et 4/5 pour TI- TNDT	14	1 G gémellai- re	Préma : 1/8 G chez TDT et 0/5 TNDT	2,93 kg (1,1 - 2,9) pour TDT 3 kg (2,46- 3,32) pour TNDT	Prévention des complications TE.

DC : décès ; FC : fausse couche ; G : grossesse ; ND : non disponible ; PN : poids de naissance ; RCIU : retard de croissance *in utero* ; TE : thromboembolique ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Références bibliographiques tableau 2

Al-Riyami N, Al-Khaduri M, Daar S. Pregnancy outcomes in women with homozygous beta thalassaemia: A single-centre experience from Oman. Sultan Qaboos University Medical Journal. 2014;14(3).

Lee BS, Sathar J, Sivapatham L, Lee LI. Pregnancy outcomes in women with non-transfusion dependent thalassaemia (NTDT): A haematology centre experience. Malays J Pathol. 2018;40(2):149-152.

Luewan S, Srisupundit K, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by beta-thalassaemia/hemoglobin E disease. Int J Gynaecol Obstet. 2009;104(3):203-5.

Nassar AH, Naja M, Cesaretti C, Eprassi B, Cappellini MD, Taher A. Pregnancy outcome in patients with beta-thalassaemia intermedia at two tertiary care centers, in Beirut and Milan. Haematologica. 2008;93(10):1586-7.

Origa R., Piga A., Quarta G., Forni G. L., Longo F., Melpignano A., et al. Pregnancy and beta-thalassaemia: an Italian multicenter experience. Haematologica. 2010;95:376–381.

Roumi, J.E., Moukhadder, H.M., Graziadei, G., Pennisi, M., Cappellini, M.D. and Taher, A.T. Pregnancy in β -thalassemia intermedia at two tertiary care centers in Lebanon and Italy: A follow-up report on fetal and maternal outcomes. *Am. J. Hematol.* 2017;92:E96-E99.

Sorrentino F, Maffei L, Caprari P, et al. Pregnancy in thalassemia and sickle cell disease: the experience of an Italian thalassemia center. *Front Mol Biosci.* 2020;7:16.

Voskaridou E, Balassopoulou A, Boutou E, et al. Pregnancy in beta-thalassemia intermedia: 20-year experience of a Greek thalassemia center. *Eur J Haematol.* 2014;93(6):492–9.

11 Argumentaire Vieillesse

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr D. Bachir

Mots clés/équation : (Thalassemia AND (aging OR ageing OR advanced adulthood OR aged OR age associated)) OR ((Thalassemia AND adult) AND (complications OR comorbidity OR comorbidities)) NOT sickle

Introduction

Les avancées de la prise en charge pour les patients atteints de thalassémie majeure dépendante des transfusions : sécurité transfusionnelle, chélation orale du fer, détection précoce et surveillance des atteintes d'organes liées à la surcharge en fer, en particulier cardiaque prise en compte des comorbidités expliquent la proportion croissante de patients adultes de plus de 45 ans dans cette population et on parle maintenant d'âge gériatrique pour le futur proche. Il faut tenir compte aussi des effets secondaires des traitements. De plus, la survie prolongée fait apparaître les complications liées à l'âge de la population générale.

Epidémiologie : Dans le registre chypriote (Farmakis 2020), le pic d'âge des patients suivis est 44-45 ans et 47 patients (19%) ont plus de 50 ans. Dans l'article de Longo (2020), rapportant l'expérience de 36 centres italiens soit 3149 patients TM fin 2017 (environ la moitié des patients du registre italien) 8% des patients TM ont plus de 50 ans.

Il s'agit pour les cliniciens de nouveaux défis avec des recommandations qui commencent tout juste à être énoncées. Le risque de complications et les comorbidités augmentent avec l'exposition cumulative au fer et avec l'âge. Elles peuvent être déclinées ainsi :

1. Complications cardio-vasculaires : Une étude rétrospective (Derchi 2011) de patient italiens TM montre que 20% de ces patients « âgés », plus souvent les hommes que les femmes, ont une atteinte cardiaque (définie par au moins un médicament à visée cardiaque, le plus souvent un inhibiteur de l'enzyme de conversion) caractérisée par une dilatation et hypokinésie du ventricule gauche (VG). Une dysfonction diastolique du VG (VG) est retrouvée dans 39% des cas (Farmakis 2020). Une ferritine sérique à un moment donné > 3000 µg/l constitue un facteur prédictif de survenue de complications cardiaques. La fibrillation auriculaire est retrouvée chez 44% des 45-49 ans (Jobanputra 2020), en rapport avec l'association dépôts de fer et hypertrophie auriculaire gauche. Les sténoses aortiques affectent 10 % des patients. L'hypertension pulmonaire (HTP) affecte plus souvent les patients atteints de thalassémie intermédiaire (TI) et ses symptômes non spécifiques expliquent le diagnostic tardif, la prévention et les thérapeutiques encore inadéquates. La détection de l'HTP repose sur l'échographie cardiaque au minimum annuelle, le dosage du NT pro-BNP et les tests cardio-pulmonaires d'effort. La forme la plus fréquemment rencontrée d'HTP est thromboembolique pulmonaire, particulièrement chez les patients splénectomisés. Les recommandations quant à la détection précoce des complications cardiaques sont de pratiquer un ECG tous les 3-4 mois, une échographie cardiaque 1 à 2 fois par an, un Holter ECG sur 24 h 1 fois par an, en plus évidemment de la mesure du T2* cardiaque (Motta 2020).

Des anomalies du tissu élastique, ressemblant au pseudo xanthome élastique, liées à une dysfonction endothéliale donnent lieu à des manifestations variées, oculaires et vasculaires.

La splénectomie expose aussi à des complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles, à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, ces derniers peuvent être aussi en rapport avec les pseudo- xanthomes.

2. Cancers : l'incidence des cancers est appelée à se majorer, avec l'augmentation de l'âge des patients, comme dans la population générale, mais il n'y a pas de données sur de larges cohortes.

2.1 Hépatocarcinome : du fait de la surcharge en fer et des antécédents d'hépatite chronique C ou B agissant en synergie conduisant à la cirrhose, la survenue d'un hépatocarcinome (CHC) avant l'âge de 50 ans, parfois même avant 40 ans, augmente en fréquence. Dans la cohorte italienne (Longo 2020) parmi 5855 patients suivis dont 55 centres, 60 cas de CHC ont été diagnostiqués (32 parmi les 4248 TM et 28 parmi les 1807 TI, 54 soit 87% étaient HCV+, dont 43 ARN+). Dans le registre chypriote (Farmakis 2020), le CHC prend la deuxième place des décès avant les infections, représentant respectivement 12,6% et 16,8% de ceux-ci pour les périodes 2000-2010 et 2010-2015. La mortalité due au CHC peut être réduite par la détection précoce des lésions hépatiques par l'échographie hépatique au minimum annuelle, au-delà de 40 ans voire biannuelle chez les patients à haut risque de CHC : antécédents d'infection chronique virale C et/ou B ; CHF ≥ 7 mg ou ferritine sérique ≥ 1000 $\mu\text{g/l}$ pour les thalassémies majeures; CHF ≥ 5 mg pour les intermédiaires ; cirrhose constituée (Motta 2020).

2.2 Autres tumeurs solides et cancers hématologiques

Il n'y a pas d'évidence d'études épidémiologiques indiquant un sur risque de cancers de la thyroïde et du rein dans la TM ; cependant, l'échographie thyroïdienne est recommandée pour détecter les nodules suspects, en cas d'anomalie à la palpation chez les patients ayant une surcharge en fer sévère. Le risque d'hémopathies malignes semble accru avec des difficultés diagnostiques du fait du support transfusionnel (maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, myélome, leucémie myéloïde chronique).

3. Troubles musculo-squelettiques

Les fractures en rapport avec l'ostéoporose touchent jusqu'à 44% des patients (Pinto 2019), pour plus de la moitié des cas au niveau des extrémités, en raison, du fait de l'âge, de l'existence souvent de plusieurs facteurs de risque : hypogonadisme, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie et/ou diabète. Un contrôle optimal des taux d'Hb pré-transfusionnel, le traitement des complications endocriniennes, une activité physique régulière et l'arrêt du tabac sont préconisés avec mise en place des traitements spécifiques de l'ostéoporose. Les douleurs chroniques, ostéo-articulaires, non exclusivement en rapport avec l'ostéoporose sont fréquentes, surtout au niveau lombaire, membres inférieurs durant plus de 4 semaines, interférant avec toutes les activités de la vie quotidienne. Les ostéonécroses et /ou arthropathies requièrent souvent à cet âge la pose de prothèses articulaires.

4. Endocrinopathies

La fréquence des complications endocriniennes augmente avec l'âge avec une incidence importante de l'hypothyroïdie. Il faut seulement rappeler que la surveillance des complications endocriniennes doit comporter une attention particulière à l'insuffisance surrénale par un dosage annuel d'ACTH et de cortisol basal et après stimulation si besoin. Cependant, une réserve insuffisante surrénalienne ne peut être exclue par des dosages normaux et une supplémentation systématique est indiquée en cas de situation de stress.

5. Atteintes rénales

La fonction rénale a été souvent négligée dans la TM jusqu'à l'arrivée des chélateurs oraux. Les données sont encore limitées mais reposent sur des études observationnelles mono-centriques en particulier italiennes. Une atteinte tubulaire proximale est retrouvée dans la TM chez la plupart des patients, se traduisant par une protéinurie de bas poids moléculaire ; l'excrétion de plusieurs marqueurs tels la N-acétyl-b-D-glucosamidase et $\beta 2$ microglobuline chez plus de 60% des patients, acide urique dans 30 à 40% des cas, acides aminés dans 30% et à degrés moindres calcium, phosphate et magnésium. Des anomalies de la filtration glomérulaire sont décrites : hyperfiltration du fait de l'anémie chronique puis réduction du débit de filtration glomérulaire au fil du temps. Les atteintes tubulo-intersticielles sont possibles avec sclérose glomérulaire et fibrose rénale. Une attention particulière à la fonction rénale est requise avec les chélateurs en particulier le deferasirox.

Les lithiases rénales avec leur corollaire colique néphrétique sont observées chez 10% des patients avec comme facteurs de risque l'hyper calciurie, hyper uricémie et uricosurie.

6. Autres complications : Des problèmes dentaires et/ou parodontaux et des complications neurosensorielles secondaires aux chélateurs (cataracte, hypoacousie) sont possibles requérant alors une prise en charge spécifique. Le retentissement de toutes ces complications potentielles sur la qualité de vie explique une fréquence accrue de **syndromes dépressifs** qu'il convient de dépister et de traiter. Un accompagnement psychosocial régulier des patients les plus âgés ou vulnérables est nécessaire afin de proposer les dispositifs d'aide adaptés. (Fiche Focus Handicap Orphanet). Cependant, avec l'amélioration des traitements chélateurs et la maîtrise des infections virales hépatiques, certaines complications sont en voie de diminution.

Conclusions

Les patients de plus de 40 ans présentent souvent des complications multiples, avec deux manifestations à prendre en compte : la fatigue chronique et les douleurs osseuses ; ces patients supportent un agenda lourd de suivi médical multidisciplinaire en plus des transfusions interférant avec l'activité professionnelle ; certains d'entre eux ont par ailleurs de nombreux médicaments per os à prendre quotidiennement, avec des effets secondaires possibles. Toutes ces complications cumulatives peuvent avoir un retentissement sur l'humeur qu'il convient de dépister et de prendre en charge.

Réf.	Titre	Description-Résultats
Derchi 2011 <i>Eur J Echocardiogr</i>	Clinical management of cardiovascular complications in patients with thalassaemia major: a large observational multicenter study.	Caractéristiques cliniques et échographie cardiaque de 524 patients italiens TM>16 ans transfusés depuis l'âge de 2 ans ; 81 (19%) ont un TTT à visée cardiaque et ont des anomalies échographiques.
De Sanctis 2016 <i>Indian J Endocrinol Metab</i>	Endocrine profile of β -thalassaemia major patients followed from childhood to advanced adulthood in a tertiary care center.	Etude à Ferrare rétrospective de l'incidence des complications endocriniennes chez 43 patients TM « survivants » 45 à 60 ans.
Pinto 2019 <i>Blood Rev</i>	Management of the aging beta-thalassaemia transfusion-dependent population –The Italian experience	Revue de la littérature concernant l'expérience italienne de 2008 à 2018 sur la prise en charge en général et un focus sur complications observées chez les patients nés après 1970.
Farmakis 2020 <i>Eur J Haematol</i>	The changing epidemiology of the ageing thalassaemia populations : a position statement of the Thalassaemia International Federation.	A partir du registre des 247 patients TM suivis à Chypre avec implications pour la TIF 19% des patients ont plus de 50 ans ; revue de la littérature sur les complications des patients âgés
Jobanputra 2020 <i>Br J Haematol</i>	Co-morbidities and mortality associated with transfusiondependent beta-thalassaemia in patients in England :a 10 year retrospective cohort analysis	Analyse 2009-2018 issue du Hospital Episode Statistic (HES) du National Health Service UK Comorbidités / mortalité 612 TM âge moyen au décès 45 ans ; fibrillation auriculaire chez 44% des 45-49 ans endocrinopathies fréquentes diabète 34%
Longo 2021 <i>Blood Transfus</i>	Changing patterns of thalassaemia in Italy : a WebThal perspective	Analyse de la base web données italiennes épidémiologiques 3986 patients / 36 centres en vie au 31/12/2017 ; traitement optimal Hb pré TF > 9 g 91% des patients ; 74% CHF < 7.5 mg ; 85% T2* cardiaque > 20 ms, < 10 ms 3% ; aperçu indirect des TM italiens traités de façon optimale.
Motta 2020 <i>Expert Rev Hematol</i>	Management of age-associated medical complications in patients with β -thalassaemia.	Revue des complications liées à l'avancement en âge par un expert de centre de référence italien : cardiovasculaires ; insuffisance surrénale ; complications rénales, osseuses ; cancers.

Références bibliographiques

- De Sanctis V, Elsedfy H, Soliman AT, Elhakim IZ, Soliman NA, Elalaily R, Kattamis C. Endocrine profile of β -thalassemia major patients followed from childhood to advanced adulthood in a tertiary care center. *Indian J Endocrinol Metabol* 2016;20(4):451-9.
- Derchi G, Formisano F, Balocco M, Galanello R, Bina P, Dessi C, Piga A, Donato G, Capellini MD, Cassinerio E, Quarta G, Melpignano A, Forni GL. Clinical management of cardiovascular complications in patients with thalassemia major. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(3):242-6.
- Farmakis D, Giakoumis A, Angastiniotis M, Eleftheriou A. The changing epidemiology of the ageing thalassaemia populations: A position statement of the Thalassaemia International Federation. *Eur J Haematol*. 2020;105(1):6-23.
- Jobanputra M, Paramore C, Laird SG, McGahan M, Telfer P. Comorbidities and mortality associated with transfusion –dependent beta-thalassaemia in patients in England: a 10-year retrospective cohort analysis . *Br J Haematol*. 2020;191(5):897-905.
- Longo F, Corrieri P, Origa R, Barella S, Sanna P, Bitti P, Zucarelli A, Commendatore FV, Vitucci A, Quarta A, Lisi R, Capellini MD, Massei F, Forni GL, Piga A. Changing patterns of thalassaemia in Italy: a Web Thal perspective. *Blood Transfus*. 2021;19(3):261-8.
- Motta I, Mancarella M, Marcon A, Vicenzi M, Cappellini MD. Management of age-associated medical complications in patients with β -thalassemia. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(1):85-94.
- Pinto VM, Poggi M, Russo R, Giusti A, Forni GL. Management of the aging beta-thalassemia transfusion-dependent population - The Italian experience. *Blood Rev*. 2019;38:100594.

12 Argumentaire Survie

Membre du groupe de rédaction responsable : Dr I Thuret

Mots-clés : (thalassemia OR beta-thalassemia OR TDT OR NTDT OR TM OR TI) AND (survival OR mortality OR life expectancy OR causes of death OR cardiac mortality)

Tableau récapitulatif des études de survie, cohortes et registres, documentant :

- l'augmentation de l'espérance de vie des TDT au cours du temps,
- les causes de décès et la baisse de la mortalité d'origine cardiaque des TDT au cours des 20 dernières années
- les FDR de mortalité.

1 ^{er} auteur	Pays	Type de thalassémie, nb	But de l'étude	Nb de décès/survie	Causes des décès	Conclusions auteurs
Borgna 2004	Italie, 7 grands centres universitaires	977 TM sous DFO nés après 1959	Analyse de la survie et des complications	221 décès/1073 TM nés à partir de 1960. 61 décès /720 TM nés à partir de 1970. Probabilité de survie à 35 ans à 68% et amélioration si nés après 1970 avec plus de 85% de survie à 25 ans.	60,2% d'IC, 6,8% de tr du rythme et 6,8% d'infection pour les 1073 patients versus 50,8% d'IC, 14,8% d'infection et 6,6% de tr du rythme pour les 720 nés à partir de 1970.	Amélioration régulière avec les années de naissance de la mortalité et de la mortalité cardiaque. Survie femmes > survie hommes
Borgna 2006	Italie, multicentrique	Sur période 1995-2003. 516 TM nés entre 1970 et 2003	Etude longitudinale rétrospective de la mortalité/morbidité cardiaques	10 décès cardiaques chez patients sous DFO versus aucun sous DFP.	60% des DC d'origine cardiaque	DFP cardio-protecteur
Ceci 2006	Italie, multicentrique	42 TM DCD matchés avec 42 patients TM vivants. Etude rétrospective cas contrôle période 1997-2001	Analyse des FDR de décès	42 décès	69% cardiaques et 14% infection	FDR de décès = atteintes cardiaques ou hépatiques, âge début chélation, ferritines > 2000. Bonne compliance et DFP = protecteurs
Modell 2008	UK Registre national	850 TM : 644 vivants, 206 décédés	En 2000 la survie dans le registre UK était de 50% à 30 ans. Quelle évolution fin 2003?	1980-1999 = 12,3 décès/1000 PA versus 2000-2003 = 4,3 DC/1000 PA, soit -62% P < 0,05 1980-1999 = 7,9 décès	54% de cause cardiaque	Dans le registre anglais, baisse significative de la mortalité des TM à partir de l'année 2000 par baisse des décès cardiaques liés à la

1 ^{er} auteur	Pays	Type de thalassémie, nb	But de l'étude	Nb de décès/survie	Causes des décès	Conclusions auteurs
				cardiaques/1000 PA versus 2000-2003 = 2,3 décès cardiaques/1000 PA, soit -71% En 2000-2003, l'espérance de vie est estimée à plus de 40 ans.		surcharge en fer : très probable conséquence de la diffusion de l'IRM cardiaque et de l'adaptation au décours du traitement chélateur.
Forni 2009	Italie. 1 centre, 41 patients suivis dans le centre de référence (CR) et 9 patients suivis ailleurs	50 TM nés entre 1970 et 1980	Comparer la survie selon le lieu de suivi	Les 9 patients sont tous décédés avant ou à 23 ans alors que > 75% des patients suivis dans le CR sont vivants à 40 ans.	Défaillance cardiaque et infections pour les patients du CR. Pour ceux suivis en dehors, tous sont DCD de défaillance cardiaque	Le suivi en dehors d'un centre spécialisé est un facteur de risque de décès pour les TM. Les hommes ont une survie inférieure à celle des femmes.
Telfer 2006 et 2009	Chypre, cohorte longitudinale nationale, en complément (+2 ans de suivi) de l'analyse de 2006 (où proba de survie à 30 ans était de 92,7% pour 284 pts nés après 1974)	544 TM nés après 1960 dont 286 nés après 1973	Actualisation de l'évaluation de l'introduction combinaison DFP+DFO en 1999 si SF élevées ou atteinte cardiaque (écho, clinique, IRM)	Sur 65 décès entre 1980 et 2006, 18 chez patients nés après 1973. Baisse de la mortalité à partir de 2000 probablement liée à l'utilisation de la combinaison DFP+DFO.	49% cardiaques et 14% infections. Toujours aucun DC cardiaque chez les patients sous combo DFP+DFO.	Chez les patients nés après 1973, le sexe masculin n'est plus comme dans la publication de 2006 un FDR de décès, seul le traitement par la combinaison DFP+DFO influence la survie par prévention des décès d'origine cardiaque.
Maggio 2009	Italie, multicentrique	265 TM , suivi prospectif de patients initialement screenés pour une étude randomisée (DFO vs DFP+DFO)	Etude de la mortalité selon le traitement chélateur : DFO vs DFP vs DFP+DFO séquentielles vs DFP+DFO associées	10 décès sous DFO versus 1 sous DFP+DFO séquentielles vs 0 pour DFP ou DFP+DFO associées	11 décès dont 7 cardiaques + 1 (HSCT)	Monothérapie par DFO est facteur de risque de décès en multivarié en plus de l'existence de complication, de l'âge et du genre (FDR : masculin).
Ladis 2011	Grèce : 2 grands centres à Athènes. Analyse au 31/12/2009	1044 TDT , 221 décès dont 7 après greffe de CSH	Evolution de la mortalité dans les 2 grands centres de Grèce	Taux de mortalité standardisé pour sexe et âge : 1990-1999 = 28,9 versus 2000-2008 = 13,5 Taux de mortalité cardiaque standardisé 1990-1999 = 322,9 versus 2000-2008 = 106,6 Survie des TDT à 50 ans estimée à 65%	Cœur : 71%, sepsis : 8,1%, VIH : 6,8%	Amélioration significative de la mortalité et de la mortalité d'origine cardiaque depuis 2000 probablement grâce à la chélation, l'IRM cœur, traitement hép. C. Mais pour les 30-39 ans le risque de décès cardiaque reste 57,4 fois plus élevé que pour la population générale du même âge.

1 ^{er} auteur	Pays	Type de thalassémie, nb	But de l'étude	Nb de décès/survie	Causes des décès	Conclusions auteurs
Kwiatkowski 2012	Amérique du Nord + Londres	Thalassemia Clinical Research Network. 327 TDT . Analyse 2008-2011	Evolution de la surcharge en fer sur un suivi moyen de 8 ans	Mortalité = 6,3 pour 1000 PA.	7 DC dont 5 d'IC	
Vitrano 2017	Italie, multicentrique, jusqu'en juin 2015	Comparaison survie de 284 TM d'âge moyen de 35 ans (40 décès) et de 95 TI d'âge moyen de 51 ans (13 décès)	Comparaison de la survie entre TM et TI	Patients TM nés < 1965 : risque de décès X 6,8 par rapport aux patients TI. Patients TM nés > 1965 : risque X 2,8, la différence n'est plus statistiquement significative	TM : cœur 40%, cancer 7,5% TI : cœur 15,4% infections 23%, cancer 38%	Pour les patients nés après 1965, grâce à l'optimisation de la chélation, l'espérance de vie des TM est devenue proche de celle des TI.
Voskaridou 2012 et 2019	Grèce, registre national	2099 TM avec une médiane d'âge de 40 ans et 660 TI			En 2010-2015, 28% des décès sont d'origine cardiaque	Depuis 2007 la 1 ^{re} cause de décès est hépatique (hépatocarcinome, cirrhose) et non plus cardiaque chez les patients TM et TI.
Caocci 2017	Italie, monocentrique, Cagliari	Patients TM greffés ou non : 258 greffés entre 1987-2016, dont 161 greffés à moins de 16 ans	Comparaison survie TM greffés versus TM traités par TF + chélation (appariés sur âge et sexe). Total 516	Survie 30 ans après greffe = 82,6% (77,8% sans thalassémie) versus 85,3% pour les non greffés (NS)	38 décès en relation avec la greffe (13,8%) versus probabilité de décès de cause cardiaque pour les non greffés de 12,2%	La survie à long terme (30 ans après greffe) des patients greffés est similaire à celle des non greffés.
Wu 2017	Taiwan, cohorte nationale	Analyse rétrospective 2007-2011. 454 TM traités par TF et chélation, âge médian de 17 ans. Population surchargée avec 19% d'IC congestive et 17,6% de troubles du rythme	Evolution mortalité : en 2007 survie à 20 ans de 79% pour patients nés dans les années 1980. Déférasirox depuis 2007, assurance maladie universelle depuis 1995.	Mortalité à 0,7% en 2011 versus 2,3-2,9% pour 2007-2010		Amélioration de la survie grâce à l'amélioration de l'accès à la prise en charge et à celle de la qualité des traitements.
Ansari-Moshaddam 2018	Iran, multicentrique	3936 TM , 999 TI		Survie moyenne estimée pour TM à 50 ans , pour TI à 55,6 ans.		En multivarié, influence significative du sexe, du type de thalassémie, du niveau d'études et du statut marital sur le risque de décès.
Kountouris 2020	Chypre, cohorte longitudinale nationale	537 TM (20 963 PA) nés à Chypre entre 1960 et 2000. Analyse en septembre 2018	FDR de mortalité incluant le génotype bêta-globine classé en sévère, intermédiaire et modéré selon le type de	17,5% de décès Survie à 50 ans estimée à 80,4%	Baisse++ significative de la mortalité cardiaque entre 1990 et 2018. Augmentation des causes	FDR de mortalité : Sexe masculin, Génotypes les moins sévères (davantage splénectomisés dans l'enfance, transfusés

1 ^{er} auteur	Pays	Type de thalassémie, nb	But de l'étude	Nb de décès/survie	Causes des décès	Conclusions auteurs
			mutation bêta 0, + ou ++ Tous les patients sont TDT		hépatiques, infectieuses ou par cancer.	plus tard, moins sous chélateurs oraux).
Jobanputra 2020	Angleterre, national Hospital Episode Statistic (HES) du National Health Service	Analyse 2009-2018 de la mortalité 612 TDT (greffés exclus) d'âge médian en 2009 de 24 ans (IQR 12-35 ans)	Etude de la mortalité et des comorbidités	Taux brut de mortalité à 10 ans de 6,2% (38/612). Taux plus élevé que celui de la population générale. Age moyen au décès de 45 ans	Causes des 38 décès : Thalassémie (7) et Surcharge fer (4) dont 3 cardiaques Cancer (7) Infections (10)	FDR : sexe 68,4% des décès sont chez des hommes.
Calvaruso 2015	Italie, multicentrique	88 TI, SF 800-3000, > 13 ans. Etude randomisée en ouvert sur 5 ans DFO versus DFP.	Etude impact de la chélation DFO vs DFP chez TI	2 DC dans groupe DFP/47 patients vs 4 DC dans groupe DFO/41 patients. Survie similaire dans les 2 groupes (P = 0,36)	2 cardiaques, 2 cancers, 1 infection, 1 complication chirurgicale	Etude de la survie au cours d'un essai randomisé ne retrouve pas de différence selon le traitement chélateur (DFO ou DFP) chez les patients TI.

CSH : cellules souches hématopoïétiques ; FDR : facteur de risque ; HSCT : greffe de cellules souches hématopoïétiques ; IC : insuffisance cardiaque ; PA : patients-années ; pts : patients ; SF : ferritine sérique.

Références bibliographiques

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.

Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107(9):3733-3737.

Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89:1187–93.

Calvaruso G, Vitrano A, Di Maggio R, et al. Deferiprone versus deferoxamine in thalassemia intermedia: Results from a 5-year long-term Italian multicenter randomized clinical trial. *Am J Hematol*. 2015;90(7):634-638.

Caocci G, Orofino MG, Vacca A, et al. Long-term survival of beta thalassemia major patients treated with hematopoietic stem cell transplantation compared with survival with conventional treatment. *Am J Hematol*. 2017;92(12):1303-1310.

Ceci A, Baiardi P, Catapano M, et al. Risk factors for death in patients with beta-thalassemia major: results of a case-control study. *Haematologica*. 2006;91(10):1420-1421.

Forni GL, Puntoni M, Boeri E, Terenzani L, Balocco M. The influence of treatment in specialized centers on survival of patients with thalassemia major. *Am J Hematol*. 2009;84(5):317-318.

- Jobanputra M, Paramore C, Laird SG, McGahan M, Telfer P. Co-morbidities and mortality associated with transfusion-dependent beta-thalassaemia in patients in England: a 10-year retrospective cohort analysis. *Br J Haematol*. 2020;191(5):897-905.
- Kountouris P, Michailidou K, Christou S, et al. Effect of HBB genotype on survival in a cohort of transfusion-dependent thalassemia patients in Cyprus. *Haematologica*. 2020 Jul 30. [published online ahead of print, 2020 June 30]. doi: 10.3324/haematol.2020.260224.
- Kwiatkowski JL, Kim HY, Thompson AA, et al. Chelation use and iron burden in North American and British thalassemia patients: a report from the Thalassemia Longitudinal Cohort. *Blood*. 2012;119(12):2746-2753.
- Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, et al. Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population. *Eur J Haematol*. 2011;86(4):332–8.
- Maggio A, Vitrano A, Capra M, et al. Improving survival with deferiprone treatment in patients with thalassemia major: a prospective multicenter randomised clinical trial under the auspices of the Italian Society for Thalassemia and Hemoglobinopathies. *Blood Cells Mol Dis*. 2009;42(3):247-51.
- 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. Published 2008 Sep 25.
- 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.
- Telfer PT, Warburton F, Christou S, et al. Improved survival in thalassaemia major patients on switching from desferrioxamine to combined chelation therapy with desferrioxamine and deferiprone. *Haematologica*. 2009;94:1777–8.
- Vitrano A, Calvaruso G, Lai E, et al. The era of comparable life expectancy between thalassaemia major and intermedia: Is it time to revisit the major-intermedia dichotomy? *Br J Haematol*. 2017;176(1):124-130.
- Voskaridou E, Kattamis A, Fragodimitri C, et al. National registry of hemoglobinopathies in Greece: updated demographics, current trends in affected births, and causes of mortality. *Ann Hematol*. 2019;98(1):55-66
- Voskaridou E, Ladis V, Kattamis A, et al. A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced demographics, trends in mortality and affected births. *Ann Hematol*. 2012;91(9):1451-1458.
- Wu HP, Lin CL, Chang YC, et al. Survival and complication rates in patients with thalassemia major in Taiwan. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(1):135-138.

13 Argumentaire Bêta-thalassémies intermédiaires et E/bêta-thalassémies

Membre du groupe de rédaction responsable : Pr C. Pondarré

Mots clés/équations :

Thalassemia intermedia OR NTDT OR Hemoglobin E/beta-thalassemia
AND ineffective erythropoiesis
AND thrombosis
AND iron overload
AND transfusion
AND iron chelation therapy

GENERALITES

Le terme de thalassémie intermédiaire désigne un tableau clinique moins sévère que celui de TM avec un retentissement clinique plus tardif et une anémie moins profonde, permettant une activité et une croissance staturo-pondérale normales dans les premières années de vie. La bêta-TI fait partie (avec l'hémoglobinose H) des catégories de thalassémies dites non dépendantes des transfusions (TNDT), terme indiquant que les patients ne requièrent pas de transfusions régulières pour leur survie. Néanmoins, ils peuvent nécessiter des transfusions occasionnelles, voire des transfusions régulières à certaines périodes de leur vie pour le traitement de complications.

Les TI sont moins fréquentes que les TM. Elles regroupent principalement des formes homozygotes pour les mutations les moins sévères du gène bêta-globine (mutations bêta +) et la majorité des cas d'hétérozygotie composite HbE/bêta-thalassémie (E/Thal). Plus rarement, une bêta -thalassémie hétérozygote, associée par exemple à une surexpression des gènes alpha-globine, peut conduire à une TI. L'étude moléculaire des formes intermédiaires dont le diagnostic reste toutefois clinique permet souvent d'expliquer le phénotype atténué (détermination des mutations bêta -globine, étude des gènes alpha-globine, du polymorphisme Xmn1 et d'autres polymorphismes impliqués dans l'expression de l'HbF (BCL11A, HBS1L-MYB)) (Thein 2004, Badens 2011, Danjou 2012, 2015). La variabilité des formes de TI, est liée non seulement à la quantité résiduelle d'HbA, E ou F, mais également à l'affinité pour l'oxygène de l'Hb produite (l'affinité de l'HbF est augmentée pour l'oxygène (/HbA et E), ce qui induit une hypoxie tissulaire plus importante à taux d'Hb identique).

Le spectre de gravité des TI s'étend de formes proches d'une thalassémie mineure à des formes proches d'une TM. Il est fonction du degré d'anémie. Il peut être influencé par les déterminants génétiques déjà cités et par d'autres non situés dans les loci de la globine, et non directement impliqués dans la production des hémoglobines (maladie de Gilbert, hémochromatose héréditaire ou thrombophilie associées) (Kalotychou 2003, Alfadhli 2013).

La dysérythropoïèse engendre une expansion érythropoïétique médullaire et extra-médullaire, et une surcharge en fer dont le mécanisme principal chez ces patients peu ou pas transfusés est l'hyperabsorption intestinale du fer (absorption intestinale du fer multipliée par 5 à 10) (Pippard 1979). La dysérythropoïèse entraîne par le biais de la suppression des taux d'hepcidine une hyperabsorption intestinale de fer, mécanisme principal de la surcharge en fer chez les patients TNDT. En l'absence d'hepcidine, le fer recyclé par les macrophages du système réticuloendothélial est libéré dans le sérum, ce qui explique les taux relativement bas de ferritinémies et l'accumulation préférentielle de fer dans les hépatocytes. L'accumulation annuelle de fer intrahépatique, malgré l'absence de transfusion, a été estimée à 0,38 +/- 0,49 mg Fe/g foie sec (Taher Blood 2012) dans les TNDT.

Bien que la prise en charge des patients TI soit moins bien définie que dans la TM du fait en particulier de la grande variabilité de l'expression clinique des TI, la surveillance régulière tout au long de la vie est nécessaire car des complications spécifiques aux TNDT surviennent avec l'âge (Taher Blood 2010, Taher BJH 2010, Musallam Haematologica 2013). Ces complications sont plus fréquentes après splénectomie et en cas de surcharge en fer. L'espérance de vie des patients TI reste supérieure à celle des patients TM (Vitrano 2017, Musallam 2021)

PRINCIPAUX ASPECTS CLINIQUES

- L'anémie se révèle cliniquement après l'âge de 2 ans, vers 4 à 5 ans, parfois plus tardivement. En cas de diagnostic pré-symptomatique (bilan familial, diagnostic néonatal) c'est l'évaluation régulière de la sévérité de l'anémie et du retentissement clinique (retard de croissance, déformations, splénomégalie) qui permettront de différencier thalassémie majeure et intermédiaire. L'anémie est modérément sévère (Hb généralement entre 8 et 10 g/dl) avec en règle une absence de besoins transfusionnels durant les 3-5 premières années de vie ou des besoins transfusionnels occasionnels. L'anémie s'aggrave avec l'âge (Taher BJH 2010), pouvant justifier la mise en place d'un régime transfusionnel régulier.

- La dysérythropoïèse engendre une expansion érythropoïétique dans la moelle osseuse, responsable de déformations osseuses et d'ostéoporose : l'ostéoporose concerne 23 % des patients de la cohorte OPTIMAL CARE (584 patients avec TI, d'âge moyen 25 ans +/- 14 ans) (Taher Blood 2010). L'expansion érythropoïétique entraîne également une hépatosplénomégalie et le développement de tumeurs hématopoïétiques extramédullaires. La prévalence de ces tumeurs est de 20 % (versus 1 % chez les patients régulièrement transfusés) (Musallam Haematologica 2013, Taher 2015). La localisation intra thoracique est la plus fréquente, mais ces tumeurs ont été décrites presque partout, ganglions, thymus, seins, prostate, ligaments, reins, peau, plèvre, glande surrénale, cœur, tissu rétropéritonéal, nerfs périphériques ou nerfs craniens, et dans le canal vertébral où elles peuvent alors entraîner une compression médullaire.

- Les autres signes liés à la dysérythropoïèse et l'hémolyse, tels que les lithiases biliaires, et les ulcères de jambe augmentent avec l'âge (33 % et 27 % respectivement après 32 ans) et sont plus fréquemment observés après splénectomie (Taher BJH 2010).

- Le degré de surcharge en fer étant sous- évalué par le dosage des ferritinémies, le dépistage de la surcharge en fer doit ainsi se faire via la mesure de la CHF par IRM dès l'adolescence. Des taux élevés de fer intra-hépatique ont été associés à un risque augmenté de thrombose, d'hypertension pulmonaire (HTP), d'hypothyroïdie, d'hypo-gonadisme et d'ostéoporose (Musallam 2011 et Blood Cells Mol Dis 2013).

- Globalement, les mêmes atteintes endocriniennes secondaires à la surcharge en fer sont retrouvées dans les TNDT mais moins fréquentes et plus tardives que dans les TDT (Taher BJH 2010, Karimi 2020). L'hypogonadisme, l'hypothyroïdie et l'intolérance au glucose sont les plus fréquemment rapportés, jusqu'à plus de 15 % chez l'adulte, les FDR étant l'âge et l'importance de la surcharge évaluée au mieux par la CHF en IRM. Diabète, hypoparathyroïdie et insuffisance surrénalienne sont plus rares (< 5 %). C'est l'anémie et non la surcharge en fer qui est la cause principale des retards de croissance et pubertaires. Chez l'enfant, l'apparition d'un retard pubertaire, ou d'une cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale, associés à une splénomégalie et à l'aggravation de l'anémie, doit faire envisager un programme transfusionnel.

La survenue et l'évolution des atteintes endocriniennes dans les TNDT sont influencées par le degré de l'anémie et l'importance de la surcharge en fer ainsi que par les modalités de leur prise en charge (hydroxycarbamide, TF, splénectomie, traitement chélateur) (Taher Blood 2010).

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

- Le risque de complications thromboemboliques est multiplié par 4 dans les TNDT en comparaison avec les thalassémies TD (Taher 2006, Taher J Thromb Haemost 2010a). Les thromboses sont majoritairement veineuses et observées le plus souvent après splénectomie. Les autres facteurs de risque sont l'absence de transfusion régulière (propriétés pro-coagulantes des GR thalassémiques circulants), le taux d'Hb < 9 g/dl), l'âge, et le taux élevé de plaquettes (> 500 G/L). Les complications artérielles cérébrales les plus fréquemment retrouvées sont les infarctus silencieux détectés par l'IRM cérébrale réalisée en l'absence de manifestations neurologiques aiguës, particulièrement représentés chez les adultes atteints de TNDT splénectomisés. (Taher J Thromb Haemost 2010b, Karimi 2010, Musallam 2012).

- L'atteinte cardiaque qui prédomine dans les TNDT est l'HTP, attribuée principalement à l'hémolyse et les complications thrombotiques, particulièrement chez les sujets splénectomisés L'HTP concerne majoritairement les patients splénectomisés (30 % dans les études de Taher (Taher Blood 2010) et est favorisée par la surcharge en fer. Elle nécessite une prise en charge spécialisée afin de discuter de son traitement spécifique, de mesures plus générales de traitement de la thalassémie (transfusion, hydroxycarbamide) et de l'anticoagulation. Les cardiomyopathies par surcharge en fer sont en revanche très rares dans les TNDT (cf. Argumentaire atteintes cardiaques).

ASPECTS THERAPEUTIQUES

- Le taux d'Hb se maintenant généralement à plus de 8 g/dl d'Hb, les TF ne sont indiquées que ponctuellement, en cas d'aggravation de l'anémie chronique. Les circonstances aggravant l'anémie seront systématiquement recherchées: carence en folates, déficit en G6PD, infection à parvovirus B19.

Un régime transfusionnel régulier et systématique peut être indiqué en cas d'anémie symptomatique (faible croissance staturopondérale, retard pubertaire, déformations, retentissement sur les activités) ou de tumeur hématopoïétique extramédullaire symptomatique, d'atteinte cardiaque (HTP), de complications osseuses à type de fractures itératives ou de déformations osseuses et d'ulcères de jambe chroniques (Taher 2015, Recommandation TIF Taher 2017, Sleiman 2018, Lal 2020). Le régime transfusionnel est également discuté en cas d'AVC. En l'absence d'événement clinique, l'évaluation du retentissement cérébral par IRM à la recherche d'infarctus silencieux peut orienter la décision thérapeutique. L'indication de la poursuite du régime transfusionnel chez un patient atteint de TI est régulièrement discutée et un traitement chélateur du fer est associé.

Les TF sont également proposées en pré-opératoire (avant splénectomie ou chirurgie osseuse) dans le but de réduire l'hématopoïèse médullaire et extramédullaire, et sont souvent nécessaire pendant les grossesses (cf. Argumentaire grossesse).

Les allo-immunisations et les accidents hémolytiques post-transfusionnels retardés sont plus fréquents que dans les TDT chez les patients TNDT, transfusés plus tardivement, souvent lors d'un épisode infectieux ou en cours de grossesse (Spanos 1990, Al-Riyami 2014, Taher 2015). Avant toute nouvelle transfusion, il est impératif de récupérer l'historique transfusionnel du patient, et de rechercher une alloimmunisation ou un accident hémolytique antérieurs (notamment dans les autres centres de prise en charge).

- La supplémentation par acide folique est systématiquement prescrite aux patients atteints de TI, non ou peu transfusés.

- Dans les TI, même si les transfusions sont occasionnelles, l'hyper absorption digestive chronique du fer liée à l'anémie peut conduire à indiquer une chélation au cours de la deuxième ou troisième décennie. Elle est alors prescrite à doses plus faibles que dans la TM et parfois pour une durée limitée. Les essais cliniques menés avec le déférasirox (Taher 2012, Taher 2013) ont conduit à élargir son AMM en 2012 aux patients TNDT présentant une surcharge en fer (CHF \geq 5 mg/g de foie sec ou ferritinémie > 800 μ g/l) à partir de l'âge de 10 ans si le traitement par DFO est contreindiqué ou inadéquat (cf Argumentaire déférasirox). Les doses prescrites sont plus faibles que dans les TDT : 7 mg/kg/j, régulièrement adaptées (augmentation jusqu'à 14 mg/kg en règle et arrêt si CHF < 3 mg/g).

Le profil de tolérance est similaire à celui observé dans les TDT. L'expérience de la DFP, qui ne dispose pas d'AMM dans cette indication, est plus limitée (Calvaruso 2015) et l'expérience, indiquée en pratique courante avec la DFO en 1^{re} ligne, est plus large (Ricchi 2018). Plus rarement et chez des patients peu anémiques des saignées de volume modéré peuvent être proposées comme alternative à un traitement chélateur.

- La splénectomie était très fréquemment effectuée dans les TNDT, pour améliorer le degré d'anémie, réduire ou stopper les transfusions occasionnelles. La description récente des complications observées après splénectomie dans la TI (complications infectieuses, accidents thromboemboliques veineux (multipliés par 5), infarctus cérébraux et complications cardiaques (risque d'HTP multiplié par 4), ulcères de jambes (risque multiplié par 4)) incite à en limiter les indications. Elle doit ainsi être réservée aux situations suivantes (Recommandation TIF Taher 2017) :

- hypersplénisme aggravant l'anémie, et associé à une leucopénie et une thrombopénie symptomatiques ;
- splénomégalie massive entraînant des troubles digestifs ou des symptômes douloureux avec risque de rupture ;
- chez l'enfant, l'apparition d'un retard pubertaire, ou d'une cassure staturopondérale, associés à une splénomégalie et à l'aggravation de l'anémie, doit faire envisager en priorité un programme transfusionnel. La splénectomie doit être réservée aux situations d'impasse transfusionnelle, ou lorsque la chélation n'est pas possible.

Les risques infectieux et thromboemboliques de la splénectomie justifient une prise en charge spécifique. Un traitement préventif par aspirine à faible dose est proposé en cas de thrombocytose marquée persistant après splénectomie (> 500 G/l) (Recommandation TIF Taher 2017). Un traitement préventif anticoagulant est recommandé dans les situations à risque, en particulier en post-splénectomie immédiat, notamment chez l'adulte, compte tenu de la fréquence des thromboses portales.

- Dans des formes de TI très symptomatiques (en particulier en cas de régime transfusionnel systématique), la greffe de cellules souches hématopoïétiques peut être discutée.

- En l'absence d'études contrôlées randomisées, la place de l'hydroxycarbamide (HC) et de l'érythropoïétine (EPO) dans le traitement des bêta-thalassémies est imprécise. Néanmoins, plusieurs revues de la littérature et méta-analyses retrouvent une amélioration de l'anémie avec l'HC et/ou l'EPO dans les TNDT. Le traitement par HC dans les TNDT est associé à un risque diminué de complications (HEM, HTP, ostéoporose). L'amélioration de l'anémie à court terme sous hydroxyurée et EPO a été documentée (cf. Argumentaire inducteurs de l'hémoglobine fœtale et érythropoïétine).

- Les modalités de prise en charge des tumeurs hématopoïétiques compressives ne sont pas parfaitement définies : elles font appel à la radiothérapie, l'hydroxyurée et/ou un régime d'hypertransfusion selon le degré d'urgence thérapeutique.

SUIVI

Le suivi est centré sur la surveillance clinique des conséquences de l'anémie (croissance staturo-pondérale, développement pubertaire) et de l'hyperplasie érythroïde (hépatosplénomégalie, déformations osseuses, et dentaires), le dépistage de la lithiase biliaire et des foyers infectieux.

Le suivi biologique comporte la surveillance de l'hémogramme avec compte des réticulocytes et des érythroblastes circulants.

L'échocardiographie permet de dépister une HTP, un dysfonctionnement ventriculaire diastolique, ou une atteinte restrictive. Elle est en règle réalisée 1 fois par an à partir de l'âge de 7-10 ans chez les patients atteints de TDT et dans les TNDT à partir de 15 ans. Une vitesse de régurgitation tricuspидienne ≥ 3 m/s doit en règle être explorée par cathétérisme

cardiaque droit qui apporte le diagnostic de certitude. Elle conduira aussi à la recherche systématique d'une maladie thromboembolique pulmonaire chronique.

Le dépistage systématique des complications en particulier), endocriniennes (thyroïde, parathyroïde, équilibre glycémique, évaluation de la fonction gonadique) est généralement proposé à partir de l'adolescence, celui de l'ostéoporose à l'âge adulte. La recherche par échographie hépato-biliaire des lithiases biliaires s'effectue dès l'enfance (à partir de 6 ans).

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

E/THALASSEMIES

L'Hb E est un variant de l'Hb extrêmement répandu en particulier en Asie du Sud Est et dans le sous-continent indien. Les hétérozygoties composites HbE/bêta-thalassémie conduisent à une anémie de sévérité très variable (Hb variant de 3 à 11 g/dl) microcytaire, hypochrome avec érythroblastes circulants et donc à un tableau de TI ou de TM (Fucharoen 2000). L'analyse des différentes fractions de l'Hb retrouve de l'HbF, E et A2 ainsi que de petites quantités d'HbA en cas de mutation thalassémique bêta⁺. L'Hb F varie entre 10 et 80 %. Une des caractéristiques qui différencie les HbE/bêta-thalassémies des autres bêta-thalassémies intermédiaires ou majeures, est la production résiduelle d'HbE, Hb fonctionnelle de moindre affinité pour l'oxygène (/HbF), permettant une libération accrue d'oxygène dans les tissus. Ainsi, bien que le retentissement clinique s'aggrave avec la sévérité de l'anémie, le taux d'Hb seul ne suffit pas à porter l'indication de programme transfusionnel dans les HbE/ bêta-thalassémies : Selon un éditorial de l'ASH de 2020, les enfants avec un taux d'Hb < 6 g/dl doivent être placés en programme transfusionnel régulier, qu'ils soient ou non symptomatiques ; ceux avec un taux d'Hb > 8 g/dl bénéficient plus rarement du régime transfusionnel régulier ; entre 6 et 8g/dl, le retentissement de l'anémie sur la croissance (pas de prise pondérale en 3 mois chez le nourrisson, vitesse de croissance staturale < 3 cm/an chez l'enfant, et absence de démarrage pubertaire à 12 ans chez la fille, à 13 ans chez les garçons) doit indiquer le régime transfusionnel régulier. Les autres paramètres à prendre en compte pour l'instauration d'un régime transfusionnel sont : la splénomégalie > 6 cm ou son augmentation de plus de 1 cm/an après l'âge de 2 ans ; l'ostéoporose, les tumeurs hématopoïétiques extramédullaires symptomatiques ou volumineuses ; l'apparition de complications thromboemboliques, cardiaques (HTP), cérébrales, et l'altération de la qualité de vie (Lal 2020).

L'hydroxyurée permet dans 40 % des cas d'améliorer l'anémie d'au moins 1 g/dl et cette réponse hématologique est surtout observée chez des patients présentant initialement un taux d'HbF élevé (cf. Argumentaire inducteurs de l'hémoglobine fœtale et érythropoïétine). Le maintien de ce résultat après 2 à 3 ans de traitement est inconstant ce qui pose les questions des rôles respectifs du manque de compliance, de la suppression médullaire et de l'hypersplénisme.

Références bibliographiques

Al Fadhli S, Al-Jafer H, Hadi M, et al. The effect of UGT1A1 promoter polymorphism in the development of hyperbilirubinemia and cholelithiasis in hemoglobinopathy patients. *PLoS One*. 2013;8(10):e77681.

Al-Riyami AZ, Al-Mahrooqi S, Al-Hinai S, et al. Transfusion therapy and alloimmunization in Thalassaemia Intermedia: a 10 year experience at a tertiary care university hospital. *Transfus Apher Sci*. 2014;51(1):42-6.

Badens C, Joly P, Agouti I, et al. Variants in genetic modifiers of β -thalassaemia can help to predict the major or intermedia type of the disease. *Haematologica*. 2011;96(11):1712-4.

- Calvaruso, G., Vitrano, A., Di Maggio, et al. Deferiprone versus deferoxamine in thalassemia intermedia: Results from a 5-year long-term Italian multicenter randomized clinical trial: Deferiprone versus deferoxamine in thalassemia intermedia. *American Journal of Hematology* 2015;90: 634-8.
- Castelli R, Graziadei G, Karimi M, et al. Intrathoracic masses due to an extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci* 2004; 32:299-303.
- Danjou F, Anni F, Perseu L, et al. Genetic modifiers of β -thalassemia and clinical severity as assessed by age at first transfusion. *Haematologica*. 2012;97(7):989-93.
- Danjou F, Francavilla M, Anni F, et al. A genetic score for the prediction of beta-thalassemia severity. *Haematologica*. 2015;100 (4):452-7.
- Fucharoen S, Winichagoon P. Clinical and hematologic aspects of hemoglobin E / β -thalassemia. *Curr Opin Hematol*. 2000;7:106-12.
- Kalotychoy V, Antonatou K, Tzanetea R, et al. Analysis of the A(TA)(n)TAA configuration in the promoter region of the UGT1 A1 gene in Greek patients with thalassemia intermedia and sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2003;31(1):38-42.
- Karimi M, Bagheri H, Rastgu F, Rachmilewitz EA. Magnetic resonance imaging to determine the incidence of brain ischaemia in patients with beta-thalassaemia intermedia. *Thromb Haemost*. 2010;103(5):989-93.
- Karimi M, Zarei T, Haghpanah S, et al. Evaluation of endocrine complications in beta-thalassemia intermedia: a cross-sectional multicenter study. *Endocrine*. 2020;69(1):220-7.
- Lal A. Challenges in chronic transfusion for patients with thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):160-6.
- Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica*. 2011;96(11):1605-12.
- Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in beta-thalassemia intermedia: breaking the silence. *Thromb Res*. 2012;130(5):695-702.
- Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Evaluation of the 5mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with β -thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;51(1):35-8.
- Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*. 2013;98(6):833-44.
- Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, et al. Iron absorption and loading in beta - thalassemia intermedia. *Lancet*. 1979; 2: 819-21.
- Ricchi P, Meloni A, Pistoia L, et al. The effect of desferrioxamine chelation versus no therapy in patients with non transfusion-dependent thalassaemia: a multicenter prospective comparison from the MIOT network. *Ann Hematol*. 2018;97(10):1925-32.
- Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, et al. Non-transfusion-dependent thalassemia: an update on complications and management. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):182.
- Spanos T, Karageorga M, Ladis V, et al. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang* 1990;58:50-5.
- Taher A, Isma'eel H, Mehio G, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the mediterranean area and [SEF]Iran. *Thromb Haemost* 2006;96(4):488-491.
- Taher AT, Musallam KM, El Beshlawy A, et al. Age-related complications in treatment-naive patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2010;150(4):486- 9.
- Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates [SEF]across a region of endemicity: the

OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010;115(10):1886-92.

Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost*. 2010a;8(10):2152-8.

Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, Hourani R, Inati A, Beydoun A. Asymptomatic brain magnetic resonance imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost*. 2010b;8(1):54-9.

Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in non transfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120(5): 970-7.

Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol*. 2013;92(11):1485-93.

Taher AT, Radwan A, Viprakasit V. When to consider transfusion therapy for patients with non-transfusion-dependent thalassaemia. *Vox Sang*. 2015;108(1):1-10.

Taher A, Cappellini MD, Aydinok Y, et al. Optimizing iron chelation therapy with deferasirox for non-transfusion-dependent thalassemia patients: 1-year results from the THETIS study. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;57:23-9.

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

Thein S. Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassemia. *Br J Haematol*. 2004;124:264-74.

Vitrano A, Calvaruso G, Lai E, et al. The era of comparable life expectancy between thalassaemia major and intermedia: Is it time to revisit the major-intermedia dichotomy? *Br J Haematol*. 2017;176(1):124-30.

14 Argumentaire Alpha-thalassémie

Membre du groupe de rédaction responsable : Pr C. Pondarré

Mots-clés utilisés pour l'actualisation du PNDIS 2008 :
HbH disease OR alpha-thalassemia OR Hb Bart hydrops fetalis
AND complication
AND iron overload
AND transfusion
AND therapy

Génétique

Le génome humain comporte 4 gènes α , 2 gènes α étant situés en cis (α_2 et α_1) sur chaque chromosome 16. Le défaut de synthèse des chaînes α de globine résulte le plus souvent d'une délétion emportant selon son étendue, un ou plusieurs gènes α . Plus rarement, elles résultent de mutations ponctuelles dans un gène α . Le gène α_2 étant normalement transcrit et traduit 2 à 3 fois plus que le gène α_1 , les mutations intéressant le gène α_2 entraînent généralement des anémies plus sévères que les mutations du gène α_1 . C'est le cas des mutations Constant Spring (CS), Paksé (PS), situées dans le gène α_2 , conduisant à une diminution de la synthèse de chaînes α et à la production d'une chaîne α anormalement longue. Elle peut être responsable d'un phénotype thalassémique γ compris à l'état hétérozygote.

La délétion ou la mutation d'un seul gène α est responsable d'une α^+ thalassémie hétérozygote ($-\alpha/\alpha\alpha$). La délétion $-\alpha^{3.7}$ est très répandue dans le monde, la délétion $-\alpha^{4.2}$ beaucoup moins. Elles sont retrouvées chez 30% des Afro-Américains et chez 60 à 80% des personnes vivant dans certaines régions de Thaïlande, d'Inde, ou d'Arabie Saoudite.

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

La délétion de 3 gènes α est responsable de l'hémoglobinose H ($--/-\alpha$ le plus souvent) avec production d'une hémoglobine H (tétramère β_4). L'hémoglobinose H est rare en France et se rencontre essentiellement chez des patients originaires d'Asie du sud est, du moyen orient ou du bassin méditerranéen. Chez les patients d'origine asiatique, il s'agit le plus souvent d'une hémoglobinose H délétionnelle (la plus fréquente étant $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$). Chez les patients d'origine méditerranéenne la délétion méditerranéenne ($--^{MED}$) est la plus fréquente suivie de la délétion $-(\alpha)^{20.5}$. Les formes non délétionnelles ($--^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$) sont fréquentes en Thaïlande (plus de 50 % des patients atteints d'hémoglobinose H), mais plus rares dans le bassin méditerranéen (20% en Sardaigne ou à Chypre).

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

Physiopathologie

La diminution de synthèse des chaînes α aboutit au stade fœtal à la formation de tétramères γ_4 (Hb Bart), et au stade adulte à la formation de tétramères β_4 (HbH). Ces hémoglobines anormales sont instables et à très haute affinité pour l'oxygène (HbH), ne le libérant que très partiellement au niveau des tissus. L'HbH instable précipite sous forme d'inclusions intra érythrocytaires (hématies dites en balle de golf, corps de Heinz) toxiques pour les membranes cellulaires. Ces inclusions se forment en cas de stress oxydatif ce qui explique

l'hyperhémolyse observée après administration d'agent oxydant ou en cas d'hyperthermie. Elles se forment majoritairement dans les globules rouges circulants matures plus sensibles au stress oxydatif, entraînant leur hémolyse prématurée. Plus rarement, elles se forment dans les érythroblastes, et entraînent leur destruction dans la moelle osseuse. Ainsi dans l' α -thalassémie, l'anémie a un double mécanisme, mais l'hyperhémolyse prédomine sur l'érythropoïèse inefficace.

Classification des alpha-thalassémies

	Nb de gènes délétés	Génotype	Données hématologiques	Analyse des Hb
α-thalassémie silencieuse	1	α^+ Thal hétérozygote (- α / $\alpha\alpha$)	Taux d'Hb normal Microcytose et hypochromie inconstantes	Naissance : 1 à 2 % d'Hb Bart Enfant/Adulte : normale
α-thalassémie mineure	2	α^0 Thal hétérozygote (cis) (--/ $\alpha\alpha$) α^+ Thal homozygote (trans) (- α / α)	Taux d'Hb normal ou discrètement abaissé Microcytose et hypochromie franches, pseudopolyglobulie	Naissance : 5 à 10% d'Hb Bart Enfant/Adulte : rares hématies en balle de golf HbA2 normale ou abaissée
Hémoglobinoses H	3	(--/- α)	Anémie hémolytique chronique de degré variable, régénérative, microcytaire et hypochrome. Hémolyse aiguë sévère possible lors des épisodes infectieux et de l'exposition aux agents oxydants.	Naissance : 20-40 % d'Hb Bart Enfant/Adulte : hématies en balle de golf et corps de Heinz très nombreux 5 à 30 % d'HbH ; HbA2 souvent abaissée (1 à 2 %)
Hydrops fœtal (α-thalassémie majeure)	4	α^0 Thal homozygote (--/--)	Anémie sévère avec anasarque fœtoplacentaire. Décès fœtal ou néonatal le plus souvent. Anémie hémolytique sévère transfuso-dépendante chez les survivants.	Naissance : > 80 % d'Hb Bart Présence d'autres hémoglobines formées de chaînes embryonnaires et fœtales

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

1/ distinguer les sujets homozygotes pour une délétion alpha⁺-thalassémique des sujets alpha⁰ qui eux nécessitent un conseil génétique adapté à la prévention du risque de forme sévère (hydrops fœtal) ;

2/ d'un point de vue personnel, éviter qu'un sujet présentant une alpha-thalassémie mineure reçoive une supplémentation martiale inutile ou fasse l'objet d'investigations invasives, digestives notamment.

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

Hémoglobinoase H

L'évolution clinique est le plus souvent celle d'une thalassémie intermédiaire modérée, avec une anémie non transfuso-dépendante mais il existe une grande variabilité phénotypique, allant des formes asymptomatiques à l'hydrops fœtal.

Les circonstances du diagnostic sont diverses :

- Chez le nouveau-né présentant une fraction importante d'Hb Bart à la naissance (20 à 40 % en règle), le plus souvent sans anémie symptomatique (Bender 2020) ;
- Dans l'enfance ou à l'âge adulte, devant une anémie hémolytique microcytaire de découverte fortuite ou symptomatique ou aggravée lors d'un épisode infectieux aigu ou pendant une grossesse ;
- Le diagnostic peut être porté chez l'adulte devant une surcharge en fer.

L'anémie ne justifie le plus souvent aucun support transfusionnel régulier. Elle peut en revanche s'aggraver lors d'une infection surajoutée, lors d'une prise médicamenteuse ou alimentaire d'oxydant, lors de l'érythroblastopénie à Parvovirus B19, ou au cours de la grossesse.

Dans les formes non délétionnelles, le phénotype est généralement aggravé par rapport aux formes délétionnelles. L'anémie est plus sévère quelque soit l'âge, un âge plus précoce à la première transfusion (la probabilité d'avoir reçu une 1^{re} transfusion dans les formes non délétionnelles est de 50% à 6 ans, et 80% versus 3% à 20 ans), des besoins transfusionnels plus fréquents, et un retentissement de l'anémie plus marqué sur la croissance staturo pondérale avec un retard pouvant apparaître dès la première décennie (Chen 2000, Chui 2003, Singer 2009, Lal 2011, Vichinsky 2013 et 2018, Pornprasert S 2018, Lin 2019).

La splénomégalie est fréquemment retrouvée, notamment dans les formes non délétionnelles (50 à 80% des patients), et peut s'accompagner d'hypersplénisme (Lin 2019).

Des déformations osseuses et plus rarement des tumeurs hématopoïétiques extramédullaires liées à l'expansion érythroblastique peuvent survenir (Sheeran 2014).

L'ictère est présent chez 20 à 40 % des patients, les lithiases vésiculaires sont retrouvées (15 à 35 % des adultes) et des complications osseuses à type de fractures, d'ostéoporose ou d'ostéopénie (Sheeran 2014, Winickakoon 2015, Zarei 2016). L'HTP est plus rarement rapportée (Yin 2013).

La complication la plus fréquente est la surcharge en fer bien rapportée dans la population asiatique (valeurs élevées de ferritinémie chez 70 à 75 % des adultes, élévation du fer intrahépatique par IRM chez les adultes) (Tso 1984, Au 2009, Sheeran 2014, Chan 2020). Elle est parfois symptomatique (atteinte hépatique ou endocrinienne, rarement cardiaque (Chan 2020)). La surcharge en fer s'aggrave avec l'âge. Elle est souvent liée à l'hyperabsorption digestive du fer, puisque survenant chez des patients peu ou non transfusés.

L'anémie hémolytique chronique est d'intensité variable (Hb 7 à 13 g/dl), microcytaire (VGM 50 à 75 fl), et régénérative (réticulocytes 5 à 10 %). Sur le frottis sanguin, on observe une anisopoïkilocytose, des microcytes et autres anomalies des globules rouges. La microcytose et la réticulocytose sont moins marquées dans les formes non-délétionnelles du fait de la dysérythropoïèse. La coloration au bleu de Crésyl ou autres colorants supravitaux induisant la précipitation de l'HbH permet d'observer de nombreuses hématies en balle de golf et des corps de Heinz. Le diagnostic est confirmé par les analyses biochimiques de l'Hb montrant la

présence d'HbH (5 à 30 %). Le taux d'HbA2 est souvent abaissé (1 à 2 %). Certaines formes non délétionnelles peuvent être liées à la présence d'Hb Constant Spring qui est détectable en petites quantités.

La biologie moléculaire établit le diagnostic génotypique. Elle est indiquée dans toutes les formes d'hémoglobinoses H d'autant que l'HbH étant instable et produite en faible quantité, sa détection peut être délicate. Elle est également importante pour le conseil génétique car elle identifie fréquemment un allèle alpha0 thalassémique.

Le **traitement** comprend des mesures préventives (supplémentation en acide folique, éviction des médicaments oxydants, pas de supplémentation martiale en dehors d'une carence martiale documentée, éducation pour la reconnaissance et la prise en charge rapide des complications infectieuses, et des épisodes d'aggravation de l'anémie, supplémentation régulière en Vitamine D, et évaluation régulière de la charge martiale, et des complications cardiaques (HTP), et des mesures symptomatiques (transfusions de globules rouges). Le support transfusionnel est le plus souvent occasionnel.

Un régime transfusionnel régulier peut être indiqué, en cas de retentissement de l'anémie sur la croissance staturo-pondérale, et/ou de retard de développement pubertaire (il peut être alors transitoire), ou en cas de retentissement marqué de l'anémie sur l'état général (Taher 2015, Farashi 2015, Lal 2020). 15 à 50% des patientes porteuses d'une HbH sont transfusées pendant leur grossesse (Origa 2007, Tongsong 2009).

En cas de surcharge martiale, un traitement chélateur doit être instauré. Le traitement standard est le déférasirox (Taher 2012, 2013) selon les modalités décrites pour les patients TNDT dans le cadre de l'AMM.

La splénectomie n'est indiquée qu'en cas d'hypersplénisme avéré, car si elle réduit l'anémie, elle expose aussi aux complications thromboemboliques et infectieuses.

Suivi

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

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

Pendant la grossesse, l'anémie maternelle et la croissance fœtale sont surveillées (risques majorés de petit poids de naissance et de prématurité en règle sans conséquence sur le pronostic de l'enfant).

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

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

Hydrops fetalis

Les chaînes α apparaissant très tôt au cours du développement, leur absence totale d'expression est responsable d'une anémie et d'une hypoxie tissulaire majeures, l'Hb Bart comme l'HbH ne libérant que très partiellement l'oxygène au niveau des tissus (ces Hb ont une très forte affinité pour l'oxygène).

Le plus souvent, l'absence totale de chaînes α entraîne la mort in utero ou à la naissance dans un tableau d'anasarque fœtoplacentaire. L'anémie est intense, à moins de 6 g/dl, macrocytaire. L'analyse de l'Hb montre 80% d'Hb Bart, 10% d'HbH, 10% d'Hb embryonnaire de type Portland, sans HbF, ni HbA.

Plusieurs publications rapportent la survie d'environ une centaine d'enfants, certains atteignant l'âge adulte (Kreger 2016, Songdej 2017, Chan 2018). Cette évolution a été permise notamment par le diagnostic anténatal précoce chez les couples à risque connus, le dépistage précoce de l'anémie fœtale et la prise en charge par transfusions voire échanges transfusionnels anténataux.

Parmi les survivants, seuls 28% naissent à terme, et les malformations congénitales rapportées dans le registre international concernent 64% des nouveau-nés : les anomalies urogénitales sont les plus fréquentes (48% des nouveau-nés), suivies des anomalies des membres (Songdej 2017). La prise en charge par transfusions dès la période anténatale semble diminuer la prématurité (36 SA en médiane versus 32 SA dans le groupe sans transfusion préalable) et les naissances avec anasarque (17% versus 55%) et elle semble permettre un meilleur état de santé à la naissance (ventilation mécanique 54% versus 85%). En revanche, elle ne semble pas modifier le risque d'anomalies congénitales.

Après la naissance, les transfusions régulières associées à la chélation du fer constituent le traitement conventionnel, comme pour les enfants atteints de β -thalassémies majeures. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques reste la seule thérapeutique curative et doit être proposée précocement, dès lors qu'un donneur HLA-identique est identifié.

En ce qui concerne le régime transfusionnel, les recommandations pour les β -thalassémies majeures (maintien d'un taux d'Hb pré-transfusionnel > 9 g/dl) ne sont pas optimales car ce régime transfusionnel s'accompagne d'une expression résiduelle d'HbH non fonctionnelle dans les α -thalassémies majeures : ceci entraîne une hypoxie tissulaire (élévation des taux d'érythropoïétine et du récepteur soluble de la transferrine) ; la persistance d'une hémolyse chronique importante (splénomégalie progressivement croissante, taux élevés de bilirubine libre et de LDH) ; et la stimulation de l'érythropoïèse (réticulocytose élevée), elle même responsable d'hyper absorption digestive de fer aggravant la surcharge martiale post transfusionnelle. Le traitement transfusionnel optimal des α -thalassémies majeures cible ainsi l'Hb fonctionnelle, qui doit être maintenue à un taux élevé afin de freiner l'érythropoïèse thalassémique non fonctionnelle (HbH) et l'hémolyse, et de diminuer l'hypoxie tissulaire. Ainsi un programme d'hypertransfusion incluant au moins initialement des échanges transfusionnels (saignées puis transfusions) est préconisé, visant à abaisser le taux d'HbH $< 15\%$, et à maintenir un taux d'Hb fonctionnelle prétransfusionnel > 10 g/dl [en pratique, le taux d'Hb fonctionnelle est calculé selon la formule Hb totale $\times (1 - \text{HbH en } \%)$] (Amid 2016 et 2018, Lal 2020).

La morbidité des α -thalassémies majeures, à moyen et plus long termes, reste importante, d'après les données du registre international : retards de croissance staturo-pondéraux (majeurs chez plus du tiers des enfants), déficits cognitifs et/ou moteurs (sévères pour plus de 20% des enfants), infarctus silencieux cérébraux (Songdej 2017). A ces troubles s'ajoutent les conséquences de la surcharge en fer post-transfusionnelle, dont les troubles endocriniens. Les taux de ferritine sous estimant la surcharge martiale chez ces patients, le traitement chélateur doit être adapté à l'évaluation de la charge martiale par IRM hépatique et cardiaque (Amid 2018).

A noter que la prise en charge standard par transfusions dès la période semble inconstamment modifier le devenir staturo-pondéral ou le développement neurologique (Kreger 2016, Songdej 2017). L'optimisation précoce du régime transfusionnel telle que pratiquée plus récemment, peut laisser espérer une amélioration de l'état de santé de ces enfants à plus long terme, mais ceci reste à démontrer.

Le diagnostic prénatal avec interruption médicale de grossesse reste ainsi proposé aux couples à risque, du fait de la morbidité actuelle de la maladie, et du fait des risques maternels (toxémie gravidique, et hémorragies post-partum sont fréquentes).

Références bibliographiques

Amid A, Chen S, Brien W, et al. Optimizing chronic transfusion therapy for survivors of hemoglobin Barts hydrops fetalis. *Blood*. 2016; 127(9):1208-1211.

- Amid A, Chen S, Athale U, et al. Iron overload in transfusion-dependent survivors of hemoglobin Bart's hydrops fetalis. *Haematologica*. 2018; 103(5):e184-7.
- Au WY, Lam WW, Chu WW, et al. Organ-specific hemosiderosis and functional correlation in chinese patients with thalassemia intermedia and hemoglobin H disease. *Ann Hematol*. 2009; 88:947-50.
- Bender MA, Yusuf C, Davis T, et al. Newborn Screening Practices and Alpha-Thalassemia Detection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(36): 1269-1272.
- Chan WY, Leung AW, Luk CW, Li RC, Ling AS, Ha SY. Outcomes and morbidities of patients who survive haemoglobin Bart's hydrops fetalis syndrome: 20-year retrospective review. *Hong Kong Med J*. 2018; 24(2):107-18.
- Chan WYK, Mak VW, Chan SCH, et al. Liver complications of haemoglobin H disease in adults. *Br J Haematol*. 2020; 192:171-8.
- Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood* 2003; 101(3):791-800.
- Chen F, Ooi C, Ha SY, et al. Genetic and clinical features of Hemoglobin H disease in Chinese patients. *N Engl J Med* 2000; 343:544-50.
- Farashi S, Najmabadi H. Diagnostic pitfalls of less well recognized HbH disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2015; 55(4):387-95.
- Kreger EM, Singer ST, Witt RG, et al. Favorable outcomes after in utero transfusion in fetuses with alpha thalassemia major: a case series and review of the literature. *Prenat Diagn*. 2016; 36(13):1242-9.
- Lal A, Goldrich ML, Haines DA, Azimi M, Singer ST, Vichinsky EP. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. *N Engl J Med*. 2011; 364:710–8.
- Lal A. Challenges in chronic transfusion for patients with thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020; 2020(1):160-6.
- Lin PC, Chang TT, Liao YM, et al. Clinical features and genotypes of patients with hemoglobin H disease in Taiwan. *Lab Med*. 2019; 50(2):168-73.
- Origa R, Sollaino MC, Giagu N, et al. Clinical and molecular analysis of haemoglobin H disease in Sardinia: haematological, obstetric and cardiac aspects in patients with different genotypes. *Br J Haematol*. 2007; 136:326-32.
- Pornprasert S, Salaeh NA, Tookjai M, Punyamung M, Pongpunyayuen P, Treesuwan K. Hematological analysis in Thai samples with deletional and nondeletional HbH diseases. *Lab Med*. 2018; 49(2):154-9.
- Sheeran C, Weekes K, Shaw J, Pasricha SR. Complications of HbH disease in adulthood. *British Journal of Haematology*, 2014; 167:127-46.
- Singer ST, Kim HY, Olivieri NF, et al. Hemoglobin H-Constant Spring in North America: an alpha thalassemia with frequent complications. *Am J Hematol*. 2019; 84(11):759-61.
- Songdej D, Babbs C, Higgs DR, BHFS International Consortium. An international registry of survivors with Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. *Blood*. 2017; 129(10):1251-9.
- Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in non transfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012; 120(5):970-7.
- Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol*. 2013; 92(11):1485-93.
- Taher AT, Radwan A, Viprasit V. When to consider transfusion therapy for patients with non-

transfusion-dependent thalassaemia. *Vox Sang.* 2015; 108(1):1-10.

Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obst.* 2009; 104(3):206-8.

Tso SC, Loh TT, Todd D. Iron overload in patients with Hbh disease. *Scand J Haematol.* 1984; 32(4): 391-4.

Vichinsky EP. Clinical manifestations of alpha-thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(5):a011742.

Vichinsky E, Cohen A, Thompson AA. Epidemiologic and clinical characteristics of non transfusion-dependent thalassemia in the United States. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27067.

Winichakoon P, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, et al. Prevalence and risk factors for complications in patients with nontransfusion dependent alpha- and beta-thalassemia. *Anemia.* 2015; 2015:793025.

Yin XL, Zhang XH, Wu ZK, et al. Pulmonary hypertension risk in patients with Hb H disease: low incidence and absence of correlation with splenectomy. *Acta Haematol.* 2013; 130:153-9.

Zarei T, Haghpanah S, Moravej H, et al. Evaluation of bone mineral density in patients with hemoglobin H disease. *Ann Hematol.* 2016; 95(8):1329-32.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

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

Sources consultées	Bases de données : PubMed Sites internet : Orphanet, Cochrane Library
Période de recherche	2008-2020
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	Voir au début de chaque thème
Nombre d'études recensées	Voir au début de chaque thème
Nombre d'études retenues	Voir au début de chaque thème

Critères de sélection des articles

Les revues Cochrane, recommandations, essais cliniques et revues ont tous été examinés. Les articles publiés dans les journaux médicaux et dans les journaux d'hématologie à facteur d'impact élevé, tout comme les essais cliniques contrôlés randomisés, ont tous été sélectionnés. Les « case reports », petites séries de cas (moins de 10 patients) n'ont généralement pas été pris en compte.

Annexe 2. Liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

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

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

Groupe de travail multidisciplinaire, relecteurs du PNDS

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

Déclarations d'intérêt

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

Modalités de concertation des rédacteurs et du groupe de travail multidisciplinaire

Les membres du groupe de rédaction se sont réunis par télé/visioconférences les 04/09/2020, 27/11/2020, 17/12/2020 et 08/03/2021.

Le PNDS actualisé a été relu et révisé par tous les membres du groupe d'écriture entre mi-avril et mi-mai 2021. La version révisée par le groupe d'écriture a ensuite été adressée pour relecture le 19 mai 2021 à tous les membres du groupe de relecture.

L'ensemble des remarques émises par les membres du groupe de relecture ont été discutées lors de 2 réunions organisées par web-conférence les 14 et 21 juin 2021.

Enfin, la version finalisée a été adressée à tous les membres des deux groupes pour dernière relecture fin juin-début juillet 2021.

Références bibliographiques

Les références bibliographiques figurent à la fin de chaque argumentaire spécifique.