

Prise en charge thérapeutique des patients atteints de thalassémie majeure.

I. Thuret

Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital de la Timone, Marseille, France.

Manuscrit n°2276/drépano 1.Journée "Drépanocytose et -thalassémie". Société de pathologie exotique, mercredi 13 décembre 2000, Paris

Summary: Treatment of thalassemia major.

In industrialised countries, the use of regular blood transfusions and of chelation therapy with Deferoxamine (DFO) has led to the transformation of thalassemia major from a fatal disease in early childhood to a chronic illness associated with prolonged survival. Transfusion regimens maintaining pretransfusion hemoglobin > 9-10 g/dl are effective in suppressing erythroid marrow expansion. Long term DFO therapy using subcutaneous infusions at least 4-6 d a week have clearly demonstrated major effects on iron overload complications. DFO treatment reduces excessive iron and prevents cardiac, hepatic and endocrine diseases. Nonetheless, compliance is difficult for many patients and the cost of DFO limits its use in developing countries. The only oral iron chelating agent that has been investigated extensively is Deferiprone (L1). In France, this oral agent can be administered in patients experiencing toxic side effects under DFO treatment.

Since 1981 more than 1500 bone-marrow transplants have been performed world-wide, mostly in Italy. Allogenic BMT is currently able to cure 85% of thalassemic children with an available HLA matched sibling donor.

Résumé :

La prise en charge des patients atteints de thalassémie majeure a bouleversé leur pronostic en terme de mortalité et de morbidité. Le traitement standard associe, au long cours, transfusions et chélation du fer. Le régime transfusionnel systématique vise à corriger constamment l'anémie, pour inhiber l'érythropoïèse thalassémique. La qualité de la chélation reste l'élément majeur du pronostic vital de la maladie via la prévention des atteintes cardiaques hémochromatosiques. La Déféroxamine® est l'agent chélateur de référence et s'administre le plus souvent par perfusions sous-cutanées prolongées, 4 à 6 jours par semaine. La Défériprone® ou L1 est le seul chélateur actif par voie orale prescrit à un grand nombre de patients thalassémiques. Le L1 est autorisé en France où il possède une AMM en cas de contre-indication au Desferal®.

Pour les enfants disposant d'un donneur HLA identique intrafamilial, la greffe de moelle osseuse représente la seule alternative curative avec une guérison obtenue dans 85 % des cas.

**thalassemia major
transfusion therapy
iron chelation therapy
bone marrow transplant**

**thalassémie majeure
transfusion
chélation
transplantation médullaire**

Introduction

Le traitement conventionnel de la thalassémie majeure fait appel à deux modalités thérapeutiques principales: la transfusion sanguine et le traitement chélateur du fer. Ces deux mesures ont eu un impact majeur sur l'espérance de vie des patients. En l'absence de traitement, l'anémie de COOLEY est en règle létale au cours des cinq premières années de vie. Une prise en charge transfusionnelle systématique conduit, si le traitement chélateur du fer n'y est pas associé, à un allongement de la survie aux alentours de 15 à 20 ans d'âge, la principale cause de décès étant alors la défaillance cardiaque hémochromatosique. Enfin, les bénéfices d'une chélation au long cours réalisée par la desferroxamine (Desferal®), en terme de survie, de prévention des atteintes cardiaques, hépatiques, du diabète et des autres complications endocriniennes de l'hémossidérose, ont été clairement démontrés au cours des vingt dernières années.

Thérapeutique standard

Transfusions

Le régime transfusionnel standard comporte des transfusions régulières effectuées toutes les 3 à 4 semaines et réalisées avec des concentrés érythrocytaires déleucocytés, phénotypés dans les systèmes Rhésus et Kell afin de prévenir les allo-immunisations. Avant la première transfusion, les patients doivent bénéficier d'une détermination de leur phénotype érythrocytaire élargi (systèmes ABO, Rhésus, Kell, Kidd, Duffy, MNSs). La déplasmatisation n'est indiquée qu'en cas de réactions transfusionnelles allergiques répétées ou graves et la nécessité d'une cryoconservation des concentrés de globules rouges, en cas de phénotypes érythrocytaires rares ou chez des patients présentant de multiples allo-immunisations. Les transfusions systématiques de 10-20 ml/kg visent à maintenir en permanence un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel

supérieur ou égal à 100 g/l. Ce chiffre pré-transfusionnel semble un bon compromis. En effet, il permet d'obtenir une suppression correcte de l'expansion érythroblastique par abaissement des taux élevés d'érythropoïétine, de prévenir les troubles de la croissance, les déformations osseuses, ainsi que l'hépatosplénomégalie et de diminuer l'hyperabsorption digestive du fer associée à la dysérythropoïèse. Les régimes dits "hyper" ou "super" transfusionnels (Hb pré-transfusionnelle > 12 g) majorent l'hémosidérose transfusionnelle sans démonstration claire d'un bénéfice clinique par rapport au traitement standard. Une fois la puberté achevée, des taux d'hémoglobine moindres, de l'ordre de 80 à 90 g/l, peuvent être tolérés. Les résultats des transfusions à partir de néocytes à durée de vie prolongée n'ont pas été concluants quant à l'économie de produits sanguins administrés. Les transfusions systématiques sont pratiquées très précocement, après un bref temps d'observation nécessaire à l'élimination d'une thalassémie intermédiaire, forme clinique concernant les 10 % des patients capables de maintenir un taux d'hémoglobine à plus de 60-70g/l sans transfusions. Bien que le traitement chélateur soit prescrit de manière un peu décalée dans le temps, il doit être d'emblée présenté à la famille comme une thérapeutique indissociable des transfusions. La surveillance du traitement transfusionnel comporte, outre celle de l'hémosidérose, le suivi régulier de la croissance staturo-pondérale et des bilans virologiques (contrôle annuel des sérologies des virus VIH, hépatite C, contrôle de l'immunité vaccinale pour l'hépatite B).

Chélation par desferroxamine

Le régime transfusionnel systématique induit au long cours une hémochromatose qui, actuellement, constitue dans la thalassémie majeure la première cause de mortalité et de morbidité. L'hémochromatose est avant tout transfusionnelle, 250 ml de concentrés érythrocytaires apportant environ 250 mg de fer. L'hyperabsorption digestive du fer occasionnée par l'érythropoïèse inefficace est surtout le fait des thalassémies intermédiaires qui ne sont pas soumises à un régime transfusionnel systématique. En l'absence de chélation, la majorité des patients thalassémiques n'atteignent pas la troisième décennie de vie et décèdent d'insuffisance cardiaque hémochromatosique. La survie des patients thalassémiques a été bien corrélée à la qualité de la chélation par la desferroxamine, médicament disponible depuis plus de 30 ans et qui reste à l'heure actuelle la thérapeutique chélatrice de référence des hypersidéroses transfusionnelles.

Une étude italienne portant sur plus de 1000 patients, suivis entre 1960 et 1992, a démontré une amélioration de la survie au cours du temps, observée parallèlement à l'introduction d'une chélation régulière par le Desferal® sous-cutané. Cette analyse met en évidence une survie de 70 % à l'âge de 20 ans pour les patients nés entre 1965 et 1969 contre 88 % pour ceux nés après 1970 et qui ont bénéficié d'une chélation plus intensive et prolongée (5).

N. OLIVIERI, d'autre part, a rapporté, à propos de 97 patients, que la proportion de ferritinémies inférieures à 2 500 µg/l était un facteur prédictif de survie sans atteinte cardiaque (9). Ainsi, si deux-tiers des mesures restent inférieures à ce seuil, la survie sans atteinte cardiaque est de 100 % à 10 ans de traitement chélateur et de 91 % à 15 ans. Cette étude valide, comme outil de surveillance, la ferritinémie qui, malgré ses insuffisances (valeurs augmentées en cas d'hépatopathies ou de syndrome inflammatoire et, au contraire, diminuées en cas de carence en vitamine C), demeure le marqueur biologique le plus couramment utilisé.

Dans une étude de 59 patients suivis sur 10 ans, G. M. BRITENHAM enfin a corrélié la survie, l'incidence du diabète et de

l'atteinte cardiaque au ratio fer transfusé sur doses de Desferal® administrées d'une part, et aux concentrations intrahépatiques de fer mesurées par susceptibilité magnétique (SQUID), d'autre part (3).

La chélation est débutée lorsque la ferritinémie avoisine 1 000 µg/l, soit après 10 à 20 transfusions. Son impact est d'autant plus important que le traitement est régulièrement observé. Ainsi, si les ferritinémies sont maintenues en permanence en dessous de 1 000 µg/l, les complications cardiaques, le diabète et l'aménorrhée surviennent chez moins de 5 % des adultes.

Du fait d'une faible absorption par voie orale et d'une demi-vie courte, le Desferal® est administré par voie parentérale lors de perfusions prolongées. La modalité standard d'utilisation est la voie sous-cutanée par perfusion d'au minimum 8 heures, nocturne ou diurne. Elle est réalisée à l'aide d'une pompe portable, au rythme de 5 à 6 jours par semaine, à la dose moyenne de 40 mg/kg/jour. Le recours à deux bolus sous-cutanés quotidiens offre une alternative d'administration intéressante avec une excrétion urinaire du fer, un abaissement des ferritinémies, ainsi qu'une réduction des concentrations plasmatiques de fer non lié à la transferrine similaires à ceux observés lors de l'administration d'une même dose quotidienne en perfusion prolongée (2, 10). La voie intramusculaire est moins efficace que la voie sous-cutanée mais reste utile chez le petit enfant. La voie intraveineuse permet d'administrer une plus forte posologie de Desferal® (100 mg/kg/jour) en perfusion longue à l'aide d'une chambre implantable et de réaliser sur une période limitée de régimes d'hyperchélation en cas de surcharge majeure et/ou d'atteinte cardiaque. Dans ces deux dernières indications, une amélioration de la survie a été rapportée chez des patients recevant le Desferal® par voie veineuse en perfusion continue 24 h/24 (4).

Le Desferal® est généralement bien toléré, sous réserve d'un dépistage précoce de ses possibles complications.

Les atteintes neurosensorielles (névrites optiques et pertes auditives sur les hautes fréquences), ainsi que les atteintes des cartilages vertébraux entraînant un retard de croissance, sont principalement décrites chez les patients peu surchargés, recevant de fortes doses. Outre le dépistage systématique de ces effets indésirables, il est recommandé de ne pas descendre l'index thérapeutique (dose de Desferal® en mg/kg/j divisée par la ferritinémie exprimée en µg/l) au-dessous du seuil de 0,025.

Les septicémies dues à *Yersinia enterocolitica* surviennent chez 0,7 % des patients chélatés. Ce diagnostic doit être évoqué systématiquement en cas de fièvre chez un patient chélaté.

L'administration par voie veineuse à forte dose peut entraîner une détresse respiratoire probablement liée à la génération de radicaux libres avec hypoxie et syndrome interstitiel radiologique, en particulier pour des posologies supérieures à 8 mg/kg/heure maintenues sur plus de 4 jours.

Des réactions locales aux points d'injections sous-cutanées sont fréquentes. Les réactions anaphylactoïdes, plus rares, peuvent être traitées par désensibilisation.

La prise orale de faibles doses de vitamine C, ou plus simplement un apport alimentaire de vitamine C, augmente l'excrétion du fer.

Splénectomie

La splénectomie est indiquée chez les patients atteints de thalassémie majeure sous régime transfusionnel systématique recevant plus de 220 ml/kg/an de concentrés érythrocytaires. Dans les thalassémies intermédiaires, cet acte chirurgical est indiqué lorsqu'il existe des signes d'hypersplénisme (volumineuse splénomégalie, cytopénie, accroissement des besoins transfusionnels). Dans tous les cas, elle est précédée par une

vaccination anti-pneumococcique et un contrôle des voies biliaires (à la recherche d'une lithiase). La splénectomie est de préférence effectuée après l'âge de 5 ans. Une pénicillinothérapie est prescrite au décours et les épisodes de fièvre élevée traités par antibiothérapie parentérale après réalisation d'hémocultures.

Nouvelles modalités thérapeutiques

Transplantation médullaire allogénique

C'est principalement à LUCARELLI et ses collaborateurs que l'on doit le développement, depuis 1981, des techniques de transplantation médullaire dans la thalassémie majeure. Plus de 1 500 greffes de moelle ont, à l'heure actuelle, été réalisées dans cette indication à travers le monde. La greffe est actuellement le seul traitement curateur de la maladie, sous réserve de la disponibilité d'un donneur HLA identique intra-familial. Le risque vital lié à la procédure de greffe, les séquelles du conditionnement (en particulier les risques de stérilité féminine liés au busulfan) qui viennent s'ajouter à celles induites par l'hémochromatose, l'éventualité d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique doivent être discutés avec les patients et leurs familles. Les probabilités de survie varient avec les caractéristiques des patients greffés. Dans une analyse de 222 enfants de moins de 16 ans, transplantés entre 1983 et 1988, la probabilité de survie sans maladie est de 75 % à un an et est diminuée en cas d'antécédents de chélation non optimale, d'hépatomégalie et de fibrose portale (7). Les analyses ultérieures retiendront ces trois facteurs de risque pour la définition des groupes pronostiques. À dix ans de la greffe, les chances de survie sans thalassémie sont de 85 % pour les enfants appartenant à la classe 1 (sans hépatomégalie et sans fibrose portale). Les décès liés à la greffe et les rejets du greffon sont plus fréquents chez les patients adultes ou ceux présentant une hépatopathie d'origine hémochromatosique ou virale. Les différentes préparations à la greffe comportent une association de busulfan par voie orale et de cyclophosphamide, administrés à des doses variables. Des perfusions de sérum antilymphocytaire peuvent être adjointes afin de favoriser la prise du greffon. La prévention de la maladie du greffon contre l'hôte est assurée par cyclosporine prescrite pendant un an, seule ou associée à des injections de méthotrexate. Chez les patients de classe 3 (hépatomégalie, fibrose portale et chélation irrégulière), la survie après greffe est améliorée par une diminution des doses de cyclophosphamide, mais le taux de rejet augmente. Au total, la greffe de moelle allogénique s'est avérée une thérapeutique curative efficace pour les enfants thalassémiques bien chélatés, indemnes d'hépatopathie et disposant d'un donneur intrafamilial HLA-identique.

Inducteurs de l'hémoglobine fœtale

L'induction pharmacologique de la synthèse d'hémoglobine fœtale par l'hydroxyurée, l'érythropoïétine ou les dérivés des butyrates, prescrits seuls ou en association, a permis chez quelques patients atteints de thalassémie intermédiaire, voire de thalassémie majeure, une augmentation significative du taux d'hémoglobine et/ou un sevrage transfusionnel. La réponse à l'hydroxyurée est inconstante, probablement du fait de la variabilité des doses utilisées et de l'intervention de nombreux facteurs génétiques. L'hydroxyurée, à la dose de 10 mg/kg/jour, semble à ce jour une alternative intéressante pour les patients présentant une thalassémie intermédiaire. Elle entraîne une augmentation de l'Hb F de l'ordre de 30 %, une élévation modeste du taux d'Hb, une baisse modérée de la bilirubine et de la réticulocytose.

Chélateurs oraux

La Défériprone® ou L1 est le seul chélateur oral ayant été prescrit à un nombre important de patients thalassémiques. À la dose de 75 mg/kg/jour, elle induit généralement une balance du fer négative et maintient ou abaisse, lors d'un traitement prolongé, les ferritinémies (1). Ce chélateur a une moindre efficacité que le Desferal® sur l'excrétion urinaire et fécale du fer. Sa toxicité, quoique plus fréquemment digestive et articulaire qu'hématologique (risque d'agranulocytose), impose une surveillance stricte de la formule sanguine. Les autres complications (neutropénie modérée, élévation transitoire des transaminases, carence en zinc) permettent généralement la poursuite du traitement. Lors de traitements au long cours, l'efficacité du L1 sur les concentrations de fer intra-hépatique est inconstante: en effet, 2 séries récentes rapportent que 40 à 50 % des patients sous L1 depuis plus d'un an ont une concentration de fer intra-hépatique inadéquate, puisqu'associée au risque d'atteinte cardiaque hémochromatosique (6, 8). Il faut souligner les difficultés d'interprétation des résultats d'efficacité, les patients traités par L1 étant souvent sélectionnés du fait d'une surcharge martiale importante et d'un manque d'observance à la chélation par voie parentérale. Le Desferal® reste donc le traitement de référence pour les hémochromatoses transfusionnelles. La Défériprone® a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en cas de contre-indication au Desferal®. Elle constitue une alternative thérapeutique en cas de mauvaise observance du Desferal® et, du fait de son faible coût, est souvent la seule possibilité thérapeutique dans les pays en voie de développement. D'autres chélateurs oraux, en particulier les amines polyanioniques (HDEB et diméthyl-HDEB) et les composés polyaza substitués (IRCO11) sont en cours d'évaluation.

Références bibliographiques

1. AL-REFAIE F, HERSHKO C, HOFFBRAND AV *et al.* - Results of long-term Deferiprone (L1) therapy: a report by the International Study Group on oral iron chelators. *Br J Haematol*, 1995, **91**, 224-229.
2. BORGNA-PIGNATTI C & COHEN A - Evaluation of a new method of administration of the iron chelating agent deferoxamine. *J Pediatr*, 1997, **130**, 86-88.
3. BRITTENHAM GM, GRIFFITH PM, NIENHUIS AW *et al.* - Efficacy of Deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 567-573.
4. DAVIES BA & PORTER JB - Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk b thalassemia. *Blood*, 2000, **95**, 1229-1236.
5. GABUTTI V & BORGNA-PIGNATTI C - Clinical manifestations and therapy of transfusional hemosiderosis. *Clin Haematol*, 1994, **7**, 919-940.
6. HOFFBRAND AV, AL-REFAIE F, DAVIS B *et al.* - Long-term trial of Deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood*, 1998, **91**, 295-300.
7. LUCARELLI G, GALIMBERTI M, POLCHI P *et al.* - Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med*, 1990, **322**, 417-421.
8. OLIVIERI N, BRITTENHAM G, MCLAREN CE *et al.* - Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with Deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 417-423.
9. OLIVIERI NF, NATHAN DG, MACMILLAN JH *et al.* - Survival in medically treated patients with homozygous b-thalassemia. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 574-578.
10. PORTER JB, SRICHAIRATANAKOOL S, NATHAN DG *et al.* - Relative efficacy of subcutaneous infusions and bolus injections of deferoxamine in the removal of non-transferrin-bound iron. Abstract 2754. 40th annual meeting of the American Society of Hematology. Dec 1998.