



Évaluation de la survie et du traitement chélateur au cours des β thalassémies homozygotes polytransfusées

Y Ghassoul -H Mansour-M Djillali-K Belateche-M Sadoun-M Sid Ahmed-FZ Ardjoun-SE Belakehal.

**Service d'Hématologie- Hôpital Central de l'Armée
Dr Mohamed Seghir Nekkache.**

Congrès National 26-28 Octobre 2017 Constantine

Plan

- Introduction
- Objectif
- Patients et méthodes
- Résultats
- Commentaires
- Conclusion

INTRODUCTION

- **Thalassémie homozygote (TH) :**
 - Greffe de CSH : seul traitement curatif de la forme majeure
 - Traitement conventionnel associé, au long cours : transfusions et chélation du fer
 - **La surcharge en fer post-transfusionnelle**
 - Constante et précoce
 - Principal facteur pronostique de **mortalité et morbidité**
- La qualité de la chélation : élément majeur du **pronostic vital** de la maladie via la prévention des atteintes cardiaques, hépatiques et endocriniennes hémochromatosiques.
- **3 molécules** : la Déféroxamine (DFO), la Défériprone (DFP), le Déférasirox (DFX) ou leur association.

OBJECTIF

**Évaluation de l'efficacité et de la toxicité du
traitement chélateur des patients
 β thalassémies homozygotes
polytransfusés
sur une période d'utilisation de 18 ans**

PATIENTS ET METHODES (1)

- Étude rétrospective 18 ans [Janv 1999 - Déc 2016]
- **N = 35** β thalassémiques homozygotes :
 - F majeure **17cas**
 - F intermédiaire **18 cas**
- Début de la chélation
 - 20 CGR et /ou Ferritine >1000 ng/ml.
- Bilan : recherche de complications : **1, 3, 6, 12 mois**:
 - **Clinique / Biologique** : ferritine, bilan hormonal
 - **Radiologique** : échographie cardiaque / hépatique / IRM T2*

PATIENTS ET METHODES (2)

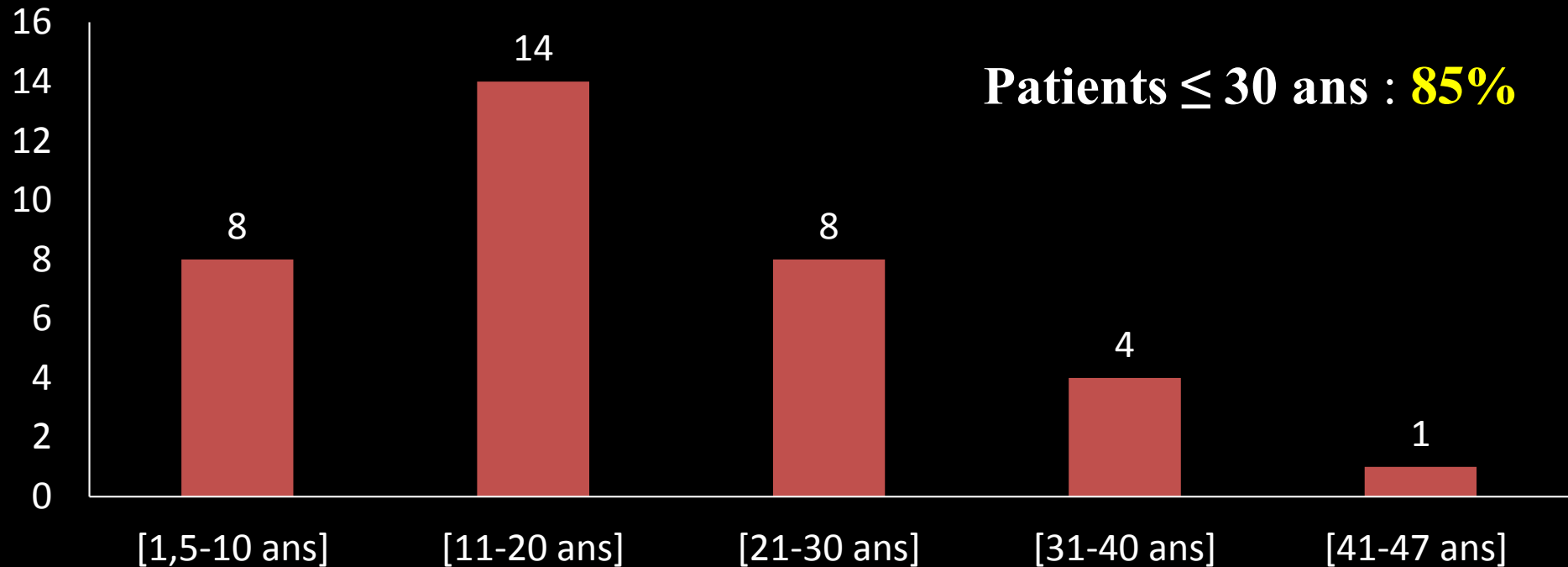
■ Le traitement chélateur :

- **1^{ère} période (1999 à 2006) :** **n = 15**
 - **Monothérapie DFO : 40 mg/kg pompe sc.**
- **2^{ème} période (2007 à 2011)**
 - **Monothérapie DFP : 75 mg/kg PO** **n = 10**
 - **Bithérapie : DFP+DFO** **n = 6**
- **3^{ème} période (2012 à 2016)**
 - **Monothérapie DFX : 20 mg/kg PO** **n = 26**
 - **Bithérapie : DFX+DFO** **n = 4**

RÉSULTAT

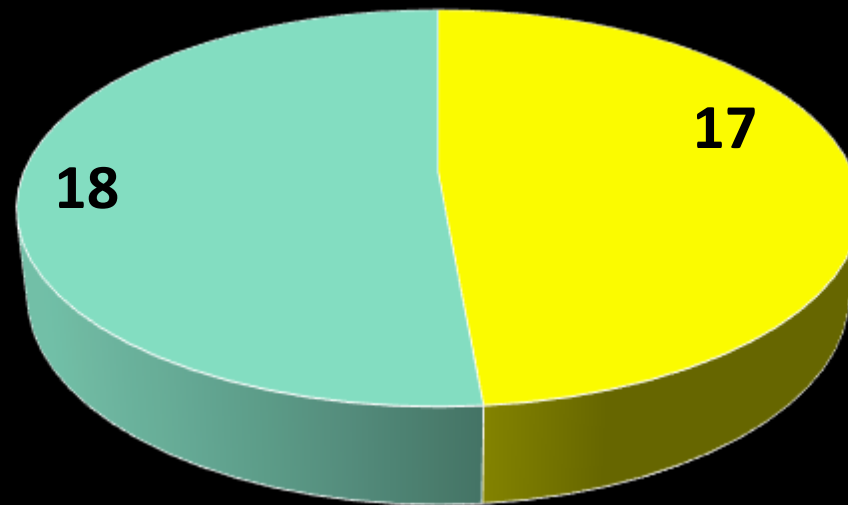
RÉPARTITION SELON L'ÂGE

- **Âge moyen du diagnostic:**
 - F Majeure : **11 mois** [6 à 46 mois].
 - F Intermédiaire: **28 mois** [6 à 78 mois].
- **L'âge médian actuel :** **17 ans** [30 mois à 47 ans]



RÉPARTITION SELON LE SEXE

- Homme = 18 vs Femme = 17
- Sex-ratio = 1,05



■ Sexe féminin ■ Sexe masculin

DÉBUT DE LA CHÉLATION

- Après 20 CGR : **11 cas**
- Après ferritine > 1000 ng/ml : **24 cas**
Ferritine moyenne : **1334 ng/ml** [1200 à 1680]

1^{ère} période (1999 à 2006)

Monothérapie : DFO

		F majeure = 7	F interméd = 8
Âge moyen de chélation		13 ans [12 à 21 ans]	19 ans [13 à 36 ans]
Le taux de ferritine	Amélioré	-	4 cas Arrêt chélation
	Stable	1 cas	4 cas
	Augmenté	6 cas: switch bithérapie	-

2^{ème} période (2007 à 2011)

Monothérapie : DFP

		F majeure = 5	F intermédiaire = 5
Âge moyen de chélation		4 ans [3 à 6 ans]	6 ans [4 à 8 ans]
Le taux de ferritine	Amélioré	2 cas	5 cas
	Stable	3 cas	-
	Augmenté	-	-

Bithérapie: DFP+DFO

		F majeure = 6
Age moyen de chélation		18 ans [8 à 24 ans]
Le taux de ferritine	Amélioré	6 cas

3^{ème} période (2012 à 2016)

Monothérapie : DFX

		F majeure = 16	F intermédiaire = 10
Age moyen de chélation		4 ans [2,5 à 6 ans].	14 ans [13 à 15 ans].
Le taux de ferritine	Amélioré	6 cas 1 dcd : Choc septique	6 cas
	Stable	6 cas	3 cas 1 dcd : AVC
	Augmenté	4 cas: switch bithérapie	1 cas : Grossesse

Bithérapie : DFX + DFO

		F majeure = 4
Age moyen de chélation		30 ans [29 à 31 ans]
Le taux de ferritine	Amélioré	3 cas 1 dcd: CMD décompensée

COMPLICATIONS / PERIODE

Complication		Périodes	1 ^{ère} Période		2 ^{ème} Période		3 ^{ème} Période	
			FM	FI	FM	FI	FM	FI
Cardiaque : n=5 (14%)		n (âge ans)		1 (37)	2 (10, 24)		1 (28)	1 (15)
Hépatique : n= 4 (11%)		n (âge ans)	1 (14)		2 (16, 24)		1 (13)	
Endocrinienne : n=14 (40%)	Hypogonadisme n=5	n (âge ans)	1 (20)		2 (19, 23)	1 (22)	1 (23)	
	Hypothyroïdie n=5				1 (15)	2 (9,17)	2 (14,27)	
	Diabète n=4		2 (20,16)				1 (20)	1 (44)

COMPLICATIONS CARDIAQUE ET HÉPATIQUE

	CPC cardiaque n=5	
ECG	ACFA n = 2 (FM, FI)	Nle n=3 (FM)
Echo-coeur	CMD n = 4 (FM)	
	CM restrictive + HTAP n = 1 (Fi)	

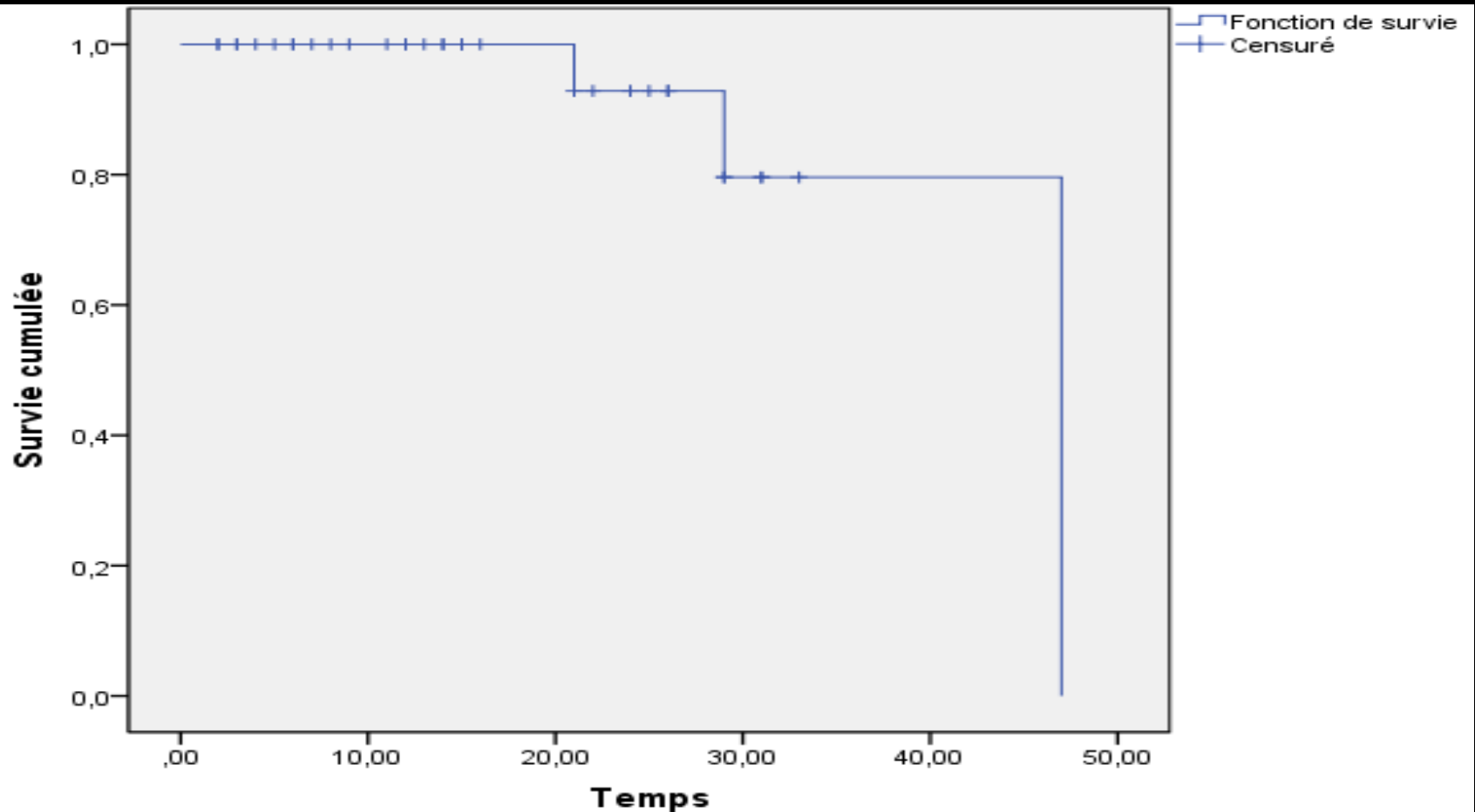
	CPC hépatique n=4	
Bilan hépatique	Sd cholestase n=1	Nle n=3
Echo-hépatique	HPM homogène n=4	
IRM T2*	Surcharge en fer modérée n=2	
	Surcharge en fer sévère n=2	

ÉVALUATION DE LA TOXICITÉ

- **Minimes** : 100 %
- **DFO** : érythème au point d'injection (n= 4)
- **DFP et DFX** : troubles digestifs :
 - Nausées (n=8)
 - Vomissements (n=4)
 - Douleur abdominale (n=2)

LA SURVIE

- Le suivi médian est de **16 ans** [1 à 47 ans]
- La survie globale est de **85%** à 20 ans.



COMMENTAIRES (1)

- **En Algérie**, le nombre exact des malades β Thalassémiques homozygotes n'est pas connu en raison de l'absence d'un registre national de cette maladie. **Notre étude** : 35 cas en 18 ans. A raison de **2 cas/ an**.
- **Notre étude** : Age du diagnostic : dans la forme majeure est plus précoce (**11 mois**) que dans la forme intermédiaire (**28 mois**). Ce qui a été décrit dans la littérature.
- Si l'enfant bénéficie d'un **programme transfusionnel régulier**, il va se développer normalement, au moins les dix premières années. S'il n'est pas transfusé de manière adéquate, les manifestations cliniques typiques de la β -thalassémie homozygote vont se développer **dès les premières années de vie**

COMMENTAIRES (2)

- Traitement conventionnel de la β thalassémie majeure repose sur principalement : **la transfusion sanguine, et la chélation du fer**. C'était le cas des patients de **notre étude**.
- On estime que le maintien en permanence d'un taux d'hémoglobine **≥ 10 g/dl, avant 15 ans**, permet la poursuite des activités scolaires, ludique ou professionnelles normales et empêche l'apparition de l'hyperplasie érythroïde responsable des déformations morphologiques. **Dans notre contexte** l'Hb cible : **8 à 9 g/dl**

COMMENTAIRES (3)

- La chélation doit impérativement commencer **précocement** après 20 CGR (après 10 CGR selon certaines références) ou une ferritine élevée > 1000 ng/ml.
- **Dans notre contexte :**
 - Au cours de la 1^{ère} période (1999 – 2006), la chélation est débutée **tardivement** : **13 ans** : « problème d'accès au (Desferal®). et à la pompe sc et problème d'observance du trt »
 - Le début de la chélation a été nettement **amélioré** dans la 2^{ème} et 3^{ème} période (2007 - 2016) : **2,5 à 3 ans**

Brittenham GM. N Engl J Med 2011; 364(2): 146–56.

COMMENTAIRES (4)

- Le traitement chélateur de référence utilisé depuis plus de 45 ans est la déféroxamine (DFO) (Desferal®).
- En cas de menace **du pronostic vital** (cardiopathie sévère), le traitement par voie IV continue par l'intermédiaire d'une chambre à perfusion implantable est possible et très efficace.
- La **bithérapie (hyperchélation)** est indiquée chez les malades résistants à la monothérapie ou présentant des complications cardiaques, hépatiques ou endocriniennes sévères ou ferritinémie > 2500 µg/l.
- **Dans notre étude**, on a intensifié la chélation dans **10 cas** : **efficace** dans **9 cas (90%)** et 1 cas décédé suite à une CMD décompensée.

COMMENTAIRES (5)

- La cinétique du **taux de ferritine** permet d'adapter le traitement chélateur en mono ou bithérapie.
- **Dans notre contexte :**
 - Dosage de la ferritine tous les 3 mois, un paramètre biologique simple et peu onéreux.
 - Actuellement L'évaluation spécifique du degré de surcharge en fer se fait grâce à de nouvelles techniques d'imagerie (IRM T2* cardiaque et hépatique), qu'on a commencé à réaliser dans notre service récemment chez 4 malades

COMMENTAIRES (6)

- Les principales complications qui vont impacter la qualité de la vie sont :
 - Les **complications cardiaques** retrouvées dans **14%** des cas (**9%**), représentent la première cause de mortalité dans la thalassémie.
 - Les **complications endocriniennes** notées dans **40 %** (**40- 50%** dans la littérature).
- Ainsi, si les ferritinémies sont maintenues en permanence en dessous de 1000µg/l, les complications cardiaques, le diabète et l'aménorrhée surviennent chez moins de 5 % des adultes.

Hessissen L et al Quelles nouveautés dans la thalassémie. Annales de Médecine et de thérapeutique 2010, volume 2, N°1 ; 14-24.

COMMENTAIRES (7)

- La survie des patients thalassémiques a été nettement **amélioré** dans notre série (47 ans) depuis l'instauration de chélation systématique chez les patients polytransfusés.
- Actuellement les patients thalassémiques bien pris en charge vivent avec une bonne qualité de vie au de là de **50 ans**.

CONCLUSION

- La thalassémie : la surcharge martiale est secondaire aux **transfusions** et à une augmentation de l'absorption intestinale du fer.
- **Les complications cardiaques** surviennent fréquemment dans la deuxième décennie et sont la cause principale de décès.
- **La qualité de la chélation** reste l'élément majeur du pronostic vital de la maladie.
- La coopération du malade et la famille est très importante pour assurer une bonne observance du traitement.



**L'espoir de sauver
une vie**

Merci pour votre attention