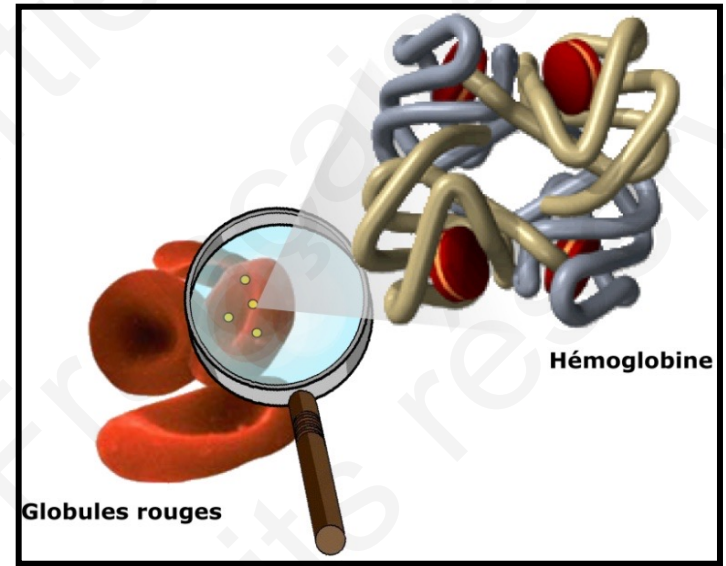




CENTRE DE REFERENCE
maladies rares

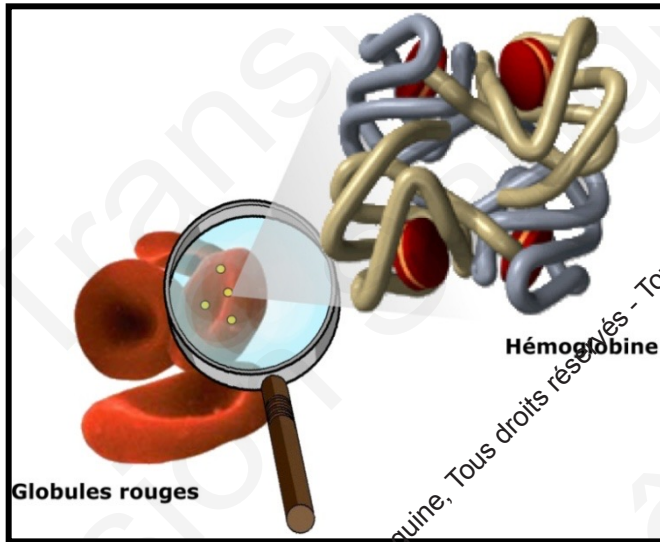


Modalités transfusionnelles spécifiques des Syndromes thalassémiques

Pr. Corinne Pondarré

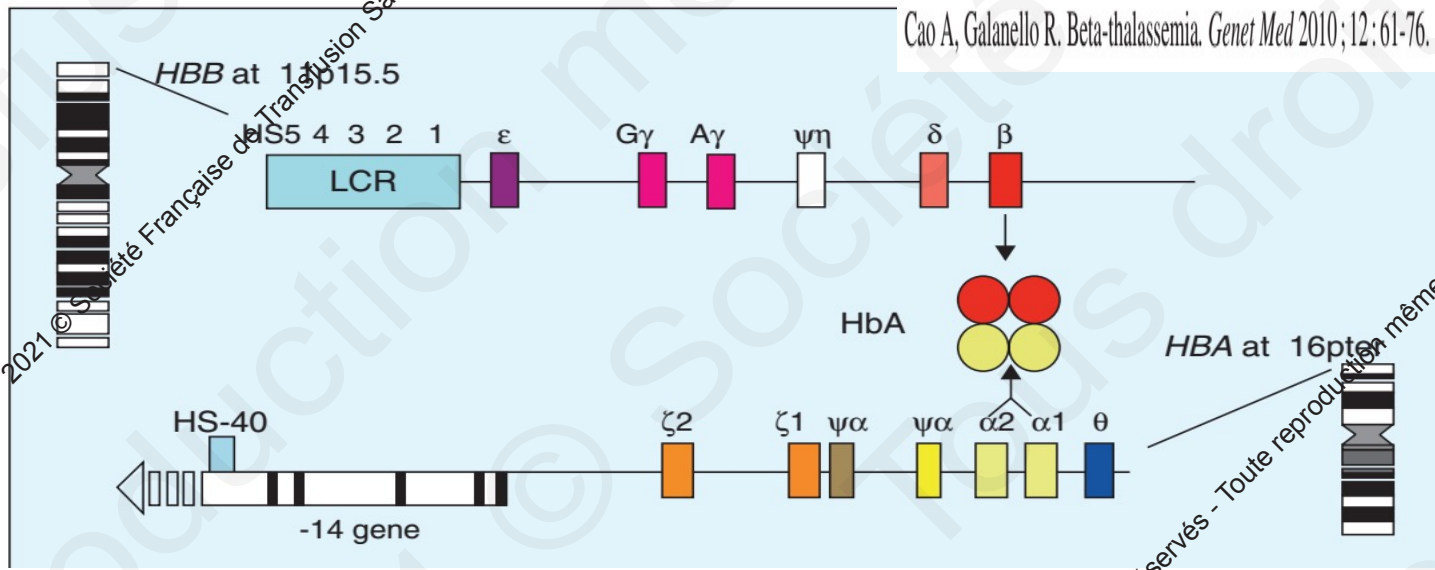
Centre pédiatrique de référence de la drépanocytose
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC)
Université Paris Est-Créteil

Marseille, 25 novembre 2021, XXX congrès de la Société Française de Transfusion Sanguine



Globine = tétramère formé de 4 chaînes, identiques 2 à 2
(2 chaînes α /2 chaînes non α)

La chaîne non α varie au cours du développement,
-il s'agit de la chaîne γ pendant la vie fœtale (Production d'HbF),
-puis switch vers la chaîne β (production d'HbA) durant le dernier trimestre de vie foetale



Hb A, majoritaire après 2 ans
(2 chaînes α / 2 chaînes β)

Structure et localisation chromosomique des clusters alpha (chromosome 16) et bêta-globine (chromosome 11).

Dans l'érythroblaste normal, il y a toujours un équilibre de synthèse parfait entre les chaînes α et non α

Thalassémies

Définition

Définies par une **diminution de la synthèse** d'une des chaînes de la globine (rapport $2\alpha / 2\text{non } \alpha$ n'est plus égal à 1)

Désignées par la chaîne de globine déficiente
 β Thal=chaîne β déficiente; α Thal=chaîne α déficiente

Répartition: β Thalassémies répandues du bassin méditerranéen au sud-est asiatique; α Thalassémies plus particulièrement fréquentes dans le sud-est asiatique et en Afrique noire

Sptomes

- Absences de symptômes dans les formes mineures
- Tableau d'anémie chronique (pâleur, subictère, splénomégalie voire hépatomégalie et déformations osseuses) dans les formes majeures ou intermédiaires

Ex clé

Analyse de l'Hb avant toute transfusion (ou à distance (au moins 4 mois)) d'une transfusion

Au plan génétique, il y a 2 gènes β et 4 gènes α par érythroblaste

Formes cliniques de gravité croissante

Béta thalassémies (2 gènes β)

β thalassémie mineure
(hétérozygote le pls svT)

Thalassémie intermédiaire, dites « TNTD »
(bases moléculaires hétérogènes, mutation β + des 2 gènes β globine le plus souvent)

β thalassémie majeure dites « TDT »
(mutation sévère des 2 gènes β globine β^0)

Modulateur de la sévérité:
expression résiduelle d'HbF;
nombre des gènes α ; ...

β E Thalassémies

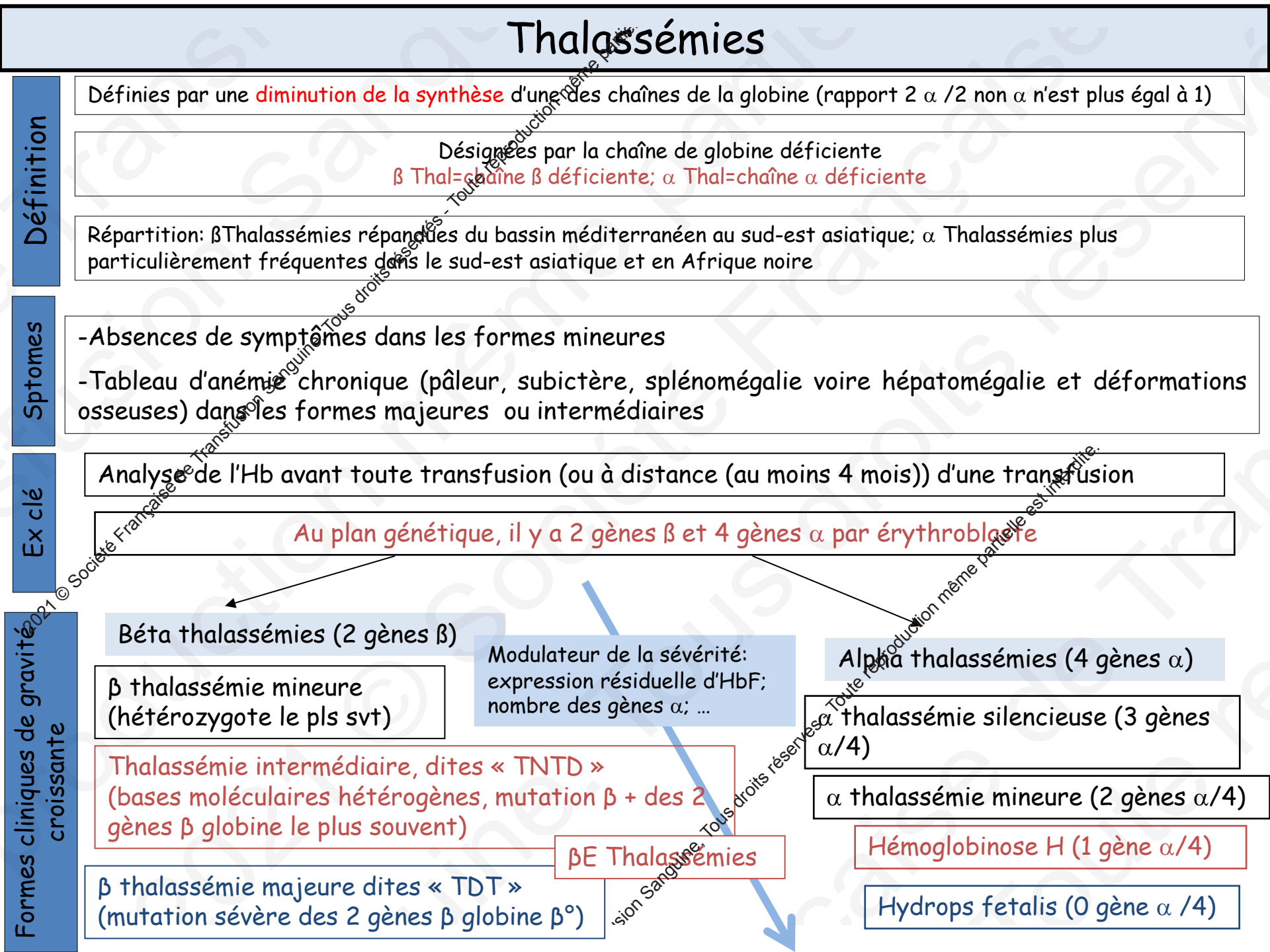
Alpha thalassémies (4 gènes α)

α thalassémie silencieuse (3 gènes $\alpha/4$)

α thalassémie mineure (2 gènes $\alpha/4$)

Hémoglobinose H (1 gène $\alpha/4$)

Hydrops fétalis (0 gène $\alpha/4$)



β Thalassémies majeures: TDT

Transfusions nécessaires à la survie des patients

Mécanisme de l'anémie:

-Avortement intramédullaire des érythroblastes (chaines α très toxiques) = dysérythropoïèse majeure, érythropoïèse inefficace) > hémolyse

Critères de GRAVITE et de PRECOCITE

Régime transfusionnel systématique institué avant l'âge de 4 ans

- Sévérité de l'anémie (Hb < 7-8 g/dl)
- Sévérité des déformations osseuses (expansion érythropoïétique)

Traitement:

-Conventionnel: transfusions régulières (3 à 5 semaines) + chélateurs de fer.

- L'objectif des transfusions est de CORRIGER l'anémie + de FREINER l'érythropoïèse pour favoriser la croissance et éviter les déformations
- Maintenir un taux d'Hb prétransfusionnel > 9-10.5g/dl,
- un taux d'HbF bas < 5%,
- la rate ne doit pas être perçue

-Transplantation de cellules souches hématopoïétiques si donneur génodentique (reco greffe phénoïdentique 10/10 possible)

10zaine nouveau-nés dépistés chaque année en France

Long-term survival of beta thalassemia major patients treated with hematopoietic stem cell transplantation compared with survival with conventional treatment

Giovanni Caocci^{1,2} 

Am J Hematol. 2017;92:1303-1310.

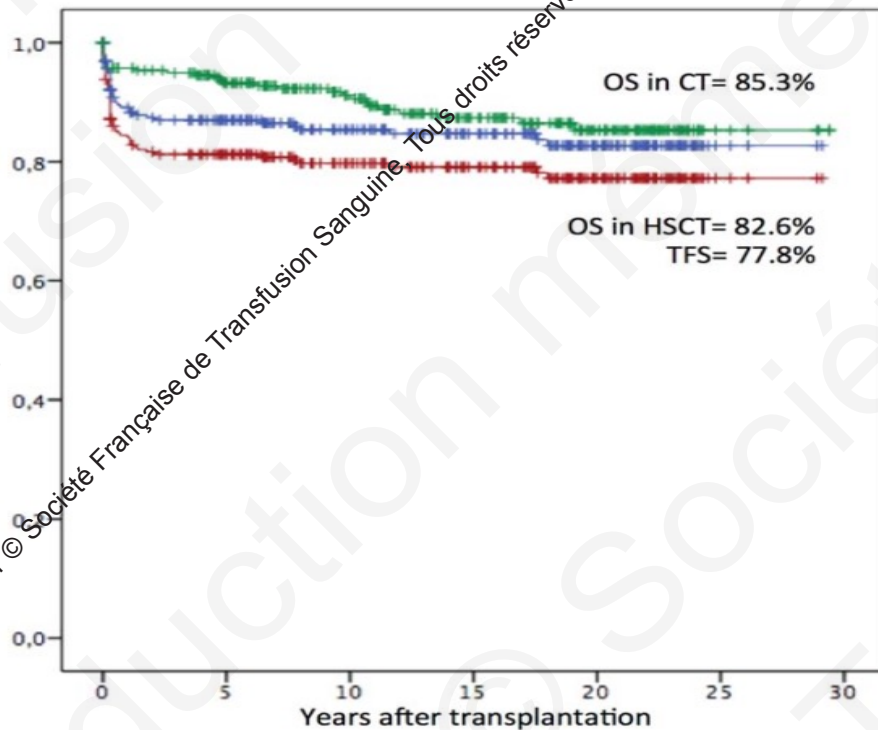


FIGURE 1 30-year Kaplan-Meier probabilities of overall survival (OS) after hematopoietic stem cell transplantation (OS after HSCT, blue curve) and thalassemia-free survival (TFS, red curve) in 258 transplanted patients and OS landmark analysis in 258 age-sex matched patients conventionally treated (CT, green curve). OS was

Traitement conventionnel

- Taux d'Hb moyen de 12 g/dl,
- Taux d'Hb prétransfusionnel >9-10.5g/dl,
- Taux d'Hb posttransfusionnel de 14-15 g/dl,
- 20ml/Kg de GR/ 2 à 5 semaines

Table 3 Suppression of erythroid activity by transfusion therapy [42]

Pretransfusion Hb level (g/dl)	Erythroid activity after transfusion
8-6-9	2-6 times normal
8-10	1-4 times normal
10-11	1-2 times normal

β INTERMÉDIAIRES: NON TRANSFUSO-DEPENDANTES

Tmineure
asymptomatique

Dépendance
transfusionnelle

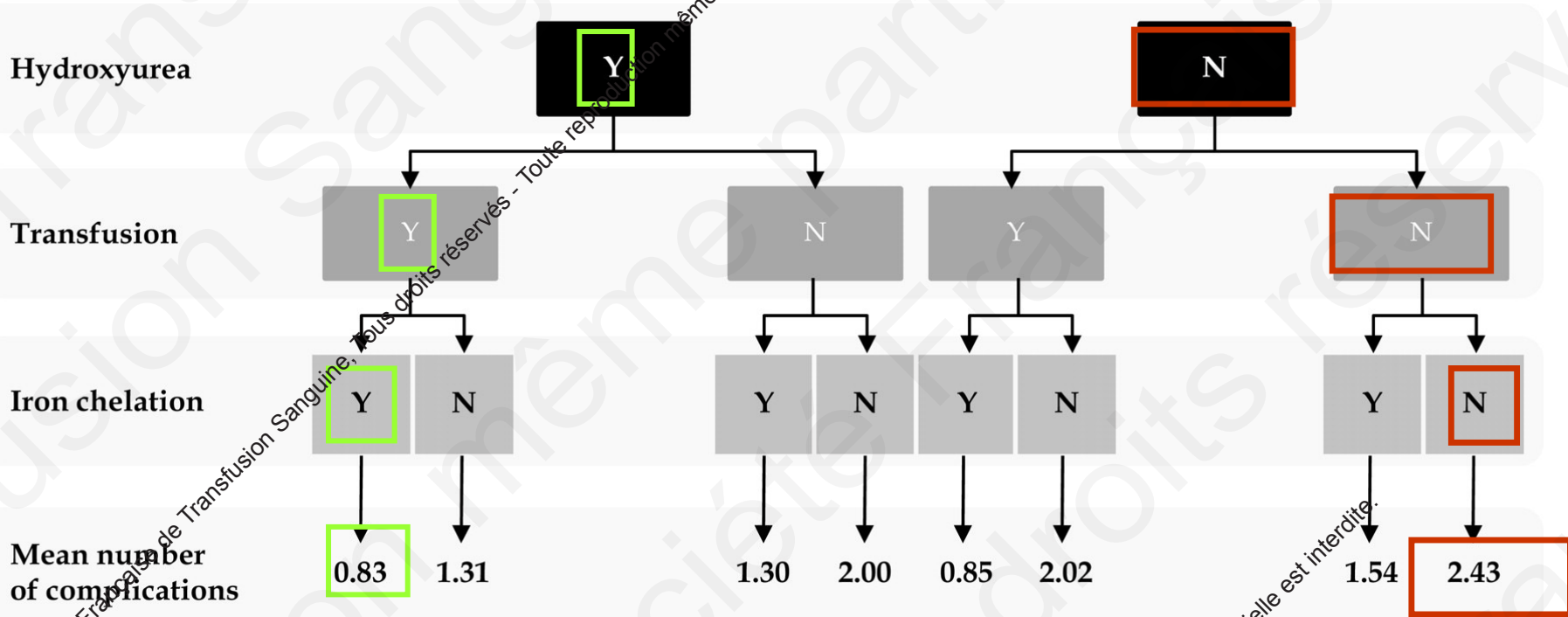
Les transfusions ne sont pas nécessaires à la survie des patients

Large spectre clinique

- Anémie apparaissant plus tardivement, moins sévère
- Besoins transfusionnels absents les 1eres années de vie, ou occasionnels lors des épisodes infectieux
- Avec l'âge, aggravation de l'anémie, apparition de splénomégalie, et survenue de complications "spécifiques" tumeurs hématopoiétiques extramédullaires; cardiaques (HTP); fractures et déformations osseuses, ulcères de jambe;
- Surcharge martiale même en l'absence de transfusion (IRM hépatique); hyperabsorption digestive du fer

The mean number of complications for different management schemes.

Taher A T et al. Blood 2010;115:1886-1892



Stratégies thérapeutiques actualisées

- **Splénectomie:** Indications restreintes actuellement aux hypersplénismes avérés : Risque accru de complications (infectieuses, thromboemboliques, cérébrales, ulcère de jambes, HTP)
- **Hydroxyurée:** Utilisation précoce, peut améliorer l'anémie et surtout associée à un risque moindre de complications (Hématopoïèse extramédullaire, ostéoporose, HPT)
- **Transfusions régulières** pendant la grossesse, ou à l'adolescence pour améliorer la croissance, voire prolongées si survenue de complications spécifiques

When to consider transfusion therapy for patients with non-transfusion-dependent thalassaemia

A. T. Taher,¹ A. Radwan¹ & V. Viprakasit²

¹American University of Beirut, Beirut, Lebanon

²Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Vox Sanguinis (2015) 108, 1–10

Table 2 Current indications for transfusion therapy in NTD subtypes

NTDT subtype	Indications for transfusion
β -TI [6, 22]	Hb < 5 g/dl Failure to thrive secondary to anaemia Emergence of bone deformities Tendency to thrombosis Presence of leg ulcers Development of pulmonary hypertension Poor growth and development Splenic enlargement Pregnancy Infection Cardiovascular disease

Dépistage précoce des complications
Reco PNDS actualisé
2020

Risque d'alloimmunisation et d'accident hémolytique post transfusionnel retardé est présent dans les thalassémies; et accru dans les formes TNDT, patients transfusés plus tardivement

Alpha-thalassémies symptomatiques

Hémoglobinoses H (1 gène $\alpha/4$) : TNTD de gravité le plus souvent modérée

- Mécanisme de l'anémie:

- Hémyolyse prédomine sur l'érythropoïèse inefficace

- Support Transfusionnel:

- Absent

- Occasionnel le plus souvent

**Transfusion
Seldom
Required**

**Occasional
requirements for
transfusion**

- Pregnancy
- Surgery
- Infection

Transfusion-Dependent Thalassemias

- Beta thalassemia major
- Hb E beta thalassemia (severe)
- Hb H Constant Spring disease
- Alpha thalassemia major

Non-Transfusion-Dependent Thalassemias

- Beta thalassemia intermedia
- Hb E beta thalassemia (mild/moderate)
- Alpha thalassemia intermedia (Hb H disease)

**Increasing
requirements for
transfusion**

- Poor growth and development
- Specific complications

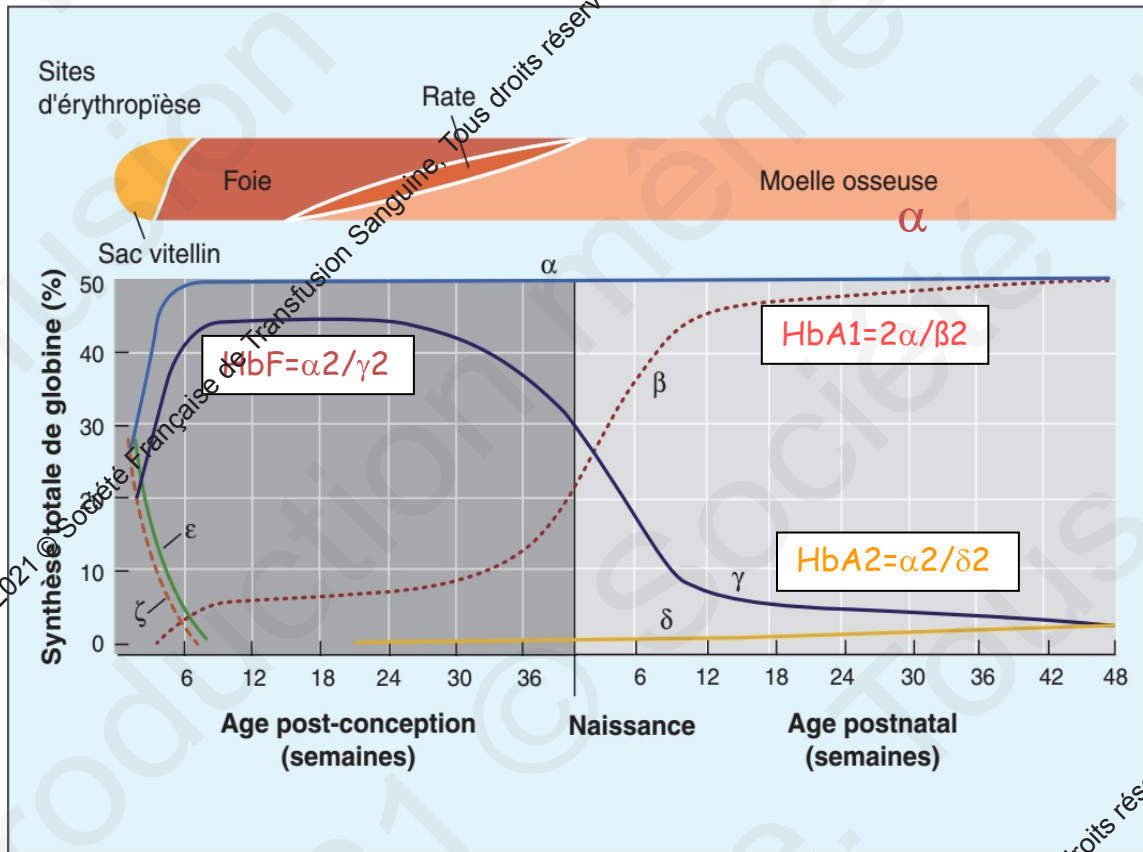
**Lifelong
Transfusion
Required**

Régime transfusionnel régulier indiqué notamment formes génétiques non délétionnelles (Constant Spring et autres)

Alpha-thalassémies symptomatiques

Hydrops fetalis (0 gène α /4)

Chaines α synthétisées dès le début de la vie fœtale



Absence totale de chaines α
« incompatible avec la vie » :

- mort in utero ou à la naissance
- tableau d'anasarque foetoplacentaire majeur

Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte.

An international registry of survivors with Hb Bart's hydrops fetalis syndrome

Duantida Songdej,^{1,2} Christian Babbs,¹ and Douglas R. Higgs,¹ in collaboration with the BHFS International Consortium

(*Blood*. 2017;129(10):1251-1259)

Survie rapportée chez une centaine de patients, certains atteignant l'âge adulte:

- Diagnostic anténatal précoce (couple à risque)
- Diagnostic précoce de l'anémie fœtale
- Prise en charge par transfusions/échanges anténatals

An international registry of survivors with Hb Bart's hydrops fetalis syndrome

Duantida Songdej,^{1,2} Christian Babbs,¹ and Douglas R. Higgs,¹ in collaboration with the BHFS International Consortium

GRANDE MORBIDITE: Parmi les survivants,

-seuls 28% naissent à terme,

-malformations congénitales = 64% des nouveau-nés : les anomalies urogénitales sont les plus fréquentes (48% des nouveau-nés), puis anomalies des membres

Table 6. Congenital abnormalities associated with BHFS survivors

Defects	BHFS survivors (%) (total n = 58)*
Any abnormality	37 (64)
Urogenital abnormalities	28 (48)
Limb abnormalities	9 (16)
ASD	6 (10)
Patent ductus arteriosus requiring ligation	1 (2)
Pulmonary valve stenosis	1 (2)
Microcephaly	1 (2)
Jejunal atresia	1 (2)
Hip dysplasia	1 (2)
Rib deformity	1 (2)

*Total number of cases with available data.

En l'absence de chaînes α , production de tétramères γ (Hb Bart's) puis β (Hb H),
-2 Hb à très forte affinité pour l'oxygène
-Hypoxie tissulaire majeure

BENEFICES DES TRANSFUSIONS ANTENATALES

Table 5. Benefits of intrauterine treatment on BHFS infants during the neonatal period

	No intrauterine treatment	Intrauterine treatment	P*
GA at birth, median (range), wk	32 (23-39)	36 (29-41)	<.001
Frequency of term birth, cases (%)	3 of 26 (12)	16 of 40 (40)	.014
Hydropic feature at birth, cases (%)	12 of 22 (55)	4 of 24 (17)	.007
Birth weight of ≥10th centile, cases (%)	17 of 21 (81)	29 of 32 (91)	NS
Apgar scores, median (range)			
At 1 min	3 (0-6)	8 (1-9)	.003
At 5 min	6 (1-8)	9 (5-10)	.003
Required mechanical and/or assisted ventilation, cases (%)	17 of 20 (85)	19 of 35 (54)	.02
Duration of mechanical and/or assisted ventilation required, median (range), d	19 (4-60)	3 (1-21)	.005

NS, not significant.

*P < .05 is significant.

Prise en charge par transfusions dès la période anténatale

- semble diminuer la prématurité (36 SA en médiane versus 32 SA)
- semble diminuer les naissances avec anasarque (17% versus 55%)
- semble permettre un meilleur état de santé à la naissance (ventilation mécanique 54% versus 85%).

-Ne semble pas modifier le risque d'anomalies congénitales

Prise en charge transfusionnelle post natale : TDT

Traitement:

- Conventionnel: transfusions régulières + chélateurs de fer.
- Transplantation de cellules souches hématopoïétiques précoce

Régime transfusionnel

Recommandations pour les β -thalassémies majeures (maintien d'un taux d'Hb pré-transfusionnel > 9 g/dl) **NON OPTIMALES** car expression résiduelle d'HbH non fonctionnelle :

- hypoxie tissulaire (élévation des taux d'érythropoïétine et du récepteur soluble de la transferrine)
- persistance d'une hémolyse chronique importante (splénomégalie progressivement croissante, taux élevés de bilirubine libre et de LDH, et réticulocytes) ;
- stimulation de l'érythropoïèse responsable d'hyper absorption digestive de fer aggravant la surcharge martiale post transfusionnelle.

Optimizing chronic transfusion therapy for survivors of hemoglobin Barts hydrops fetalis

Ali Amid,¹ Shiyi Chen,² William Brien,³ Melanie Kirby-Allen,^{1,*} and Isaac Odame^{1*}

BLOOD, 3 MARCH 2016 • VOLUME 127, NUMBER 9

Régime transfusionnel OPTIMAL = Programme d'hypertransfusion

- Echanges transfusionnels au moins initialement (saignées puis transfusions)
- visant à abaisser le taux d'HbH < 15%,
- et à maintenir un taux d'HbA (Hb fonctionnelle) prétransfusionnel > 10 g/dl

En pratique, taux d'Hb fonctionnelle est calculé selon la formule $Hb \text{ totale} \times (1 - HbH \text{ en } \%)$ (Amid 2016 et 2018, Lal 2020).

Table 2. Hematologic and biochemical changes with aggressive transfusion in four homozygous α^0 -thalassemia patients.

	Conventional transfusion Mean (SD)	Aggressive transfusion Mean (SD)	P
Pre-transfusion hemoglobin (g/L)	101 (7)	118 (6)	<0.001
Hemoglobin H (%)	41.9 (11.3)	19 (3)	<0.001
Calculated functional hemoglobin (g/L)	58 (12)	95 (6)	<0.001
Annual transfusion volume (cc/kg/year)	208 (14)	265 (21)	<0.001
Calculated transfusional iron loading rate (mg/kg/day) ¹	0.40 (0.02)	0.51 (0.04)	<0.001
Serum ferritin-to-LIC ratio (mg/L)	86.8 (33.2)	304.2 (121.5)	0.003
Serum erythropoietin (mU/mL)	362.6 (272.1)	47.6 (32.3)	<0.001
Soluble transferrin receptor (mg/L)	7.31 (0.91)	2.15 (0.58)	<0.001
Reticulocyte count ($\times 10^9/L$)	631 (82)	354 (36)	<0.001
Serum bilirubin (micromol/L)	57.3 (10.4)	22.0 (5.5)	<0.001

L'optimisation précoce du régime transfusionnel telle que recommandée plus récemment, pourrait laisser espérer une amélioration de l'état de santé de ces enfants à plus long terme.

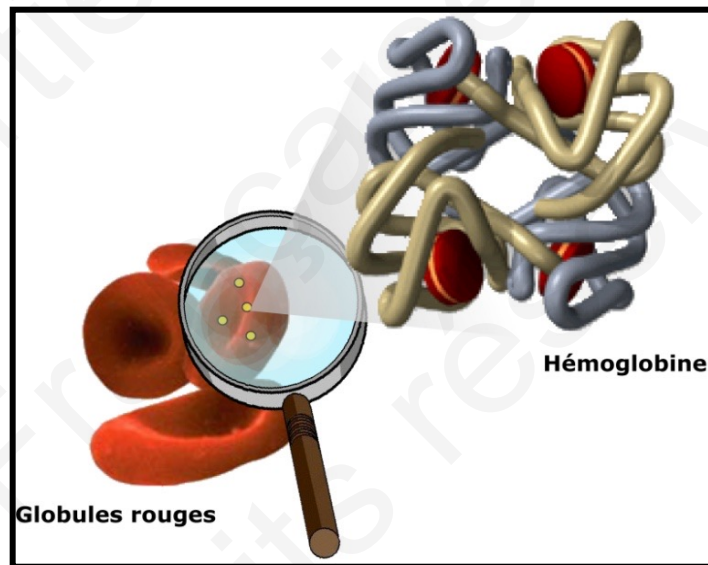
Morbidité IMPORTANTE :

- retards de croissance staturo-pondéraux (majeurs chez plus d'un tiers des enfants),
- déficits cognitifs et/ou moteurs (sévères pour plus de 20% des enfants),
- infarctus silencieux cérébraux (Songdej 2017).
- Conséquences de la surcharge en fer post-transfusionnelle, dont les troubles endocriniens.
- Le diagnostic prénatal avec interruption médicale de grossesse reste proposé aux couples à risque, du fait de la morbidité, et du fait des risques maternels (toxémie gravidique, et hémorragies post-partum sont fréquentes).



CENTRE DE REFERENCE
maladies rares

UNIVERSITÉ
PARIS-EST
CRÉTEIL
VAL DE MARNE



MERCI

Pr. Corinne Pondarré
Centre pédiatrique de référence de la drépanocytose
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC)
Université Paris Est-Créteil

Marseille, 25 novembre 2021, XXX congrès de la Société Française de Transfusion Sanguine