

# JOURNÉE MONDIALE DE LA THALASSÉMIE

3 & 4 mai 2019 | Marseille

---

Résumés des présentations



## Le mot des associations de patients



**Yolande Adjibi, présidente de la Fédération SOS GLOBI (FMDT SOS GLOBI)**

La **BÊTA-THALASSÉMIE** c'est notre autre bataille... C'est une maladie génétique du sang qui touche le même gène que la drépanocytose mais qui s'exprime autrement.

Beaucoup plus rare que la drépanocytose, la thalassémie n'en soulève pas moins les mêmes problématiques : ***l'isolement, la fatigue chronique, la confrontation au monde hospitalier, la chronicité, la reconnaissance du handicap, le poids psychologique, la difficile question des traitements à vie, le poids sur la vie personnelle, le poids sur la famille... L'espoir de la guérison... Le même traitement pour guérir...***

Du fait de sa rareté (moins de 800 patients en France), les personnes atteintes de bêta-thalassémie souffrent encore plus d'un manque de reconnaissance... Car peu de porte-paroles...

En collaboration avec l'Association Française de Lutte contre la Thalassémie (AFLT), l'association Héma 13 (membre de la FMDT SOS GLOBI), la filière de santé des Maladies Constitutionnelles rares du Globule Rouge et de l'Érythroïèse (MCGRE) ainsi que le centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythroïèse de Marseille, nous sommes heureux d'avoir réussi à briser le silence qui entoure cette maladie à l'occasion de la journée mondiale de la thalassémie !

Les journées des 3 et 4 mai ont été très riches en émotions et ont permis aux patients et à leurs familles de constater qu'ils n'étaient pas seuls et que la communauté scientifique se mobilisait pour faire rimer cette maladie au passé !

Je tenais à remercier l'ensemble de nos partenaires et notamment la Fédération Internationale de la Thalassémie (TIF) pour leur soutien ! Merci à mon équipe (les bénévoles de notre association de proximité à Marseille, Héma 13), aux médecins et aux partenaires privés qui m'ont suivie dans cette folle aventure organisée en seulement deux mois !

Notre récompense, c'est de vous voir au rendez-vous, de voir votre parole libérée et de partager tellement d'émotions avec vous !

Près de 80 participants... Des kilomètres pour certains... Les mots me manquent et j'en ai justement perdu ma voix...

Le bénévolat associatif constitue une activité chronophage et encore si peu et mal reconnue... Merci à vous de me montrer chaque jour que l'énergie déployée n'est pas vaine...

J'espère pouvoir continuer à vous démontrer encore longtemps que malgré le fait que nous soyons « *inégaux par le sang* », nous demeurons « *ensemble contre la maladie !* ».



## **Louisa Maulu Tronci, présidente de l'Association Française de Lutte contre les Thalassémies (AFLT)**

Les journées mondiales de la thalassémie, organisées les 3 et 4 mai à Marseille en collaboration avec l'association Héma 13, le centre de référence de Marseille, la filière de santé maladies rares MCGRE ainsi que la TIF, ont été l'occasion de retrouver beaucoup d'amis et d'en rencontrer d'autres. Cet événement a également permis de réunir de nombreux participants tels que les professionnels de santé, les malades ainsi que les associations de malades.

Ces journées ont été très riches en informations et en émotions.

Lors de ces échanges, nous nous sommes notamment aperçus que tous les malades n'avaient pas la même prise en charge.

Il serait vraiment très important d'avoir un protocole unique de soins.

Une des thématiques phares durant ces deux journées concernait les traitements à venir pour les patients atteints de thalassémie.

Il est vrai que la médecine a fait d'énormes progrès en ce qui concerne notre traitement.

Cependant, notre maladie reste très invalidante et malheureusement, nous déplorons encore des décès. La fatigue ainsi que les douleurs quotidiennes sont très difficiles à gérer et le moral est souvent impacté. Il est également compliqué de gérer une activité professionnelle avec cette pathologie car nous vivons dans un monde qui laisse très peu de place au handicap.

Néanmoins, nous mettons tous nos espoirs dans la thérapie génique pour une guérison totale.

Comme le disait si bien notre présidente fondatrice, Lucie Pireddu « *l'espoir fait vivre mais il faut guérir* ».

Donc œuvrons TOUS ENSEMBLE (associations, laboratoires, professionnels de santé et malades) afin que nos souhaits se RÉALISENT.



### **Professeur Frédéric Galactéros, animateur de la filière de santé des maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse (MCGRE)**

Quelle réjouissante journée ! En France environ 800 personnes sont atteintes de diverses formes de bêta-thalassémie. Environ 20 patients naissent avec cette maladie chaque année en France. Cette situation a été marquée au cours des 40 dernières années par, hormis pour la Corse, les différents flux migratoires : italiens ; asiatiques ; nord-africains ; portugais ; libanais. Actuellement ce sont les moyen-orientaux ; à Mayotte les comoriens et aux Antilles-Guyane les originaires de pays « hispaniques ». Longtemps la question de la drépanocytose a un peu occulté celle des thalassémies et en particulier les fréquentes formes sub-sahariennes de la maladie. Il y a peu encore certains malades étaient transfusés depuis la petite enfance sans que le diagnostic précis ait été établi.

Les progrès en cours dans le traitement de la transfuso-dépendance de ces patients sont considérables : les approches classiques en dehors de la splénectomie, comme l'hydroxyurée combinée à l'EPO, ont montré que cet espoir thérapeutique n'était pas chimérique. Et certains patients lourdement transfusés ont ainsi pu être complètement sevrés des transfusions depuis de nombreuses années. Mais de nombreux autres n'en tiraient aucun bénéfice significatif. Arrive le Luspatercept qui par une voie cellulaire nouvelle améliore incontestablement la production des globules des patients et donc tend à réduire le besoin transfusionnel. Ce médicament est en examen accéléré par l'agence USA du médicament (FDA) pour une éventuelle mise sur le marché. Enfin depuis maintenant plus de 30 ans la greffe de moelle est réalisée dans cette indication. Pour que la chance de succès soit maximale il est préférable que le donneur de moelle soit un membre de la fratrie parfaitement compatible. Les autres approches de greffe sont beaucoup plus risquées et maintenant que la thérapie génique devient une réalité il vaut mieux convenir avec les patients et famille d'une stratégie de traitement efficace de la surcharge en fer que la répétition des transfusions provoque et dont la toxicité au niveau de différents organes rend la greffe ou la thérapie génique trop risquée.

La filière de santé maladies rares MCGRE a pour objectif dans le cas précis, de permettre d'offrir à tous les patients thalassémiques une égalité dans l'accès à l'ensemble des soins.

Merci aux organisateurs et organisatrices de cette journée qui va faire date en France pour tous les thalassémiques.



**Docteur Isabelle Thuret, coordonnatrice du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse, site de Marseille**

Un grand merci à la Fédération SOS GLOBI et à sa présidente, à l'AFLT et à Héma 13, la filière MCGRE, la TIF, à tous les participants, patients, familles, aidants, à tous les soignants intervenants et aux sponsors. Tous ont répondu présents et ont rendu possible la réussite de cette belle manifestation où nous nous sommes retrouvés pour parler de la thalassémie, de son retentissement clinique et psychologique et de ses traitements. Rompre l'isolement, échanger, partager autour de cette maladie très rare en France : il faudra renouveler, fêter à nouveau cette journée mondiale de la thalassémie avec tous les patients de France !! Puisse cette manifestation être l'occasion de nombreuses adhésions aux associations : elles ont été à l'initiative de ces journées et sont un formidable moteur pour se rassembler. J'ai été très heureuse du déroulement de la journée mondiale à Marseille, de la participation active de son centre de référence et bien sûr de l'occasion donnée de saluer le travail et le dévouement de notre infirmière coordinatrice Marie-Christine qui part à la retraite après toutes ces années si utiles passées auprès des patients.

Le centre de référence de Marseille a, parmi les maladies constitutionnelles du globule rouge, concentré ses efforts sur la thalassémie depuis 10 ans. Il s'est attaché à développer le registre national des patients, à produire des recommandations sur la prise en charge et des documents d'information sur la maladie, à mettre en place un programme d'éducation thérapeutique spécifique et à analyser les résultats des traitements existants en particulier ceux de la greffe. Si depuis 2 ans le centre de Marseille est plus officiellement dédié à l'ensemble des maladies constitutionnelles du globule rouge, il poursuit son engagement et sa participation aux essais cliniques en particulier sur les nouvelles thérapeutiques dans la thalassémie dont la thérapie génique. Il reste mobilisé de tout cœur aux côtés des patients et de leur famille pour mieux vivre avec cette maladie chronique et poursuivre l'amélioration de ses traitements.

# Table des matières

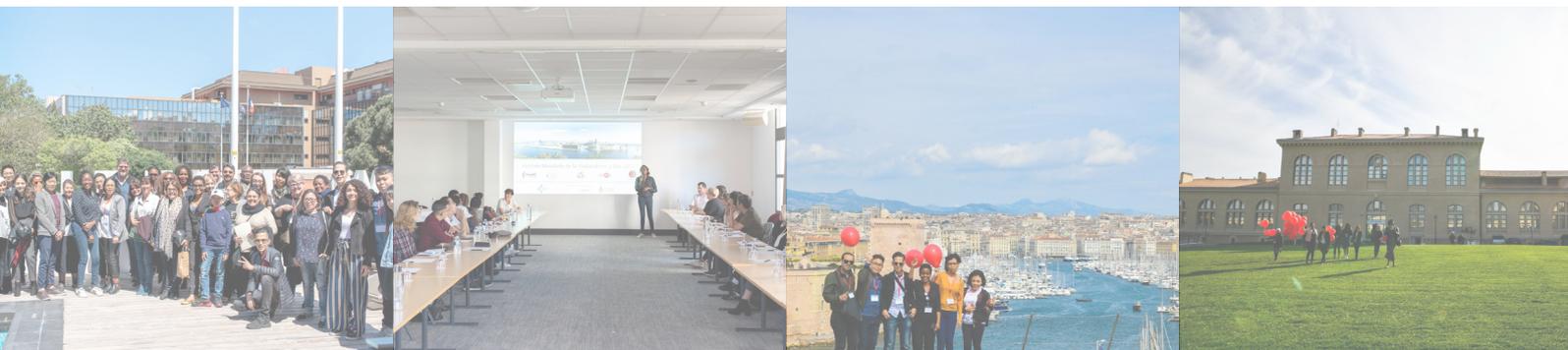
Introduction .....	7
Le comité d'organisation.....	7
La Fédération des associations de malades drépanocytaires et thalassémiques SOS GLOBI.....	8
L'association française de lutte contre la thalassémie.....	8
Héma 13/SOS GLOBI PACA.....	8
Le centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse, site de Marseille.....	9
La filière de santé des maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse.....	9
Épidémiologie de la bêta-thalassémie et résultats du registre national.....	10
Vieillir avec la bêta-thalassémie.....	12
Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) thalassémique élargie aux pathologies constitutionnelles du globule rouge.....	14
Les nouveaux traitements de la thalassémie.....	17
L'ostéoporose dans la bêta-thalassémie.....	20
La filière de santé des maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse.....	23
La fédération internationale de la thalassémie (TIF) : une communauté de patients pour les patients.....	25
Prise en charge de la thalassémie, l'expérience chypriote.....	26
Ateliers rencontre et échanges entre patients.....	28
Remerciements.....	31

# Introduction

Les 3 et 4 mai 2019 s'est tenue la première conférence sur la thalassémie, organisée en France à l'occasion de la journée mondiale de la thalassémie (8 mai). A l'initiative des associations de patients et des spécialistes de la maladie, ces journées avaient pour objectif de rassembler un public de différents horizons (patients et leurs familles, représentants associatifs, médecins, chercheurs, professionnels de santé, partenaires privés). Ces deux journées inédites ont permis de faire le point sur la bêta-thalassémie, sa prise en charge actuelle, le vécu et les attentes des patients mais également les espoirs apportés par les avancées de la recherche.

Ainsi, nous souhaitons partager avec vous le résumé des présentations réalisées les 3 et 4 mai 2019 afin d'archiver précieusement et de diffuser au plus grand nombre et surtout à l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge de la bêta-thalassémie la richesse du savoir collecté lors de ces deux journées.

Nous vous souhaitons une bonne lecture !



## La Fédération des associations de malades drépanocytaires et thalassémiques SOS GLOBI

Créée en 2006, la Fédération SOS GLOBI (FMDT SOS Globi) regroupe 16 associations de proximité qui apportent soutien aux personnes touchées par la drépanocytose et la thalassémie, et à leurs familles. Notre vision est de permettre aux malades drépanocytaires et thalassémiques de mener une vie normale malgré le fardeau important que représentent ces deux maladies génétiques.

### Les missions des associations SOS GLOBI :

- soutenir les patients et leurs familles,
- améliorer la prise en charge médicale et sociale (qualité de vie des patients),
- informer et sensibiliser sur la drépanocytose et la thalassémie et mener des actions de prévention,
- soutenir le progrès médical et la recherche scientifique.

### Les missions de la Fédération SOS GLOBI

**Une organisation nationale, regroupant 16 associations de proximité afin de porter la voix des malades :**

- soutenir les malades et leurs familles en favorisant la création d'associations de proximité,
- animer le réseau des associations fédérées,
- assurer la représentativité des malades au sein du système de santé,
- plaider et défense des intérêts des malades,
- soutenir la recherche.

### En savoir plus et nous contacter :

→ <http://sosglobi.fr>

→ Email : [contact@sosglobi.fr](mailto:contact@sosglobi.fr)

## L'association française de lutte contre la thalassémie

Créée en 1990 et basée à Ajaccio, l'Association Française de Lutte contre la Thalassémie (AFLT) apporte son soutien aux personnes touchées par une thalassémie. Elle a pour mission d'informer et de sensibiliser sur la pathologie et a établi un partenariat de longue date avec l'association Héma 13 autour de la journée mondiale de la drépanocytose et de la thalassémie.

## Héma 13/SOS GLOBI PACA

Créée en 2008 à l'initiative d'un groupe de malades, l'association Héma 13 (SOS GLOBI PACA) est une association membre de la Fédération SOS GLOBI. Héma 13 soutient les malades drépanocytaires et thalassémiques ainsi que leurs familles.

### Actions/activités principales :

- journées d'information et de sensibilisation (journée mondiale de la drépanocytose et de la thalassémie en lien avec le CRMR, journées thématiques),
- permanences bénévoles,
- partenariat avec l'Établissement Français du Sang (EFS),

- soutien aux patients et familles (écoute patients, journées culturelles),
- accompagnement aux démarches sociales et administratives.

**En savoir plus et nous contacter :**

→ <http://www.hema13.fr>

→ Email : [association.hema13@gmail.com](mailto:association.hema13@gmail.com)

## **Le centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse, site de Marseille**

**En savoir plus et nous contacter :**

→ <http://fr.ap-hm.fr/centre-referance-maladies-rares/syndromes-drepanocytaires-majeurs-thalasse-mies-et-autres-pathologies>

## **La filière de santé des maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse**

**En savoir plus et nous contacter :**

→ <http://filiere-mcgre.fr/>

→ Email: [contact@filiere-mcgre.fr](mailto:contact@filiere-mcgre.fr)

# Épidémiologie de la bêta-thalassémie et résultats du registre national



Professeur Catherine Badens

Le Professeur Catherine Badens dirige le laboratoire de biochimie de l'hôpital de la Conception et enseigne à la faculté de pharmacie de Marseille, Aix Marseille Université. Elle est responsable du registre national des thalassémies depuis sa création en 2005.

Créé en 2005, le registre national des patients atteints de bêta-thalassémie est coordonné par le centre de référence de Marseille. Il recense les patients vivant en France avec un diagnostic de bêta-thalassémie (bêta-thalassémies majeures et intermédiaires) mais également les patients thalassémiques ayant reçu une greffe de cellules souches.

Ce registre a pour objectif de **collecter des données chiffrées** afin de comprendre l'impact de la bêta-thalassémie en France (épidémiologie), **de connaître les modalités de prise en charge médicale des patients et de fournir un outil utile à la recherche**. Le registre est constitué de données cliniques, biologiques, d'imagerie, mais également de données sur les traitements et d'ordre social. 92 centres, répartis dans 63 villes contribuent à ce registre national.

## Données démographiques

Depuis sa création, le registre national des patients atteints de bêta-thalassémie a inclus 702 patients. Il recense 365 patients atteints de bêta-thalassémie majeure ou intermédiaire, transfusion dépendants.

En 2019, 31% des patients atteints de bêta-thalassémie et ayant plus de 18 ans ont au moins un enfant.

## Mortalité

De 2005 à 2017, le registre a recensé 34 décès de patients atteints de bêta-thalassémie, soit 0,8 décès pour 1000 personnes/année. La principale cause de mortalité est la défaillance cardiaque, suivie de complications infectieuses, de complications liées à la transplantation et enfin de complications liées à la défaillance hépatique.

## Transfusion et chélation

Entre 2009 et 2017, le registre national des patients atteints de bêta-thalassémie a identifié 272 patients dépendants des transfusions âgés de 1 à 55 ans (âge médian 21 ans).

La majorité de ces patients présentent le génotype beta0/beta0(62,4%).

58% des patients dépendants des transfusions sont splénectomisés.

95% des patients TD ont un traitement chélateur.

La réalisation d'IRM hépatique et cardiaque pour évaluer la surcharge en fer est pratiquée chez respectivement 79% et 61% des patients.

Le chélateur le plus utilisé en monothérapie est le déférasirox suivi de la défériprone.

Le suivi de la surcharge en fer, évaluée par le taux de ferritine sérique, l'IRM hépatique et l'IRM cardiaque, montre une augmentation de la proportion de patients dans le groupe de bas risque au cours de la période observée.

## Comorbidités

Les premières complications apparaissent après 12 ans et sont peu fréquentes avant 18 ans. Après 18 ans, on peut observer, par ordre de fréquence, les troubles du rythme cardiaque, l'insuffisance cardiaque, le diabète de type I et le diabète de type II.

## Conclusion

Le registre national des thalassémies est un outil intéressant permettant la description de la population de patients thalassémiques en France et leur prise en charge.



**Docteur Dora Bachir**

Le Docteur Dora Bachir a été médecin au centre de référence de l'hôpital Henri Mondor de 1986 à 2013. Depuis 2013, elle se consacre à l'éducation thérapeutique du patient au sein de l'association EVAD (Et Vivre Adulte avec la Drépanocytose), qu'elle préside. Le Docteur Dora Bachir est également médecin référent auprès de la TIF pour l'Algérie.

## Introduction

Les progrès constants de la prise en charge des patients atteints de bêta-thalassémie observés au cours des 30 dernières années ont permis aux patients d'atteindre l'âge adulte avec une espérance de vie dépassant actuellement 50 ans. Celle-ci est conditionnée par les atteintes d'organes dues à la surcharge en fer suite aux transfusions. Dans ce contexte, il nous paraissait intéressant d'interviewer quelques patients atteints de thalassémie majeure âgés de plus de 40 ans afin d'avoir une idée précise de leur quotidien.

Cinq patients ont accepté un entretien d'une heure environ :

- une femme de 60 ans et trois hommes de 44, 46 et 54 ans suivis à l'hôpital Henri Mondor,
- une femme de 56 ans suivie à l'hôpital Necker-Enfants malades.

Pour ces cinq patients, les transfusions ont débuté dans la petite enfance, avant l'âge de 5 ans pour 4 d'entre eux. Tous reçoivent actuellement plus de 10 transfusions par an.

Tous ont également été splénectomisés (ablation de la rate) et ont connu le traitement par Desféral® avec « *la pompe qui sonne la nuit* » observance à ce traitement douloureux par perfusions sur 8 à 10 heures, compliquée à l'adolescence :

- « *je dupais mes parents* », « *la chélation était bâclée* » entraînant des complications (diabète nécessitant un traitement par insuline, survenu à 30 ans et irréversible pour un patient, plus difficile à gérer que la thalassémie ou encore atteinte cardiaque heureusement réversible pour un autre patient),
- impossibilité d'accéder à la maternité pour une patiente « *j'ai le sentiment d'avoir été cobaye, avec des traitements potentiellement dangereux finalement, j'ai renoncé à avoir un enfant* ».

La patiente de 60 ans a eu 2 enfants et a une petite fille de 2 ans. Un seul patient homme sur les 3 interviewés a accédé à la paternité avec un fils âgé de 20 ans.

Trois patients ont été infectés par le virus de l'hépatite C et une patiente a subi une greffe hépatique pour cirrhose liée à cette hépatite C il y a 10 ans.

La surcharge en fer est parfaitement contrôlée en particulier sur le plan cardiaque T2\* cardiaque normal à l'IRM chez tous ces patients 3/5 avec Exjade® 2/5 avec le Ferriprox®. Il a été nécessaire de reprendre du Desféral® pour une patiente.

Le suivi est multidisciplinaire, complexe, avec une coordination nécessaire entre les spécialistes (c'est souvent le patient qui aide à transmettre les informations médicales). Beaucoup de médicaments sont également à prendre chaque jour.

## Comment vivent ces patients au quotidien ?

Le symptôme qui les gêne le plus est la **fatigue** maximale la semaine précédant la transfusion. Celle-ci est très gênante car elle survient de manière inattendue, obligeant à limiter les activités et mal comprise, en particulier au travail.

La **douleur** est le deuxième symptôme dont se plaignent les patients. Ces douleurs dans les os et articulations peuvent être liées à l'ostéoporose, à des arthroses précoces ou au développement de masses d'hématopoïèse extra-médullaire (moelle osseuse ectopique) pouvant comprimer des nerfs ou des organes. Elles concernent 4 des 5 patients interrogés qui souffrent parfois depuis plus de 20 ans :

- une patiente a eu une fracture du col du fémur (avec nécessité de prothèse),
- une autre patiente souffre de tassements vertébraux multiples,
- un patient se plaint de douleurs des chevilles très invalidantes.

Pour tous, la station debout est pénible. Afin de gérer ces douleurs, les patients ont recours à des antalgiques mais le plus souvent cherchent des alternatives non médicamenteuses (activité physique adaptée, kinésithérapie, relaxation...) financées par leurs propres moyens et non prises en compte dans le 100%. Un patient a eu des phlébites à répétition avec embolie pulmonaire secondaire nécessitant un traitement anticoagulant à vie (complication connue liée à l'ablation de la rate). Les patients soulignent la lourdeur du suivi avec nécessité de tenir un agenda serré pour respecter les rendez-vous multiples à l'hôpital (transfusions, examens divers, consultations de spécialistes...). De plus, tous les patients interrogés travaillent. La patiente de 60 ans était secrétaire dans l'entreprise de son mari décédé il y a 3 mois.

## Conclusion

Cette analyse préliminaire du quotidien des patients mérite d'être poursuivie. Ils nous donnent des « leçons de vie » réussies malgré les contraintes de la maladie et des traitements. Ils ont également une capacité admirable à structurer leur agenda lourd, à relativiser, à aller à l'essentiel. Leur exemple démontre que le contrôle de la surcharge en fer est possible sur le long terme. Leurs leviers de motivation sont essentiellement familiaux et/ou professionnels. Ces patients sont non éligibles aux nouveaux traitements mais ils sont heureux de témoigner comme « passeurs d'expériences » avec ces messages pour les plus jeunes patients :

- « *Ménage toi car personne ne te ménagera...* ».
- « *Prends soin de toi* ».
- « *Relativise, va à l'essentiel, il y a toujours des solutions* ».
- « *Avec les chélateurs oraux, aucune excuse à ne pas les prendre* ».
- « *Ce n'est pas la fin du monde* ».
- « *La thalassémie, on n'en meurt pas...* ».
- « *Fais alliance avec les docteurs, sois réactif* ».

# Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) thalassémique élargie aux pathologies constitutionnelles du globule rouge



**Marie-Christine Médard**

Marie-Christine Médard, coordinatrice du programme d'éducation thérapeutique du patient, puéricultrice au sein du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythroïtose à l'hôpital de la Timone (Marseille).

La thalassémie majeure est une anémie constitutionnelle sévère et chronique qui survient dès la petite enfance. Très rare en France (cf présentation du registre national du Pr. Badens), elle nécessite une prise en charge thérapeutique précoce associant un régime transfusionnel régulier et un traitement chélateur du fer au long cours. Au cours des 40 dernières années, il y a eu une nette amélioration de l'espérance de vie des patients : de 15 ans à plus de 50-60 ans grâce aux traitements (Exjade per os) et à la surveillance (IRM hépatique et cardiaque). Pourtant, l'enjeu principal de la prise en charge des patients thalassémiques demeure l'observance du traitement chélateur et le suivi de la surcharge en fer. Ainsi, l'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) présente-t-elle un intérêt majeur pour le patient.

L'ETP est une méthode d'apprentissage « *visant à aider les patients à acquérir ou maintenir des compétences afin de gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique* » (définition de l'OMS). Elle fait partie intégrante de la prise en charge du patient.

## Objectifs principaux de l'ETP

Le but de l'ETP est :

- de rendre le patient plus autonome par l'appropriation de savoirs et de compétences. Ainsi, il devient l'acteur du changement de son comportement vis-à-vis de sa pathologie,
- d'améliorer la qualité de vie du patient et de son entourage.

Les attentes des soignants s'avèrent également différentes de celles des patients. Ainsi, la démarche ETP permet également aux soignants de pouvoir s'adapter aux patients.

## Objectifs particuliers des ateliers

Les objectifs des ateliers sont multiples :

- aider à mieux comprendre la maladie, les traitements, le suivi, les examens de surveillance, les complications possibles, la génétique ainsi que les avancées thérapeutiques,
- renforcer l'estime de soi,
- améliorer l'adhérence aux traitements,

- faire les démarches administratives,
- conseiller les patients dans le choix de l'orientation professionnelle,
- impliquer les proches pour un meilleur accompagnement,
- rompre l'isolement et la solitude,
- préparer la transition enfants/adultes.

## Description du 1<sup>er</sup> programme d'ETP thalassémie

Ce programme a eu lieu de janvier 2012 à décembre 2015 et concernait des patients âgés de plus de 15 ans. Il était notamment focalisé sur l'accompagnement d'une transition service enfant/adulte très tardive. Cette population était prioritaire car les traitements et la surveillance se complexifient avec l'âge.

### Déroulé de la séance

Lors de la première séance du programme, nous avons identifié les craintes et attentes des patients au travers d'un questionnaire : « *que représente pour vous le fait d'être suivi dans un service d'adultes ?* », « *que serait pour vous le passage idéal ?* », « *quelles sont vos craintes et attentes ?* ».

Cette séance s'est également appuyée sur une équipe pluridisciplinaire à savoir des binômes de soignants enfant/adulte. Elle a permis aux patients une rencontre avec l'ensemble de l'équipe du service adulte en incluant la visite de l'hôpital de jour du secteur adulte et la rencontre avec des adultes ayant déjà vécu la transition.

Les principales craintes exprimées par les patients étaient « la peur de l'inconnu », « la perte des repères » et « le sentiment d'abandon » par une équipe qui les a pris en charge très tôt dans l'enfance.

Les patients ont également exprimé leurs attentes : devenir davantage acteur de sa santé, développer un processus de changement et d'adaptation au quotidien, parler plus facilement de sexualité, de contraception, d'insertion professionnelle.

De janvier 2012 à décembre 2015, 20 patients âgés de 20 à 55 ans ont été pris en charge dans le service de médecine interne adulte.

### Rôle de l'ETP dans cette transition plus ou moins imposée

20 patients ont exprimé leur ressenti par le biais d'une évaluation en juillet 2015, dont les résultats sont résumés ci-dessous :

- 81% des patients disent être satisfaits de la transition vers le service adulte,
- 85% d'entre eux ont acquis une meilleure connaissance de la maladie,
- 60% affirment mieux comprendre leurs résultats d'analyses et d'examen,
- 55% d'entre eux indiquent avoir une meilleure adhérence aux médicaments,
- 35% révèlent avoir une meilleure adhérence au suivi ainsi qu'un meilleur vécu social,
- 45% indiquent qu'il n'y a pas eu de détérioration dans les relations avec le changement d'équipe soignante.

Une seconde évaluation, mise en place en décembre 2015, a également été remplie par 25 patients ayant achevé le programme :

- 13 suivis psychologiques et/ou sociaux ont ainsi été initiés,
- aucun patient n'est sorti du programme,
- 17 patients ont demandé un programme de suivi/renforcement ETP,
- 11 patients thalassémiques adultes ont poursuivi le programme d'ETP de 2015 à 2018.

## Description du 2<sup>ème</sup> programme d'ETP thalassémie

Mis en place en janvier 2016, ce programme a été élargi aux enfants à partir de 6 ans, à la fratrie, aux parents ainsi qu'aux autres maladies hématologiques rares transfusées suivies en pédiatrie (déficit en pyruvate kinase, drépanocytose). Les ressources humaines autour de ce 2<sup>ème</sup> programme se sont étoffées et ont impliqué une coordinatrice puéricultrice Diplômée d'État, quatre médecins, une ingénieure en recherche clinique, trois infirmières Diplômées d'État, deux psychologues, une auxiliaire équipe douleur, une assistante sociale, une pharmacienne, une diététicienne, une kinésithérapeute, une éducatrice de jeunes enfants et une association de patients Héma 13 (1 patient expert).

23 séances ont été construites et réalisées pour les adultes, les enfants de 6 à 12 ans, les adolescents de 13 à 16 ans ainsi que les parents et la fratrie. Ce format a été choisi afin de répondre à de nouvelles demandes de la part des patients. De plus, le mixage des pathologies a été rendu possible compte tenu des points communs entre les pathologies : chronicité, complexité du suivi, vie familiale perturbée, isolement psycho-social, peur d'en parler, crainte pour l'avenir. Les séances ont également été élargies au cercle familial afin d'augmenter le nombre de participants.

### **Exemples de séances collectives proposées :**

- **les voyages et la préparation au retour :**

11 enfants et 7 parents ont bénéficié de cette séance lors de laquelle sont intervenues 2 puéricultrices et un pédiatre.

- **encore des examens médicaux à passer ! À quoi ça sert ? Pourquoi aussi souvent ? Comment s'en souvenir ? :**

6 enfants et 5 parents ont bénéficié de cette séance avec l'implication de 2 puéricultrices et d'une éducatrice de jeunes enfants.

### **Résultats ETP 2018**

68 patients ont été inclus dans le programme :

- 22 patients thalassémiques (dont 10 adultes),
- 19 enfants drépanocytaires,
- 20 parents de patients,
- 7 frères et sœurs.

15 séances collectives ont également été mises en place dont 2 pour les adultes en décembre 2018 et 13 pour les enfants, les parents ainsi que la fratrie. 38 séances individuelles ont également été initiées dans le cadre du programme.

**Toutes les données sont enregistrées dans la base de données BEDUTHEP développée à l'AP-HM pour l'ensemble des programmes d'ETP.**

### **Conclusion**

L'ETP est une activité chronophage pour laquelle la coordination est indispensable mais également très enrichissante. Elle permet une nouvelle approche des patients avec un véritable travail d'équipe pluridisciplinaire, ouvert sur l'extérieur.

Elle bouleverse également la relation « soignant/patient » en modifiant le regard de chacun sur la maladie chronique et en reconsidérant le patient dans sa dimension humaine. C'est un partage patient/intervenant où chacun apprend de l'autre.

L'ETP étant devenue incontournable, il est désormais primordial de rencontrer et d'échanger avec d'autres équipes afin de trouver de nouvelles méthodes.

### **Perspectives du programme**

La prochaine étape serait d'élaborer un programme abordant l'annonce du diagnostic, la transmission et la prise en charge familiale pour les nouveaux patients dépistés à la naissance.



**Docteur Isabelle Thuret**

Pédiatre, coordinatrice du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse à l'hôpital de la Timone (Marseille).

L'hémoglobine (Hb) est constituée de quatre chaînes protéiques, 2 chaînes alpha-globine et 2 chaînes bêta-globine. Les bêta-thalassémies résultent d'un défaut de production des chaînes bêta-globine.

Les formes majeures de la maladie également appelées formes dépendantes des transfusions entraînent une anémie sévère et précoce. Elles nécessitent des transfusions régulières et un traitement chélateur du fer. En règle, une mutation thalassémique est présente sur chacun des 2 gènes bêta-globine existants.

Plus de 200 mutations sont connues. Les mutations de type bêta<sup>0</sup> abolissent totalement la production de chaînes bêta et les mutations bêta<sup>+</sup> la réduisent (petite production d'hémoglobine A normale résiduelle).

## Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La **greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogénique** est en pratique courante le seul traitement curatif des thalassémies majeures. Elle est proposée aux enfants disposant dans leur famille d'un donneur HLA-identique (en règle dans leur fratrie). La greffe est précédée d'une préparation à base d'une chimiothérapie lourde par busulfan. Les CSH issues du donneur une fois installées chez le receveur vont produire toutes les cellules du sang (globules blancs, plaquettes et globules rouges (GR)). La mortalité liée à la greffe est faible. Les facteurs de succès de la greffe sont le jeune âge, une maladie peu avancée et les greffes effectuées à partir d'un donneur HLA-identique intrafamilial. Les risques principaux de la greffe sont les complications immunologiques (maladie du greffon contre l'hôte ou GvH) et les complications de la chimiothérapie, en particulier le risque d'infertilité. La qualité de vie des patients greffés est supérieure à celle des patients traités par transfusions et chélation. En Europe, près de 3000 allogreffes ont été réalisées entre 2000 et 2017. L'âge médian à la greffe est de 7 ans. Les résultats à court terme des greffes réalisées à partir de donneurs de frères (appelées greffes phéno-identiques) sont proches de ceux des greffes intrafamiliales mais la fréquence des complications immunologiques chroniques y est plus élevée avec un impact négatif de la GvH sur la qualité de vie. En France, l'expérience de greffe (170 greffes) est essentiellement pédiatrique et à partir de donneurs HLA-identiques intrafamiliaux. Les résultats récents (depuis 2000) montrent 90% de succès.

## La thérapie génique

La **thérapie génique** consiste à prélever au patient ses propres cellules souches hématopoïétiques, à les modifier en laboratoire en leur transférant le gène fonctionnel de la bêta-globine puis à les ré-administrer après une chimiothérapie qui libère de l'espace dans la moelle osseuse. Le premier patient thalassémique a été traité en 2007 après des décennies de recherche sur la régulation de l'expression des gènes bêta-globine (les séquences des gènes qui permettent le haut niveau de production de l'Hb dans les GR), des essais chez les souris thalassémiques et l'avènement des vecteurs lentiviraux qui sont utilisés pour transférer le gène de la bêta-globine.

Cette première mondiale a mobilisé la coopération de nombreuses équipes (CEA/Inserm, service de biothérapie de l'hôpital Necker-Enfants malades, biotech bluebird bio). Ce 1<sup>er</sup> patient, atteint d'une E/thalassémie, est devenu indépendant des transfusions dans les suites de son autogreffe de CSH modifiées et cette indépendance transfusionnelle a été maintenue à 8 ans avec la production de 2,5-3 grammes d'Hb thérapeutique (HbA-T87Q) qui venait s'ajouter à autant d'Hb fœtale et d'HbE.

Depuis, 4 études développées par la biotech bluebird bio ont été menées ou sont en cours avec une cinquantaine de patients traités à travers le monde : elles ont utilisé un vecteur amélioré (le LentiGlobin BB305) et des cellules souches hématopoïétiques issues non pas de la moelle osseuse mais collectées en plus grande quantité dans le sang périphérique. Avant l'injection de CSH modifiées, les patients reçoivent une forte chimiothérapie par busulfan qui va entraîner une baisse majeure de tous les globules du sang (aplasie). Par la suite, le greffon constitué de CSH modifiées produit des globules blancs, des plaquettes et des GR contenant l'hémoglobine thérapeutique ou HbA-T87Q. Les résultats préliminaires chez 22 patients atteints de thalassémie âgés de 12 à 35 ans ont été publiés en 2018. Les patients ont été traités dans 2 études : HGB-204 (18 patients principalement aux États-Unis) et HGB-205 (4 patients à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris). La production d'Hb thérapeutique a varié de 1 à 10 g/dl. Avec un recul de 15 à 42 mois au moment de la publication, la correction de l'anémie avait permis l'arrêt des transfusions (TF) pour 12/13 patients porteurs de mutations non bêta0/bêta0 et 3/9 patients bêta0/bêta0. Pour les patients qui avaient repris des TF, le nombre de TF administrées était réduit par rapport à la période pré-greffe. Les résultats étaient donc meilleurs chez les patients non bêta0/bêta0. Un autre facteur de réussite était le nombre plus élevé de copies de gène bêta-globine apporté par le transfert de gène (la transduction). A plus long terme, les résultats positifs sur l'arrêt des TF se sont maintenus.

Deux autres études internationales (Etats-Unis et Europe : Rome, Hanovre, Londres, Marseille) sont en cours : l'étude HGB-207 concerne des patients atteints de mutations non bêta0/bêta0 et l'étude HGB-212 des patients bêta0/bêta0. Le procédé de transduction a été modifié pour ces 2 études afin d'augmenter le niveau de transduction des CSH (augmentation du nombre de CSH modifiées et du nombre moyen de copies de vecteur par cellules). Les résultats préliminaires (septembre 2018, suivi de 3 à 18 mois) de l'étude HGB-207 montrent que 10 des 11 premiers patients traités, âgés de 8 à 34 ans, ont arrêté les TF et que leur taux d'Hb se maintient entre 11 et 13 g/dl. Le taux d'Hb thérapeutique produit grâce à la thérapie génique varie de 7 à 10 gr/dl. Les résultats favorables des études HGB-104 105 et 107 ont conduit à une demande d'autorisation de mise sur le marché du produit de thérapie génique développé par bluebird bio (sous le nom de Zynteglo®) auprès des autorités de santé européennes pour les patients âgés de plus de 12 ans présentant un génotype non bêta0/bêta0. Les effets indésirables rencontrés chez les patients thalassémiques dans ces études sont ceux liés à la chimiothérapie par busulfan : baisse des globules sanguins, aphtes, complications infectieuses, toxicité de la chimiothérapie pour le foie, perte des cheveux. On notera que la reconstitution des plaquettes peut être retardée. Avec un recul encore faible, mais tout de même de quelques années pour les premiers patients thalassémiques traités, il n'y a pas eu de complications liées aux vecteurs lentiviraux utilisés (pas de problème viral ou de dérèglement des cellules modifiées).

Parmi les autres essais de thérapie génique menés dans le monde, une autre étude d'addition du gène de la bêta-globine a été conduite à Milan (étude TIGET-BTHAL). Le vecteur lentiviral utilisé pour apporter un gène bêta normal est nommé GLOBE. Une forte chimiothérapie par tréosulfan et thiotépa précède l'administration du greffon de CSH hématopoïétiques génétiquement modifiées. L'injection des CSH est réalisée non pas par perfusion intraveineuse mais par injection des CSP en intra-osseux. La prise plaquettaire est rapide. Les résultats sur la correction de l'anémie ont été rapportés pour 8 patients : une efficacité partielle (diminution des besoins en transfusions) chez les 3 adultes a été observée et 4/5 enfants ou adolescents sont devenus indépendants des transfusions. Cette étude semble indiquer qu'en plus de la forme non bêta0/bêta0 et d'un niveau élevé de transduction, le jeune âge serait un facteur de succès.

La thérapie génique est une procédure d'autogreffe précédée d'une chimiothérapie lourde. Ses avantages par rapport à l'allogreffe sont le peu de complications immunitaires (pas de GvH et déficit immunitaire moindre) et sa disponibilité pour tous les patients présentant une indication de greffe. Elle est bénéfique sur l'anémie avec un sevrage des TF pour la majorité des patients non bêta0/0 grâce à une production importante d'Hb thérapeutique dans les GR utilisant le gène bêta-globine introduit. La quantité d'Hb thérapeutique requise pour corriger la maladie est plus importante pour les formes bêta0/0 et les résultats des premiers patients thalassémiques bêta0/0 sont attendus fin 2019. Les patients traités font bien sûr l'objet d'une surveillance à long terme de l'efficacité et la tolérance du traitement et les résultats des études en cours sont très régulièrement actualisés.

## Nouveaux traitements médicamenteux

De **nouveaux traitements médicamenteux** de la thalassémie pour **une administration au long cours** sont également en cours d'évaluation :

- le **luspatercept** est un agent favorisant la maturation des globules rouges, maturation qui est inefficace dans la thalassémie. Il est administré par injection sous-cutanée toutes les 3 semaines. Une étude clinique de phase 2 a été menée chez 31 patients adultes thalassémiques transfuso-dépendants et 33 non transfuso-dépendants. Les principaux résultats ont été une baisse des apports en transfusions d'au moins 20% pour 81% des patients transfuso-dépendants, une augmentation de plus de 1,5 g/dl d'hémoglobine chez 58% des patients non dépendants des transfusions et une amélioration de leur qualité de vie, une amélioration de la surcharge en fer hépatique. Les premiers résultats d'une étude plus vaste (étude de phase 3 BELIEVE) évaluant l'efficacité et la tolérance du luspatercept chez des patients bêta-thalassémiques adultes nécessitant des transfusions régulières sont également disponibles. 336 patients ont participé dans 15 pays, 224 ont reçu le médicament et 112 un placebo. Chez les patients traités, le nombre de TF a significativement diminué par rapport au groupe placebo : volume des TF diminué sur 6 mois d'au moins 1/3 pour 41% des patients *versus* 3% dans le groupe placebo avec amélioration des ferritinémies. Les effets indésirables rencontrés sont principalement des douleurs osseuses et articulaires. L'efficacité et la tolérance à plus long terme sont en cours d'étude.

- un second médicament prometteur en cours d'évaluation est **un analogue de l'hepcidine** (un médicament ressemblant à l'hepcidine et en reproduisant les effets). L'hepcidine est l'« hormone » qui règle le niveau du fer dans notre corps : elle freine l'absorption du fer par le tube digestif et le maintien à l'intérieur des macrophages. Dans la thalassémie, il existe deux signaux contradictoires : la surcharge en fer commande une augmentation de l'hepcidine alors que l'anémie commande elle, une baisse de l'hepcidine. Au total dans la thalassémie, l'hepcidine est plus basse que ne le voudrait la surcharge en fer d'où l'idée de diminuer le fer et d'améliorer la fabrication de globules rouges en augmentant les taux circulants d'hepcidine par injection d'un analogue de l'hepcidine (injection sous-cutanée hebdomadaire de « PTG-300 »). Une étude internationale de phase 2 a débuté en janvier 2019 afin de déterminer la dose optimale, d'évaluer la tolérance et d'obtenir des données préliminaires sur l'efficacité : il est prévu d'inclure 84 participants atteints de thalassémie dépendante des transfusions (majeure) ou non dépendante des transfusions (thalassémie intermédiaire).

Pour conclure sur les nouveaux traitements de la thalassémie, il existe de grandes avancées susceptibles de bouleverser la prise en charge des patients thalassémiques dans un futur proche. La thérapie génique et de nouveaux médicaments sont évalués dans plusieurs études internationales. Les résultats des essais cliniques ont conduit à déposer auprès de l'EMA (agence européenne du médicament) une demande d'autorisation de mise sur le marché :

- en 2018 pour le produit de thérapie génique Zynteglo®. Un premier avis favorable a été donné fin mars 2019 pour les patients dépendants des transfusions présentant une forme non bêta0/bêta0 et âgés de 12 ans et plus,
- en 2019 pour le luspatercept pour les patients adultes thalassémiques dépendants des transfusions.

# L'ostéoporose dans la bêta-thalassémie



**Docteur Emmanuelle Bernit**

Praticien Hospitalier, service de médecine interne du Pr Harlé, médecin référent au sein du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse à l'hôpital de la Timone (Marseille).

Le régime transfusionnel (TF) et la chélation du fer ont amélioré la durée et la qualité de vie des patients thalassémiques. On voit donc apparaître des complications au long terme de la maladie. Les atteintes osseuses représentent une morbidité importante avec survenue fréquente de défaut de croissance, d'ostéoporose, de fractures, de déformations rachidiennes, de compressions radiculaires et de douleurs. La pathogénie osseuse n'est pas entièrement comprise dans la thalassémie. Des facteurs de risque vont pouvoir s'ajouter les uns aux autres chez une même personne. Il est difficile mais majeur de quantifier la part de chaque facteur de risque et d'établir un traitement optimal et personnalisé.

## L'architecture osseuse et la physiologie osseuse dans l'organisme

Le tissu osseux a plusieurs fonctions : il soutient la biomécanique du squelette permettant la locomotion et la protection des organes. Il a une fonction hématopoïétique, c'est-à-dire qu'il contribue à la fabrication de cellules sanguines. Le tissu osseux a également une fonction métabolique : il permet le maintien de l'équilibre phosphocalcique dans le sang car il contient 99% du calcium et 90 % du phosphore de l'organisme. En plus de ces sels minéraux, le tissu osseux est composé d'eau, de cellules osseuses (ostéocytes, ostéoclastes et ostéoblastes responsables du remodelage osseux) et de fibres de collagènes de type I.

L'os est un tissu vivant en perpétuel processus de renouvellement par destruction/reconstruction : c'est ce qu'on appelle le remodelage osseux. Le maintien de l'équilibre phosphocalcique est assuré par la vitamine D et la parathormone (PTH). Si la vitamine D baisse, la PTH augmente pour compenser. Le but est de maintenir une calcémie stable autour de 2,4 mmol/L.

## L'ostéoporose dans la bêta-thalassémie

L'ostéoporose est une « *maladie généralisée du squelette caractérisée par une densité minérale osseuse (DMO) basse ET par des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture* » (définition de l'OMS).

L'ostéoporose est indolore ! Sa seule manifestation clinique est la FRACTURE !

Il faut donc en faire le diagnostic avant la première fracture grâce à la densitométrie minérale osseuse et en recherchant d'éventuels facteurs de risque.

Le bilan sanguin est normal : il est uniquement réalisé pour éliminer un diagnostic différentiel devant une fracture pathologique (myélome, métastase osseuse...). En densitométrie minérale osseuse, on parle d'ostéopénie si le T-score chez l'adulte est entre -1 et -2,5 et d'ostéoporose si le T-score est inférieur à -2,5.

## Ostéoporose et thalassémie : une association fatale ?

Dans la bêta-thalassémie, les causes de l'ostéoporose sont multiples :

- hypogonadisme (déficit en hormones sexuelles) +++,
- hyperplasie médullaire (expansion de la moelle rouge fabriquant les cellules du sang) +++,
- augmentation du remodelage osseux par les ostéoclastes et les ostéoblastes,
- surcharge en fer au niveau osseux,
- hypothyroïdie, hyperparathyroïdie, diabète, perturbation de l'axe GH-IGF1,
- déficit en zinc, déficit en vitamines C, K et D...).

L'ostéoporose peut également être aggravée par des anomalies osseuses provoquées par une chélation excessive par la déféroxamine (Desféral®) pendant l'enfance, que l'on sait mieux maintenant surveiller et qui ne devrait plus se voir. Par ailleurs, sans que l'on comprenne très bien pourquoi, l'ostéoporose peut se développer malgré un traitement chélateur et transfusionnel optimal et une supplémentation par calcium, vitamine D et hormones bien conduite. On parle d'une maladie osseuse dans la thalassémie majeure mais également dans la thalassémie intermédiaire où l'on retrouve les anomalies de l'érythropoïèse, de la densité minérale osseuse et du remodelage osseux.

## Diagnostic, évaluation, suivi et prise en charge de l'atteinte osseuse

Le diagnostic clinique se fait par la surveillance de la taille, du poids et des courbes de croissance chez l'enfant mais aussi par le suivi de la taille des adultes et de la puberté chez les adolescents.

Mesures préventives :

- mettre en place un traitement transfusionnel optimal chez les thalassémiques majeurs afin de réduire l'expansion de la moelle osseuse thalassémique,
- surveiller la toxicité osseuse potentielle de la deferoxamine (Desféral®) et respecter les posologies préconisées chez l'enfant,
- évaluer régulièrement le bilan phosphocalcique sanguin et urinaire,
- corriger les carences en calcium et en vitamine D par des mesures diététiques et/ou médicamenteuses en préférant l'apport alimentaire riche en calcium à l'apport en calcium médicamenteux sur le risque de calculs et de calcifications rénales (néphrocalcinose),
- recommander l'activité physique, la marche quotidienne et le soleil.

Une discussion collégiale avec le néphrologue et l'endocrinologue est nécessaire si on met en évidence une néphrocalcinose ou des anomalies endocriniennes.

## Traitements de fond de l'ostéoporose

On en attend les effets suivants :

- améliorer la densité osseuse,
- diminuer les douleurs dues à l'expansion de la moelle osseuse ou aux déformations rachidiennes,
- éviter les fractures vertébrales et les autres fractures de fragilité.

→ Les inhibiteurs de la résorption osseuse

- les bisphosphonates (Zometa®, Aclasta®, Fosavance®, Actonel®...) : en comprimés ou en intraveineux,
- le dénosumab (Prolia®) : en intraveineux.

→ Les traitements ostéoformateurs

- tériparétide (Forsteo®) : en sous-cutané.

Il manque encore des études dans la population thalassémique pour évaluer les bénéfices et la durée de ces traitements. A ce jour, ce sont les bisphosphonates qui sont préconisés en première intention. La surveillance se fait sur la clinique, le bilan sanguin et l'ostéodensitométrie. Cependant, les modalités de cette surveillance ne sont pas encore bien définies.

## Conclusion

La mise en place de régimes transfusionnels bien menés et la chélation du fer ont sans aucun doute réduit la sévérité de la fragilité et des déformations osseuses. Néanmoins, nous avons vu que l'atteinte osseuse, même si elle est moins sévère, persiste. Elle peut entraîner des douleurs chroniques, une ostéopénie voire une ostéoporose. Le risque de fracture persiste, nécessitant une surveillance régulière. La prise en charge endocrinienne et les substitutions hormonales dès la petite enfance vont permettre d'améliorer encore l'atteinte osseuse. A tout âge, le suivi des règles hygiéno-diététiques préconisées est primordial. Enfin, des traitements de fond efficaces existent dont les modalités et la durée sont encore à évaluer.

# La filière de santé des maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse



**Professeur Frédéric Galactéros**

Professeur universitaire et praticien hospitalier, Frédéric Galactéros est spécialisé en génétique médicale et médecine interne. Responsable de l'unité des maladies génétiques du globule rouge à l'hôpital Universitaire Henri Mondor (Créteil) depuis sa création en 2002, le Pr Galactéros est coordonnateur du centre de référence labellisé pour les syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse depuis 2004. En 2014, dans le cadre du 2<sup>ème</sup> Plan national maladies rares, il a mis en place la filière de santé maladies rares MCGRE (maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse), qu'il coordonne.

## Présentation

Les filières de santé maladies rares (FSMR) ont été créées en 2014, dans le cadre du 2<sup>ème</sup> Plan national maladies rares. Il existe 23 FSMR, chacune étant organisée autour d'un ensemble cohérent de maladies rares. Les FSMR sont financées et pilotées par le Ministère chargé de la santé. Leurs objectifs principaux sont d'améliorer la lisibilité et l'organisation de la prise en charge et ainsi l'orientation des patients, et également de coordonner l'expertise pour assurer la continuité du parcours de vie.

La filière MCGRE est dédiée aux maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse. Elle est coordonnée par le professeur Frédéric Galactéros et hébergée au CHU Henri Mondor à Créteil. Elle réunit et coordonne les acteurs impliqués dans la prise en charge des maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse. La filière MCGRE regroupe sur tout le territoire, y compris en outre-mer :

- 2 centres de référence coordonnateurs,
- 13 centres de référence constitutifs,
- 45 centres de compétence,
- 24 associations de malades,
- 24 laboratoires de diagnostic,
- 8 laboratoires de recherche,
- 9 sociétés savantes,
- des structures partenaires impliquées dans le parcours de soins, et des associations professionnelles.

## Missions

Les actions et missions de la filière MCGRE s'articulent autour de quatre axes :

- l'amélioration de la prise en charge globale des patients,
- la coordination de la recherche fondamentale, translationnelle et clinique,
- le développement de l'enseignement, de la formation et de l'information,
- la coordination au niveau européen et international.

Pour mener à bien ses missions, la filière s'appuie sur une équipe projets et 15 groupes de travail. L'équipe projets est composée de 5 personnes (chef de projet, chargées de mission, chargée de communication, secrétaire administrative). Les groupes de travail, animés par un ou deux responsables de groupe, ont été mis en place au sein de la filière MCGRE afin d'avancer sur des axes de travail proposés dans le plan d'actions de la filière. Les groupes de travail sont composés à la fois de professionnels de santé et de représentants d'associations de malades, et se distribuent les thématiques suivantes :

- parcours de soins,
- bases de données,
- transfusion sanguine,
- imagerie médicale,
- coordination multidisciplinaire,
- formation et information,
- recherche,
- associations de malades,
- éducation thérapeutique du patient,
- transition enfant-adulte,
- médico-social,
- protocoles nationaux de diagnostic et de soins,
- dépistage néonatal,
- diagnostic,
- centres de compétence et de proximité.

La filière MCGRE est également impliquée dans des groupes de travail interfilière, qui permettent de mener des actions communes et transversales (concernant toutes les pathologies rares).

# La fédération internationale de la thalassémie (TIF) : une communauté de patients pour les patients

**La TIF est une communauté rassemblant les personnes atteintes d'une maladie du globule rouge ainsi que leur famille.**

Nos activités se concentrent sur les besoins des patients.

Les professionnels de santé et les décideurs politiques font également partie intégrante de nos efforts.

La TIF est en relation officielle avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1996 et comprend **204** associations membres dans 62 pays du monde.

Elle est aussi en partenariat avec la Commission européenne et collabore avec les Ministères de la Santé de 35 pays et le Conseil économique et social de l'ONU (ECOSOC) depuis 2017.

## Notre mission

Élaborer et mettre en œuvre des **programmes nationaux de prévention et de prise en charge** dans le monde entier.

## Notre vision

Établir l'égalité d'accès aux soins de santé, aux soins sociaux et à d'autres types de soins pour tous les patients dans le monde.

## Nos valeurs

Transparence, éthique, responsabilité, indépendance, prise en charge centrée sur le patient, santé et équité sociale, amélioration des connaissances et des compétences des patients.

## Nos activités

Éducation et soutien spécialisé aux patients et aux associations des patients.

## Nos outils pour les patients

Thal e-course (formation à distance) que vous pouvez trouver sur le site internet de la TIF, publications, ateliers et conférences au niveau local, national et international.

Thal-me (application mobile), bibliothèque numérique de la TIF, journée internationale de la thalassémie le 8 mai et réseaux sociaux.

## Pour les décideurs politiques

Visites de délégations, offre de conseils et assistance technique aux professionnels de santé, collaboration de la TIF avec des centres pour les hémoglobinopathies.

## Pour les professionnels de santé

La TIF offre le Thal e-course, des ateliers d'éducation ainsi que la bourse Renzo Galanello.

## Contactez-nous !

→ Tel : 00 357 22 319129

→ Fax : 00 357 22 314552

→ Email : [thalassaemia@cytanet.com.cy](mailto:thalassaemia@cytanet.com.cy)

→ Site web : [www.thalassaemia.org.cy](http://www.thalassaemia.org.cy)

# Prise en charge de la thalassémie, l'expérience chypriote



**Docteur Maria Sitarou**

Responsable du centre de la thalassémie de l'hôpital public de Larnaca, à Chypre. Elle est membre de la société internationale pour la transfusion sanguine. Le docteur Maria Sitarou est également très impliquée dans la sensibilisation sur la thalassémie.

La bêta-thalassémie ainsi que d'autres hémoglobinopathies, notamment l'alpha-thalassémie et la drépanocytose, sont reconnues depuis 1960 comme un problème de santé publique à Chypre en raison du pourcentage élevé de porteurs. L'OMS a estimé en 1971 qu'en l'absence de prévention efficace, nous aurions à faire face à une augmentation du coût de traitement de 600-700% et des besoins en sang de 300 à 400%.

## Stratégie de prévention

La stratégie de prévention des hémoglobinopathies à ce jour comprend 4 axes :

- programme de dépistage sur toute la population et identification des couples de porteurs afin que les couples à risque élevé reçoivent les conseils génétiques appropriés et les options disponibles,
- contrôle des mutations au département de génétique moléculaire de la thalassémie à l'Institut de Neurologie et Génétique,
- diagnostic prénatal,
- informer correctement la communauté médicale, le public, les étudiants et d'autres groupes.

Le programme national de prévention s'est révélé efficace. Dans les premières années du programme, le taux de natalité était de 0 à 1 enfant par an.

Il y a actuellement une augmentation des naissances résultant d'une décision consciente des parents.

## La prise en charge des patients

La prise en charge des patients est assurée dans 4 cliniques qui fonctionnent comme des centres de jour et font partie des hôpitaux généraux de 4 grandes villes de Chypre. Ces services fonctionnent le matin et l'après-midi afin que les patients puissent adapter leur vie personnelle et professionnelle à leur traitement.

Ils ont un accès facile sans aucun processus et les patients ont l'impression de venir chez eux.

Le nombre total de patients est de 1246 dont 594 avec bêta- thalassémie.

La prise en charge comprend :

- transfusions sanguines avec le but de maintenir une Hb avant la transfusion >9.5-10 g/dl,
- chélation avec desferrioxamine ou déféripone ou déférasirox ou des combinaisons,

- suivi des complications. Pour cette raison nous avons une collaboration avec une équipe multidisciplinaire : cardiologue, endocrinologue, gynécologue, hématologue, hépatologue etc.,
- support psychologique,
- greffe de moelle osseuse.

## Vie sociale et qualité de vie

- La majorité de nos patients a 44 ans (1 mois-80 ans),
- 53% des patients sont mariés,
- 61% des femmes sont devenues mères,
- 53% ont suivi un enseignement supérieur.

Nous avons une collaboration étroite avec les associations de patients et la TIF qui ont un pouvoir important au niveau ministériel et auprès des décideurs politiques.

# Ateliers rencontre et échanges entre patients



**La matinée a été animée par Yolande Adjibi, présidente de la Fédération SOS GLOBI avec le soutien de Isabelle Thuret, médecin responsable du centre de référence de Marseille.**

40 personnes ont participé aux échanges, principalement des patients thalassémiques, quelques patients drépanocytaires ainsi que des proches de patients (parents, enfants, conjoints, membres de la fratrie).

Les échanges ont débuté par un tour de table afin de faire connaissance et d'évoquer l'intérêt de cette réunion pour les patients.

Nous avons choisi de présenter l'étude « parcours de vie avec une bêta-thalassémie transfusion dépendante » afin de lancer les échanges.

## Présentation de l'étude « parcours de vie avec une bêta-thalassémie transfusion dépendante »

Cette étude a été réalisée par Argo santé, pour la société de biotechnologie bluebird bio qui développe une nouvelle thérapie pour les patients thalassémiques (la thérapie génique), avec le soutien de la Fédération SOS GLOBI et des professionnels de la filière de santé MCGRE.

L'objectif principal était de mieux comprendre le parcours de vie des patients, parents d'enfants et accompagnants concernés par la Bêta-Thalassémie Transfusion Dépendante (BTTD). La finalité de cette étude était de disposer d'une évaluation des répercussions de la maladie sur la vie des patients et de leur entourage. Les résultats permettraient notamment de renforcer les actions de l'association, des médecins et des autorités sanitaires et d'améliorer la prise en charge de la bêta-thalassémie transfusion dépendante.

### Déroulement de l'étude

Cette étude s'est déroulée en deux étapes :

Dans un premier temps, Argo Santé a mené des entretiens individuels et a recueilli 16 témoignages. Chaque entretien individuel a duré en moyenne 1h10 et a permis de libérer la parole, soulager, prendre du recul, faire mieux comprendre les difficultés et les répercussions de la maladie sur la vie quotidienne.

Les thématiques qui ont été abordées sont :

- le ressenti sur la prise en charge : diagnostic, traitement, organisation des soins,
- l'état de santé : état physique (fatigue, douleur), état d'esprit (combativité, moral),
- le vécu de la maladie au quotidien : vie sociale, vie professionnelle, vie scolaire, vie familiale, vie personnelle, impact économique.

La seconde étape a consisté en un groupe de parole qui a réuni 9 des participants ayant répondu aux entretiens individuels. Cette rencontre de 3 heures s'est déroulée autour de la présentation des 1<sup>ers</sup> résultats des entretiens individuels et d'un débat sur les thématiques les plus abordées.

Cette étude a apporté plusieurs enseignements sur le parcours de vie des personnes atteintes concernées par une bêta-thalassémie transfusion dépendante :

- un rapport au temps et une organisation de vie difficile à travers la prise en charge,
- des difficultés dans la vie professionnelle ou la vie scolaire,
- développement d'un état d'esprit combatif après avoir vécu tout au long de sa vie avec la maladie ainsi que des parents qui soutiennent leurs enfants malades dans une énergie de combativité,
- les attentes des patients sont tournées vers la guérison.

## Discussion des résultats de l'enquête avec le groupe de participants

Les participants de la matinée se sont reconnus dans les résultats de l'étude « parcours de vie ». Les échanges se sont focalisés sur la prise en charge médicale et son poids dans la vie des malades, les difficultés rencontrées par les patients et les parents dans la scolarité, la vie professionnelle et également l'inégalité d'accès aux soins ainsi que les rapports difficiles qui surviennent parfois avec le corps médical pour accéder à un traitement approprié (rythme transfusionnel).

Ci-dessous un extrait des échanges afin d'illustrer les différents aspects abordés :

### La prise en charge médicale et la lourdeur de cette dernière

- « *L'hôpital c'est ma deuxième maison* ».
- « *Les drépanocytaires et les thalassémiques ont tous des problèmes d'accès veineux, on est piqués tout le temps* ».
- « *Au Royaume-Uni, les transfusions sont possibles le samedi et le dimanche mais pas en France* ».
- « *Il y a trop de médicaments, c'est chiant ! (tout le monde a dit « Ah oui, beaucoup trop »). Des fois, j'ai envie de décrocher, mais je ne peux pas... Ça risque d'être nuisible pour mon cœur. C'est très compliqué...* ».
- « *Quid d'un dossier médical personnel sur notre smartphone ?* ».
- Plusieurs participants ont évoqué les différences de prise en charge notamment dans le régime transfusionnel.
- Plusieurs participants évoquent des taux d'hémoglobine bas avant la transfusion et s'interrogent sur le fait que les recommandations nationales ne soient pas suivies. L'association FMDT SOS GLOBI a rappelé l'existence de [guides nationaux publiés](#) et accessibles à tous<sup>1</sup>. Elle a également rappelé l'existence de [cartes de soins et d'urgence](#) pour la bêta-thalassémie<sup>2</sup>, disponible sur demande auprès des médecins référents.

### Le soutien indispensable et précieux de la famille et de l'entourage proche

- Une patiente évoque la force puisée auprès de sa mère, également présente lors des échanges : heureusement les parents sont là !
- Un couple divorcé démontre l'importance de l'implication et du soutien par le conjoint.
- Les frères d'un patient témoignent de leur envie de mieux comprendre et connaître la maladie de leur frère pour mieux le soutenir.
- La fille d'une patiente évoque son soutien à sa mère et sa prise de conscience progressive concernant la bêta-thalassémie.

### L'impact de la maladie sur la vie sociale

- « *Je ne veux pas que mes amis sachent que je suis malade... Ils auraient pitié de moi* ».
- « *J'ai gâché mon enfance à cause de la maladie* ».
- « *Ma maladie ne se voit pas et j'ai l'impression de ne pas être « crédible »* ».

### L'impact de la maladie sur la vie scolaire ou professionnelle

- « *Beaucoup d'absences, beaucoup de rendez-vous. On est incompris, même si on a la possibilité d'avoir un tiers temps. Je ne voulais pas qu'on me ménage, j'ai toujours rattrapé le retard* ».
- « *J'ai eu un litige avec mon employeur car il voulait que j'utilise mes congés payés pour mes visites médicales alors que je proposais des congés sans solde* ».

---

1 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_680242/fr/ald-n-10-syndromes-thalassemiques-majeurs-et-intermediaires](https://www.has-sante.fr/jcms/c_680242/fr/ald-n-10-syndromes-thalassemiques-majeurs-et-intermediaires)

2 [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/DGS-Thalassemie\\_Soins\\_Specimen\\_BD.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/DGS-Thalassemie_Soins_Specimen_BD.pdf)

- « *Nous avons mis en place un PAI à l'école de mon fils, mais les enseignants ne veulent rien entendre. Il faut être en mode combat* ».
- Un autre patient évoque la difficulté de rattraper les enseignements ratés lors des visites en hôpital de jour.
- Il ne semble pas y avoir de retard scolaire, mais comme le démontre l'étude Drepasscol menée par le Dr Ponderre, les patients drépanocytaires qui sont souvent à l'hôpital n'ont pas le même niveau de connaissances que leurs camarades du même âge.

### **Les participants ont également évoqué les similarités et liens existants avec une autre maladie du globule rouge, la drépanocytose**

- La drépanocytose et la thalassémie sont sœurs (le slogan de l'association Héma 13: « Inégaux par le sang, ensemble contre la maladie »).
- Les résultats de cette étude sont très similaires au vécu des patients drépanocytaires.

### **Une participante, professionnelle de santé a évoqué la guérison et la nécessité d'accompagner les patients de manière approfondie dans cette étape**

- « *Au CHIC nous avons fait plus de 150 greffes et deux patients ont eu la thérapie génique, je vais me battre pour un accompagnement post-greffe (post-GT)* ».

### **Recommandations**

L'ensemble des participants à ce groupe a exprimé son enthousiasme à participer à cette rencontre et souhaiterait que ces journées soient renouvelées.

Au travers des échanges, nous avons perçu la nécessité d'informer et d'éduquer les patients sur leur environnement sanitaire et l'existence d'outils et de guides. Peu d'entre eux ont conscience du maillage sanitaire national existant pour leur pathologie et de l'existence de guides standardisés pour la prise en charge de la bêta-thalassémie. La Fédération SOS GLOBI, avec le soutien de la filière MCGRE, souhaite mettre en place des formations dédiées aux patients thalassémiques.

Au-delà du manque de connaissance des patients et des moyens de recours, les échanges ont permis de se rendre compte de l'hétérogénéité de la prise en charge des malades atteints de bêta-thalassémie en France et du manque de connaissance/formation des professionnels de santé ayant à accueillir et suivre des patients bêta-thalassémiques et notamment sur l'adaptation du traitement. Des actions peuvent être mises en place afin de mieux sensibiliser ces médecins à l'évolution individuelle de leur patient. Une de nos premières actions sera la diffusion du compte rendu et des présentations des journées des 3 et 4 mai 2019 aux centres prenant en charge des patients thalassémiques via le registre national. Nous appelons à la création d'un groupe de travail dédié à la thalassémie au sein de la filière MCGRE, qui sera en charge de trouver des moyens de diffuser les guides pratiques ainsi que les avancées thérapeutiques aux praticiens et professionnels de santé accueillant des patients thalassémiques.

Les échanges ont permis de confirmer l'important impact psychologique de la bêta-thalassémie dans la vie des malades mais aussi de leurs proches. Un suivi psychologique au long cours ou à la demande doit faire partie de la prise en charge médicale de ces patients. Cette prise en charge est inexistante, reposant selon notre compréhension sur les aidants naturels de personnes atteintes de bêta-thalassémie. Nous appelons à un travail avec les autorités sanitaires afin de faire reconnaître le fardeau psychologique entraîné par la bêta-thalassémie et proposer une prise en charge remboursée.

L'impact de la bêta-thalassémie sur la vie scolaire et l'insertion professionnelle est également méconnu. Le retour des patients lors du groupe d'échange ainsi que l'étude « parcours de vie avec une TTD » ont permis de se rendre compte des difficultés des patients et de leurs familles. Ils sont souvent confrontés à l'incompréhension des équipes pédagogiques, de leur employeur et à l'absentéisme imposé par la maladie. Des outils existent comme le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) ou la Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) : il est nécessaire que les patients soient informés de ces alternatives. Pour les centres accueillant des enfants et adolescents malades, il semble également nécessaire d'établir un lien hôpital-école. Même si les absences sont programmées et généralement de courte durée, le rattrapage peut s'avérer compliqué.

Enfin, la similarité avec la drépanocytose, une autre maladie du globule rouge touchant le même gène, doit faire réfléchir à la mutualisation des ressources disponibles et à l'élaboration d'outils communs.

# REMERCIEMENTS

→ La fédération internationale de la thalassémie (TIF)



→ Le laboratoire de Biotechnologies bluebirdbio



→ Le laboratoire Apopharma



→ Le laboratoire Celgene



# COMITÉ D'ORGANISATION



Remerciements particuliers à Cédric de [CSC photographie](#) et à Loris pour leur soutien bénévole nous ayant permis d'illustrer la présente brochure.