

:: Thalassémie

Maladies concernées :

- bêta-thalassémie majeure (anémie de Cooley)
- bêta-thalassémie intermédiaire
- hémoglobinose H

Définition :

Les thalassémies sont des **maladies génétiques** rares caractérisées par un déficit total ou partiel de synthèse des chaînes alpha ou bêta de l'hémoglobine (Hb).

- La **bêta-thalassémie majeure** est à l'origine d'une anémie hypochrome microcytaire sévère par dysérythropoïèse et hémolyse (splénomégalie, ictère). Elle se révèle le plus souvent entre les 6^e et 24^e mois de vie et va nécessiter des transfusions (TF) régulières toute la vie.

- Dans la **bêta-thalassémie intermédiaire**, l'anémie moins profonde est diagnostiquée plus tardivement.

- L'**hémoglobinose H** (alpha-thalassémie) se traduit par une anémie hémolytique chronique d'intensité modérée le plus souvent, hypochrome, réticulocytaire, à corps de Heinz.

Ces trois formes, malgré des gravités différentes, ont des complications communes : hémolyse, lithiase biliaire, hémato-poïèse extra-médullaire, complications thrombotiques et surcharge en fer.

La prise en charge repose sur les **transfusions de concentrés globulaires** (CGR), régulières dans les formes majeures ou occasionnelles dans les formes intermédiaires et l'hémoglobinose H. À long terme, les transfusions itératives exposent, dans les formes majeures, au risque de surcharge en fer. Celle-ci est à l'origine d'une **morbidity** significative due aux **dépôts de fer tissulaires** (cœur, foie, axe hypothalamo-hypophysaire, thyroïde, etc.) et peut mettre en jeu le pronostic vital du fait de l'atteinte cardiaque.

La **prévention** de la surcharge en fer post-transfusionnelle passe par un **traitement chélateur du fer** précoce et régulier, par voie parentérale (déféroxamine) ou orale (déférasirox, déféripone). Les traitements chélateurs exposent à divers risques d'effets indésirables : neutropénie/agranulocytose, troubles rénaux, digestifs, hépatiques, auditifs...

De nombreux patients sont par ailleurs splénectomisés et présentent un risque infectieux et thromboembolique majoré.

En savoir plus

<http://www.orpha.net>

Menu	
Fiche de régulation pour le SAMU	Fiche pour les urgences hospitalières
Synonymes Mécanismes Situations d'urgence Traitements fréquemment prescrits au long cours Pièges Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière En savoir plus	Problématiques en urgence Recommandations en urgence Orientation Interactions médicamenteuses Précautions anesthésiques Mesures thérapeutiques complémentaires et hospitalisation Don d'organes et de tissus Numéros en cas d'urgence Ressources documentaires

Fiche de régulation pour le SAMU

Synonymes

- ▶ anémie de Cooley (bêta-thalassémie majeure), hémoglobinoase H (alpha-thalassémie).

Mécanisme

- ▶ maladies génétiques : déficit congénital total ou partiel de synthèse des chaînes alpha ou bêta de l'hémoglobine
- ▶ complications des 3 formes (bêta-thalassémie majeure, bêta-thalassémie intermédiaire, hémoglobinoase H) : hémolyse, lithiase biliaire, hématopoïèse extra-médullaire, thrombose, infection et surcharge en fer.

Risques particuliers en urgence

- ▶ Anémie
- ▶ complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes liées à la surcharge en fer
- ▶ complications infectieuses et thrombotiques de la splénectomie
- ▶ complications liées au traitement chélateur, rénales (insuffisance rénale glomérulaire ou tubulaire aiguë) ou hématologiques (agranulocytose fébrile).

Traitements fréquemment prescrits au long cours

- ▶ transfusions
- ▶ chélateurs du fer (surcharge post-transfusionnelle et/ou par hyperabsorption digestive) : déféroxamine, défériprone, déférasirox
- ▶ parfois : anticoagulants, insuline, antidiabétiques oraux, cardiotropes...

Pièges

- ▶ complications infectieuses sévères (septicémie, méningite) notamment si splénectomie ou traitement par défériprone
- ▶ compression par tumeur hématopoïétique.

Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière

- ▶ en cas de transfusion, la présence d'une immunisation et la nécessité d'utiliser des concentrés érythrocytaires phénotypés en retardent la mise en œuvre.

En savoir plus

- ▶ centres de référence à Marseille (enfants : 04 91 38 67 78 / adultes : 04 91 38 14 76) à Lyon (enfants : 04 69 16 65 71 / adultes : 04 72 11 75 65)
- ▶ www.orphanet-urgences.fr

Fiche pour les urgences hospitalières

A- Problématiques

Anémie
Fièvre
Syndrome abdominal aigu
Signes d'atteinte cardiaque (palpitations, syncopes, dyspnée, œdèmes)
Neutropénie/agranulocytose
Autres complications

B- Recommandations en urgence

1- Recommandations générales

- ▶ Consulter la **carte de soins et d'urgences**
- ▶ S'informer :
 - type de thalassémie, rythme transfusionnel, taux d'hémoglobine habituel et mode de chélation,
 - antécédents chirurgicaux (splénectomie/cholécystectomie) et médicaux (atteintes cardiaque ou hépatique secondaires à la surcharge en fer, diabète, insuffisance thyroïdienne ou parathyroïdienne, infection par le VHC, VHB, thrombo-embolies)
 - traitements prescrits au long cours
 - séjour récent hors de France (zone d'endémie palustre)
- ▶ Dans un deuxième temps, **prévenir le centre de compétence ou de référence** dont dépend le patient

2- Anémie sévère

Causes multiples : hémolyse post-transfusionnelle, érythroblastopénie à parvovirus B19, épisode infectieux intercurrent (surtout dans les formes intermédiaires peu ou non transfusées) hémorragie digestive (cirrhose ou médicamenteuse), déficit en G6PD ou en folates associé.

- ▶ **Mesures diagnostiques en urgence**
 - Apprécier la tolérance générale
 - Rechercher un saignement digestif, une hémoglobinurie (urines porto), un épisode infectieux récent
 - Dater la dernière transfusion (TF) et demander le taux d'hémoglobine (Hb) habituel
 - Bilan biologique : NFS, réticulocytes, RAI (recherche d'agglutinines irrégulières), ionogramme, créatininémie, bandelette urinaire à compléter selon orientation étiologique. Si le patient n'a jamais été transfusé : groupe sanguin + phénotype érythrocytaire élargi.
- ▶ **Mesures thérapeutiques immédiates**
 - Transfusion si mauvaise tolérance et/ou chiffre d'hémoglobine abaissé de 2g/dl (ou plus) par rapport au taux de base. **Transfusion de concentrés globulaires phénotypés** (CGR / Concentrés de Globules Rouges) : 2 à 3 CGR chez l'adulte, 10 à 15ml/kg chez l'enfant
 - Se renseigner :
 - sur une éventuelle allo/auto-immunisation anti-érythrocytaire auprès de l'EFS en charge du patient
 - sur la nécessité d'une prémédication de la TF auprès du centre de prise en charge habituelle
 - Attention à la surcharge volémique occasionnée par la TF surtout si anémie profonde ou atteinte cardiaque.

Thalassémie

Orphanet Urgences

http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Urgences_Thalassemie_FR_fr_EMG_ORPHA848

©Orphanet 2014

3- Fièvre élevée et/ou mal tolérée

Les complications infectieuses sont la seconde cause de mortalité (après les complications cardiaques).

Évoquer d'emblée la possibilité d'une infection bactérienne sévère (pneumocoque, Gram négatif...): septicémie et méningite en particulier.

▶ Mesures diagnostiques en urgence

- Facteurs de risque d'une infection bactérienne sévère :
 - _ splénectomie
 - _ voie veineuse centrale
 - _ neutropénie (secondaire au traitement chélateur par déféripone)
 - _ syndrome abdominal aigu (voir ci-dessous)
 - _ signes neurologiques
- Apprécier la tolérance générale
- Bilan clinique, biologique (NFS, réticulocytes, RAI, ionogramme, créatininémie...) et bactériologique habituel (hémocultures + coprocultures), ponction lombaire (PL) en cas de signes neurologiques après TDM cérébral et vérification de l'absence de contre-indications (traitement anti-coagulant)
- Splénectomie : se méfier des infections à Pneumocoque (et autres germes encapsulés) et des sepsis à Gram négatif (Klebsielles, E Coli) et vérifier les vaccinations (anti-pneumococcique, hémophilus et méningocoque)

▶ Mesures thérapeutiques immédiates

- Mesures symptomatiques (protocoles habituels)
- Antibiothérapie à large spectre par voie générale (protocoles habituels)
- Splénectomie : cibler le pneumocoque : céphalosporine de 3^{ème} génération par exemple CEFTRIAXONE ou CEFOTAXIME à dose élevée : CEFTRIAXONE 2g en 1 injection IV (adulte) ou 100 mg/kg (max 2g) chez l'enfant.
- Du fait de la fréquence des Gram négatifs (Klebsielle), la CIPROFLOXACINE ou l'ajout d'un aminoside sont des alternatives.
- Si cathéter central : ajout de VANCOMYCINE ou de TEICOPLANINE

4- Syndrome abdominal aigu

▶ Mesures diagnostiques en urgence

- Évoquer l'infection à Yersinia Enterocolitica devant tout abdomen pseudo-chirurgical chez les patients traités par Déféroxamine (diagnostic différentiel d'appendicite)
- Évoquer les complications des lithiases biliaires (pancréatite aigüe...)
- Évoquer les autres urgences abdominales : lithiase rénale, thrombose porte après splénectomie, ulcère gastro-duodéal, péritonite...
- Bilan biologique : NFS avec réticulocytes, bilan hépatique et pancréatique, bilan ionique (créatininémie...), protéinurie, hématurie, glycémie, glycosurie, paramètres phospho-calciques et bactériologique : hémocultures + coproculture, ECBU, sérologie Yersinia.
- FAST-échographie par médecin urgentiste à la recherche d'une complication biliaire, d'un épanchement intra-péritonéal, d'une dilatation des cavités pyélo-calicielles
- Imagerie : échographie abdominale...

Mesures thérapeutiques immédiates

- Arrêt temporaire de la chélation du fer
- Antibiothérapie ciblant *Yersinia Enterocolitica* : CEFTRIAXONE (2g chez l'adulte et 100 mg/kg/j chez l'enfant) associée à GENTAMYCINE en cas de sepsis grave ou CIPROFLOXACINE 500mg/12h chez l'adulte en l'absence de déficit en G6PD
- Prise en charge habituelle en cas de cholécystite .

5- Signes d'alerte cardiaque: palpitations, syncopes, dyspnée, douleurs thoraciques, œdèmes...

Malgré la chélation, la surcharge en fer peut exposer au risque de cardiomyopathie avec risque de décompensation : insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme ou mort subite.

Le risque thrombo-embolique (embolie pulmonaire) et d'HTAP est également majoré (en particulier les patients atteints de thalassémie intermédiaire splénectomisés).

Ces risques cardiaques concernent essentiellement les patients adultes.

▶ Mesures diagnostiques en urgence

- Éléments cliniques du diagnostic habituel
- Résultats et date de la dernière IRM cardiaque (une valeur de T2* <10 millisecondes témoigne d'une surcharge grave et d'un risque actuel d'insuffisance cardiaque)
- Gravité : critères de gravité cliniques et paracliniques, présence de complications, fonctions rénale et hépatique
- Explorations en urgence : examens habituels (ECG, biologie, radiologiques...)
- FAST-échographie par médecin urgentiste pour l'évaluation de la fonction cardiaque
- Avis cardiologique : échographie trans-thoracique (FES, PAP) et prise en charge spécialisée

▶ Mesures thérapeutiques immédiates

- Mesures symptomatiques : protocoles habituels de prise en charge de l'insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme (plus rarement d'une embolie pulmonaire ou d'une HTAP)
- En cas d'insuffisance cardiaque, maintenir l'Hb à 10-12 g/dl en faisant attention à la surcharge volémique occasionnée par les transfusions
- En cas d'insuffisance cardiaque secondaire à la surcharge en fer, débuter un traitement par déféroxamine IV continu (40 à 50 mg/Kg/j sur 24H) associé à la défériprone per os.
- Une prévention du risque thrombo-embolique sera discutée.

6- Neutropénie / agranulocytose

Complications du traitement chélateur (défériprone surtout, déférasirox rarement).

La neutropénie est dépistée sur la NFS, réalisée régulièrement ou systématiquement en cas de survenue d'une fièvre.

▶ Mesures diagnostiques en urgence

- Éléments cliniques du diagnostic habituel
- Évaluer la gravité : critères cliniques et paracliniques
- Explorations en urgence : biologiques, radiologiques...

► **Mesures thérapeutiques immédiates**

- Mesures symptomatiques (protocoles habituels) : isolement et **antibiothérapie à large spectre IV après hémocultures en cas de neutropénie fébrile sévère.**
- Traitements spécifiques : en cas d'agranulocytose arrêt immédiat et le plus souvent définitif de la déféripone.

7. Autres urgences

- Risque de compression par une tumeur hématopoïétique extra-médullaire de localisation para-vertébrale (compression médullaire à évoquer devant des troubles sensitivo-moteurs des membres inférieurs ou sphinctériens) ou sinusienne, plus rarement surrénalienne, intracrânienne, ovarienne.
- Risque de décompensation d'une atteinte hépatique ou endocrinienne préexistantes. (diabète, hypoparathyroïdie)

Symptômes et diagnostics

SYMPTOMES	DIAGNOSTICS URGENTS POSSIBLES
Céphalées	Anémie, méningite, abcès cérébral, hématopoïèse extra-médullaire sinusienne ou intracrânienne
Douleurs lombaires	Fracture vertébrale ostéoporotique, lithiase rénale, hématopoïèse extra-médullaire, discopathie dégénérative
Douleurs thoraciques	Embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, fracture de côte, pneumopathie, péricardite, syndrome coronarien
Dyspnée	Anémie, insuffisance cardiaque, arythmie, embolie pulmonaire, HTAP, pneumopathie, péricardite, choc septique
Œdèmes	Insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée, insuffisance rénale, thrombose veineuse
Troubles neurologiques	Méningite, abcès cérébral, AVC, hématopoïèse extra-médullaire, hypocalcémie, toxicité neuro-sensorielle visuelle et auditive des chélateurs (déféroxamine)

C- Orientation au décours des urgences hospitalières

A établir selon le motif de la consultation en urgence avec les médecins prenant en charge habituellement le patient.

D- Précautions médicamenteuses (interactions possibles, contre-indications, précautions d'emploi...)

- ▶ **Transfusions : CGR phénotypés** (dans les sous-groupes Rh-Kell au minimum en l'absence d'allo-immunisation) - contacter l'EFS prenant en charge le patient
- ▶ **Médicaments oxydants contre-indiqués** (risque d'hémolyse aiguë) en cas d'hémoglobino-
se H ou de déficit en G6PD associé :
 - Antibiotiques et antiseptiques : sulfaméthoxazole/triméthoprim, dapson, nitrofurantoïne sulfadiazine orale, sulfafurazol/érythromycine, sulfaguandine
 - Anti-inflammatoire intestinal : sulfasalazine orale
 - Rasburicase
- ▶ **Concernant le traitement de fond :**
 - arrêt de la déféprone en cas de fièvre ou d'agranulocytose/ neutropénie
 - arrêt du déférasirox en cas d'atteinte rénale (augmentation de la créatininémie ou tubulopathie)
 - arrêt de la déféroxamine en cas de fièvre ou signes abdominaux, de troubles visuels ou auditifs

E- Précautions anesthésiques

- ▶ Précautions habituelles pour la réalisation des gestes envisagés : pas de contre-indications particulières pour l'intubation, l'installation du patient et pour les drogues anesthésiques (dans de rares cas difficultés d'intubation par possibles déformations osseuses de la face)
- ▶ Vérifier le taux d'hémoglobine, **maintenir un taux d'Hb minimal supérieur à 8-9g/dl**
- ▶ Le patient doit être transfusé avec des **concentrés globulaires phénotypés** (dans les sous-groupes Rh-Kell au minimum en l'absence d'allo-immunisation) - contacter l'EFS prenant en charge le patient
 - ▶ Adultes : rechercher et, le cas échéant, prendre en charge les éventuelles complications évolutives de la maladie faisant courir un risque opératoire et/ou anesthésique (cardiopathie, diabète, insuffisance hépatique, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie,...)
 - ▶ Prendre en compte les traitements médicamenteux (anticoagulants, insuline..).

F- Mesures complémentaires en hospitalisation / prévention

- ▶ Attention aux contre-indications de l'IRM : pacemaker (simulateur cardiaque), corps étranger métallique oculaire, neuro-stimulateur, implants cochléaires, valves cardiaques métalliques ou clips vasculaires anciens.
 - ▶ Vérifier la fonction rénale (si examens radiologiques avec injection de produits de contraste).
 - ▶ Vérifier le statut vaccinal : vaccination anti-pneumococcique, anti-hémophilus, anti-grippale tous les ans, anti-hépatite B.
 - ▶ Sur le plan alimentaire en cas d'hémoglobino-
se H : éviction des fèves, sodas toniques et compléments alimentaires à base de vitamine C.
 - ▶ Dans tous les cas : pas de supplémentation martiale en l'absence de carence martiale documentée.
 - ▶ Un suivi régulier par le médecin spécialiste est indispensable afin de prévenir la survenue des complications. Le traitement chélateur, malgré les contraintes qu'il peut représenter est indispensable afin de maintenir la fonction des organes qui peuvent être touchés par la surcharge en fer.

- ▶ En cas de voyage ou de changement de région, se renseigner auprès du médecin spécialiste ou d'une association de malades afin d'identifier les centres de prise en charge pour la transfusion et le suivi médical.
- ▶ Les associations de malades permettent d'échanger avec d'autres malades et familles : voir Orphanet et FMDT SOS Globi (Fédération des associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques)

G- Don d'organes et de tissus

- Risque de transmission de la maladie : il n'y a pas de risque de transmission de la maladie par le don d'organes. Attention cependant à une infection associée (Hépatites B, C, VIH)
- Don d'organes : le don d'organes n'est pas adapté pour les patients thalassémiques du fait de la surcharge en fer ; celle-ci est variable mais constante et affecte plus particulièrement le cœur et le foie. D'autre part, la toxicité rénale des traitements chélateurs (déférasirox) rend discutable le don de rein.
- Le don de tissus ne semble pas non plus adapté du fait des complications vasculaires à type d'HTAP ainsi que de l'ostéoporose secondaire.

Cependant, dans l'état actuel des connaissances et du fait de l'absence de données dans la littérature, une discussion au cas par cas peut s'engager avec les experts.

Pour une réponse adaptée, contactez le Centre de références ou les services de régulation et d'appui en région (SRA) de l'Agence de la biomédecine.

SRA Nord Est	09 69 32 50 20
SRA Sud Est/Océan Indien	09 69 32 50 30
SRA Grand Ouest	09 69 32 50 80
SRA IdF/Centre/Les Antilles/Guyane	09 69 32 50 90

*Texte produit par le Dr Hélène JULLIAN PAPOUIN
Agence de la biomédecine- DPGOT- Chef du SRA Sud Est/Océan Indien
Hôpital Sainte-Marguerite Pavillon 9 - 13274 MARSEILLE Cedex 9 - Tel : 04 91 56 52 17*

Ressources documentaires

Pennell DJ et al: cardiovascular function and treatment in beta-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association; circulation 2013; 128: 281-308.

Emergency management of thalassemia: TIF publication N°16. www.thalassaemia.org

Numéros en cas d'urgence

Site Marseille	Site Lyon
<p>Service d'Hématologie Pédiatrique Hôpital d'Enfant de la Timone Centre de Références des Thalassémies</p> <p>Dr Isabelle Thuret Médecin coordonnatrice</p> <p>Pr Gérard Michel Médecin - Chef de Service ☎ 04 91 38 67 78 et 04 91 38 67 82</p> <p>Hôpital de Jour Infirmière coordinatrice Mme Marie-Christine Médard ☎ 04 91 38 46 22</p> <p>Patients thalassémiques adultes : Dr Emmanuelle Bernit</p> <p>Service de médecine interne Hôpital de la Timone, 264 rue Saint Pierre 13005 Marseille ☎ + 33 4 91388762/8829</p>	<p>Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique Centre de Références des Thalassémies</p> <p>Pr Yves Bertrand Médecin, Chef de Service ☎ 04 69 16 65 71</p> <p>Patients thalassémiques adultes : Dr Arnaud Hot Service de médecine interne Hôpital Edouard Herriot 5, Place Arsonval Lyon, 69437 CEDEX 03 ☎ + 33 4 72 11 75 65</p>

Ces recommandations ont été élaborées par :

- les **D^r Isabelle Thuret - Corinne Pondarré et Florence Dommange** -Service d'Hématologie Pédiatrique Hôpital d'Enfant de la Timone - Centre de Références des Thalassémies- Hôpital de la Timone, 264 rue St Pierre - 13005 - Marseille
- le **D^r Gilles BAGOU** - anesthésiste réanimateur - urgentiste SAMU- SMUR de Lyon - Hôpital Edouard Herriot - 69437 - Lyon et la sous-commission des référentiels de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU)
- l'Association **FMDT SOS GLOBI** - Association des malades drépanocytaires et thalassémiques de Marseille - Cité des associations - 93 la Canebière, boîte n°293 - 13001 - Marseille

Date de réalisation : 15 décembre 2014