

Année: 2020

Thèse N°: 208

LES MANIFESTATIONS OSTÉOARTICULAIRES DES
HÉMOPATHIES BÉNIGNES CHEZ L'ENFANT
(DRÉPANOCYTOSE ET THALASSÉMIE)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame LAYLA MOHIB
Née le 19 septembre 1994 à Tiflet

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Drépanocytose, Thalassémie, Appareil locomoteur, Enfant.

Membres du Jury :

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie-Biologique

Monsieur Mohammed Anouar DENDANE

Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique

Madame Amale HASSANI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Abdelouahed AMRANI

Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique

Monsieur Mohamed RAMI

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique.

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie [*Directeur Hôp. My Youssef*](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [*Directeur Hôp. Cheikh Zaid*](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [*Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [*Directeur Hôpital Ibn Sina*](#)
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOULE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie *Dir-Adj. HMI Mohammed V*
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [*Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. [*Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Moncef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

* Enseignants Militaires

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires

Dédicaces





À MA CHERE MERE Aicha belahjar

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'immense amour que j'ai pour vous.

Je n'oublierai jamais les grands sacrifices que vous m'avez consenti durant toute ma vie.

L'amour dont vous m'avez entouré, votre prière m'ont été d'un grand soutien.

J'espère à travers ce modeste travail, avoir pu rendre une parcelle de l'infini que je te dois et que je ne pourrais jamais combler au prix de ma vie.

Que ALLAH vous protège et vous pourvoie longue vie et santé.





À mon très cher père Mr ahmed mohib

Votre sagesse, droiture et grandeur d'âme demeurent pour moi le meilleur exemple.

Vos sacrifices, votre courage et votre abnégation resteront gravés dans ma mémoire.

Celui qui nous a toujours conseillé et sacrifié sa santé et son repos pour notre bonheur.

Celui qui a fait face aux difficultés de la vie pour notre éducation et formation.

En ce jour j'espère réaliser l'un de vos rêves.

Que Dieu tout puissant vous protège et vous pourvoie longue vie et santé.





A mon cher mari ZAKARIA

*Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude envers toi ma moitié pour ton soutien,
ton aide et tes encouragements.*

Tu représentes pour moi le réconfort, la paix et la force tranquille.

Je t'offre ce travail en gage de mon amour et ma profonde affection.

Puisse le bon Dieu te préserver et te protéger.

A ma sœur houda

*Tes sacrifices, ta tendresse et ta douceur n'ont été d'un grand soutien, ton
dynamisme m'a servi d'exemple.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur mon amour fraternel et ma
profonde reconnaissance pour tous tes efforts que tu as consentis.*

*Pour ton aide, tes innombrables services et ton précieux soutien, qu'il me soit permis
de t'assurer à jamais ma profonde et grande reconnaissance.*



*Puisses-tu trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude. Je te souhaite
bonheur, succès dans ta vie professionnelle et familiale.*



A mon très cher petit frère Jalal

Je voulais juste te dire à travers ce travail que je t'aime beaucoup petit frère.

Je te souhaite du fond de mon cœur, une vie pleine de bonheur, de santé, de réussite et d'amour.

A ma petite sœur adorée hajar

Je suis comblée d'avoir une sœur aussi adorable que douce

Ton charme n'a égale que tes nombreuses qualités humaines.

Tu m'as toujours manifestée beaucoup de tendresse. A mon tour de t'exprimer mon amour et mon attachement.





A la mémoire de ma grand-mère

« Fathi Yamna ».

Pour toute l'affection et la tendresse dont vous m'avez couvert.

Je vous suis entièrement reconnaissante.

Nous prions tous pour vos et que ton âme repose en paix.

A toute ma famille

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection et mon profond respect.

Votre amour, votre tendresse étaient un grand soutien pour moi.

Je remercie Dieu chaque jour qu'il m'a offert une tendre famille comme vous.



Que Dieu, le tout puissant, vous protégez et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A ma belle famille

*Pour tout le respect que je vous porte dans mon âme
Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection et de
mon grand attachement*

*Avec tous mes souhaits d'une vie heureuse, pleine de bonheur,
de santé et de réussite.*

A mes très chers amis

Merci pour tous les moments inoubliables passés ensemble.

J'ai eu la chance d'avoir croisé vos chemins.

Merci de m'avoir accepté telle que je suis.

Merci d'avoir été présents pour moi.

***A tous ceux qui m'ont transmis leur savoir
depuis la maternelle à ce jour.***



R emerciements





***A notre Maître, Président de thèse,
Monsieur abdelkader BELMEKKI
Professeur d'Hématologie-Biologique à l'Hôpital
Militaire D'Instruction Mohamed V de Rabat.***

*Vous avez bien voulu nous faire honneur d'accepter de présider le jury de
notre thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à
suivre.*

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.





***A notre Maître, Rapporteur de thèse,
Monsieur Dendane Mohammed Anouar***

***Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique
à l'hôpital d'enfants Rabat.***

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse et vous nous avez beaucoup aidé à sa réalisation. Vous en avez surveillé et dirigé l'élaboration avec une extrême bienveillance et une grande vigueur.

Vous nous avez, à chaque fois, réservé un accueil aimable et bienveillant, vos conseils et encouragements ont toujours été, pour nous, d'un grand soutien moral.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde et sincère reconnaissance.





A notre Maitre et juge de thèse,

Mme Amale HASSANI

Professeur de pédiatrie à l'Hôpital Militaire

D'Instruction Mohamed V de Rabat.

Vous avez accepté avec grande amabilité et spontanéité de juger cette thèse.

Vous nous avez, à chaque fois, réservé un accueil aimable et bienveillant, vos conseils et encouragements ont toujours été, pour nous, d'un grand soutien moral.

Veuillez accepter, cher maitre, l'expression de notre profond respect et reconnaissance.





A notre Maitre et juge de thèse,

Mr. Mohammed RAMI

***Professeur de Chirurgie Pédiatrique à l'hôpital
d'enfants Rabat.***

*Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté de juger ce
travail*

*Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement clair et
fructueux.*

*Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma sincère
reconnaissance et mon profond respect.*





A notre Maitre et juge de thèse,

Mr. Abdelouahed AMRANI

***Professeur de Traumatologie Orthopédie Pédiatrique
à l'hôpital d'enfants Rabat.***

*Nous vous remercions cher maitre pour l'honneur que vous nous avez fait
en acceptant de nous accorder le privilège de réaliser ce travail et de le
juger.*

*Permettez-nous, de vous exprimer ici notre très profond respect et notre
admiration pour vos qualités humaines et professionnelles.*



LISTE DES ABREVIATIONS

A/S	: Drépanocytose hétérozygote
ASH	: Arthrite septique de la hanche
CRP	: Protéine C réactive
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
CVO	: Crise Vaso Occlusive
DFO	: Déféroxamine
DFP	: Défériprone
DFX	: Déférasirox
DMO	: Densité minérale osseuse
GH	: Hormone de croissance
GR	: Globule rouge
Hb	: Hémoglobine
Hb A	: Hémoglobine Adulte
Hb F	: Hémoglobine Fœtale
HEM	: Hématopoïèse Extramédullaire
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LDH	: Lactate déshydrogénase
NFS	: Numération de la Formule Sanguine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONA	: Ostéonécrose aseptique
ONTF	: Ostéonécrose de la tête fémorale
S/C	: La double hétérozygotie SC

SS	: Drépanocytose homozygote
TDM	: Tomodensitométrie
TDt	: Thalassémie dépendante des transfusions
TF	: Transfusion
TI	: Thalassémie intermédiaire
TM	: Thalassémie majeure
VGM	: Volume Globulaire Moyen
VS	: Vitesse de sédimentation
α	: Alpha
β	: Bêta
$\beta +$	: Mutant à l'origine d'une faible production d'hémoglobine A
$\beta 0$	: Mutant à l'origine de l'absence d'hémoglobine A



Liste des illustrations



Liste des tableaux

Tableau I : Résultats de l'étude de l'hémoglobine chez le sujet normal et dans quelques situations pathologiques.....	9
Tableau II : Facteurs physiopathologiques influençant les complications vaso-occlusives.....	13
Tableau III : Caractéristiques biologiques des syndromes drépanocytaires majeurs.	17
Tableau IV : Classification radiographique d'Arlet et Ficat.	40
Tableau V : Elément différentiels entre l'infarctus osseux et l'ostéomyélite aigue.....	51
Tableau VI : Les critères d'hospitalisation au cours d'une CVO.	64
Tableau VII : Résultats comparatifs du traitement par la mise en décharge ou par forage dans le traitement de l'ostéonécrose. Revue de 30 ans de littérature.....	70
Tableau VIII : Propriétés des différents chélateurs prescrits dans la thalassémie.	85
Tableau IX : Résumé schématique des facteurs susceptibles d'avoir un impact sur le développement et la croissance des os dans la thalassémie et leur traitement.....	120

Liste des figures

Figure 1 : Structure de l'hémoglobine.	6
Figure 2 : Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte.	7
Figure 3 : Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire.	14
Figure 4 : Mécanisme des complications ostéoarticulaires de la drépanocytose.	20
Figure 5 : Radiographie du crâne au cours de la drépanocytose. Élargissement du diploé avec un amincissement de la table interne et striations radiaires en « poils de brosse » dus à l'hyperplasie médullaire.	23
Figure 6 : Un enfant drépanocytaire de 14 ans. Radiographies du rachis lombaire de face (A) et de profil (B) : déminéralisation osseuse diffuse, comme en témoigne l'aspect strié des corps vertébraux, associée à une déformation biconcave des corps vertébraux : l'aspect de « vertèbre de poisson ».....	24
Figure 7 : La radiographie du thorax montre une perte de différenciation corticomédullaire dans les côtes et un épaississement du trabéculum, modifications causées par l'hyperplasie médullaire.	25
Figure 8 : Coupe IRM du bassin, l'hyperplasie médullaire se traduit par une disparition de l'hypersignal de la moelle graisseuse en T1 remplacé par un hypersignal en T2 témoignant d'une reconversion médullaire.	26
Figure 9 : Syndrome pied main.	29
Figure 10 A : Dactylite dans les mains d'un nourrisson. La radiographie montre la formation d'un nouvel os périostéique le long des diaphyses des trois métacarpiens de la main droite (flèches) et des lésions destructrices précoces à la base du deuxième métacarpien des deux mains (pointes de flèches). Figure B : Dactylite dans les pieds d'un enfant de 1 an. La radiographie montre la formation de nouveaux os périostaux le long des tiges des métatarsiens du pied droit (flèches) et des changements destructifs marqués qui peuvent entraîner une déformation permanente du quatrième métatarsien du pied gauche.	30
Figure 11 : Infarctus osseux des diaphyses tibiales chez un enfant de 5 ans.....	32
Figure 12 : Coupe IRM en séquences pondérées T1 et T2 des deux jambes montrant une anomalie de signal métaphyso-épiphysaire des tibias en hyposignal T1 et hypersignal T2, cernée par un double liséré d'hypo-hypersignal. Il n'y a pas d'anomalie des parties molles adjacentes.	33
Figure 13 : Séquelles radiologiques d'infarctus osseux au cours de la drépanocytose.....	36
Figure 14 : Classification radiographique d'Arlet et Ficat.	40
Figure 15 : IRM des hanches, ostéonécrose de la tête fémorale à un stade précoce. 15 A : Coupe sagittale en T1 montrant un liséré de démarcation hypo-intense (flèche) délimitant une	

zone de nécrose dont le signal reste conservé. B : Coupe frontale en T2 montrant un liseré de démarcation hypo-intense (flèche droite) doublé d'une ligne hyper intense (flèche courbe) constituant la double ligne décrite par Mitchell.	42
Figure 16 : Présence d'une dépression centrale des plateaux vertébraux en marche d'escalier réalisant « un aspect en H » qui traduit un trouble ischémique de croissance des vertèbres....	46
Figure 17 : A : Radiographie du bassin de face chez une fille drépanocytaire, âgé de six ans présentant une ASH droite. On observe un élargissement de l'interligne articulaire de la hanche droite (8 mm contre 6 mm à gauche) et une augmentation de la distance séparant le bord médial de la métaphyse fémorale supérieure droite et le U cotyloïdien droit (12 mm contre 8 mm à gauche), ceci témoignant d'un épanchement liquidien dans la hanche droite..	53
Figure 18 : Fracture pathologique compliquant une ostéomyélite aiguë diaphysaire complète du fémur et de l'humérus droit chez une fillette de 3 ans atteinte de drépanocytose.	57
Figure 19 : Bilan annuel des complications dégénératives de la drépanocytose.	61
Figure 20 : Forage-décompression sous radioscopie pour la prise en charge d'une ostéonécrose de la tête fémorale, stade II de Ficat.	68
Figure 21 : Principe du traitement des ostéonécroses de hanche par forage et greffe de moelle osseuse. La moelle osseuse est prélevée sur les crêtes iliaques antérieures (1) puis elle est concentrée par centrifugation, le but étant d'obtenir un tri cellulaire en conservant les cellules mononucléées et en éliminant les polynucléaires et les globules rouges (2). Enfin, après forage à l'aide d'une tréphine de faible diamètre (4 mm), la greffe de moelle est introduite dans l'ostéonécrose de la tête fémorale (3).	69
Figure 22 : Ostéonécrose de la tête fémorale d'origine drépanocytaire. Les deux hanches ont été traitées par ostéotomie de valgisation avec un excellent résultat sur une période de 20 ans.	71
Figure 23 : A : Radiographie préopératoire montre une nécrose de la tête fémorale gauche située dans le quadrant antérieur et latéral avec une subluxation de la tête et des modifications dysplasiques du bord acétabulaire. La colonne latérale semble intacte. B : Radiographie postopératoire documente les changements obtenus avec la triple ostéotomie pelvienne. 23 C : Un an après l'opération, la tête fémorale est bien contenue et un remodelage partiel de la tête fémorale a eu lieu.	72
Figure 24 : physiopathologie de la β thalassémie majeure.	81
Figure 25 : Chronologie approximative de la survenue de complications ou d'affections pertinentes si le traitement de la thalassémie n'est pas optimal.	90
Figure 26 : Visage d'enfant thalassémique.	91
Figure 27 : Radiographie du crâne chez un enfant thalassémique (A, B) : épaississement du diploé avec aspect en « poils de brosse » typique. On note également l'atteinte du massif facial avec absence de pneumatisation des sinus maxillaires.	92
Figure 28 : Thalassémie majeure chez un enfant de 3 ans. Gril costal de face : élargissement costal diffus.	93

Figure 29 : Radiographies de la colonne lombaire. A : les vertèbres ont un schéma trabéculaire grossier « vertèbres en poisson » (flèches). B : Deux vertèbres aplaties résultant de fractures par compression (flèches).	94
Figure 30 : A : Radiographie latérale de la colonne lombaire d'un patient avec β thalassémie majeure. Les vertèbres sont aplaties craniocaudalement et allongées antérieurement (platyspondylie). B : Radiographie latérale de la colonne thoracique montrant des disques intervertébraux calcifiés à plusieurs niveaux (flèches). Notez les l'augmentation de la radiotransparence des corps vertébraux due à l'ostéoporose.	96
Figure 31 : Radiographie de la main : amincissement des corticales et trabécules primaires grossières. 1er métacarpien en forme de saucisse.	98
Figure 32 : Hyperplasie médullaire au cours de la β thalassémie majeure.....	99
Figure 33 : ONA de la tête fémorale gauche chez un enfant thalassémique.	101
Figure 34 : 1 : Radiographie frontale debout : Déformations du valgus bilatéral. Les zones de croissance des fémurs distaux sont irrégulières et des radio transparences focales à bords sclérotiques sont présentes dans les métaphyses (flèches). Une irrégularité moins grave est présente au niveau tibial et fibulaire. 34-2a-c : IRM du genou droit : les lésions métaphysaires (flèches) ont les caractéristiques de signal d'un cartilage hyalin : hyposignal en T1, hypersignal en T2.	103
Figure 35 : A : Radiographie des deux mains et des poignets montre la lyse de la métaphyse cubitale avec de petites épiphyses et un raccourcissement bilatéral du cubitus. B : Radiographie du genou bilatéral du même patient montrant une incongruence articulaire fémoro-tibiale par pincement de l'interligne et dysplasie épiphysaire.....	106
Figure 36 : Photo clinique montrant une déformation en varum du genou droit et une déformation en valgus de la cheville gauche chez un patient atteint de β thalassémie.....	108
Figure 37 : A : Radiographies du genou droit montrant une déformation en varum avec un condyle tibial médial hypoplasique et des signes d'épiphysiodèses au niveau du tibia proximal et du fémur distal. B : Radiographies du bras droit montrant une déformation en varus de la tête humérale due à une épiphysiodèse prématurée de l'épiphyse humérale proximale. Notez l'ostéoporose sévère et l'aspect trabéculaire en nid d'abeille de l'épiphyse humérale distale.	108
Figure 38 : Facteurs intervenant dans la régulation du remodelage osseux qui peuvent être modifiés chez les patients atteints de thalassémie majeure entraînant une diminution des ostéoblastes et/ou une augmentation de l'activité des ostéoclastes.	111
Figure 39 : Radiographies de face et profil d'un adulte qui avait subi de multiples fractures de l'humérus pendant l'enfance. Notez l'ostéoporose et l'aspect alvéolaire de la diaphyse humérale, ainsi qu'une déformation en varus de la tête humérale due à une épiphysiodèse prématurée.....	114



Sommaire



Introduction	1
Quelques notions d'hématologie	5
I. Rappel sur l'hémoglobine normale	6
1. Fonction et structure de l'hémoglobine : (1).....	6
2. Évolution ontogénique des hémoglobines humaines : (2)	6
II. Les hémoglobinopathies : (3)	8
Drépanocytose	10
I. Généralités sur la drépanocytose	11
1. Définition	11
2. Epidémiologie	11
3. Physiopathologie : (9)	11
4. Tableau clinique :	14
II. Les manifestations ostéoarticulaires de la drépanocytose homozygote	18
A. Physiopathologie :	18
B. Manifestations ostéoarticulaires liées à l'hyperplasie médullaire	20
1. Signes cliniques :	21
2. Imagerie :	21
C. Ostéoporose et déficit en vitamine D	26
D. Les manifestations osseuses d'origine hémato-vasculaire	27
1. Les infarctus osseux.....	28
2. Les infarctus épiphysaires et ostéonécroses aseptiques (ONA)	37
3. Les Troubles de croissance	44
4. Les infections ostéoarticulaires	47
E. Manifestations articulaires non infectieuses de la drépanocytose	54
1. Arthropathie aiguë aseptique	54
2. Goutte et hyperuricémie	55
3. Autres manifestations articulaires (13,34)	56
F. Fractures pathologiques	56
G. Anomalies ostéoarticulaires séquellaires (101).....	57
H. Manifestations ostéoarticulaires de la drépanocytose hétérozygote et des thalasso- drépanocytoses	58

1.	L'hétérozygotisme SC :	58
2.	Les thalasso-drépanocytoses : (21,124)	58
III.	Prise en charge thérapeutique de la drépanocytose et de ses troubles ostéoarticulaires	59
A.	Traitement préventif : (125)	59
1.	Éducation thérapeutique des parents et des enfants :	59
2.	Supplémentation nutritionnelle et hydratation :	59
3.	Prévention des Infections :	60
4.	Bilan annuel : (126)	61
5.	Intensification du traitement : (126)	62
6.	Conseil génétique et diagnostic prénatal : (16)	63
B.	Traitement curatif	63
1.	Traitement des crises vaso-occlusives :	63
2.	Prise en charge thérapeutique des troubles osseux liés à la drépanocytose	66
	<i>Thalassémies</i>	77
I.	Généralités	78
A.	Alpha-thalassémies : (161)	78
B.	Bêta thalassémies : (160)	79
1.	Classification et physiopathologie moléculaire : (164)	79
2.	Répartition géographique :	79
3.	Clinique et diagnostic des β -thalassémies :	80
II.	Les manifestations ostéoarticulaires de la β thalassémie	88
A.	Physiopathologie et modifications du squelette	88
B.	Hyperplasie médullaire	90
1.	Dysmorphie faciale	91
2.	L'effet de l'hyperplasie sur les côtes	93
3.	L'effet de l'hyperplasie sur les vertèbres	93
4.	L'effet de l'hyperplasie sur les petits os tubulaires	97
5.	L'effet de l'hyperplasie sur les os longs	98
C.	Atteintes ostéoarticulaires en rapport avec les transfusions itératives	100
1.	Physiopathologie de l'ONA	100
2.	Tableau clinique	101

D.	Atteintes articulaires en rapport avec l'utilisation des chélateurs du fer	101
1.	Atteintes articulaires en rapport avec la déféroxamine	101
2.	Arthropathie liée à la défériprone (DFP).....	104
E.	Fusion prématurée des épiphyses et Perturbations de la croissance (épiphysiodèse) ..	106
F.	Ostéopénie, ostéoporose.....	109
1.	Prévalence :.....	109
2.	Diagnostic de l'ostéoporose chez l'enfant : (211)	109
3.	Physiopathologie	109
4.	Facteurs de risque cliniques et biologiques de l'ostéoporose chez l'enfant : (214)	112
5.	Complications : (215)	112
G.	Les fractures : (216).....	113
1.	Épidémiologie des fractures chez l'enfant thalassémique	113
2.	Facteurs de risque : (218).....	113
3.	Particularités : (220).....	113
H.	Hématopoïèse extramédullaire (221).....	115
III.	Traitement :	116
A.	Intensification du traitement de β thalassémie: (167).....	116
1.	Inducteurs de l'Hb F et érythropoïétine : (224)	116
2.	Greffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) : (226)	116
B.	Lutter contre la thalassémie : (160,229).....	117
1.	Dépistage des hétérozygotes :	118
2.	Conseil génétique, diagnostic prénatal et préimplantatoire :	118
C.	Traitement préventif : (177)	118
D.	Traitement des désordres ostéoarticulaires liés à la thalassémie	121
1.	Prise en charge de l'ostéoporose (230)	121
2.	Traitement des fractures (231)	122
	<i>Conclusion</i>	123
	<i>Résumés</i>	125
	<i>Bibliographies</i>	129



Introduction



Les maladies hématologiques ont souvent un retentissement sur l'appareil locomoteur. Certaines manifestations ostéoarticulaires sont spécifiques de la maladie hématologique. En dehors des hémopathies malignes, les manifestations ostéoarticulaires s'observent principalement dans les hémoglobinopathies, ainsi que les autres anémies hémolytiques, les cytopénies congénitales et la mastocytose. Dans ces différentes affections, les manifestations ostéoarticulaires sont habituellement de révélation précoce dans l'enfance mais elles peuvent continuer de poser de réels problèmes de prise en charge à l'âge adulte.

Les manifestations ostéoarticulaires des hémopathies bénignes se voient plus fréquemment au cours des hémoglobinopathies congénitales telles que la drépanocytose et la thalassémie.

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine qui se transmet selon le mode autosomique récessif. La maladie résulte d'une mutation ponctuelle du 6ème codon du gène β -globine. La mutation provoque la synthèse d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S (Hb S). La polymérisation de l'Hb S à l'état déoxygéné est à l'origine d'une anémie hémolytique chronique et des crises vaso-occlusives, appelés crises drépanocytaires, pouvant toucher tous les organes (reins, poumons, oeil, cerveau, os...). Les manifestations ostéoarticulaires sont fréquentes et variées, elles sont liées, d'une part, à l'hyperplasie médullaire mais aussi, et surtout, aux crises aiguës vaso-occlusives.

L'hyperplasie médullaire réactionnelle à l'hémolyse chronique, est moins marquée dans la drépanocytose que dans la thalassémie. Dans les deux cas, elle entraîne, dans les os contenant de la moelle hématopoïétique, une hypertrophie de la médullaire et un amincissement des corticales.

Les manifestations ostéoarticulaires d'origine hémato-vasculaire ont une importance diagnostique capitale car, à l'inverse des précédentes, elles sont propres à la drépanocytose. Elles peuvent être ischémiques (infarctus des os longs, ostéonécroses aseptiques), septiques (ostéomyélites, arthrites septiques), intra articulaires aseptiques (arthropathie aseptique, hémarthrose). Ces manifestations ostéoarticulaires intéressent presque tous les os et toutes les articulations. Elles surviennent généralement de façon bilatérale et symétrique.

Le traitement des crises vaso-occlusives est symptomatique. La transfusion est indiquée en cas d'anémie sévère, de crise vaso-occlusive rebelle au traitement symptomatique et de complications viscérales graves. L'hydroxyurée et la transplantation des cellules souches hématopoïétiques sont utiles en traitement de fond mais doivent être réservées aux formes les plus graves. La prise en charge de l'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale chez l'enfant drépanocytaire n'est pas codifiée. Cette situation est la conséquence de la rareté des études cliniques réalisées avec une bonne qualité méthodologique, des effectifs suffisants et concernant spécifiquement l'enfant.

Les thalassémies sont définies par une diminution ou l'absence de la synthèse d'une des chaînes de globine. Elles sont désignées par la chaîne de globine déficiente : β -thalassémies (chaîne β déficiente) et α -thalassémies (chaîne α déficiente). Les syndromes thalassémiques sont transmis selon le mode mendélien récessif autosomique. Les manifestations ostéo-articulaires s'observent dans la β thalassémie homozygote qui réalise habituellement un syndrome thalassémique majeur, la maladie de Cooley, et beaucoup plus rarement un syndrome thalassémique intermédiaire. Le mécanisme de l'anémie y est double : central par érythropoïèse inefficace et périphérique par hyperhémolyse. Cette anémie chronique et sévère conduit à des transfusions itératives sources d'hémochromatose secondaire pour laquelle sont administrés des chélateurs du fer.

Les agents chélateurs du fer peuvent avoir un effet négatif sur les os et les articulations, provoquant des déformations dysplasiques de la colonne vertébrale et des métaphyses des os longs, un retard de croissance et une arthropathie. L'allogreffe de moelle osseuse peut être proposée dans les formes les plus graves.

D'autres manifestations ostéoarticulaires des hémoglobinopathies sont plus insidieuses et sont apparues avec l'augmentation de l'espérance de vie. C'est le cas de l'ostéoporose qui nécessite d'être dépistée systématiquement sur ces terrains avant que ne survienne une fracture car elle peut bénéficier dans cette étiologie des mêmes traitements que l'ostéoporose commune.

OBJECTIFS DU TRAVAIL

L'objectif général de ce travail est d'étudier les manifestations orthopédiques des hémopathies bénignes à savoir la drépanocytose et la thalassémie, nous nous fixons les objectifs spécifiques suivant à travers une mise au point :

- Mettre au point les complications ostéoarticulaires des hémopathies bénignes.
- Evaluer la prise en charge de ces complications.
- Préciser les moyens de prévention.

Quelques notions d'hématologie



I. Rappel sur l'hémoglobine normale

1. Fonction et structure de l'hémoglobine : (1)

L'hémoglobine (Hb) est le principal composant du globule rouge (GR), et a pour fonction majeure de transporter l'oxygène des poumons aux tissus. Chaque molécule d'hémoglobine est un tétramère qui résulte de l'association de quatre molécules d'hème et de quatre chaînes, dites chaînes de globine. L'hème est une porphyrine qui contient un atome de fer sous forme réduite (Fe^{++}). C'est grâce à elle que l'hémoglobine fixe l'oxygène lors du passage des hématies dans les poumons et le délivre aux tissus. La globine est un ensemble de quatre chaînes polypeptidiques semblables deux à deux, soit $\alpha 2$ et $\beta 2$ pour l'Hb A qui est le constituant principal de l'hémoglobine chez l'adulte sain. (Figure 1)

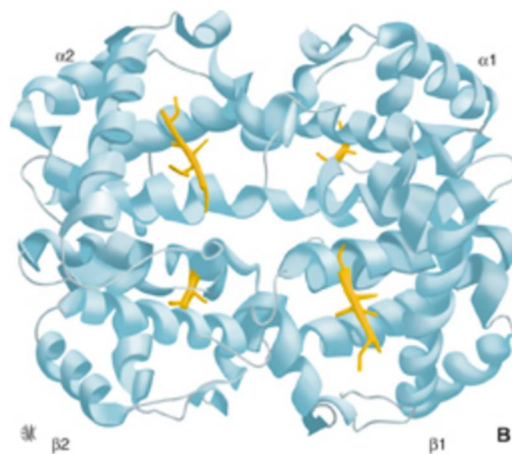


Figure 1 : Structure de l'hémoglobine. (2)

2. Évolution ontogénique des hémoglobines humaines : (2)

Au cours de la vie, plusieurs hémoglobines se succèdent à tout moment, et il en existe plusieurs simultanément. Ces hémoglobines se différencient par la nature des sous-unités qui les constituent. Chez l'homme, le profil des hémoglobines change deux fois au cours de l'évolution ontogénique, la première de ces commutations (ou *switch*) coïncide avec le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, la deuxième avec celui de la vie fœtale à la vie adulte. (Figure 2)

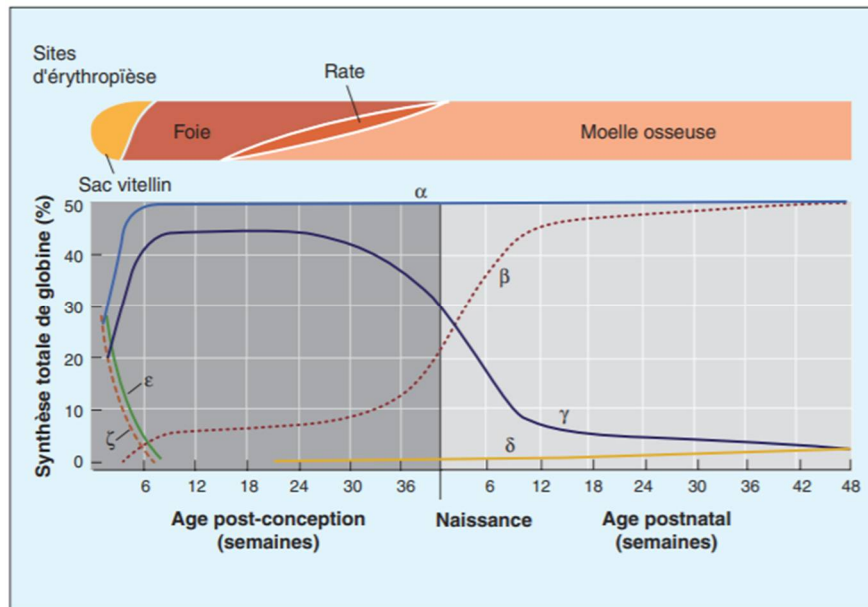


Figure 2 : Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte. (1)

❖ Chez l'embryon :

Durant la vie embryonnaire : deux chaînes de la famille α coexistent : ζ qui apparaît la première, puis α . De même, à la place de la sous unité β : se trouve la chaîne ϵ , spécifique de cette phase initiale de la vie, et les chaînes γ ou fœtales. Ces différentes sous-unités permettent de réaliser les trois hémoglobines de l'embryon : L'hémoglobine Gower 1 ($\zeta_2 \epsilon_2$) ; l'hémoglobine Gower 2 ($\alpha_2 \epsilon_2$) ; l'hémoglobine Portland ($\zeta_2 \gamma_2$).

❖ Chez le fœtus :

L'hémoglobine fœtale (Hb F) de structure $\alpha_2 \gamma_2$ est détectable dès la cinquième semaine de vie intra-utérine. Parallèlement à cette modification de la nature des sous-unités de globine, il y a un changement du lieu où s'effectue l'érythropoïèse : d'abord au niveau du sac vitellin durant la vie embryonnaire, puis au foie et la rate dans la vie fœtale et enfin de la moelle osseuse chez l'adulte.

L'hémoglobine fœtale est donc le constituant principal de cette période fœtale. Sa synthèse commence dès les stades précoces de la gestation et s'élève, entre la 8ème et 10ème semaine, à un taux de 90 %. Peu avant la naissance, essentiellement entre la 32ème et la 36ème semaine de gestation, les chaînes γ sont progressivement remplacées par les chaînes β de l'adulte.

❖ A la naissance et chez l'adulte :

La synthèse des hémoglobines se continue dans la moelle osseuse. On retrouve principalement, chez le nouveau-né l'Hb F avec un taux avoisinant les 85%, de l'Hb A et de l'Hb A₂ avoisinant 0,3 à 0,7%. Au-delà de 2 ans, il ne subsiste plus d'Hb F dont les traces inférieures à 1 % et sa production reste limitée à une population restreinte « les cellules F ». Les GR sont constitués principalement de l'Hb A, représente plus de 95 %, associée aux hémoglobines dites minoritaires notamment l'Hb A₂ (α_2 ; δ_2), et l'Hb F.

II. Les hémoglobinopathies : (3)

Chez le sujet normal, la synthèse de la chaîne α de la globine est dépendante de deux gènes α identiques dont la duplication se produit en tandem sur le chromosome 16. Les autres principaux gènes γ (Hb F), δ (Hb A₂), et le gène β , sont présents sur le chromosome 11. Une mutation de l'un de ces gènes peut entraîner une hémoglobinopathie :

- Soit en raison d'une anomalie constitutionnelle de structure avec présence d'une Hb anormale. Les plus fréquentes sont l'Hb S (drépanocytose), l'Hb C et l'Hb E.

- Soit en raison d'une anomalie constitutionnelle de synthèse avec des fractions de l'Hb structurellement normales mais d'expression anormale, comme au cours des thalassémies. Ces différentes anomalies peuvent être associées.

Les anomalies génétiques de l'hémoglobine présentent une répartition géographique assez large du fait des migrations des populations. Une base de données épidémiologique mondiale sur les hémoglobinopathies a été établie et publiée récemment par Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les données recueillies dans 229 pays ont clairement indiqué que les anomalies de l'hémoglobine constituent un problème de santé important dans 71% des pays qui incluent 89% de toutes les naissances dans le monde. La prévalence des porteurs d'hémoglobine anormale se situe entre 5 et 7% dans le monde et le nombre de nouveaux cas de nourrissons atteints est estimé à 300 000 par an. Parmi eux 60 000, sont nés avec la β thalassémie majeure annuellement, le reste (83%) avec la drépanocytose. (4)

Au Maroc, l'épidémiologie des hémoglobinopathies reste inconnue. Cependant l'OMS estime le taux des porteurs à 6.5%, ce qui laisserait supposer l'existence de 30.000 cas de formes majeures de drépanocytose et thalassémie au Maroc. (5)

La composition de l'Hb et la répartition de ses différentes fractions peuvent être étudiées par chromatographie et par une isoélectrofocalisation. Les résultats de l'électrophorèse chez le sujet normal et au cours des principales hémoglobinopathies sont indiqués dans le tableau I.

Fractions de l'hémoglobine	Sujet normal	Drépanocytose homozygote	Drépanocytose hétérozygote	Thalassémie majeure	Thalassémie Mineure
A ($\alpha_2 \beta^A_2$)	97 %	0 %	52-70 %	0-10 %	81-96 %
A₂ ($\alpha_2 \delta_2$)	2,2-3,2 %	2,5-5,2 %	2,5-4,5 %	1-4 %	3,5-8,5 %
F ($\alpha_2 \gamma_2$)	Moins de 1%	1-20 % m = 8,5 (+ de 6 ans)	Moins de 1 %	85-99 %	0 ,5-2 % (+ de 6 ans)
S ($\alpha_2 \beta^S_2$)	0	75-95 %	25-45 %	0	0

Tableau I : Résultats de l'étude de l'hémoglobine chez le sujet normal et dans quelques situations pathologiques. (3)



Drépanocytose



I. Généralités sur la drépanocytose

1. Définition

La drépanocytose appelée également Hémoglobinose S ou anémie à cellules falciformes, est une maladie génétique autosomique récessive, à l'origine d'anémie hémolytique chronique, liée à la synthèse d'une hémoglobine anormale dénommée hémoglobine S (HbS). (6)

2. Epidémiologie

2.1. Répartition géographique :

Elle présente des similarités de localisation avec le paludisme. En effet, jusqu'à la moitié du XXe siècle, les anomalies de l'hémoglobine se limitaient pratiquement aux zones impaludées notamment les régions d'Afrique sub-saharienne, l'Arabie Saoudite et l'Inde, ainsi qu'aux zones ayant connues un afflux d'esclaves africains durant la traite des noirs (la Caraïbe, certaines régions de l'Amérique du Nord, Centrale et du Sud ainsi que le Moyen Orient et l'Afrique du Nord). Au cours des dernières décennies, la distribution de ces anomalies génétiques a été considérablement modifiée vu les déplacements de populations vers les pays industrialisés. (7)

2.2. Prévalence :

La drépanocytose est une pathologie génétique très répandue dans le globe. Toutefois l'estimation du nombre de personnes réellement touchées est difficile en raison de l'absence de données fiables dans la plupart des pays.

Des estimations assez récentes ont démontré qu'environ 5,4 millions de personnes seraient porteuses d'allèle S et environ 312 000 nouveau-nés seraient atteints annuellement de drépanocytose dans le monde. (8)

3. Physiopathologie : (9)

La drépanocytose est parmi les premières maladies dont les mécanismes moléculaires aient été identifiés. Elle est la conséquence d'une mutation sur le chromosome 11 du sixième codon de la chaîne β globine, entraînant la substitution d'un acide glutamique (GLU) par une

valine (VAL), aboutissant à la formation d'une hémoglobine anormale dite Hb S. La transmission se fait selon un mode autosomique récessif ; les sujets homozygotes sont SS et les hétérozygotes sont dits AS.

La principale expression de la drépanocytose réside dans la capacité de l'Hb S à se polymériser dans certaines conditions telles que l'acidose, la déshydratation, l'hyperthermie et surtout l'hypoxie. Une concentration intracellulaire élevée d'Hb S et une concentration basse d'Hb F sont des facteurs favorisant la polymérisation. La succession dans le temps des cycles de polymérisation dépolymérisation modifie les caractéristiques physiques du GR lui conférant un aspect en faucille : c'est la falciformation.

La falciformation ; la polymérisation de l'Hb S ; et les modifications membranaires qui l'accompagnent sont réversibles lors de la réoxygénation. Mais, après plusieurs cycles, les lésions membranaires conduisent à une hématie irrémédiablement falciforme : le drépanocyte, cellule fragile à la durée de vie limitée. Une autre conséquence de la falciformation est l'augmentation de la viscosité sanguine par adhésion anormale aux cellules endothéliales et aux macrophages.

Un cercle vicieux s'instaure : falciformation, ischémie, acidose, hypoxie, créant les accidents vaso-occlusifs et les nécroses par obstruction de la microcirculation, qui peuvent toucher tous les organes et sont responsables de l'essentiel des manifestations rencontrées dans la maladie. (10)

Il est également mis en évidence un effet seuil pour l'apparition de polymères de désoxy-Hb S. De minimes augmentations de concentration réduisent fortement le délai de polymérisation et par conséquent celui de falciformation, ce qui souligne l'importance d'une bonne hydratation cellulaire, alors même que les globules rouges sont extrêmement sensibles aux variations de l'osmolarité plasmatique. L'acidose métabolique augmente la concentration en hémoglobine du globule rouge.

Un des principaux facteurs de la variabilité d'expression de la drépanocytose réside dans l'hétéro- ou, au contraire, l'homozygotie. Chez les hétérozygotes AS, la concentration d'hémoglobine S est trop faible pour que la polymérisation se produise in vivo en dehors de situations exceptionnelles et l'anomalie génétique est donc asymptomatique. Les formes

hétérozygotes composites sont, en revanche, responsables de syndromes cliniques majeurs. Ces formes associent à la mutation S de la drépanocytose une autre mutation responsable d'une autre hémoglobinopathie (hémoglobine C, β -thalassémie) sur le chromosome alterne.

Les facteurs influençant les complications vaso-occlusives sont résumés dans le Tableau II : (11)

Mécanismes	Facteurs aggravants	Facteurs atténuants
Concentration cellulaire en HbS	Déshydratation Acidose métabolique Carence cellulaire en magnésium	Hypochromie (α -thalassémie, carence martiale) Pourcentage d'Hb F
Hypoxémies	Troubles ventilatoires Altitude Exercice physique intensif Pathologie thoracique aiguë	Antalgie efficace O ₂ à domicile Exercices respiratoires Désobstruction des voies aériennes
Acidose métabolique	Apports excessifs Tubulopathie rénale Exercice physique hypoxémiant	Supplémentation en bicarbonate Entraînement physique adapté

Tableau II : Facteurs physiopathologiques influençant les complications vaso-occlusives. (11)

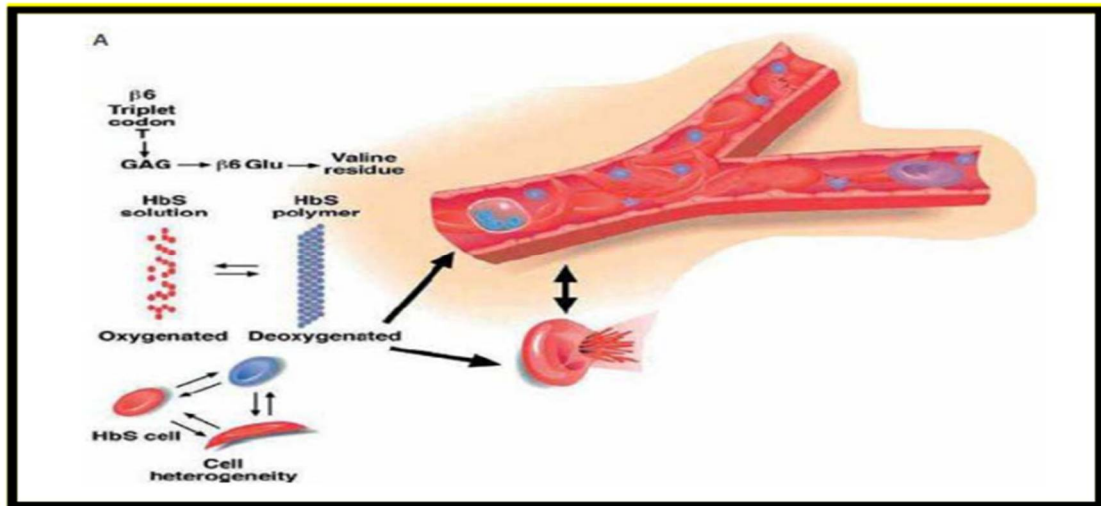


Figure 3 : Physiopathologie de l'anémie drépanocytaire. (12)

4. Tableau clinique :

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive. Les sujets homozygotes SS sont atteints alors que les sujets hétérozygotes AS sont transmetteurs mais en règle indemnes de manifestations cliniques. Les formes hétérozygotes composites, lorsque l'allèle β globine est associé à un autre allèle pathologique (drépanocytose S/C ou drépanocytose S/ β -thalassémie), ont des manifestations cliniques proches et une prise en charge thérapeutique identique. Le terme « syndrome drépanocytaire majeur » regroupe ces différentes formes en raison de leur similitude clinique.

4.1. Drépanocytose homozygote :

a. Clinique : (3)

Elle représente la forme la plus courante et la plus rencontrée parmi les syndromes drépanocytaires majeurs. Les principales complications sont variables tout au long de l'évolution de la maladie.

Chez le petit enfant : les complications peuvent survenir précocement ; généralement dès le quatrième mois, dès que le nourrisson n'est plus protégé par la présence d'un taux élevé d'Hb fœtale. Il est exposé alors à des complications liées à l'anémie, à des crises vaso-occlusives douloureuses, à des infections graves par des germes encapsulés en particulier, en

Streptococcus pneumoniae et à des accidents de séquestration splénique caractérisés par une chute brutale du taux de l'hémoglobine et par une augmentation brutale du volume de la rate. C'est au cours des cinq premières années de la vie que peuvent survenir des accidents neurologiques ischémiques graves.

Chez l'adolescent : la majorité des complications précédentes peuvent être observées mais avec une fréquence moindre alors que ce sont les crises vaso-occlusives osseuses et pulmonaires qui dominent le tableau.

➤ Crises vaso-occlusives osseuses drépanocytaires (CVO) : (13)

Elles sont soit spontanées ; soit provoquées par toute situation favorisant la falciformation des hématies : infections, fatigue, effort sportif, exposition au froid, des situations de déshydratation ou d'hypoxémie. Elles se manifestent souvent par des douleurs osseuses intenses pouvant toucher un ou plusieurs segments osseux. Elles peuvent s'accompagner d'une fièvre parfois élevée, même en l'absence de complications infectieuses. Dans l'étude du Groupe français d'étude de la drépanocytose (GFED), la prévalence des accidents vaso-occlusifs observés était de 58 %. (14)

Le nombre de crises augmente entre 0 et 30 ans puis diminue ensuite. La répétition des accidents vaso-occlusifs doit faire chercher un facteur déclenchant (tableau II) tel que l'acidose qui peut être liée à une hyperlactacidémie d'effort ou à une tubulopathie avec insuffisance rénale, foyer infectieux profond (dents, urines, vésicule, sinus...), ou erreurs hygiéno-diététiques. La mortalité augmente avec le nombre de crises. (13)

À l'âge adulte, ce sont surtout les complications viscérales dégénératives qui grèvent le pronostic fonctionnel et vital. Pratiquement la majorité des organes peuvent être touchés notamment les atteintes oculaires avec des rétinopathies ischémiques pouvant entraîner des décollements rétiniens source de cécité, les anomalies ostéoarticulaires avec des nécroses de hanche et de la tête humérale, les anomalies pulmonaires avec le risque grave d'hypertension artérielle pulmonaire, le risque d'accidents neurologiques ischémiques ou hémorragiques, les anomalies génito-urinaires (glomérulopathie, atteinte interstitielle, insuffisance rénale, priapisme) et digestifs (lithiase biliaire pigmentaire, cirrhose liée à une hémochromatose ou à

une infection par le virus de l'hépatite C) sont pourtant les principales causes de décès liées à une atteinte viscérale chronique. (15)

Nous détaillerons ultérieurement les complications ostéoarticulaires chez l'enfant au cours de la drépanocytose car ils sont le principal motif d'hospitalisation en urgence et peuvent continuer de poser de réels problèmes à l'âge adulte.

b. Biologie : (16)

Le taux d'Hb à l'état basal dans les formes homozygotes S/S est voisin de 7 g à 9 g/dL, une réticulocytose entre 200 000 et 600 000 par mm³, un volume globulaire moyen (VGM) normal, le frottis sanguin permet de mettre en évidence des drépanocytes irréversibles (DI), une hyperleucocytose pouvant atteindre 30 000/mm³ sans infection et une tendance à la thrombocytose. L'étude de l'hémoglobine révèle la présence de l'Hb S, Cette étude se fait par électrophorèse de l'hémoglobine (isoélectrofocalisation) et sur la quantification des différentes fractions d'hémoglobine par chromatographie (Hb A, Hb A2, Hb F).

Le tableau III indique les données comparatives des principaux syndromes drépanocytaires majeures.

	Normale (N)	SS	SC	S β^0 Thal	S β^+ Thal
Hémoglobine g/dl	12-16	7-9	10-12	7-9	9-12
Volume globulaire moyen fl.	80-100	N	N	70-90	70-90
Réticulocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$	50-100	200-600	100-200	200-400	200-300
Électrophorèse de l'hémoglobine% :					
A	97-98	0	0	0	1-25
S	0	77-96	50	80-90	55-90
F	< 2	2-20	< 5	5-15	5-15
A₂	2-3	2-3	----	4-6	4-6

Tableau III : Caractéristiques biologiques des syndromes drépanocytaires majeurs. (16)

SS : drépanocytose homozygote ; SC : hétérozygote composite ; S β Thal : hétérozygote composite S β - thalassémique.

4.2. Drépanocytose hétérozygote

On dit aussi des sujets drépanocytaires hétérozygotes qu'ils sont porteurs du trait drépanocytaire.

a. Clinique : (17)

La plupart des patients drépanocytaires hétérozygotes se porte bien. Cependant, dans certains cas, on peut observer des infarctus spléniques au cours de situations d'hypoxémie sévère et des hématuries macroscopiques. La seule recommandation à donner est de ne pas se placer dans les situations à risque d'hypoxémie (altitude élevée, plongée en apnée sous-marine).

b. Biologie : (16)

Les caractéristiques hématimétriques des sujets drépanocytaires hétérozygotes sont identiques à celle du sang normal. La morphologie des globules rouges est normale et il n'y a pas de drépanocytes en circulation. Cependant, le phénomène de falciformation se manifeste et fait apparaître des drépanocytes, lorsque les GR sont incubés dans un milieu privé d'oxygène « test d'Emmel ». En pratique courante, cet examen biologique fait partie, avec le test de précipitation de l'hémoglobine S en milieu réducteur (test d'Itano), des moyens qui permettent le dépistage rapide des drépanocytaires hétérozygotes.

L'électrophorèse de l'hémoglobine mis en évidence une fraction majeure d'hémoglobine A de 60 à 55 %, une fraction importante d'hémoglobine S de 45 à 40 % et enfin un constituant mineur d'hémoglobine A2 de 2 à 3 %.

II. Les manifestations ostéoarticulaires de la drépanocytose homozygote

L'appareil locomoteur est le plus touché chez les drépanocytaires, environ 80 % des sujets atteints en souffrent. La dactylie ou syndrome pied main, souvent décrit à l'âge de 6 mois à 2 ans est la forme la plus précoce. Par la suite, ce sont les crises vaso-occlusives et les infections qui prédominent. Le problème du diagnostic différentiel entre ces deux manifestations reste mal résolu. Les ostéonécroses (surtout au niveau de la tête fémorale et humérale) et les atteintes vertébrales handicapent l'enfant et l'adolescent et laisseront des séquelles majeures pour la vie adulte. Les progrès accomplis dans la prise en charge ont permis d'améliorer l'espérance et la qualité de vie de ces futurs adultes. On devrait leur proposer des traitements plus précoces et plus conservateurs, spécialement en ce qui concerne les ostéonécroses des hanches. (18)

A. Physiopathologie :

Les manifestations ostéoarticulaires au cours de la drépanocytose résultent de causes diverses. La vaso-occlusion entraînant une ischémie, l'hyperactivité médullaire érythroblastique traduisant un trouble de l'hématopoïèse et l'augmentation de l'activité d'ostéogenèse liée à un mécanisme de réparation du squelette.

➤ **Vaso-occlusion : (19)**

Elles sont liées à la falciformation et aux interactions entre le drépanocyte ; l'endothélium et les autres constituants plasmatiques. Ces crises surviennent lorsque le temps de transit nécessaire au globule rouge pour traverser le capillaire devient plus long que le temps nécessaire à désoxygéner l'hémoglobine S à des taux provoquant la polymérisation. Les conséquences de cette vaso-occlusion peuvent être diverses en fonction de leur localisation : des infarctus des os longs liés à des thromboses des artérioles terminales ; des hémarthroses en rapport avec des thromboses intra vasculaires de la synoviale ou des nécroses épiphysaires. En outre, les lésions infectieuses au cours de la drépanocytose sont également liées à la vaso-occlusion, la greffe bactérienne sur un os hypo vascularisé peut être la cause principale des ostéomyélites drépanocytaires. (Figure 4)

➤ **Hyperplasie médullaire érythroblastique : (9)**

La quantité et la distribution de la moelle rouge et de la moelle jaune varient avec l'âge. À la naissance, la totalité de la moelle osseuse est de la moelle rouge hématopoïétique. Chez le sujet normal, la moelle rouge régresse progressivement laissant la place à de la moelle jaune, grasseuse, en commençant par le squelette périphérique. Ce processus se poursuit jusqu'à 25 ans où la moelle atteint sa répartition caractéristique de l'âge adulte. Elle reste alors présente dans les os plats, le sternum, les côtes, le bassin, les corps vertébraux et les os long proximaux. Les épiphyses contiennent de la moelle jaune tout au long de la vie.

Chez les sujets drépanocytaires, l'anémie hémolytique augmente l'hématopoïèse, ce qui induit la reconversion de la moelle grasseuse en moelle rouge ; ou bien la persistance de celle-ci dans le squelette périphérique et la possible extension aux épiphyses. La persistance de la moelle rouge hématopoïétique ayant comme conséquence l'augmentation de la sensibilité aux infections et aux infarctus osseux.

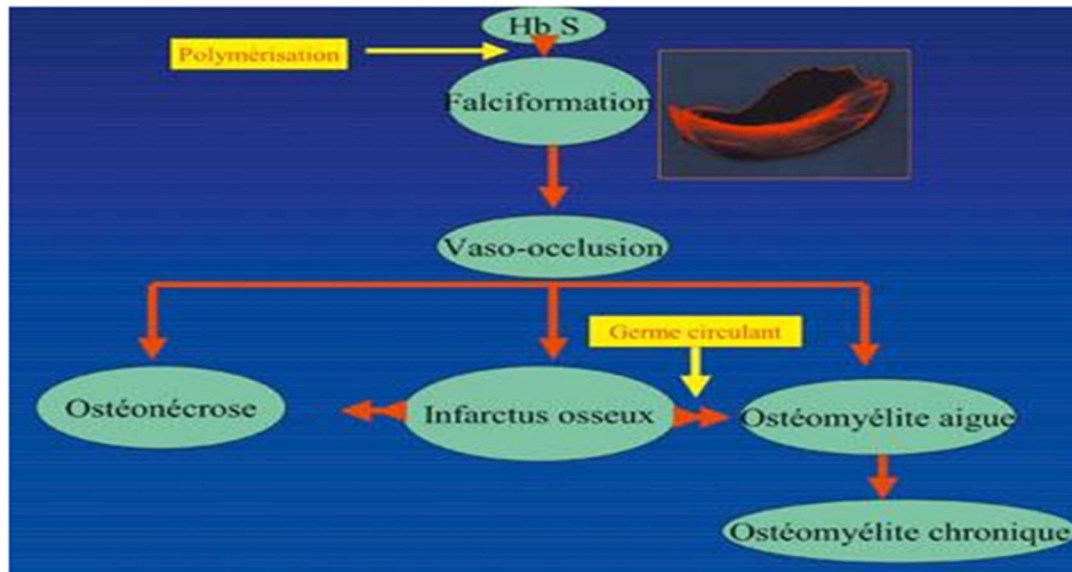


Figure 4 : Mécanisme des complications ostéoarticulaires de la drépanocytose. (8)

B. Manifestations ostéoarticulaires liées à l'hyperplasie médullaire

L'augmentation de l'activité érythropoïétique corollaire de l'hémolyse chronique entraîne une extension du territoire de distribution de la moelle rouge hématogène et une expansion des espaces médullaires. L'hyperpression osseuse résultante est responsable d'un élargissement des cavités médullaires, d'un amincissement cortical et d'une atrophie spongieuse. Ces signes se voient aux niveaux des zones d'érythropoïèse les plus actives, et sont donc étroitement dépendants de l'âge. Schématiquement, sont préférentiellement concernés les petits os tubulaires des extrémités chez le nourrisson et le petit enfant, le squelette axial chez l'enfant. Chez l'adolescent et l'adulte ils sont progressivement masqués par les modifications d'origine ischémique sauf au niveau de crâne. (20)

Ces signes ne sont pas spécifiques à la drépanocytose et sont moins marquée que dans la thalassémie majeure. Ils ne sont pas corrélés à la gravité de l'anémie. Par ailleurs leur évaluation implique une part de subjectivité et est étroitement dépendante de la technique radiologique employée, et est leur valeur diagnostique limitée. (21)

Contrairement aux signes d'ischémie osseuse, ils ne sont qu'exceptionnellement révélateurs de la maladie. Mafart (22), étudiant le mode de découverte de l'anémie chez 203

enfants ne recense qu'un cas chez lequel une déformation en tour du crâne assortie de signes radiologiques évocateurs a permis de découvrir la drépanocytose.

1. Signes cliniques :

Ils concernent principalement le crâne et accessoirement le rachis. Les autres atteintes sont en général latentes.

L'atteinte crânienne est rarement observée avant l'âge de 5 ans. (23) L'hypertrophie de la voûte produit des bosses pariétales. Le front est haut et vertical, les bosses frontales proéminentes ou remplacées par une bosse frontale médiane. L'ensemble réalise le classique « crâne en tour » surplombant un massif facial qui n'est pas épargné. Le développement exagéré des malaires et des os périorbitaires entraîne une ascension des pommettes et de l'angle externe de l'œil, une exophtalmie et parfois hypertélorisme. La racine du nez apparaît élargie et aplatie et l'ensemble aboutit au faciès mongoloïde. L'hypertrophie du maxillaire supérieur est responsable d'une dysocclusion dentaire mais l'évercement ventral des incisives supérieures, classique dans la thalassémie n'est pas retrouvé dans la drépanocytose. En revanche, le déchaussement dentaire lié à l'atteinte des lamina dura est courant. (24)

Des cyphoses dorsales et hyperlordoses lombaires éventuellement associées à des déviations scoliotiques, sont occasionnellement mentionnées comme étant plus fréquentes chez le drépanocytaire, ces déviations pouvant même révéler l'atteinte vertébrale. Leur cause exacte n'est pas toujours claire étant donnée la confusion qui a longtemps régné entre vertèbre « ostéoporotique » et vertèbre drépanocytaire, d'autant qu'elles se rencontrent même en l'absence de toute déformations des corps vertébraux. Enfin les atteintes infectieuses, spécialement tuberculeuses, n'étaient pas toujours formellement écartées, notamment en milieu africain. (25)

2. Imagerie :

2.1. Radiographie standard :

Les signes radiographiques de l'hyperplasie médullaire y sont moins fréquents et moins marqués que dans la thalassémie, probablement du fait de l'absence de dysérythropoïèse.

❖ Le crâne :

Au niveau de la voûte, les signes radiologiques apparaissent au niveau frontal puis progressent vers les pariétaux. Ils épargnent la partie inférieure de l'occipital, dépourvue de moelle hématogène. Une fois installés, ils n'ont aucune tendance à la régression (25,26) on note schématiquement 3 aspects successifs :

- Le signe le plus précoce et le plus fréquent est une altération de la texture osseuse qui devient grossière et prends un aspect micro-aréolaire. Il est retrouvé de manière variable selon les auteurs, de 25 % (26) à 81 % (25). Il ne s'observe en principe pas avant l'âge de 2 ans, bien que Karayalcin (27) l'ait constaté chez un nourrisson de 9 mois et demeure rare avant 4 ans.

- Il se produit ensuite un élargissement du diploé, qui entre 6 et 12 ans, prédomine au niveau des pariétaux. Parallèlement les tables, surtout l'externe, s'amincissent, ce qui explique que l'épaississement global de la voûte soit relativement rare. (25) Cette expansion du diploé peut toutefois être considérable, atteignant 2,5 cm (21) et ne se voit en principe pas avant 5 ans, bien que Serbes (26) l'ait parfois observé avant 2 ans. Elle devient maximale entre 20 et 30 ans. Sa fréquence varie de 21 % (25) à 47 % (28).

- Enfin, la voûte prend l'aspect classique « en poils de brosse ». La table externe a complètement disparu et l'on voit, au sein d'un diploé très épaissi et de transparence accrue, des fins spicules osseux disposés de façon rayonnante perpendiculairement à la table interne. Tout classique qu'il soit, cet aspect est considéré comme rare par la plupart des auteurs et sa fréquence varie de 1,7 % (28) à 17 % (27). Il ne s'observe pas après 15 ans, (26,27) bien que kraft (29) l'ait observé dès l'âge de 5 ans.

Il convient enfin de signaler l'observation occasionnelle d'images radiologiques pseudo-myélomateuses avec lacunes à l'emporte-pièce. (21,26) Certains les considèrent comme étant d'origine ischémique. (27,30) Becker (31) les attribue à l'hyperplasie médullaire et Serbes (26), à la biopsie de telles lésions, retrouvent une moelle rouge hyperplasique exempte de tout foyer nécrotique et entourée de fibrose.

Les os de la face présentent une trabéculatation grossière et un amincissement cortical. Karayalcin (27) retrouve une telle atteinte du maxillaire inférieur dans 47 % des cas. On peut observer, sur son bord alvéolaire, un aspect en « barreaux d'échelle » crée par l'épaississement

des travées osseuses restantes entre les racines dentaires. (25) Les anomalies de développement des sinus, observés dans la thalassémie, ne sont jamais retrouvées dans la drépanocytose. (32)

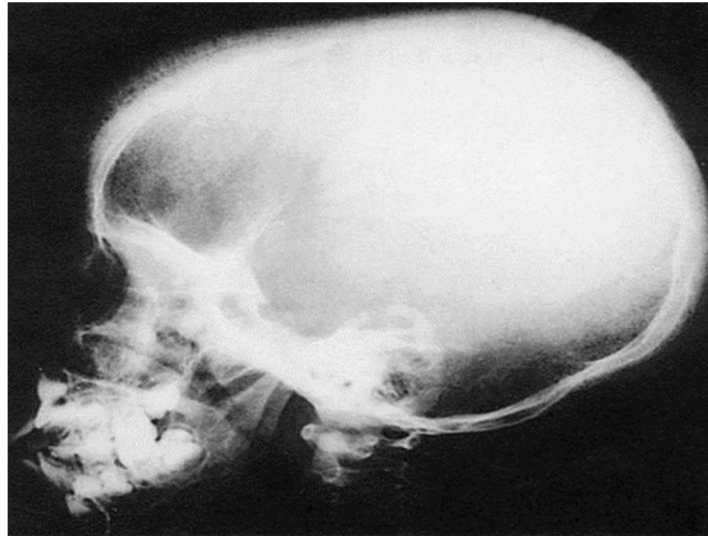


Figure 5 : Radiographie du crâne au cours de la drépanocytose. Élargissement du diploé avec un amincissement de la table interne et striations radiaires en « poils de brosse » dus à l'hyperplasie médullaire. (33)

❖ Le rachis :

Les corps vertébraux sont le siège d'une hypertransparence osseuse avec diminution des travées osseuses ; principalement horizontales et transversales. L'hypertrophie des travées restantes verticales transforment la trame osseuse en un réseau à mailles grossières. (34)

Riggs (35) retrouve ces modifications de la trame osseuse dans 30 % des cas entre 6 mois et 2 ans, 50 % des cas entre 3 et 6 ans, 64 % entre 7 et 12 ans et Ehrenpreis (28) qui retrouve des fréquences similaires, les juge minimales trois fois sur quatre.

A ces modifications de texture osseuse, s'associe un élargissement des corps vertébraux déjà noté dans les premières études radiologiques du rachis drépanocytaire colligées par Henkin. (36) Ce dernier confirme ces données après étude comparative du ratio hauteur/largeur vertébrales chez le drépanocytaire et le sujet sain et l'attribue à l'hyperpression intra-médullaire. Cet élargissement s'apprécie sur les clichés de profil où les pédicules

apparaissent agrandis. (25) La biconcavité des vertèbres « vertèbres de poisson » ou « vertèbres en diabolo » est fréquemment mentionnée dans la littérature et ces déformations sont attribuées à l'empreinte des disques dans les corps vertébraux fragilisés par "l'ostéoporose". Il est difficile de savoir si ces déformations ne correspondent en fait pas, à la déformation en marche d'escalier identifiée et décrite par Reynolds. (37) Elles ne s'observent que dans les formes sévères, et ne sont jamais étendues à l'ensemble du rachis mais se limitent à un voire deux étages. (25)

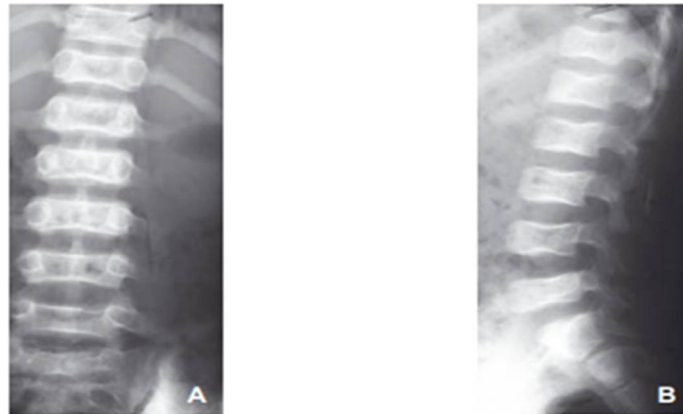


Figure 6 : Un enfant drépanocytaire de 14 ans. Radiographies du rachis lombaire de face (A) et de profil (B) : déminéralisation osseuse diffuse, comme en témoigne l'aspect strié des corps vertébraux, associée à une déformation biconcave des corps vertébraux : l'aspect de « vertèbre de poisson ». (38)

❖ Les os longs :

L'hyperplasie médullaire s'observe principalement au niveau des extrémités, où elle peut être perceptible dès l'âge de 6 mois et au niveau des fémurs.

La trame du spongieux épiphyso-métaphysaire est raréfiée et présente des mailles larges avec des travées épaisses. Les corticales diaphysaires sont amincies, parfois réduites à une fine coque linéaire et les cavités médullaires apparaissent élargies. Les métaphyses sont souvent larges par défaut de modelage, avec un aspect quadrangulaire des métacarpiens, métatarsiens et phalanges, qui serait à rechercher d'abord au niveau du premier rayon, (39) soufflure corticale responsable d'une déformation « en baril ». Konotey (40) retrouve cette

dernière dans 13 % des cas. Ces rares anomalies sont surtout observées dans les trois premières années de la vie.

Ces signes d'hyperplasie médullaire des os longs des membres sont rarement rencontrés après l'âge de 10 ans, la moelle hématogène étant progressivement remplacée par une moelle grasseuse. Leur fréquence varie de 58 % (30) à 65 % des cas. (28)

❖ **Les os plats :**

On y retrouve les anomalies précédemment décrites, qui doivent être recherchées d'abord au niveau de l'acromion et de l'arc postérieur des côtes. Ces dernières sont parfois déformées « en spatules » (35). Le sternum est élargi. Karayalcin (27) note que le pelvis est concerné dans 50 % des cas, les côtes dans 32 % des cas, et le sternum dans 20 % des cas. Pour Golding (30) et Ehrenpreis (28), les modifications costales sont importantes car perceptibles sur le cliché pulmonaire, où leur association à une cardiomégalie et à une congestion vasculaire assure le diagnostic de drépanocytose majeure.

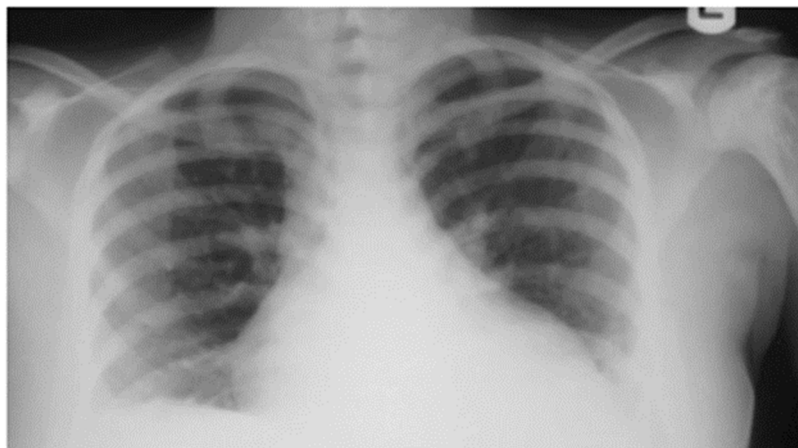


Figure 7 : La radiographie du thorax montre une perte de différenciation corticomédullaire dans les côtes et un épaississement du trabéculum, modifications causées par l'hyperplasie médullaire. (41)

2.2. Scintigraphie : (42)

L'hyperplasie médullaire érythroblastique traduisant une importante augmentation de l'activité médullaire visant à compenser la destruction des hématies par hémolyse. Dans ces

cas ; la scintigraphie osseuse montre des plages d'hyperfixation assez intenses, mais surtout homogènes sans zone d'hypofixation, intéressant les extrémités des quatre membres (épaules et hanches surtout).

2.3. IRM : (19)

Il est un très bon indicateur de l'expansion de la moelle osseuse. En séquence pondérée T1, l'hypersignal habituel de la moelle osseuse disparaît pour laisser place à un hyposignal intermédiaire ou hétérogène entre le signal de la graisse et celui du muscle. Seules les épiphyses sont respectées. En séquence T2, le signal médullaire est bas. (Figure 8)

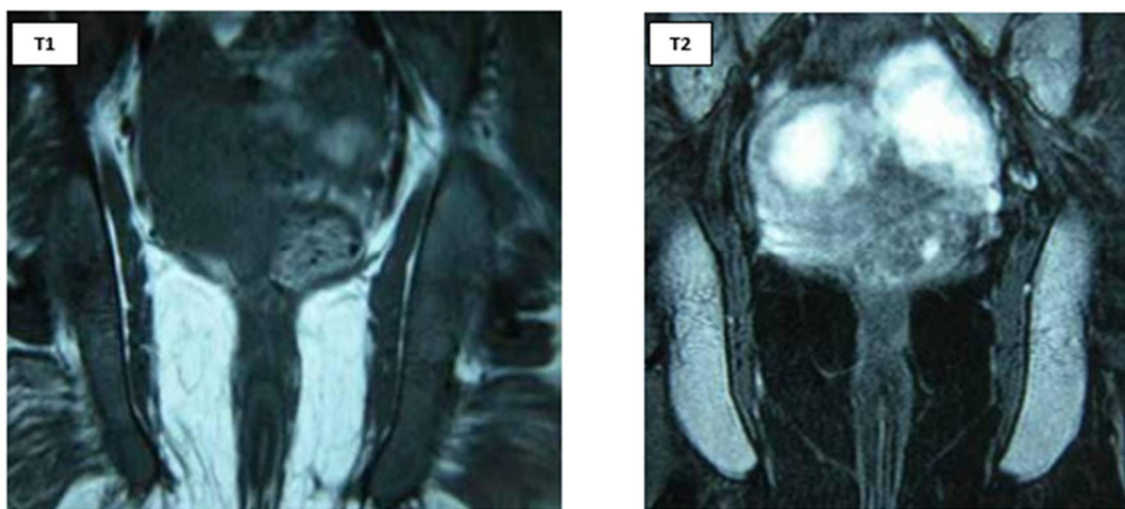


Figure 8 : Coupe IRM du bassin, l'hyperplasie médullaire se traduit par une disparition de l'hypersignal de la moelle graisseuse en T1 remplacé par un hypersignal en T2 témoignant d'une reconversion médullaire. (43)

C. Ostéoporose et déficit en vitamine D

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse osseuse, avec risque de fractures pathologiques. Dans la drépanocytose, la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) est attribuée à une hyperplasie de la moelle. (44,45)

Plusieurs études ont montré une diminution de la DMO chez les patients drépanocytaires. Brinker et al (45) ont montré que ces patients ont une DMO plus faible, en particulier, l'ostéoporose de la colonne vertébrale est fréquente.

La prévalence de la diminution de la DMO n'a pas été clairement évaluée chez les enfants atteints d'anémie hémolytique et d'un état inflammatoire chronique. Les enfants drépanocytaires ont un retard de maturation osseuse et sexuelle qui peut interférer avec la DMO.

Une revue de la littérature (46) a été réalisée pour déterminer la prévalence d'une DMO basse chez cinquante-trois drépanocytaires, âgés entre 9 et 19 ans et pour chercher des associations possibles entre la DMO, la sévérité de la drépanocytose et les marqueurs du métabolisme osseux. Les résultats confirment la diminution de la DMO chez les enfants et adolescents drépanocytaires et suggère des différences de sexe avec une aggravation pendant la puberté chez les garçons alors que la DMO est basse chez les filles dès la période pré pubertaire. La DMO était inférieure à -1DS chez 67 % des filles et 45 % des garçons et inférieure à -2DS pour 28 % des filles et 10 % des garçons.

Cette étude montre aussi une prévalence élevée de déficit en vitamine D chez ces patients. Ce déficit a déjà été décrit chez les drépanocytaires, sans étiologie claire. Leur peau pigmentée diminue la synthèse cutanée de vitamine D mais des études décrivent aussi un déficit en vitamine D plus marqué chez les enfants drépanocytaires comparés aux enfants afro-américains en bonne santé.

La mesure de la DMO est un bon index du statut osseux et le meilleur prédicateur du risque de fracture. La Dual Energy Xray absorptiometry (DEXA) est un examen de choix, non invasif permettant des mesures répétées et de grande précision de la densité osseuse et assurant une faible exposition aux radiations. (47)

D. Les manifestations osseuses d'origine hémato-vasculaire

Elles ont une importance diagnostique capitale car, à l'inverse des précédentes, elles sont propres à la drépanocytose. Le squelette est en effet un des sites de prédilection des crises vaso-occlusives itératives qui sont le trait marquant de l'affection.

Ces crises peuvent être focalisées ou diffuses et affecter n'importe quelle pièce squelettique. La topographie des manifestations osseuses suit celle de la conversion de moelle rouge en moelle jaune et donc débute aux extrémités pour se situer, à l'adolescence, plus sur

les épiphyses des racines des membres et le rachis. La grande complication à redouter est la surinfection de ces foyers de nécrose. Le diagnostic différentiel entre os infarci et os infecté est très difficile chez ces malades.

1. Les infarctus osseux

La plupart des auteurs les intègrent dans le vaste cadre des crises vaso-occlusives, qui pour bon nombre d'entre elles, répondent effectivement à des infarctus médullaires et/ou corticaux d'étendue variable, comme l'ont montré les études anatomo-pathologiques. (48)

Les « crises drépanocytaires » réalisent des accès douloureux localisés ou diffus, de survenue volontiers brutale, d'intensité variable mais souvent éprouvante, s'accompagnant ou non de signes locaux et/ou généraux et évoluant spontanément vers la guérison en quelques jours. Les localisations des infarctus osseux satellites dépendent de l'âge : petits os des extrémités chez le nourrisson et le petit enfant, os longs des membres, rachis et côtes en cas de survenue plus tardive. De par leur caractère exubérant, ces manifestations osseuses aiguës sont très souvent révélatrices, inaugurant la maladie dans 40 % (22) à 70 % (21) des cas, et ce d'autant qu'elles sont volontiers isolées : Sirol et al (23) ne retrouvent une anémie clinique et/ou une splénomégalie que dans respectivement 25 % et 30 % des cas.

Les différentes entités cliniques et radiologiques :

1.1. Syndrome pied main ou dactylite.

Le syndrome pied main était avant le dépistage systématique, le mode de révélation le plus fréquent de la drépanocytose. Ce syndrome a été initialement décrit par Danford et caractérisé par la suite par Smith. (49)

1.1.1. Prévalence :

Ce syndrome touche les enfants entre 6 mois et 2 ans. Avant cet âge, les crises vaso-occlusives sont exceptionnelles, le nourrisson étant protégé par son taux élevé en Hb F. Au-delà de 2 ans, les os longs de la main et du pied (métacarpiens et métatarsiens) ne participent plus à l'érythropoïèse (absence de moelle rouge), ce qui explique qu'il n'y ait plus de crises vaso-occlusives au niveau de ces os à cet âge. (34)

Dans l'étude de Watson et al (50), 66% des cas signalés dans la série de 52 patients étaient âgés de moins de 2 ans. Toutefois Golding (30) l'a observé chez un nourrisson de 19 jours. Aucun cas n'a été rapporté après l'âge de 7 ans. (51)

Ce syndrome se produit chez environ la moitié des enfants atteints d'anémie falciforme. L'occurrence semble être égale entre les garçons et les filles. (52)

1.1.2. Symptomatologie clinique :

Les mains et les pieds sont brutalement le siège d'une tuméfaction inflammatoire très douloureuse responsable d'une impotence (figure 9). L'œdème déborde souvent à la paume et à la plante. Aux mains, les plus fréquemment concernées, il prédomine au niveau des métacarpiens et des deux premières phalanges, l'extrémité digitale apparaît effilée. Aux pieds, il prédomine au niveau des métatarsiens. Classiquement bilatérales et symétriques, les présentations unilatérales sont en fait les plus habituelles. (51,53)

L'évolution est spontanément régressive en 3 à 10 jours bien que des évolutions plus prolongées, jusqu'à un mois, soient parfois notées. (51)

Les récurrences, de siège identique ou non, sont fréquentes : Stevens (53) les retrouve dans 41 % des cas, avec une moyenne de deux épisodes par enfant. La prolongation anormale ou la fixation des signes cliniques en un point particulier doivent faire redouter l'ostéomyélite qui peut se présenter d'emblée comme un authentique syndrome pied main. (54–56)

Au plan physiopathologique, il correspond le plus souvent à une nécrose médullaire et trabéculaire du spongieux et des couches profondes de la corticale. (57)



Figure 9 : Syndrome pied main. (47)

1.1.3. Radiographie standard

Les signes radiologiques, apparaissant avec un retard par rapport aux signes cliniques d'environ une semaine, sont les suivants : gonflement des parties molles, zones d'ostéolyses diaphysométaphysaires, appositions périostées et reconstruction osseuse sous-périostée. L'évolution peut se faire vers la normalisation des images mais il persiste souvent des anomalies épiphysaires parfois associées à des zones d'ostéosclérose. (33) (Figures 10 A et 10 B)

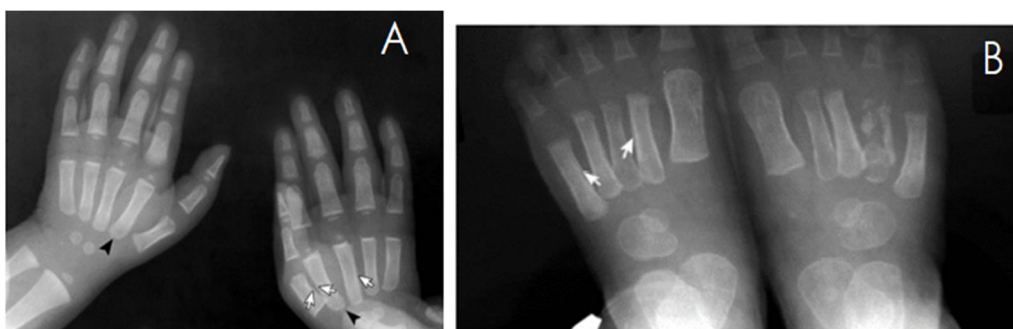


Figure 10 A : Dactylite dans les mains d'un nourrisson. La radiographie montre la formation d'un nouvel os périostéique le long des diaphyses des trois métacarpiens de la main droite (flèches) et des lésions destructrices précoces à la base du deuxième métacarpien des deux mains (pointes de flèches).

Figure 10 B : Dactylite dans les pieds d'un enfant de 1 an. La radiographie montre la formation de nouveaux os périostaux le long des tiges des métatarsiens du pied droit (flèches) et des changements destructifs marqués qui peuvent entraîner une déformation permanente du quatrième métatarsien du pied gauche. (41)

La dactylite évolue habituellement sans séquelle mais parfois la nécrose de la partie centrale de l'épiphyse peut conduire à une fusion prématurée et à des doigts courts, avec une perte de l'alignement métacarpo-phalangien. Le fait d'avoir une dactylite dans la petite enfance est un bon prédicteur de la possibilité d'une drépanocytose grave plus tard dans la vie. (13)

La constatation d'un tel syndrome dans les 2 premières années de la vie, comme la présence d'une anémie sévère <7 g/dl et d'une importante hyperleucocytose en dehors de tout épisode infectieux, prédit habituellement une maladie sévère à l'âge adulte marquée par une plus grande fréquence des accidents vasculaires cérébraux, des syndromes douloureux thoraciques récurrents et des décès précoces. (13) Milner et al (58) rapportent que les patients qui ont eu une dactylite avant leur première année étaient 2,67 fois plus susceptibles d'avoir une maladie grave que ceux qui n'avaient pas eu de dactylite avant l'âge d'un an.

1.2. Les infarctus des os longs des membres

Ils concernent surtout l'enfant après 5 ans, mais également l'adolescent et l'adulte jeune. Les atteintes plus précoces représentent 35 % des cas. Ils deviennent inhabituels après 30 ans. (59)

1.2.1. Symptomatologie clinique :

La symptomatologie initiale est celle d'une crise vaso-occlusive : syndrome douloureux aigu et sévère avec œdème péri lésionnel et douleur osseuse exquise à la pression pouvant être responsables d'une impotence. Parfois localisées à un segment de membre, elles sont plus volontiers plurifocales voir diffuses. L'humérus, le fémur et le tibia représentent les localisations les plus habituelles. (39,60) L'atteinte est pluri-osseuse dans 28 % (61) à 41 % (60) des cas et l'atteinte distale symétrique des deux fémurs est classique. (39) Elles durent de 10 minutes à plusieurs semaines mais la persistance des crises au-delà de 2 semaines est rare lors des crises non compliquées. (13) La tuméfaction inflammatoire locale est habituelle chez l'enfant (68 % des cas pour Keeley (60)), mais l'examen clinique est en revanche souvent négatif chez l'adulte. (21) Il peut exister une hydarthrose de voisinage, notée dans 14 % (62) à 68 % (60) des cas, et concernant principalement le coude et le genou. La ponction ramène un liquide mécanique ou inflammatoire pouvant contenir des hématies falciformes. L'anatomopathologie objective des thromboses des petits vaisseaux synoviaux. (30)

Plus rarement, l'infarctus osseux peut concerner les vertèbres ; le sternum et les côtes. Les crises affectant ces deux derniers sièges doivent inciter à une surveillance accrue car elles peuvent conduire l'enfant à hypoventiler pour réduire sa douleur et ainsi favoriser un syndrome thoracique aigu consécutif à une embolie graisseuse ou bien sur une surinfection de l'os ischémié. (13)

1.2.2. Imagerie :

a. Radiographie standard

Les signes radiographiques inconstants sont retardés de 1 à 3 semaines par rapport au début des signes cliniques. Au début, ne montrant qu'un épaissement des parties molles ou des signes en rapport avec l'hyperplasie médullaire. Puis apparaissent des zones

d'ostéosclérose en plage associées à des débris calcifiés. Les infarctus corticaux sont responsables d'une condensation avec souvent réaction périostée et épaissement de la corticale, même en dehors de toute surinfection. Ces lésions siègent préférentiellement à la jonction diaphyse-métaphyse. (13)

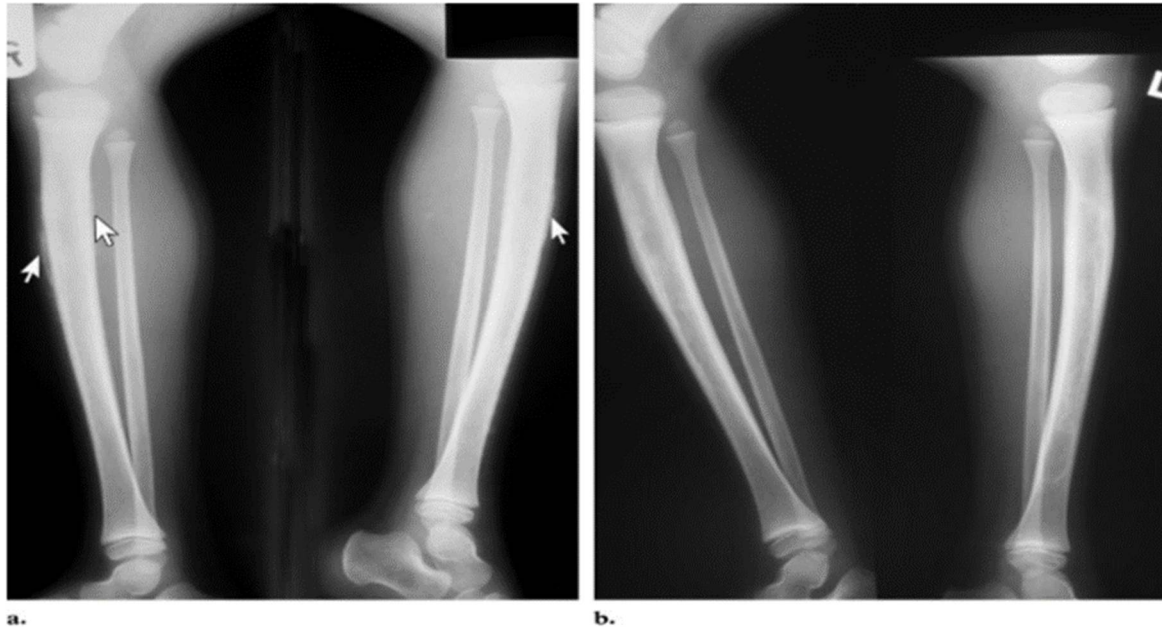


Figure 11 : Infarctus osseux des diaphyses tibiales chez un enfant de 5 ans. (41)

11 a : La radiographie initiale montre une nouvelle formation osseuse périostée le long des diaphyses tibiales (flèches), en particulier dans le tiers supérieur du tibia droit, avec une texture osseuse normale. **11 b :** La radiographie obtenue 6 semaines plus tard montre un changement de la texture osseuse, avec incorporation de la région de réaction périostée dans l'os cortical et épaissement cortical résultant dans les deux tibias, ainsi que des zones de sclérose serpentineuse linéaire dans la diaphyse tibiale gauche. Ce sont les caractéristiques radiographiques typiques de l'infarctus chronique.

b. Scintigraphie : (42)

La scintigraphie osseuse au technétium peut être informative si elle est faite précocement ; dans les deux ou trois jours suivant la survenue des signes cliniques. Typiquement on note une hypofixation dans les premiers jours puis une hyperfixation après 5 à 10 jours, l'hyperfixation pouvant persister plusieurs mois.

La scintigraphie médullaire au sulfure colloïdal technétié joue un rôle important dans la détection des infarctus ostéomédullaires. Elle montre un trou de fixation du segment de membre atteint de même que la scintigraphie aux biphosphonates marqués au technétium 99 mais ces techniques restent peu précises et faussées par l'hyperfixation de l'hyperplasie médullaire.

c. IRM : (13,34)

Elle est sensible et précoce et permettrait de distinguer les infarctus récents des infarctus anciens. En effet, les premières anomalies de signal sont contemporaines de la scène clinique initiale, permettant d'assurer un suivi de l'évolution.

L'infarctus récent se traduit par un hyposignal franc sur les séquences pondérées en T1, prenant le contraste en périphérie et en T2 par un hypersignal localisé. Les infarctus anciens se traduisent sur les deux séquences T1 et T2 par un hyposignal relatif cerné par un liseré irrégulier en hyposignal marqué. À un stade intermédiaire, les infarctus se traduisent en T2 par un hyposignal limité par un double cerne d'hyposignal et d'hypersignal.

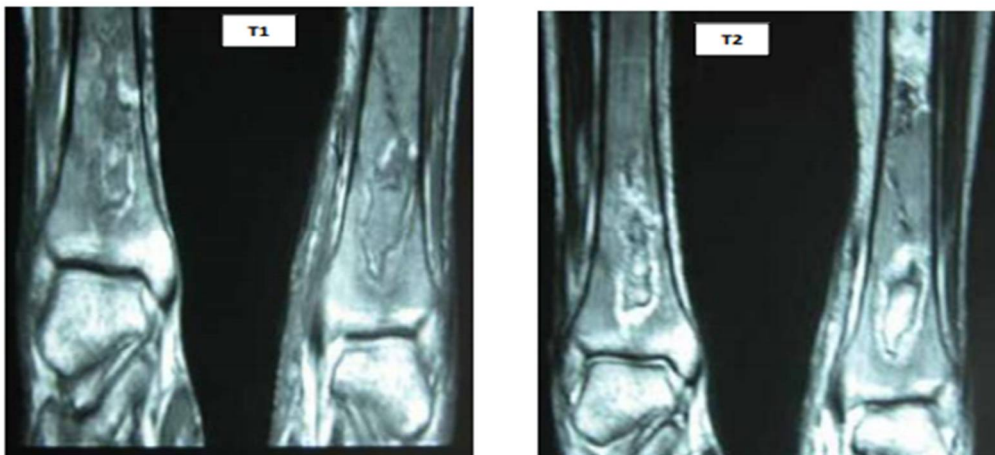


Figure 12 : Coupe IRM en séquences pondérées T1 et T2 des deux jambes montrant une anomalie de signal métaphyso-épiphysaire des tibias en hyposignal T1 et hypersignal T2, cernée par un double liseré d'hypo-hypersignal. Il n'y a pas d'anomalie des parties molles adjacentes.

(63)

1.2.3. Manifestations associées :

a. Cliniques :

- La fièvre est présente dans 15 % des cas, elle est en général modérée et n'excède pas 38,9°C. (64) Elle apparaît quelques heures après le début des douleurs et se normalise en trois à cinq jours. (65)
- Les crises douloureuses osseuses peuvent s'accompagner de manifestations vaso-occlusives viscérales : infarctus spléniques, mésentériques, cérébraux et pulmonaires, nécrose papillaire, thrombose de l'artère centrale de la rétine et priapisme. (65,66)

b. Biologiques : (60,65,66)

- Les infarctus osseux ne s'accompagnent en principe pas de déglobulisation.
- L'hyperleucocytose est habituelle et peut être importante mais la numération de formule sanguine n'est pas modifiée. Les plaquettes et les paramètres de la coagulation restent inchangés.
- La vitesse de sédimentation est accélérée, et il n'y a pas de différence significative avec les valeurs observées au cours des ostéomyélites.
- L'activité phosphatase alcaline plasmatique augmente significativement. Le dosage des différentes isoenzymes objective une origine principalement osseuse, et les taux sériques atteints sont corrélés à la gravité des crises. Une élévation plus modérée peut persister entre les crises, proportionnelle à la sévérité de l'atteinte osseuse. (67)
- Les lactico-déshydrogénases (LDH) augmentent de façon sensible.
- Le taux élevé de la protéine C réactive (CRP) en moyenne 65 mg/l, en dehors de toute complication infectieuse. L'importance de l'augmentation des LDH et de la CRP pourrait avoir une valeur pronostique. (9)

1.2.4. Évolution

- Cliniquement, elle est marquée par la répétition à un rythme variable des épisodes d'ischémie ostéo-médullaire. Ces derniers peuvent être distants de plusieurs années. Orsini ; (68) a même observé dans certains cas un unique accès mais ne fait point état du recul évolutif chez ces patients. Inversement,

les crises peuvent être subintrantes et le retentissement fonctionnel, affectif, scolaire est alors majeur. D'une manière générale, les crises se raréfient après l'âge de quinze ans, (65) et une fréquence supérieure à deux ou trois crises annuelles doit faire rechercher des facteurs favorisants : foyer infectieux, hypoxémie d'effort, hypertension artérielle pulmonaire, myocardiopathie, insuffisance rénale débutante avec poussées d'acidose métabolique ... (69)

- Radiologiquement, la répétition des infarctus osseux a des conséquences importantes, à caractère définitif : la densité osseuse, sensiblement normale chez l'enfant, augmente progressivement et apparaît, chez l'adulte, directement proportionnelle à la durée d'évolution de la maladie. (36)

Les épisodes itératifs d'infarctus médullaires conduisent à une ostéosclérose en taches plus ou moins diffuses qui devient évidente dans la troisième décade de la vie, bien que Henkin, (36) l'ait observée dès l'âge de 14 ans. Karayalcin, (27) la retrouve dans 7 à 40% des cas selon les localisations, les plus fréquentes étant les os longs et le bassin.

- Les infarctus corticaux répétés produisent au niveau des os longs un épaissement progressif des corticales pouvant aboutir à l'oblitération complète hautement évocatrice des cavités médullaires. (24,25,39,57,70) Dans certains cas, cette apposition osseuse endostéale est séparée de la corticale par un fin liseré radiotransparent, donnant l'aspect classique d'«os dans l'os» (figure 13). Ce dernier s'observe habituellement au niveau des diaphyses fémorales et humérales, et s'il n'est pas constant, il est pratiquement pathognomonique de la drépanocytose. (25,39)



Figure 13 : Séquelles radiologiques d'infarctus osseux au cours de la drépanocytose.

13 A : Ostéocondensation avec aspect d'« os dans l'os » sur un TDM du bassin, au cours de la drépanocytose. 13 B : Condensation osseuse du bassin associée à une atteinte fémorale épiphysaire (ostéochondrite) sur la radiographie de bassin d'un enfant. (33)

1.2.5. Complications

- Les infarctus massifs des os longs se compliquent souvent de fractures volontiers multiples. (39) Ils peuvent être responsables d'embolies pulmonaires et d'embolies graisseuses. (13)
- La dégénérescence sarcomateuse est une complication rare des infarctus osseux. La première observation chez le drépanocytaire a été rapportée par Mirra (71). L'histiocytome fibreux malin est la forme histologique la plus courante. Le délai d'apparition est de 8 à 25 ans et les hommes sont concernés dans deux tiers des cas. Le tibia et le fémur représentent 80 % des localisations, et les sites préférentiels sont les métaphyses proches du genou. Les symptômes sont ceux de toute tumeur osseuse maligne. Radiologiquement, l'histiocytome fibreux malin réalise une lésion purement lytique à limites floues avec disparition progressive des corticales, sans réaction périostée ni calcifications intra-tumorales. L'histologie retrouve un double contingent cellulaire d'histiocytes et de fibroblastes. (72)
- Les infarctus massifs des corps vertébraux peuvent être responsables de thrombose ilio-cave (73) et de paraplégie flasque régressive. (74)

2. Les infarctus épiphysaires et ostéonécroses aseptiques (ONA)

Les ostéonécroses épiphysaires aseptiques sont fréquentes au cours de la drépanocytose, atteignant principalement la tête fémorale mais aussi la tête humérale, le plateau tibial, le condyle fémoral, l'astragale et les os du tarse. Ces ostéonécroses semblent être dues à des troubles de la microcirculation locale. Elles sont fréquemment bilatérales et/ou multiples. (34) En faveur de cette hypothèse, on peut retenir les résultats de l'étude de Hernigou et coll., (75) qui montre d'une part la présence d'une corrélation entre la survenue d'une ostéonécrose et l'existence d'une rétinopathie ischémique et d'autre part l'existence à l'examen anatomopathologique de lésions osseuses évoquant des processus nécrotiques itératifs.

2.1. Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale

Les ostéonécroses de la tête fémorale ont une importance prépondérante tant par leur fréquence que par leur pronostic qui reste grave. Car le collapsus de la tête fémorale semble s'observer plus rapidement que dans les autres étiologies des ostéonécroses aseptiques et conduire au développement rapide parfois en moins de 2 ans après le diagnostic d'une arthrose secondaire. (13)

1.2.6. Fréquence :

L'ostéonécrose de la tête fémorale survient chez 15 à 40 % des patients drépanocytaires. (76) La prévalence des ONA augmente régulièrement avec l'âge : elle est de 1 % avant l'âge de 10 ans, 7 % entre 10 et 25 ans, 20 % entre 25 et 45 ans et 32 % au-delà. (77) Des cas ont été rapportés dès l'âge de 5 ans. (76) Ces variations sont retrouvées dans l'évaluation du caractère bilatéral de la nécrose estimée de 15 à 89 % des cas selon les séries. Il est pratique de différencier ces ostéonécroses selon qu'elles surviennent avant ou après la fin de la croissance. (75)

1.2.7. Clinique :

Le début est rarement brutal, entraînant une impotence fonctionnelle absolue. Il peut surtout chez l'enfant coïncider avec une crise drépanocytaire et dans ce contexte douloureux multiple et récidivant, il passe alors volontiers inaperçu. (78) La survenue d'une douleur de hanche chez un enfant drépanocytaire doit faire évoquer une nécrose de la tête fémorale en première intention. (13)

Il est habituellement insidieux et la séméiologie clinique n'est pas différente de celle des ostéonécroses d'autre origine, associant douleurs et impotence progressivement croissantes. Toutefois, la latence clinique est souvent signalée (79) et la fréquence des formes asymptomatiques varie de moins de 10 % (80) à près de 50 %. (76) La nécrose de l'épiphyse immature entraîne un aplatissement de la tête fémorale avec un remodelage correspondant de l'acétabulum pouvant entraîner le maintien d'une amplitude de mouvement presque normale et une évolution relativement asymptomatique pendant une longue période.

Chez le jeune enfant, Les douleurs peuvent disparaître au bout de quelques mois, au stade de reconstruction osseuse. Toute douleur de hanche, toute boiterie chez un enfant drépanocytaire impose de réaliser un examen clinique des deux hanches, à la recherche d'une limitation de la mobilité présente surtout en abduction et en rotation interne. Dans un premier temps, une radiographie du bassin de face et un profil des deux hanches est demandée. (18)

D'après Hernigou et al 80 % des sujets atteints d'ONTF pendant l'enfance se plaignent de douleurs de hanche accompagnées d'une boiterie et/ou d'une inégalité de longueur des membres inférieurs à l'âge adulte. (81)

1.2.8. Imagerie :

Le diagnostic comme dans les formes idiopathiques, se fait classiquement par les radiographies, la scintigraphie et surtout l'IRM qui est à l'heure actuelle le moyen le plus performant pour la confirmation du diagnostic et l'évaluation la taille de la nécrose épiphysaire.

a. Radiographie standard : (34)

La radiographie initiale peut être normale, et peut même le rester durant plusieurs mois après la survenue de l'ONA. L'aspect radiologique de l'ostéonécrose du grand enfant et de l'adolescent est similaire à celui de la maladie de Legg-Perthes-Calvé, ou plus rarement d'un aspect d'ostéochondrite disséquante. Après la fin de la croissance, l'aspect radiologique est identique à celui des ostéonécroses d'autre cause.

➤ **Avant la soudure du cartilage de croissance :**

La nécrose intéresse l'ensemble du noyau céphalique et les signes sont superposables à ceux de la maladie de Legg-Perthes-Calve : à l'image en coup d'ongle de son pôle supérieur succède une densification et un aplatissement du noyau céphalique, suivie d'une fragmentation de ce dernier ; survient ensuite une phase de réparation avec confluence puis soudure des différents fragments. Cette similitude radiologique impose quelques remarques :

- La prédominance masculine n'est pas retrouvée et l'ostéonécrose de la tête fémorale atteint indifféremment les drépanocytaires des deux sexes.
- Sa survenue est plus tardive.
- La bilatéralité voire la simultanéité sont courantes ; la fréquence des formes bilatérales varie de 26% (79) à 83 % (82).
- L'atteinte céphalique est rarement isolée et s'associe à des infarctus osseux iliaques ou fémoraux, à un épaissement de la corticale métaphysaire fémorale par apposition endostéale, ou à une réaction périostée du col fémoral. (62,75)
- Le caractère itératif, bien que rare, est possible dans des délais variables. (75,83)
- La maladie de Legg-Perthes-Calve est exceptionnelle dans la race noire. (83)
- Le pronostic fonctionnel est plus sévère : si la possibilité de restitutio ad integrum est régulièrement rapportée, (28,76,79,83) la coxa plana est fréquente et Hernigou (82) l'observe dans 57 % des cas. Cette atteinte précoce expose en outre à des troubles de croissance de l'ensemble de l'extrémité supérieure du fémur et du cotyle : coxa vara et/ou brièveté du col, insuffisance cotyloïdienne. Les destructions articulaires avec importantes pertes de substance de la tête fémorale concernent 2 % des patients.

➤ **Lorsqu'elle survient après la fin de la croissance :**

La nécrose est segmentaire et comparable aux ostéonécroses d'autre origine. La radiographie peut montrer des anomalies non spécifiques telles que des plages de condensations ou d'hyperclartés au sein de l'épiphyse. Parfois, la zone nécrosée est visiblement circonscrite par une bande de condensation, permettant le diagnostic positif. En cas d'ONA déjà évoluée, il existe une fine clarté sous-chondrale dite « en coquille d'œuf », déformant l'aspect normal de la surface articulaire et correspondant à une fracture sous-chondrale, parfois responsable d'une perte de sphéricité ou d'un méplat de la tête fémorale. (84)

La classification radiologique de Arlet et Ficat (85) détaille les différents stades radiographiques des ostéonécroses aseptiques (Tableau IV) les classant en quatre stades permettant de déterminer le type de traitement (en fonction de la présence ou non d'un effondrement de la tête fémorale).

Il existe d'autres classifications, comme celles de Steinberg et ARCO, moins fréquemment utilisées que celle de Ficat qui est d'usage plus simple. (84)

Stade I	À ce stade les radiographies sont normales. L'IRM montre à ce stade un œdème osseux aspécifique et/ou un liseré en hyposignal T1 et T2 définissant la zone d'ostéonécrose.
Stade II	Ostéopénie (zone nécrotique déminéralisée) ou ostéosclérose (zone de condensation périphérique) délimitant l'ONA. Sans effondrement de la tête qui reste sphérique.
Stade III	Effondrement de la tête, perte de la sphéricité (fracture sous-chondrale avec aspect en coquille d'œuf).
Stade IV	Coxarthrose secondaire, pincement articulaire, aspect hétérogène et condensé de la tête fémorale.

Tableau IV : Classification radiographique d'Arlet et Ficat. (84)

Cette classification est parfois utilisée par extension pour les autres localisations d'ONA, les stades évolutifs étant analogues à ceux décrits pour la tête fémorale.

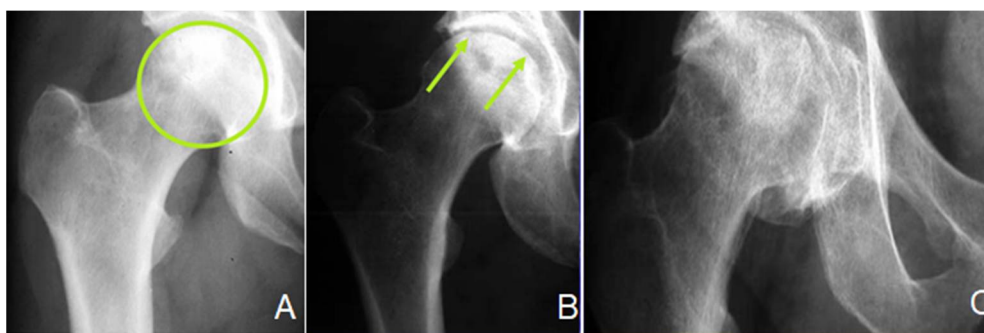


Figure 14 : Classification radiographique d'Arlet et Ficat. (86)

A : Signes radiographiques mineurs (ostéopénie, kyste et sclérose de la tête), sans perte de sphéricité (stade II).

B : Image en coquille d'œuf avec perte définitive de la sphéricité fémorale (stade III).

C : Coxarthrose secondaire (stade IV).

b. Tomodensitométrie (TDM) : (84)

Elle est parfois pratiquée en raison de son accessibilité par rapport à l'IRM, elle montre les mêmes lésions que la radiographie standard, mais d'une manière plus détaillée. Son intérêt réside dans la capacité à mieux identifier les débuts d'effondrement de l'épiphyse et les fractures sous-chondrales.

c. Scintigraphie osseuse : (87)

La scintigraphie osseuse au méthylène diphosphonate de technétium (^{99m}Tc -MDP) permet le diagnostic précoce à un stade infra radiographique de l'ostéonécrose. Elle offre également l'avantage de pouvoir explorer toutes les pièces osseuses à la recherche particulièrement d'autres localisations infracliniques. On décrit quatre stades scintigraphiques de l'ostéonécrose de la tête fémorale :

- Stade 1 (inférieur à un mois) : à ce stade précoce, on peut observer une hypofixation localisée de la tête fémorale traduisant son hypovascularisation. Associé au contexte clinique, ce signe présente une grande valeur diagnostique.
- Stade 2 (entre 1 et 4 mois) : ce stade reflète la revascularisation précoce. L'apparition d'un anneau d'hyperfixation au temps osseux qui entoure une zone d'hypofixation centrale, puis rapidement l'hyperfixation augmente vers la zone de nécrose au fur et à mesure l'os se répare. À ce stade, les images radiologiques montrent une augmentation de la densité de la tête fémorale.
- Stade 3 : Au temps vasculaire ; on observe une hypervascularisation pathologique de l'os en regard de la zone nécrotique. Alors qu'au temps osseux ; il existe une hyperfixation de la totalité de la tête fémorale.
- Stade 4 : représente un retour à la normale avec une guérison complète.

Si la guérison est incomplète, on observe une hyperfixation des deux côtés de l'articulation, reflétant la coxarthrose à environ 10 mois après le début. (88)

d. Imagerie par résonance magnétique (IRM) : (89)

L'IRM est l'examen le plus performant pour assurer le diagnostic précoce et réaliser un bilan pré thérapeutique précis de l'ostéonécrose. Plus sensible et plus spécifique que la scintigraphie, elle permet d'affirmer l'ostéonécrose avant même l'apparition des anomalies radiographiques et de la symptomatologie clinique. L'IRM se révèle, en outre, capable de différencier une lésion présumée irréversible, en l'occurrence la nécrose, des lésions présumées réversibles.

Elle met en évidence, en séquences pondérées T1, une zone nécrotique de signal variable, soit iso- à la moelle, soit le plus souvent en hyposignal. Cette zone est entourée d'un liseré de bas signal correspondant à la zone de réparation active du tissu osseux. Le signal du reste de la tête est parfois diminué, traduisant un œdème régional. Sur les séquences pondérées en T2, la nécrose a un signal élevé alors que le liseré d'hyposignal est toujours présent. Souvent pour les ostéonécroses de la tête fémorale, il est noté aussi un épanchement intra-articulaire également en hypersignal. L'IRM permet aussi le diagnostic de bilatéralité. (13)

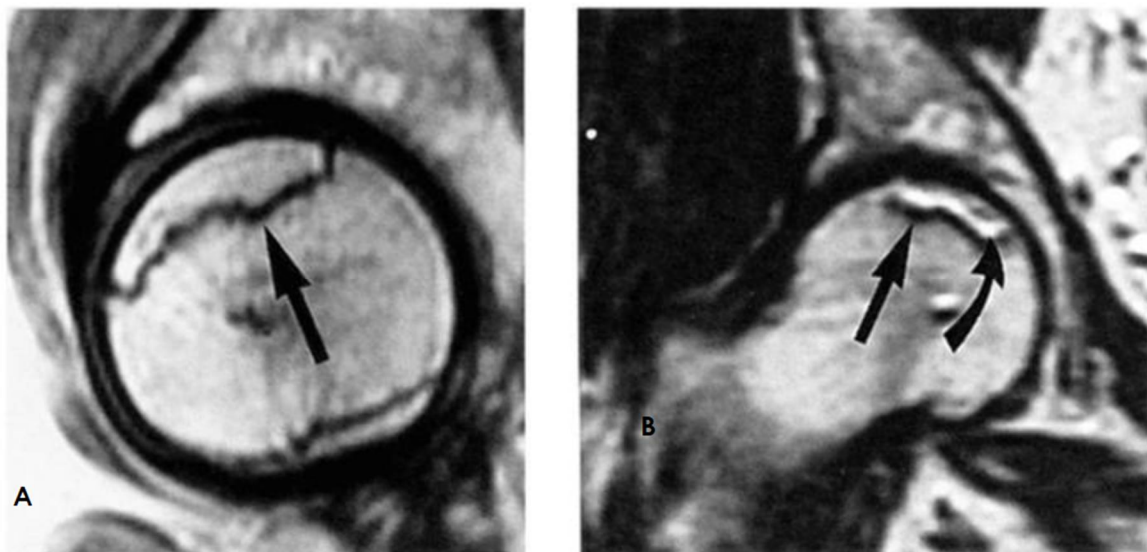


Figure 15 : IRM des hanches, ostéonécrose de la tête fémorale à un stade précoce. 15 A : Coupe sagittale en T1 montrant un liseré de démarcation hypo-intense (flèche) délimitant une zone de nécrose dont le signal reste conservé. 15 B : Coupe frontale en T2 montrant un liseré de démarcation hypo-intense (flèche droite) doublé d'une ligne hyper intense (flèche courbe) constituant la double ligne décrite par Mitchell. (89)

2.2. Ostéonécrose de la tête humérale.

La tête humérale est le deuxième site le plus fréquent d'ostéonécrose. Contrairement à l'ostéonécrose de la tête fémorale, il existe peu d'informations dans la littérature sur le taux de progression de l'ostéonécrose de la tête humérale ou sur les facteurs de risque de progression de l'ostéonécrose.

2.2.1. Prévalence :

Elle touche environ 25 à 50 % des patients drépanocytaires. (13) Elle survient habituellement dans les quadrants alimentés par l'artère humérale circonflexe antérieure. Le même enchaînement pathologique qui se produit dans la tête fémorale semble susceptible de se produire dans la tête humérale, mais à la différence de l'atteinte fémorale, les changements secondaires destructeurs sont moins susceptibles d'être observés à l'épaule, principalement parce qu'il y a moins de stress sur la tête humérale par rapport à la tête fémorale. En plus, quand les infarctus se développent, il est plus facile de se reposer et de faire une attelle à l'épaule qu'à la hanche. Si l'effondrement se produit dans la tête humérale, il se produit généralement au niveau du quadrant médian, où l'essentiel de la pression est dû à l'abduction de l'épaule. (52)

La coexistence de la nécrose humérale et fémorale, varie entre 60% et 75%. (90,91) Lorsqu'un infarctus de la tête humérale est suspecté, il est important d'examiner le patient, et en cas de suspicion d'une anomalie, effectuer des examens radiographiques. La bilatéralité de la maladie de l'épaule est observée dans environ 44 % à 67 % (92,93) et souvent un côté est asymptomatique. Par conséquent, lors des études radiographiques, il faut envisager d'évaluer les deux épaules, même si une seule est symptomatique.

2.2.2. Clinique : (52)

La douleur peut être aiguë, avec ou sans amplitude de mouvement de l'épaule. Avec le temps, de nombreuses épaules affectées deviennent asymptomatiques. Elles le restent souvent à moins qu'il n'y ait des défaillances structurelles. Mais certaines sont asymptomatiques uniquement parce que des contraintes importantes ou des amplitudes de mouvement maximales ne sont pas appliquées régulièrement.

À l'examen physique, les manœuvres de l'amplitude de mouvement qui causent habituellement de la douleur sont l'abduction et la rotation interne. Exécuter ces mouvements de façon passive ou active peut provoquer de la douleur chez un patient autrement asymptomatique.

2.2.3. Imagerie :

Les radiographies standards de l'articulation gléno-humérale doivent inclure une vue antéro-postérieure et une vue axillaire et latérale. La stadification de l'ostéonécrose peut être effectuée de la même façon que celle de la tête fémorale. Si des radiographies standards sur une épaule symptomatique ne détectent pas de lésions, alors l'IRM est justifiée afin d'exclure les premiers stades du processus de la maladie. (52)

Les séquelles radiologiques de l'ostéonécrose de la tête humérale type de caput plana ou caput magna sont présentes chez plus de la moitié des drépanocytaires et parfois une hypoplasie totale ou partielle de la glène. Généralement bien tolérée (douleurs mécaniques inconstantes, non permanentes), elle peut devenir gênante en cas d'arthrose secondaire ce qui est rencontré dans environ 10 % des cas. Elle peut être aussi responsable de dysmorphie de l'épaule exposant au risque de conflit antérieur à l'origine d'épanchements articulaires. (13)

2.3. Les autres ostéonécroses : (84)

D'autres localisations nettement plus rares que les précédentes ont été rapportées : vertèbres, genoux, la symphyse pubienne, les sacro-iliaques et de la temporo-maxillaire sont rapportées mais toujours associées aux localisations fémorales et/ou humérales.

3. Les Troubles de croissance

La drépanocytose est responsable d'un retard statural précoce faisant intervenir de nombreux facteurs notamment endocriniens. (94) Toutefois, la mauvaise vascularisation d'un squelette en pleine croissance pourrait également intervenir pour expliquer certaines petites tailles.

Outre ce retard de croissance globale, des troubles de croissance localisés, imputables aux infarctus aigus et/ou à l'ischémie chronique sont couramment observés. L'atteinte la plus fréquente et la plus représentative est celle du rachis qui s'avère pratiquement pathognomonique. Les séquelles coxo-fémorales déjà évoquées semblent également relever, au moins en partie, d'une inhibition de croissance d'origine ischémique. Les dysplasies de hanche sont en effet peu fréquentes dans la race noire. Les autres atteintes concernent principalement les extrémités. (95)

3.1. La vertèbre drépanocytaire

Moalla et al (96) l'observent dans 50 % à 61 % des cas. Riggs (35) retrouve une fréquence de 18 % chez l'enfant et de 50 % chez l'adulte. Elle est inhabituelle avant l'âge de 10 ans. Lorsqu'elle se développe, elle devient manifeste lors de la poussée de croissance rapide entre la première et deuxième décade et persiste inchangée à l'âge adulte. Riggs (35) l'a cependant observée chez 4 % des patients de moins de 2 ans, dans 14 % des cas entre 3 et 6 ans et dans 36 % des cas entre 7 et 12 ans. Le plus jeune patient de la série était âgé de 17 mois. Son aspect radiologique est hautement évocateur. Reynolds (37) l'a distinguée des vertèbres biconcaves ostéoporotiques en mentionnant que :

- Les plateaux vertébraux sont effectivement déprimés mais cette dépression se limite à leur centre, occupant environ la moitié de leur surface totale. La périphérie du plateau reste normale et rectiligne tandis que la partie intermédiaire lui est raccordée à angle droit ou légèrement obtus.
- Cette déformation "en marche d'escalier" affecte symétriquement les deux plateaux et réalise une vertèbre en "H". Sa forme et ses dimensions sont constantes et sa symétrie d'une vertèbre à la vertèbre adjacente est remarquable. (Figure 16)
- Lorsqu'elle est présente, elle se distribue uniformément à l'ensemble du rachis. Tous les corps vertébraux étant affectés de façon plus ou moins simultanée. Elle n'est jamais limitée à un seul étage rachidien.

Elle affecte surtout les segments dorsal et lombaire, c'est à l'étage dorsal bas qu'elle est la plus précoce et la plus nette. Le rachis cervical, bien que moins constamment atteint, n'est pas épargné. Reynolds (37) voit dans cette déformation caractéristique le résultat d'une inhibition de la croissance en hauteur du corps vertébral produite par les effets cumulatifs de petits épisodes itératifs d'infarctus et/ou de l'anoxie chronique du noyau d'ossification, qui tout en étant suffisamment sévère pour entraver la croissance de l'os, en autorise toutefois la survie. La partie périphérique du noyau d'ossification est moins vulnérable car elle continue de recevoir une vascularisation d'origine périostée. Suffisamment évocatrice pour évoquer d'emblée la drépanocytose, la vertèbre en "H" a exceptionnellement été rapportée dans d'autres affections : maladie de Gaucher (97,98), homocystinurie et thalassémie, sphérocytose héréditaire, et même ostéoporose.

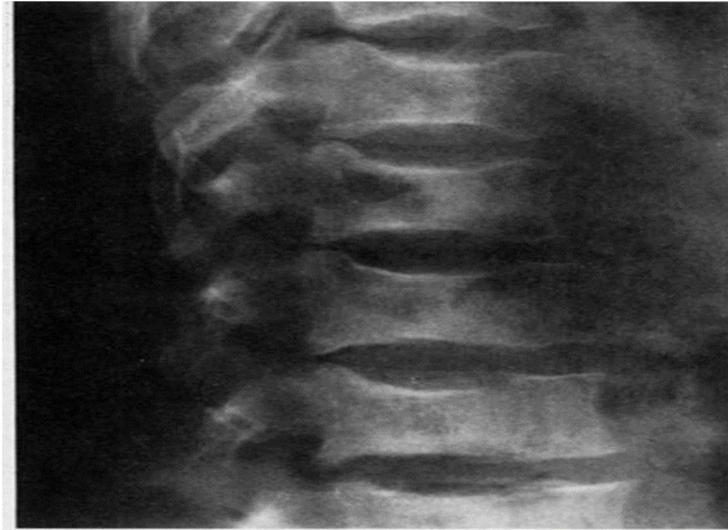


Figure 16 : Présence d'une dépression centrale des plateaux vertébraux en marche d'escalier réalisant « un aspect en H » qui traduit un trouble ischémique de croissance des vertèbres. (13)

3.2. Les autres troubles de la croissance osseuse

Au niveau des os longs, l'altération de la vascularisation du cartilage de croissance peut être responsable d'un ralentissement voire d'un arrêt de la croissance en longueur. La déficience vasculaire affecte surtout la portion centrale du cartilage de croissance. Elle entraîne une déformation en cupule de la ligne d'ossification métaphysaire, la croissance restant normalement assurée en périphérie par des vaisseaux d'origine périostée. L'épiphyse se déforme en cône ou en triangle. La fusion métaphyso-épiphysaire commence alors prématurément dans la région centrale du cartilage de conjugaison. Il résulte des raccourcissements osseux séquellaires, touchant principalement les petits os des extrémités. (39)

- Espinosa (99) retrouve une brachymétacarpie chez 12 % des drépanocytaires, et une brachymétatarsie dans 3 % des cas. (99)
- L'atteinte fémorale peut conduire à une inégalité de longueur des membres inférieurs. (27)
- Shaub (100) décrit une obliquité particulière de l'interligne tibio-astragalien qu'il attribue à une inhibition de croissance de la portion interne du cartilage de conjugaison tibial inférieur. Ce signe a été retrouvé chez 39 % des patients, le plus souvent de façon bilatérale et le considère comme hautement évocateur de l'hémoglobinopathie.

4. Les infections ostéoarticulaires

Les sujets atteints de drépanocytose sont très sensibles aux infections bactériennes, ceci est expliqué par plusieurs facteurs : hypofonctionnement splénique secondaire à des infarctus spléniques, diminution des capacités de phagocytose et d'opsonisation, diminution de l'activation de la voie alterne du complément. (34) Elles émaillent tout le cours de l'existence du patient drépanocytaire et peuvent mettre en jeu son pronostic vital. Elles sont de deux ordres les ostéomyélites et les arthrites septiques. (101)

4.1. Les ostéomyélites aigües

Ce sont des complications infectieuses fréquentes et particulières dans la drépanocytose car elles surviennent le plus souvent sur des zones d'os ischémique. Les localisations plurifocales sont possibles et souvent symétriques. L'infection est diaphysaire alors qu'elle est métaphysaire chez les patients non drépanocytaires. L'ostéomyélite pose le plus souvent un problème de diagnostic différentiel avec un infarctus osseux qui est beaucoup plus fréquents. (13)

4.1.1. Circonstances étiologiques :

a. Fréquence et âge :

L'ostéomyélite aiguë survient le plus souvent au cours de l'enfance et de l'adolescence, plus rarement à l'âge adulte. Leur fréquence, 12 % dans le rapport déjà cité plus haut du groupe français d'étude de la drépanocytose (GFED) est bien supérieure à celle des infarctus osseux. (102)

b. Germes : (19,34)

Dans 50 à 80 % des cas, le germe responsable de l'infection osseuse chez le patient drépanocytaire est une salmonelle. Son point de départ en est habituellement digestif (cholécystite ou gastroentérite). Dans certain cas, les infections à salmonelles peuvent rester asymptomatiques et les patients infectés deviennent porteurs de salmonelles dans leur tube digestif sans avoir de symptômes classiques. Lors d'une crise vaso-occlusive, les salmonelles quittent le tube digestif et les ganglions mésentériques par des lésions focales d'infarctus intestinal pour passer dans le sang et se localiser au cours d'une bactériémie dans les zones d'infarctus osseux. Le fait que la drépanocytose couvre les mêmes territoires géographiques

que les pays d'endémie à salmonelles et qu'il existe une fréquence des lithiases biliaires chez les patients drépanocytaires expliquent chez eux la fréquence de l'ostéomyélite à salmonelles.

Le deuxième germe est le staphylocoque, celui-ci détermine des lésions osseuses habituelles et parfois même des abcès des tissus mous. D'autres germes peuvent également être en cause : les entérobactéries notamment le colibacille et le bacille pyocyanique. Chez le petit enfant, en plus des salmonelles, on trouve le pneumocoque et l'*Haemophilus influenzae*.

4.1.2. Clinique

a. Localisations :

Elles sont globalement superposables à celles des infarctus osseux et concernent surtout les membres. Les petits os des extrémités représentent 81% des localisations chez le nourrisson. (103) Avec l'âge, se produit une remontée des localisations vers les segments proximaux des membres. Principalement au fémur, au tibia et à l'humérus. Le membre inférieur est deux fois plus souvent touché que le membre supérieur. (80) Une ostéomyélite du bassin ou du rachis surtout dorsal et lombaire est possible. L'ostéomyélite est multifocale dans 40 à 50 % des cas. (34)

b. Symptomatologie : (9)

L'ostéomyélite succède habituellement à une crise vaso-occlusive. Elle se présente sous la forme de douleurs osseuses localisées, associée classiquement à une fièvre élevée, mais elle peut être modérée autour de 38 °C, des signes inflammatoires locaux, une impotence fonctionnelle et un syndrome inflammatoire biologique persistant. L'évolution vers une ostéomyélite chronique grève le pronostic fonctionnel de ces patients.

4.1.3. Imagerie :

Les radiographies ne sont pas d'une aide décisive car les signes apparaissent avec un retard de 1 à 2 semaines par rapport à la clinique : zone ostéolytique mal limitée accompagnée souvent d'une réaction périostée. Ce n'est qu'à un stade avancé que peuvent apparaître une ostéosclérose réactionnelle, une image de séquestre osseux, des fissures corticales longitudinales ou encore une image évocatrice d'abcès sous-périosté. (38)

La scintigraphie osseuse aux bisphosphonates donne des images non spécifiques. Mais la scintigraphie au gallium montre une hyperfixation plus nette et permet le diagnostic des formes frustes ou de localisations anatomiques difficiles. Elle permet également le suivi de l'évolution. (42)

L'échographie osseuse peut visualiser une collection sous-périostée lorsqu'il existe des signes inflammatoires locaux importants. Pourtant, cette collection est non spécifique puisqu'elle peut se visualiser dans une crise vaso-occlusive très localisée et très inflammatoire. (9)

À l'IRM, l'ostéomyélite se traduit par un hyposignal sur les séquences pondérées en T1 et un hypersignal en T2. La TDM et l'IRM permettent de visualiser précocement un séquestre osseux, un abcès des parties molles, un abcès sous-périosté, et une ostéomyélite vertébrale. (34)

Devant un tel tableau, tous les prélèvements possibles à visée bactériologique doivent être envisagés : coprocultures, hémocultures, recherche d'antigènes solubles dans les liquides biologiques. La ponction d'un épanchement articulaire ou d'un abcès sous périosté (détecté à l'échographie et/ou à l'IRM) peut être également indiquée. Elle doit être réalisée avant toute administration d'antibiotique. (9)

4.1.4. Diagnostic différentiel :

La différenciation de l'infarctus osseux de l'ostéomyélite aiguë chez le drépanocytaire peut être difficile. L'infarctus étant environ 50 fois plus fréquent que l'ostéomyélite. (104) Souvent, les signes cliniques et biologiques se recoupent et les signes radiologiques ne sont pas spécifiques en général. Cependant, il est important d'assurer le traitement rapide de l'infection, en évitant à la fois les séquelles osseuses et l'utilisation inutile d'antibiotiques dans les crises osseuses. (105)

L'ostéomyélite aiguë est à évoquer devant une douleur osseuse intense, focalisée et fixe, qui résiste à la transfusion et aux antalgiques. Elle peut être suspectée s'il existe de la fièvre, des signes marqués d'inflammation, une hyperleucocytose supérieure à 28 000, une prolongation de la crise douloureuse au-delà de deux semaines. (9) Distinguer une ostéomyélite d'un infarctus osseux est cliniquement très difficile.

L'imagerie est, elle aussi, peu discriminante. Les signes radiographiques sont retardés par rapport à la clinique dans les deux étiologies. L'aspect d'ostéolyse avec réaction périostée sur les clichés standards n'apparaît que très secondairement et n'est spécifique ni de l'une ni de l'autre étiologie. (105)

La mise en évidence au scanner d'une collection sous-périostée pourrait orienter vers une l'ostéomyélite, mais cela a aussi été décrit dans les infarctus osseux. (106)

L'IRM objective précocement l'atteinte osseuse sous forme d'un hypersignal en séquence pondéré T2 mais de manière non spécifique, l'aspect étant similaire dans les deux circonstances. Un bon indice différentiel semble être l'aspect de l'hypersignal en séquence T1 avec suppression de graisse et injection de gadolinium : l'infarctus montre un hypersignal en cadre tandis que l'ostéomyélite montre un hypersignal irrégulier aux contours géographiques. (107)

Certains insistent sur l'intérêt de coupler scintigraphie au gallium et scintigraphie au technétium, la fixation du gallium étant plus intense que celle du technétium dans l'ostéomyélite. (42) Il n'en reste pas moins que le diagnostic d'ostéomyélite repose essentiellement sur l'isolement du germe responsable et peut nécessiter la pratique d'une ponction biopsie osseuse qui peut être orientée par la TDM et l'IRM.

Le pronostic des ostéomyélites aiguës dépend avant tout de la précocité du diagnostic et du traitement. Dans ces conditions, on obtient généralement une guérison définitive et sans séquelle. Ce sont les formes diagnostiquées et traitées avec retard qui se compliquent d'arthrites septiques, de fractures pathologiques, d'ostéomyélites chroniques et de séquelles fonctionnelles. (108)

	Infarctus osseux	Ostéomyélite
Fièvre	Elevée > 38,5	Très élevée > 40
VS	Accélérée	Très accélérée
PN	< 15000	> 15000
Ferritinémie	Très élevée	Modérément élevée
Scintigraphie osseuse	Zone arrondie ne fixe pas l'isotope	Hyperfixation Réaction périostée
Échographie	Absence de décollement périosté	Décollement du périoste Épanchement sous-périosté (> 4mm)
Bactériologie : Ponction du décollement/articulaire	Négatif	Salmonelles (non thyphi) Staphylocoque doré

Tableau V : Elément différentiels entre l'infarctus osseux et l'ostéomyélite aigue. (47)

4.2. Les arthrites septiques

Elles sont également des complications possibles de la drépanocytose. Elles peuvent être la conséquence d'une diffusion d'une ostéomyélite primitive ou survenir de novo. Les germes responsables sont d'abord le pneumocoque, puis les salmonelles et *Haemophilus influenzae*. (34)

Un diagnostic précoce des lésions articulaires évitables et réversibles est essentiel, mais généralement non douteux en raison de la facilité avec laquelle le diagnostic peut être obtenu. Il est cependant important d'être attentif car une vaso-occlusion affectant les surfaces articulaires peut conduire à un tableau clinique similaire à celui de l'arthrite infectieuse. (109) Elles peuvent toucher la majorité des articulations. Les principales localisations sont la hanche, la cheville et l'épaule.

4.2.1. Arthrite septique de la hanche (ASH) :

L'ASH a été la coxopathie non traumatique la plus fréquente chez l'enfant drépanocytaire. D'après les études de Sankaran-Kutty et al (110), elle représente 11 % des complications orthopédiques de la drépanocytose. Elle peut aboutir à des séquelles invalidantes en cas de prise en charge inadéquate ou retardée. Il est donc indispensable de savoir la distinguer de la crise douloureuse vaso-occlusive à localisation coxofémorale et de l'ostéoarthrite de hanche.

Les crises vaso-occlusives touchent en principe rarement la racine des membres chez le sujet drépanocytaire. C'est pour cela les douleurs de la hanche chez les enfants drépanocytaires doivent faire penser d'abord à un processus infectieux. La discussion diagnostique repose sur un faisceau d'éléments cliniques et paracliniques.

a. Sur le plan clinique :

Les caractéristiques des accidents vaso-occlusifs antérieurs à localisation coxofémorale ; s'il y en a eu constituent des données de référence pour orienter le diagnostic. Au début, la fièvre ne peut être un élément de discrimination car elle fait bien souvent partie des crises vaso-occlusives articulaires ou périarticulaires et peut atteindre 39 °C. Mais dans les crises vaso-occlusives drépanocytaires, elle chute progressivement en 3 à 5 jours, ce qui n'est pas le cas dans l'arthrite septique où la fièvre persiste tant que l'antibiothérapie efficace et précoce n'est pas administrée et que l'épanchement articulaire n'est pas évacué. (95)

Après quelques jours d'évolution chez le très jeune enfant, on note un œdème de la racine de la cuisse et du triangle de Scarpa entraînant un effacement du pli inguinal et du pli fessier inférieur. Il s'agit là d'un signe primordial témoignant d'un épanchement intra-articulaire et impose une ponction de hanche pour la confirmation de diagnostic (par l'aspect purulent ou trouble du liquide) et pour l'isolement du germe responsable par l'examen cyto bactériologique. L'obtention d'un liquide articulaire purulent à la ponction est à elle-seule suffisante pour faire retenir le diagnostic de l'arthrite septique de la hanche. (111)

b. Sur le plan paraclinique :

La radiographie standard systématique est de première intention. Au début elle est souvent normale, mais lorsque le phénomène infectieux s'intensifie et que l'épanchement intra-articulaire devient important, on observe une densification des parties molles et un élargissement de l'interligne articulaire (figure 17) et des parties molles. Des épanchements importants peuvent entraîner une excentration de la tête fémorale, voire une véritable luxation de la hanche. Une ostéoporose régionale peut apparaître après plusieurs jours d'évolution, mais en plus, on observe au bout de deux semaines des signes osseux juxta-articulaires, notamment à l'extrémité supérieure du fémur (apposition périostée et géodes), ces éléments témoignent d'une atteinte simultanée de l'os et de l'articulation. (111)

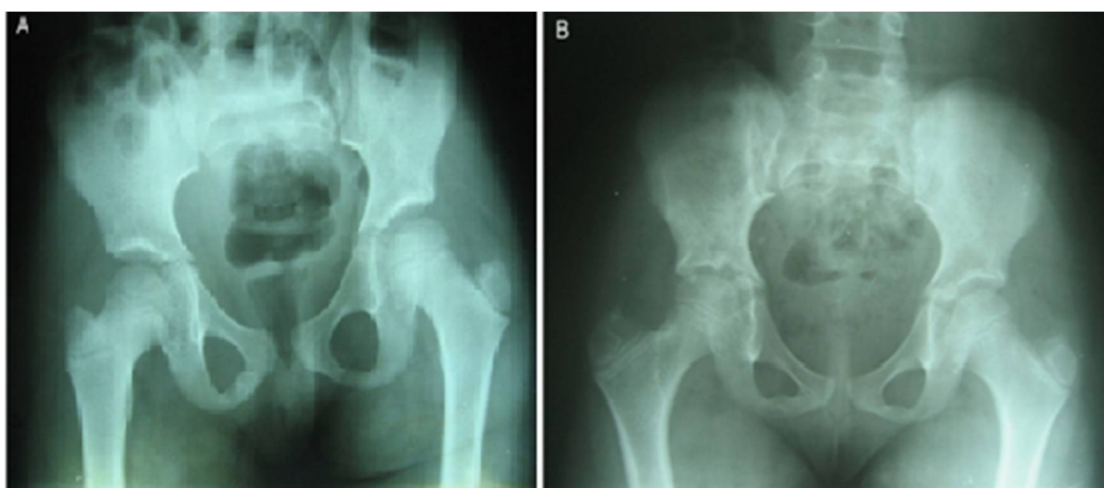


Figure 17 : A : Radiographie du bassin de face chez une fille drépanocytaire, âgée de six ans présentant une ASH droite. On observe un élargissement de l'interligne articulaire de la hanche droite (8 mm contre 6 mm à gauche) et une augmentation de la distance séparant le bord médial de la métaphyse fémorale supérieure droite et le U cotyloïdien droit (12 mm contre 8 mm à gauche), ceci témoignant d'un épanchement liquidien dans la hanche droite.

17 B : Radiographie du bassin de face, deux ans et demi après l'ASH droite. L'interligne articulaire est légèrement pincé (4 mm contre 6 mm à gauche) de même que la distance entre le bord médial de la métaphyse fémorale supérieure droite et le U cotyloïdien droit (10 mm contre 12 mm à gauche). On observe aussi une ostéolyse limitée du toit du cotyle et un ostéophyte au niveau du sourcil cotyloïdien. Ces anomalies n'avaient aucune incidence clinique : absence de douleur et amplitudes articulaires équivalentes à celles du côté gauche. (111)

L'échographie est l'examen le plus important, car elle permet de visualiser l'œdème et l'épanchement intra-articulaire et d'orienter la ponction. (112)

La scintigraphie au technétium, faite précocement, peut montrer une hyperfixation. (113)

Enfin, la TDM et mieux encore l'IRM, permettent d'identifier l'épanchement intra-articulaire et les phénomènes infectieux périarticulaires de l'arthrite septique. (114)

Le délai d'admission du patient est d'une importance capitale. Umer et al (115) Ont établi une concordance entre le délai d'admission et les résultats du traitement. Selon eux, plus le délai d'admission est court, meilleurs sont les résultats.

Pour obtenir une efficacité thérapeutique, il est nécessaire qu'une preuve bactérienne et un antibiogramme soient obtenus devant toute infection a fortiori chez le drépanocytaire. Mais il ne faut pas oublier, dans la recherche bactériologique, la recherche du bacille de Koch, en effet, les sujets drépanocytaires du fait de leur fragilité immunitaire, sont particulièrement exposés aux infections tuberculeuses parmi lesquelles la localisation coxofémorale. (111)

E. Manifestations articulaires non infectieuses de la drépanocytose

1. Arthropathie aiguë aseptique

C'est une complication rare. Elle est définie par la survenue d'une arthropathie aiguë périphérique avec un épanchement synovial sans germe ni cristaux. Elle survient le plus souvent chez l'adolescent et est contemporaine d'une crise vaso-occlusive dans 33 à 100 % des cas. (34) L'atteinte est habituellement mono-articulaire, plus rarement oligoarticulaire. La principale localisation est le genou, suivie par le coude et la cheville ; la hanche est en général épargnée. Il peut être noté un facteur déclenchant tel qu'un effort physique inhabituel ou un épisode viral. (116)

La symptomatologie clinique associe une douleur articulaire à début aigu entraînant une impotence fonctionnelle, une fièvre parfois élevée, un gonflement articulaire avec épanchement synovial et une chaleur locale. La raideur articulaire reste cependant modérée. On peut observer un gonflement douloureux périarticulaire évoquant l'existence d'un infarctus osseux de voisinage. Une hyperleucocytose avec polynucléose sanguine est fréquente. (34)

La ponction révèle le plus souvent un liquide pauci cellulaire de type « mécanique » sans microcristaux. Cependant, le liquide synovial peut contenir plus de 5 000 éléments cellulaires par mm³ avec une majorité de polynucléaires neutrophiles. Le résultat des biopsies synoviales effectuées a été variable : aspect normal, existence d'infiltrat inflammatoire non spécifique d'intensité modérée et constitué de cellules mononucléées, d'infiltrat inflammatoire polymorphe, de phénomènes de thrombose vasculaire avec fibrose périvasculaire. (117) En pratique, une arthrite septique ou microcristalline doit toujours être éliminée.

Les radiographies n'objectivent pas d'anomalie articulaire. Les scintigraphies au technétium et au gallium ainsi que l'IRM présentent peu d'intérêt pour le diagnostic : elles ne font que montrer l'intense hématopoïèse secondaire à l'hémolyse chronique. (13)

2. Goutte et hyperuricémie

Une hyperuricémie apparaissant dans l'enfance est présente chez 36 % des sujets atteints de drépanocytose. Chez la pluparts, l'hyperproduction d'acide urique secondaire à l'augmentation de l'érythropoïèse est compensée par une augmentation de l'excrétion rénale, aboutissant à une normo-uricémie avec hyperuricosurie. L'apparition d'une hyperuricémie traduit une diminution de la sécrétion tubulaire d'acide urique, anomalie qui pourrait être la conséquence d'une ischémie médullaire. (118)

L'apparition d'une maladie goutteuse est rare. La prévalence de la goutte chez les sujets drépanocytaires âgés de plus de 10 ans ayant été estimée à 1 %. (119) Cette goutte secondaire survient chez l'adulte jeune, aussi bien chez la femme que chez l'homme. Une arthrite aiguë goutteuse peut être déclenchée par une crise vaso-occlusive.

Contrairement à la goutte primitive, l'atteinte de la métatarso-phalangienne du gros orteil est moins fréquente que celle des genoux, des poignets et des petites articulations des doigts. L'existence de tophus est exceptionnelle. (9)

Le diagnostic d'arthrite goutteuse doit être évoqué chez le sujet drépanocytaire lors de crises articulaires aiguës qui ne s'accompagnent pas de signes de déglobulisation. Le diagnostic de certitude ne peut être porté que par l'examen du liquide articulaire ou la biopsie synoviale (mise en évidence de cristaux d'urates). (19)

3. Autres manifestations articulaires (13,34)

Diverses autres manifestations articulaires ont été rencontrées au cours de la drépanocytose :

- une arthrite de la cheville en regard d'un ulcère de jambe est accompagnée souvent d'une limitation de l'amplitude articulaire et d'un retentissement fonctionnel important. La radiographie est normale et l'évolution se fait généralement en quelques semaines vers la guérison sans séquelles.

- Une hémarthrose est une complication articulaire rare mais classique, elle survient dans des circonstances diverses : crise vaso-occlusive, arthropathie destructrice secondaire à une ostéonécrose, infarctus du plateau tibial. L'articulation la plus touchée est le genou, la ponction révèle un liquide hématique avec des cellules falciformes issues de thromboses intravasculaires de la synoviale. L'hémarthrose peut intéresser d'autres articulations.

F. Fractures pathologiques

Elles sont plus fréquentes chez l'enfant drépanocytaire que chez l'enfant normal du fait qu'elles se produisent habituellement au niveau des sites d'infarctus et d'infections osseuses. Elles se produisent au niveau du fémur, du tibia ou de l'humérus, soit au cours d'un épisode d'ostéomyélite soit au cours d'un épisode d'infarctus aigu. De plus, un microtraumatisme sur un os fragilisé peut entraîner la fracture à distance d'un épisode aigu. (120)

La fracture pathologique compliquant l'ostéomyélite dans la drépanocytose est une maladie de l'enfance. L'incidence de l'ostéomyélite selon le sexe chez les patients drépanocytaires était à peu près égale, mais l'ostéomyélite compliquée de fracture est survenue deux fois plus souvent chez les garçons que chez les filles. (121)

Une étude faite sur 207 patients atteints de drépanocytose a mentionné la survenue de 266 complications orthopédiques majeures : ostéomyélite, 129 (48,5%) ; nécrose aseptique de la tête fémorale, 75 (28,2%); arthrite septique, 31 (11,7%); fracture pathologique compliquant l'ostéomyélite des os longs, 26 (9,8%); et complications diverses, 5 (1,8%). Des fractures pathologiques des os longs sont survenues chez 26 des 129 (20,2 %) patients atteints de drépanocytose et d'ostéomyélite. Les 26 patients étaient soit dans la première (17 sujets) ou la deuxième (9 sujets) décennie de leur vie. Le rapport garçon/fille était de 9:4. La fracture était significativement plus fréquente dans l'ostéomyélite aiguë que dans l'ostéomyélite chronique ($p < 0,05$) et en cas de gram négatif qu'en cas d'infection staphylococcique ($p < 0,0001$). (108)

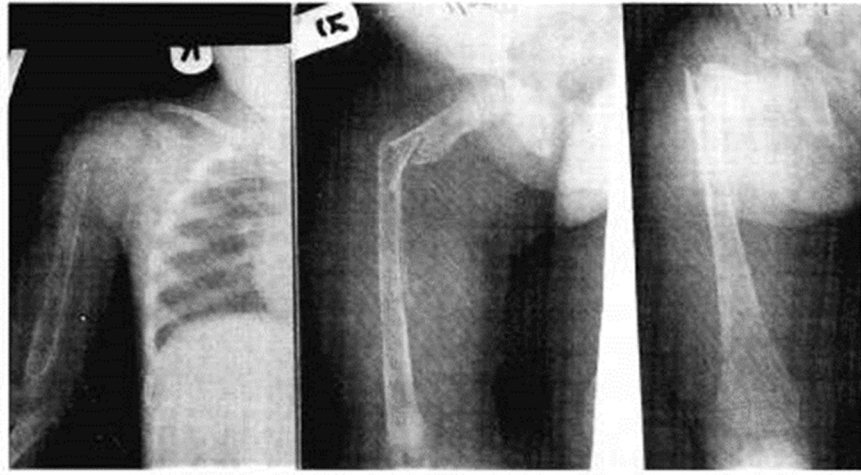


Figure 18 : Fracture pathologique compliquant une ostéomyélite aiguë diaphysaire complète du fémur et de l'humérus droit chez une fillette de 3 ans atteinte de drépanocytose. (108)

G. Anomalies ostéoarticulaires séquellaires (101)

- Inégalité de longueur :

Elle peut être séquellaires d'une infection ayant atteint un cartilage de croissance, ou consécutive à une hypo-vascularisation de ce cartilage. Particulièrement au niveau de l'extrémité inférieure du fémur. L'arrêt de croissance peut aussi se faire au niveau des métacarpiens, notamment du quatrième, donnant un aspect de brachymetacarpie.

- Déviations d'axe

La déviation la plus fréquemment observée chez les patients drépanocytaires est l'obliquité de l'interligne tibio-astragalien, en conséquence ; un freinage de la croissance de la partie externe du cartilage conjugal tibial inférieur. Cette anomalie peut être en général bien tolérée.

- Séquelles des accidents vasculaires cérébraux

Les accidents vasculaires ischémiques, avant qu'ils ne soient systématiquement dépistés par Echodoppler transcrânien, affectaient environ 10 % des enfants drépanocytaires et laissaient des séquelles motrices dans près de 80 % des cas. Une rééducation locomotrice est donc parfois nécessaire pour ces enfants.

H. Manifestations ostéoarticulaires de la drépanocytose hétérozygote et des thalasso-drépanocytoses

1. L'hétérozygotisme SC :

L'atteinte y est souvent au premier plan compte tenu de la discrétion habituelle de l'anémie. (122)

Les signes relatifs à l'hyperplasie médullaire sont rares et discrets. Ils concernent principalement le rachis, l'aspect en poils en brosse du crâne n'est jamais rencontré. (123)

Les atteintes osseuses ischémiques sont en revanche fréquentes et Josserand (122) les retrouve dans 77% des cas. Elles sont, à quelques nuances près, comparables à celles de la forme homozygote. (31,123) Le syndrome main pied est nettement plus rare (3,5 % contre 28 % selon Konotey (40)) et les crises douloureuses un peu moins fréquentes mais surtout nettement plus tardives. Si le risque d'ostéomyélite est identique, celui d'embolie graisseuse après l'infarctus osseux massif est plus grand. (65) Enfin, si les premières études faisaient état d'une fréquence nettement plus grande de l'ostéonécrose de la tête fémorale, l'amélioration de la durée de vie de l'homozygote a montré que le risque était sensiblement identique dans les deux formes. (76)

2. Les thalasso-drépanocytoses : (21,124)

Les tableaux varient en fonction du type de gène thalassémique :

- L'alpha thalasso-drépanocytose s'apparente au trait drépanocytaire bien que le risque d'ostéonécrose de la tête fémorale y soit plus net.
- La bêta ° thalasso-drépanocytose évoque la drépanocytose majeure et l'on y retrouve l'ensemble des signes précédemment décrits. Le pronostic global y est cependant plus favorable. Les signes radiologiques de l'hyperplasie médullaire sont souvent nets.
- La bêta + thalasso-drépanocytose est intermédiaire entre les deux précédentes formes. Les crises douloureuses sont peu fréquentes et l'anémie est discrète ou absente

III. Prise en charge thérapeutique de la drépanocytose et de ses troubles ostéoarticulaires

Le traitement a permis une diminution majeure de la mortalité pédiatrique. On estime qu'elle se situe aujourd'hui autour de 2 à 3 % de décès chez les enfants diagnostiqués à la naissance et pris en charge dans un centre de référence. (16)

Le traitement est préventif et curatif. Son but est d'empêcher la survenue des complications d'une part et d'autre part de soulager les patients qui souffrent déjà de lésions ostéoarticulaires.

A. Traitement préventif : (125)

La prise en charge des syndromes drépanocytaires nécessite la collaboration entre des centres de proximité formés en drépanocytose, des centres hospitaliers spécialisés et le pédiatre ou le médecin généraliste traitant. Chaque patient suivi régulièrement en consultation doit avoir un carnet de santé dans lequel sont mentionnés un certain nombre d'informations essentielles et, en particulier, le diagnostic, le taux d'hémoglobine à l'état basal, le groupe sanguin avec le phénotype érythrocytaire, la taille de la rate, les traitements usuels.

1. Éducation thérapeutique des parents et des enfants :

Il est recommandé d'expliquer aux parents et aux enfants les facteurs favorisant les crises vaso-occlusives douloureuses tels que l'hypoxie (effort excessif et inhabituel, altitude, vêtements trop serrés), le refroidissement, la fièvre, la déshydratation (vomissements, diarrhée...), le stress, etc

2. Supplémentation nutritionnelle et hydratation :

2.1. Supplémentation en oligoéléments :

- La supplémentation en acide folique est recommandée tout au long de l'évolution de la maladie. Sa posologie est d'un demi à un comprimé à 5 mg/j chez l'enfant, un comprimé tous les jours chez l'adulte.
- La supplémentation quotidienne en zinc (10 mg de zinc/élément) est proposée en période pré pubertaire car elle aurait un avantage sur la croissance staturopondérale.

- Une supplémentation en vitamine D est donnée selon les recommandations pour la population pédiatrique générale en prévention du rachitisme.

2.2. Hyperhydratation :

Cette recommandation simple d'hygiène de vie doit être expliquée dès les premiers mois de vie et est applicable à tout âge. Une hydratation abondante doit encore être majorée en cas d'effort sportif, d'infection concomitante et de réchauffement du climat. Dès les premières symptômes évocatrices d'un début de CVO douloureuse, on suggère que les apports hydriques soient augmentés à 2 à 2,5 l/m².

3. Prévention des Infections :

La stratégie actuelle repose sur :

3.1. Antibioprophylaxie des infections à pneumocoque

L'administration préventive quotidienne de pénicilline V est recommandée chez l'enfant drépanocytaire homozygote : Oracilline[®], à partir de l'âge de deux mois jusqu'à l'âge d'au moins cinq ans, à la posologie de 100 000 UI/kg/jour jusqu'à 10 kg, puis 50 000 UI/kg/jour au-delà de 10 kg, en deux ou trois prises.

Une autre antibioprophylaxie identique à celle utilisée en prévention de l'endocardite infectieuse est recommandée en cas de soins dentaires particuliers : soins endodontiques, soins prothétiques à risque de saignement et tous les actes chirurgicaux.

3.2. Programme vaccinal élargi

La vaccination par vaccin pneumococcique conjugué (Prévenar 13[®]) aux deuxième, troisième, quatrième mois, avec un rappel par le même vaccin vers 12 à 15 mois, puis des rappels de vaccin antipneumocoque par le vaccin Pneumo 23[®]. Ce vaccin est renouvelé tous les 3 à 5 ans tout au long de la vie.

On préconise d'ajouter au calendrier vaccinal des patients drépanocytaires le vaccin antigrippal et un vaccin contre la méningite C. Il est souhaitable d'utiliser le vaccin conjugué ACYW135. La vaccination contre l'hépatite A est aussi recommandée.

4. Bilan annuel : (126)

Une stratégie préventive amène aussi à pratiquer des bilans annuels pour traiter et dépister précocement certaines complications spécifiques de la maladie. Il n'y a pas de consentement sur la limite inférieure d'âge pour commencer ces bilans, sachant qu'ils sont tout à fait souhaitables après l'âge de 10 ans. Ils incluent de plus les examens biologiques habituels, une radiographie de bassin de face, un électrocardiogramme, une radiographie thoracique, une échographie hépatique, une échocardiographie, un examen ophtalmologique avec, si nécessaire, une angiographie rétinienne, des épreuves fonctionnelles respiratoires.

- *Radiographie de bassin.*
- *Radiographie épaule face droite et gauche : recherche d'ostéonécrose.*
- *Radiographie de sinus : recherche de foyer infectieux chronique.*
- *Échographie abdominale : recherche d'hépatomégalie, mesure de la rate dans ses trois dimensions, recherche de lithiase vésiculaire ou cholédocienne.*
- *Exploration fonctionnelle respiratoire et radiographie de thorax : recherche d'une insuffisance respiratoire restrictive dans le cadre de l'affection, recherche d'un facteur obstructif surajouté expliquant une éventuelle hypoxie ou une éventuelle augmentation de fréquence des crises vaso-occlusives.*
- *Écho-Doppler cardiaque et électrocardiogramme : recherche d'une myocardiopathie dans le cadre de l'affection (cœur anémique, cœur ischémique), recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire dans le cadre de la maladie.*
- *Fond d'œil avec examen à l'ophtalmoscope à trois miroirs + angiofluorographie pour la recherche d'une rétinopathie ischémique.*
- *Écho-Doppler cervical : recherche de macroangiopathie dans le cadre de l'affection.*
- *Uniquement en cas d'atteinte préexistante ou de symptômes :*
 - audiogramme ;
 - panoramique dentaire ;
 - électroystagmogramme ;
 - IRM cérébrale ;
 - scanner cérébral ;
 - compte d'Addis ;
 - consultation allergologie.
- *Biologie :*
 - NFP ;
 - réticulocytes ;
 - suivi transfusionnel (à ne demander qu'en cas de transfusion dans l'année écoulée) : RAI, VIH, HTLV-1, hépatite B, hépatite C, cytomégalovirus, ferritine ;
 - bilan rénal, acide urique, pH urinaire ;
 - ionogramme, urée, créatinine, glycémie, TGO, TGP, gamma-GT, bilirubine, phosphatases alcalines.

Figure 19 : Bilan annuel des complications dégénératives de la drépanocytose. (127)

5. Intensification du traitement : (126)

Son indication dépend des complications ostéoarticulaires que nous venons d'évoquer, mais également des autres complications viscérales de la maladie : complications oculaires (rétinopathies prolifératives), rénales (infections, insuffisance rénale chronique), pulmonaires et cardiaques (infarctus, infections), et hépatobiliaires (hépatomégalie, lithiase biliaire) sans oublier le priapisme.

5.1. Transfusion sanguine :

Il associe la réalisation de transfusions de concentrés globulaires déleucocytés et d'échanges transfusionnels pour maintenir le taux d'Hb S au-dessous de 20, 30 ou 40 % selon l'indication clinique. Ils permettent de réduire le nombre de crises vaso-occlusives en augmentant le taux d'hémoglobine normale. Les échanges transfusionnels permettent par rapport à des transfusions chroniques ; d'éviter la surcharge en fer et ses conséquences délétères sur la croissance osseuse, les troubles de minéralisation ou les arthropathies. (128)

5.2. Hydroxyurée (Hydréa®) :

Le mécanisme principal d'action de l'hydroxyurée dans la drépanocytose est l'augmentation du taux d'Hb F, hémoglobine sans chaîne β , cette dernière ayant un rôle protecteur contre les effets néfastes de l'Hb S au sein de l'hématie drépanocytaire. (129) Cliniquement, cette molécule réduit la fréquence des crises drépanocytaires. Une étude testant ce traitement contre placebo a mis en évidence une diminution de 4,5 crises par an sous placebo à 2,5 crises par an chez les sujets traités à des posologies d'hydroxyurée de 15 mg/kg/j en moyenne. (130) Elle paraît pouvoir également réduire la mortalité, de 40 % d'après Steinberg et al (131) dans une étude de suivi longitudinal portant sur 299 patients. La tolérance à court et à moyen terme est meilleure. Une incertitude demeure sur la fertilité ultérieure chez les garçons qui auront reçu tôt et longtemps ce traitement. L'hydroxyurée doit être prescrite par un médecin expert dans la prise en charge de la drépanocytose et sa tolérance doit être contrôlée régulièrement.

5.3. Greffe de moelle osseuse :

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques grâce à une allogreffe de moelle osseuse est le seul traitement curatif de la drépanocytose à ce jour, indiquée chez les enfants de moins de 16 ans qui présentent des complications graves (surtout détérioration grave de la fonction respiratoire, accidents vasculaires cérébraux avec séquelles). Elle permet la disparition des signes cliniques de la maladie avec correction de l'anémie et disparition des épisodes d'hémolyse. (13) Les données les plus récentes des greffes retrouvent un taux de 5 % d'échecs liés aux 3 % de risque de rejet avec retour à la maladie antérieure et aux 2 % de risque de réaction très sévère du greffon contre l'hôte, peuvent être la cause de décès. Une cryopréservation de tissu ovarien est recommandée. (125)

6. Conseil génétique et diagnostic prénatal : (16)

Le diagnostic prénatal est proposé aux personnes à risque qui ne souhaitent pas avoir d'enfant drépanocytaire homozygote. Il s'inscrit dans le conseil génétique à donner aux porteurs de la drépanocytose. Le diagnostic de drépanocytose homozygote peut se faire sans ambiguïté par la biologie moléculaire, entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée à travers une biopsie de trophoblaste ou par amniocentèse précoce entre 15 et 20 SA. La proposition du diagnostic prénatal doit respecter la liberté des couples intéressées et doit être faite de telle façon que les personnes concernées en formulent eux-mêmes la demande en toute connaissance de cause, à savoir après avoir reçu des informations complètes et claires sur la maladie drépanocytaire.

B. Traitement curatif

1. Traitement des crises vaso-occlusives :

Le traitement comprend 2 volets : le traitement antalgique et le traitement des facteurs aggravants la falciformation comme énoncé plus haut. Ce traitement est une grande urgence, un protocole britannique limite à 30 min le délai d'instauration du traitement antalgique. (132)

1.1. Prise en charge de la douleur : (133)

Les crises vaso-occlusive débutantes, d'intensité modérée, sans signe de gravité viscérale peuvent être prises en charge en ambulatoire par des mesures symptomatiques :

- Les antalgiques sont prescrits et adaptés à l'intensité de la douleur. L'usage des morphiniques à action rapide per os au domicile des patients est très controversé.

Cette automédication peut masquer les symptômes et aboutir à un retard diagnostique et de prise en charge, à l'origine de complications. Les recommandations sont d'utiliser les antalgiques de palier I, paracétamol à partir de 1 an, en restant inférieur à une dose de 4 g/j. Si cette première prise est efficace, elle est à renouveler toutes les 6 heures à la dose de 15 mg/kg sans dépasser 1 g par prise et, en cas d'échec du palier I, d'avoir recours aux antalgiques de palier II.

- L'hydratation orale : trois litres d'eau et un demi-litre d'eau alcaline par jour pour alcalinisation.
- Une bouillotte sur la zone douloureuse peut être nécessaire. L'application de froid est contre indiquée.
- Le repos et l'arrêt de l'activité et une réévaluation à 24 heures de la douleur et des signes de gravité.
- L'oxygénothérapie à domicile si cela est techniquement possible.

Lorsque les crises vaso-occlusives sont sévères et dès que les mesures thérapeutiques simples précitées sont en échec, l'hospitalisation est nécessaire et le recours aux antalgiques justifié d'emblée.

Les critères d'hospitalisation sont :

• Crise douloureuse fébrile
• Température supérieure à 38,5 °C
• Crise douloureuse intense mal calmée par les antalgiques usuels
• Crise douloureuse même modérée, mais qui se prolonge (absence d'amélioration après 48 heures d'évolution)
• Crise vaso-occlusive avec signes extra-osseux (pulmonaire, neurologique, priapisme...)
• Hématurie
• Asthénie inhabituelle, somnolence
• Milieu social défavorisé, malade peu observant, impossibilité d'assurer une surveillance par l'entourage familial
• Impossibilité d'assurer une hydratation correcte
• Boiterie persistante (suspicion de nécrose de hanche)
• Épanchement articulaire
• Anémie sévère

Tableau VI : Les critères d'hospitalisation au cours d'une CVO. (69)

- Morphine au cours de la CVO :
 - o La morphine est prescrite par voie intraveineuse. La dose de la première injection est équivalente à 0,1 mg/kg puis 2 à 3 mg toutes de 15 minutes jusqu'à l'obtention d'un soulagement relatif (échelle visuelle analogique [EVA] < 40 mm). Les seuls facteurs limitants sont l'échelle de sédation et la fréquence respiratoire dont la limite inférieure de la normale dépend de l'âge de l'enfant (10 chez l'enfant de plus de cinq ans, 15 entre un et cinq ans, 20 chez l'enfant de moins de 1 an).
 - o L'adjonction de paracétamol oral à dose maximale soit 4 g par 24 h est systématique afin d'épargner la dose totale de morphine et de limiter ainsi les risques d'effets indésirables (hypoventilation, nausées, prurit, constipation).
 - o Au cours des crises les plus sévères, le recours à la morphine à débit continu est nécessaire, avec prudence chez les sujets ayant une insuffisance respiratoire secondaire aux infarctus pulmonaires répétés.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont à éviter. Cependant, certains patients y sont particulièrement sensibles, il faut alors respecter les contre-indications et limiter le traitement à trois jours. (134)

1.2. Lutte contre les facteurs aggravants visant à diminuer la falciformation : (69)

- o Hyperhydratation et alcalinisation per os ou par voie veineuse : sérum physiologique 1 L sur 12h puis G5 % avec NaCl 4g/l et KCL 2 g/l sans dépasser 2 L/j par voie intraveineuse (3 L/m² chez l'enfant). Chez certains patients, le risque de surcharge volémique est réel.
- o Alcalinisation : 0,5 L d'eau par jour par voie orale.
- o L'oxygénothérapie n'a pas d'effet antalgique documenté. Elle est proposée en cas de désaturation pour maintenir une saturation artérielle en oxygène $\geq 95\%$.
- o Traitement de l'anxiété : due à la douleur et la mémoire des crises antérieures, Atarax® : 25 à 100 mg par jour selon les besoins. Mais les Benzodiazépines et les morphiniques sont à éviter car ils peuvent favoriser la dépression respiratoire.
- o Kinésithérapie respiratoire.
- o La transfusion n'est pas systématique. Elle est indiquée en cas d'anémie sévère, de crise vaso-occlusive rebelle au traitement symptomatique et de complications viscérales graves.

2. Prise en charge thérapeutique des troubles osseux liés à la drépanocytose

2.1. L'ostéonécrose aseptique : (84)

Les ostéonécroses aseptiques peuvent toucher plusieurs sites. Cependant, le site le plus touché est la tête fémorale (75 % des ONA). Les ONA de la tête fémorale (OTNF) sont celles qui exposent le plus à une impotence fonctionnelle, un handicap majeur et une altération de la qualité de vie. Le traitement et l'évolution des ONTF sont les plus étudiés. Cependant, le traitement des autres localisations ne repose sur aucun consensus et est adapté par analogie avec le traitement des atteintes de la tête fémorale.

Chez l'enfant drépanocytaire, le traitement de l'ostéonécrose aseptique de hanche n'est pas codifié et la littérature purement pédiatrique est assez pauvre en la matière. Tout au contraire à l'adulte, chez l'enfant, il se trouve de véritables possibilités de revascularisation et de réparation de la zone nécrosée. (18)

Pour certains auteurs (135), les ostéonécroses survenant avant la fin de la croissance évoluent fréquemment vers une guérison clinique et radiologique si une mise en décharge suffisamment prolongée, pendant 1 à 2 ans, est effectuée. D'autres auteurs (75) citent une évolution moins favorable des ostéonécroses aseptiques survenant avant la fin de la croissance, du fait de séquelles morphologiques à type de col court, de coxa plana, ou plus rarement de coxa vara. L'évolution se fait alors vers une arthrose précoce, entre 20 et 40 ans. Il est plus avantageux d'essayer de préserver les hanches de ces enfants drépanocytaires en utilisant des techniques qui pourraient retarder l'arthroplastie totale de hanche, jusqu'à ce que les patients atteignent un âge adulte.

2.1.1. Traitement médical :

a. Traitement médicamenteux (136)

Les antalgiques et les anti-inflammatoires :

Ils représentent un traitement symptomatique des accès douloureux. Un intérêt particulier sera accordé à l'acide acétylsalicylique qui est un anti-inflammatoire, un antiagrégant et un antalgique qui permet d'arrêter la formation de microthrombi dans le but de contrôler l'inflammation et la douleur. L'indométacine et le piroxicam ont été aussi utilisés avec des résultats satisfaisants.

Les vasodilatateurs :

Bien que l'ostéonécrose porte le terme de « avasculaire », peu d'études ont rapporté l'utilisation de vasodilatateurs dans le traitement de cette maladie. Musso et al (137) ont néanmoins rapporté l'utilisation de vasodilatateurs comme traitement de la crise douloureuse de l'ostéonécrose, les vasodilatateurs utilisés ont été la vincamine, l'hydergine, le naftidrofuryl.

Selon Laroche, cité par Mazières, (138) : un inhibiteur calcique (10 mg de nifédipine), donné par voie orale en dose unique, relâche le tonus vasculaire et diminuent significativement la douleur pendant les 30 à 60 minutes qui suivent la prise de ce médicament et par conséquence une diminution de l'hyperpression intra-osseuse de la tête fémorale.

b. Traitement non médicamenteux (Décharge) : (84)

La simple mise en décharge est proposée lorsque les patients sont symptomatiques et dans les stades peu avancés I et II de Ficat en l'absence d'effondrement de la tête fémorale. Elle est souvent recommandée pour une durée de 6 à 8 semaines en utilisant des cannes ou des béquilles. Bien qu'il y ait peu de publications dans la littérature décrivant les résultats de cette démarche thérapeutique, il semble que la progression soit inévitable à partir du moment où l'ostéonécrose est symptomatique. (Tableau VII)

2.1.2. Traitement chirurgical

a. Traitement conservateur

❖ Forage : (139)

Le forage cervico-céphalique développé pour les ONTF a pour but de diminuer la douleur et supprimer l'hyperpression intramédullaire responsable de la compression vasculaire extrinsèque. Cette méthode consiste en une trépanation réalisée à l'aide d'une tréphine de 8 à 10 mm de diamètre. Le forage réalisé à partir du grand trochanter s'étend jusque dans le secteur antérosupérieur de la tête. L'utilisation de la tréphine permet de prélever une biopsie de la tête fémorale dont l'étude histologique apporte la preuve de la nécrose. Le forage ne peut être réalisé qu'avant tout effondrement de la surface articulaire (stade I et II de Ficat), puisque son but est de prévenir la survenue de cet effondrement. (84)

Le forage décompressif a montré une efficacité supérieure au traitement conservateur simple (tableau VII), mais uniquement sur des études anciennes non randomisées de faible effectif et avec de nombreux biais (les auteurs ne prenaient pas en considération la taille de la lésion initiale, pourtant un des principaux facteurs pronostiques). (140) Ces résultats ne se sont pas confirmés dans des études plus récentes, avec moins de biais méthodologiques. (141)



Figure 20 : Forage-décompression sous radioscopie pour la prise en charge d'une ostéonécrose de la tête fémorale, stade II de Ficat. (84)

Afin d'améliorer l'efficacité du forage, la plupart des auteurs ont suggéré la mise en place de greffon osseux dans le canal de forage. L'adjonction de greffon non vascularisé n'a pas donné de bons résultats. En revanche, l'adjonction de greffon vascularisé, fibulaire ou iliaque, avec son pédicule, a donné de bons résultats entre les mains de certaines équipes expérimentées. Une méta-analyse où la mise en place de greffon vascularisé a été comparée à d'autres techniques conclut à une supériorité de ce traitement sur le greffon non vascularisé ou le forage simple. Cependant, la technique n'est pas simple, et il faut mentionner qu'il n'y a aucune étude prospective randomisée, que ce soit en comparaison au forage simple ou au traitement conservateur. (142)

Le forage couplé à l'injection de cellules souches mésenchymateuses issues de moelle osseuse autologue suscite beaucoup d'intérêt. Ils pourraient apporter des facteurs de croissance et des composants cellulaires capables de régénérer et revasculariser le fragment nécrosé (figure 21). Cette thérapie, innovante et prometteuse, pourrait prévenir l'effondrement

de la tête fémorale. Des études ont montré que cette technique vise à réduire le volume de la nécrose. (143) De plus, une étude à long terme (144) a révélé que la technique était capable d'empêcher la progression de l'ostéonécrose lorsque le traitement était réalisé suffisamment précoce. Cependant, l'absence de haut niveau de preuve d'efficacité et le coût de cette technique sont responsables de sa faible utilisation en pratique clinique courante. Des études de grande envergure devront confirmer le réel bénéfice de ces traitements, sur le risque d'effondrement de la tête fémorale, la douleur ou la fonction articulaire.

Novais et al (145) ont rapporté les résultats préliminaires de forage épiphysaire multiple et la transplantation de moelle osseuse autologue afin de diminuer l'hyperpression de la tête fémorale et d'induire une reconstruction osseuse épiphysaire dans une cohorte des enfants drépanocytaires (âge moyen 12,7 ans). Ce traitement a permis d'améliorer l'amplitude de mouvement de la hanche, de soulager les douleurs et d'arrêter la progression de la maladie. Cependant, le risque d'épiphysiodèse de la tête fémorale dû aux multiples forages doit être évalué de manière plus approfondie chez les enfants avec des squelettes immatures.

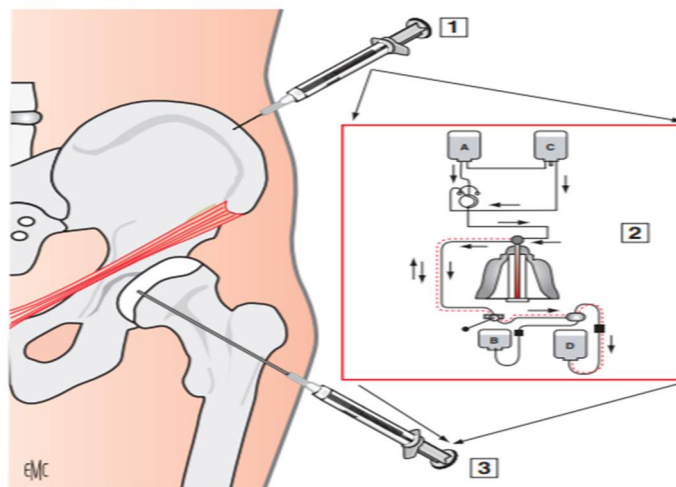


Figure 21 : Principe du traitement des ostéonécroses de hanche par forage et greffe de moelle osseuse. La moelle osseuse est prélevée sur les crêtes iliaques antérieures (1) puis elle est concentrée par centrifugation, le but étant d'obtenir un tri cellulaire en conservant les cellules mononucléées et en éliminant les polynucléaires et les globules rouges (2). Enfin, après forage à l'aide d'une tréphine de faible diamètre (4 mm), la greffe de moelle est introduite dans l'ostéonécrose de la tête fémorale (3). (146)

Paramètres	Mise en décharge	Forage
Nombre de malades	819	1206
Durée moyenne de suivi (mois)	34	30
Amélioration clinique	22 %	64 %
Non-progression radiologique	26 %	63 %
Recours à une prothèse totale	76 %	33 %

Tableau VII : Résultats comparatifs du traitement par la mise en décharge ou par forage dans le traitement de l'ostéonécrose. Revue de 30 ans de littérature. (140)

❖ **Les ostéotomies de décharge : (84)**

Les ostéotomies peuvent être extra ou intra-articulaires. Elles ont toutes pour objectif de modifier les contraintes architecturales sur la surface articulaire en regard de la nécrose en déplaçant la zone articulaire portante. Ces interventions dépendent de la localisation de l'ONA au sein de l'épiphyse et ne sont possibles qu'en cas de lésion de petite taille. Cependant, elles peuvent être utilisées même en cas de début d'effondrement de la surface articulaire.

➤ **Ostéotomie intertrochantérienne : (147)**

Son objectif est de décompresser la tête fémorale, d'augmenter sa revascularisation par hyperhémie entraînée par le trait d'ostéotomie et ; si possible de soustraire la zone nécrosée à la zone d'appui du cotyle. Pour aboutir à ces résultats, selon l'étendue et la localisation de la nécrose, plusieurs types d'ostéotomie ont été proposés. La varisation déplaçant la zone de nécrose de l'appui du toit vers la région de l'arrière-fond. La valgisation faisant sortir la zone portante du cotyle. L'ostéotomie de flexion amène en avant la zone d'appui de la nécrose et l'ostéotomie de déflexion déplaçant la zone d'appui maximal du toit du cotyle vers la zone postérieure où les contraintes sont en principe moins importantes. Suglioka a suggéré le stade ultime de ce type d'ostéotomie (148) qui fait exécuter à la tête fémorale une rotation de 90°. Cette intervention ne peut être pratiquement proposée en préopératoire que si la hanche est de mobilité normale et que la nécrose a une étendue assez limitée pour que l'ostéotomie ait des chances de dégager la zone portante.



Figure 22 : Ostéonécrose de la tête fémorale d'origine drépanocytaire. Les deux hanches ont été traitées par ostéotomie de valgisation avec un excellent résultat sur une période de 20 ans. (84)

Une étude rétrospective sur une période de 20 ans a porté sur des enfants drépanocytaires (âge moyen de 14 ans). L'ostéonécrose de la tête fémorale était diagnostiquée au stade III de Ficat dans huit cas et au stade IV dans six cas. Dix enfants ont reçu un traitement orthopédique (traction continue pendant 30 jours, puis attelle de Thomas pendant 14 mois en moyenne) avec un bon résultat dans six cas au stade III (recul moyen : 9 ans) et un mauvais résultat dans les autres cas (recul moyen : 11 ans). Quatre enfants au stade IV ont reçu un traitement chirurgical (ostéotomie de varisation, immobilisation plâtrée pendant huit semaines, puis attelle de Thomas pendant 12 mois en moyenne) avec un excellent résultat (recul moyen : 10 ans). Au total, le résultat du traitement a été bon dans dix cas (71,43 %) et mauvais dans quatre cas (28,57 %). (147)

➤ **Ostéotomies du bassin : (149)**

Les ostéotomies pelviennes sont très souvent utilisées chez l'enfant drépanocytaire. Le principe de ces interventions consiste à modifier l'anatomie de l'acétabulum soit en le réorientant, soit en modifiant son volume. Parmi les ostéotomies les plus couramment utilisées, les ostéotomies de réorientation (type Salter et triple ostéotomie de Pol-le-Cœur).

L'ostéotomie de Salter a pour but de réorienter la cavité acétabulaire en avant et en dehors au prix d'une découverture postérieure qui reste modérée, elle impose une articulation coxofémorale absolument congruente. Elle doit être suivie d'une mise en décharge longue et

de mobilisation postopératoire après une période de plâtre qui doit être la plus courte possible. En revanche, après l'âge de 5 ou 6 ans, la symphyse pubienne devient plus rigide et ne permet plus une réorientation suffisante. En associant les ostéotomies des branches ischio- puis iliopubiennes, une réorientation de grande amplitude est possible (triple ostéotomie).

Dans une étude rapportée par Ziegler et al (150) un enfant drépanocytaire âgé de 9 ans a présenté une ostéonécrose unilatérale de la tête fémorale. Il a été traité avec une triple ostéotomie pelvienne pour améliorer la congruence et stimuler le remodelage de la tête. Quatre ans et demi après l'opération, le patient ne souffrait plus et le fonctionnement de sa hanche était normal. La radiographie (figure 23) a révélé une hanche bien centrée avec une coxa magna légère et une tête fémorale presque sphérique.



Figure 23 : A : Radiographie préopératoire montre une nécrose de la tête fémorale gauche située dans le quadrant antérieur et latéral avec une subluxation de la tête et des modifications dysplasiques du bord acétabulaire. La colonne latérale semble intacte. 23B : Radiographie postopératoire documente les changements obtenus avec la triple ostéotomie pelvienne. 23 C : Un an après l'opération, la tête fémorale est bien contenue et un remodelage partiel de la tête fémorale a eu lieu. (150)

La triple ostéotomie périacétabulaire peut être une option à envisager pour améliorer la perte de congruence et la sphéricité de la tête fémorale suite à une nécrose avasculaire causée par la drépanocytose.

Malgré ces résultats encourageants, les ostéotomies sont de nos jours peu pratiquées car elles nécessitent une bonne expérience, une période de décharge parfois longue et selon Hernigou et al (151) elles rendent la mise en place d'une prothèse ultérieure plus délicate et ses résultats plus arbitraires. C'est pour cela qu'ils ont suggéré un traitement consistant en une injection de ciment acrylique dans la tête fémorale. Selon ces auteurs (151,152), cette cimentoplastie permet de rétablir la sphéricité de la tête fémorale et constitue une alternative à l'arthroplastie précoce.

b. Traitement non conservateur

Les ostéonécroses aseptiques à un stade avancé (stade III et IV d'Arlet et Ficat correspondant à un effondrement de la tête fémorale constitué et/ou présence d'une arthrose secondaire) sont souvent symptomatiques et le seul traitement performant à long terme reste l'arthroplastie totale.

Plusieurs auteurs (151,153) ont démontré que l'arthroplastie précoce est émaillée de complications, surtout chez le drépanocytaire. Le risque d'infection précoce et tardive est élevé, estimé à 23 %. (154) Les résultats fonctionnels apparaissent médiocres avec un taux élevé de descellement fémoral et/ou cotyloïdien d'origine septique ou aseptique. Le taux de survie de la prothèse à 5 ans a été estimé de 41 à 70 %. Ces mauvais résultats peuvent faire envisager un traitement chirurgical conservateur chez les grands enfants et les adolescents ayant des séquelles douloureuses et ceci avant le stade d'coxarthrose évoluée. (75)

En pratique, il est important de réaliser un dépistage précoce de l'ostéonécrose de hanche chez l'enfant drépanocytaire : (18)

- Faire une radiographie du bassin lors de la prise en charge initiale de tout enfant drépanocytaire, de manière à avoir une idée précise sur l'état de la hanche initialement.
- Interroger à chaque consultation l'enfant sur une éventuelle douleur de hanche.
- En cas de crise douloureuse localisée à la hanche, faire une radiographie des hanches de face et de profil (essentiellement pour éliminer une autre pathologie), et une IRM si le diagnostic de nécrose est suspecté.

Toute nécrose constituée et authentifiée par ces examens doit être suivie par un orthopédiste pédiatre. Ce suivi se fait essentiellement sur la radiographie standard. Les ostéotomies de fémur et/ou de bassin ont alors pour objectif de rétablir une meilleure congruence articulaire. Le même type de traitement peut parfois être suggéré avant que la tête ne se déforme, si cette évolution spontanée paraît inévitable.

2.2. Traitement de l'ostéomyélite aigue du drépanocytaire :

Il s'agit d'une grande urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement ne doit jamais être retardé car les complications et les séquelles de l'ostéomyélite peuvent être redoutables, sources de handicap. L'antibiothérapie, drainage et immobilisation sont les trois supports thérapeutiques classiques. L'immobilisation est de plus en plus discutée.

2.2.1. Traitement médical : (125)

Il fait appel à l'antibiothérapie d'abord puis au traitement général de la maladie drépanocytaire.

➤ Traitement antibiotique :

Pour les enfants drépanocytaires, les modalités de l'antibiothérapie (durée, posologie) peuvent être différentes de celles de la population pédiatrique générale et nécessitent un dosage plasmatique des antibiotiques.

L'antibiothérapie initiale est probabiliste dans l'ostéomyélite de l'enfant drépanocytaire et doit viser en priorité les salmonelles et les staphylocoques. L'association d'une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime ou ceftriaxone) à un aminoside permettant d'avoir de bons résultats. (155) Secondairement, l'antibiothérapie est adaptée au germe et à son antibiogramme.

Classiquement, il est préconisé de ne commencer l'antibiothérapie qu'après réalisation des prélèvements bactériologiques. Cependant, des données tendent à montrer qu'une antibiothérapie préalable ne négative pas les prélèvements et il pourrait y avoir un bénéfice sur la normalisation plus précoce de la CRP, probablement par l'obtention de concentrations efficaces plus précocement. (156)

Le traitement d'attaque est intraveineux en hospitalisation. Il a été longtemps très prolongé. Actuellement, la plupart des équipes préconisent une durée minimale de 48 heures d'antibiothérapie par voie parentérale lorsque le diagnostic a été précoce et qu'il y a peu de signes généraux. (157)

Pour le traitement d'entretien, le relais per os repose de manière habituelle sur l'administration d'une β -lactamine (pénicilline, céphalosporine), d'une lincosamide (clindamycine) voire d'un sulfamide (association sulfaméthoxazole-triméthoprim : Bactrim®) à forte dose. Du fait de leur toxicité sur le cartilage articulaire, les fluoroquinolones sont en principe contre indiqués en pédiatrie. Cependant, une étude rétrospective a pu montrer la bonne efficacité et tolérance de deux molécules (ofloxacine et ciprofloxacine) à partir d'une petite cohorte de douze enfants drépanocytaires atteints d'ostéomyélite aigue en milieu tropicale. (158)

En l'absence de germes, une association d'antibiotiques comportant ceftriaxone ou céfotaxime est recommandée pour être efficace sur les principaux germes habituellement en cause (salmonelles, staphylococcus aureus, pneumocoque). (125)

La durée globale du traitement s'est considérablement réduite au fil des années. Alors que certaines recommandations allaient auparavant jusqu'à trois mois d'antibiothérapie, les dernières publications montrent que l'on peut réduire la durée du traitement global à 21 jours dans les ostéomyélites. (159) Cependant, ces durées ne doivent pas devenir des certitudes. En effet, il est nécessaire de s'adapter au patient. S'il s'agit d'un tableau initialement pauci-inflammatoire causé par un germe sensible avec une résolution rapide des symptômes et une normalisation de la CRP, ces durées minimales d'antibiothérapie peuvent être proposées. En revanche, dans les tableaux plus sévères, on continue l'antibiothérapie intraveineuse jusqu'à amélioration suffisante de la CRP, plusieurs semaines si nécessaire. L'antibiothérapie per os peut être elle aussi prolongée, parfois jusqu'à trois ou six mois. (157)

➤ **Le traitement général de la drépanocytose repose sur : (125)**

- Une réhydratation abondante (orale ou IV)
- Administration d'antalgiques et d'antipyrétiques
- Oxygénothérapie
- La transfusion sanguine doit être d'indication limitée aux anémies mal tolérées.

2.2.2. Traitement chirurgical : (157)

Son intérêt dans l'ostéomyélite aiguë en phase active se limite à l'évacuation des abcès sous-périostés ou à la décompression de la métaphyse. La simple ponction est un apport pour le diagnostic et ne suffit pas pour le drainage qui est justifié lorsqu'un abcès sous-périosté s'est constitué. Le drainage de décompression de la métaphyse se fait le plus souvent par forage métaphysaire. La chirurgie du séquestre n'est faite que si celui-ci entretient l'infection.

2.2.3. Immobilisation = traitement orthopédique : (157)

Elle est recommandée chez les petits enfants à visée antalgique et anti-inflammatoire. Le plâtre bien cotonné doit prendre les articulations sus- et sous-jacentes pendant environ dix jours. Cependant, peu d'équipes préconisent actuellement cette immobilisation.

Après l'instauration du traitement initial, il est nécessaire de surveiller son efficacité par des critères cliniques, biologiques et radiologiques. Après dix jours de traitement en l'absence de complication, un examen systématique clinique du membre atteint est réalisé. Un bilan biologique comporte une NFS, une VS, un dosage du fibrinogène et de la CRP. Une radiographie du segment de membre intéressé recherche une lésion osseuse. Ce bilan est fait après dix jours de traitement et renouvelé à la fin du traitement antibiotique.



Thalassémies



Les syndromes thalassémiques sont des affections génétiques aboutissant à une altération de la synthèse des chaînes α (α -thalassémies) ou β (β -thalassémies). Ce déséquilibre du ratio chaîne α et chaîne non α aboutit à la précipitation des chaînes non appariées, à une érythropoïèse inefficace et à une anémie. La transmission génétique se fait selon le mode mendélien autosomique. (160)

I. Généralités

A. Alpha-thalassémies : (161)

Dans les α -thalassémies, il existe une réduction ou une absence de production des chaînes α , entraînant un excès relatif des chaînes β . Ces chaînes en excès peuvent former des tétramères solubles mais qui sont instables et ont tendance à précipiter. Cette précipitation diminue l'efficacité de l'érythropoïèse et, dans les formes les plus sévères, induit une hémolyse. Chaque copie du chromosome 16 a deux paires de gènes qui codent pour la chaîne α ainsi le génotype normal est $\alpha\alpha/\alpha\alpha$.

Les α -thalassémies résultent le plus souvent d'une délétion, partielle ou totale d'un des quatre gènes : la délétion d'un seul gène est rare et cliniquement asymptomatique. Les délétions de deux gènes sont responsables du trait thalassémique ou thalassémie mineure, sans signe clinique, mais avec une microcytose sans anémie. La délétion de trois gènes conduit à une augmentation significative d'hémoglobine H qui comporte quatre chaînes β . Il s'agit alors de la thalassémie intermédiaire ou maladie de l'hémoglobine H, avec anémie microcytaire, hémolyse et splénomégalie. C'est dans cette forme que sont identifiées des anomalies osseuses. La délétion des quatre gènes conduit à la production d'hémoglobine Bart qui a quatre chaînes gamma. Cette α -thalassémie majeure a une expression in utero le plus souvent fatale. (162)

Les manifestations ostéoarticulaires de la maladie de l'hémoglobine H apparaissent chez l'enfant mais ne sont parfois reconnues qu'à l'âge adulte. Elles intéressent surtout les os de la face : hypertrophie des maxillaires, proéminence des os malaires, hypertrophie occipitale. Les transfusions ne sont généralement pas nécessaires ou réservées à des conditions inhabituelles, ce qui évite les complications de type hémochromatose. (163)

Nous insisterons surtout sur les β thalassémies en raison de leurs fréquences et de leur gravité.

B. Bêta thalassémies : (160)

Elles sont en rapport avec la réduction (β^+) ou l'absence de synthèse (β^0) des chaînes β de l'hémoglobine conduisant à un excès de chaînes α . La synthèse des chaînes β est sous le contrôle d'un gène sur chaque chromosome 11.

1. Classification et physiopathologie moléculaire : (164)

Les mutations se traduisant par un défaut de synthèse de la chaîne β sont très nombreuses (> 100), il s'agit le plus souvent de mutations ponctuelles. La classification retenue considère l'étape finale de la synthèse protéique. Si la production est réduite mais persiste, on parle de β^+ -thalassémie. Si la production est nulle, on parle de β^0 -thalassémie.

- La β -thalassémie mineure ou trait β -thalassémique affecte les sujets porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote (un seul allèle β muté).
- La β -thalassémie majeure (TM) affecte en général les patients atteints de mutations sur les deux allèles β -globine.
- La β -thalassémie intermédiaire (TI) affecte le plus souvent les sujets porteurs de deux mutations β^+ , permettant une synthèse résiduelle de chaîne β , et la majorité des cas d'hétérozygotie composite Hb E/ β -thalassémie (E/Thal). L'étude moléculaire des formes intermédiaires (mutations β -globine, gènes α -globine et polymorphismes favorisant une expression résiduelle élevée d'Hb F) permet souvent d'expliquer le phénotype atténué.

2. Répartition géographique :

Les β -thalassémies sont initialement décrites dans les populations du Bassin méditerranéen, on sait maintenant qu'elles sont aussi répandues au Moyen-Orient, Sud-Est asiatique, en Afrique de l'Ouest et aux Antilles. Les β thalassémies sont rares dans les populations originaires de l'Europe du Nord. (160)

A l'échelle mondiale, l'incidence moyenne représentative du nombre de nouveaux cas par an, est de 1 personne atteinte sur 100000. (165)

Le Maroc est classé en 28ème position dans le monde concernant le nombre de porteurs de la β -thalassémie (3 %), qui s'élèverait à 445 milliers, ainsi que le nombre annuel des femmes enceintes porteuses de la β thalassémie serait de 12.000. Selon l'organisation mondiale de la santé (O.M.S), le Maroc occupe le 10ème rang dans la région de la Méditerranée orientale quant à la conception de la β -thalassémie majeure. (166)

3. Clinique et diagnostic des β -thalassémies :

Trois tableaux cliniques et hématologiques sont décrits en fonction de la gravité de la maladie : la forme asymptomatique du simple porteur de l'anomalie génétique reconnue par des anomalies hématologiques spécifiques, la thalassémie intermédiaire et la thalassémie majeure.

3.1. β -thalassémie mineure : (β -thalassémie hétérozygote ou trait β -thalassémique) (167)

Les sujets atteints d'une β -thalassémie mineure sont bien portants. Ils n'ont pas de signes cliniques d'anémie. Exceptionnellement, une splénomégalie discrète est observée. Biologiquement, le taux d'hémoglobine est normal ou peu diminué (10 à 13 g/dl), la réticulocytose est normale ou peu élevée, le frottis sanguin montre une hypochromie, une anisocytose et une poïkilocytose. Les signes biologiques sont : l'augmentation du nombre des globules rouges sans augmentation de la masse globulaire (pseudopolyglobulie), la microcytose et l'hypochromie, l'élévation de l'Hb A2 (> 3,3 %) sur l'électrophorèse. L'Hb F est normale ou discrètement augmentée (tableau I). Les mesures d'Hb A2 requièrent une analyse par chromatographie liquide de haute performance (CLHP). Classiquement, il est considéré que l'élévation de l'Hb A2 peut être masquée par une carence en fer profonde et qu'une électrophorèse de l'hémoglobine n'est interprétable que si les stocks martiaux sont normaux.

Aucun traitement ou précaution particulière n'est à envisager chez les sujets porteurs d'un trait thalassémique. La seule démarche utile est l'enquête familiale, afin d'identifier les couples dont les deux membres seraient porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote et de leur proposer un conseil génétique.

3.2. β -thalassémie majeure

a. Physiopathologie : (160)

Dans la thalassémie majeure ou maladie de Cooley, le remplacement de l'Hb F par l'Hb A au cours des premiers mois de vie ne peut se produire. L'anémie résulte majoritairement d'un avortement intramédullaire des précurseurs érythroïdes dans lesquels précipitent les chaînes α non liées en excès. L'augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine entraîne une expansion majeure de cette érythropoïèse inefficace, la moelle devient hyperactive et augmente sa surface pour produire plus de GR, ce qui provoque des déformations osseuses typiques (décrites par la suite), une hépatosplénomégalie et des tumeurs hématopoïétiques.

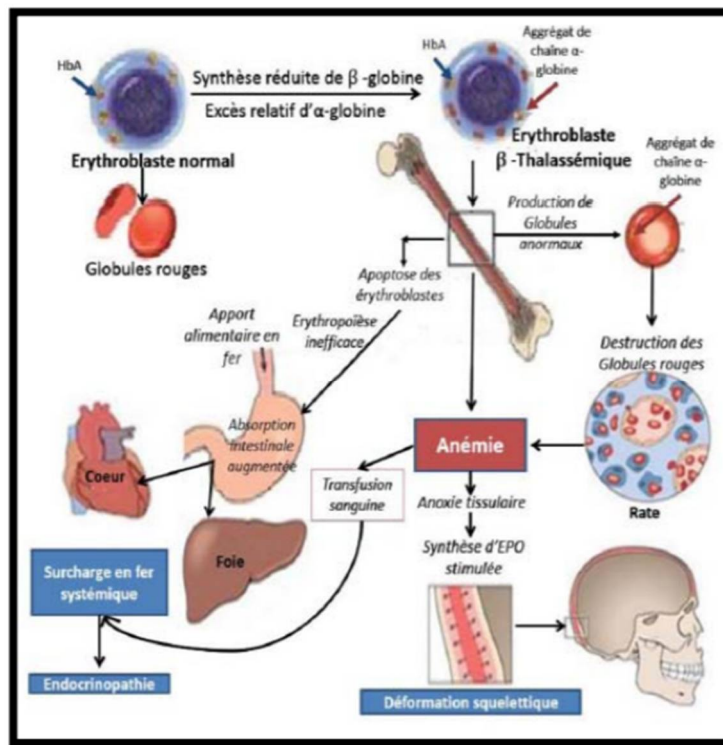


Figure 24 : physiopathologie de la β thalassémie majeure. (167)

b. Diagnostic clinique et biologique

L'anémie sévère est révélée dans la petite enfance, le plus souvent entre 6 et 24 mois de vie. D'installation progressive, elle s'associe à une hépatosplénomégalie, parfois à un ictère. S'y ajoutent, en l'absence de transfusions sanguine, un retard de croissance staturopondéral et des anomalies ostéoarticulaires cliniques et radiologiques, conséquence de l'hyperplasie de la moelle osseuse. L'hémogramme révèle une anémie inférieure à 7 g/dl, microcytaire (volume globulaire moyen [VGM] entre 60 et 65 fL), hypochrome (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine [CCMH] inférieure à 26 pg). Le frottis sanguin montre des anomalies érythrocytaires évocatrices : une anisopoïkilocytose, une érythroblastose majeure, ainsi que des ponctuations basophiles fréquentes. Les réticulocytes sont bas compte tenu du degré d'anémie. (167)

Le diagnostic est établi par l'étude biochimique de l'Hb, pratiquée avant toute transfusion, qui permet une analyse qualitative et quantitative des différentes hémoglobines présentes. Selon la nature des mutations thalassémiques (β^0 ou β^+), on retrouvera un pourcentage élevé d'hémoglobine F allant de 50 à 98, une Hb A absente ou en faible proportion. L'Hb A2 est normale ou élevée. La présence d'un trait β -thalassémique est retrouvée chez les deux parents. La caractérisation des mutations β -thalassémiques est indiquée pour estimer le degré de sévérité du tableau clinique de l'enfant, variable en fonction de la nature et de la localisation de la mutation. (160)

i. Traitement conventionnel : (168)

La prise en charge repose sur trois mesures principales : la transfusion sanguine, la chélation du fer, la splénectomie.

❖ Transfusion sanguine (TF)

La transfusion sanguine est par définition précoce et prescrite à vie. Le traitement transfusionnel systématique est initié rapidement, après une courte période d'observation permettant de vérifier la récurrence d'une anémie chronique sévère (Hb < 8 g/dl) et/ou symptomatique. Son indication peut être posée devant une anémie moins sévère en cas de déformations squelettiques ou une dysmorphie faciale importante. L'administration de concentrés de GR toutes les trois à cinq semaines, en règle à 15-20 ml/kg, vise à

maintenir en permanence le taux d'Hb au-dessus de 9 à 10 g/dl (seuil prétransfusionnel) et à assurer une croissance et une activité normales. La mise au repos de l'érythropoïèse thalassémique constitue le second objectif du régime transfusionnel. (160) Les principaux risques des transfusions sanguines itératives sont d'abord la surcharge en fer, les complications immunologiques et infectieuses. Le concentré érythrocytaire est phénotypé dans les systèmes Rhésus et Kell, ce qui permet de prévenir en grande partie les allo-immunisations anti-érythrocytaires. Leur fréquence est estimée à 5 %, accrue lorsque les transfusions sanguines sont débutées après trois ans. (169)

La surcharge en fer :

La surcharge martiale est la principale cause de mortalité et de morbidité cardiaque, hépatique, et poly endocrinienne chez les sujets atteints de thalassémie majeure. Si le traitement chélateur du fer est précoce et régulier, la surcharge en fer n'aura pas d'expression clinique au cours de l'enfance et la plupart des patients thalassémiques atteindra l'âge de 40 ans. L'atteinte cardiaque reste la cause d'environ deux tiers des décès. Le plus souvent, il s'agit d'une insuffisance cardiaque congestive et/ou de troubles de la conduction et du rythme (fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ou fibrillation ventriculaire). L'altération de la fraction d'éjection systolique (FES) à l'échographie est tardive. Les patients développant une complication cardiaque présentent une surcharge en fer cardiaque sévère à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). (160)

L'atteinte hépatique est caractérisée par une fibrose mutilante évoluant vers une cirrhose dont la survenue peut être précoce, en particulier en cas d'infection par le virus de l'hépatite C. Les atteintes endocriniennes sont liées à la surcharge en fer soit dans les glandes endocrines soit au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire. L'hypogonadisme hypogonadotrophique constitue l'atteinte la plus fréquente et la plus précoce de la surcharge, responsable d'une puberté retardée ou incomplète, d'aménorrhée secondaire, de retard de croissance, de stérilité et d'ostéoporose (170). Des autres atteintes multiples touchant aussi bien le pancréas endocrine (diabète) qu'exocrine (diarrhée avec stéatorrhée), les surrénales, la thyroïde et les parathyroïdes. En dehors du retard pubertaire, toutes ces complications sont devenues exceptionnelles au cours des 15 premières années de vie lorsque le traitement conventionnel est bien conduit. (168)

❖ Chélateur du fer

Les buts du traitement chélateur du fer sont la prévention des décès d'origine cardiaque, la réduction de la morbidité et l'amélioration de la qualité de vie. Dès la mise en route des transfusions sanguines, la nécessité d'un traitement chélateur du fer est expliquée même si celui-ci n'est débuté qu'après 10 à 20 transfusions, en règle à partir de l'âge de 2 ans. La chélation est initiée quand la ferritinémie atteint 1000 ng/ml. Les taux de ferritinémies optimaux visés sous traitement sont autour de 500 ng/ml. (160) Trois médicaments chélateurs sont utilisés chez les patients thalassémiques dans le traitement de la surcharge transfusionnelle. Les posologies des chélateurs sont à adapter à l'importance des apports transfusionnels et aux objectifs du traitement qui peut être de stabiliser ou de réduire la surcharge. (168)

	Déféroxamine (DFO) En association avec Desféral	Défériprone (DFP) Ferriprox	Déférasirox (DFX) Exjade
Demi-vie	20 à 30 min	2 à 3 h	8 à 16 h
Voie d'administration	Sous-cutanée 30 mg /kg/j avant 3 ans puis 40 mg /kg/j	Orale 20 mg à 40 mg /kg/j	Orale 75 à 100 mg /kg/j
Action sur le fer cardiaque	Prévention incomplète Administration continue en intraveineuse en cas d'atteinte cardiaque	> Desféral. Amélioration des T2* et de la FES	Amélioration des T2*
Toxicité	Locale, aux sites d'injection Troubles neurosensoriels Retard de croissance Yersinia enterocolitica	Agranulocytose (1,7 %) Arthropathie (15%) Troubles digestifs (33%) Augmentation des transaminases	Rash (10%) Troubles digestifs (20%) Augmentation de la créatinine (36%) Protéinurie Augmentation des transaminases

Tableau VIII : Propriétés des différents chélateurs prescrits dans la thalassémie. (160)

T2 : T2- étoile ; FES : fraction d'éjection systolique.*

❖ **Splénectomie : (167)**

Dans la thalassémie majeure, le développement d'un hypersplénisme est pratiquement constant. Il apparaît en règle vers 6 à 8 ans, parfois plus tard chez des enfants soumis d'emblée à des apports transfusionnels élevés. Dans la grande majorité des cas, un hypersplénisme est évoqué devant une augmentation des besoins transfusionnels d'année en année, avec parfois constatation d'une leucopénie ou d'une thrombopénie. On estime actuellement qu'une consommation annuelle supérieure à 200 ml/kg de concentrés érythrocytaires pour maintenir un taux d'hémoglobine moyen proche de 12 g/dl doit faire évoquer un hypersplénisme et conduire à une splénectomie. La vaccination antipneumococcique et la prise biquotidienne de phénoxy-méthyl-pénicilline (Oracilline®) sont nécessaires. Le risque thromboembolique est majoré chez les sujets splénectomisés. En conséquence, la tendance actuelle est de limiter les indications de splénectomie aux cas d'hypersplénisme les plus graves.

3.3. β -thalassémies intermédiaires

Ce sont des formes cliniques de gravité intermédiaire entre la forme mineure et la forme majeure. Leur prise en charge est moins bien définie que dans la TM du fait en particulier de la grande variabilité de l'expression clinique.

a. Signes cliniques et biologiques (171)

L'anémie est en règle légère à modérée. Les besoins transfusionnels inconstants, n'apparaissent à la différence de la thalassémie majeure, qu'après l'âge de 4 à 5 ans. Les signes cliniques de la TI résultent de l'anémie chronique, de la dysérythropoïèse et de la surcharge en fer dont le mécanisme principal chez ces patients peu ou pas transfusés est l'hyperabsorption intestinale du fer. Avec l'âge, l'anémie s'aggrave, et les complications peuvent survenir (déformations osseuses, retard de croissance, retard pubertaire et hématopoïèse extramédullaire), conduisant le cas échéant à la mise en place d'un régime transfusionnel régulier. D'autres enfants ne sont transfusés qu'occasionnellement, lors des épisodes d'anémie aiguë, le plus souvent déclenchés par les infections (notamment à parvovirus B19). Les patients non transfusés et considérés atteints d'une forme modérée de TI sont eux aussi exposés aux différentes complications, même si celles-ci surviennent plus tard : les complications les plus fréquemment observées ont été l'hématopoïèse extramédullaire (40 %),

les thromboses (26 %), l'hypogonadisme (20 %), l'hypertension artérielle pulmonaire (20 %) et l'ostéoporose (30 %). La survie est meilleure que dans la TM. L'atteinte cardiaque domine également le pronostic, secondaire principalement à l'HTAP alors que la cardiomyopathie liée à la surcharge en fer est plus rare.

b. Traitement : (160)

Jusqu'à récemment, la TI était considérée comme une maladie peu sévère, et la mise en route des transfusions régulières n'était proposée qu'après la splénectomie ou la survenue de complications. Les études récentes, montrant les bénéfices du régime transfusionnel régulier, incitent à élargir ses indications dans une approche préventive des complications. (171) Lorsque le taux d'Hb se maintient à plus de 8 à 9 g/dl et que la tolérance de l'anémie est bonne, les TF ne sont indiquées que ponctuellement, en cas d'aggravation aiguë. La décision de mise en route d'un régime transfusionnel systématique tiendra compte, non seulement du taux d'Hb de base, mais aussi de la tolérance en termes de qualité de vie, croissance et développement, modifications squelettiques et survenue de complications.

La chélation est indiquée en cas de surcharge en fer (> 7 mgFe/g de foie sec), celle-ci survenant pour les TI peu ou pas transfusés au cours de la deuxième ou troisième décennie. La chélation est prescrite à doses plus faibles que dans la TM et souvent intermittente.

La splénectomie, bien qu'auparavant couramment proposée dans la TI, est actuellement utilisée en dernier recours, parce qu'elle expose, outre son risque infectieux, à un risque accru de thrombose veineuse, d'HTAP et de défaillance cardiaque, et de complications liées à la surcharge en fer. Elle doit être précédée d'une période de transfusions régulières. (171)

II. Les manifestations ostéoarticulaires de la β thalassémie

Les manifestations orthopédiques liées à la thalassémie n'ont été mis en lumière qu'avec une meilleure longévité. Reynolds a décrit les changements squelettiques de la β thalassémie dès 1927, Baty a décrit l'apparition de fractures pathologiques en 1932. (172)

A. Physiopathologie et modifications du squelette

Chez les patients β thalassémiques non traités ou mal transfusés, les manifestations orthopédiques résultent principalement d'une hyperplasie érythroïde secondaire à une érythropoïèse inefficace. (173)

La prolifération de la moelle affecte à la fois les os corticaux et les os spongieux, provoquant un élargissement de l'espace médullaire, un amincissement cortical et une résorption des travées osseuses secondaires et/ou tertiaires avec des travées primaires plus proéminentes créant un aspect "en dentelle". Il en résulte une diminution généralisée de la densité osseuse (ostéopénie/ostéoporose). Une prolifération de la moelle focale peut également être présente. Parfois, le tissu hématopoïétique extramédullaire s'étend pour traverser le cortex osseux et se développer sous le périoste en formant un bord cortical festonné. Une réaction périostique peut alors se déclencher en fonction de l'os concerné et de l'étendue de la prolifération. Dans certains cas, l'hématopoïèse extramédullaire crée de grandes masses extra-squelettiques imitant les tumeurs des tissus mous. (174)

Ces modifications squelettiques sont le plus souvent observées chez les enfants de plus d'un an. Tous les os ne sont pas impliqués au même degré et au même temps. On observe d'intenses changements squelettiques dans le crâne et les mains, mais on les retrouve également dans les os longs, les côtes et les corps vertébraux. Dans un premier temps, le squelette axial et le squelette appendiculaire sont touchés. Vers la puberté, l'atteinte du squelette appendiculaire diminue suite à la régression normale de la moelle hématopoïétique. Au contraire, les déformations du squelette axial (crâne, côtes, clavicules, colonne vertébrale et bassin) qui sont les sites d'une érythropoïèse active et persistante, subsistent toute la vie ou peuvent même s'accroître. Ainsi, selon Caffey (175), les parties distales du squelette (mains et pieds), qui sont les sites optimaux pour l'identification radiologique de la maladie pendant la petite enfance et l'enfance, sont moins diagnostiqués après la puberté. Au cours des

dernières décennies, ces anomalies classiques bien documentées dans le passé, apparaissent avec une fréquence et une gravité progressivement réduites grâce à une thérapie d'hypertransfusion systématique. Elles n'ont cependant pas disparu car la moelle osseuse reste hyperactive même avec un régime transfusionnel optimal. (173)

Chez les patients hypertransfusés et avant l'instauration d'un traitement par chélation, une ostéoarthropathie caractéristique peut apparaître. L'hémosidérose est liée à des anomalies synoviales et cartilagineuses qui sont probablement causées par une surcharge en fer, un métabolisme anormal du calcium et de la vitamine D et une hyperuricémie. (174)

Après l'introduction du traitement par chélation du fer à la fin des années 1970, un nouveau schéma commun de modifications squelettiques est apparu au cours de la décennie suivante. Les agents chélateurs du fer peuvent avoir un effet négatif sur les os et les articulations, provoquant des déformations dysplasiques de la colonne vertébrale et des métaphyses des os longs, un retard de croissance et une arthropathie. Différents mécanismes peuvent être impliqués, notamment une synthèse anormale du collagène métaphysaire, l'inhibition des ostéoblastes, un effet toxique direct et la perte de minéraux autres que le fer (par exemple, le cuivre). (173,174)

Les caractéristiques osseuses dysplasiques après la chélation du fer sont aujourd'hui plus fréquentes que celles résultant de l'expansion de la moelle ou de l'hématopoïèse extramédullaire. (176) La littérature recommande donc de surveiller étroitement les effets toxiques du traitement par chélation en insistant sur les risques de surdosage. (173)

Pour résumer, plusieurs facteurs ont un impact sur l'appareil locomoteur des patients thalassémiques, notamment la prolifération de la moelle, la surcharge en fer avec des effets négatifs directs sur l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes, la toxicité du traitement par chélation, les complications endocriniennes associées (hypogonadisme dû à une défaillance hypophysaire et à un dysfonctionnement gonadique, anomalies de l'hormone de croissance et du facteur de croissance de type insuline I, puberté retardée, hypothyroïdie, diabète insulino-dépendant, hypoparathyroïdie et altération de l'homéostasie du calcium), carences en zinc et faibles niveaux de vitamine D, problèmes hépatiques et rénaux, carences nutritionnelles et faible activité physique. (177)

Les facteurs susmentionnés contribuent de manière variable aux modifications squelettiques, la gravité des manifestations osseuses étant associée à l'étendue et à la durée de la maladie, au type et à l'efficacité du traitement et aux effets toxiques du traitement par chélation.

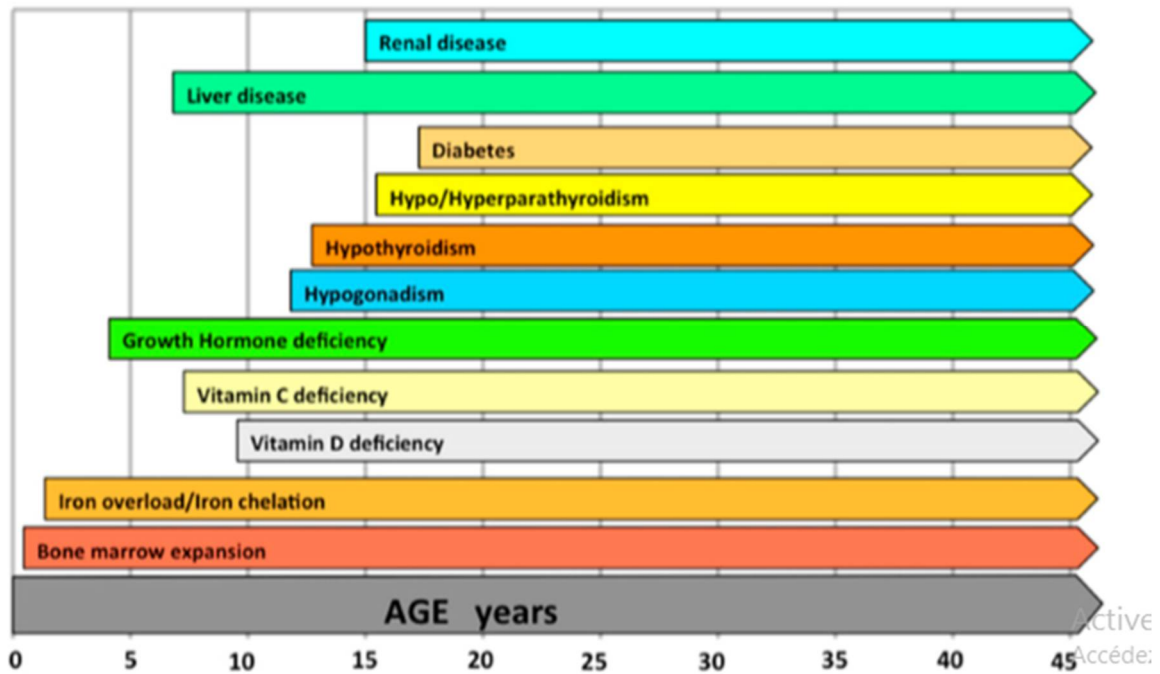


Figure 25 : Chronologie approximative de la survenue de complications ou d'affections pertinentes si le traitement de la thalassémie n'est pas optimal. (177)

B. Hyperplasie médullaire

L'anémie sévère de la β -thalassémie homozygote entraîne une augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine dont le rôle est de favoriser la multiplication et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques vers le compartiment érythroblastique. Il en résulte une inflation importante du secteur érythroblastique médullaire. Les frottis médullaires contiennent plus de 90 % de cellules de la lignée érythroblastique. Cette expansion est à l'origine de la déformation osseuse qui fabriquent le sang (crâne, extrémités des os longs, régions malaires, maxillaires...). Chez l'enfant, l'ensemble du squelette est touché. A partir de l'adolescence, l'atteinte du squelette périphérique diminue. Chez l'adulte, les anomalies prédominent sur le squelette axial.

1. Dysmorphie faciale

1.1. Clinique : (178)

Les anomalies morphologiques chez les thalassémiques sont précoces, survenant dès l'enfance. Elles dépendent du degré de l'anémie vu qu'elles sont la conséquence de l'inflation érythroïde.

L'hyperplasie des os plats de la face donne aux enfants thalassémiques un aspect asiatique (figure 26), la base du nez est aplatie, les malaires sont élargis, il existe un hypertélorisme et une protrusion du maxillaire supérieur. Au niveau du crâne, l'aspect en « tour » est le plus souvent observé avec des bosses dans les régions frontales et occipitales. L'expansion osseuse entraîne une absence de pneumatisation des sinus maxillaires. La dentition est secondairement déplacée par l'expansion de la moelle. Les patients thalassémiques ont généralement une protubérance et l'espacement des dents antérieures avec une morsure ouverte et une malocclusion de classe II. Cela conduit à des difficultés d'élocution, de déglutition et d'alimentation. L'occlusion croisée postérieure et la forte expansion des alvéoles ont également été décrites. (179)

Le déterminant principal de la déformation faciale est la prolifération de la moelle osseuse due à une anémie chronique. L'âge du patient, la durée des symptômes cliniques, le degré d'anémie, le moment de la splénectomie et l'âge de début de la transfusion sanguine étaient également des facteurs importants dans le développement des déformations cranio-faciales. Plus le patient est âgé, plus il est susceptible d'avoir des déformations faciales. Lorsque la splénectomie et la transfusion sanguine ont été instituées avant l'âge de 4 ans, il semble que la dysmorphie faciale soit moins importante. (178)



Figure 26 : Visage d'enfant thalassémique. (101)

1.2. Radiologie

Les anomalies radiologiques classiques atteignent l'enfant et témoignent de l'hyperplasie médullaire associée à une ostéopénie.

Les altérations de la voûte du crâne prédominent sur les régions frontopariétales et épargnent les régions inférieures de l'os occipital. On observe un épaissement du diploé, un amincissement de la table externe et des microgéodes pouvant réaliser un aspect d'ostéoporose granuleuse. L'aspect classique du crâne en « poils de brosse » est dû à une prolifération osseuse sous-périostée formant de multiples spicules osseuses sous-périostées perpendiculaires à la table interne. L'aspect du crâne lamellaire en « pelure d'oignon » est réalisé par l'alternance de lignes radio-opaques et radio-transparentes situées au sein du diploé et parallèles à la table interne. (180) (figure 27)

Les os de la face sont concernés par l'hyperplasie médullaire qui donne une expansion osseuse avec des déformations caractéristiques réalisant au maximum le faciès de rongeur. On observe un hypertélorisme, une absence ou un retard de pneumatisation des sinus maxillaires et un prognathisme supérieur. Le sinus sphénoïdal et les cellules ethmoïdales sont épargnés. La TDM fait précisément le bilan de ces lésions. (38) L'intensité de l'atteinte du crâne et du massif facial est beaucoup plus nette dans les thalassémies que dans les autres anémies congénitales. (33)



Figure 27 : Radiographie du crâne chez un enfant thalassémique (A, B) : épaissement du diploé avec aspect en « poils de brosse » typique. On note également l'atteinte du massif facial avec absence de pneumatisation des sinus maxillaires. (38)

2. L'effet de l'hyperplasie sur les côtes

Diverses anomalies ont été décrites dans les côtes, même dans le premier rapport de Cooley. (181)

L'atteinte costale peut entraîner une hypertransparence osseuse, les arcs postérieurs sont renflés en bulbe à leur partie interne, avec des corticales amincies et des lacunes témoignant de l'hyperplasie médullaire. Les arcs costaux antérieurs sont parfois dédoublés donnant un aspect « d'os dans l'os ». Des masses tissulaires d'hématopoïèse extramédullaire peuvent être associées. (182)

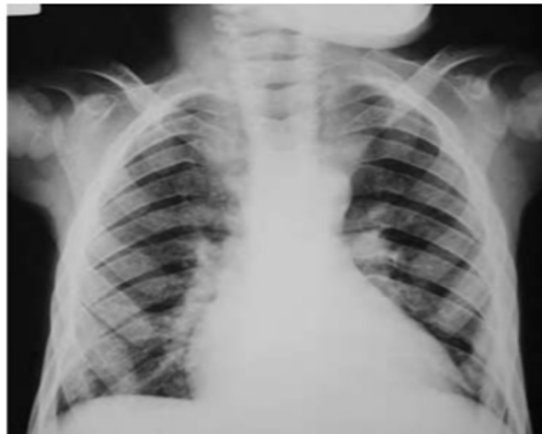


Figure 28 : Thalassémie majeure chez un enfant de 3 ans. Gril costal de face : élargissement costal diffus. (38)

3. L'effet de l'hyperplasie sur les vertèbres

Chez les patients β thalassémiques non traités ou mal transfusés, les changements vertébraux sont principalement causés par une hyperplasie compensatoire de la moelle. L'expansion de la moelle et la mise en charge de la colonne vertébrale exercent des forces opposées sur les corps vertébraux qui présentent une augmentation initiale du rapport hauteur/largeur et un léger bombement de leur contour. Dans les cas graves, l'expansion médullaire peut être compliquée par une compression de la moelle épinière, le plus souvent observée dans la colonne thoracique. À terme, de multiples petites fractures de compression peuvent entraîner un amincissement des plaques osseuses sous-chondrales et des déformations

biconcaves des corps vertébraux dites « vertèbre de poisson » (figure 29). Rarement, on peut constater un enfoncement de la partie centrale du plateau vertébral (aspect de vertèbre en « H»), caractéristique de la drépanocytose, probablement dues à un trouble de la croissance à la jonction chondro-costale du corps vertébral. Dans les cas avancés, un effondrement vertébral peut se produire. (174)

Avec l'amélioration du maintien du taux d'hémoglobine par la transfusion sanguine régulière, l'hyperplasie de la moelle et les modifications osseuses qui en résultent apparaissent moins fréquemment. Certaines anomalies vertébrales se produisent cependant à la suite d'un traitement par chélation du fer DFO. Probablement causées par une interférence avec le développement du cartilage de croissance de la colonne vertébrale. Ces modifications sont différentes tant sur le plan morphologique que pathologique de celles dues à l'hyperplasie de la moelle. (183)

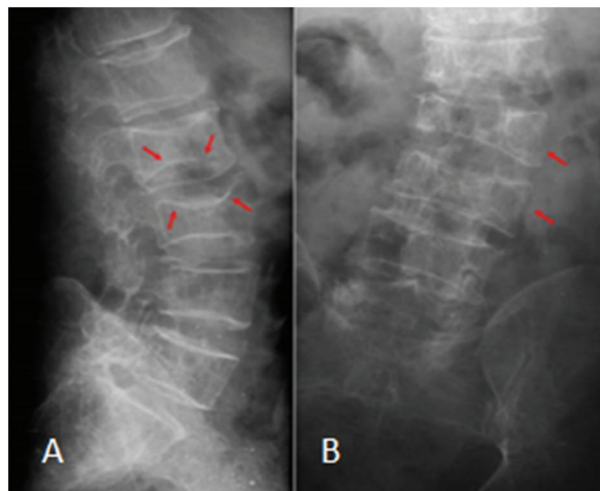


Figure 29 : Radiographies de la colonne lombaire. 29 A : les vertèbres ont un schéma trabéculaire grossier « vertèbres en poisson » (flèches). 29 B : Deux vertèbres aplatis résultant de fractures par compression (flèches). (174)

3.1. La platyspondylie

C'est une constatation observée dans l'ensemble de la colonne vertébrale. Les vertèbres étant aplatis crânio-caudalement et allongées vers l'avant (figure 30 A), elles peuvent également acquérir un contour biconvexe (la colonne thoracolombaire est généralement touchée) tandis que le rétrécissement antérieur de la partie supérieure de la colonne thoracique

peut entraîner une cyphose thoracique accrue. Les anomalies osseuses du bords ventral, supérieur et inférieur des vertèbres peuvent ressembler à la maladie de Scheuermann, mais cette dernière ne touche généralement que quelques vertèbres, son apparition se situe autour de la puberté et on n'observe pas de platyspondylie. (184)

Une étude de la littérature a évalué la taille chez 106 patients atteints de thalassémie majeure qui ont reçu un régime transfusionnel intensif combiné à un traitement continu par chélation (Déféroxamine: 50-80 mg/kg par jour). La platyspondylie a été observée chez 14 patients (13.2 %) 7 garçons et 7 filles, âgés de 10 à 18 ans. Le rapport hauteur/largeur a diminué dans l'ensemble de la colonne vertébrale (cervicale et/ou dorsale et/ou lombaire). La marge des valeurs du rapport hauteur/largeur était de 0,41-0,55 au niveau de la 5 -ème vertèbre cervicale, 0,33-0,53 au niveau de la 8 -ème vertèbre dorsale, 0,43-0,56 au niveau de la 12 -ème vertèbre dorsale et 0,47-0,62 au niveau de la 2-ème vertèbre lombaire. L'aplatissement des corps vertébraux semble être dû à la suppression de l'hématopoïèse intramédullaire par le régime de transfusion élevé. La réduction de la pression intravertébrale due à une hématopoïèse perturbée pourrait provoquer une réduction de la hauteur des corps vertébraux en raison de la mise en charge et d'autres stress biologiques. (185)

L'ostéoporose est particulièrement visible au niveau des corps vertébraux chez les patients thalassémiques. La déminéralisation diffuse avec accentuation du nombre de travées et raréfaction de la trabéculatation primaire disposée verticalement est plus évidente dans les corps vertébraux porteurs, ce qui leur donne un aspect strié vertical par rapport aux lamelles, aux pédicules, aux apophyses transversales et épineuses (figure 30 B). Malgré un traitement optimal par transfusion, chélation, hormones sexuelles et biphosphonates, de nombreux patients présentent une platyspondylie vertébrale, des irrégularités de la plaque terminale, une ostéopénie/ostéoporose et des fractures. (174)

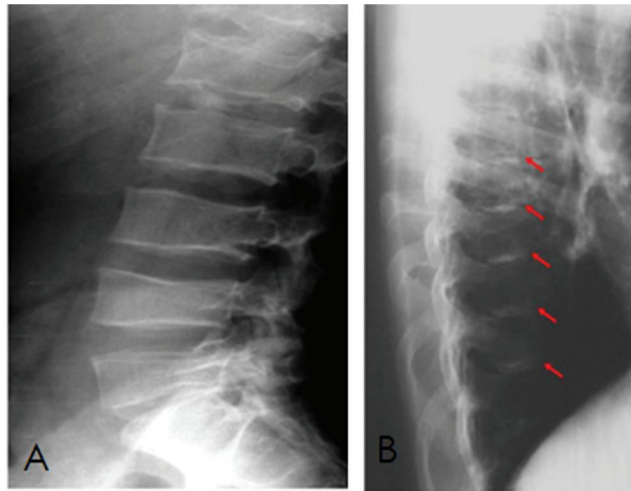


Figure 30 : A : Radiographie latérale de la colonne lombaire d'un patient avec β thalassémie majeure. Les vertèbres sont aplaties craniocaudalement et allongées antérieurement (platyspondylie). B : Radiographie latérale de la colonne thoracique montrant des disques intervertébraux calcifiés à plusieurs niveaux (flèches). Notez les l'augmentation de la radiotransparence des corps vertébraux due à l'ostéoporose. (174)

3.2. Scoliose

Une incidence accrue de l'asymétrie de la colonne vertébrale associée à la β thalassémie majeure a été décrite. La scoliose (courbures de plus de 10°) était observée chez 21,7 % des patients. (186)

Papanastasiou et al (187) ont étudié l'histoire naturelle de la scoliose non traitée associée à la β thalassémie majeure sur une période de 10 ans (âge des patients à la première évaluation était de $12,5 \pm 5,5$ ans). La prévalence des courbures frontales d'au moins 5° chez 43 patients atteints de TM était d'environ 80 %. Une scoliose d'au moins 10° et de 19° au maximum a été révélée chez 28% à 35% des patients. La courbure de scoliose la plus courante était en forme de S (thoracique droite, lombaire gauche). La prévalence de la scoliose n'était pas liée au sexe, indépendamment de l'âge et de l'ampleur de la courbure. La progression de déviation vertébrale sur la période de 10 ans n'a été détectée que chez 4 (12%) des 34 patients ayant des courbures de 5° à 14° , un taux beaucoup plus faible que celui rapporté chez les patients atteints de scoliose idiopathique. Un seul patient (2,9 %) a développé une scoliose de 65° qui a progressé jusqu'à 85° et aucun autre patient n'a développé de courbes de scoliose nécessitant un appareil orthopédique ou un traitement chirurgical. Aucune corrélation n'a été démontrée entre la progression de la déviation vertébrale et le potentiel de croissance ou le

sexe. La progression a été principalement attribuée à l'anémie, l'hémossidérose, le traitement par chélation du fer et les troubles endocriniens associés décrits précédemment. (186,188)

L'absence de progression et de résolution spontanée dans les petites courbures traduit l'étiologie unique de l'asymétrie vertébrale dans cet état hématologique. Il est à noter que la cyphose thoracique augmentait avec l'âge des patients, alors que la lordose lombaire a diminué avec l'âge et a suivi les changements de cyphose thoracique. La cyphose thoracolombaire augmente avec l'âge des patients mais indépendamment de la cyphose thoracique et de la lordose lombaire. Cependant, ni l'ampleur ni la progression de l'asymétrie vertébrale n'ont été corrélées au degré de cyphose thoracique. (187)

4. L'effet de l'hyperplasie sur les petits os tubulaires

Les petits os tubulaires des mains et des pieds sont plus souvent touchés chez les enfants que chez les adultes car dans cette tranche d'âge, la moelle rouge se trouve dans tout le squelette. Les premières déformations du squelette sont observées dans les métacarpiens, les métatarsiens et les phalanges. (174)

En raison de l'absorption et/ou de la destruction des fines travées, l'os spongieux est raréfié ce qui donne l'image d'une ostéopénie. (175) Dans la plupart des cas, on observe une trabéculatation grossière dans la diaphyse, les travées restantes devenant plus épaisses et apparaissant encore plus visibles en raison de l'amincissement cortical concomitant. Ce schéma peut avoir un aspect kystique caractéristique qui, en raison de l'atrophie corticale coexistante, devient radiologiquement plus visible. L'hyperplasie de la moelle et l'élargissement médullaire peuvent provoquer un bombement de la corticale normalement concave, ce qui entraîne une configuration carrée ou en forme de saucisse des petits os tubulaires. (184) (figure 31)

Avec l'âge et un traitement approprié, ces lésions diminuent et finissent par disparaître dans la majorité des cas. Au contraire, tous les patients thalassémiques et en particulier ceux qui sont mal traités présentent une diminution de la densité osseuse des métacarpiens avec un diamètre médullaire plus important et parfois un trabéculaire flou sauf pour le premier métacarpien qui reste nettement carré à l'âge adulte indépendamment du traitement lorsque les changements de la main régressent habituellement. (183)



Figure 31 : Radiographie de la main : amincissement des corticales et trabécules primaires grossières. 1er métacarpien en forme de saucisse. (174)

L'élargissement du foramen nutritif est une autre constatation et est probablement lié soit à une augmentation de l'apport artériel soit à une augmentation du retour veineux soit aux deux, vers ou depuis la moelle osseuse hyperactive. Les foramens élargis apparaissent sous la forme de losanges ronds ou ovales au centre des métacarpiens ou des phalanges et varient en taille (de <1 mm à >2 mm) et se trouvent généralement dans la partie distale de la phalange proximale ou moyenne des mains. Elles sont normales chez les patients β TM chez qui le régime transfusionnel a commencé à un âge précoce. Une fois agrandie, la taille du foramen ne régresse pas et reste donc un témoignage permanent des changements antérieurs de la moelle. Toutefois, cette constatation n'est pas pathognomonique de β TM car elle peut également être observée dans la maladie de Gaucher. (189)

5. L'effet de l'hyperplasie sur les os longs

Dans les os longs, l'expansion de la moelle provoque un élargissement de la cavité médullaire, une atrophie de la corticale comme dans les petits os tubulaires. Des travées trabéculaires grossières et une hypertransparence osseuse impliquant les régions métaphysaires et diaphysaires des humérus et des fémurs peuvent également être évidents (184).

En raison de l'hypertrophie médullaire, les os longs, généralement l'humérus et le fémur, peuvent perdre leur contour normal et leur concavité normale et apparaître « gonflés » avec une ligne directe ou d'aspect convexe. Dans les cas graves, l'élargissement des métaphyses et des épiphyses réalisent l'aspect de « flacons d'Erlenmeyer ». (174)



Figure 32 : Hyperplasie médullaire au cours de la β thalassémie majeure.

Travées osseuses grossières et amincissement des corticales osseuses associées à un aspect tubulaire des diaphyses sur les radiographies la de face des membres supérieurs et inférieurs, chez un enfant β thalassémique âgé de 2 ans et demi ayant un âge osseux de 15 mois (A,B). (38)

Dans la β thalassémie majeure, on peut détecter chez les enfants des lignes transversales radiodenses irrégulières sur les parties métaphysaires près des extrémités des os longs. Elles indiquent des lignes d'arrêt de croissance et de récupération et sont révélatrices d'une maladie infantile importante qui a entravé, au moins temporairement, la croissance et le développement osseux normaux. Ces lignes de croissance peuvent être observées à l'âge adulte, mais elles ne sont pas spécifiques car elles sont présentes dans d'innombrables autres maladies. (174)

C. Atteintes ostéoarticulaires en rapport avec les transfusions itératives

L'instauration d'un régime transfusionnel adapté aux besoins du patient permet, en évitant cette hématopoïèse déjà inefficace, de limiter les anomalies osseuses et d'éviter momentanément le développement de l'organomégalie. Cependant, la surcharge en fer et l'hyperuricémie sont des conséquences potentielles de régimes transfusionnels répétés.

En l'absence d'un chélateur du fer, les polytransfusés sont exposés aux produits de dégradation de l'Hb liés à l'hémolyse chronique. Les articulations sont alors exposées à des lésions dégénératives de type arthrosique. Elles associent un pincement de l'interligne articulaire, des géodes sous-chondrales, un affaissement de l'os sous-chondral et des ostéophytes. Les grosses articulations sont les plus exposées. De plus, ces patients sont davantage exposés aux ostéonécroses, aux dépôts de microcristaux et aux infections. (184)

Les anomalies du squelette, comme la nécrose avasculaire de la hanche et les infarctus osseux sont très rarement signalés dans les cas de thalassémie majeure par rapport à ceux de la drépanocytose. (76) L'ONA de la tête fémorale a été initialement décrite comme une complication de la β thalassémie majeure par Orzincolo et al (190) malgré sa rareté, une incidence accrue a été signalée chez les thalassémiques par rapport à la population générale. (191)

1. Physiopathologie de l'ONA

Le mécanisme est probablement multifactoriel. Les deux facteurs de base étant l'anémie et l'ostéoporose. La nécrose avasculaire de la tête fémorale peut être liée à l'ischémie de l'artère fémorale circonflexe postérieure, causée par une hypoxie anémique chronique, survenant de façon intermittente en raison des transfusions sanguines périodiques. La situation pourrait être aggravée par le flux sanguin hyperkinétique dû à l'anémie et probablement aux shunts vasculaires liés à l'expansion médullaire. Une autre cause possible de l'hypoxie pourrait être liée à la restriction du flux sanguin dans l'os endostéal en conséquence de l'hyperplasie de la moelle osseuse comprimant les branches intramédullaires de l'artère nutritive, les sinus intramédullaires et le sinus central. En outre, un os ostéoporotique est susceptible de subir de multiples microfractures qui peuvent contribuer à l'ostéonécrose. (191)

2. Tableau clinique

Comme dans la drépanocytose, on retrouve à l'examen clinique une hanche douloureuse avec une limitation de l'abduction et de la rotation interne. Les résultats des radiographies sont ceux habituellement observés dans la maladie de Legg-Calve-Parthes, c'est-à-dire les zones radiotransparentes sous-corticales et l'aplatissement de la tête fémorale et, à un stade ultérieur, la déformation de la tête fémorale et la subluxation. (174)

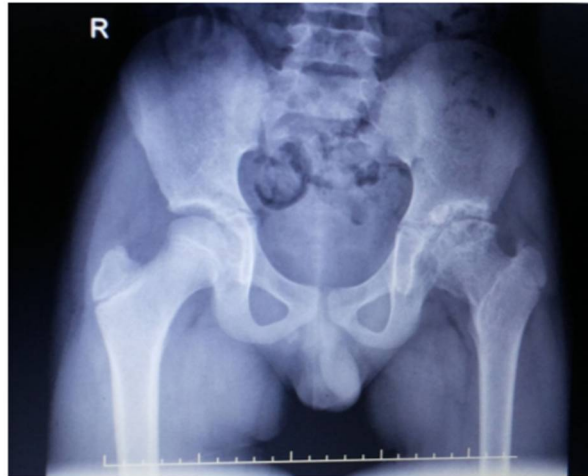


Figure 33 : ONA de la tête fémorale gauche chez un enfant thalassémique. (192)

D. Atteintes articulaires en rapport avec l'utilisation des chélateurs du fer

Deux chélateurs sont principalement utilisés ; la déféroxamine et la défériprone.

1. Atteintes articulaires en rapport avec la déféroxamine

La déféroxamine (DFO), premier chélateur du fer utilisé cliniquement, inhibe l'activité des ostéoblastes et perturbe la synthèse du collagène. Elle est responsable d'anomalies de l'os enchondral et retard de croissance osseuse. Environ un tiers des enfants β thalassémiques présentent des dysplasies osseuses, même lorsqu'ils reçoivent des transfusions de façon adéquate. Les lésions sont d'autant plus fréquentes et sévères que le traitement est débuté tôt et que les doses sont élevées. (193)

1.1. Dysplasie osseuse

Le traitement à la déféroxamine est associé à des lésions métaphysaires et à une dysplasie des os longs chez environ 30% des patients thalassémiques recevant un traitement par chélation du fer. Les caractéristiques radiographiques ont été bien décrites, notamment les anomalies vertébrales et extravertébrales. (194,195)

1.1.1. Sur le plan clinique :

Les patients affectés ont un tronc court avec une protrusion sternale modérée, un genou vulgum, une raideur articulaire généralisée et des déformations osseuses péri articulaires. Les modifications osseuses dysplasiques affectent principalement les extrémités des os longs à croissance rapide, c'est-à-dire la métaphyse, la plaque épiphysaire et l'épiphyse tandis que la diaphyse reste intacte tant sur le plan radiologique qu'histologique. (194) Les anomalies osseuses sont généralement bilatérales et les localisations les plus courantes présentant des altérations spectaculaires sont le fémur distal, le tibia proximal et le cubitus distal. (196)

Les autres régions métaphysaires éventuellement concernées sont le fémur proximal, l'humérus proximal, le radius distal et le tibia distal. En l'absence de modifications des os longs, la dysplasie métacarpienne est peu fréquente. Les épiphyses sont moins souvent impliquées, mais des irrégularités et une sclérose peuvent se produire. Dans les cas de dysplasie épiphysaire sévère du fémur et du tibia proximal et distal, une chirurgie peut être nécessaire pour les lésions des épiphyses fémorales supérieures, genou valgum ou varum qui sont des complications secondaires bien documentées. (170)

La dysplasie osseuse induite par le DFO se caractérise par une irrégularité et une sclérose grossièrement irrégulière de la jonction métaphyso-épiphysaire. Les anomalies de la métaphyse commencent généralement à se développer à l'âge de 2 à 4 ans, consistant initialement en une concavité et un élargissement du sillon épiphysaire avec une ligne métaphysaire intacte. (197)

1.1.2. Sur le plan radiologique : (figure 34)

L'élargissement des épiphyses est une constatation fréquente et la lésion prédomine sur le versant latéral de l'épiphyse, différenciant la dysplasie osseuse DFO des autres dysplasies caractérisées par un élargissement uniforme de l'épiphyse sur toute la largeur de l'os. (174)

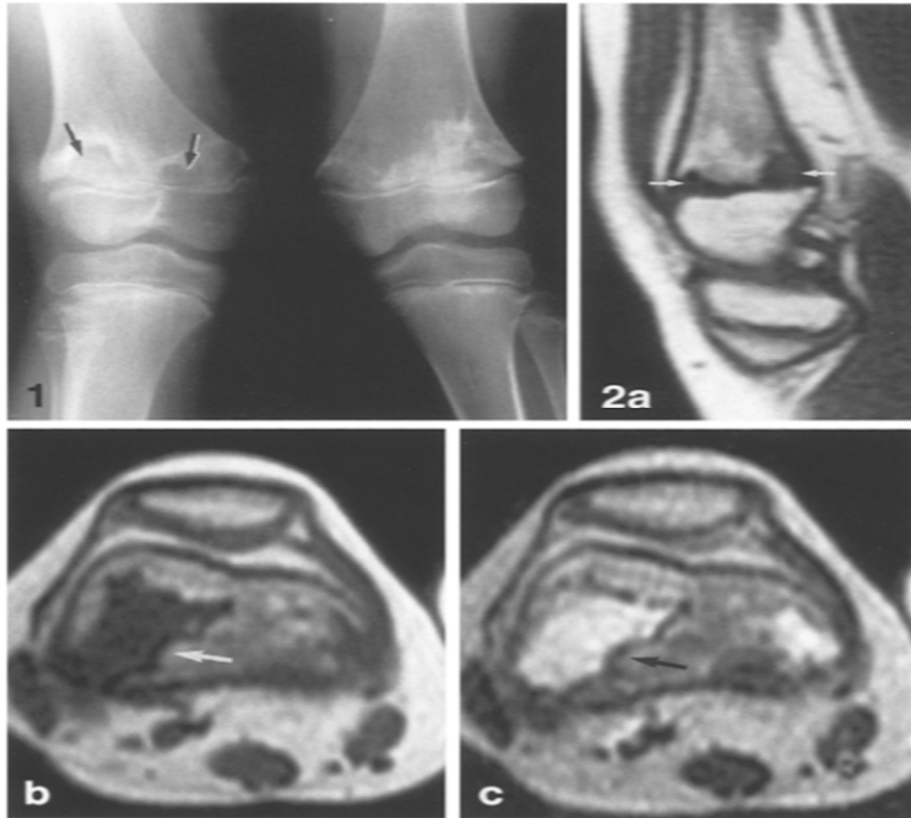


Figure 34 : 34-1 : Radiographie frontale debout : Déformations du valgus bilatéral. Les zones de croissance des fémurs distaux sont irrégulières et des radio transparences focales à bords sclérotiques sont présentes dans les métaphyses (flèches). Une irrégularité moins grave est présente au niveau tibial et fibulaire. 34-2a-c : IRM du genou droit : les lésions métaphysaires (flèches) ont les caractéristiques de signal d'un cartilage hyalin : hyposignal en T1, hypersignal en T2. (198)

1.2. Retard de croissance

Outre le retard de croissance dû à thalassémie non traitée, la DFO produit un effet négatif sur la vitesse de croissance. Dans une étude canadienne, la croissance et les changements radiologiques de l'os ont été suivis avant et pendant 3 ans après le début de la

chélation du fer. La diminution du taux de croissance s'est produite après l'introduction de DFO chez tous les patients. Le retard de croissance le plus grave a été observé chez des patients présentant une dysplasie osseuse, 90 % de ces patients avaient une taille inférieure à la normale. (199)

De Sanctis et al ont montré que les squelettes appendiculaire et axial sont affectés, bien que le tronc soit disproportionnellement court, principalement en raison des modifications du corps vertébral, notamment platyspondyliennes. La diminution de la vitesse de croissance affecte également les os longs, en particulier l'épiphyse fémorale distale, qui assure 70% de la croissance fémorale. (170)

Le DFO est un puissant chélateur du zinc, du cobalt et du cuivre en plus du fer sérique. Ces métaux à l'état de traces sont plus susceptibles d'être chélatés en présence d'une réduction du taux de fer. Les taux de zinc sérique sont inférieurs aux limites normales chez 37% des patients chélatés. La carence en zinc est associée à un retard de maturation squelettique et une réduction de la croissance. Il a été démontré que les suppléments en zinc relancent la croissance de certains patients atteints de thalassémie. (195)

La dose et l'âge du début de la déféroxamine pour lesquels ces changements se produisent n'ont pas été exactement déterminés, mais il est prouvé que des doses de plus de 50 mg/kg/jour et l'instauration d'un traitement avant l'âge de 3 ans sont des facteurs de risque. Dans certains cas, les changements peuvent être rapidement réversibles après la réduction du dosage ou de la fréquence d'administration de la déféroxamine. Il est recommandé de commencer par une dose plus faible chez le jeune enfant et augmenter très progressivement jusqu'à la dose moyenne de 40 mg/kg /j durant cinq à sept jours par semaine avec une surveillance régulière de la croissance chez tous les enfants. (195,196)

2. Arthropathie liée à la défériprone (DFP)

La défériprone est un chélateur oral. Il est aujourd'hui indiqué chez les patients thalassémiques majeurs en cas d'inadéquation ou de contre-indication de la DFO. Il ne semble pas être associé à des dysplasies osseuses mais a des effets indésirables, notamment l'agranulocytose et les arthropathies, qui sont doses-dépendantes.

La cause de l'arthropathie à la déféripone a été supposée être la formation de complexes médicament-fer toxiques qui s'infiltreraient dans l'espace articulaire. Le déféripone est un chélateur bidenté et trois molécules sont nécessaires pour occuper les six sites de coordination d'une seule molécule de fer afin de former un chélate inerte. À faible concentration de déféripone par rapport au fer, des formes de fer partiellement liées (qui ne sont liées qu'à une ou deux molécules de déféripone) catalysent la formation de radicaux libres d'oxygène et d'ions hydroxyle. (200)

2.1. Tableau clinique :

L'arthropathie des grandes articulations a été reconnue comme un effet secondaire toxique du traitement à la DFP. L'atteinte bilatérale du genou est la plus courante mais les chevilles, les hanches, les épaules, les coudes, les poignets et les petites articulations des mains et des pieds peuvent être également touchés.

Sur le plan clinique, les patients se plaignent de raideur musculosquelettique, douleurs articulaires, gonflement et épanchement, touchant surtout les genoux. (201)

2.2. Radiologie :

Les anomalies comprennent l'aplatissement irrégulier des zones sous-chondrales des os et des pointes des rotules. L'IRM montre un intense rehaussement synovial après injection de gadolinium et des anomalies épiphysaires et cartilagineuses. (200)

Les séquelles à long terme de l'arthropathie liée au DFP ne sont pas certains. L'arthrose prématurée peut résulter des lésions du cartilage articulaire et de déformation de l'os sous-chondral. L'arrêt du médicament peut entraîner l'amélioration clinique mais les dommages structurels semblent persister. (174)

Une méta-analyse sur 40 enfants (24 garçons et 16 filles) atteints de thalassémie majeure a été réalisée. Les enfants de plus de 2 ans ont reçu la déféripone (75-100mg/kg/jour). Ces enfants sont surveillés pour tout effet indésirable y compris une diminution du nombre de GB, la présence d'arthralgie, un gonflement des articulations et une restriction des mouvements. Des radiographies du poignet et de la main gauches étaient réalisées pour l'estimation de l'âge osseux chez ces enfants et ont révélé des changements

radiologiques uniquement chez 13 enfants (10 garçons, 3 filles) qui ont une arthropathie précédente ou actuelle liée à la défériprone.

Résultats : les changements sur la radiographie du poignet comprenaient une lyse et un amincissement de la métaphyse et petite épiphyse ulnaire, déformation et altération de la croissance du cartilage de l'épiphyse entraînant un raccourcissement ulnaire (figure 35 A). La radiographie du genou a montré une incongruence articulaire fémoro-tibiale. (200) (figure 35 B)

Des études prospectives sur la sécurité de la défériprone chez les jeunes enfants devraient évaluer l'incidence de l'arthropathie et l'apparition d'anomalies radiographiques, notamment des changements du poignet à l'IRM.

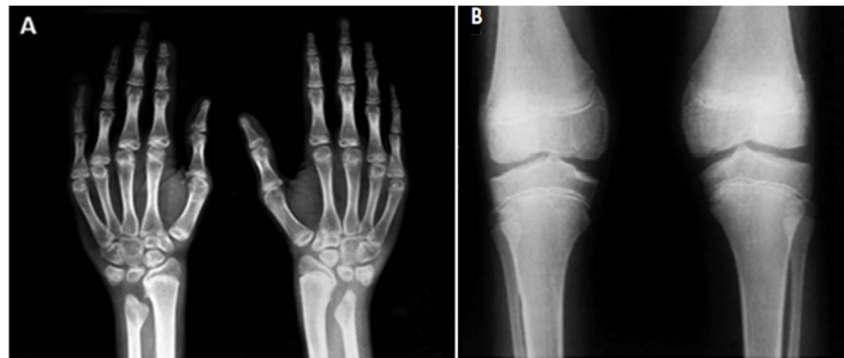


Figure 35 : A : Radiographie des deux mains et des poignets montre la lyse de la métaphyse cubitale avec de petites épiphyses et un raccourcissement bilatéral du cubitus. 35 B : Radiographie du genou bilatéral du même patient montrant une incongruence articulaire fémoro-tibiale par pincement de l'interligne et dysplasie épiphysaire. (200)

E. Fusion prématurée des épiphyses et Perturbations de la croissance (épiphysiodèse)

La fusion prématurée des épiphyses a été décrite pour la première fois par Currarino et Erlandson en 1964. (202) Elle survient, en dehors de tout traumatisme, chez 15 à 45 % des sujets atteints de β thalassémie homozygote. (203,204) Elle survient généralement vers l'âge de 10 ans. L'épiphysiodèse peut être uni ou bilatérale, elle affecte plus fréquemment l'humérus proximal et les fémurs distaux. (203)

L'épiphyse se manifeste par une zone de condensation oblitérant le cartilage. Secondairement survient un glissement de l'épiphyse vers le siège de la fusion, entraînant un arrêt de croissance du membre et une déformation en varus à l'extrémité supérieure de l'humérus, en flectum ou en recurvatum à l'extrémité inférieure du fémur (figure 36). Le mécanisme de cette fusion n'est pas connu. (205)

La survenue de l'épiphyse n'est corrélée ni au degré d'anémie ni à la surcharge ferrique mais elle est corrélée au type de β thalassémie et au taux d'Hb pré transfusionnel. Une revue de la littérature suggère que les épiphyses prématurées sont plus fréquentes dans la thalassémie intermédiaire que dans la thalassémie majeure. Les patients atteints de thalassémie intermédiaire deviennent dépendants des transfusions vers la fin de la première décennie de leur vie contrairement aux patients atteints de thalassémie majeure qui le deviennent dès la première année de leur vie. (202)

Colavita et al (203) ont supposé une augmentation de l'activité intra-osseuse et que la moelle osseuse hyperplasique perfore le cortex et prolifère en sous-périoste au niveau du cartilage de croissance entraînant une fusion épiphysaire prématurée. D'autre part, des transfusions sanguines précoces et régulières dans les cas de thalassémie majeure atténuent l'anémie et par conséquent la moelle osseuse est moins agressive, ce qui réduit l'apparition de l'épiphyse prématurée et la formation de moelle osseuse hétérotopique. Ceci est également confirmé par les observations faites par Pizzarelli et al (206) selon lesquels l'épiphyse était significativement plus fréquente chez les patients ayant commencé un régime transfusionnel après l'âge de 10 ans que chez ceux avant l'âge de 10 ans ce qui suggère qu'un régime transfusionnel commencé tôt dans la vie peut empêcher la fusion épiphysaire prématurée. (207)

Plusieurs études ont confirmé l'hypothèse selon laquelle dans une maladie bien contrôlée, la survenue de l'épiphyse peut être minimisée. Il semble que chez les patients thalassémiques dont le taux d'Hb prétransfusionnelle est bien contrôlé, l'hématopoïèse est normalement supprimée d'où l'absence de l'épiphyse cliniquement détectable. La thalassémie modérément contrôlée peut entraîner une suppression de la moelle osseuse et provoquer une prolifération hématopoïétique importante. (203)



Figure 36 : Photo clinique montrant une déformation en varum du genou droit et une déformation en valgus de la cheville gauche chez un patient atteint de β thalassémie. (207)

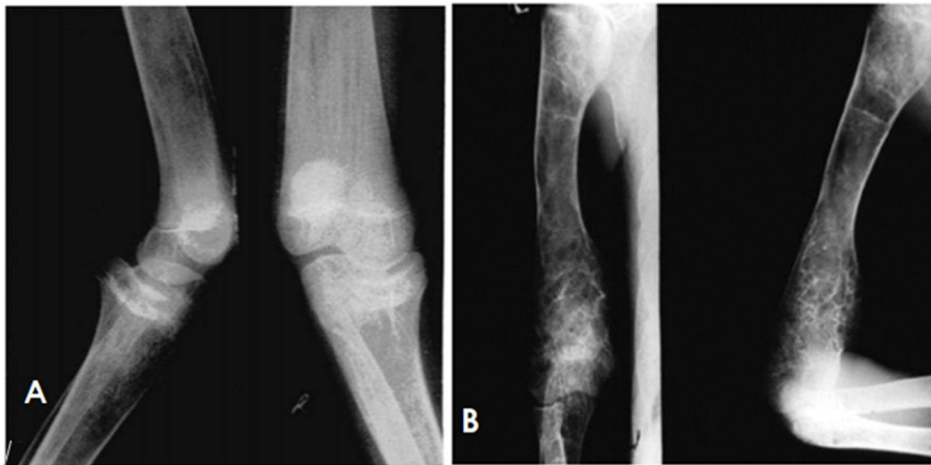


Figure 37 : A : Radiographies du genou droit montrant une déformation en varum avec un condyle tibial médial hypoplasique et des signes d'épiphysiodèses au niveau du tibia proximal et du fémur distal. 37 B : Radiographies du bras droit montrant une déformation en varus de la tête humérale due à une épiphysiodèse prématurée de l'épiphyse humérale proximale. Notez l'ostéoporose sévère et l'aspect trabéculaire en nid d'abeille de l'épiphyse humérale distale. (207)

F. Ostéopénie, ostéoporose

L'allongement de la survie fait apparaître un autre problème, celui de l'ostéopénie et de l'ostéoporose.

1. Prévalence :

L'ostéopénie et l'ostéoporose représentent les principales manifestations radiologiques de la β thalassémie majeure et intermédiaire chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes des deux sexes et sont plus visibles dans la colonne lombaire (208). Malgré un traitement adéquat par un programme transfusionnel et de chélation du fer, le renouvellement minéral osseux est déséquilibré dans la β TM entraînant une faible densité minérale osseuse (DMO). La fréquence de l'ostéoporose varie de 13,6 % à 50 % chez les patients thalassémiques bien traités et 45 % sont atteints d'ostéopénie. (173,209)

En effet, Jensen et al (210) notent une DMO basse chez des enfants de moins de 12 ans. Ils soulignent l'importance d'un traitement préventif pendant l'enfance.

2. Diagnostic de l'ostéoporose chez l'enfant : (211)

Aujourd'hui, il y'a aucune définition consensuelle de l'ostéoporose et de l'ostéopénie chez les enfants à partir des valeurs de la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par DXA (absorptiomètre biphotonique aux rayons X), l'interprétation des mesures de DMO doit prendre en considération du poids et du statut pubertaire de l'enfant.

À Partir de 20 ans, la DMO peut être exprimée par le T-score (nombre d'écarts-types par rapport aux valeurs de densité des sujets jeunes de même sexe). Avant cet âge et chez les 2 sexes, la valeur de la DMO doit être exprimée à l'aide du Z-score (nombre d'écarts-types par rapport aux valeurs de densité des sujets de même âge et de même sexe). Les auteurs retiennent habituellement comme ostéoporotiques les sujets ayant un Z-score inférieur à -2, parfois -2,5, et comme ostéopéniques les sujets ayant un Z-score entre -1 et -2,5.

3. Physiopathologie

Elle est complexe et multifactorielle : hématopoïèse inefficace, expansion de la moelle osseuse d'où amincissement des trabécules osseuses, toxicité directe du fer sur les

ostéoblastes, et des chélateurs du fer sur les os, facteurs génétiques, complications endocriniennes (hypogonadisme, dysfonctionnement de la thyroïde/parathyroïde, diabète, carence en vitamines D et C), déficits nutritionnels et une activité physique limitée. (212)

❖ Facteurs hormonaux : L'importance des facteurs hormonaux est démontrée dans une étude de Lasco et al (213). Ils étudient la DMO par DXA chez 68 sujets atteints de β thalassémie majeure, indemnes de tout autre facteur de risque d'ostéoporose. On observe que la DMO est diminuée aux sites fémoral et lombaire chez les sujets hypogonadiques alors que seule la DMO lombaire est abaissée chez les sujets traités par hormones sexuelles (acétate de méthoxyprogestérone pour les filles et testostérone pour les garçons, 17 β -estradiol). Les dosages sériques font apparaître une plus forte élévation des taux des marqueurs de résorption que ceux de la formation, d'autant plus que le sujet est hypogonadique. Ceci suggère que les déficits hormonaux sexuels doivent être corrigés le plus précocement possible.

❖ Dépendance transfusionnelle : Un autre facteur peut être la nécessité plus ou moins importante de transfuser régulièrement les sujets β thalassémiques. Ainsi, il apparaît dans une étude récente que la DMO est plus basse chez 16 jeunes patients dépendants des transfusions que chez 32 autres non dépendants. Cependant, si ces différences sont retrouvées à tous les sites mesurés, radius, colonne lombaire et col fémoral, elles ne sont pas significatives. Tous les marqueurs biochimiques, à savoir ceux du remodelage osseux, et hormonaux sont à des taux normaux, sauf le taux d'IGF-I significativement réduit dans le premier groupe.

❖ Ostéomalacie : certains auteurs montrent, d'après l'analyse des biopsies osseuses transiliaques, que cette diminution de la masse osseuse est surtout due à une ostéomalacie focale, comme en témoignent la diminution des surfaces minéralisées, l'augmentation de l'épaisseur de l'ostéoïde et la diminution du taux de remodelage osseux. Tous ces paramètres montrant une diminution du recrutement et de la différenciation des ostéoblastes. Il n'est cependant pas exclu que l'accumulation de fer et la baisse de l'IGF-I peuvent aussi avoir un rôle cumulatif.

❖ La toxicité du fer : chez les thalassémiques, la toxicité du fer augmente la cytokine receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANK-L) et réduit l'ostéoprotégérine déséquilibrant négativement la balance osseuse. L'augmentation de cytokines inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-1 α , IL-6, tumor necrosis factor (TNF) α est inversement

proportionnelle à la densité osseuse de ces patients. Le transforming growth factor-beta ($TGF\beta$) est diminué dans la moelle osseuse de ces patients alors qu'il facilite la mort des ostéoclastes. La bone morphogenetic protein 2 (BMP2), qui facilite avec le $TGF\beta$ la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes, est elle aussi réduite. (212)

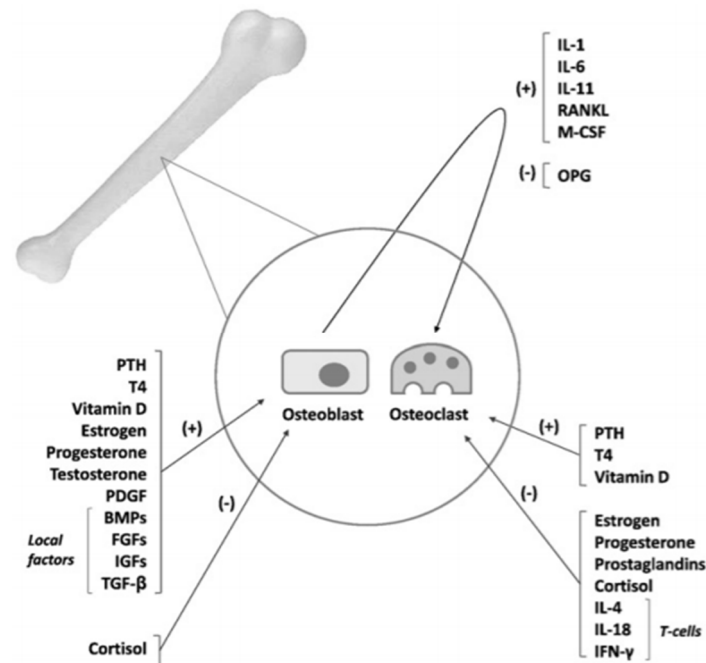


Figure 38 : Facteurs intervenant dans la régulation du remodelage osseux qui peuvent être modifiés chez les patients atteints de thalassémie majeure entraînant une diminution des ostéoblastes et/ou une augmentation de l'activité des ostéoclastes. (212)

PTH = hormone parathyroïdienne ; T4 = thyroxine ; PDGF = facteur de croissance dérivé des plaquettes ; BMPs= protéines morphogénétiques osseuses ; FGFs=facteurs de croissance des fibroblastes, IGFs=insuline facteurs de croissance ; $TGF-\beta$ =facteur de croissance transformant-bêta ; IL=interleukine ; M-CSF=facteur de stimulation des colonies de macrophages ; RANKL=activateur des récepteurs du facteur nucléaire-kappa B ligand ; OPG=ostéoprotégérine ; IFN=interféron.

4. Facteurs de risque cliniques et biologiques de l'ostéoporose chez l'enfant : (214)

Dans une étude prospective portant sur 70 β thalassémiques, le sex-ratio était de 1,4, l'âge moyen était de 145 mois $\pm$ 55, soixante-quatre patients atteints de β thalassémie majeure, polytransfusés et six β thalassémiques intermédiaires ont été inclus. Trente-quatre patients dont 4 TI et 30 TM avaient une densité minimale osseuse basse pour l'âge.

Les résultats suivants ont été rapportés : les facteurs de risque liés à l'ostéoporose étaient, en analyse univariée : un âge supérieur à 12 ans, un nombre de transfusions supérieur à 150, des besoins transfusionnels supérieurs à 230Ml/kg/an, le retard de croissance associé à un retard pubertaire, et les splénectomisés. L'étude multivariée avait jugé comme facteurs indépendants liés à l'ostéoporose : l'âge supérieur à 12 ans et les besoins transfusionnels supérieurs à 230mL/kg/an.

Cette étude a conclu que l'ostéoporose est une complication fréquente au cours de la β thalassémie. Elle est d'origine multifactorielle : l'anémie chronique, l'hypogonadisme, la surcharge martiale osseuse, la sédentarité, le diabète, l'hypothyroïdie et l'hypoparathyroïdie favorisent sa survenue.

5. Complications : (215)

De nos jours, l'ostéoporose représente la manifestation orthopédique la plus importante sur le plan clinique, étant une cause importante de morbidité chez les patients thalassémiques. (174) Elle est source de douleurs et de fractures, de déformations du squelette et de retard de croissance. Son identification précoce, sa quantification et son suivi sont donc d'une importance capitale. La DXA est la méthode de choix pour mesurer la DMO et une surveillance étroite dès l'adolescence est recommandée. (168) Toutefois, dans la β TM, deux facteurs peuvent interférer avec la lecture de la DMO par la méthode DXA et entraîner un diagnostic erroné : les modifications squelettiques dégénératives de la colonne vertébrale et la petite taille, cette dernière entraînant une sous-estimation de la densité osseuse. D'autres méthodes de mesure précise de l'ostéoporose sont la tomodensitométrie quantitative (TDMQ) et la tomodensitométrie quantitative périphérique à haute résolution (HR-pQCT) qui doivent être considérées comme sensibles et fiables dans le cas de la thalassémie.

G. Les fractures : (216)

1. Épidémiologie des fractures chez l'enfant thalassémique

Historiquement, les fractures étaient considérées comme un problème fréquent chez les patients atteints de β thalassémie, la prévalence des fractures était de 30 à 50 % selon les séries les plus anciennes. (216) Après l'optimisation des régimes de transfusion et de chélation du fer, le taux a diminué de 12 à 38 % selon des séries plus récentes. (217) Plus de la moitié ces fractures sont dues à une chute, alors que moins du quart d'entre elles se sont produites pendant les activités de loisirs. Les fractures périphériques sont les plus communes, les fractures vertébrales sont assez souvent méconnues.

2. Facteurs de risque : (218)

Le risque fracturaire est corrélé à la sévérité de la thalassémie (TM, TI) et par conséquent, à la fréquence des transfusions. Un autre facteur prédictif est l'âge du patient avec des pics chez les jeunes et les personnes âgées. Avant l'âge de 20 ans, les fractures sont plus fréquentes chez les garçons que chez les filles, elles touchent les os longs et sont le résultat d'un traumatisme important. Le risque de fracture cumulé pouvant atteindre 50 % tout au long de la croissance. Finsterbush et al (219) ont constaté que les fractures étaient plus fréquentes entre 5 et 12 ans avec une accentuation pendant la poussée de croissance, c'est-à-dire entre 14 et 17 ans. Au-delà de 40 ans, l'incidence des fractures augmente à nouveau, en particulier chez les filles et est principalement due à une diminution de la masse osseuse. Cela implique que les fractures dans la thalassémie sont principalement le résultat d'une diminution de la masse osseuse.

3. Particularités : (220)

Les fractures sont traitées par des techniques conventionnelles comme la réduction fermée et les plâtres. Le temps nécessaire à la consolidation de ces fractures est normal. D'un point de vue radiographique, peu ou pas de cal est observé après la guérison des fractures. Cela pourrait être attribué au déplacement minime ou nul des fractures observées dans cette maladie qui se produit généralement après un traumatisme insignifiant dans la majorité des cas. Un tel type de fracture et un tel mode de guérison sont assez couramment observés dans les fractures pathologiques.

Ces fractures sont plus fréquentes chez les patients sous-transfusés que chez les patients bien transfusés. Dans une étude de la littérature, 105 patients atteints de β thalassémie dépendante des transfusions (TDT), ont fait l'objet d'une évaluation de la fréquence des fractures. L'âge moyen du groupe d'étude était de 12,10 ans, les deux sexes ont été évalués (85 garçons, 20 filles) avec un sex-ratio de 4:1. Quatre-vingt-quinze patients avaient été diagnostiqués comme thalassémie majeure et 10 comme thalassémie intermédiaire. Soixante-trois patients (60%) avaient maintenu un taux moyen d'Hb avant la transfusion inférieure à 8 gm/dl et 42 patients (40%) avaient maintenu un taux supérieur à 8 gm/dl.

Les résultats suivants ont été rapportés : Parmi les 105 cas de TDT évalués, 14 (13,3 %) ont cumulé un total de 28 fractures (dix garçons sur 85 et quatre filles sur 20). Sept patients ont eu plus d'une fracture. Le plus jeune patient fracturé avait trois ans et le plus âgé avait 15 ans au moment de la fracture. Douze patients sur 95 atteints de thalassémie majeure et deux patients sur 10 atteints de thalassémie intermédiaire ont subi des fractures. Huit des 63 cas sous transfusion (Hb < 8gm/dl) et six des 42 cas bien transfusés (Hb > 8gm/dl) ont eu des fractures. Les os fracturés par ordre de fréquence étaient le fémur (8), l'humérus (6), l'avant-bras (6), le tibia (5), les phalanges (2) et un cas a eu une fracture de la clavicule. Les deux tiers de ces fractures ont été causées par un traumatisme banal. Toutes les fractures, sauf une étaient de type fermé. Sur le plan radiologique, les fractures présentaient fréquemment un déplacement minime ou nul. Toutes ces fractures ont été consolidées avec succès par le traitement orthopédique. La majorité des fractures ont guéri dans le temps de consolidation normale.

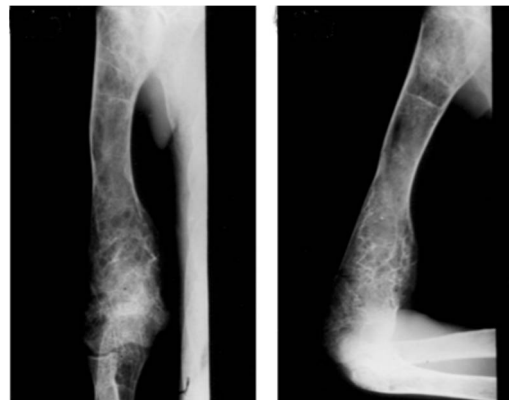


Figure 39 : Radiographies de face et profil d'un adulte qui avait subi de multiples fractures de l'humérus pendant l'enfance. Notez l'ostéoporose et l'aspect alvéolaire de la diaphyse humérale, ainsi qu'une déformation en varus de la tête humérale due à une épiphysiodèse prématurée. (220)

H. Hématopoïèse extramédullaire (221)

L'hyperplasie médullaire chronique peut entraîner une hématopoïèse extramédullaire (HEM) avec formation de masses paraosseuses, appelées « tumeurs molles », formées de tissu hématopoïétique et provenant de l'expansion dans les parties molles de la moelle hyperplasique à travers le cortex. L'HEM survient habituellement dans des sites embryonnaires de prolifération du tissu hématopoïétique principalement hépatique, splénique et ganglionnaire et parfois thoracique. Elles peuvent être en situation intrarachidienne et alors causé des compressions médullaires. L'HEM est retrouvée chez 15 à 20 % des patients atteints de β -thalassémies intermédiaires non transfusés et chez moins de 1 % des patients correctement transfusés depuis l'enfance. (222) Le phénomène d'HEM est un argument pour transfuser les patients β -thalassémiques intermédiaires jusqu'à la fin de leur croissance, la transfusion réprimant l'érythropoïèse et donc la formation de masses d'HEM. La plupart des HEM sont peu ou pas symptomatiques. Le phénomène s'installant très progressivement au cours de la vie mais des manifestations cliniques sévères de nature compressive peuvent parfois se produire. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de choix pour préciser leur localisation exacte, leur extension ainsi que leur caractère évolutif.

La compression médullaire suite à une hématopoïèse extramédullaire est rarement signalée au cours de la première décennie de vie car des masses de moelle hétérotrophe se sont développées chez les patients à la suite d'une érythropoïèse continue. Un cas rare a été rapporté chez un garçon de 9 ans atteint de β thalassémie intermédiaire admis pour douleur et faiblesse du membre inférieur gauche. Il a reçu des transfusions sanguines à l'âge de 6 ans et a subi une splénectomie. Son état neurologique montrait à l'examen un signe de Lasègue positif de l'extrémité inférieure gauche. Ses réflexes tendineux profonds étaient normaux et aucun déficit sensoriel n'a été constaté. Les examens biologiques à l'admission ont révélé un taux d'Hb à 5,9g/dL. L'IRM a révélé une importante masse paravertébrale située au niveau de la 4ème vertèbre lombaire et de la 1ère vertèbre sacrée qui s'étend dans le canal rachidien et qui comprimait gravement la moelle épinière. Le diagnostic clinique retenu était celui d'une HEM spinale. (223)

III. Traitement :

A. Intensification du traitement de β thalassémie: (167)

1. Inducteurs de l'Hb F et érythropoïétine : (224)

L'hydroxyurée semble, via le recrutement de progéniteurs hématopoïétiques ayant gardé un niveau élevé de synthèse d'Hb F, réduire de façon assez concluante les besoins transfusionnels surtout chez les patients thalassémiques intermédiaires. En outre, la plupart des patients thalassémiques traités par hydroxyurée rapportent un mieux-être, parfois associé à une augmentation de leur taux d'Hb, mais pas toujours, et parfois associé à une augmentation de leur taux d'Hb F, mais également de façon inconstante. Probablement, le mieux-être rapporté peut être expliqué par une diminution de la perte d'énergie secondaire à l'érythropoïèse inefficace.

Les modalités de prise en charge des tumeurs hématopoïétiques symptomatiques reposent le plus souvent sur l'association hydroxycarbamide et régime de TF systématiques. Plus rarement, la radiothérapie est proposée en cas d'urgence thérapeutique liée à une compression médullaire. (160)

L'érythropoïétine (EPO) recombinante humaine qui stimule la prolifération érythroïde, diminue l'apoptose et favorise la survie des progéniteurs érythroïdes. On a démontré que son taux est insuffisamment élevé par rapport à la sévérité de l'anémie chez les sujets thalassémiques. Rachmilewitz (225) a utilisé l'érythropoïétine associée à une supplémentation martiale chez dix malades thalassémiques intermédiaires. Sept patients ont augmenté leur taux d'Hb de 1,5 à 2 g/dl par rapport à leur taux de base. Les transfusions ont été arrêtées chez deux.

2. Greffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) : (226)

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (moelle osseuse ou sang placentaire) pratiquée depuis plus de 30 ans chez les patients thalassémiques reste la seule thérapeutique curative de la maladie. La greffe est toujours proposée quand l'enfant dispose d'un donneur familial identique dans le système human leukocyte antigen (HLA). Les trois facteurs de risque d'échec de la greffe sont l'hépatomégalie, la fibrose portale et l'inadéquation de la

chélation. Les résultats récents montrent pour les enfants ne cumulant pas les trois facteurs greffés à partir d'un donneur HLA-identique intrafamilial une survie globale sans thalassémie de 90 % et une mortalité liée à la procédure de greffe de moins de 5 % (227). La préparation à la greffe est purement chimiothérapique, sans irradiation. Plusieurs avancées, en particulier l'usage des greffons de sang placentaire associé à un risque réduit de maladie du greffon contre l'hôte et l'amélioration des préparations à la greffe, sont intervenues au cours des dernières années. En cas de nouvelle grossesse chez la mère d'un enfant thalassémique, le recueil et la congélation du sang placentaire à la naissance sont proposés, au cas où le frère ou la sœur non malade serait aussi HLA-compatible. La présence chez le donneur d'un trait thalassémique n'a pas d'influence sur le taux de réussite des greffes. En dehors d'un stade avancé de la maladie, les principales limites de la transplantation sont le rejet de greffe, la maladie du greffon contre l'hôte et la toxicité à long terme, en particulier gonadique des chimiothérapies prégreffe. Après transplantation réussie, la surcharge en fer résiduelle doit être traitée. Les résultats de la greffe sont moins satisfaisants lorsqu'elle est pratiquée chez l'adolescent. Chez l'adulte thalassémique, le risque vital est accru, de l'ordre de 25 %. En France, entre 1985 et 2007, 108 patients atteints de β -thalassémie majeure ont été greffés, à un âge médian de 6 ans, majoritairement avec une fratrie HLA-identique. Au cours des 15 dernières années, le taux de survie postgreffe sans thalassémie a été de 85 %. (228)

B. Lutter contre la thalassémie : (160,229)

La β -thalassémie dans sa forme majeure est une maladie grave et très coûteuse. La majorité des enfants atteints de thalassémie dans le monde sont nés dans des pays à faible revenu d'où la nécessité des programmes de prévention dans ces pays. Le Maroc a fait un grand progrès concernant la gratuité des transfusions sanguines et les chélateurs du fer en faveur de tous les patients économiquement défavorisés. Néanmoins, un programme de prévention national est indispensable pour éradiquer cette maladie. Cette prévention passe tout d'abord par un dépistage des porteurs asymptomatiques, suivi d'un conseil génétique et un diagnostic prénatal.

1. Dépistage des hétérozygotes :

L'information des familles à risque fait partie de la lutte contre les hémoglobinopathies. Le dépistage des hétérozygotes cible à informer les porteurs asymptomatiques du risque auquel ils sont exposés d'avoir un enfant homozygote malade. Le dépistage peut se faire lors d'enquêtes systématiques et peut aussi être fait lors d'enquêtes familiales, au cours de l'exercice médical quotidien auprès des ethnies à risque ou à l'occasion des visites prénuptiales. Il doit être suivi d'un conseil génétique et éventuellement d'un diagnostic prénatal.

2. Conseil génétique, diagnostic prénatal et préimplantatoire :

Il peut être proposé si le diagnostic des formes mineures de thalassémie a été posé, ou après la naissance d'un enfant atteint d'une forme majeure. Le dépistage des patients atteints de formes mineures est primordial et sera complété par l'étude du partenaire ainsi que l'identification des mutations.

Les couples à risque doivent être informés des possibilités de recours au diagnostic prénatal avec interruption médicale de grossesse en cas de risque de β -thalassémie majeure ou d'hydrops fœtaux. Il est important d'informer les couples jeunes de la possibilité de diagnostic génétique préimplantatoire permettant de sélectionner des embryons indemnes de la maladie (simple sélection), voire sains et donneurs « HLA » compatibles avec un des aînés malades (double sélection). Dans les TI et l'hémoglobinoïde H, le diagnostic prénatal est rarement justifié.

C. Traitement préventif : (177)

La maladie osseuse dans la thalassémie peut être asymptomatique pendant des années. Les mesures préventives prises à un âge jeune peuvent avoir une influence sur le développement squelettique après plusieurs décennies.

Dans tout phénotype de thalassémie sévère, les étapes clés de la prévention de la maladie osseuse sont l'inhibition précoce et complète de l'hyperplasie de la moelle osseuse et de la surcharge en fer. Cela peut se faire par le recours précoce à la transfusion et la chélation du fer. Chaque patient thalassémique, peu importe sa dépendance transfusionnelle, doit

recevoir des informations complètes sur les facteurs de risque et les premiers signes de la maladie osseuse. Le suivi doit être adapté en fonction de l'âge et des facteurs de risque. Le personnel soignant doit être mobilisé pour renforcer les ressources positives des patients qui sont essentielles pour acquérir des habitudes saines à long terme en matière d'alimentation, d'activité physique, d'exposition au soleil et de mode de vie.

L'éducation thérapeutique inclut :

- La connaissance de la maladie, de ses complications aiguës et chroniques.
- L'apprentissage des traitements médicamenteux : règles d'administration des médicaments, leurs posologies, leurs toxicités et leurs signes d'alerte.
- L'encouragement d'un mode de vie actif avec de l'exercice régulier et adapté.
- Une exposition solaire adéquate, l'arrêt du tabac.
- La connaissance des règles nutritionnelles : l'alimentation est équilibrée et diversifiée, les apports en vitamine D, en calcium, en zinc, folates, et la limitation des aliments très riches en fer.

Facteur	Mécanisme	Traitement	Prévention
Expansion médullaire	Erythropoïèse inefficace	Transfusion à des niveaux d'Hb optimaux	Transfusion à des niveaux d'Hb optimaux
Surcharge en fer	Toxicité du fer	Chélation du fer optimale	Chélation du fer précoce et régulière
Chélation du fer	Surchélation; toxicité médicamenteuse	Ajuster l'intensité de la chélation en cas de surcharge en fer ; éviter les doses élevées	Ajuster l'intensité de la chélation en cas de surcharge en fer
Hypogonadisme	Toxicité du fer	Traitement hormonal substitutif	Chélation du fer précoce et régulière
Hypoparathyroïdie	Toxicité du fer	Traitement hormonal substitutif	Chélation du fer précoce et régulière
Hyperparathyroïdie	Carence en vitamine D	Vitamine D2 ou D3	Vitamine D2 ou D3
Hypothyroïdie	Toxicité du fer	Traitement hormonal substitutif	Chélation du fer précoce et régulière
Déficit en hormone de croissance (GH)	Toxicité du fer	Traitement hormonal substitutif	Chélation du fer précoce et régulière
Diabète	Déficit en vitamine D	Traitement substitutif Insulinothérapie	Chélation du fer régulière ; hygiène de vie
Maladie hépatique	Hépatite virale ; toxicité du fer	Traitement antiviral ; chélation du fer régulière	La sécurité de la transfusion sanguine ; Chélation du fer régulière
Déficit en vitamine D	Déficit en vitamine D	Vitamine D2 ou D3	-----
Maladie rénale	Hypercalciurie	Corriger les causes	-----
Carence en vitamine C	Toxicité du fer	Régime alimentaire riche en vitamine C	Chélation du fer optimale

Tableau IX : Résumé schématique des facteurs susceptibles d'avoir un impact sur le développement et la croissance des os dans la thalassémie et leur traitement. (177)

D. Traitement des désordres ostéoarticulaires liés à la thalassémie

1. Prise en charge de l'ostéoporose (230)

1.1. Mesures préventives : voir tableau (IX)

1.2. Traitements de fond :

On en attend les effets suivants :

- Améliorer la densité osseuse,
- Réduire 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 apports calciques préconisés en cas d'ostéoporose doivent être au moins égaux aux apports recommandés chez les sujet sains, c'est-à-dire de 500 mg/j entre 1 et 3 ans, 800 mg/j entre 4 et 9 ans, 1200 mg/j entre 10 et 18 ans, 900 mg/j au-delà de 18 ans. La supplémentation par 400 UI/j de vitamine D3 est une mesure souvent recommandée dont l'innocuité est confirmée.

Le traitement fait appel aux :

- Inhibiteurs de la résorption osseuse :
 - Les biphosphonates (Zometa®, Aclasta®, Fosavance®, Actonel®...) : en per os 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 biphosphonates qui sont recommandés 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.

2. Traitement des fractures (231)

Les fractures sur os thalassémiques ont une particularité et le traitement de ces fractures nécessite une attention importante à toutes les étapes de leur prise en charge.

La traction squelettique ou la fixation externe peut poser un problème compte tenu des degrés extrêmes d'ostéoporose, bien que ces enfants soient maintenant traités plus efficacement et à un âge plus précoce, ils ne présentent pas de changements chondro-osseux aussi graves et peuvent probablement être traités de manière sûre et efficace. Toutefois, si la traction squelettique est choisie comme thérapie pour une fracture fémorale, la broche doit être soigneusement vérifiée pour s'assurer qu'elle ne migre pas à travers l'os légèrement ostéoporotique vers l'épiphyse fémorale distale ou la tubérosité tibiale proximale, si l'un ou l'autre est le site du placement de la broche. De même, la chirurgie à ciel ouvert a rarement été envisagée en raison de l'espérance de vie relativement courte des enfants. Là encore, grâce à l'amélioration des traitements médicaux, ces enfants atteignent la maturité squelettique et la vie de jeune adulte avec des déformations qui devraient être évitées.

La re-fracture est courante et résulte souvent d'un traumatisme minime. L'ostéoporose sévère et l'expansion de la cavité médullaire des os peuvent rendre la guérison des fractures beaucoup plus difficile. L'ostéoporose diffuse semble être une contre-indication à la fixation interne, laissant la fixation externe comme la seule alternative à la guérison du site de fracture.

Scott et al ont été l'un des premiers à préconiser l'utilisation d'ostéotomies correctrices chez les enfants atteints de thalassémie qui présentaient un cal vicieux des fractures ou une fermeture prématurée de l'épiphyse. (232)



Conclusion



Les manifestations ostéoarticulaires des hémopathies bénignes sont nombreuses et hétérogènes. Les hémoglobinopathies responsables d'anémies hémolytiques sont le plus souvent en cause représentées par la drépanocytose et la thalassémie. Ces pathologies sont habituellement diagnostiquées dans l'enfance dans un contexte héréditaire. Dans les deux cas, l'hyperplasie médullaire réactionnelle entraîne une hypertrophie de la médullaire et un amincissement des corticales. Elle est dans la drépanocytose moins fréquente et surtout moins prononcée que dans la thalassémie majeure.

Dans la drépanocytose, les complications ostéoarticulaires sont dominées par les accidents de thrombose avec infarctus osseux. La topographie des signes suit celle de la conversion de moelle rouge en moelle jaune et donc débute aux extrémités pour se situer à l'adolescence, plus sur les épiphyses des racines des membres et le rachis. La grande complication à redouter est la surinfection de ces foyers de nécrose ; le diagnostic différentiel entre os infarci et os infecté est très difficile chez ces malades.

Dans β la thalassémie, la mise en place de régimes transfusionnels bien menés et la chélation du fer ont sans aucun doute diminué la sévérité de la fragilité et des déformations osseuses. Pourtant, 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.



Résumés



Résumé

Titre: Les manifestations ostéoarticulaires des hémopathies bénignes chez l'enfant (drépanocytose et thalassémie).

Auteur: MOHIB LAYLA

Rapporteur: Mr. M.A. DENDANE

Mots clés: Drépanocytose, Thalassémie, Appareil locomoteur, Enfant.

Les manifestations ostéoarticulaires font partie intégrante du tableau des hémopathies bénignes. Elles sont généralement de révélation précoce dans l'enfance mais elles peuvent continuer de créer de réels problèmes de prise en charge à l'âge adulte. Ces manifestations s'observent principalement dans les anémies chroniques des hémoglobinopathies, représentées par les différentes formes de drépanocytose et la thalassémie.

L'os est une des cibles majeures de drépanocytose. Les manifestations ostéoarticulaires peuvent être ischémiques (infarctus osseux, ostéonécroses aseptiques), ou septiques (ostéomyélites, arthrites septiques). L'ostéonécrose de la tête fémorale semble être la plus grave sur le plan fonctionnel. Ces manifestations intéressent presque tous les os et toutes les articulations, et surviennent de façon bilatérale et symétrique.

L'atteinte osseuse de la drépanocytose nécessite l'amélioration du diagnostic différentiel précoce entre l'infarctus et l'ostéomyélite ainsi que l'amélioration de la prise en charge de l'ostéonécrose de la tête fémorale. Cependant, la prise en charge correcte de la drépanocytose par des moyennes préventives est d'une importance primordiale pour la réduction des complications de la maladie.

Dans les thalassémies, ces manifestations sont la conséquence de l'hyperplasie médullaire due à une érythropoïèse inefficace, mais actuellement les résultats relatifs du l'appareil locomoteur sont rencontrés avec une fréquence et une gravité progressivement réduites en raison des programmes transfusionnels réguliers. L'hémosidérose qui en résulte et en particulier le traitement par chélation du fer ont été associés à des caractéristiques dysplasiques que l'on retrouve plus souvent.

L'allongement de la survie de ces patients, grâce aux traitements modernes dont la greffe de cellules souches hématopoïétiques, fait apparaître d'autres complications telles que l'ostéoporose. Les données sont encore fragmentaires concernant le réel risque fracturaire et les possibilités de traitement préventif.

Abstract

Title: The osteo-articular manifestations of benign hematologic disorder in child (sickle cell disease and thalassaemia).

Author: MOHIB LAYLA

Reporter: Mr. M. A. DENDANE

Keywords: Sickle cell disease, Thalassemia, Musculoskeletal system, Child.

The osteo-articular manifestations are an integral part of the presentation of benign hematologic disorder. They are usually revealed early in childhood but they can continue to present real problems of management in adulthood. These manifestations are mainly observed in chronic anemia of hemoglobinopathies, represented by the different forms of sickle cell disease and thalassemia.

Bone is one of the major targets of sickle cell disease. The osteo-articular manifestations may be ischemic (bone infarction, aseptic osteonecrosis), or septic (osteomyelitis, septic arthritis). Osteonecrosis of the femoral head seems to be the most severe functionally. These manifestations affect almost all bones and joints, and usually occur bilaterally and symmetrically.

Bone involvement in sickle cell anemia in child requires improving the early differential diagnosis between infarction and osteomyelitis, as well as improving the therapeutic management of femoral head osteonecrosis. However, the appropriate management of sickle-cell anemia through preventive measures is of paramount importance for reducing the complications of the disease.

In thalassemia, these manifestations are essentially the consequence of medullary hyperplasia due to ineffective erythropoiesis, but relative skeletal findings are faced with progressively reduced frequency and severity nowadays due to regular transfusion programs. The resulting hemosiderosis and particularly iron chelation therapy have been associated with dysplastic features which are found more often.

The extended survival of these patients, due to modern treatments including hematopoietic stem cell transplantation, reveals other complications such as osteoporosis. The data are still fragmentary concerning the real risk of fracture and the possibilities of preventive treatment.

ملخص

العنوان : الأعراض العظمية والمفصلية لأمراض الدم الحميدة عند الطفل (فقر الدم المنجلي والثلاسيميا).

من طرف: ليلي محب

المشرف : الأستاذ محمد أنوار داندان

الكلمات الأساسية : فقر الدم المنجلي، الثلاسيميا، الجهاز العضلي الهيكلي، الطفل.

الأعراض العظمية والمفصلية هي جزء لا يتجزأ من أعراض أمراض الدم الحميدة. عادة تظهر مبكرا في مرحلة الطفولة ولكن يمكنها الاستمرار في طرح مشاكل حقيقية في العلاج أثناء مرحلة البلوغ. لوحظت هذه الأعراض بشكل رئيسي في فقر الدم المزمن لاعتلال الهيموغلوبين الخلقي والتي تتمثل في أشكال مختلفة لفقر الدم المنجلي والثلاسيميا.

تعد العظام المستهدف الرئيسي لفقر الدم المنجلي. الأعراض العظمية والمفصلية يمكن أن تكون إقفارية (إحتشاء العظمي، تنخر العظم الظاهر)، أو إنتانية (إلتهاب العظم والنقي، إلتهاب المفاصل الإنتاني).

يبدو أن تنخر العظم للرأس الفخذي هو الأكثر خطورة من الناحية الوظيفية. تؤثر هذه الأعراض على جميع العظام والمفاصل وتحدث بشكل ثنائي ومتماثل.

إن إصابة العظام خلال فقر الدم المنجلي لدى الطفل تتطلب تحسين التشخيص التفريقي المبكر بين الاحتشاء وإلتهاب العظم والنقي وكذلك تحسين التدبير العلاجي لنخر العظم للرأس الفخذي. رغم ذلك فإن الإدارة العلاجية السليمة لفقر الدم المنجلي من خلال التدابير الوقائية ذات أهمية قصوى للحد من مضاعفات المرض.

في الثلاسيميا، هذه الأعراض هي نتيجة فرط التنسج للنخاع العظمي بسبب عدم فعالية الكريات الحمراء. لكن النتائج النسبية للجهاز العظمي الهيكلي يتصادف بتواتر وشدة منخفضين بشكل تدريجي في الوقت الحاضر بسبب برامج نقلا الدم المنتظمة.

إرتبط الداء الهيموسيديريني الناتج ولاسيما العلاج بالتنشيط الحديد بخصائص خلل التنسج التي توجد في كثير من الأحيان.

يكشف طول أمد حياة هؤلاء المرضى، بفضل العلاجات الحديثة بما في ذلك زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم، عن مضاعفات أخرى مثل هشاشة العظام. لاتزال البيانات مجزأة بشأن الخطر الحقيقي للكسور وإمكانات العلاج الوقائي.



Bibliographies

- [1]. Joly P, Pondarre C, Badens C. Beta-thalassemias: molecular, epidemiological, diagnostical and clinical aspects. *Annales de biologie clinique*. 2014;72(6):639-68.
- [2]. Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. EMC- Hématologie. 2013;8(4):1-11.
- [3]. Godeau B, Galactéros F. Principales hémoglobinopathies. EMC- AKOS (Traité de Médecine) 2003;(5):1-6.
- [4]. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A. Profil épidémiologique des hémoglobinopathies : étude transversale descriptive autour du cas index. *Pan Afr Med J*. 2017;27.
- [5]. Hessissen L, Harif M. Quelles nouveautés dans la thalassémie ? *AMETHER*. 2010;2(1): 14-24.
- [6]. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2004;364(9442):1343-60.
- [7]. Bardakdjian J, Wajcman H. Epidemiology of sickle cell anemia. *Rev Prat*. 2004;54(14):1531-3.
- [8]. Questions/Réponses – Dépistage néonatal de la drépanocytose. Service Presse. 2014;(5):1-6.
- [9]. Jean-Baptiste G. Manifestations ostéoarticulaires des anémies. EMC - Appareil locomoteur 2017;12(4):1-11.
- [10]. Ballas SK, Mohandas N. Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(6):1221-39.
- [11]. Galactéros F. Sickle cell disease pathophysiology: from theoretical to practical aspects. *Rev Prat*. 2004;54(14):1534-42.
- [12]. Schmugge M, Speer O, Hulya Ozsahin A, Martin G. La drépanocytose en Suisse. 1re partie: Physiopathologie, Clinique. *Forum Med Suisse*. 2008;8(33): 587-591.
- [13]. Collet Ph. Manifestations ostéoarticulaires des anémies. EMC - Rhumatologie-Orthopédie. 2005;2(4):376-93.

- [14]. Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, Bégue P, Belloy M, Benkerrou M, et al. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Eur J Haematol*. 2000;65(3):155-64.
- [15]. Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D, Roudot-Thoraval F, Delord J-M, Thuret I, et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. *Hematol J*. 2002;3(1):56-60.
- [16]. Montalembert M de, Girot R. Drépanocytose chez l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses* 2013;8(2):1-9.
- [17]. Alexy T, Sangkatumvong S, Connes P, Pais E, Tripette J, Barthelemy JC, et al. Sickle cell disease: Selected aspects of pathophysiology. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;44(3):155-66.
- [18]. Mary P. Complications ostéo-articulaires de la drépanocytose. *Arch Pédiatrie*. 2008;15(5):639-41.
- [19]. Hernigou P, Daltro G, Sobrinho UB, Sberge F. MANIFESTATIONS OSTEOARTICULAIRES DE LA DREPANOCYTOSE. *Gaz. méd. Bahia* 2010;(80:3):74-9.
- [20]. Beauvais P. Sickle cell anemia and functional asplenia. *Arch Fr Pediatr*. 1982;39(3):141-4.
- [21]. Carayon A, Courbil J, Ferro RM. Drepanocytic osseous complications : dystrophia and osteonecrosis. *Med Trop (Mars)*. 1978;38(2):207-12.
- [22]. Mafart Y, Thomas J, Sagnet H. Clinical manifestations of drepanocytosis. *Mars Med*. 1967;104(5):469-80.
- [23]. Sirol J, Laroche R, Poli L. Homozygotic drépanocytémie. *Med Trop*. 1978;38(2):155-9.
- [24]. Lardé D, Galacteros F, Benameur C, Djédjé A, Ferrané J. Radiological appearance of bone manifestations in acute drepanocytic syndromes in adults. *J Radiol*. 1980;61(6-7):429-35.

- [25]. Bismuth V, Benacerraf R. Radiologic study of bone manifestations of hereditary hemolytic anemias. Generalities. Common symptoms. Minkowski-Chauffard's disease. Thalassemia. *Ann Radiol (Paris)*. 1967;10(7):559-74.
- [26]. Sebes JJ, Diggs LW. Radiographic changes of the skull in sickle cell anemia. *AJR Am J Roentgenol*. 1979;132(3):373-7.
- [27]. Karayalcin G, Dorfman J, Rosner F, Aballi AJ. Radiological changes in 127 patients with sickle cell anemia. *Am J Med Sci*. 1976;271(2):132-44.
- [28]. Ehrenpreis B, Schwinger HN. Sickle cell anemia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1952;68(1):28-36.
- [29]. Kraft E, Bertel G. Sickle cell anemia; case report with unusual roentgen findings. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1947;57(2):224-31.
- [30]. Golding JS, Maciver JE, Went LN. The bone changes in sickle cell anaemia and its genetic variants. *J Bone Joint Surg Br*. 1959;41-B:711-8.
- [31]. Becker JA. Hemoglobin S-C disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1962;88:503-11.
- [32]. 32. Kalifa G, Buriot D, Sauvegrain J, Griscelli C. Constitutional bone anomalies in congenital immune deficiencies. *Ann Radiol (Paris)*. 1979;22(2-3):108-18.
- [33]. Zagdanski A-M, Guermazi A, Kerviler E de, Feger C, Attal P, Fria J. Imagerie dans la pathologie du globule rouge. *EMC - Hématologie* 1997:1-4.
- [34]. Édouard Pertuiset. Manifestations ostéo-articulaires des anémies. *EMC - Appareil locomoteur* 1994:1-5.
- [35]. Riggs W, Rockett JF. Roentgen chest findings in childhood sickle cell anemia. 1968;838-45.
- [36]. Henkin WA. Collapse of the vertebral bodies in sickle cell anemia. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1949;62(3):395-401.

- [37]. Reynolds J. A re-evaluation of the « fish vertebra » sign in sickle cell hemoglobinopathy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1966;97(3):693-707.
- [38]. Kalifa G, Merzoug V. Manifestations osseuses des anémies de l'enfant. *EMC - Radiologie*. 2004;1(5):545-54.
- [39]. Bohrer SP. Bone changes in the extremities in sickle cell anemia. *Seminars in Roentgenology*. 1987;22(3):176-85.
- [40]. Konotey-Ahulu FI. The sickle cell diseases. Clinical manifestations including the « sickle crisis ». *Arch Intern Med*. 1974;133(4):611-9.
- [41]. Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal Manifestations of Sickle Cell Disease. *RadioGraphics*. 2007;27(4):1005-21.
- [42]. Oufroukhi Y, Biyi A, Zekri A, Doudouh A. Aspects des complications ostéoarticulaires de la drépanocytose en scintigraphie osseuse planaire (infection exclue). À propos de trois observations. *Médecine Nucléaire*. 2008;32(6):361-6.
- [43]. Catonné Y., Mukisi Mukasa M., Rouvillain JL., Ribeyre.D. Manifestations ostéoarticulaires de la drépanocytose. *Maîtrise Orthopédique*. 2004;135:1-31.
- [44]. Nelson DA, Rizvi S, Bhattacharyya T, Ortega J, Lachant N, Swerdlow P. Trabecular and integral bone density in adults with sickle cell disease. *J Clin Densitom*. 2003;6(2):125-9.
- [45]. Brinker MR, Thomas KA, Meyers SJ, Texada T, Humbert JR, Cook SD, et al. Bone mineral density of the lumbar spine and proximal femur is decreased in children with sickle cell anemia. *Am J Orthop*. 1998;27(1):43-9.
- [46]. Chapelon E, Garabédian M, Brousse V, Souberbielle J-C, Bresson J-L, de Montalembert M. Ostéopénie et déficit en vitamine D chez les enfants drépanocytaires. *Arch Pédiatr*. 2009;16(6):619-21.
- [47]. Mohamed Bradai. Manifestations osseuses de la drépanocytose. *Santé-MAG. Service d'hématologie - CHU de Blida*. 2016;51:40-2.

- [48]. Charache S, Page DL. Infarction of bone marrow in the sickle cell disorders. *Ann Intern Med.* 1967;67(6):1195-200.
- [49]. Huo MH, Friedlaender GE, Marsh JS. Orthopaedic manifestations of sickle-cell disease. *Yale J Biol Med.* 1990;63(3):195-207.
- [50]. Watson RJ, Burko H, Megas H, Robinson M. The handfoot syndrome in sickle-cell disease in young children. *Pediatrics.* 1963;31:975-82.
- [51]. Worrall VT, Butera V. Sickle-cell dactylitis. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(8):1161-3.
- [52]. Aguilar C, Vichinsky E, Neumayr L. Bone and Joint Disease in Sickle Cell Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2005;19(5):929-41.
- [53]. Stevens MC, Padwick M, Serjeant GR. Observations on the natural history of dactylitis in homozygous sickle cell disease. *Clin Pediatr (Phila).* 1981;20(5):311-7.
- [54]. Constant E. Salmonella Osteomyelitis of Both Hands and the Hand-Foot Syndrome. *Arch Surg.* 1971;102(2):148.
- [55]. Noonan WJ. Salmonella osteomyelitis presenting as « hand-foot syndrome » in sickle-cell disease. *BMJ.* 1982;284(6327):1464-5.
- [56]. Wethers DL, Grover R. Pitfalls in Diagnosis of Osteomyelitis in Children with Sickle Cell Disease. *Clin Pediatr (Phila).* 1983;22(9):614-8.
- [57]. Weinberg S. Severe sclerosis of the long bodies in sickle cell anemia. *Radiology.* 1982;145(1):41-3.
- [58]. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA. Osteonecrosis of the humeral head in sickle cell disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;(289):136-43.
- [59]. Rao SP, Miller S, Solomon N. Acute bone and joint manifestations of sickle cell disease in children. *N Y State J Med.* 1986;86(5):254-60.
- [60]. Keeley K, Buchanan GR. Acute infarction of long bones in children with sickle cell anemia. *The Journal of Pediatrics.* 1982;101(2):170-5.

- [61]. Amundsen TR, Siegel MJ, Siegel BA. Osteomyelitis and infarction in sickle cell hemoglobinopathies: differentiation by combined technetium and gallium scintigraphy. *Radiology*. 1984;153(3):807-12.
- [62]. Bennett OM, Namnyak SS. Bone and joint manifestations of sickle cell anaemia. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72(3):494-9.
- [63]. Nonguierma E, Kaboré C, Siadoux S, Souteyrand AC, Foinant M, Koné I, et al. Imagerie des manifestations osteo-articulaires de la drepanocytose. *Journal de Radiologie*. 2006;87(10):1527.
- [64]. McIntosh S, Rooks Y, Ritchey AK, Pearson HA. Fever in young children with sickle cell disease. *The Journal of Pediatrics*. 1980;96(2):199-204.
- [65]. Diggs LW. Sickle Cell Crises: Ward Burdick Award Contribution. *Am J Clin Pathol*. 1965;44(1):1-19.
- [66]. Beauvais P. La Drépanocytose. Expansion scientifique française. Paris. 1981:98 p.
- [67]. Brody JI, Ryan WN, Haidar MA. Serum alkaline phosphatase isoenzymes in sickle cell anemia. *JAMA*. 1975;232(7):738-41.
- [68]. Orsini A, Raybaud C, Sagnet H, Perquis P. Osseous manifestations of drepanocytosis in children. *Pediatric*. 1966;21(3):255-71.
- [69]. Habibi A., Bachir D., Godeau B. Complications aiguës de la drépanocytose. *Rev Prat*. 2004;54 : 1548-1556.
- [70]. Makler MT. Sickle cell disease. *Br J Haematol*. 1981;48(2):355-6.
- [71]. Mirra JM, Gold RH, Marafiotte R. Malignant (fibrous) histiocytoma arising in association with a bone infarct in sickle-cell disease: coincidence or cause-and-effect? *Cancer*. 1977;39(1):186-94.
- [72]. PERE P, ADOLPHE J, DELGOFFE C, FROMENT N, GAUCHER A. Ostéonécroses épiphysaires, infarctus osseux multiples et histiocytome fibreux malin. *Rev rhum mal osteoartic*. 1984;51(7-8):427-30.

- [73]. Berzine J, Kamoun A, Attia AB, Somrani F. Thrombose de la veine cave inférieure au cours d'une drépanocytose homozygote. Arch Franc Pédiatr. 1979; 36:1061-4.
- [74]. Ozoh JO, Onuigbo MA, Nwankwo N, Ukabam SO, Umerah BC, Emeruwa CC. « Vanishing » of vertebra in a patient with sickle cell haemoglobinopathy. BMJ. 1990;301(6765):1368-9.
- [75]. Hernigou P, Galacteros F, Bachir D, Goutallier D. Natural history of hip necrosis in sickle cell disease. Apropos of 104 necroses. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1989;75(8):542-57.
- [76]. Milner PF, Kraus AP, Sebes JJ, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al. Sickle Cell Disease as a Cause of Osteonecrosis of the Femoral Head. N Engl J Med. 1991;325(21):1476-81.
- [77]. Arnal C, Girot R. Drépanocytose chez l'adulte. EMC - Hématologie. 2002. p. 15.
- [78]. Nosny P, Perquis P, Sagnet H, Fillaudeau G. Osteonecrosis of the femur head in a patient with drepanocytomia. 9 cases. Med Trop. 1970;30(1):83-90.
- [79]. Ware HE, Brooks AP, Toye R, Berney SI. Sickle cell disease and silent avascular necrosis of the hip. J Bone Joint Surg Br. 1991;73(6):947-9.
- [80]. Ebong WW, Kolawole TM. Aseptic necrosis of the femoral head in sickle-cell disease. Br J Rheumatol. 1986;25(1):34-9.
- [81]. Hernigou P, Bachir D, Galacteros F. Hip dysplasia, a complication of sickle cell anemia. Rev Rhum Ed Fr. 1993;60(7-8):505-13.
- [82]. Hernigou P, Galacteros F, Bachir D, Goutallier D. Deformities of the hip in adults who have sickle-cell disease and had avascular necrosis in childhood. A natural history of fifty-two patients. J Bone Joint Surg Am. 1991;73(1):81-92.
- [83]. Rand C, Pearson TC, Heatley FW. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell syndrome: a report of 5 cases. Acta Haematol. 1987;78(2-3):186-92.
- [84]. Pijnenburg L, Felten R, Javier R-M. Ostéonécroses aseptiques, une revue générale des ostéonécroses de la hanche, et au-delà. Rev Med Interne. 2019;1-9.

- [85].** Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1985;67(1):3-9.
- [86].** Julie AMAT. L'ostéonécrose aseptique de tête fémorale. Centre Jean Perrin. Réunion inter-régional de Médecine Nucléaire. 2016:1-12.
- [87].** Mont MA, Marulanda GA, Jones LC, Saleh KJ, Gordon N, Hungerford DS, et al. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 Suppl 3:16-26.
- [88].** Acurio MT, Friedman RJ. Hip arthroplasty in patients with sickle-cell haemoglobinopathy. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74(3):367-71.
- [89].** Mitchell MD, Kundel HL, Steinberg ME, Kressel HY, Alavi A, Axel L. Avascular necrosis of the hip: comparison of MR, CT, and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;147(1):67-71.
- [90].** Chung SM, Ralston EL. Necrosis of the humeral head associated with sickle cell anemia and its genetic variants. *Clin Orthop Relat Res.* oct 1971;80:105-17.
- [91].** Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA. Osteonecrosis of the humeral head in sickle cell disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;(289):136-43.
- [92].** Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2000;342(2):83-9.
- [93].** David HG, Bridgman SA, Davies SC, Hine AL, Emery RJ. The shoulder in sickle-cell disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1993;75(4):538-45.
- [94].** Serjeant GR, Ashcroft MT. Delayed skeletal maturation in sickle cell anemia in Jamaica. *Johns Hopkins Med J.* 1973;132(2):95-102.
- [95].** Begué P, Assimadi K. Diagnostic de la drépanocytose et de ses complications. In: Begué P, editor. *La maladie drépanocytaire.* Sandoz Edition. Paris, 1984 : 78-96.

- [96]. MOALLA M, BAKLOUTI S, RAIS H, HAMZA R, HAMZA MH, HACHICHA A, et al. Manifestations ostéoarticulaires de la drépanocytose: mise au point à propos d'une série de 29 cas. J radiol (Paris). 1987;68(10):609-14.
- [97]. Schwartz A, Homer M, McCauley R. « Step-off » vertebral body: Gaucher's disease versus sickle cell hemoglobinopathy. American Journal of Roentgenology. 1979;132(1):81-5.
- [98]. Hansen GC, Gold RH. Infection ostéoarticulaire multifocale à Salmonella non typhi chez une enfant drépanocytaire. AJR Am J Roentgenol. 1977;129(2):343-4.
- [99]. Espinosa GA. Hand-Foot Roentgen Findings in Sickle Cell Anemia. J Natl Med Assoc. 1979;71(2):171-3.
- [100]. Shaub MS, Rosen R, Boswell W, Gordonson J. Tibiotalar slant : a new observation in sickle cell anemia. Radiology. 1975;117(3 Pt 1):551-2.
- [101]. A. Prieur, P. Quartier, B. Bader-Meunier, C. Glorion. Maladies systémiques et articulaires en rhumato pédiatrique - 2e ed. Lavoisier; 2009. 605 p.
- [102]. Grammatico-Guillon L, Maakaroun Vermesse Z, Baron S, Gettner S, Rusch E, Bernard L. Paediatric bone and joint infections are more common in boys and toddlers: a national epidemiology study. Acta Paediatr. 2013;102(3):120-125.
- [103]. OMANGA U., NTAREME F., SHAKO D. Ostéomyélite aiguë de l'enfant drépanocytaire Analyse de 82 cas. Ann. Pédiatr., 27, 57 - 62, 1980.
- [104]. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. Sickle Cell Anemia. RadioGraphics. 2001;21(4):971-94.
- [105]. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic Manifestations of Sickle Cell Disease. J Am Acad Orthop Surg. 2018;26(3):94-101.
- [106]. Frush DP, Heyneman LE, Ware RE, Bissett GS. MR features of soft-tissue abnormalities due to acute marrow infarction in five children with sickle cell disease. American Journal of Roentgenology. 1999;173(4):989-93.

- [107]. Umans H, Haramati N, Flusser G. The diagnostic role of gadolinium enhanced MRI in distinguishing between acute medullary bone infarct and osteomyelitis. *Magnetic Resonance Imaging*. 2000;18(3):255-62.
- [108]. Ebong WW. Pathological Fracture Complicating Long Bone Osteomyelitis in Patients with Sickle Cell Disease. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 1986;6(2):177–181.
- [109]. Vaishya R, Agarwal AK, Edomwonyi EO, Vijay V. Musculoskeletal Manifestations of Sickle Cell Disease: A Review. *Cureus*. 2015; 1-13.
- [110]. Saukaran-Kutty M, Sadat-Ali M, Kutty MK. Septic arthritis in sickle cell disease. *International Orthopaedics*. 1988;12(3):255-7.
- [111]. Akakpo-Numado GK, Gnassingbe K, Songne B, Amadou A, Tekou H. L'arthrite septique de hanche chez l'enfant drépanocytaire. *Rev Chir Orthop Réparat*. 2008;94(1):58-63.
- [112]. Egund N, Wingstrand H, Forsberg L, Pettersson H, Sundén Gö. Computed tomography and ultrasonography for diagnosis of hip joint effusion in children. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1986;57(3):211-5.
- [113]. Tuson C, Hoffman E, Mann M. Isotope bone scanning for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1994;76-B(2):306-10.
- [114]. Goergens E, McEvoy A, Watson M, Barrett I. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(1-2):59-62.
- [115]. Umer M, Hashmi P, Ahmad T, Ahmed M, Umar M. Septic arthritis of the hip in children--Aga Khan University Hospital experience in Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2003;53(10):472-8.
- [116]. Godeau B, Bachir D, Galacteros F, Anglade MCh, Portos JL, Schaeffer A. Arthrite aiguë aseptique au cours des syndromes drépanocytaires majeurs : 6 observations. *La Revue de Médecine Interne*. 1992;13(6):S39.
- [117]. Schumacher HR, Andrews R, McLaughlin G. Arthropathy in sickle-cell disease. *Ann Intern Med*. 1973;78(2):203-11.

- [118]. Reynolds MD. Gout and hyperuricemia associated with sickle-cell anemia. *Semin Arthritis Rheum.* 1983;12(4):404-13.
- [119]. de Ceulaer K, Forbes M, Roper D, Serjeant GR. Non-gouty arthritis in sickle cell disease: report of 37 consecutive cases. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(4):599-603.
- [120]. Girot R, Bégue P., Galactéros F. La drépanocytose. John Libbey Eurotext. Paris. 2003;51-67.
- [121]. Bohrer SP. Fracture complicating bone infarcts and-or osteomyelitis in sickle-cell disease. *Clin Radiol.* 1971;22(1):83-8.
- [122]. Josserand C, Dujou G, Sawadogo R, Pirame Y, Sagnet H, Thomas J, et al. Hemoglobin S-C disease. 18 cases in Upper-Volta. *Med Trop (Mars).* 1970;30(1):94-101.
- [123]. Barton CJ, Cockshott WP. Bone changes in hemoglobin SC disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1962;88:523-32.
- [124]. Steinberg MH, Coleman MB, Adams JG, Rosenstock W. Interaction between HBS-beta-o-thalassemia and alpha-thalassemia. *Am J Med Sci.* 1984;288(5):195-9.
- [125]. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. *J Pédiatrie Puériculture.* 2006;19(2):71-84
- [126]. de Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, Rees DC, Gulbis B, European Network for Rare and Congenital Anaemias. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol.* 2011;86(1):72-5.
- [127]. Aya G, Benhamou D, Bolandard F, Bonnin M, Boselli E, Broisin F, et al. Bilan annuel des complications dégénératives de la drépanocytose. 2010. p. 19.
- [128]. Ballas SK. Sickle cell anaemia: progress in pathogenesis and treatment. *Drugs.* 2002;62(8):1143-72.

- [129]. Moore RD, Charache S, Terrin ML, Barton FB, Ballas SK. Cost-effectiveness of hydroxyurea in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Am J Hematol.* 2000;64(1):26-31.
- [130]. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1317-22.
- [131]. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA.* 2003;289(13):1645-51.
- [132]. Anon. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell disease in the UK. Londres : Sickle Cell Society. 2008;(72):15-87.
- [133]. Khellaf M. Crise vaso-occlusive chez le drépanocytaire. Chapitre 5. 2015;(6):2-8.
- [134]. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015;36(531):53-584.
- [135]. Chung SM, Ralston EL. Necrosis of the femoral head associated with sickle-cell anemia and its genetic variants. A review of the literature and study of thirteen cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1969;51(1):33-58.
- [136]. Homawoo K, Bissang K, Songne B, Ayite A. DREPANOCYTOSE ET OSTEO-NECROSE DE LA TETE FEMORALE. *Médecine d'Afrique Noire.* 1991;6:511-17.
- [137]. Musso ES, Mitchell SN, Schink-Ascani M, Bassett CA. Results of conservative management of osteonecrosis of the femoral head. A retrospective review. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(207):209-15.
- [138]. Mazieres B. An update on osteonecrosis of the femoral head. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996;63(10):648-58.

- [139]. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(3):459-74.
- [140]. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;(324):169-78.
- [141]. Neumayr LD, Aguilar C, Earles AN, Jergesen HE, Haberkern CM, Kammen BF, et al. Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease. Results of a multicenter study at a mean of three years after treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(12):2573-82.
- [142]. Fang T, Zhang EW, Sailes FC, McGuire RA, Lineaweaver WC, Zhang F. Vascularized fibular grafts in patients with avascular necrosis of femoral head: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133(1):1-10.
- [143]. Hernigou P, Manicom O, Poignard A, Nogier A, Filippini P, De Abreu L. Core decompression with marrow stem cells. *Operative Techniques in Orthopaedics.* 2004;14(2):68-74.
- [144]. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(405):14-23.
- [145]. Novais EN, Sankar WN, Wells L, Carry PM, Kim Y-J. Preliminary Results of Multiple Epiphyseal Drilling and Autologous Bone Marrow Implantation for Osteonecrosis of the Femoral Head Secondary to Sickle Cell Disease in Children. *J Pediatr Orthop.* 2015;35(8):810-5.
- [146]. Hernigou P. Ostéonécroses non traumatiques des épiphyses de l'adulte. *EMC - Appareil locomoteur* 2006;(14):1-15.
- [147]. Akakpo-Numado GK, Gnassingbe K, Sakiye KA, Boume MA, Amadou A, Tekou H. Les ostéonécroses aseptiques de la tête fémorale chez l'enfant drépanocytaire. *Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé.* 2008;18(4):231-3.

- [148].** Sugioka Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy of the femoral head in the treatment of osteonecrosis affecting the hip : a new osteotomy operation. Clin Orthop Relat Res. 1978;(130):191-201.
- [149].** Gouyon R, Glorion C. Ostéotomies pelviennes chez l'enfant. EMC - Techniques chirurgicales - Orthopédie-Traumatologie 2012;7(2):1-15.
- [150].** Ziegler D, Ulrich Exner G. Avascular necrosis of the femoral head in sickle-cell disease: restoration of sphericity and congruency following triple pelvic osteotomy. A case report: Journal of Pediatric Orthopaedics B. 2006;15(1):11-5.
- [151].** Hernigou P, Bernaudin F, Reinert P, Kuentz M, Vernant JP. Bone-marrow transplantation in sickle-cell disease. Effect on osteonecrosis: a case report with a four-year follow-up. J Bone Joint Surg Am. 1997;79(11):1726-30.
- [152].** Nelson CL, Walz BH, Gruenwald JM. Resurfacing of only the femoral head for osteonecrosis. Long-term follow-up study. J Arthroplasty. 1997;12(7):736-40.
- [153].** Sanjay BK, Moreau PG. Bipolar hip replacement in sickle cell disease. Int Orthop. 1996;20(4):222-6.
- [154].** Bishop AR, Roberson JR, Eckman JR, Fleming LL. Total hip arthroplasty in patients who have sickle-cell hemoglobinopathy. J Bone Joint Surg Am. 1988;70(6):853-5.
- [155].** Akakpo-Numado GK, Gnassingbe K, Boume MA, Songne B, Tekou H. Bactériologie des ostéomyélites de l'enfant drépanocytaire au CHU de Tokoin (Togo) : tentative d'évaluation et thérapeutiques. Cah Détudes Rech Francoph Santé. 2008;18(2):67-70.
- [156].** Benvenuti MA, An TJ, Mignemi ME, Martus JE, Thomsen IP, Schoenecker JG. Effects of Antibiotic Timing on Culture Results and Clinical Outcomes in Pediatric Musculoskeletal Infection. J Pediatr Orthop. 2019;39(3):158–162.
- [157].** Thévenin-Lemoine C. Infections ostéoarticulaires de l'enfant. EMC - Appareil locomoteur 2018;13(4):1-11.

- [158]. Gbadoé AD, Dogba A, Dagnra AY, Atakouma Y, Tékou H, Assimadi JK. Ostéomyélites aiguës de l'enfant drépanocytaire en zone tropicale : intérêt de l'utilisation des fluoroquinolones par voie orale. Arch Pédiatrie. 2001;8(12):1305-10.
- [159]. Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K, Bache CE. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. J Pediatr Orthop. 2009;29(5):518-25.
- [160]. Thuret I, Pondarré C. Thalassémies chez l'enfant. EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses 2013;8(4):1-8.
- [161]. Benz EJ. Newborn screening for α -thalassemia keeping up with globalization. N Engl J Med. 2011;364(8):770-1.
- [162]. Muncie HL, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. Am Fam Physician. 2009;80(4):339-44.
- [163]. Origa R, Moi P. Alpha-Thalassemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Ardinger HH, Pagon RA, et al., éditeurs. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington;2016:1-25.
- [164]. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.
- [165]. Aguilar Martinez P, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Gulbis B, Mañú Pereira MDM, Petrova-Benedict R, et al. Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:97.
- [166]. M. Agouzal ,A. Quyou,K. Bencheikroune,M. Khattab. Aspects épidémiologiques et économiques des traitements chélateurs au centre thérapeutique de la thalassémie au Maroc. Rev Med Brux. 2010;79-87.
- [167]. Montalembert M de, Ribeil J-A. Syndromes thalassémiques. Syndromes thalassémiques. EMC - Hématologie 2016;12(1):1-13 [Article 13-006-D-12].
- [168]. Haute Autorité de Santé. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Paris :HAS; 2008.

- [169]. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang*. 1990;58(1):50-5.
- [170]. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, et al. Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr*. 1996;155(5):368-72.
- [171]. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010;115(10):1886-92.
- [172]. Johanson NA. Musculoskeletal problems in hemoglobinopathy. *Orthop Clin North Am*. 1990;21(1):191-8.
- [173]. De Sanctis V, Soliman AT, Elsefdy H, Soliman N, Bedair E, Fiscina B, et al. Bone disease in β thalassemia patients: past, present and future perspectives. *Metab Clin Exp*. 2018;80:66-79.
- [174]. Spyridon G, Adamopoulos, Glykeria M, Petrocheilou. Skeletal radiological findings in thalassemia major. *Journal of Research and Practice on the Musculoskeletal System*. 2019;9:1-10.
- [175]. Caffey J. Cooley's anemia : a review of the roentgenographic findings in the skeleton: Hickey lecture, 1957. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1957;78(3):381-91.
- [176]. Chan Y-L, Pang L-M, Chik K-W, Cheng JCY, Li C-K. Patterns of bone diseases in transfusion-dependent homozygous thalassaemia major : predominance of osteoporosis and desferrioxamine-induced bone dysplasia. *Pediatr Radiol*. 2002;32(7):492-7.
- [177]. Piga A. Impact of bone disease and pain in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):272-7.

- [178].** Bouguila J, Besbes G, Khoctali H. Skeletal facial deformity in patients with β thalassemia major: Report of one Tunisian case and a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(11):1955-8.
- [179].** Logothetis J, Economidou J, Constantoulakis M, Augoustaki O, Loewenson RB, Bilek M. Cephalofacial deformities in thalassemia major (Cooley's anemia). A correlative study among 138 cases. *Am J Dis Child.* 1971;121(4):300-6.
- [180].** Orzincolo C, Castaldi G, Scutellari PN, Franceschini F. The « lamellated » skull in beta-thalassaemia. *Skeletal Radiol.* 1989;18(5):373-6.
- [181].** Lichtman MA, Spivak JL, Boxer LA, Shattil SJ, Henderson ES, éditeurs. Commentary on and reprint of Cooley TB, Lee PA, A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes, in *Transactions of the American Pediatric Society* (1925). 2000; 113-7.
- [182].** Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA. The ribs in thalassemia. II. The pathogenesis of the changes. *Radiology.* 1981;140(3):673-9.
- [183].** 183. Bedair EMA, Helmy ANE, Yakout K, Soliman AT. Review of radiologic skeletal changes in thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;6 Suppl 1:123-6.
- [184].** Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, Wilson LF, Dick EA. The radiological appearances of thalassaemia. *Clin Radiol.* 2006;61(1):40-52.
- [185].** Orzincolo C, Castaldi G, Scutellari PN. Platyspondyly in treated beta-thalassemia. *Eur J Radiol.* 1994;18(2):129-33.
- [186].** Papanastasiou DA, Baikousis A, Sdougos G, Ziambaras T, Korovertis P. Correlative analysis of the sagittal profile of the spine in patients with beta-thalassemia and in healthy persons. *J Spinal Disord.* 2000;13(2):113-7.
- [187].** Papanastasiou DA, Ellina A, Baikousis A, Pastromas B, Iliopoulos P, Korovertis P. Natural History of Untreated Scoliosis in beta-Thalassemia. *Spine.* 2002;27(11):1186-90.

- [188].** Korovessis PG, Papanastasiou D, Tiniakou M, Beratis NG. Prevalence of scoliosis in beta-thalassemia. *J Spinal Disord.* 1996;9(2):170-3.
- [189].** Lawson J, Ablow R, Pearson H. Calvarial and phalangeal vascular impressions in thalassemia. *American Journal of Roentgenology.* 1984;143(3):641-5.
- [190].** Orzincolo C, Castaldi G, Scutellari PN, Bariani L, Pinca A. Aseptic necrosis of femoral head complicating thalassemia. *Skeletal Radiol.* 1986;15(7):541-4.
- [191].** Agarwal MB, Gupte SS, Viswanathan C, Vasandani D, Ramanathan J, Desai N, et al. Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion dependent thalassaemia: Indian trial. *Br J Haematol.* 1992;82(2):460-6.
- [192].** S. K. Behera, R. K. Jena, S. Sethy, R. K. Nayak, Ashutosh Panigrahi. Transfusion Dependent Beta-Thalassemia Developing Avascular Necrosis of Femoral Head : A Rare Case. 2017; 33(3):421–422.
- [193].** Chan YL, Li CK, Pang LM, Chik KW. Desferrioxamine-induced long bone changes in thalassaemic patients - radiographic features, prevalence and relations with growth. *Clin Radiol.* 2000;55(8):610-4.
- [194].** De Virgiliis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, et al. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr.* 1988;113(4):661-9.
- [195].** Brill PW, Winchester P, Giardina PJ, Cunningham-Rundles S. Deferoxamine-induced bone dysplasia in patients with thalassemia major. *American Journal of Roentgenology.* 1991;156(3):561-5.
- [196].** Orzincolo C, Scutellari PN, Castaldi G. Growth plate injury of the long bones in treated beta-thalassemia. *Skeletal Radiol.* 1992;21(1):39-44.
- [197].** Williams BA, Morris LL, Toogood IR, Penfold JL, Foster BK. Limb deformity and metaphyseal abnormalities in thalassaemia major. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1992;14(3):197-201.

- [198].** Miller TT, Caldwell G, Kaye JJ, Arkin S, Burke S, Brill PW. MR imaging of deferoxamine-induced bone dysplasia in an 8-year-old female with thalassemia major. *Pediatr Radiol.* 1993;23(7):523-4.
- [199].** Olivieri NF, Koren G, Harris J, Khattak S, Freedman MH, Templeton DM, et al. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1992;14(1):48-56.
- [200].** Sharma R, Anand R, Chandra J, Seth A, Pemde H, Singh V. Distal ulnar changes in children with thalassemia and deferiprone related arthropathy: Deferiprone Related Arthropathy. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(12):1957-62.
- [201].** Kellenberger CJ, Schmugge M, Saurenmann T, Di Gennaro L, Eber SW, Willi UV, et al. Radiographic and MRI features of deferiprone-related arthropathy of the knees in patients with beta-thalassemia. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(4):989-94.
- [202].** Currarino G, Erlandson ME. Premature Fusion of Epiphyses in Cooley's Anemia. *Radiology.* 1964;83(4):656-64.
- [203].** Colavita N, Orazi C, Danza SM, Falappa PG, Fabbri R. Premature epiphyseal fusion and extramedullary hematopoiesis in thalassemia. *Skeletal Radiol.* 1987;16(7):533-8.
- [204].** Lawson JP, Ablow RC, Pearson HA. Premature fusion of the proximal humeral epiphyses in thalassemia. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;140(2):239-44.
- [205].** Exarchou E, Politou C, Vretou E, Pasparakis D, Madessis G, Caramerou A. Fractures and epiphyseal deformities in beta-thalassemia. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;(189):229-33.
- [206].** Pizzarelli G, Di Bella D, Di Gregorio F, Romeo MA, Schilirò G. Influence of transfusion regime on precocious fusion of the proximal humeral epiphysis in thalassemia major. *Pediatr Med Chir.* 1986;8(6):861-4.
- [207].** Basanagoudar P, Gill S, Dhillon M, Marwaha R. Premature epiphyseal fusions in Beta Thalassaemia. *Acta orthopaedica Belgica.* 2010;76:114-9.

- [208]. Carmina E, Di Fede G, Napoli N, Renda G, Vitale G, Lo Pinto C, et al. Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassemia major. *Calcif Tissue Int.* 2004;74(1):68-71.
- [209]. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Yassin M, Canatan D, Kilinc Y, et al. Osteoporosis in thalassemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;11(2):167-80.
- [210]. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haematol.* 1998;103(4):911-5.
- [211]. Marcelli C. Ostéoporose de l'enfant et de l'adolescent. *rhumatologie/pédiatrie.* 2007; 36: 1078–83.
- [212]. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major. *Bone.* 2011;48(3):425-32.
- [213]. Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Buemi M, Wasniewska M, Frisina N. Effects of Hormonal Replacement Therapy on Bone Metabolism in Young Adults with Beta-thalassemia Major. *Osteoporos Int.* 2001;12(7):570-5.
- [214]. Mellouli F, Thraya S, Ouederni M, Ben Khaled M, Dhouib N, Hassouna R, et al. L'ostéoporose chez les sujets bêta-thalassémiques tunisiens : étude de 70 cas pédiatriques. *Annales d'Endocrinologie.* 2014;75(5):301.
- [215]. Perisano C, Marzetti E, Spinelli MS, Callà CAM, Graci C, Maccauro G. Physiopathology of Bone Modifications in β -Thalassemia. *Anemia.* 2012;2012:1-5.
- [216]. Dines DM, Canale VC, Arnold WD. Fractures in thalassemia. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(5):662-6.
- [217]. Fung EB, Harmatz PR, Milet M, Coates TD, Thompson AA, Ranalli M, et al. Fracture prevalence and relationship to endocrinopathy in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia. *Bone.* 2008;43(1):162-8.

- [218]. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Vichinsky E, Olivieri N, Kwiatkowski J, et al. Prevalence of fractures among the Thalassemia syndromes in North America. *Bone*. 2006;38(4):571-5.
- [219]. Finsterbush A, Farber I, Mogle P, Goldfarb A. Fracture patterns in thalassemia. *Clin Orthop Relat Res*. 1985;(192):132-6.
- [220]. Basanagoudar PL, Gill SS, Dhillon MS, Marwaha RK. Fractures in transfusion dependent beta thalassemia--an Indian study. *Singapore Med J*. 2001;42(5):196-9.
- [221]. Maazoun F, Dautremer JG, Boutekadjirt A, Pissard S, Habibi A, Bachir D, et al. Hématopoïèse extra-médullaire symptomatique au cours des β -thalassémies : étude rétrospective monocentrique. *La revue de médecine interne*. 2016;5-12.
- [222]. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J*. 2010;19(6):871-8.
- [223]. Ileri T, Azik F, Ertem M, Uysal Z, Gozdasoglu S. Extramedullary hematopoiesis with spinal cord compression in a child with thalassemia intermedia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(9):681-3.
- [224]. Karimi M, Darzi H, Yavarian M. Hematologic and clinical responses of thalassemia intermedia patients to hydroxyurea during 6 years of therapy in Iran. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(7):380-5.
- [225]. Rachmilewitz EA, Aker M, Perry D, Dover G. Sustained increase in haemoglobin and RBC following long-term administration of recombinant human erythropoietin to patients with homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol*. 1995;90(2):341-5.
- [226]. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone Marrow Transplantation in Patients with Thalassemia. *N Engl J Med*. 1990;322(7):417-21.
- [227]. Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:456-62.

- [228]. Galambrun C, Pondarré C, Bertrand Y, Loundou A, Bordigoni P, Frange P, et al. French multicenter 22-year experience in stem cell transplantation for beta-thalassemia major: lessons and future directions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):62-8.
- [229]. Girot R. Thalassémies chez l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses* 1999;1-6 [Article 4-080-A-30].
- [230]. Bianchi ML. How to manage osteoporosis in children. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005;19(6):991-1005.
- [231]. Ogden JA. *Skeletal Injury in the Child*, 3rd ed, Springer-Verlag, New York 2000. 1198 p.
- [232]. Scott WN, Dines DM, Insall JN. Supracondylar osteotomy in thalassemia. *Clin Orthop Relat Res*. 1978;(135):42-4.

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 208

سنة : 2020

الأعراض العظمية والمفصالية لأمراض الدم الحميدة عند الطفل (فقر الدم المنجلي والثلاسيميا).

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة: ليلى محب

المزودة في 19 شتنبر 1994 بتفقت

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فقر الدم المنجلي، الثلاسيميا، الجهاز العضلي الهيكلي، الطفل.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيد محمد أنوار داندان

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل عند الأطفال

عضو

السيدة أمل الحساني

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيد عبد الواحد العمراني

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل عند الأطفال

عضو

السيد محمد الرامي

أستاذ في جراحة الأطفال