



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 039

Les thalassémies en région de Marrakech, Haouz et Sud du Maroc

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/03/2018

PAR

Mlle. Rachida LAGHMAMI

Née le 10 Novembre 1991 à NKOB

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hémoglobinopathie - Thalassémie - Hémolyse - Anémie - Hémochromatose -
Prise en charge - dépistage

JURY

M. M. CHAKOUR Professeur d'Hématologie	PRÉSIDENT
M. M. AIT AMEUR Professeur agrégé d'Hématologie biologie	RAPPORTEUR
Mme. S. CHELLAK Professeur de Biochimie - chimie	} JUGES
M. M. ZYANI Professeur de Medecine interne	
M. M. I. TAZI Professeur agrégé d'Hématologie clinique	



رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي
تَبَّتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ



الأحقاف: 15





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.

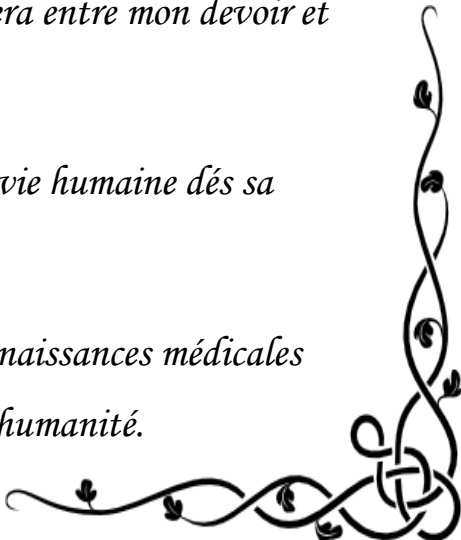
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.





Liste des professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique

ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie

BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



DÉDICACES



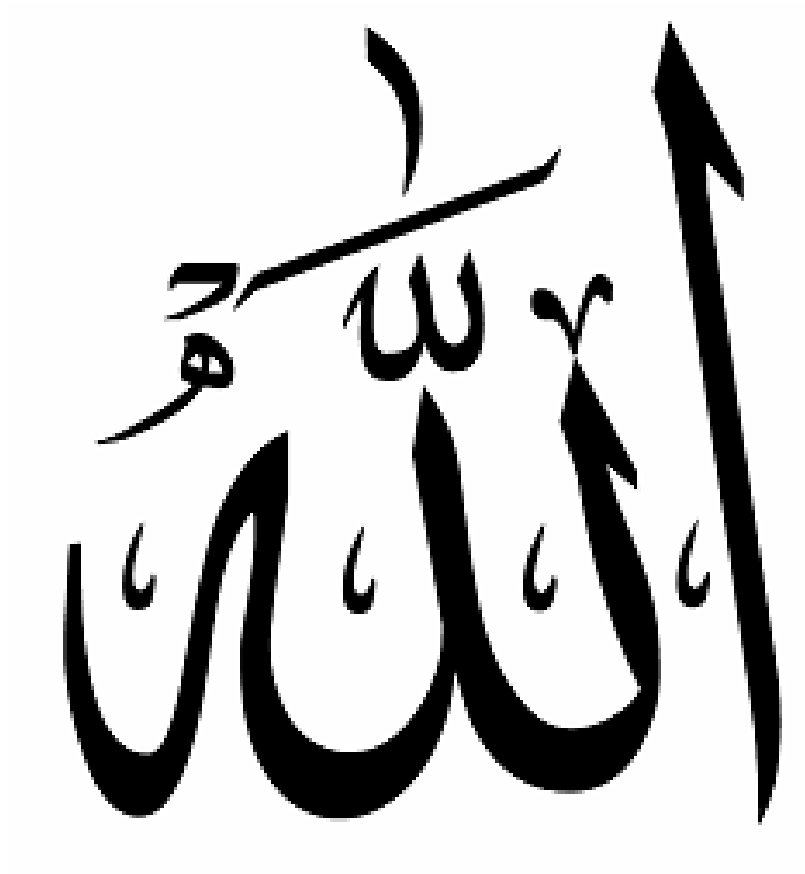
« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ... 



*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*



À LA MEMOIRE DE MON PERE

Mr BRAHIM LAGHMAMI

Aucun mot, aucune expression, aucun remerciement ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tout ce que vous m'avez offert, pour tout ce que vous avez enduré pour que je puisse être là où je suis maintenant.

Grâce à vos prières j'ai pu surmonter tous les obstacles.

Veillez, cher père, du haut du ciel, accepter cet humble travail qui n'égale en rien vos sacrifices mais qui témoignera de mon grand amour et reconnaissance.

J'espère pouvoir vous honorer de plus en plus et être à l'image de vos souhaits.

Que Dieu nous unisse dans son paradis

À MA CHERE MERE

Mme FATIMA LAGHMAMI

Que serait ma vie sans toi maman ?

Nourrie par tes qualités et enseignements, je ne peux être qu'heureuse.

Tu m'as toujours comblé d'amour, de tendresse et d'affection.

Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs.

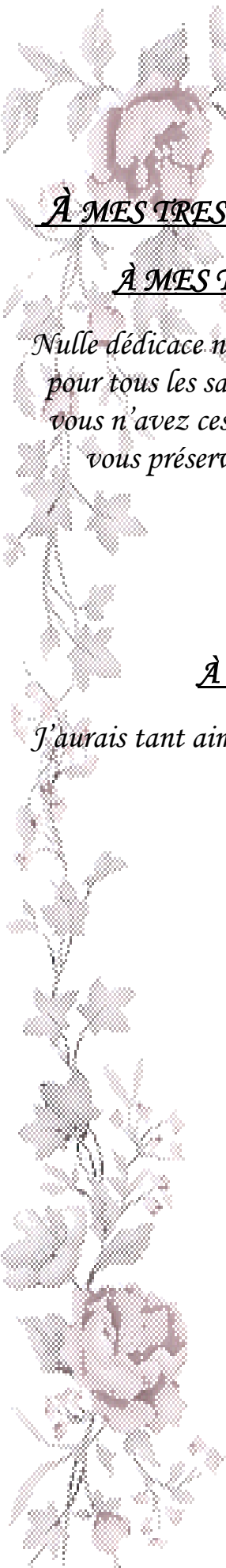
Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices... j'en suis reconnaissante.

Les mots me manquent pour décrire la formidable mère que tu es.

Puisse Dieu tout puissant, t'accorder longévité et bonne santé.

Pour que tu puisses me voir accomplir tous tes rêves.

" ربي ارحمهما كما ربياني صغيرا "



À MES TRÈS CHERS FRÈRES, YOUSSEF, MIMOUNE, NABIL ET SAÏD

À MES TRÈS CHERES SŒURS, ZAHRA, MALIKA ET KHIRA

Nulle dédicace ne saurait exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude, pour tous les sacrifices que vous avez consentis à mon égard et pour le soutien que vous n'avez cessé de m'apporter tout au long de mes années d'études. Puisse dieu, vous préserver de tout mal et vous accorder longue vie. Puisse l'amour, la fraternité et la solidarité nous lier à jamais...

À LA MÉMOIRE DE MA GRAND-MÈRE AICHA

J'aurais tant aimé que tu sois présente. Que Dieu le tout-puissant t'accueille dans son vaste paradis

À MA GRANDE FAMILLE

En témoignage de mon respect et mon amour



À TOUS MES COLLEQUES

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A ceux et celles qui ont un jour contribué à notre éducation, à ceux que j'aurais involontairement omis de citer, ce n'est qu'un oubli. Merci d'accepter mes excuses et ce modeste travail que je vous dédie avec toute mon affection.



REMERCIEMENT



A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHAKOUR
PROFESSEUR D'HÉMATOLOGIE A LA FACULTÉ DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH
MÉDECIN CHEF DE POLE DES LABORATOIRES ET DE
PHARMACIE
H.M.A MARRAKECH

Nous sommes Très Honoré De Vous avoir comme président du jury de notre thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. AIT AMEUR
PROFESSEUR AGRÉGÉ D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE A LA
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH
CHEF DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE
H.M.A MARRAKECH

Pour tous les efforts inlassables, et toute la patience que vous avez déployée pour que ce travail soit élaboré.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, qui m'ont profondément émue, resteront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession.

Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude.

Je vous prie de bien vouloir trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mes sentiments les meilleurs.

MONMAITRE ET JUGE DE THESE

PROFESSEUR S. CHELLAK

CHEF DE POLE DE BIOCHIMIE A L'HOPITAL MILITAIRE
AVICENNE

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger
notre travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration devant
votre grande compétence professionnelle et votre généreuse sympathie.*

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

MONMAITRE ET JUGE DE THESE

PROFESSEUR M. ZYANI

PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE A L'HOPITAL
MILITAIRE AVICENNE

*C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre
honorabile jury.*

*Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un
exemple dans l'exercice de la profession Qu'il soit permis de présenter à travers ce
travail, le témoignage de mon grand respect et de ma profonde considération.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M I. TAZI
PROFESSEUR AGRÉGÉ D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE A LA
FACULTÉ DE MÉDECINE ET PHARMACIE MARRAKECH
SERVICE D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE C.H.U MED VI
MARRAKECH

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous remercions de votre Enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.



ABBREVIATIONS



ATB : Antibiothérapie

Anti PNO : vaccination anti-pneumococcique

Anti HIB : vaccination contre l'Haemophilus influenzae de type b

AVC : accident vasculaire cérébral

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CFH : Concentration hépatique en fer

CG : Culot Globulaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CMV : Cytomégalovirus

CNT : Cellules Nucléées Totales

CSP : Cellules Souches Périphériques

DDB : Dilatation Des Bronches

DFO : Déféroxamine

DFP : Défériprone

DFX : Déférasirox

DS : Déviation standard

EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation

ECG : Electrocardiogramme

EPO : Erythropoïétine

FC : Fréquence Cardiaque

FDR : Facteur de Risque

FES : Fraction d'éjection systolique

FEVG : la fraction d'éjection ventriculaire gauche

FR : Fréquence Respiratoire

FSH : hormone folliculo-stimulante

FT4 : thyroxine libre

GB : Globules blancs

GH : L'hormone de croissance

GOT : Glutamate Oxyloacétate Transaminase

GPT : Glutamate Pyruvate Transaminase

GR : Globules rouges

Hb : Hémoglobine

HEM : Hématopoïèse Extramédullaire

HF : composant haute fréquence

HMG : Hépatomégalie

HMIM V : L'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V

HRV : variabilité de la fréquence cardiaque

HU : hydroxyurée

IRM : Imagerie par résonance magnétique nucléaire

JAK2 : Janus Kinase 2

LF : composant basse fréquence

LH : hormone lutéinisante

MGVH : Maladie du Greffon Versus Hôte

MNI : mononucléose infectieuse

NTD : Non transfusion dépendant

OGE : organes génitaux externes

OMS : L'Organisation mondiale de la santé

PAL : Phosphatases Alcalines

PBH : Ponction biopsie hépatique

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PLQ : Plaquettes

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PTH : parathormone

PXE : Pseudoxanthoma Elasticum

HGPO : hyperglycémie provoquée per os

RAI : Recherche d'agglutinine irrégulière

RAMED : Régime d'assistance médicale

RSP : Retard staturo-pondéral

SAL : Sérum Anti-Lymphocytaire

SC : Sous Cutanée

SMG : Splénomégalie

SP : Sang Placentaire

TCD : Test de Coombs Direct

TCMH : Teneur corpusculaire moyen d'hémoglobine

TDM : Tomodensitométrie

TDT : Thalassémie dépendante des transfusions

TF : Transfusion sanguine

TGF : Facteur de Croissance Transformant

TSH : thyroïdostimuline

US \$: Dollar des Etats-Unis

VB : Vésicule biliaire

VGM : Volume globulaire moyen

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

β-thalassémie : Béta-thalassémie

β-TI : β- thalassémie intermédiaire

β-TM : β-thalassémie majeure



**Listes des figures
Et tableaux**



LISTE DES FIGURES

Figure	Titre
1	Automate Sysmex [®] Laboratoire d'Hématologie/Hopital Militaire Avicenne Marrakech
2	Automate Capillarys 2 Flex piercing SEBIA
3	Automate Hydrasys
4	Profil de migration des fractions de Hb sur le gel d'agarose à PH alcalin
5	Répartition des patients selon l'âge de diagnostic
6	Répartition des patients selon le sexe
7	Répartition des cas selon leurs origines
8	Couverture sociale des patients
9	Répartition des cas selon l'antécédent de consanguinité
10	Circonstances de découverte de la thalassémie dans notre étude
11	Répartition selon les données de l'examen clinique
12	Photos de quelques patients thalassémiques suivies dans nos services
13	Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine au diagnostic
14	Répartition selon les types d'anémies
15	Répartition en fonction de type de la thalassémie
16	Répartition des cas selon les données de l'échographie abdomino-pelvienne
17	Patient porteur d'une bêta-thalassémie suivi dans notre service en train d'être transfusé
18	Répartition des patients chélatés selon le médicament pris

- 19 Structure quaternaire de l'Hb A ($\alpha_2 \beta_2$)
- 20 Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte.
- 21 Structure et localisation chromosomiques des clusters alpha (chromosome 11) et bêta-globine (chromosome 16)
- 22 Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène de bêta et alpha globine et leurs emplacement
- 23 Les différents gènes de globine et les différentes hémoglobines synthétisées
- 24 Mutations responsables de bêta-thalassémie
- 25 Mécanisme physiopathologique des troubles observés au cours d'une thalassémie
- 26 Tableau clinique typique de β -thalassémie majeure non transfusé
- 27 Le syndrome d'hydropisie de l'Hb Bart
- 28 Carte du Maroc indiquant la localisation géographique des zones de l'étude
- 29 Répartition de la β -thalassémie dans le monde
- 30 Carte avec prévalence des hémoglobinopathies dans les 22 pays arabes
- 31 Répartition géographique du paludisme
- 32 L'âge moyen des patients thalassémiques dans différentes études
- 33 Répartition de la thalassémie selon le sexe ratio dans différentes séries d'études.
- 34 Fréquence de la consanguinité des parents dans différentes séries d'études
- 35 Photos d'un patient atteint de β -thalassémie homozygote suivi au service d'hématologie de CHU Mohammed VI Marrakech, pris en charge tardivement, montrant un faciès thalassémique.
- 36 Photo d'un patient " bien suivi au service d'Hématologie de CHU Mohammed VI " avec programme transfusionnel régulier depuis

l'âge de 6 mois montrant une discrète dysmorphie faciale (front bombant).

- 37 Photo-lame montrant l'aniso-poïkilocytose et hypochromie et microcytose
- 38 Photo lame montrant des hématies en cible
- 39 Transmission génétique parent-descendant
- 40 Electrophorèse de l'hémoglobine d'un patient de notre étude atteint d'une β -thalassémie hétérozygote
- 41 Electrophorèse de l'hémoglobine d'un patient de notre étude atteint d'une β -thalassémie majeur
- 42 Electrophorèse de l'hémoglobine d'un patient de notre étude atteint d'une β -thalassémie hétérozygote composite S/ β thalassémie
- 43 Profil chromatographique d'un patient β -thalassémique majeur
- 44 Anomalies osseuses chez un patient souffrant de β -thalassémie grave
- 45 Les différents traitements chélateurs pris selon plusieurs séries
- 46 Fréquence de la splénectomie dans plusieurs séries
- 47 Schéma montrant le protocole expérimental de la thérapie génique dans le cas de la bêta-thalassémie
- 48 Schéma physiopathologique de la surcharge martiale en cas de thalassémie
- 49 Schéma d'interprétation des résultats du dépistage
- 50 Fréquence des infections virales dans plusieurs séries
- 51 T2* d'un patient avec un minimum de dépôt de fer hépatique, contrairement à de graves dépôt de fer dans le cœur, qui semble plus sombre.
- 52 T2* d'un patient avec du fer normal du myocarde mais une surcharge de fer hépatique sévère (foie plus sombre)

- 53 Fréquence des calculs biliaires dans différentes séries
- 54 Peau d'orange dans le cou d'un patient atteint de Pseudoxanthoma elasticum
- 55 Foyers d'hématopoïèse latéraux rachidiens à l'image par résonance magnétique
- 56 Foyers d'hématopoïèse extramédullaire intracrânienne
- 57 Les images sagittales T1 (a), axiales T2 (b) et T2 (c) montrant un diploé élargie (flèche incurvée en b, c) et un tissu mou épidural le long de la convexité pariétale droite (flèches a, b)
- 58 Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies.
- 59 Les mutations les plus fréquentes en fonction des populations (β^{++} , β^{+} , β^0 : type d'allèle)
- 60 Les indications de l'allogreffe dans la β -thalassémie
- 61 Principaux protocoles de conditionnements utilisés dans la greffe
- 62 Raisons communes d'utilisation et efficacité perçue des modalités de la CAM
- 63 Le mécanisme de la variabilité réduite de la fréquence cardiaque (VRC)
- 64 Carnet de suivi de la béta thalassémie majeur au service d'hématologie du CHU Mohammed VI
- 65 Guide médical simplifié à l'intention des patients thalassémiques et de leur famille (résultatant de notre travail)

LISTE DES tableaux

- I Répartition des malades selon l'année de recrutement
- II La moyenne d'âge au moment du diagnostique selon le type de la thalassémie
- III Répartition des cas selon leur origine géographique
- IV Répartition des patients selon le délai de consultation
- V Résultats des paramètres hématologiques selon les différents types de la thalassémie
- VI Valeurs des différentes fractions de l'hémoglobine selon le type de la thalassémie
- VII Valeurs de ferritinémie chez les patients de notre série d'étude
- VIII Moyenne de Ferritinémie en fonction de type de la thalassémie
- IX Données de échographie abdomino-pelvienne dans notre série d'étude
- X Répartition des groupages sanguins dans notre série d'étude
- XI Caractéristiques de la transfusion dans la population d'étude
- XII Distribution des valeurs de la ferritinémie en pré-chélation
- XIII Distribution des valeurs de la ferritinémie actuelle en post chélation
- XIV Les effets secondaires du traitement chélateur
- XV Répartition des cas de splénectomie dans notre série d'étude
- XVI Caractéristiques des patients greffés
- XVII Variétés d'hémoglobines en fonction de l'âge
- XVIII Expression des alpha-thalassémies en fonction du nombre de gènes défectueux ou absents
- XIX Répartition des patients selon l'âge au moment de diagnostic
- XX Circonstances de découverte des thalassémies
- XXI Comparaison de la fréquence du syndrome anémique chez nos patients avec d'autres séries
- XXII Comparaison de la fréquence de l'hépatosplénomégalie chez nos

	patients avec d'autres séries
XXIII	Comparaison de la fréquence de la dysmorphie chez nos patients avec d'autres séries
XXIV	Comparaison de la fréquence de RSP chez nos patients avec d'autres séries
XXV	Comparaison selon les valeurs d'hémoglobine des patients
XXVI	Résumé des caractéristiques hématologiques et électrophorétiques des patients thalassémiques
XXVII	Caractéristiques des transfusions des patients thalassémiques des différentes séries
XXVIII	Principales caractéristiques comparatives des traitements chélateurs
XXIX	Comparaison des patients chélatés selon le médicament pris
XXX	Les effets secondaires de traitement chélateur dans différentes séries d'études
XXXI	Evolution des patients dans notre étude en comparaison avec d'autres séries
XXXII	La fréquence des accidents immunologiques dans différentes séries
XXXIII	Fréquence de la cardiopathie dans différentes séries
XXXIV	Répartition des complications endocriniennes dans certaines séries
XXXV	Suivi des valeurs de la ferritinémie dans différentes séries
XXXVI	La fréquence de l'utilisation de l'IRM T2* dans le suivi de la thalassémie
XXXVII	Différents paramètres à surveiller chez un patient atteint de la bêta-thalassémie majeure
XXXVIII	Valeurs normales des paramètres de la Numération globulaire et des paramètres érythrocytaires
XXXIX	Les recommandations de la greffe dans la β -thalassémie



PLAN



INTROUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	5
I. PATIENTS	6
1. Population Etudiée	6
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	6
II. METHODES	6
1. Lieu et période d'étude	6
2. Collecte des données	7
3. ANALYSE STATISTIQUE	7
4. Ethique	7
5. Hémogramme	8
6. Le frottis sanguin	9
7. Myélogramme	9
8. Electrophorèse d'hémoglobine	10
RESULTATS	15
I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	16
1. Fréquence	16
2. Age des patients au moment de diagnostic	16
3. Sexe des patients	17
4. Origine géographique des patients	17
5. Niveau socio-économique et couverture sociale	19
II. ANTECEDENTS DES PATIENTS	20
1. Consanguinité des patients	20
2. Antécédents personnels et familiaux des patients	20
III. DONNEES CLINIQUES	21
1. Délai de consultation:	21
2. Circonstances de découverte	21
3. Données de l'examen clinique	22
IV. BILAN PARACLINIQUE	25
1. Bilan diagnostique	25
2. Bilan de suivi et de retentissement	29
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	32
1. hospitalisation	32
2. Traitement conventionnel	33
3. Intensification du traitement	40
VI. EVOLUTION- COMPLICATION	41
1. Evolution	41
2. Complications	41
VII. DEPISTAGE AUTOUR DE CAS	43
DISCUSSION	44
I. Rappel	46
1. Rappel physiologique	46

2. Rappel physiopathologique	52
3. Formes cliniques	61
II. DISCUSSION DES RESULTATS DE NOTRE ETUDE	66
1. Sur le plan épidémiologique	66
2. Niveau socio–économique et couverture sociale	72
3. Sur le plan clinique	74
4. Sur le plan paraclinique	81
5. Sur le plan thérapeutique	94
6. Conseil génétique et diagnostic prénatal	122
7. Evolution– complications	124
8. Suivi des patients	149
RECOMMANDATIONS	164
CONCLUSION	167
RESUMES	169
ANNEXES	175
BIBLIOGRAPHIE	223



INTRODUCTION



Le nom « thalassémie » vient du grec : Thalassa (pour la mer Méditerranéenne, en référence à la distribution géographique historique de la maladie). (h) Aima pour sang. Cette maladie a été découverte et décrite pour la première fois par le Docteur **Thomas Benton Cooley** (médecin américain), chez des Italiens [1].

Les thalassémies sont un groupe d'hémoglobinopathies (héréditaires autosomales récessives) caractérisées par la diminution ou l'absence de production des chaînes de globine β ou α de l'hémoglobine, cette insuffisance de synthèse d'une chaîne avec excès de l'autre type est responsable des manifestations cliniques diverses, allant de l'hypochromie; la microcytose asymptomatiques à l'anémie **hémolytique, corpusculaire** profonde, qui peut être mortelle in utero ou dans la petite enfance si elle n'est pas traitée [2].

Les thalassémies peuvent être séparées en deux catégories majeures en fonction du type de chaînes de globine atteintes :

- Les α thalassémies
- Les β thalassémies

Dans les deux cas, ces maladies héréditaires peuvent exister à l'état hétérozygote (traits thalassémiques) ou homozygote (maladie).

Les allèles thalassémiques ont été rencontrés dans pratiquement tous les groupes ethniques et lieux géographiques. Ils sont les plus communs dans le bassin méditerranéen et les régions tropicales ou subtropicales d'Asie et d'Afrique (= la ceinture de thalassémie). La prévalence de la thalassémie dans ces régions est comprise entre 2,5% et 15%. Semblable à l'anémie drépanocytaire.

Au Maroc, la thalassémie présente un problème majeur de santé publique vue sa fréquence et ses difficultés de traitement. Non prise en charge, elle entraîne le décès des malades dans l'enfance.

La confirmation du diagnostic repose sur les examens biologiques de l'hémoglobine par des techniques permettant la séparation et la quantification fiable des différentes fractions de l'HbA, HbA2 et HbF. La technique mise en œuvre est; soit une chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) par échange de cations; soit une électrophorèse capillaire [3].

Depuis plus de trente ans, le duo transfusion-chélation constitue la base des traitements symptomatiques actuellement recommandés. Contraignants pour le patient, ils ne permettent pas toujours de contrôler la surcharge en fer induite par la pathologie et les transfusions à répétition. Cette surcharge en fer est délétère pour de nombreuses fonctions organiques. Ainsi elle est un facteur de comorbidité.

A l'heure actuelle, seule la greffe de cellules souches hématopoïétiques permet une guérison complète de la β -thalassémie, elle n'est malheureusement pas envisageable pour tous les patients. Face à ce constat d'impasse thérapeutique, de nombreuses recherches ont été entreprises depuis plus de 10 ans afin d'améliorer la prise en charge des patients, de diminuer les contraintes liées aux traitements chroniques actuel, et de tendre vers un accès à la guérison pour tous les patients atteints de β -thalassémie.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur les patients atteints de β thalassémie, puisque les α thalassémies sont très rares dans le bassin méditerranéen et au Maroc [4] (aucun cas d'alpha thalassémie n'a été trouvé dans notre étude), colligés au sein de :

- Service d'hématologie clinique à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech
- Service d'hématologie clinique au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI
- Centre de consultation d'hématologie au Centre Régional d'Oncologie d'Agadir.

Les objectifs visent à :

- ❖ Analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients porteurs d'une thalassémie en région de Marrakech Haouz et sud du Maroc.
- ❖ Evaluer les complications à court, moyen et long terme.
- ❖ Soulever les difficultés de la prise en charge.
- ❖ Etablir un protocole de prise en charge adapté à notre contexte.



**PATIENTS ET
METHODES**



I. PATIENTS :

1. Population Etudiée :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les patients atteints de β -thalassémie, suivis au sein de :

- ❖ Service d'Hématologie Hôpital Militaire Avicenne Marrakech
- ❖ Service d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI
- ❖ Centre de consultation d'hématologie au Centre Régional d'Oncologie d'AGADIR

2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

2.1 Critères d'inclusion :

Tous les patients de tous âges dont le diagnostic β e -thalassémie a été confirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine.

2.2 Critères d'exclusion :

Ils sont exclus dans cette étude, les patients suivis dans un centre d'une autre région du Maroc, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication ou pour greffe des cellules souches hématopoïétiques.

II. METHODES

1. Lieu et période d'étude :

Cette étude rétrospective était menée au sein du **service d'hématologie Hôpital Militaire Avicenne MARRAKECH, service d'Hématologie et d'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Mohamed VI de MARRAKECH et Centre de Consultation d'Hématologie au sein du centre Régional d'Oncologie d'AGADIR**, portait sur l'étude des dossiers sur une période de 15 ans allant de janvier 2003 au décembre 2017.

2. Collecte des données :

2.1 Source de collecte des données :

Le recueil des données a été établi à partir des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée comprenant :

- ❖ Des fiches de prescriptions médicales.
- ❖ Des fiches de bilans.
- ❖ Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.

Nous avons revu les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques, les traitements reçus, la réponse clinique et biologique, l'évolution et les complications.

Les données sur l'évolution ont été recueillies chez les vivants ou jusqu'au décès ou la perte de vue.

2.2 Fiche d'exploitation

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan de travail (**voir annexe 1**).

3. ANALYSE STATISTIQUE :

Tous les paramètres ont été recueillis dans un tableau Excel (Microsoft office Excel 2007), permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, et évolutives des patients porteurs de cette affection ainsi que les complications à court, à moyen et à long terme.

4. Ethique :

- ❖ Le recueil des données a été fait avec respect d'anonymat et après avoir obtenu l'accord verbal des patients.
- ❖ Le consentement des patients pour la prise des photos était obtenu.

5. Hémogramme :

L'hémogramme ou NFS (Numération Formule Sanguine) consiste en une étude quantitative et qualitative des cellules sanguines (leucocytes, hématies et plaquettes sanguines) et renseigne sur le taux des réticulocytes. C'est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie hémoglobinique. Il se fait à distance de toute transfusion [5].

Les paramètres hématologiques (**Annexe 2**) sont mesurés de façon électronique par un compteur de globules rouges donnant : la numération érythrocytaire, l'hématocrite, le taux d'hémoglobine, les indices érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH). Le compteur automatique utilisé au Laboratoire d'Hématologie est de type Sysmex[®] (**Figure 1**).



Figure 1 : Automate Sysmex[®] Laboratoire d'Hématologie/Hopital Militaire Avicenne Marrakech

6. Le frottis sanguin :

Malgré le perfectionnement des analyseurs automatisés d'hématologie destinés à la réalisation des hémogrammes, l'examen du frottis sanguin au microscope reste indispensable lorsque les données fournies par les appareils sont qualitativement ou quantitativement anormales, ou demandent une confirmation. Il apporte alors des informations que l'analyseur d'hématologie seul ne peut pas fournir, permettant dans nombre de cas la validation technique du résultat [6].

Le frottis est d'abord examiner à faible grossissement (X100 ou X 200) dans sa totalité pour vérifier la qualité de l'étalement, de la coloration et l'absence d'éléments volumineux anormaux. On évalue ensuite la densité et la distribution des différentes catégories cellulaires. La distribution des globules rouges pourra révéler des phénomènes d'agglutination éventuellement déjà suspecté macroscopiquement. On estime ensuite au grossissement X400, la richesse du frottis en leucocytes et en plaquettes en tenant compte de la répartition des cellules. En fin on détermine la zone de lecture où se réalise le reste de l'examen.

Une étude de la morphologie des éléments figurés du sang doit être réalisée à fort grossissement. La formule leucocytaire classique est établie en comptant au moins une centaine de leucocytes lors du balayage de la zone de lecture [7].

Au cours de la lecture du frottis/ le biologiste doit signaler la présence éventuelle de cellules hématopoïétiques jeunes appartenant à la lignée médullaire. De même, il doit informer le clinicien de tout parasite observé sur le frottis.

7. Myélogramme :

Le myélogramme permet d'apprécier l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en fournissant des informations sur la richesse cellulaire et sur l'importance respective des lignées granulocytaire, érythroïde, lymphocytaire et mégacaryocytaire [8].

8. Electrophorèse d'hémoglobine [9] [10] [11]:

Ils existent différents types d'électrophorèse utilisés dans le diagnostic de la β -thalassémie :

➤ **L'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin sur Capillarys® :**

C'est une technique de séparation électrocinétique rapide et d'excellente résolution. Son principe est celui d'une électrophorèse capillaire en solution libre permettant la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre dans un tampon alcalin, et selon le flux électro-osmotique.

Le système Capillarys automatisé comprend une série de capillaire en silice fondu en parallèle, permettant l'analyse de sept échantillons simultanés. Ces échantillons (hémolysat de globules rouges sédimentés, centrifugés et lavés sans être préalablement dilués dans une solution hémolysante) seront ensuite injectés dans les capillaires au niveau de l'anode par aspiration. Ensuite, en appliquant une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts, les hémoglobines vont être séparées, puis détectées directement au niveau d'une cellule par spectrophotométrie d'absorbance à **415 nm**.

Aucune coloration n'est nécessaire, ce qui constitue un gain de temps et de réactifs par rapport à une électrophorèse « traditionnelle ». Les profils électrophorétiques obtenus permettent d'effectuer une analyse qualitative et quantitative des différentes hémoglobines retrouvées. La bonne séparation des différentes fractions permet de confirmer l'identification de l'hémoglobine, en particulier, de différencier l'hémoglobine S de l'hémoglobine D, et l'hémoglobine E de l'hémoglobine C. La quantification de l'hémoglobine A2 est également possible en présence d'hémoglobine E. La détection directe sur capillaire à **415 nm** permet de déterminer les concentrations relatives (pourcentages) de chaque fraction.



**Figure 2:Automate Capillarys® de Sébia (Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier
Universitaire Mohammed VI MARRAKECH)**

➤ **L'électrophorèse de l'Hb à pH alcalin (pH=8,5) sur Hydrasys® de Sébia :**

L'HYDRAGEL 7 HEMOGLOBINE et l'HYDRAGEL 15 HEMOGLOBINE sont des gels d'agarose permettant la séparation des hémoglobines normales (A, A2, F) et la détection des principales hémoglobines anormales par électrophorèse dans le système semi-automatique HYDRASYS (**figure 3**). Ce dernier permet de réaliser toutes les séquences jusqu'à l'obtention du gel prêt pour l'identification des différentes hémoglobines [12]. Le profil de migration des fractions normales et pathologiques de l'Hb à ce Ph est illustré par **la figure 4**.



Figure 3 : Automate Hydrasys® (Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI MARRAKECH)

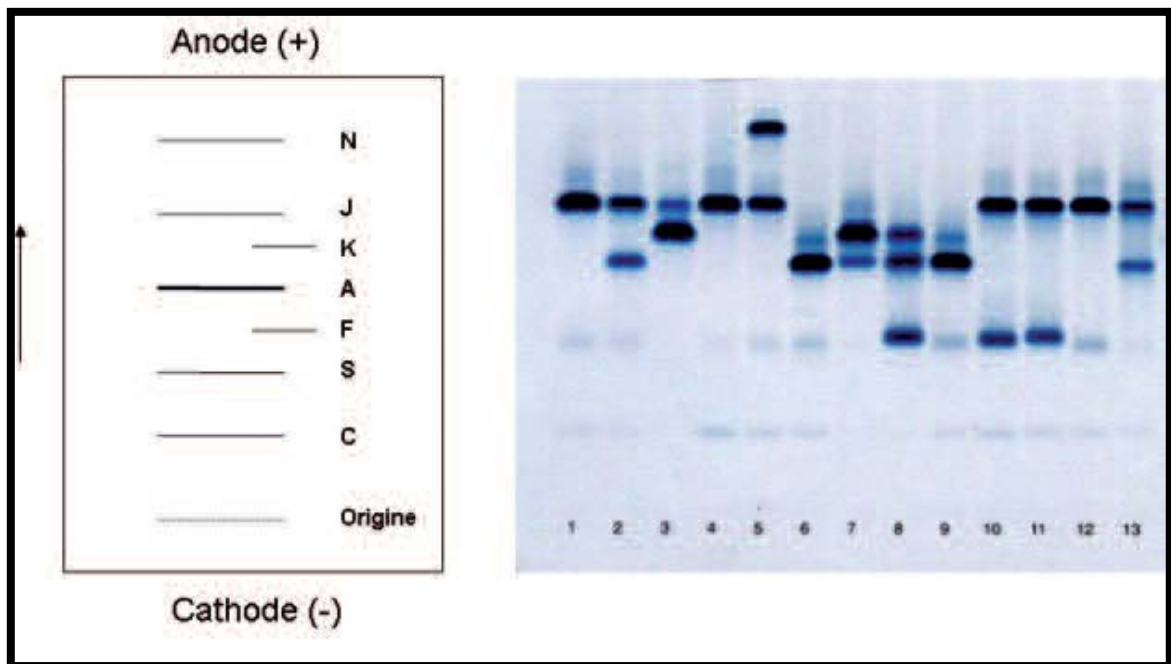


Figure 4: Profil de migration des fractions de l'Hb sur gel d'agarose à pH alcalin (Hydrasys®)
 [5]: 1- HbA normale ; 2- hétérozygote HbA/HbS ; 3- nouveau-né avec trace d'Hb Bart's ; 4- hémoglobinose H ; 5- hétérozygote HbA/HbN-Baltimore ; 6- homozygote HbS ; 7- nouveau-né hétérozygote composite HbS/bêta+thalassémie ; 8- enfant hétérozygote composite HbS/HbC ; 9- hétérozygote composite HbS/ bêta'thalassémie ; 10- hétérozygote HbA/HbC ; 11- hétérozygote HbA/HbE ; 12- hétérozygote HbA/bêtathalassémie ; 13-hétérozygote HbA/HbS-Antilles.

Les Hb sont séparées en tampon alcalin (pH 8,5) et colorées par une solution d'amidoschwarz.

L'analyse qualitative des Hb normales et anormales peut alors être réalisée. La lecture à 570 nm par densitométrie, donne une estimation relative de chaque zone individualisée.

Cette technique est facile à mettre en œuvre, présente l'inconvénient de ne pas permettre une quantification fiable des fractions mineures et d'être peu résolutive

➤ **L'électrophorèse de l'hémoglobine à pH acide (pH = 6,0) sur citrate-agar :**

Elle est réalisée dans les mêmes conditions opératoires que l'électrophorèse à Ph alcalin, à l'exception du tampon de migration dont le Ph est acide, à 6,2. Cette technique permet de séparer les variants de l'Hb ayant la même mobilité en électrophorèse Ph alcalin, notamment S et D, C et E qui migrent différemment dans ce système.



RESULTS



I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

1. Fréquence :

Au cours de la période d'étude entre Janvier 2003 et Décembre 2017, 81 malades ont été suivis au sein du service d'Hématologie pour thalassémie, dont **cinquante six** suivis au CHU Mohammed VI, dix-sept à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech et huit au Centre Régional d'Oncologie d'Agadir.

La répartition de ces cas est variable selon les années, un maximum de cas retrouvé en 2013 avec 12 nouveaux patients, soit 14,8 % (Tableau I).

Tableau I : Répartition des malades selon l'année de recrutement.

Année	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de cas	5	2	1	0	1	4	7	5	4	6	12	7	9	9	9

2. Age des patients au moment du diagnostic :

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 1 mois et 60 ans, avec une moyenne de 13 ans et l'écart type est de 9,6 ans.

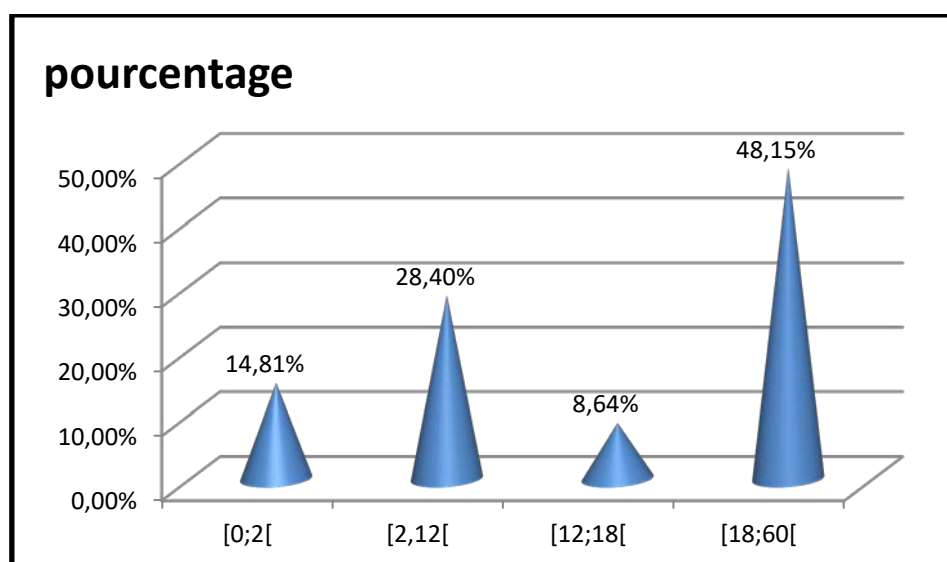


Figure 5: Répartition des patients selon l'âge du diagnostic de la thalassémie

Tableau II : La moyenne d'âge au moment du diagnostic selon le type de la thalassémie

Type de la β -thalassémie	β -thalassémie majeure	β -thalassémie intermédiaire	β -thalassémie mineure	Association thalassémie - drépanocytose
Age moyen du diagnostic / an	3	16	25	8

3. Sexe des patients :

Les patients de notre série sont répartis en 36 hommes (44,4 %), et 45 femmes (55,6%).

On note une prédominance féminine avec un sexe ratio M/F de 0.8 (Figure 6).

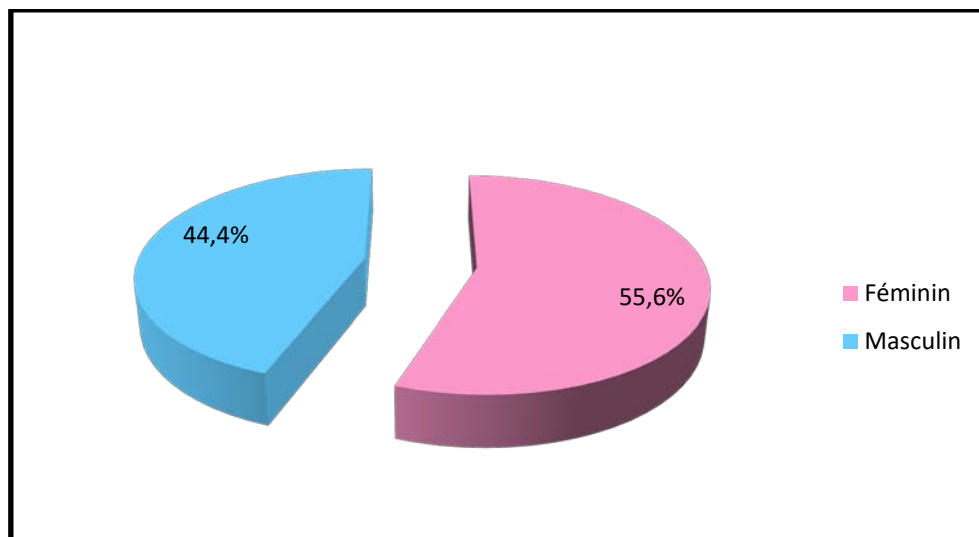


Figure 6: Répartition des patients selon le sexe.

4. Origine géographique des patients :

L'origine des patients est variable (Figure 7) :

Tableau III : Répartition des cas selon leur origine géographique.

Ville d'origine	Nombre de cas	Pourcentage %
Marrakech	35	43,2
Kelaa sraghna	12	14,8
Agadir	11	13,6
Safi	6	7,4
Laayoune	4	4,9
Chichaoua	2	2,5
El attaouia	2	2,5
Essaouira	2	2,5
BéniMellal	1	1,2
Ouarzazate	1	1,2
Zagora	1	1,2
Tinghir	1	1,2
Benguerir	1	1,2
Dakhla	1	1,2
Sidi Rahal	1	1,2

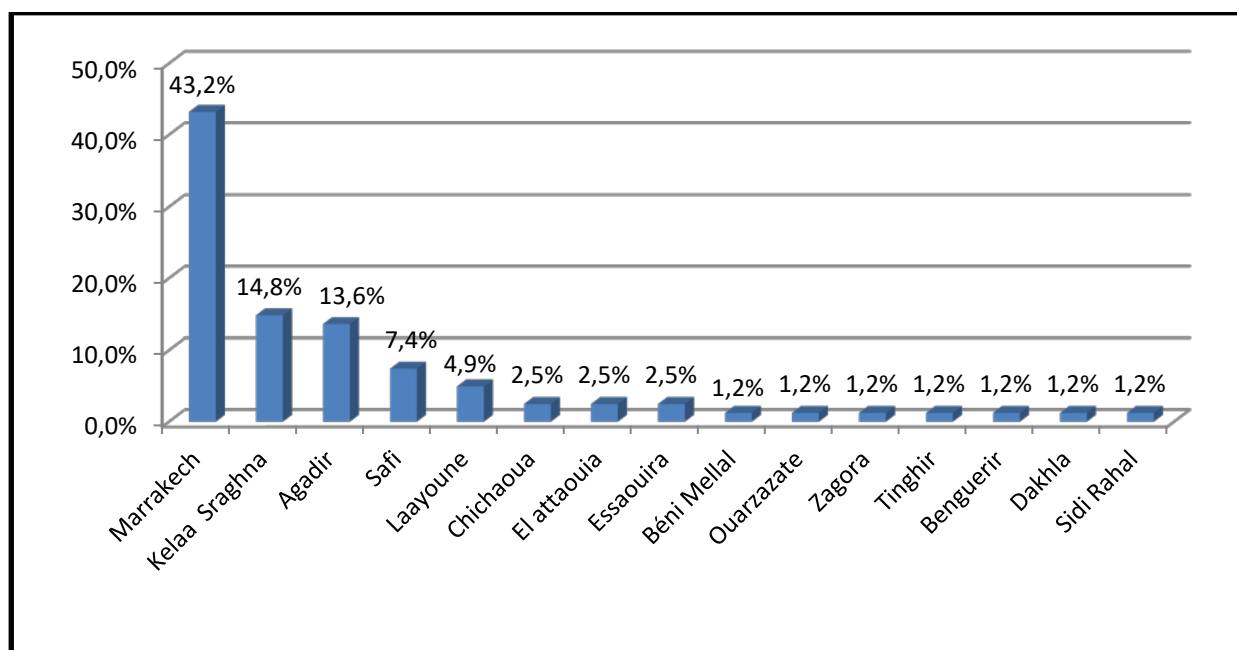


Figure 7: Répartition des cas selon leur origine géographique.

5. Niveau socio-économique et couverture sociale (figure 8):

Dans notre série :

- ❖ 36 patients, soit 44,4% des cas ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale (RAMED)
- ❖ 30 patients, soit 37% des cas sont mutualistes :
 - ✓ 3 patients, soit 3,7% des cas sont couverts par la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS)
 - ✓ 8 patients, soit 9,9% des cas sont couverts par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS)
 - ✓ 19 patients, soit 23,45% des cas sont couverts par la mutuelle des forces armées royales (FAR).
 - 15 patients, soit 18,5% des cas n'ont aucune couverture sociale.

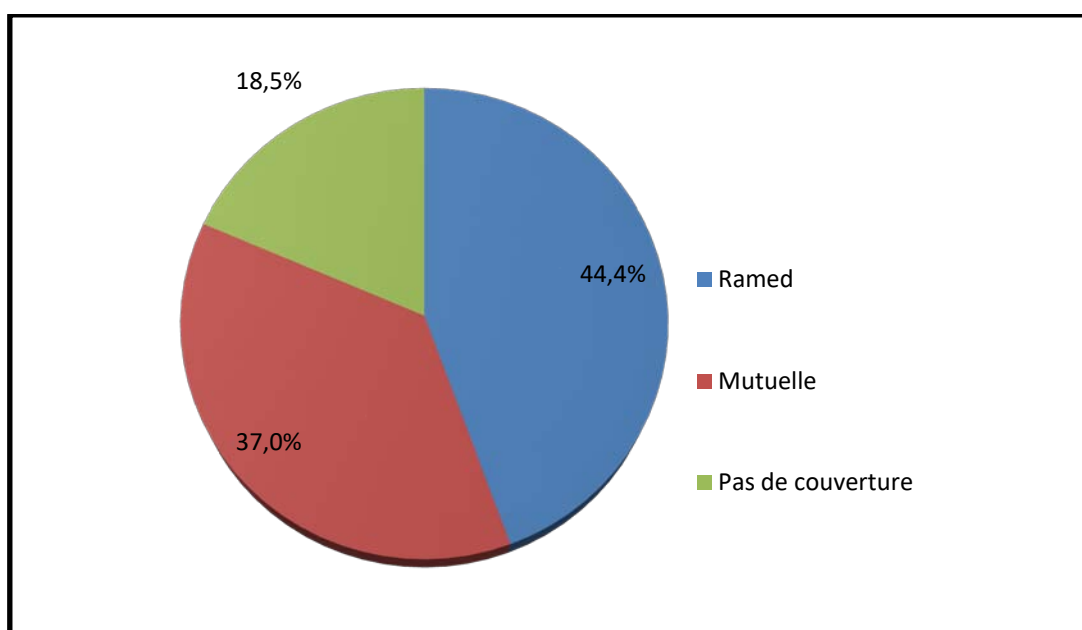


Figure 8: Couverture sociale des patients.

II. ANTECEDENTS DES PATIENTS :

1. Consanguinité des patients (Figure 9) :

- 61 patients n'ont pas d'antécédents de consanguinité, soit 75,3% des cas.
- 20 patients (24,7%) ont un antécédent de consanguinité parmi eux :
 - 15 patients sont issus d'un mariage consanguin de 1er degré, soit 18,5% des cas.
 - 5 patients sont issus d'un mariage consanguin de 2ème degré, soit 6,2% des cas

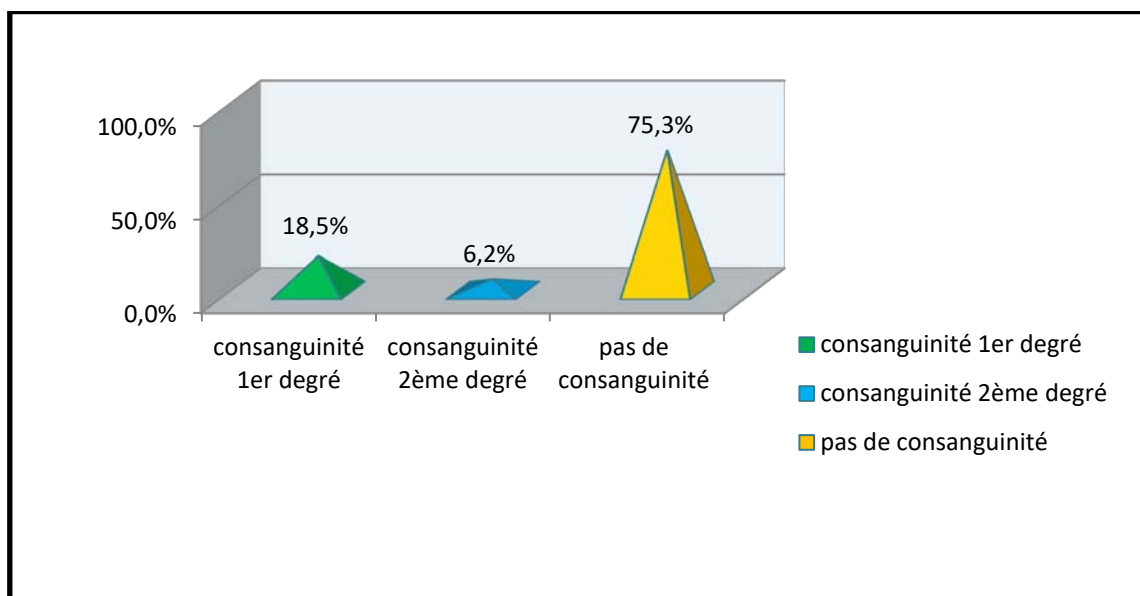


Figure 9: Répartition des patients selon l'antécédent de consanguinité

2. Antécédents personnels et familiaux des patients :

Dans notre série, 41 des patients n'ont aucun antécédent, soit 50,6% des cas, et 40 patients, soit 49,4 %, ont des antécédents pathologiques en rapport avec la thalassémie:

- Les antécédents personnels sont dominés par :
 - Anémie et ictère chez 13 patients (16,05%).
 - Notion de transfusions chez 13 patients (16,05%).
- Les antécédents familiaux sont caractérisés par :

- Un antécédent familial de thalassémie retrouvé dans 16 cas (19,8%).
- Notion de décès d'une sœur suite à une thalassémie chez 2 patients (2,5%).
- Notion d'anémie chez un membre de la famille polytransfusé chez 21 patients (25,9%).

III. DONNEES CLINIQUES :

1. Délai de consultation:

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation variait entre 1 et 36 mois, avec un délai moyen de 10 mois (tableau IV).

Tableau IV : Répartition des patients selon le délai de consultation.

Durée	Nombre de cas	Pourcentage
≤3 mois	16	19,8%
3-6 mois	25	30,8%
≥6 mois	24	29,6%
Non précis	16	19,8%

2. Circonstances de découverte (Figure 10) :

Le Syndrome anémique constitue le motif de consultation le plus fréquent :

- 35 patients, soit 43,2 % des cas ont un syndrome anémique (pâleur + asthénie).
- 10 patients, soit 12,3% des cas sont diagnostiqués suite à une distension abdominale. Cette distension a été isolée chez un patient (1,2%), associée à un syndrome anémique chez 9 patients (11,1%)
- 14 patients, soit (17,3%) des cas ont un syndrome anémique +ictère
- Asthénie isolé chez 3 patients (3,7%)
- Découverte fortuite chez 11 patients (13,6%)
- Les autres motifs de consultation dans notre série sont représentés par la dysmorphie faciale chez une patiente, soit 1,2% des cas, le dépistage suite à une enquête familiale

chez 3 patients (3,7%), douleurs osseuses + ictère chez 3 patients (soit 3,7%) et suite à une mélanodermie chez un seul patient (soit 1,2%).

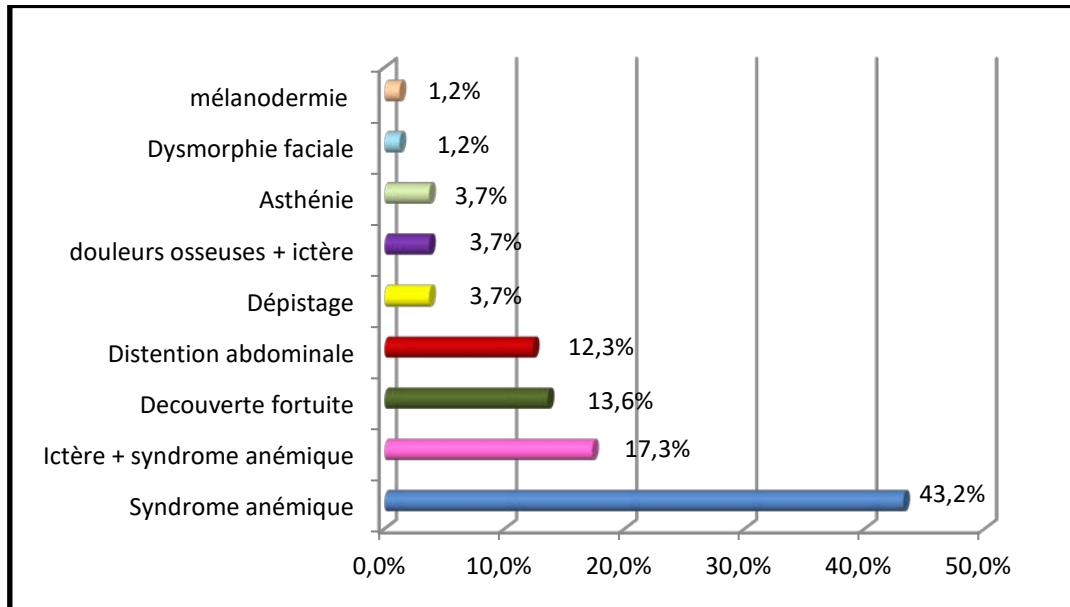


Figure 10: Circonstances de découverte de la thalassémie chez les patients de notre série

3. Données de l'examen clinique :

Le tableau clinique était polymorphe :

- 70 patients (86,4%) ont une pâleur cutanéomuqueuse.
- 33 patients (40,7%) ont la SMG
- Un ictère cutanéomuqueux a été objectivé chez 20 patients (25%)
- 15 patients (18,5%) ont HMG
- 14 patients (17,3%) ont une dysmorphie faciale avec un faciès asiatique.
- 10 patients ont des douleurs osseuses de moyennes et grandes articulations (12,3%)
- 8 patients (9,9%), ont un retard staturopondéral (RSP) important, répartis comme suit :
 - 6 cas (7,4%) ont un RSP de -2DS, et 2 cas (2,4%) ont un RSP de -3 DS.
- 4 patients ont un retard pubertaire (4,9%)
- Un patient présente une circulation collatérale (1,2%)

- Une patiente présente un nodule latéro-vertébrale droite (1,2%)

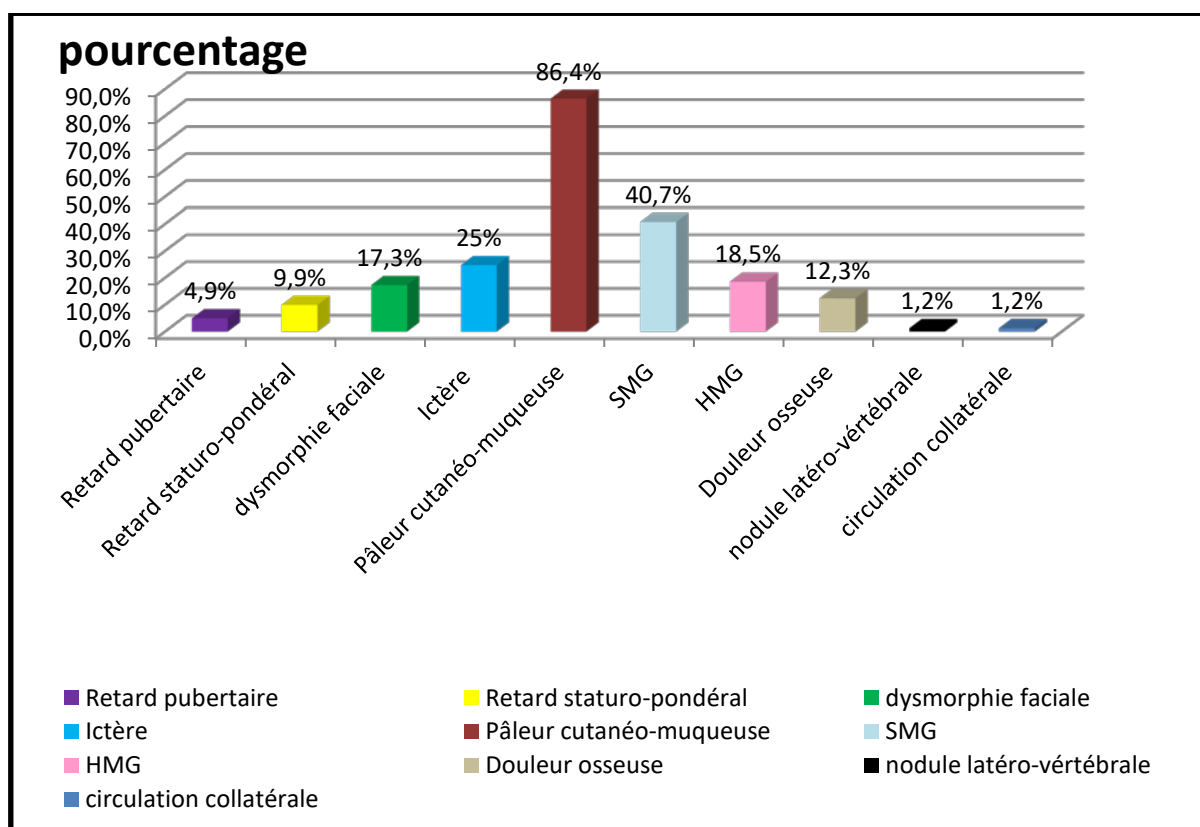


Figure 11 : Répartition des patients en fonction des données de l'examen clinique.



Figure 12: Photos des patients thalassémiques, suivis dans le service d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, montrant la présence de bosses frontales, un hypertélorisme et un élargissement des os maxillaires

IV. BILAN PARACLINIQUE :

1. Bilan diagnostic :

1.1 Hémogramme :

a. Hémoglobine :

Les valeurs d'hémoglobine au diagnostic ont varié entre 3 ,7 et 14,8 g/dl avec une moyenne de 8,2 g/dl et un écart-type de 2,5g/dl (figure 13) :

- 26% des patients ont un chiffre d'Hb inférieur à 7 g/dl
- 63% ont un chiffre d'Hb entre 7 et 12 g/dl
- 11% ont un chiffre d'Hb supérieur à 12 g/dl.

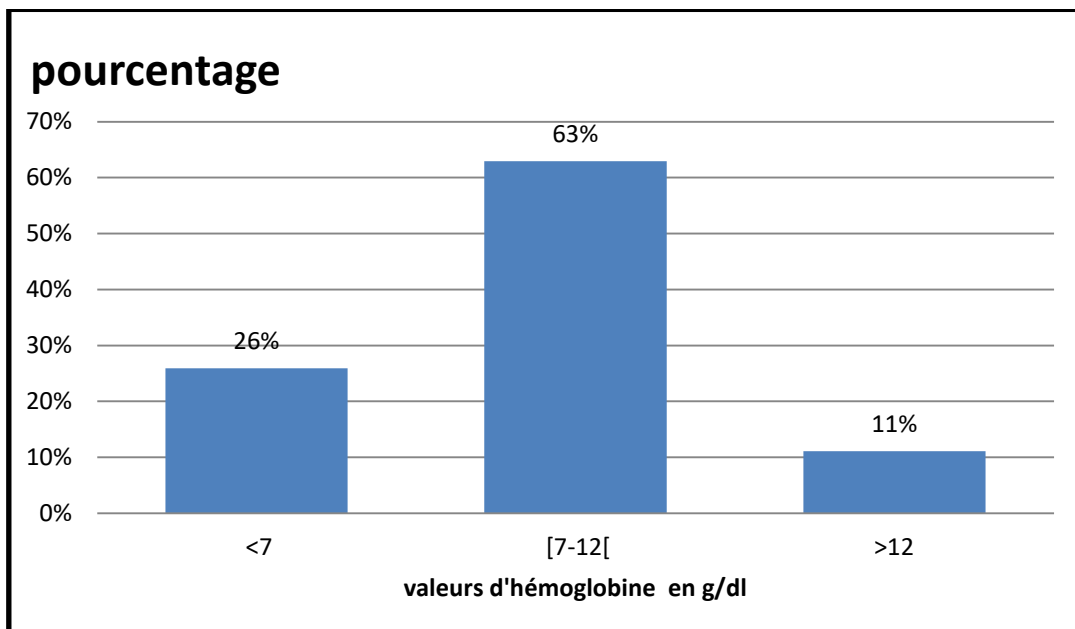


Figure 13: Répartition des patients selon la valeur d'hémoglobine au diagnostic.

Cette valeur d'hémoglobine au moment du diagnostic est variable selon le type de la thalassémie (voir le tableau V au dessous)

b. Volume globulaire moyen (VGM) et teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) :

- Les valeurs du VGM ont varié entre 52 et 90 μ^3 , avec une moyenne de 71 μ^3 .
- Les valeurs du TCMH ont varié entre 16 et 33 pg avec une moyenne de 23,8 pg.

Tableau V : Résultats des paramètres hématologiques selon les différents types de la thalassémie :

Moyenne des paramètres hématologiques	Groupe étiologique			
	β - thalassémie majeure	β -thalassémie intermédiaire	β -thalassémie mineure	Association thalassémie-drépanocytose
Hb (g/dl)	6,1	8,6	9.8	8,3
VGM μ^3	71,6	68	67	80
TCMH pg	23	21	22.7	28.6

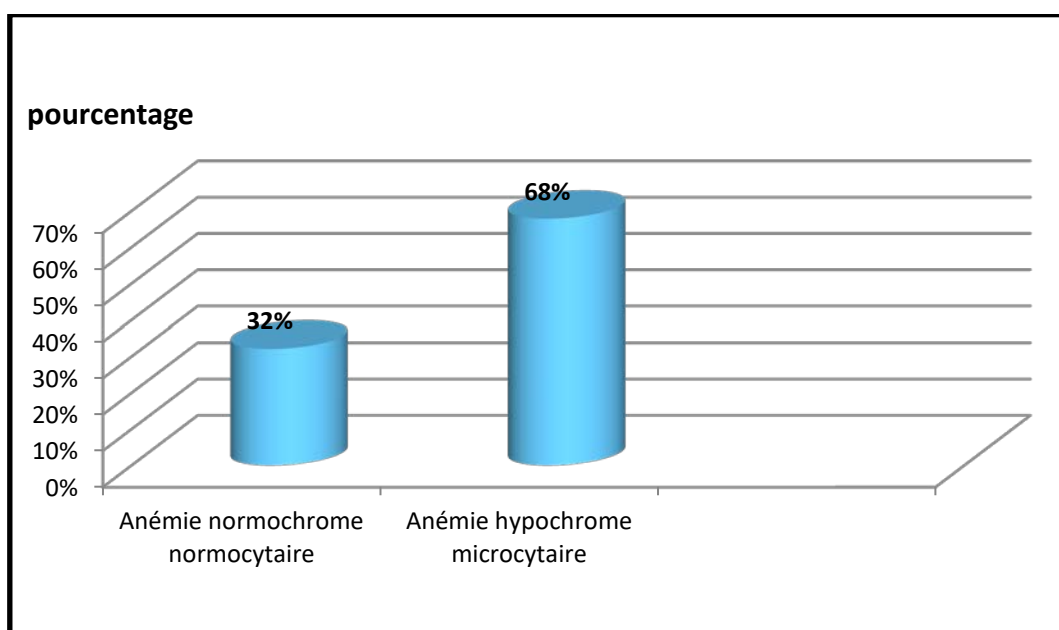


Figure 14 : Répartition des patients selon les types d'anémie.

c. Globules Blancs (GB) :

Dans notre série, le chiffre des GB a varié entre 3920 et 53000/mm³ avec une moyenne de 8904/mm³ et le chiffre de polynucléaires a varié entre 1855 et 50000/mm³, avec une moyenne de 6268,7/mm³.

d. Plaquettes:

La valeur des plaquettes a varié entre 17000/mm³ et 967000/mm³ avec une moyenne de 265626,5 /mm³.

e. Frottis sanguin:

Le frottis a objectivé chez les patients de notre série une :

- Présence des cellules en cibles chez 12 patients (14,8%).
- Hypochromie avec anisocytose poïkilocytose –schizocytes chez 20 patients (24,7%).
- Rares schizocytes et microcytes chez 2 patients (2,5%).
- Drépanocytes + anisocytose + cellules cibles chez 10 patients (12,3%)

1.2 ELECTROPHORESE D'HEMOGLOBINE :

Elle a été réalisée chez tous les patients au moins une fois. Elle a objectivé une β -thalassémie mineure chez 41 patients (soit 50,6%), une β -thalassémie intermédiaire chez 7 patients (soit 8,64%), β -thalassémie majeure chez 18 patients (22.2%) et association thalassémie–drépanocytose chez 15 (18,52%).

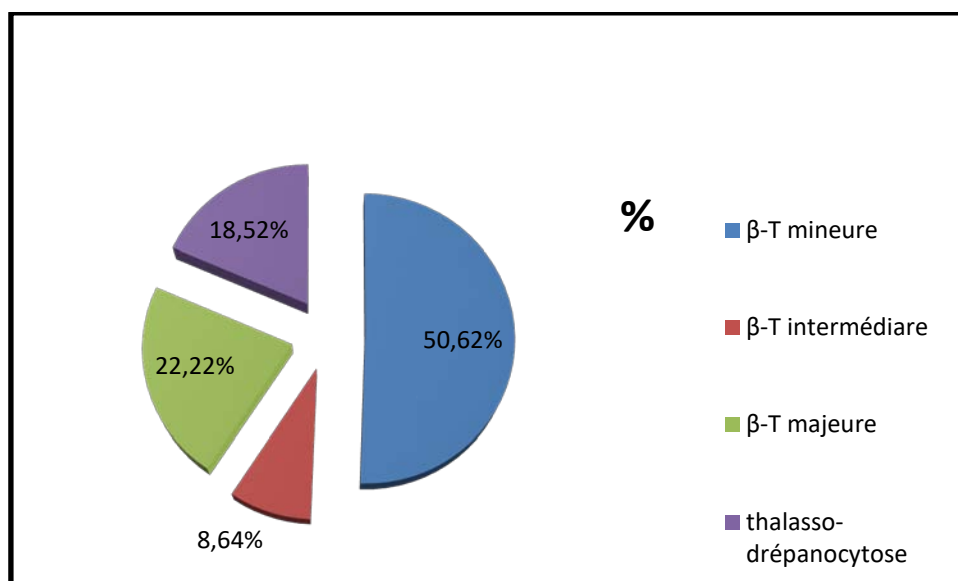


Figure 15: Répartition des patients en fonction du type de la thalassémie.

Tableau VI : Valeurs des différentes fractions de l'hémoglobine selon le type de la thalassémie

Paramètres biochimiques	Groupe étiologique				Valeurs de références
	β-thalassémie majeure	β-thalassémie intermédiaire	β-thalassémie mineure	Association β-thalassémie-drépanocytose	
Hb A (%)	47,8	62	91,7	23,5	96,5 à 99
Hb A2 (%)	6,6	16	4,4	2,7	< 3,5
Hb F (%)	45,6	22	3,9	11,5	< 2
Hb S (%)	----	----	----	62,3	-

- L'Hb A1 est un peu élevé chez nos patients thalassémiques majeures, par ce que l'électrophorèse d'Hb été faite après transfusion (apport de Hb A1 de donneur).

2. Bilan de suivi et de retentissement :

2.1 Ferritinémie et fer sérique :

- Dans notre série, 73 patients ont bénéficié d'un dosage de la ferritine dans le sang, soit 90% des cas. La Ferritinémie au diagnostic a varié entre 4,81 et 7660 ng/ml, avec une moyenne de 1123,8 ng/ml.

Tableau VII : Valeurs de ferritinémie chez les patients de notre série d'étude.

Valeurs de ferritinémie ng/ml	<12	12 ≤ Fr ≤ 240 (valeur de référence)	>240
effectifs	1	40	32
Pourcentage (%)	1,4	54,8	43,8

Tableau VIII : Moyenne de Ferritinémie en fonction de type de la thalassémie

	β- thalassémie majeure	β-thalassémie intermédiaire	β-thalassémie mineure	Association thalassémie- drépanocytose
moyenne de la ferritinémie en ng/ml	2026	997	366	1106

- Dans notre série, 27 patients ont bénéficié d'un dosage de fer sérique, soit 33,3% des cas. Le taux du fer a varié entre 0,7 et 71,5 mg/l avec une moyenne de 18,5 mg/l.

2.2 Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 60 patients, soit 74% des cas (tableau IX) (Figure 16).

Tableau IX : Données de l'échographie abdomino-pelvienne dans notre série d'étude :

Résultat de l'échographie abdominale	normale	SMG	HMG+SMG homogène	VB multi-lithiasique	HMG isolé	HMG + ascite de faible abondance	SMG + HMG+ ascite de faible abondance
Nombre de cas	38	16	7	5	1	1	2
Pourcentage %	63,3	26,7	11,7	8,3	1,7	1,7	3,3

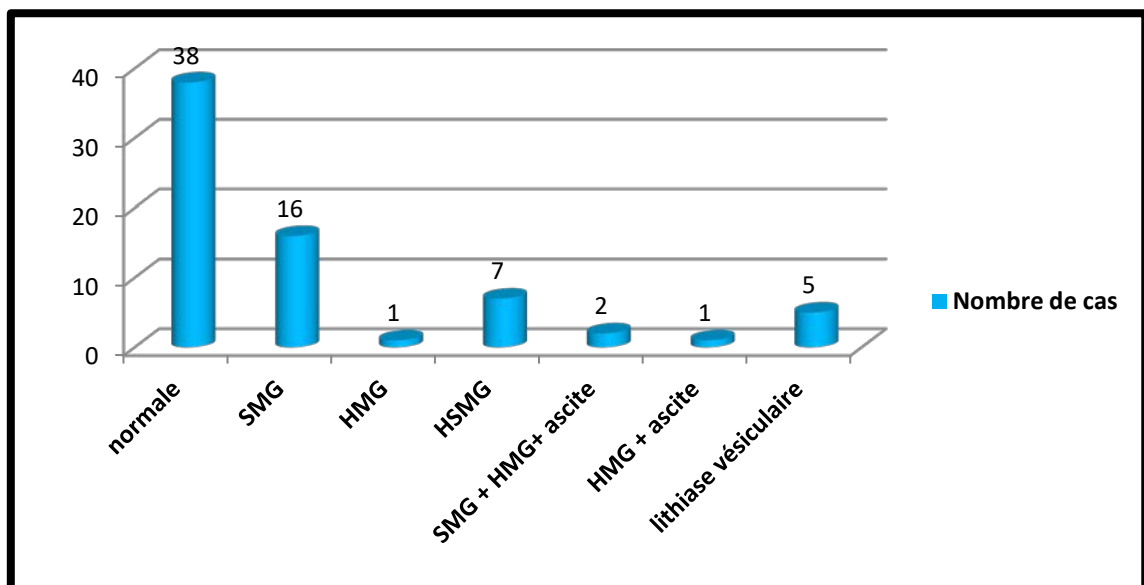


Figure 16: Répartition des cas selon les données de l'échographie abdomino-pelvienne.

2.3 Echocardiographie :

Dans notre série, 15 patients, soit 18,5% des cas, ont bénéficié d'une échographie cardiaque, qui revient normal chez tout les cas.

2.4 IRM cardiaque :

Faite chez un seul patient, soit (1,23%), objectivant l'absence de surcharge cardiaque.

2.5 TDM du rachis :

TDM du rachis a été réalisée chez une patiente (soit 1,23 % des cas) ayant des signes d'appels, à type de douleurs rachidiennes, qui a révélé des masses para-vertébrales bilatérales dorsal en rapport avec l'hématopoïèse extramédullaire.

2.6 Groupage sanguin :

Tous les malades polytransfusés (35 patients) ont un groupage sanguin avec phénotypage élargi et une recherche des agglutinines irrégulières.

Tableau X : Répartition des groupages sanguins dans notre série d'étude :

Groupage	B+	A+	AB	O	
				R+	R-
Effectifs	6	13	5	8	3
Pourcentage %	17,1	37,1	14,3	31,4	

2.7 Sérologies virales :

Dans notre série, 42 patients (51,9%), ont bénéficié des sérologies virales (HVB, HVC, HIV) qui sont renouvelées chaque 6 mois, surtout pour les malades polytransfusés, dont un seul patient qui a une HVB positif (soit 1,23%) et sont négatives dans les autres cas.

2.8 Bilan hépatique :

Elle a été réalisée chez tous les patients

-Les valeurs du GOT ont varié entre 11 et 114 U/L, avec une moyenne de 33,15 U/L.

-Les valeurs du GPT ont varié entre 7 et 91 U/L, avec une moyenne de 29,71 U/L.

- Les valeurs du PAL ont varié entre 50 et 637 U/L, avec une moyenne de 93,63 U/L.

- 73 patients ont un bilan hépatique normale, soit (90%) des cas
- 8 patients ont une augmentation modérée des transaminases soit (10%) des cas.

2.9 Bilan rénal:

Dans notre série, 43 patients (soit 53,1 %) ont bénéficié d'un bilan rénal qui revient normal chez la totalité; avec un taux de l'Urée variant entre 0,19 et 0,39 g/l avec une moyenne de 0,32 g/l; et de créatinine entre 2 et 9 mg/l avec une moyenne de 6,13 mg/l.

2.10 Bilan phosphocalcique :

- Déficits en 25-vitamine-D (le taux est inférieur à 27nmol/L) chez une patiente soit 1,23%.
- Calcémie et phosphorémie sont diminués chez une patiente (soit 1,23%).

2.11 Bilan endocrinien :

- Les taux de LH, FSH et œstradiol sont significativement diminués chez 4 patients (soit 5%).
- Diabète de type 2 chez 2 patients, soit 2,5%.
- Une hypothyroïdie a été objectivée chez deux cas (2,5%).

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1. Hospitalisation :

Dans notre série, 17 patients (21% des cas) ont été hospitalisés pour des motifs variables :

- 5 patients (6%) porteurs de thalasso-drépanocytose, hospitalisés pour crise drépanocytaire fébrile avec une durée d'hospitalisation de 3 jours en moyenne.
- Un cas (soit 1,23%) pour une crise vaso occlusive associée à un abcès sous périoste tibiale pendant une durée de 15 jours.
- 5 patients (6%) sont hospitalisés, pendant une durée de 4 jours en moyenne, pour anémie mal tolérée, dont une, était sur une grossesse évolutive de 8 semaines.
- 2 patients (2,5%) sont hospitalisés pour fièvre chiffrée à 39 et 40 C° respectivement.
- Une patiente (1,23%) pour épistaxis et gingivorragie de moyenne abondance pendant une durée de 4 jours.

- 2 cas (2,5%) pour hypothyroïdie avec une durée d'hospitalisation de 15 jours.
- Une patiente (1,23%) était hospitalisée pour greffe des cellules souches hématopoïétiques.

2. Traitement conventionnel :

2.1 Transfusion sanguine :

Dans notre série, 35 patients (soit 43%) ayant reçus une ou plusieurs transfusions, généralement ponctuelles à l'occasion d'une aggravation aiguë de l'anémie.

- Tous les patients ayant une thalassémie homozygote; 10 patients thalasso-drépanocytoses sont sous un programme transfusionnel alors que les autres patients porteurs d'association thalassémie- drépanocytose sont sous surveillance clinique et biologique.
- Les patients ayant une thalassémie hétérozygote ont en général une Hb autour de 9 à 10 g/dl, ils sont sous surveillance clinique et biologique et seulement deux ont nécessité une seule transfusion avant d'être admis chez nous.

Tableau XI : Caractéristiques de la transfusion dans la population d'étude :

Type de thalassémie	Th. Homozygote	Thalasso-drépanocytose
Nombre de cas transfusé	25	10
Pourcentage (%)	71	29
Hb pré-transfusionnel (g/dl)	2-6 (moyenne:4,64)	5,9- 7 (moyenne:6,4)
Intervalle moyen entre les transfusions (/semaine)	2S- 6S (moyenne:4,47S)	4S-12S (moyenne:8S)

- Le produit sanguin transfusé, est, des concentrés globulaires phénotypés et compatibles.

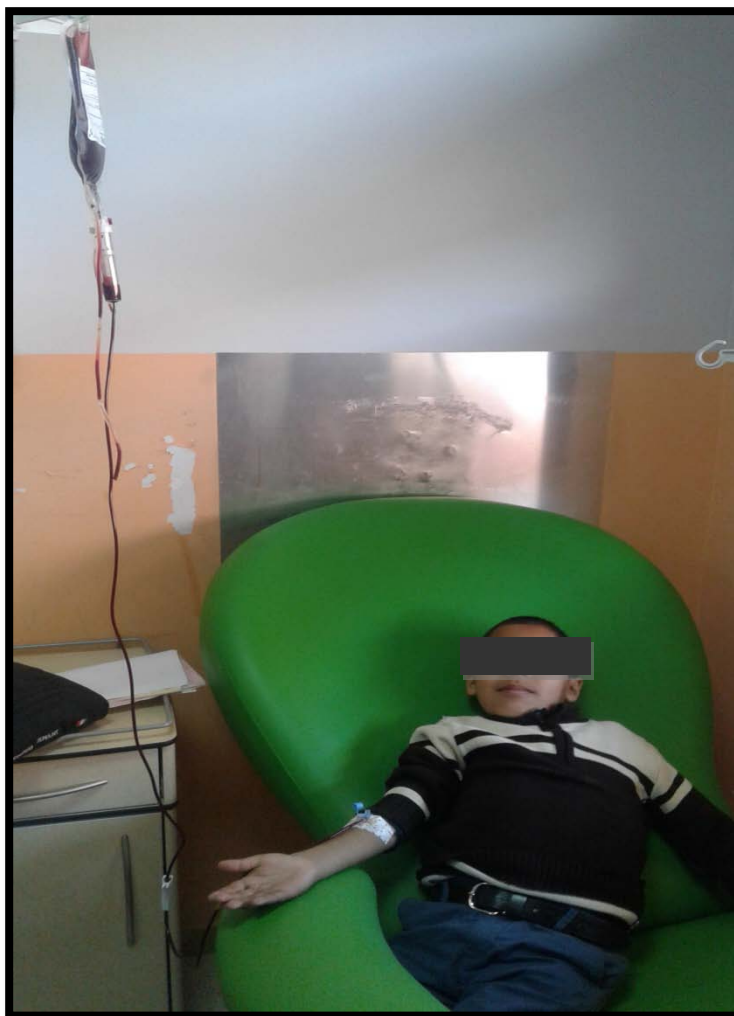


Figure 17: Patient porteur d'une β -thalassémie majeure, suivi au sein du service d'hématologie de CHU Mohammed VI, en train d'être transfusé.

2.2 Chélation du fer :

- Dans notre série, 27 des patients (parmi les 35 patients transfusés), soit 77% des cas sont actuellement sous traitement chélateur de fer, répartis comme suivant :
 - 19 patients (70,4%) sont sous déférasirox (DFX) (Exjade*) per os, à la dose de 25 à 30 mg/kg/j pour les polytransfusés, et 10 à 15 mg/kg/j pour les non dépendants des transfusions (NTDT).
 - 3 patients (11,1%) sont sous Déféroxamine (DFO) à la dose de 20 à 55 mg/kg/j en perfusion intraveineuse lors d'une transfusion et voie sous cutanée lente.

- Un seul patient (3,7%) est sous l'association : déférasirox (DFX) + Défériprone (DFP), vu la surcharge massive en fer, malgré la prise de DFX à la dose de 40 mg/kg/j.
- 2 patients (7,4%) ont été mis initialement sous DFP, après ils ont été mis sous DFX vu sa disponibilité.
- Un seul patient (3,7%) a été mis initialement sous DFO, après il a été mis sous DFX vu sa disponibilité et sa facilité d'administration.
- Une seule patiente (3,7%) était mise sous association DFO + DFX en pré-greffe pour obtenir une ferritinémie inférieure ou égale à 1500ng/ml.

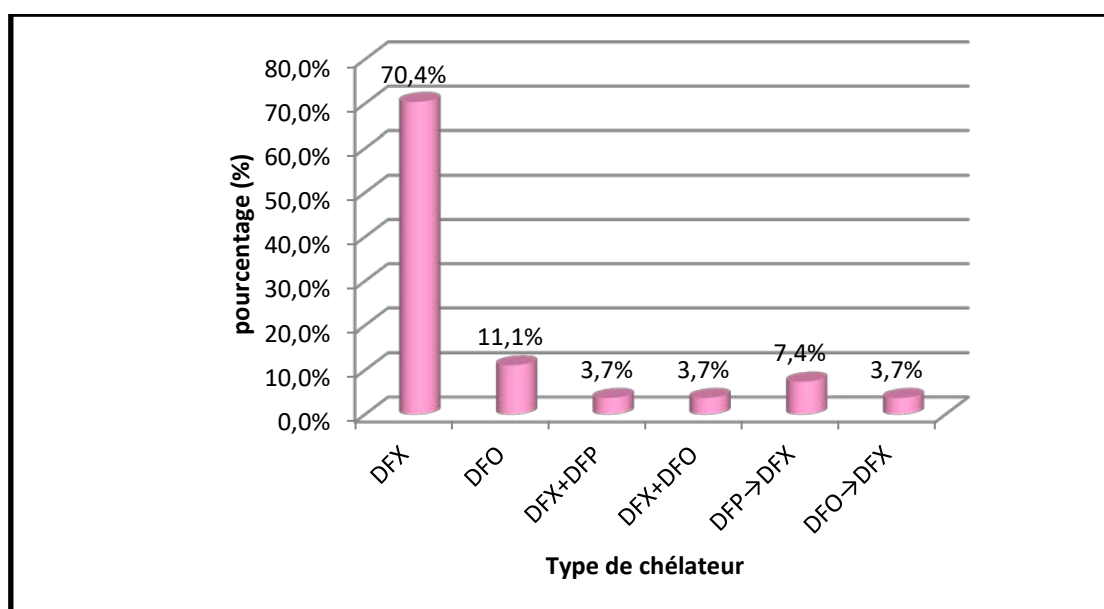


Figure 18: Répartition des patients chélatés selon le médicament pris.

- La mauvaise observance aux traitements chélateurs été estimée à 23,33 %.
- La moyenne en ferritinémie pré-chélation de la population d'étude est de 1329,25 ng/ml avec un minimum de 732 ng/ml et un maximum de 6000 ng/ml. Le tableau qui suit présente les fréquences suivant les valeurs de ferritinémie (tableau XII) :

Tableau XII: Distribution des valeurs de la ferritinémie en pré-chélation.

Ferritinémie pré chélation en ng/ml	Nombre (%)	Moyenne en ferritinémie en ng/ml
Inférieure à 1000	8 (29,6)	537,5
≥ 1000	19 (70,4)	2121
Total	27 (100)	1329,25

- La ferritinémie actuelle a varié entre 138 et 4285 ng/ml, avec une moyenne de 1103,5 ng/ml. Le tableau qui suit présente les fréquences suivant les valeurs de ferritinémie actuelle (tableau XIII) :

Tableau XIII : Distribution des valeurs de la ferritinémie actuelle en post chélation :

Ferritinémie actuelle en ng/ml	Nombre(%)	Moyenne en ferritinémie en ng/ml
Inférieure à 1000	20 (74)	566
≥ 1000	7 (26)	1641
Total	27 (100)	1103,5

Le traitement chélateur a été arrêté chez 2 patients (7,4%), répartis comme suivant :

- Un suivi pour β -thalassémie homozygote, après 2ans de chélation, vu que le taux de ferritinémie a baissé à 500 ng/ml.
- un suivi pour association β -thalassémie drépanocytose après avoir une ferritinémie à 250 ng/ml après 3ans de chélation.
- La durée totale de chélation dans notre série est comprise entre 6 mois et 7 ans, avec une moyenne de 2,17 ans.

a) **Indications :**

La chélation du fer a été indiquée chez les patients ayant :

- Une ferritinémie élevée : Supérieure ou égale 1000 ng/ml.
- Après la transfusion d'environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (soit 100ml/kg)

b) **Effets secondaires (Tableau XIV) :**

- 6 patients soit (22%) des cas, sous DFX, ont une augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines. le traitement a été arrêté jusqu'à la normalisation des transaminases, puis réintroduit à des doses progressives avec bonne tolérance.
- 1 patient, sous DFX, (3,7%) a présenté une légère élévation de la protéinurie de 24h avec une fonction rénale normale, qui a régressé sous prescription de boissons abondantes.
- 1 patient (soit 3,7%), sous DFP, présente une coloration brune des urines.
- 4 patients (soit 14,8%), sous DFX, ont présenté des nausées et des douleurs abdominales qui ont rapidement regressées sous traitement symptomatique.
- Aucun cas de réactions d'hypersensibilité, ni d'affections de la peau n'a été enregistré.

Tableau XIV : Les effets secondaires du traitement chélateur

Effets secondaires	Nombre de patients	Pourcentage %
Toxicité hépatique	6	22
Toxicité rénale	2	7,4
Troubles gastro-intestinaux	4	14,8
Intolérance cutanée	0	0

2.3 Supplémentation en acide folique :

19 patients (soit 23,45%) sont sous acide folique, à raison de 5 à 15mg/j, 5 jours/7.

2.4 Splénectomie :

7 patients (8,6%) ont bénéficié d'une splénectomie, Leur répartition donne le résultat qui suit (Tableau XV).

Tableau XV: Répartition des cas de splénectomie dans notre série d'étude.

	Age de l'intervention (ans)	Type de β -thalassémie	Vaccination (anti HIB, anti PNO, grippe, anti HVB)	Cause de splénectomie	Résultat d'anapath	ATB post splénectomie
Cas 1	3	majeure	faite	énorme SMG avec un hypersplénisme	Rate congestive+ rate surnuméraire	ORACILLINE (50 000 UI/kg /jr) Pendant 5ans
Cas 2	6	majeure	faite	énorme SMG avec un hypersplénisme	Rate congestive+ rate surnuméraire	ORACILLINE (50 000 UI/kg /jr) pendant 5ans
Cas 3	8	majeure	faite	énorme SMG avec un hypersplénisme	Rate congestive+ rate surnuméraire	ORACILLINE (50 <000 UI/kg /jr) Pendant 5ans
Cas 4	9	Thalasso-drépanocytose	faite	énorme SMG avec un hypersplénisme	Rate congestive+ rate surnuméraire	EXTENCILLINE (1,2 MUI en IM) toute les 21jours
Cas 5	9	Thalasso-drépanocytose	faite	énorme SMG avec un hypersplénisme	Rate congestive+ rate surnuméraire	EXTENCILLINE (1,2 MUI en IM) toute les 21jours
Cas 6	16	Thalasso-drépanocytose	faite	énorme SMG avec un hypersplénisme	Rate congestive+ rate surnuméraire	ORACILLINE (50 000 UI/kg /jr) pendant 5ans
Cas 7	19	intermédiaire	faite	énorme SMG avec un hypersplénisme	Rate congestive+ rate surnuméraire	ORACILLINE (2000000 UI/jr) pendant 2ans

3. Intensification du traitement :

3.1 Traitement par hydroxyurée :

- 21 patients (soit 25,9 %) ont été mis sous hydroxyurée (hydréa*) à raison de 5 à 15 mg/kg/jr, pendant une durée moyenne de 6 mois.
- Par manque de moyens, une patiente n'a pas pu suivre le traitement prescrit par le médecin.

3.2 Greffe des cellules souches hématopoïétiques :

La première tentative de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques au Maroc dans la bêta-thalassémie a été réalisée en 2013 en collaboration avec une équipe Italienne, au Centre Hospitalier universitaire Mohammed IV de Marrakech, chez un patient thalassémique majeur transfusion dépendante originaire de Nador.

Tableau XVI : Caractéristiques des patients greffés :

	Age au moment de la greffe	Indication de la greffe	Donneur		Evolution après la greffe	valeurs de l'Hb en post greffe (g/dl)
			Lien de parenté	Profil d'Hb		
<u>Cas 1</u>	3ans	Dépendance à la transfusion	sœur	Non connu thalassémique	Echec de greffe avec une indépendance à la transfusion.	8,5-9
<u>Cas 2</u>	5ans et 4mois	Dépendance à la transfusion et mauvaise réponse à la chélation	frère	porteur hétérozygote	Echec confirmé par chimérisme	5-12.2

VI. EVOLUTION- COMPLICATION :

1. Evolution :

Dans notre série :

- 75 patients sont toujours vivants (soit 92,6%) dont :
 - 39 patients (soit 48%) sont sous surveillance clinique, biologique et aucun traitement n'était nécessaire.
 - 6 patients (soit 7,4%) ont reçu des transfusions espacées, avec stabilisation de leur état et sans avoir des complications.
 - 25 patients (soit 30,9%) sont sous régime transfusionnel intensif et ont développés des complications; type de : surcharge en fer, complications endocriniennes, infectieuses, thromboembolique et hépatobiliaires.
 - 3 patients (soit 3,7) sont stables sous hydroxyurée et acide folique et aucun traitement transfusionnel n'est nécessaire.
 - Echec de la greffe chez une patiente (soit 1,23%).
 - Un patient (1,23%) porteur de l'association thalassémie drépanocytose a une bonne évolution clinique et biologique, les transfusions et le traitement chélateur ont été arrêtés avec stabilisation de son Hb entre 11 et 12 g/dl.
- six patients de notre série, soit 7,4% des cas ont été perdus de vue.

2. Complications

2.1 Complications transfusionnelles :

- Neufs patients sont porteurs d'agglutinines irrégulières positives soit (11%), et aucun cas de fièvre en rapport avec un accident immunologique n'a été enregistré.
- un patient polytransfusé porteur de HBV (1,23%)
- un patient a fait une infection à hépatite A avec IgM positive (1,23%)

2.2 Surcharge en fer :

Dans notre série, 19 patients, soit 23,45% des cas, ont présenté une surcharge post-transfusionnelle avec un taux de ferritinémie supérieur à 1000 ng/ml.

2.3 Complications hépato-biliaires :

Des lithiases vésiculaires ont été objectivées chez 5 patients, soit 6,2% des cas, dont une patiente, soit 1,23%, était cholécystectomisée à l'âge de 16ans et les autres sont asymptomatique cliniquement.

2.4 Complications cardiaques :

Dans notre étude aucune complication cardiaque n'a été objectivée.

2.5 Complications endocriniennes :

- ❖ Le RSP a été retrouvé chez 8 patients (9,9%).
- ❖ L'ostéoporose chez une patiente (soit 1,23%).
- ❖ Deux cas d'hypothyroïdie périphérique (2,5%).
- ❖ Hypoparathyroïdie a été trouvée chez une patiente (soit 1,23%).
- ❖ Retard pubertaire chez 4 patients (soit 4,9%).
- ❖ Diabète de type 2 chez 2 patients, soit 2,5%.

2.6 Complications infectieuses :

- ❖ 4 patients ont développé de la pneumopathie bilatérale à répétition (4,9%), avec suspicion de DDB chez un.
- ❖ Des infections urinaires à répétition chez 2 patients (2,5%)
- ❖ Hyperleucocytose intense avec à l'examen : fièvre à 40 c° et des angines érythémateux-pultacé à répétitions chez 2 patients (2,5%).
- ❖ Abscessus sous périosté-tibiale a été objectivé chez un patient (1,23%).

2.7 Complications thromboemboliques :

Thrombophlébite du sinus latéral gauche avec atteinte parenchymateuse pariétal gauche confirmé par IRM était trouvée chez un patient (1,23%).

2.8 Complications ophtalmiques et auditifs:

- Hypoacousie de l'oreille gauche chez un patient de 16ans (1,23%)
- Rétinopathie proliférative avec tortuosités veineuses chez 3 patients (3,7%)

2.9 complications rénales :

- Lithiases rénales multiples avec dilatation pyélocaliciel droit et gauche sans retentissements sur le parenchyme rénal chez 2 patients (2,5%)

VII. DEPISTAGE AUTOUR DE CAS:

Un dépistage (par électrophorèse d'Hb et hémogramme) était fait chez la fratrie et les parents de 29 patients soit 35,8 % des cas, dont les résultats comme suivant :

- Revient normal chez 2 patients β -thalassémique mineure (6,9%)
- Détecte des parents porteurs asymptomatiques de la β -thalassémie chez 14 patients (48,3%)
- Détecte la maladie chez la fratrie de 13 patients (44,8%).



DISCUSSION



DIFFICULTES RENCONTREES LORS DE LA REALISATION DE CE TRAVAIL :

Certaines difficultés ont été rencontrées lors de la réalisation de notre étude. Elles peuvent se résumer comme suit:

- La difficulté d'accès aux dossiers à cause d'absence d'un système informatisé à l'hôpital militaire et au centre d'oncologie régional d'Agadir.
- L'absence d'un certain nombre d'informations a rendu difficile l'interprétation des résultats obtenus : les patients ne possédaient pas tous un dossier médical complet.
- le nombre des cas répertoriés durant la période d'étude nous semble sous-estimé à cause du manque de service d'hématologie au niveau de la région du sud; ce qui oblige les patients d'être suivi en privé.
- les patients étaient perdus de vue parce qu'ils habitaient loin des structures hospitalières, et à cause du manque de moyen ce qui a rendu leur suivi difficile.

I. Rappel

1. Rappel physiologique :

1.1 Fonction et structure de l'hémoglobine [2]

L'hémoglobine (Hb) est le principal composant du globule rouge (GR), et a pour fonction essentielle de transporter l'oxygène des poumons aux tissus. Elle est formée de quatre molécules d'hème et de quatre chaînes de globine :

- L'hème est une porphyrine qui contient un atome de fer. C'est grâce à elle que l'Hb 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 avec pour chaque molécule d'Hb, quatre chaînes, identiques deux à deux, soit α_2 et β_2 pour l'HbA qui est le constituant principal de l'Hb chez l'adulte sain. (Figure 19).

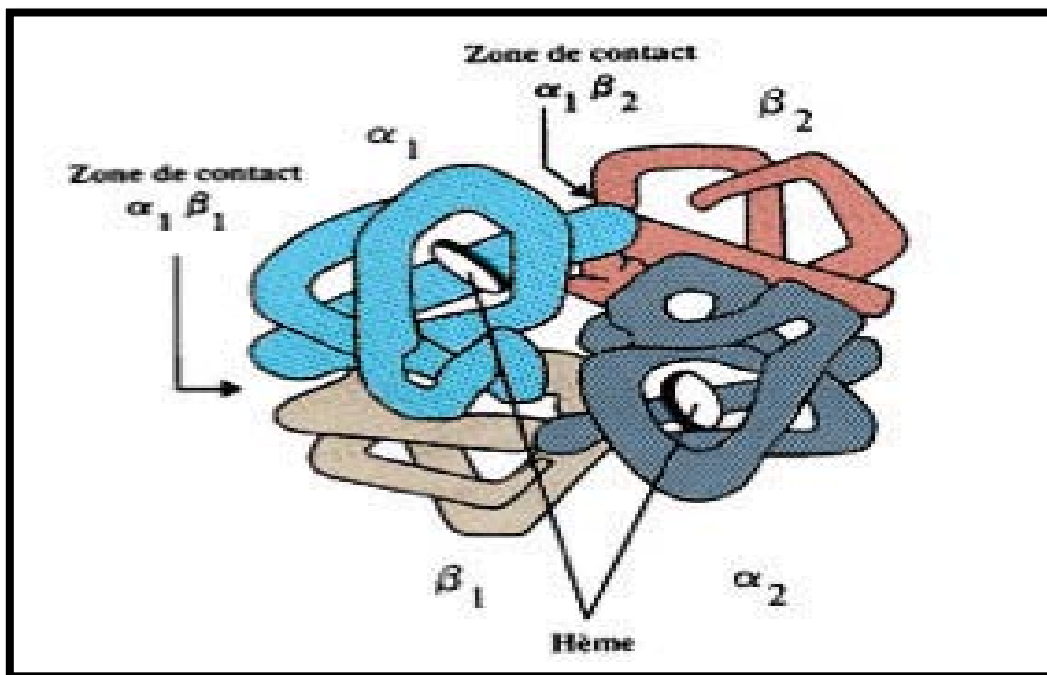


Figure 19: Structure quaternaire de l'hémoglobine A ($\alpha_2\beta_2$) [13].

1.2 Biosynthèse et dégradation d'hémoglobine [13]

Les chaînes de globine sont synthétisées dans les érythroblastes, issus de cellules souches hématopoïétiques, La molécule d'hème est synthétisée dans la mitochondrie, puis le cytosol, à partir d'acides aminés (porphyrino-synthèse) ; dans la dernière étape, l'atome de fer se lie par coordination métallique sur les molécules de protoporphyrine IX. Les quatre chaînes s'associent dans le cytosol pour former la molécule d'hémoglobine prête à lier du dioxygène.

Les hémoglobines sont catabolisées dans le système réticulo-histiocytaire après lyse des hématies vieilles (en moyenne après 120 jours) dans la rate, le foie et la moelle osseuse. Les macrophages du foie, en particulier, vont libérer de l'hémoglobine qui va perdre ses molécules d'hème subissant des oxydations transformant les porphyrines en bilirubine dont une partie sera conjuguée (glucuronoconjugaison) pour une élimination biliaire. Dans le sang, va circuler de la bilirubine conjuguée et de la bilirubine non conjuguée liée à l'albumine. En cas d'hémolyse importante, on retrouvera un ictère mixte, dit hémolytique.

Les chaînes de globine sont dégradées dans les lysosomes, les acides aminés libérés pouvant servir à de nouvelles synthèses protéiques. Le fer libéré pourra rejoindre des formes de stockage dans le foie et la moelle, lui aussi disponible pour de nouvelles synthèses de protéines à fer (recyclage du fer).

1.3 Evolution ontogénique des hémoglobines humaines

L'homme possède plusieurs variétés d'hémoglobines qui se succèdent et se chevauchent au cours de la vie.

Durant les périodes de vie intra-utérine, le cluster α -globine subit une seule commutation ou Switch pendant le développement ($\zeta \rightarrow \alpha$), alors que le cluster β en subit deux ($\epsilon \rightarrow \gamma$) pendant la vie embryonnaire puis de $\gamma \rightarrow \beta$ qui s'achève vers l'âge de 6 à 12 mois . On distingue donc trois types d'hémoglobines normales (tableau XVII) [2] [14]:

Tableau XVII : variétés d'hémoglobines en fonction de l'âge [2] :

Stade de développement	Hémoglobine physiologique
Stade embryonnaire	Hémoglobine Gower 1 ($\zeta_2 \epsilon_2$) Hémoglobine Gower 2 ($\alpha_2 \epsilon_2$) Hémoglobine Portland ($\zeta_2 \gamma_2$)
Stade fœtal	Hémoglobine F (80–95%) ($\alpha_2 \gamma_2$) Hémoglobine A (5–20%) ($\alpha_2 \beta_2$)
Stade « adulte » (au-delà de 2 ans)	Hémoglobine A (97%) ($\alpha_2 \beta_2$) Hémoglobine A2 (2,2 – 3,2%) ($\alpha_2 \delta_2$) Hémoglobine F (<1%) ($\alpha_2 \gamma_2$)

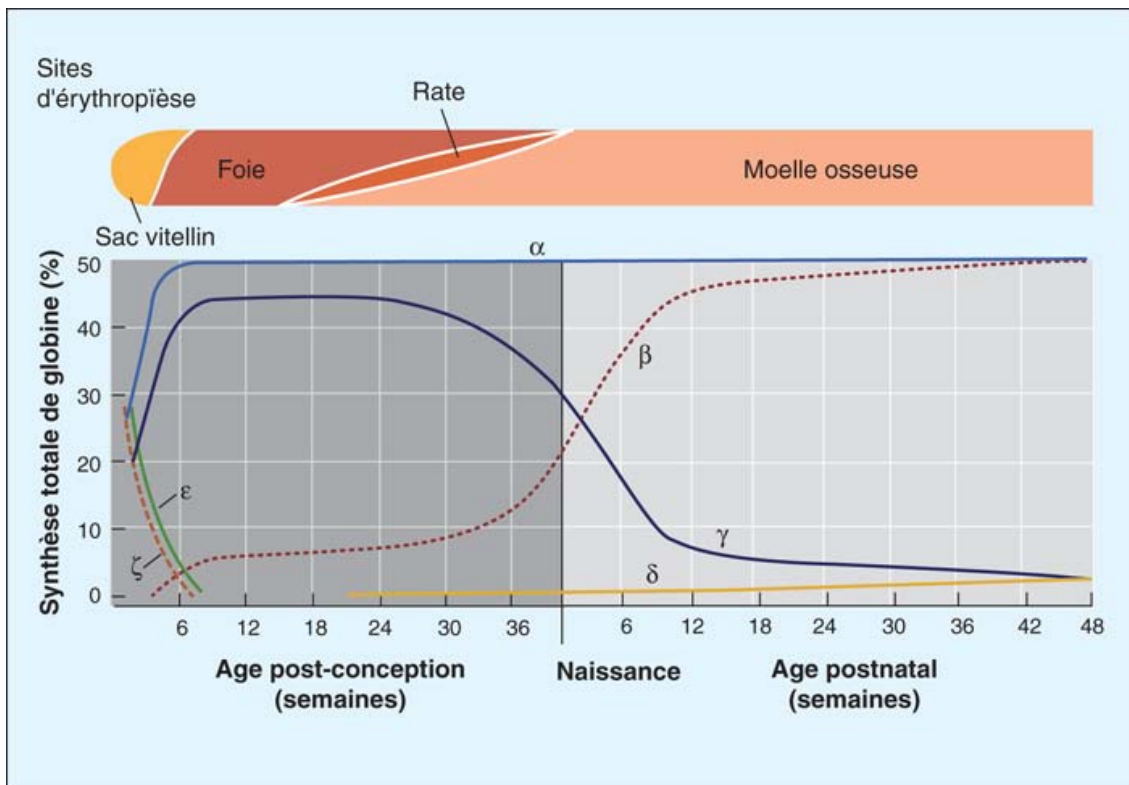


Figure 20: Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte [2].

1.4 Organisation et structures des gènes des globines [12] [9] [15] [16]:

C'est par des techniques de fusion cellulaire et d'hybridation que la localisation exacte des gènes de globine a pu être déterminée. Ces gènes se répartissent en deux familles :

- Famille des gènes alpha α situés sur le bras court du chromosome 16
- Famille des gènes Beta β sur le bras court du chromosome 11.

Le complexe alpha α , qui s'étend sur une distance de 30Kb, comprend de 5' à 3' : le gène ζ codant pour une chaîne présente uniquement au stade embryonnaire, 3 pseudogènes ($\psi\zeta$, $\psi\alpha2$, $\psi\alpha1$), et les deux gènes $\alpha1$ et $\alpha2$ codant une chaîne polypeptidique identique α . En effet, ces deux gènes très homologues possèdent une séquence codante identique et ne diffèrent l'un de l'autre que par deux paires de bases et une insertion de 7 paires de bases dans le second intron. Cette chaîne alpha est présente aussi bien au stade fœtal qu'adulte. Le gène $\alpha2$ est plus exprimé que le gène $\alpha1$ avec un rapport de 3/1.

En aval du gène $\alpha1$, se trouve le gène $\theta1$, récemment découvert et dont la fonction n'a pas encore été déterminée. Celui-ci dériverait du gène $\alpha1$ par duplication.

Cinq gènes fonctionnels et un seul pseudogène forment le complexe β globine qui s'étend sur 50 kilo bases. On retrouve de 5' à 3' le gène embryonnaire ϵ , les deux gènes fœtaux $G\gamma$, $A\gamma$, et les gènes adultes δ et β qui codent les chaînes δ et β des Hb A2 et A respectivement.

En amont du gène embryonnaire de chaque locus, se trouve une région régulatrice dont l'importance dans l'expression des gènes a été démontrée par de nombreux travaux : β LCR (Locus Control Région) pour le Locus β et HS 40 (Site Hypersensible à 40 Kilo bases en amont de ζ) pour le locus α . Au niveau des deux clusters α et β tous les gènes de globine sont disposés suivant l'ordre dans le quel ils s'expriment au cours du développement ontogénique : 5' ζ - $\alpha2$ - $\alpha1$ 3' et 5' ϵ - $G\gamma$ - $A\gamma$ - δ - β 3' (figure 21) [12]

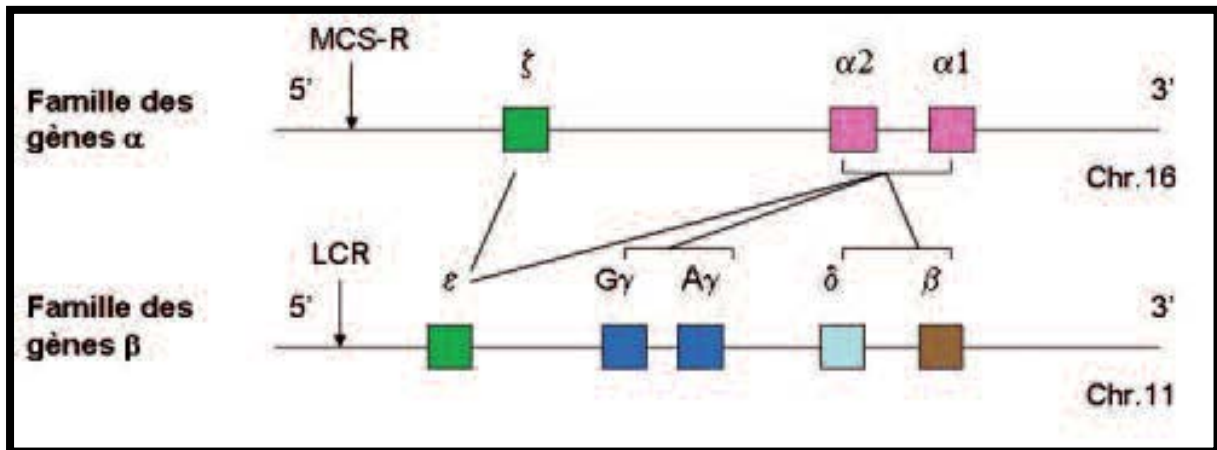


Figure 21: Structure et localisation chromosomique des clusters alpha (chromosome 16) et bêta-globine (chromosome 11) [9].

La structure de tous les gènes de globine est identique : trois exons séparés par deux introns (intervening séquence ou IVS) [15]; le second intron étant plus long que le premier dans la famille des gènes β globine.

Cette similitude de structure a été conservée tout au long de l'évolution des gènes de globine des vertébrés depuis la divergence des gènes α et β à partir d'un gène ancestral commun il y'a 450 millions d'années jusqu'aux 'récentes' duplications et conversion génique des gènes fœtaux, il y'a moins de 40 millions d'années. Il existe peu d'homologie de séquence entre les IVS2 des gènes de β globine à l'exception de ceux des gènes $G\gamma$ et $A\gamma$. Toutefois les séquences consensus en 5' et 3' des IVS1 et IVS2, nécessaires à l'excision et à l'épissage, ont été hautement conservées [16].

Comme chez tous les eucaryotes, la synthèse de globine débute par celle des transcrits primaires d'ARN, leur maturation nucléaire et leur transport vers le cytoplasme où se fera la traduction de l'ARNm. Les gènes ϵ , $A\gamma$, $G\gamma$, δ et β globine codent tous des chaînes de 146 acides aminés. Les chaînes δ et β ne diffèrent que par 10 acides aminés et les chaînes fœtales par un seul acide aminé (position 136) alanine pour $A\gamma$ et glycine pour $G\gamma$ [12].

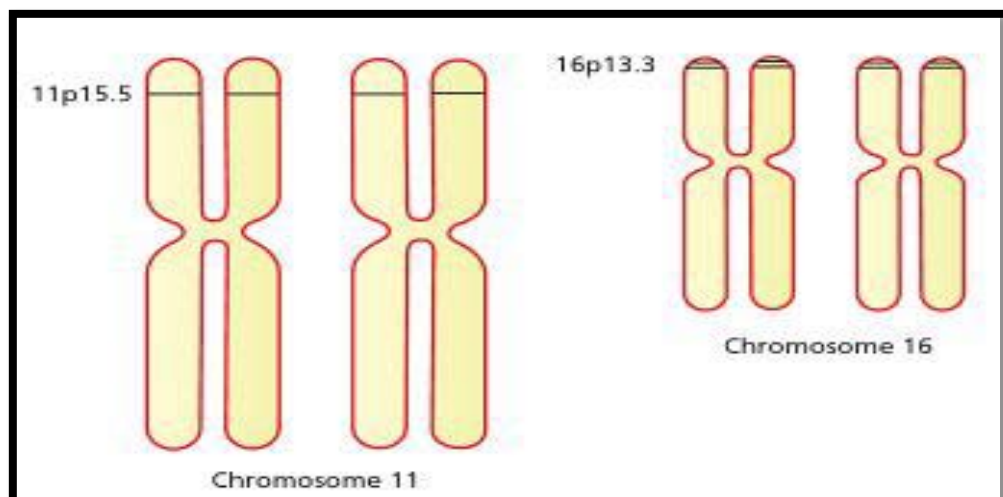


Figure 22: Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène de bêta et alpha globine et leurs emplacements [17].

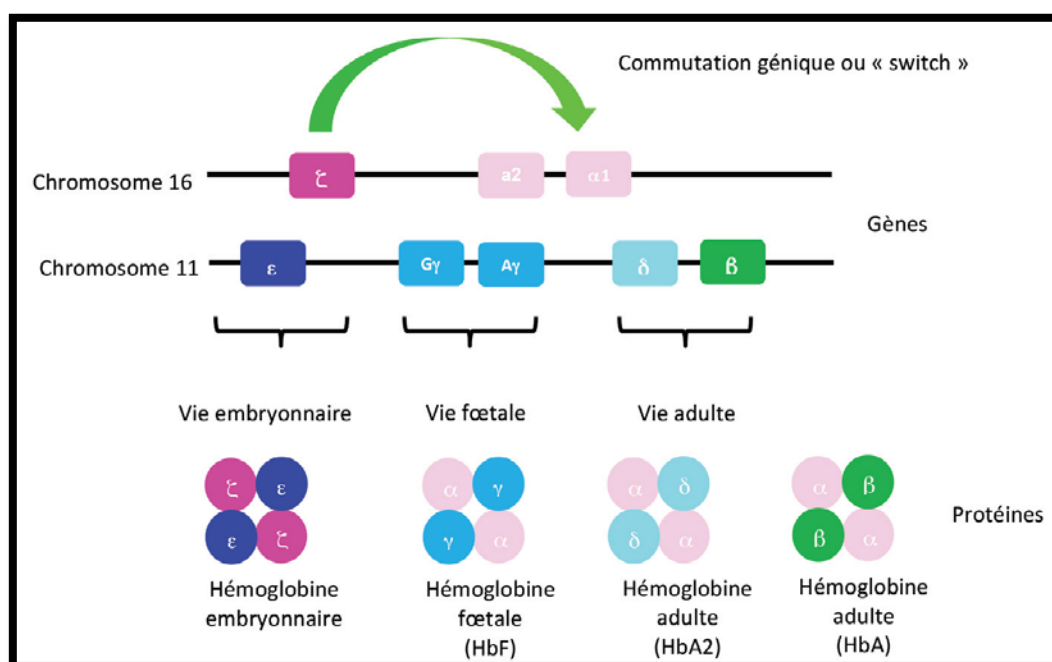


Figure 23: Les différents gènes de globines et les différentes hémoglobines synthétisées [3].

2. Rappel physiopathologique :

2.1 Bêta -thalassémie :

2.1-1 Physiopathologie des lésions moléculaires (annexe 3) [18] [9]:

a) Formes délétionelles :

Ces formes sont plus rares dans le groupe des bêta-thalassémies mais peuvent toutefois être rencontrées. Elles emportent le gène bêta-globine de façon isolée ou en association avec d'autres gènes du locus. Ainsi, on a décrit des délétions responsables de bêta⁰-thalassémie, de delta-bêta-thalassémie ou de gamma-delta-bêta-thalassémie.

b) Mutations ponctuelles :

Dans ce locus, les anomalies les plus fréquentes sont de loin les mutations ponctuelles.

- ❖ Mutation aboutissant à une suppression totale ou presque totale de l'expression du gène (mutation bêta⁰-thalassémique): ce sont des mutations non-sens, des insertions ou délétions entraînant un décalage du cadre de lecture ou des mutations des sites d'épissage ou du codon d'initiation.
- ❖ Mutations entraînant une diminution de l'expression : certaines mutations affectent des séquences régulatrices comme les séquences conservées du promoteur (TATA box, CAAT box ou motifs CACCC) ou les séquences 5' ou 3' non traduites. D'autres créent ou activent un site alternatif d'épissage. Ce dernier type de mutation peut être localisé dans une région codante du gène et avoir donc 2 effets : un effet faux-sens qui va aboutir à la synthèse d'une chaîne de globine anormale et donc à une Hb anormale, et un effet sur l'épissage (en créant ou en activant un site cryptique d'épissage) qui conduit à une diminution du niveau de production de la chaîne protéique anormale. On parlera ici de variant de l'Hb à effet thalassémiant, le plus fréquent de ces variants est l'Hb E particulièrement répandue en Asie.

- ❖ Certaines mutations siégeant dans le promoteur ou dans les régions 5' et 3' non traduites ont un effet particulièrement discret sur le niveau de synthèse de la chaîne bêta-globine. Chez l'hétérozygote, elles n'entraîneront aucune modification ni clinique ni biologique. Chez l'homozygote, elles produisent un tableau classique de trait thalassémique avec microcytose, polyglobulie et élévation de l'Hb A2. Elles ne seront réellement pathogènes qu'en association avec une mutation bêta°-thalassémique sur l'autre allèle et produiront un phénotype de thalassémie intermédiaire. On les appelle des mutations bêta - thalassémiques silencieuses ou mutations bêta+-thalassémiques.
- ❖ Des mutations bêta-thalassémiques rares ont été décrites avec une transmission dominante. Ce sont des mutations ponctuelles fausses sens qui entraînent la production d'une chaîne protéique tronquée hyper instable, incapable de s'associer avec la chaîne alpha-globine normale et rapidement détruite dans l'érythroblaste. Cette destruction précoce va entraîner un certain degré de dysérythropoïèse mimant une thalassémie intermédiaire.

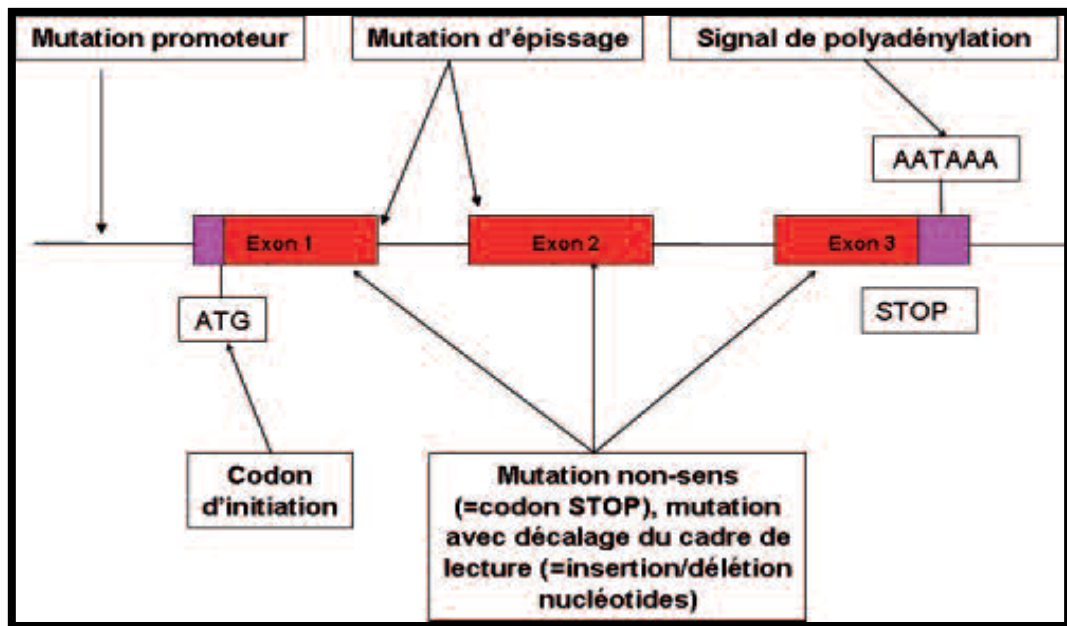


Figure 24: Mutations responsables de bêta-thalassémie [9]

2.1-2 Corrélation génotype-phénotype [19]

Il existe une corrélation assez forte entre le type de mutation bêta-thalassémique qui conditionne le niveau de perturbation de la synthèse de la chaîne protéique et la sévérité clinique. L'effet d'une mutation sur le niveau d'expression du gène dépend de sa nature et de sa localisation. Les mutations bêta-thalassémiques sont schématiquement classées en bêta°, bêta+, bêta++ ou selon un retentissement décroissant sur le niveau d'expression du gène. Les mutations localisées dans le promoteur ou dans les introns sont en principe moins délétères que les mutations non-sens ou les mutations localisées sur les sites consensus d'épissage ou encore les délétions emportant l'ensemble du gène.

En règle générale, l'hétérozygote bêta-thalassémique ou porteur sain n'est pas symptomatique, il présente seulement les modifications érythrocytaires typiques (pseudo polyglobulie et microcytose) et une élévation modérée de l'HbA2 (entre 4 et 7%). Chez l'homozygote ou l'hétérozygote composite, les deux allèles sont mutés ; on observe alors, en

fonction de la combinaison des effets des deux mutations, un continuum de sévérité allant de formes silencieuses jusqu'à la thalassémie majeure.

2.1-3 Physiopathologie des principaux signes hématologiques [9, 12,14]

Le déficit de synthèse des chaînes β s'accompagne d'une augmentation des chaînes α non associées en tétramères. Cet excès de chaînes α s'oxyde et précipite dans le cytoplasme des érythroblastes, induisant ainsi leur apoptose excessive [12]. A cela s'ajoutent les lésions cellulaires qui sont dues à cet excès de chaînes α qui co précipitent sur la membrane avec les protéines formant des hémichromes et libérant des espèces réactives de l'oxygène. L'érythropoïèse inefficace qui en résulte est le principal mécanisme de l'anémie dans la bêta-thalassémie. Cependant, certains érythroblastes, notamment ceux qui synthétisent de l'Hb F, parviennent à donner naissance à un réticulocyte, puis à un globule rouge mature qui passe dans le sang périphérique. L'hématie circulante, hypochrome, microcytaire, et déformée (poikilocytose), a une demi-vie raccourcie et rend compte du deuxième mécanisme de l'anémie: l'hyper hémolyse. La splénomégalie se développe progressivement. Elle résulte de l'élimination accrue des GR contenant les amas de chaînes α mais également d'une érythropoïèse extramédullaire [9]. En effet, la rate peut essayer de compenser par elle-même l'anémie, en fabriquant aussi des globules rouges.

Par ailleurs, l'hypoxie tissulaire entraîne une augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine. Il résulte de cette stimulation hormonale une inflation importante du secteur érythroblastique médullaire : la moelle devient hyperactive et multiplie sa surface, afin de produire plus de GR. L'expansion de la moelle osseuse déforme le crâne, l'implantation des dents de la mâchoire supérieure, les côtes, les vertèbres [9,20]. C'est ainsi que les os s'amincissent, se fragilisent et créent un risque de fractures [21]. Toutefois, l'hyperplasie érythroïde provoque, par un mécanisme encore assez mal connu, une baisse très importante de la synthèse d'hepcidine, principale hormone hyposidérémiant de l'organisme qui régule, entre

autres, l'absorption de fer au niveau intestinal. En absorbant plus de fer, les patients s'exposent à une surcharge en fer. Ce fer non utilisé tend à s'accumuler dans différentes organes (surrénales, pancréas, myocarde, etc) d'où la tendance à l'hémochromatose accentuée par les transfusions itératives (Figure 25).

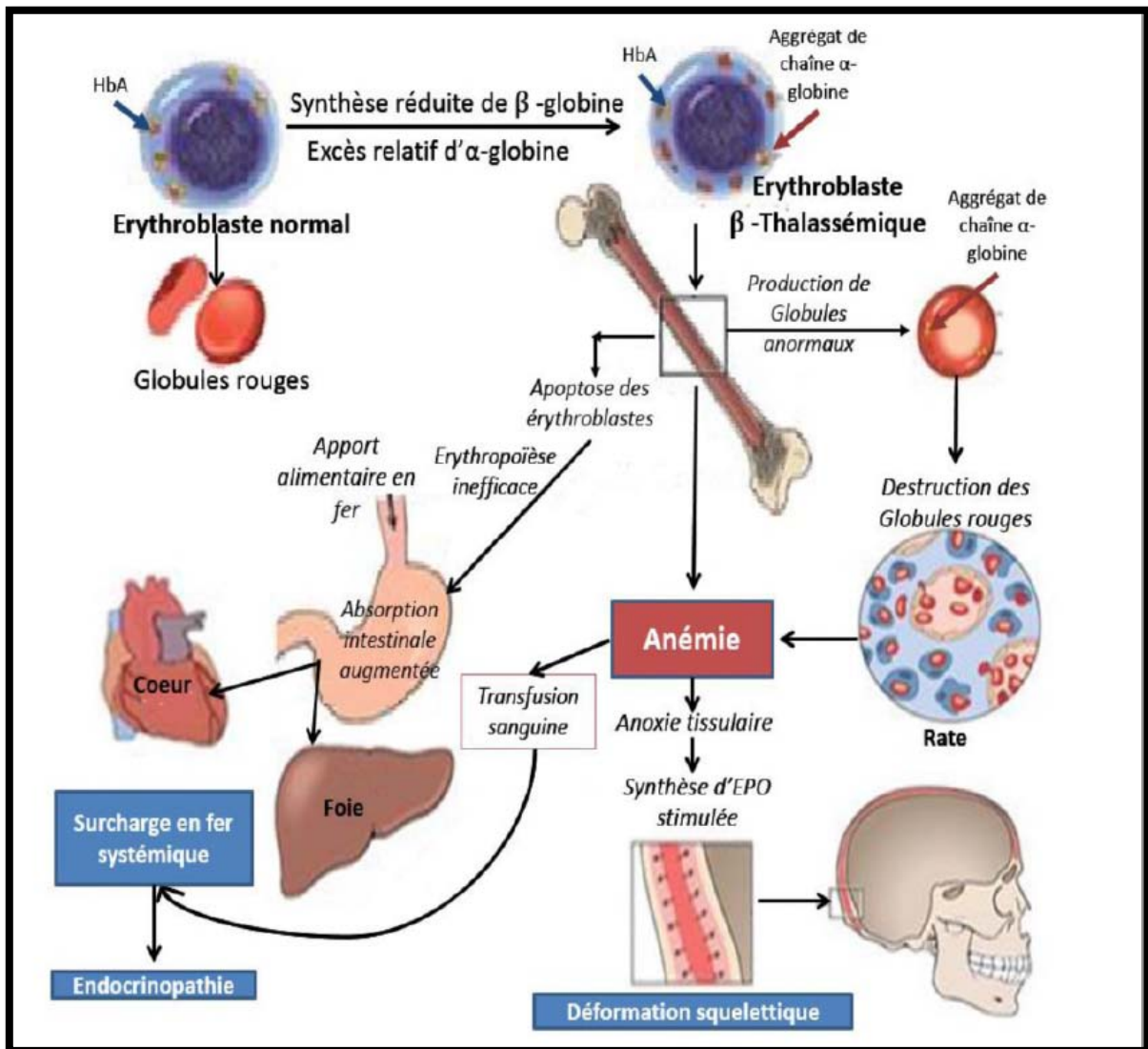


Figure 25: Mécanisme physiopathologique des troubles observés au cours d'une β thalassémie [22]

2.2 Alpha- thalassémies:

2.2-1 Physiopathologie des lésions moléculaires [18] :

a) Formes délétionnelles :

Schématiquement, deux types de délétions sont retrouvés dans le locus alpha globine :

- Les délétions alpha⁰-thalassémiques : Ces délétions, emportant les 2 gènes alpha-globine en cis, sont appelées « délétions de type 1 » ou « délétions alpha⁰ thalassémiques », elles aboutissent à une absence totale de gène adulte fonctionnel et par conséquent, à une absence de production de chaîne alpha globine à partir du locus délété.
- Les délétions alpha⁺-thalassémiques : Les délétions de type 2, correspondent à la perte de la région intergénique et d'une partie des gènes alpha-globine. Elles conservent le cadre de lecture et aboutissent soit à la délétion d'un des deux gènes (exemple: alpha 4,2kb) soit à la création d'un gène de fusion hybride alpha1/alpha2 fonctionnel (exemple : délétion alpha -3,7kb).

b) Mutations ponctuelles :

Des mutations ponctuelles peuvent également être à l'origine d'une inactivation d'un des deux gènes et siègent le plus souvent dans le gène HbA2. Plusieurs d'entre elles affectent les sites d'épissage, donneur ou accepteur, et entraînent une absence totale de production de chaîne alpha-globine par le gène altéré. D'autres affectent le signal de polyadénylation du gène alpha2 et ont une expression assez sévère.

2.2-2 Corrélation génotype-phénotype [19] :

Le phénotype associé aux alpha-thalassémies sera fonction du nombre de gènes altérés :

- Les génotypes présentant un seul gène altéré soit trois gènes fonctionnels, ne produisent en général aucun phénotype, ni clinique, ni biologique, en dehors d'une microcytose inconstante.

- Les hétérozygoties pour les délétions emportant les deux gènes ou les homozygoties pour les délétions-fusions ne laissent que deux gènes alpha-globine fonctionnels. La baisse de production de chaîne alpha-globine qui en résulte n'entraîne pas d'anémie mais, il apparaît une microcytose et une polyglobulie caractéristique du trait thalassémique (encore appelé thalassémie mineure). Les mutations ponctuelles du gène alpha2 auront un effet plus prononcé que les mutations ponctuelles du gène alpha1 car alpha2 est deux à trois fois plus exprimé qu'alpha1.
- L'association des deux types de délétions décrites plus haut ou encore d'une délétion de type 1 et d'une mutation ponctuelle, ne laisse qu'un seul gène fonctionnel. Le défaut de chaîne alpha-globine est alors symptomatique et il existe, dès la naissance, une anémie chronique assez bien tolérée en général et ne nécessitant pas de transfusion systématique.
- Enfin, l'homozygotie pour la délétion de type 1, en supprimant totalement la production de chaîne alpha-globine dès la période fœtale, conduit à une anémie sévère, précoce en période fœtale et à une mort in utero ou en période périnatale, dans un tableau d'anasarque fœto-placentaire.

Tableau XVIII : expression des alpha-thalassémies en fonction du nombre de gènes défectueux ou absents [23]

Phénotype Génotype	Nombre de gènes α délétés
α -thalassémie -1 ($\alpha\alpha / -\alpha$) α + -thalassémie hétérozygote	1
α -thalassémie -2 α + -thalassémie homozygote ($-\alpha / -\alpha$) α 0-thalassémie hétérozygote ($\alpha\alpha / --$)	2
Hémoglobinose H ($-\alpha / --$)	3
Hydrops fœtales ($-- / --$)	4

2.2-3 Physiopathologie des principaux signes hématologiques :

L' α thalassémie est caractérisée par un rapport alpha /non alpha inférieur à 1 [24]. Leur mécanisme physiopathologique associe plusieurs facteurs.

Suivant les classes ci-dessus citées on a :

Dans toutes les classes :

La diminution quantitative de synthèse des chaînes α a pour conséquence une diminution de l'élaboration de l'hémoglobine, d'où la microcytose [25].

Dans les classes 3 et 4 :

La production anormale des chaînes de globinæ about it à un excès relatif des chaînes de globine gamma chez les fœtus et les nouveau-nés et des chaînes de globine bêta chez l'enfant et l'adulte [26].

Les chaînes β en excès forment des tétramères d'Hb H (β_4) instables qui précipitent essentiellement dans le cytoplasme des GR sous forme d'hémichromes. Ces GR seront phagocytés par les macrophages de la rate d'où il ya une hémolyse chronique avec anémie et hyper réticulocytose [26].

Ces Tétramères d'hémoglobine H ont une haute affinité pour l'oxygène, manque d'interactions hème-hème, et une mauvaise capacité d'apport d'oxygène [26] Par conséquent, les patients avec de grandes quantités d'Hb H sont fonctionnellement plus anémique que leur taux d'hémoglobine indique. L'hémoglobine H est instable et peut être oxydé en formant des corps de Heinz intracellulaires dans les hématies. Ces corps de Heinz provoquent la mort précoce intramédullaire des cellules érythroïdes et une érythropoïèse inefficace [27].

Par ailleurs, le fer non utilisé du fait de la diminution de la synthèse globinique tend à s'accumuler dans la zone mitochondriale. Ce qui entraîne Une altération des mitochondries contribuant à écourter la vie des hématies [25].

Lorsque trop de globules rouges sont détruits, il en résulte un excès de production de bilirubine. Ceci explique la jaunisse observée dans certains cas, La bilirubine est normalement éliminée par le foie dans la bile. Lorsqu'elle est en excès, elle provoque la formation de calculs biliaires [28].

Les globules rouges sont majoritairement détruits dans la rate qui augmente progressivement de volume (splénomégalie). De plus, une grosse rate a tendance à « retenir » plus de globules rouges, ce qui diminue la quantité des globules rouges circulant dans le sang et accentue donc l'anémie [28].

Dans certains cas, pour compenser l'anémie, le corps va tenter de fabriquer plus de globules rouges. Les globules rouges sont fabriqués dans la moelle osseuse qui va alors

travailler de façon excessive, sans pour autant parvenir à compenser l'anémie, ce qui peut avoir pour conséquence d'élargir et de déformer certains os (notamment ceux du visage) [28].

Chez les personnes atteintes de thalassémie intermédiaire, la surcharge en Fer est surtout liée à une plus grande absorption du fer dans le système digestif qui tente de cette façon de compenser l'anémie. La surcharge est plus précoce et plus sévère dans la thalassémie majeure, où elle est principalement due aux transfusions régulières qui augmentent l'apport en fer. Le fer en excès dans le sang s'accumule dans différentes parties du corps (en particulier le cœur et le foie) et peut conduire à des complications à l'âge adulte. L'accumulation du fer [29] au niveau des glandes qui fabriquent des hormones peut entraîner un diabète, un retard de croissance ou de puberté, une ménopause précoce. [28]

3. Formes cliniques :

3.1 Bêta –thalassémie [29] :

Dans la **β -thalassémie majeure (β -TM)** ou anémie de Cooley, le diagnostic est habituellement porté entre l'âge de 6 et 24 mois.

Chez le patient non pris en charge pendant la petite enfance (transfusions absentes ou inadéquates) :

- Retard de croissance important, mortalité accrue avant deux ans en l'absence de transfusions.
- Déformations osseuses progressives par expansion des espaces intramédullaires (secondaire à l'érythropoïèse excessive), aspect particulier des os : facies mongoloïde, et à l'imagerie une voûte crânienne en « poils de brosse ».
- Splénomégalie (SMG) et hépatomégalie (HMG) de plus en plus volumineuses, avec hypersplénisme important.
- Complications liées à l'hémochromatose apparaissant vers 8 -10 ans. S'ils n'ont pas été transfusés de manière adéquate, un bon nombre d'enfants meurent avant la puberté.



Figure 26: Tableau clinique typique de β -thalassémie majeure non transfusée [2]

-Chez le patient pris en charge précocement et régulièrement transfusé :

La SMG apparaît mais reste modérée, et la croissance est plus ou moins normale. Vers la puberté, l'enfant ayant reçu une chélation martiale efficace entre dans la vie adulte avec une SMG modérée et va poursuivre un développement presque normal. L'enfant qui n'a pas reçu une chélation martiale efficace va développer les signes de surcharge en fer (complications endocrines, cardiaques, hépatiques) et le décès est habituel vers l'âge de 20 à 30 ans par insuffisance cardiaque.

Dans la **β -thalassémie intermédiaire** : Les symptômes sont donc beaucoup moins importants que dans l'anémie de Cooley. L'anémie est moins importante et assez bien tolérée par les malades. Les signes apparaissent plus tardivement, après l'âge de deux ans (parfois beaucoup plus tard) et les personnes atteintes n'ont théoriquement pas besoin de transfusions sanguines, en tous cas pas tous les mois comme dans les formes majeures. Cependant, l'anémie peut s'aggraver brutalement, en cas d'infection par exemple, et nécessiter alors une transfusion. Les calculs biliaires sont fréquents. Les enfants atteints de cette forme atténuée de bêta-thalassémie ont une croissance normale, une puberté parfois retardée mais complète. La SMG est très fréquente. Lorsqu'elle est volumineuse, une sensation de lourdeur ou d'inconfort ressemblant à un poids dans le ventre peut apparaître [30].

Dans la **β -thalassémie mineure** : Généralement, cette forme n'a pas de conséquence sur la santé, puisque l'autre gène est capable de compenser l'anomalie et de fabriquer suffisamment de chaîne bêta pour produire un taux d'Hb normal ou proche de la normale [30].

Dans la **β -thalassémie hétérozygote composite S/ β +**: Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM), sont responsables d'un tableau clinique très hétérogène. La S/ β +-thalassémie, troisième SDM de point de vue fréquence, est très souvent marquée par l'existence d'une splénomégalie et des CVO (crises vasoocclusives) de moindre fréquence. Celles-ci résultent de l'hyper-hémolyse et d'une ischémie tissulaire par falciformation des hématies in vivo engendrant stase et vasoocclusion. Elles surviennent le plus souvent dans les os (os longs, bassin, rachis, sternum, côtes...) et engendrent une douleur intense.

La S/ β + se caractérise aussi par un risque élevé d'atteinte rétinienne, la survenue des STA (syndrome thoracique aigu), des ulcères cutanés et du priapisme par rapport à la forme homozygote S/S [31].

3.2 Alpha- thalassémies:

Les phénotypes cliniques de la plupart des individus avec l' α thalassémie sont très peu sévères, et ne peuvent pas être remarqués au cours de la vie sauf quand une numération formule sanguine de routine complète est examinée. Les patients atteints de l'Hb H ont un phénotype variable et ceux avec l'anasarque fœtale de Bart ont une forme mortelle d'anémie.

❖ **Le trait d'alpha thalassémie [32] :**

Sauf l'anémie hypochrome microcytaire légère à modérée (détectée sur une numération globulaire de routine), des porteurs (les hétérozygotes) de l' α thalassémie, quoi que la base moléculaire, sont cliniquement asymptomatiques et le diagnostic est souvent établi pendant un contrôle de santé régulier ou pendant le dépistage prénatal. Les plaintes liées aux anémies plus sévères, comme la fatigue, l'indolence et l'essoufflement sont rares et presque certainement liées à d'autres troubles concomitants.

❖ **La maladie de l'HbH :**

Les caractéristiques prédominantes dans la maladie HbH sont l'anémie (2.6 – 13.3 g/dl). Les patients ont d'habitude la splénomégalie (qui peut être sévère) et de temps en temps ceci est compliqué par l'hypersplénisme [32]. D'autres complications incluent des infections; le manque d'acide folique et des épisodes (crises) hémolytiques aigus en réponse aux médicaments [33, 34]. Les patients plus âgés ont souvent un certain degré de surcharge en fer.

❖ **Le Syndrome d'Anasarque fœtal de Bart**

Les bébés avec le syndrome d'anasarque fœtal de Bart ont les manques les plus sévères dans l'expression d' α globines, Les particularités cliniques sont ceux d'un ~~bébé~~ ^{bébé}émateux pâle avec les signes d'insuffisance cardiaque et ont prolongé l'anémie intra-utérine. Prononcé hépato-splénomégalie, le retardement dans la croissance cérébrale, des difformités squelettiques et cardiovasculaires et l'élargissement brut du placenta sont des caractéristiques

particulières. Les bébés avec le syndrome d'anasarque fœtal de Bart presque toujours soit mourir in utero (23–38 semaines) ou peu de temps après la naissance [32].

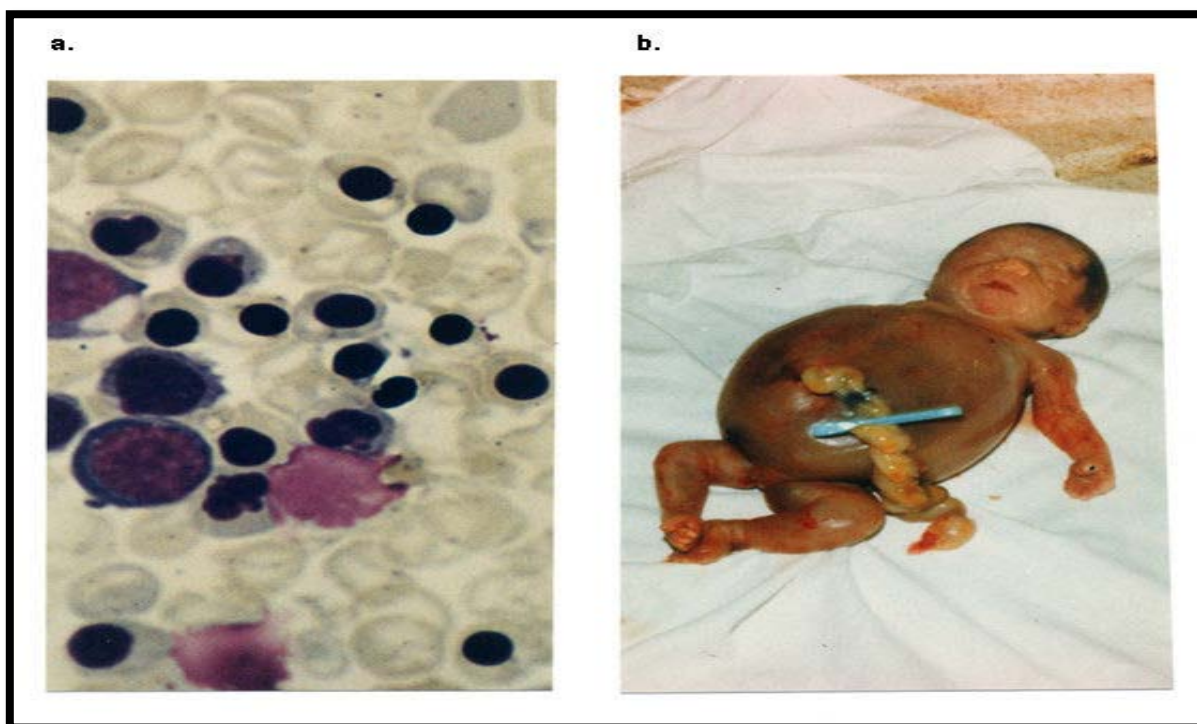


Figure 27: Le syndrome d'hydropisie de l'hémoglobine Bart :
a : film de sang périphérique avec des précurseurs de globules rouges immatures et hypochromiques, microcytaires, des globules rouges montrant une anisocytose et une poïkilocytose ; b : nourrisson hydropique mort-né [32]

II. DISCUSSION DES RESULTATS DE NOTRE ETUDE

1. SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE :

1.1 Distribution et incidence (figure 28, 29):

Initialement décrite dans les populations du bassin méditerranéen (Corse, Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord) [35], la bêta-thalassémie est aussi répandue dans les Antilles, le Moyen-Orient, le Sud et l'Est de l'Asie (Chine, Inde, Viêt-Nam, Thaïlande) et dans certaines régions d'Afrique. De ces foyers d'origine, elle s'est propagée dans la plus grande partie du monde [36,37].

Selon l'OMS, sur **330000** naissances annuelles d'individus atteints d'hémoglobinopathies majeures environ 17% d'entre eux sont atteints de β -thalassémie [38]. Actuellement plusieurs pays disposent d'un registre pour la thalassémie, notamment la France (550 cas répertoriés en 2013 [39]), la République islamique d'Iran, l'Oman [40].

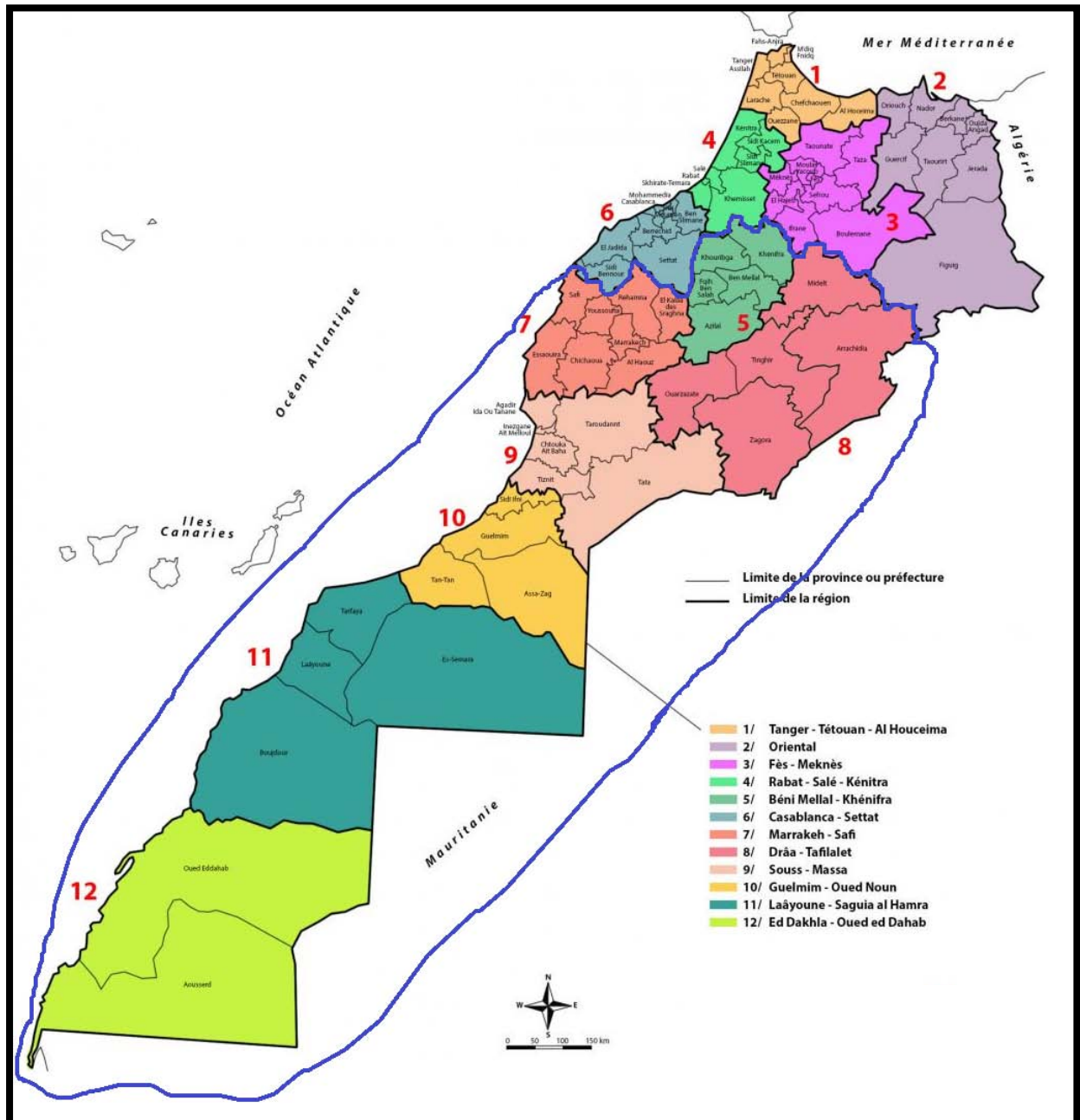
En Europe, la fréquence de la thalassémie varie beaucoup. Elle est très présente en Italie et en Grèce, dont les prévalences les plus importantes sont observées à Chypre et en Sardaigne avec respectivement 14% et 12% de porteurs hétérozygotes dans la population [2], et très rare en Europe du Nord et en France, en particulier, où l'incidence est de 1 sur 100 000 naissances. Grâce aux plans nationaux maladies rares et à la mise en place de centres de référence et de registres, les connaissances sur la répartition des patients thalassémiques sur le territoire français, leurs modalités de prise en charge et leur état de santé ont considérablement progressé ces dernières années [3].

Le Maroc est classé en 28ème position à l'échelle mondiale relativement aux pourcentages des sujets porteurs de la bêta-thalassémie (3%) ainsi qu'au nombre annuel des femmes enceintes porteuses de la bêta-thalassémie (12.000). Selon la répartition de

LES THALASSEMIES EN RÉGION DE MARRAKECH, HAOUZ ET SUD DU MAROC

l'organisation mondiale de la santé (O.M.S), le Maroc est en 10^{ème} classe dans la région de la Méditerranée orientale en ce qui concerne les conceptions de la β -TM [41].

Nous soulignons également, d'après la présente étude, que les sujets atteints de bêta-thalassémie sont principalement originaires de: Marrakech (43,2 %), Kelaâ (14,8%), Agadir (13,8%).



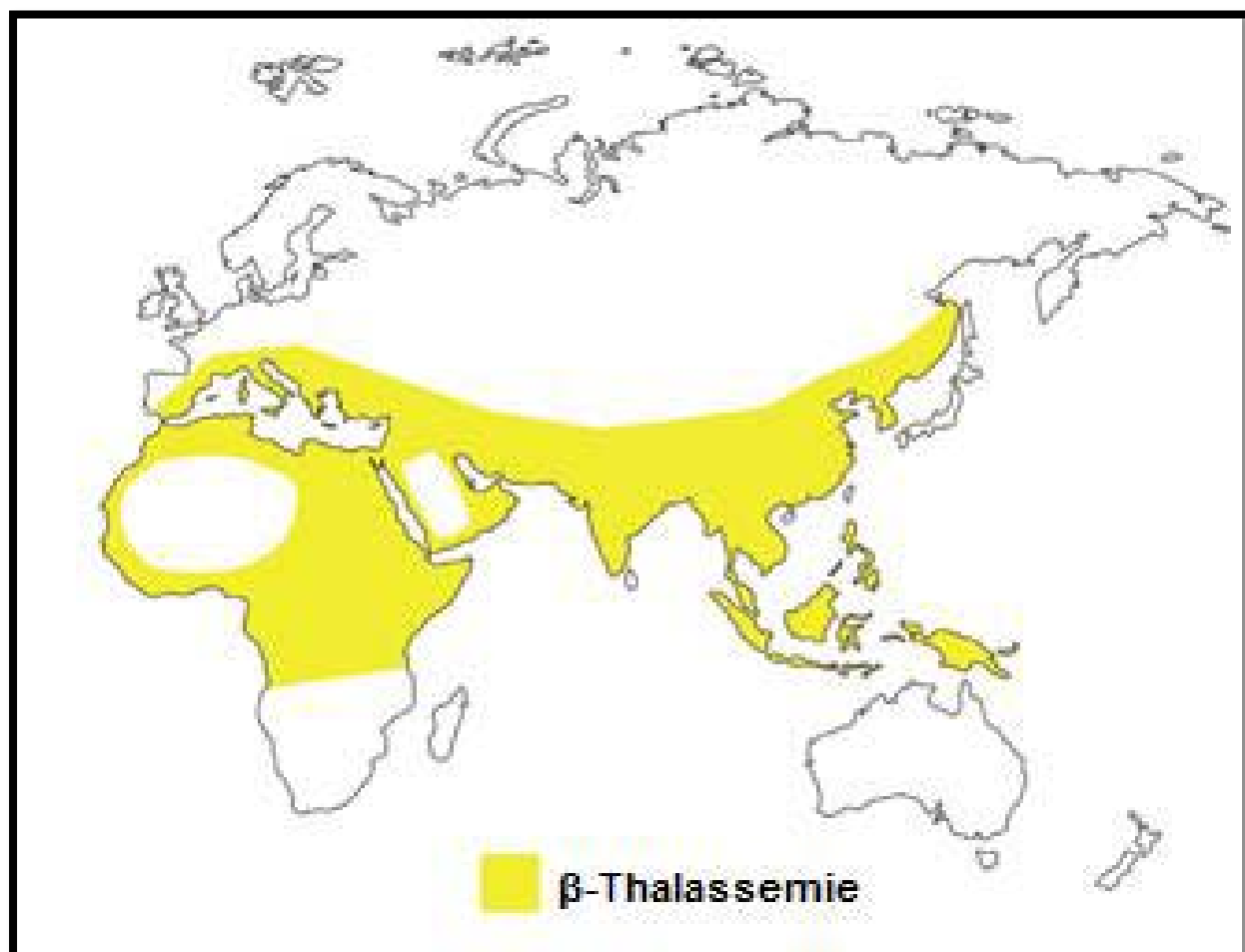


Figure 29: Répartition de la β thalassémie dans le monde [43].

Des études ont montré que les hémoglobinopathies, en général, sont corrélées à une densité parasitaire très faible chez les patients infectés et protègent de ce fait contre les formes graves de paludisme [44]. Cela explique l'emplacement du Maroc dans les zones non endémiques pour le paludisme (Figure 30, 31).

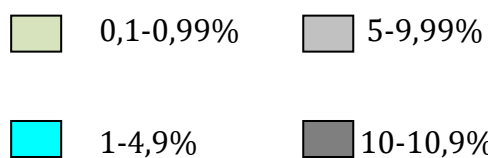
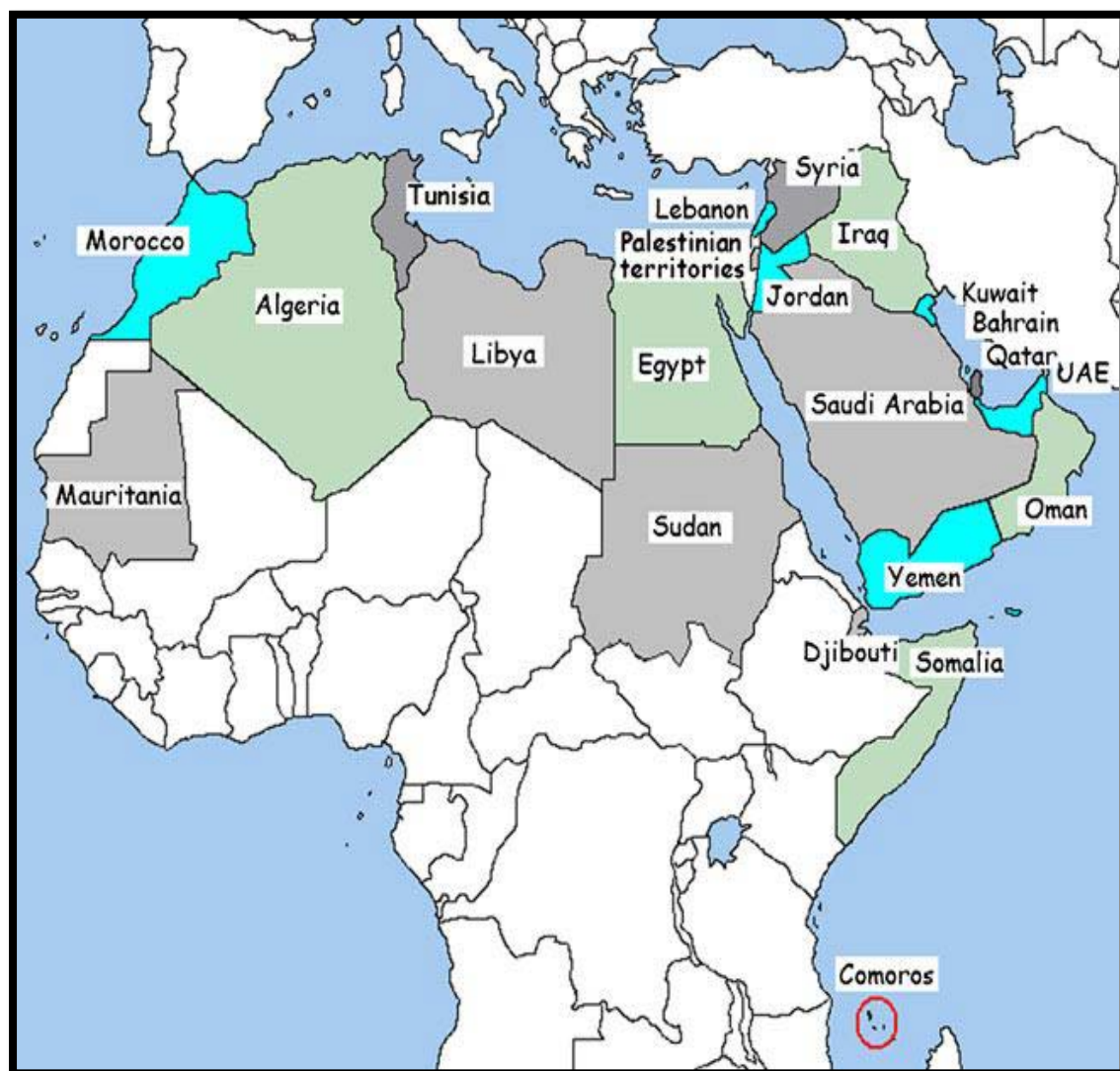


Figure 30: Carte avec prévalence des hémoglobinopathies dans 22 pays arabes [45]

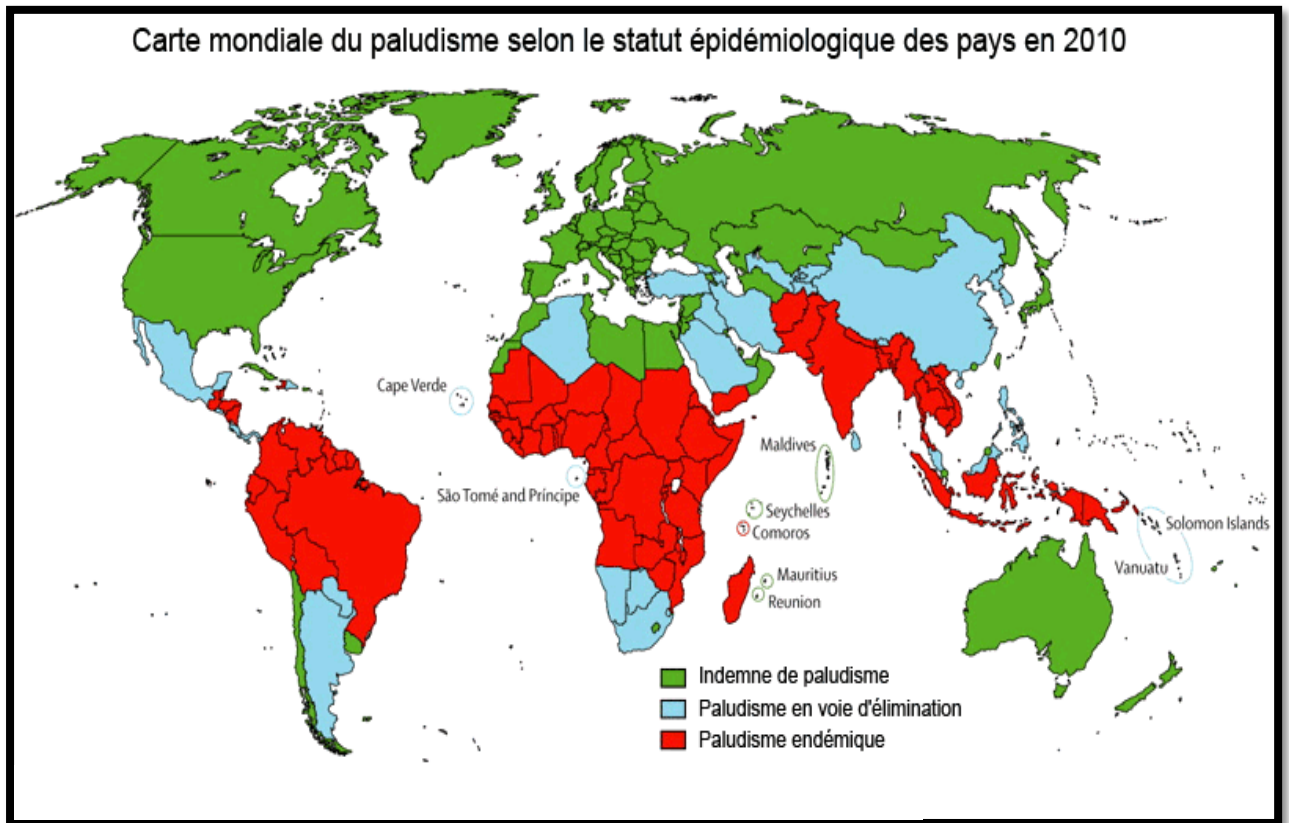


Figure 31 : Répartition géographique du paludisme [46]

1.2 Répartition selon l'âge et le sexe :

Depuis Janvier 2003 jusqu'au décembre 2017, soit une période de 15 ans, 81 cas de la thalassémie ont été pris en charge dans le service d'Hématologie du CHU Mohamed VI et celui d'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech et au Centre Régional d'Oncologie d'Agadir. Tous ces cas sont β -thalassémiques, puisque les α -thalassémiques sont très rares dans le bassin méditerranéen [47]. L'âge des patients varie de un mois à 60 ans avec une moyenne de 13 ans.

Le tableau suivant reprend le résultat de notre étude en comparant avec d'autres séries.

Tableau XIX: Répartition des patients selon l'âge au moment du diagnostic.

Série d'étude	Extrêmes d'âge	Age moyen / an
CHU Farhat-hachet Tunisie [48]	2 ans - 17 ans	9
CHU Hédi Chaker [49]	3 mois - 4 ans	1
Algérie [50]	2 mois - 9 ans	2,7
Cameroun [47]	6 mois - 14 ans	3,7
Italie [51]	2 mois - 65 ans	30,21
Notre série	1 mois - 60 ans	13

La β -thalassémie est donc une maladie qui peut se révéler à n'importe quel âge dans sa forme hétérozygote et avec une prédominance pédiatrique dans sa forme homozygote.

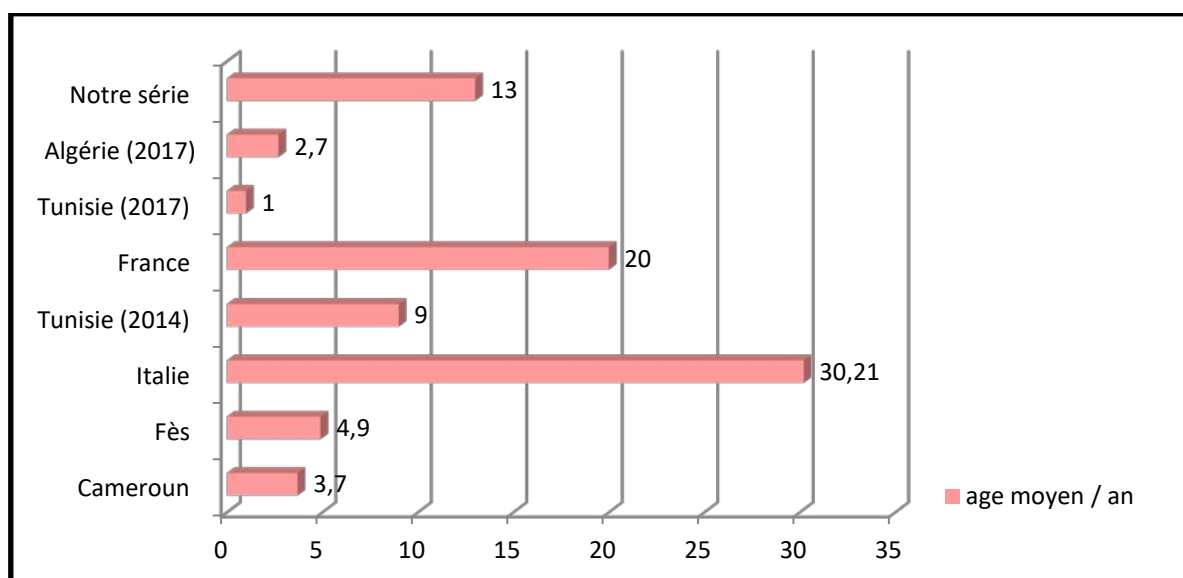


Figure 32: Age moyen des patients thalassémiques dans différentes études.

Les patients de notre série sont répartis en 36 garçons (44,4%) et 45 filles (55,6%) avec un sexe ratio M/F= 0.8, cette prédominance féminine a été retrouvée pour l'étude faite au CHU Hassan II de Fès et en Italie avec un sexe ratio M/F respectivement de 0,6 et 0,9 [52] [51]. Une prédominance masculine a été retrouvée dans les études faites au CHU Ibn Sina de Rabat, celle

faite au CHU Farhat-hachet de Sousse en Tunisie avec un sexe ratio respectivement de 1,4 et de 1,36. On trouve les mêmes résultats pour l'étude faite par Maaloul en Tunisie avec un sexe ratio de 1,9 et celle de Bourkeb et Kahlat en Algérie avec un sexe ratio de 2,1 [53] [48] [49] [50].

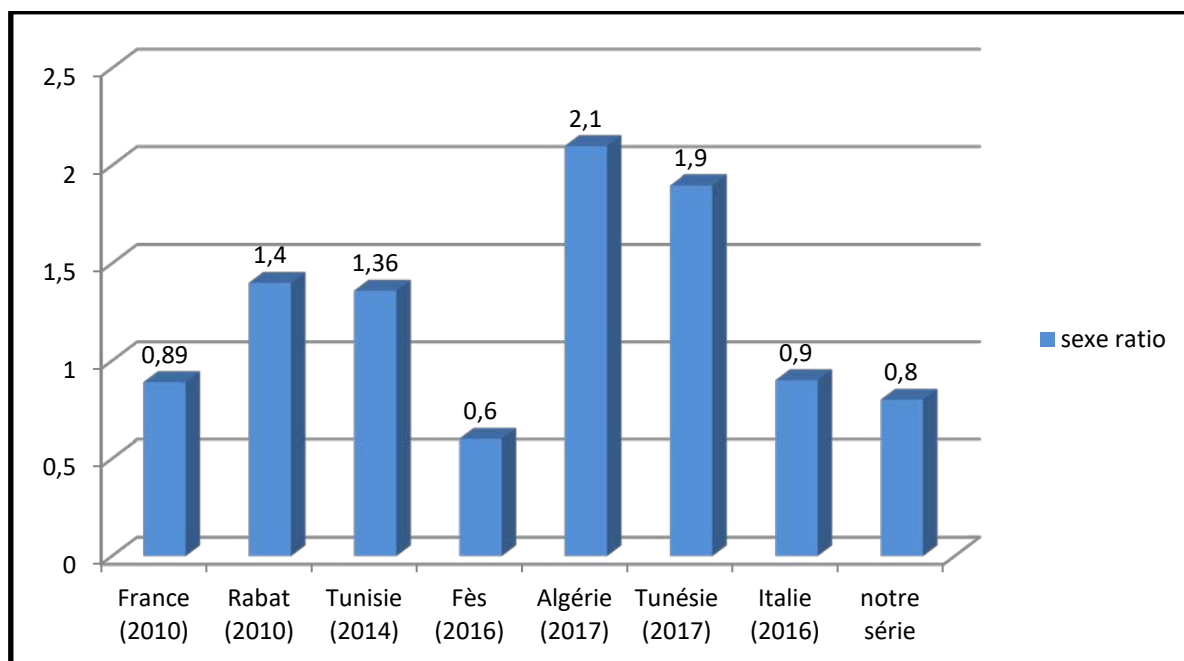


Figure 33: Répartition de la thalassémie selon le sexe ratio dans différentes séries d'études.

La prédominance féminine ne peut pas être expliquée une relation entre le sexe et la maladie puisque la transmission de cette affection est autosomique récessive, c'est à dire qu'elle touche les deux sexes de façon égale.

2. Niveau socio-économique et couverture sociale :

Bien qu'il y ait eu une amélioration significative dans la prise en charge des patients atteints de thalassémie majeure en termes d'hyper-transfusion et de chélation du fer, le fardeau financier est énorme. Ceci est principalement supporté par les familles et constitue un obstacle majeur à l'obtention du traitement optimal et, à son tour, à la survie globale et à la

qualité de vie des patients [54]. Le traitement se veut pour sa part chronique et coûterait de 100.000 à 200.000 dirhams par an [55].

Dans notre série : 44,4% des cas ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale (RAMED), 37% des cas sont mutualistes et 18,5% des cas n'ont aucune couverture sociale. Dans la série de Rabat la majorité des patients sont indigents avec 74 % des cas, alors que seuls 26 % sont assurés [53], et une récente étude Indienne a montré que les dépenses totales de traitement d'un patient par an allaient de 629 \$ US à 2 300 \$ US dans les différents groupes d'âge, avec une moyenne de 1135 \$ US. Plus de la moitié (53%) de ces dépenses ont été consacrées à des médicaments. En moyenne, 38,8% du revenu familial a été consacré au traitement d'un patient atteint de thalassémie chaque année [54].

Donc dans les pays en voie de développement comme le Maroc, le recours aux dons était recommandé en 2010, particulièrement dans les régions défavorisées, par la suite les instances compétentes appliquent une politique régionale et font en sorte que les médicaments soient accessibles même pour les patients indigents.

2.1 Consanguinité et les antécédents:

Dans notre série, 20 patients, soit 24,7% des cas ont des antécédents familiaux de consanguinité, dont 18,5 % de premier degré et 6,2 % de 2ème degré. Par ailleurs, 68% ; 52,5% ; 65,6% et 35,5% des patients qui ont un antécédent de consanguinité selon des études qui ont été faites respectivement: à la région d'El-Oued d'Algérie [56]; CHU Hassan II de Fès [52]; CHU Hédi Chaker en Tunisie [49] et CHU Khelil Amarane en Algérie [50].

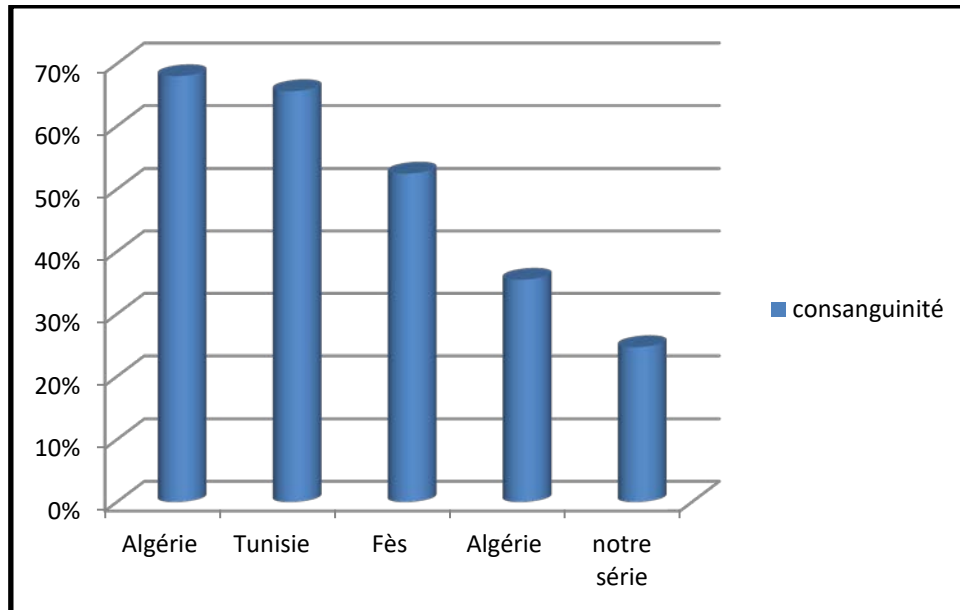


Figure 34:Fréquence de la consanguinité des parents dans différentes séries d'études.

La consanguinité seule, ne semble pas être la cause principale de la thalassémie mais elle augmente la probabilité de l'apparition de la maladie.

Le nombre des membres thalassémiques dans une famille peut avoir des répercussions significatives sur la prise en charge des malades. Plus il y a d'enfants malades, plus les charges sont élevées, plus il y a de décès.

Dans notre étude, 16 patients soit 19,8% des cas avaient un autre membre dans la fratrie atteint de thalassémie, contre 15% dans l'étude faite au CHU Hassan II de Fès [52].

3. SUR LE PLAN CLINIQUE

3.1 Délai de consultation :

Dans notre étude le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation variait entre 1 mois et 36 mois avec un moyen de 10 mois, 29,6% des patients ont consulté après 6 mois ce qui rend le diagnostic encore tardive cela trouve son explication dans la prédominance des formes hétérozygotes (patients généralement bien portant), le niveau socioéconomique bas et l'habitat loin des structures hospitalières.

3.2 Circonstances de découvertes:

Les situations amenant à rechercher une hémoglobinopathie sont multiples [57] [58], il s'agit essentiellement de :

Signes clinico-biologiques:

- ❖ Une pâleur, un ictère, une hépto-splénomégalie, une asthénie, un essoufflement des céphalées, des acouphènes, des vertiges.
- ❖ Une anomalie de l'hémogramme, le plus souvent une anémie, une microcytose. Plus rarement une cyanose ou un pseudo polyglobulie.
 - Découverte fortuite lors du dosage de l'Hb A1c dans le cadre du suivi du diabète.
 - Dépistage néonatal.
 - Enquête familiale (suivi d'une hémoglobinopathie connue).
 - Dépistage systématique chez une personne appartenant à une ethnie dite « à risque » (Afrique sub-saharienne, Afrique du Nord, Bassin méditerranéen, Antilles, Asie, Moyen-Orient et Proche-Orient).

Les signes révélateurs de la bêta-thalassémie dans la présente étude sont dominés par :

Syndrome anémique (43,2%), ictère (17,3%), distension abdominale (12,3%), et découverte fortuite par une NFS (13,6%) ce qui rejoint les résultats des autres études sauf celle réalisée en Tunisie qui s'explique par le fait que l'étude tunisienne portée sur les thalassémies majeure (tableau XX).

Tableau XX : Circonstances de découverte des thalassémies :

étude	Hôpital militaire Mohamed V (Rabat) [59]	Etude Algérienne [50]	étude tunisienne [48]	Notre série
Syndrome anémique	21%	45,15%	-	43 ,2%
ictère	-	9 ,7%	-	17,3%
Distension abdominale	14%	-	100%	12,3%
Découverte fortuite	41%	9,7%	67%	13,6%

3.3 Examen clinique :

a. Syndrome anémique

Les chaînes défaillantes rendent l'Hb incapable de remplir ses fonctions. Il en résulte une anémie qui se traduit par une pâleur, une grande fatigabilité, parfois des vertiges et des essoufflements [60].

Dans notre étude 86,4% des cas qui avaient un syndrome anémique, ce qui rejoint la littérature.

Le tableau suivant reprend le résultat de nos malades en comparaison avec d'autres séries (Tableau XXI).

Tableau XXI: comparaison de la fréquence du syndrome anémique chez nos patients avec d'autres séries.

Etude	CHU Fès [52]	Algérie [50]	Tunisie [49]	Chinoise [61]	Tunisie [48]	Note étude
Syndrome anémique	77,5%	93,5%	80,6%	55 ,4%	67%	86 ,4%

b. Hépto-splénomégalie :

Une hépto-splénomégalie s'installe progressivement au cours des premiers mois de la vie. Elle peut acquérir un volume considérable et déformer l'abdomen. L'hypertrophie splénique

s'accroît avec le temps, du fait de l'érythropoïèse ectopique, de l'érythrophagocytose, et parfois chez les patients plus âgés, suite à une hypertension portale [60].

Dans notre série, la SMG est notée chez 40,7% des cas, une HMG est présente chez 18,5% des patients ce qui ne rejoint pas complètement la littérature et ceci est due à la prédominance des formes hétérozygotes dans notre série.

Le tableau suivant reprend le résultat de nos malades en comparaison avec d'autres séries [48, 52, 49, 50] (tableau XXII).

Tableau XXII : comparaison de la fréquence de l'hépto-splénomégalie chez nos patients avec d'autres séries.

Etude	CHU Fès [52]	CHU Hédi Chaker Tunisie [49]	Algérie [50]	CHU Farhat hachet en Tunisie [48]	Notre étude
SMG	70%	38,5%	83,8%	92%	40,7%
HMG	25%	-	41,9%	15,38%	18,5%

c. Dysmorphie :

Les anomalies morphologiques dépendent du degré de l'anémie, puisqu'elles sont la conséquence de l'inflation érythroïde. L'hyperplasie des os plats de la face confère aux patients un aspect asiatique: les os malaires sont élargis, la base du nez est aplatie, il existe un hypertélorisme, une protrusion du maxillaire supérieur. Le crâne peut prendre un aspect en tour, avec des bosses dans les régions frontales et occipitales. Des anomalies de l'implantation dentaire sont fréquentes, entraînant des troubles de l'articulé dentaire [62]. La dysmorphie est plus marquée chez les patients pris en charge tardivement et chez ceux qui bénéficient d'un programme transfusionnel irrégulier, alors qu'elle est plus discrète lorsque la prise en charge thérapeutique est précoce (figure 35 et 36).

Dans notre travail, la dysmorphie est présente dans 17,3% des cas.

Le tableau suivant reprend le résultat de nos malades en comparaison avec d'autres séries [48, 52, 49, 50] (tableau XXIII).

Tableau XXIII : comparaison de la fréquence de la dysmorphie chez nos patients avec d'autres séries.

Etude	CHU Fès [52]	CHU Hédi Chaker Tunisie [49]	Algérie [50]	CHU Farhat hachet en Tunisie [48]	Notre étude
Dysmorphie	55%	23%	22,6%	23%	17,3%



Figure 35: Photos d'un patient atteint de β -thalassémie homozygote suivi au service d'hématologie de CHU Mohammed VI Marrakech, pris en charge tardivement, montrant un faciès thalassémique.

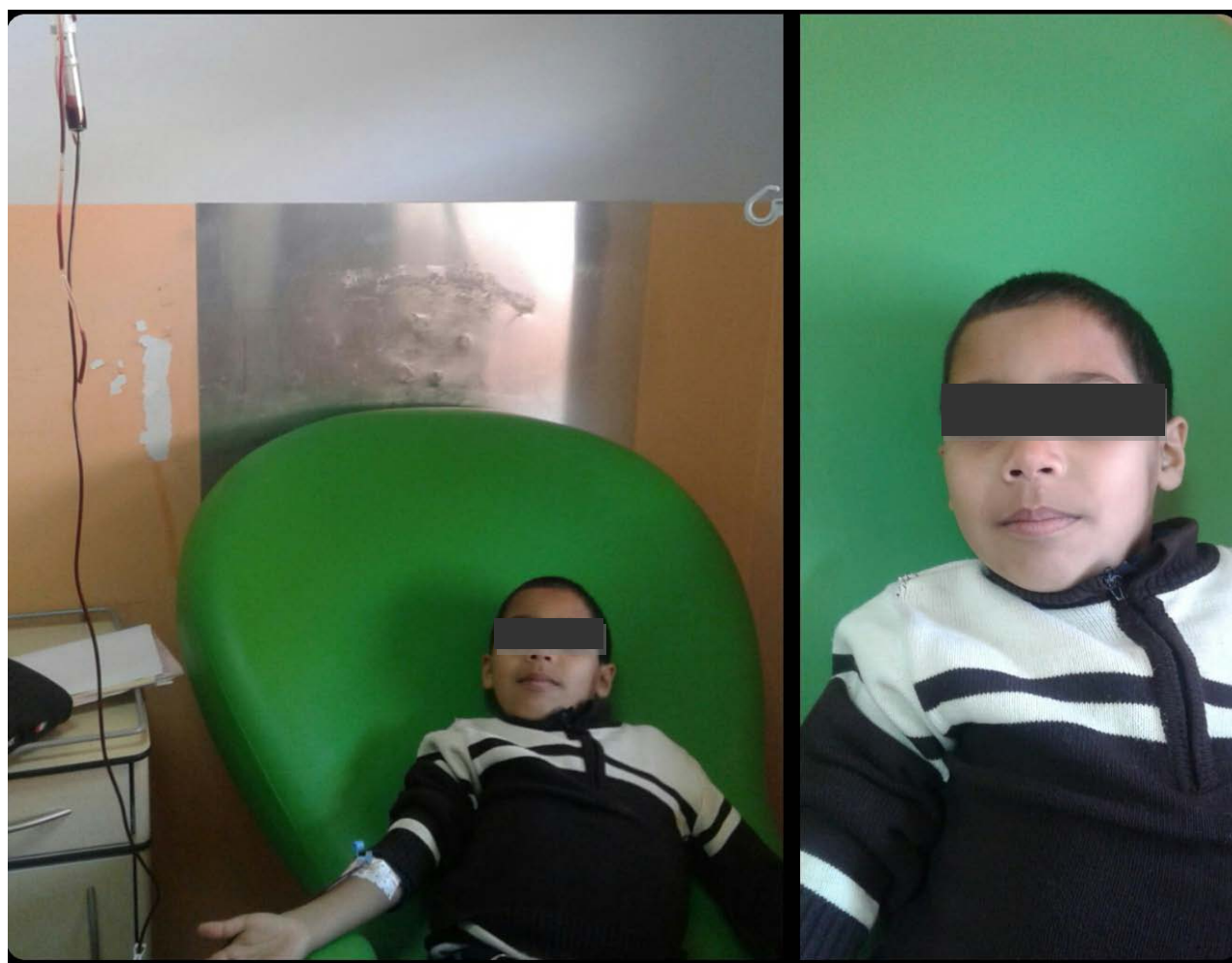


Figure 36: Photo d'un patient " bien suivi au service d'Hématologie oncologie pédiatrique CHU Mohammed VI " avec programme transfusionnel régulier depuis l'âge de 6 mois montrant une discrète dysmorphie faciale (front bombant).

d. Retard staturo-pondérale :

Un retard de croissance est résultant de l'anémie, les faibles taux d'hormones IGF 1 et IGFB-3 mais aussi de surcroit de charge sur le métabolisme imposé par l'expansion des lignées érythroïdes [63].

Dans notre travail, le retard staturo-pondéral est présent dans 9,9% des cas, Il serait dû surtout à un taux d'Hb pré-transfusionnel bas (en moyenne 6g/dl) qui serait lié à un chiffre insuffisant d'Hb post-transfusionnelle en moyenne de 9.5 g/dl.

Le tableau suivant reprend le résultat de nos malades en comparaison avec d'autres séries [48, 52, 59, 49, 50]

Tableau XXIV : comparaison de la fréquence de RSP chez nos patients avec d'autres séries.

Etude	CHU Farhat Tunisie [48]	Algérie [50]	CHU Fès [52]	CHU Hédi Chaker Tunisie [49]	Hôpital Mohamed V (Rabat) [59]	Notre étude
Nombre de cas (nombre total des cas)	14 (26)	11 (31)	8 (40)	4 (26)	3 (73)	8 (81)
Pourcentage %	53,84	35,5%	20	15,4%	4	9,9

4. SUR LE PLAN PARACLINIQUE

4.1 Bilan diagnostique :

4.1-1 Techniques de diagnostic phénotypique :

a) Bilan hématologique :

- Hémogramme et frottis sanguin :

L'Hémogramme est un examen essentiel mettant en évidence un éventuel dysfonctionnement de la moelle osseuse ou des perturbations dites "périphériques". Il est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie hémoglobinique. Il s'effectue à distance de toute transfusion. Par ailleurs, le frottis sanguin, précieux outil de diagnostic cytologique permet de déceler les anomalies morphologique (taille, forme, coloration, inclusions) des hématies [10, 64].

- **Les porteurs hétérozygotes** de la β -thalassémie présentent classiquement un taux corpusculaire moyen d'hémoglobine (TCMH) bas, un VGM diminué et une augmentation du taux d'HbA2 associé à un taux d'Hb normal, bas ou légèrement augmenté. Le frottis sanguin montre des anomalies morphologiques érythrocytaires moins sévères que chez les sujets atteints. Il n'y a habituellement pas d'érythroblastes circulants.
- **La β -thalassémie homozygote** est caractérisée par un taux d'Hb <7 g/dl, un VGM >50 fL et <70 fL et un TCMH >12 pg et <20 pg. Les individus atteints présentent une microcytose, une hypochromie, une anisocytose, une poïkilocytose, des cellules en cible et des érythroblastes circulants. Le nombre d'érythroblastes circulants (érythrocytes nucléés) est corrélé à la sévérité de l'anémie et augmente après la splénectomie.
- **La double hétérozygotie S/ β +** : l'anémie est souvent associée à une microcytose avec hypochromie (Hb entre 9 à 12 g/dl). Le frottis sanguin révèle la présence de nombreux drépanocytes [32].

Dans notre étude, les valeurs d'Hb au diagnostic ont varié entre 3,7 et 14,8 g/dl avec une moyenne de 8,2 g/dl.

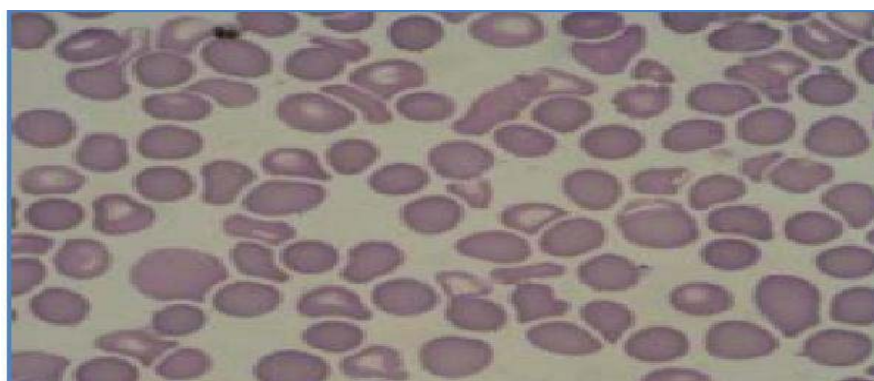
- **Chez les patients β -thalassémiques hétérozygotes** : Le taux d'Hb a varié entre 3,8 et 13,9 g/dl, avec une moyenne de 9,8 g/dl avec rares schizocytes et microcytes au frottis.
- **Chez les patients β -thalassémiques homozygotes** : Le taux d'Hb a varié entre 3,7 et 14,8 g/dl, avec une moyenne de 7,35 g/dl avec un frottis sanguin montrant une hypochromie avec anisocytose poikilocytose-schizocytose dans 24,7%.
- **Chez les composite S/ β thalassémie** : Le taux d'Hb a varié entre 5,9 et 11 g/dl, avec une moyenne de 8,3 g/dl et le frottis a objectivé présence de drépanocytes + anisocytose + cellules cibles (12,3%)

Le tableau suivant reprend le résultat de nos malades en comparaison avec d'autres séries [52, 10, 65, 66, 49, 50] (tableau XXV)

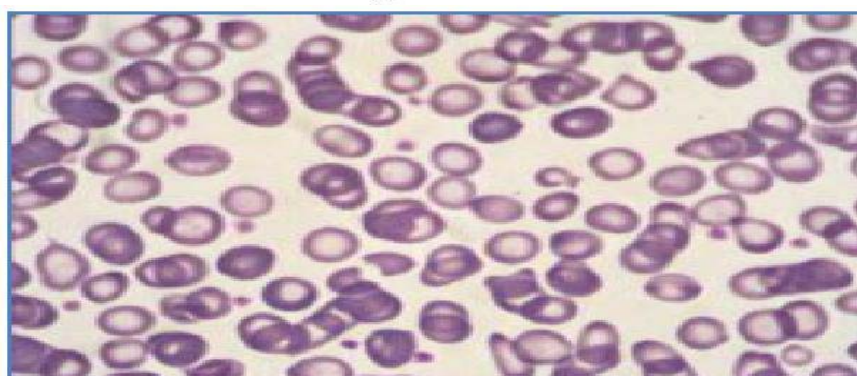
Tableau XXV : comparaison selon les valeurs d'hémoglobine des patients.

Etude	Fès [52]	Turque [65]	Allemand [66]	Algérie [50]	Tunisie [49]	CHU Batna Algérie [10]	Notre étude
Valeurs d' Hb (g/dl)	2,3-10,8	5,4-12,6	5,4-12,6	5 - 12	< 8	-	3,7-14,8
Moyenne Hb (g/dl)	7,3	10	10	7,5	-	6,9	8,2

Nos résultats sont globalement concordants avec celles de la littérature.



(A)



(A')

Figure 37: Photo-lame montrant l'aniso-poïkilocytose (A) ; hypochromie et microcytose (A')
(Frottis sanguins/Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV) [50].

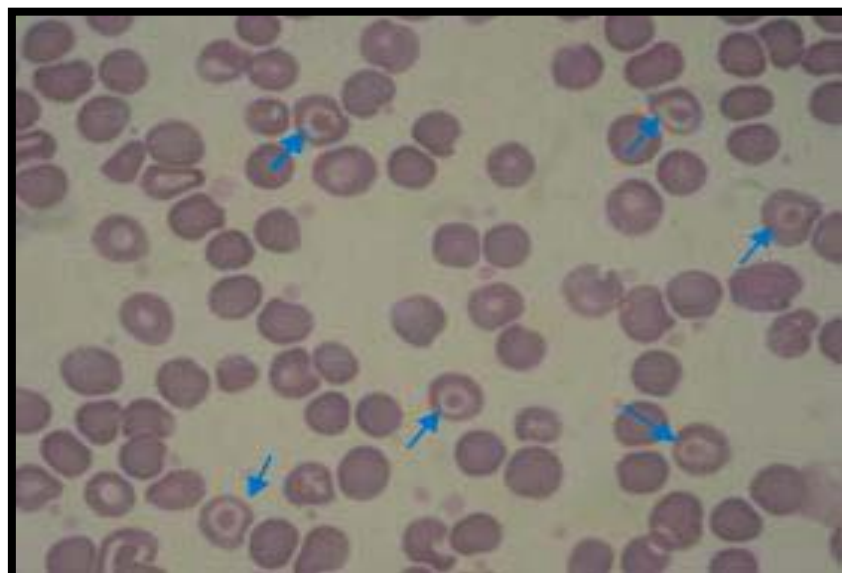


Figure 38:Photo-lame montrant des hématies en cible [50]

– **Myélogramme :**

Peu utile au diagnostic. Il montrerait une grande hyperplasie érythroblastique (60 à 90% d'érythroblastes), avec dysérythropoïèse objectivée par la présence d'une région claire dans le cytoplasme des érythroblastes, correspondant à la chaîne α précipitée (cet excès de chaîne α favorise l'apoptose). Les histiocytes macrophages sont nombreux et surchargés en fer [29].

Comme le souligne les résultats de la présente étude, seule 3,7% de nos patients avaient bénéficié de myélogramme.

b) **Explorations biochimiques**

❖ **Electrophorèse de l'hémoglobine [9, 10, 11] :**

L'étude de l'Hb par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou par électrophorèse doit être pratiquée avant toute transfusion. Elle permet le diagnostic de la β -thalassémie : le pourcentage de l'HbF est constamment très augmenté pour l'âge : 50 à 98%.

Dans la maladie de Cooley, l'HbA est absente (β^0 -thalassémie), alors que dans les formes intermédiaires, il existe une sécrétion basse de l'HbA (1 à 70%) (β -thalassémie). Le pourcentage de l'HbA₂ est souvent légèrement élevé (3 à 5%) [10].

Il faut rappeler que l'interprétation du taux d'Hb A₂ peut comporter plusieurs pièges qu'il est capital de garder à l'esprit pour éviter de poser un diagnostic erroné [16]. En effet, une augmentation d'Hb A₂, en l'absence de microcytose, est observée en cas de trouble thyroïdien, de carence en folates et/ou en vitamine B12 [12, 10], ou en cas de traitement antirétroviraux. Si l'enquête étiologique est négative et que l'Hb A₂ reste augmentée, un trait bêta-thalassémique pourra être évoqué et confirmé par analyse moléculaire. Une diminution de l'Hb A₂ est observée au cours de la carence martiale, qui ne doit pas exclure une β -thalassémie et requiert de renouveler l'étude de l'Hb si la microcytose persiste après l'avoir corrigée [65, 66].

Dans le présent travail, la majorité de la population étudiée (50,6%) est hétérozygote, tandis que les sujets appartenant au groupe homozygote sont rares (30,8%) (L'Hb A1 est un peu élevé chez nos patients thalassémiques majeures, par ce que l'électrophorèse d'Hb été faite après transfusion (apport de Hb A1 de donneur)).

En effet, un couple hétérozygote peut donner naissance à une forme majeure grave avec un risque de 25%, une forme mineure dont le risque avoisine les 50% ou des enfants sains avec une probabilité de 25% (**Figure39**).

Ainsi, de génération en génération l'hétérozygotie sera la forme prédominante comme on le constate dans la population étudiée. Le profil de nos sujets correspond à celui d'une autre étude effectuée en Iran et à ceux d'une étude cohorte faite à L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMED V (HMIMV)-RABAT [59] qui montre également que les porteurs du trait β -thalassémique prédominent par rapport aux sujets avec β -thalassémie majeure. La contribution des deux parents est donc essentielle pour la transmission de ces anomalies.

La forme hétérozygote composite ne manque pas dans la présente étude, $S/\beta+-$ thalassémie (18,5%), sa présence peut s'expliquer par l'union de sujets ignorant leur génotype hémoglobinique et s'étant mariés sans avoir bénéficié d'un conseil génétique. Ainsi, la prévention demeure l'axe le plus important car le dépistage permet de diminuer le risque d'avoir des enfants atteints de formes cliniques graves.

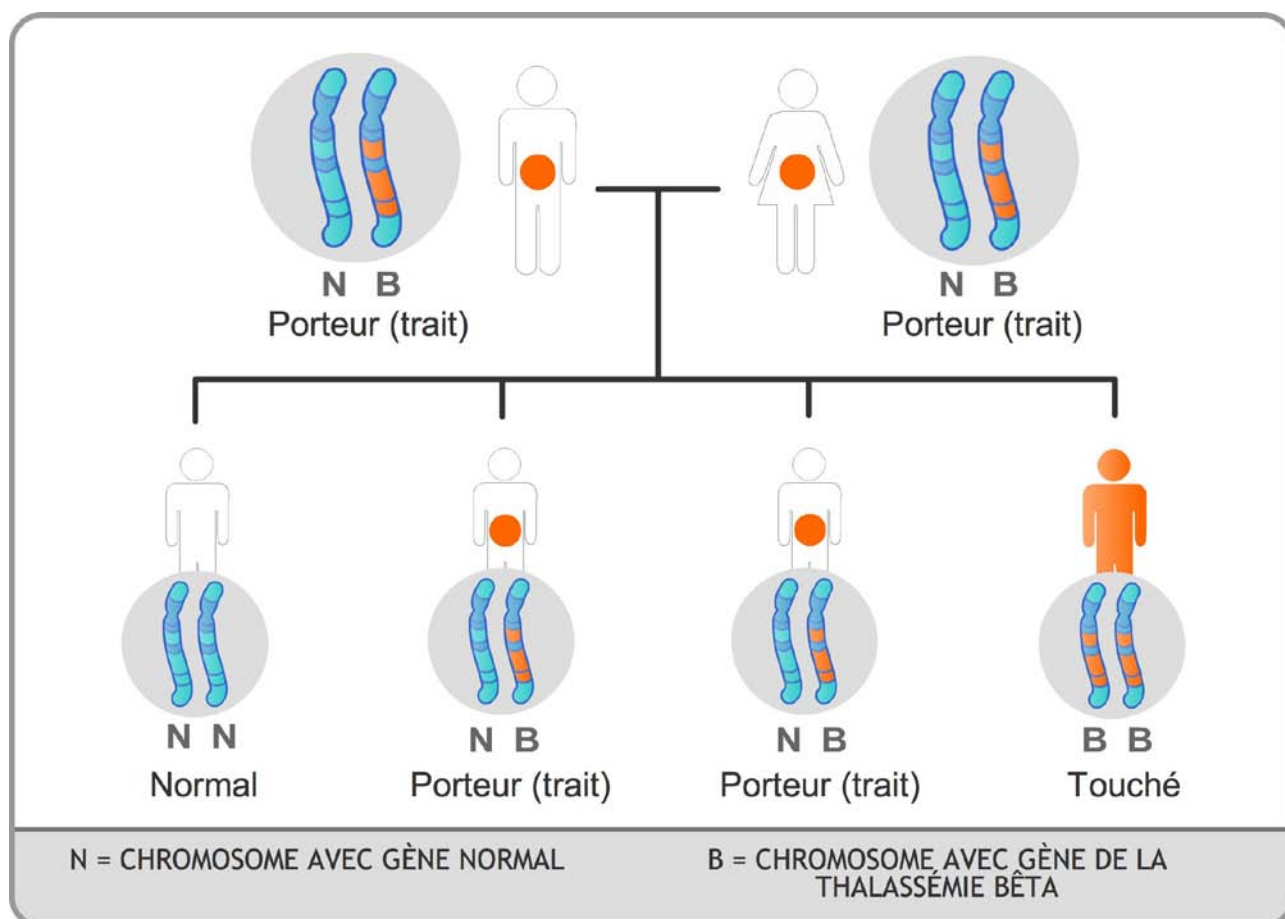


Figure 39: Transmission génétique parent-descendant (1/4 des enfants atteints) [68]

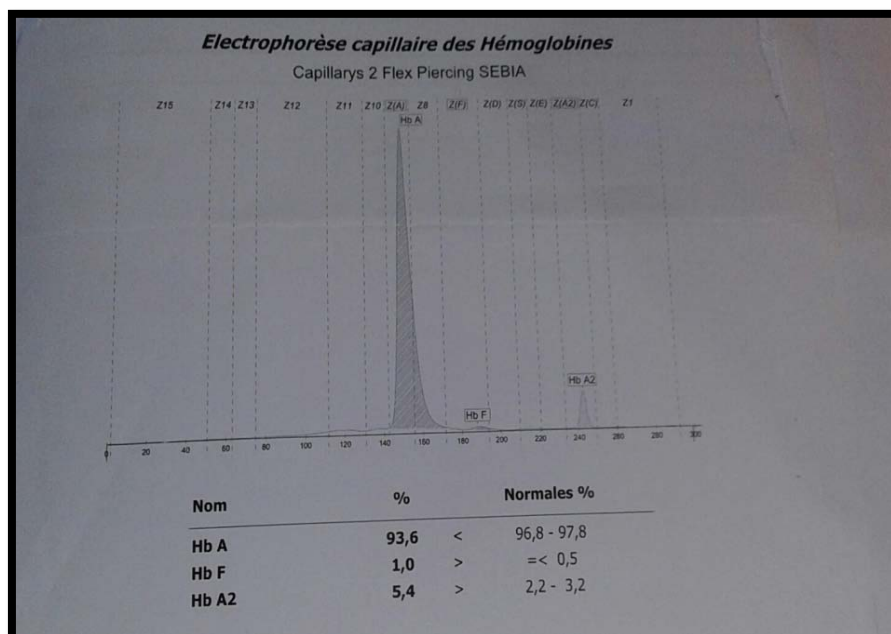


Figure 40: Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint d'une β - thalassémie hétérozygote.

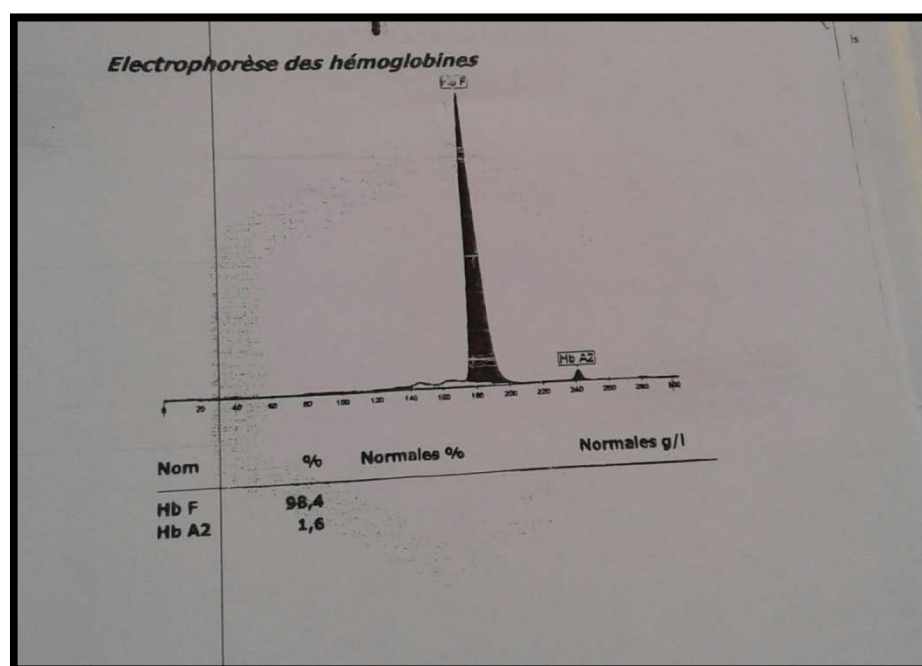


Figure 41: Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint d'une β - thalassémie majeure.

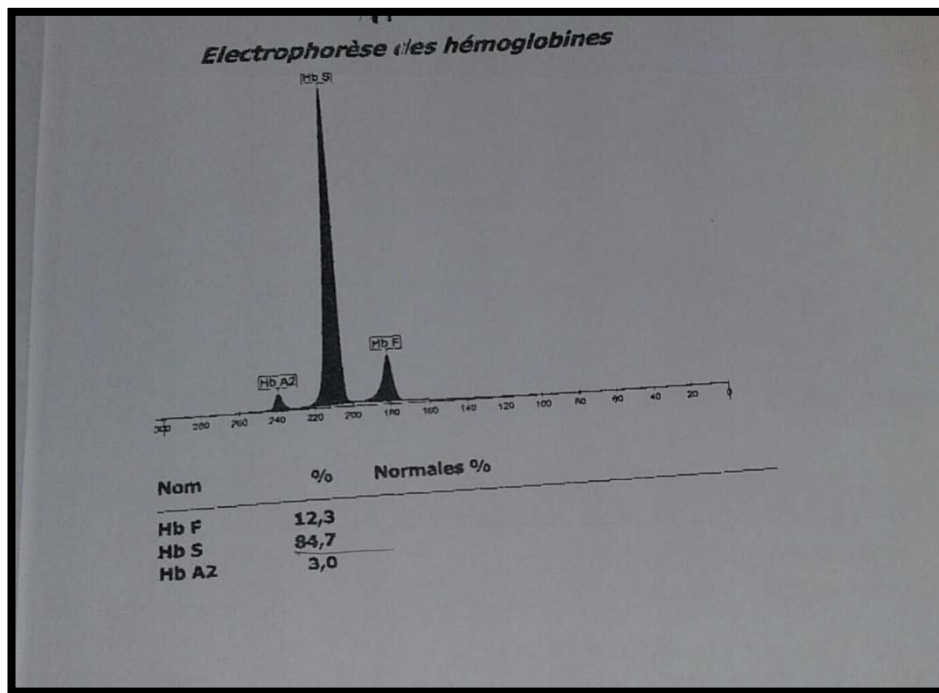


Figure 42: Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint d'une Bêta-thalassémie hétérozygote composite S/ β +

❖ **Technique chromatographique**

L'utilisation d'une méthode chromatographique permet l'identification et la quantification précise des Hb [69]. Elle sépare les différentes fractions d'hémoglobines en fonction de la force de leurs interactions ioniques sur une colonne échangeuse de cations. Les molécules d'hémoglobines chargées positivement dans le tampon utilisé interagissent avec la colonne chargée négativement, Les différentes fractions d'hémoglobines sont éluées à un temps donné qui est caractéristique : c'est le temps de rétention. La détection est spectrophotométrique et s'effectue à 415 nm. Pour HbA2, HbF, une quantification est établie par rapport à une calibration [9].

En effet, il est recommandé d'utiliser comme premier test l'électrophorèse capillaire automatisée ou la HPLC par échange de cations [70]. Beaucoup d'études ont montré que les deux méthodes conviennent mieux pour le dépistage des hémoglobinopathies [71]. Par ailleurs, l'étude de l'Hb par chromatographie liquide haute performance (HPLC) doit être pratiquée avant toute transfusion.

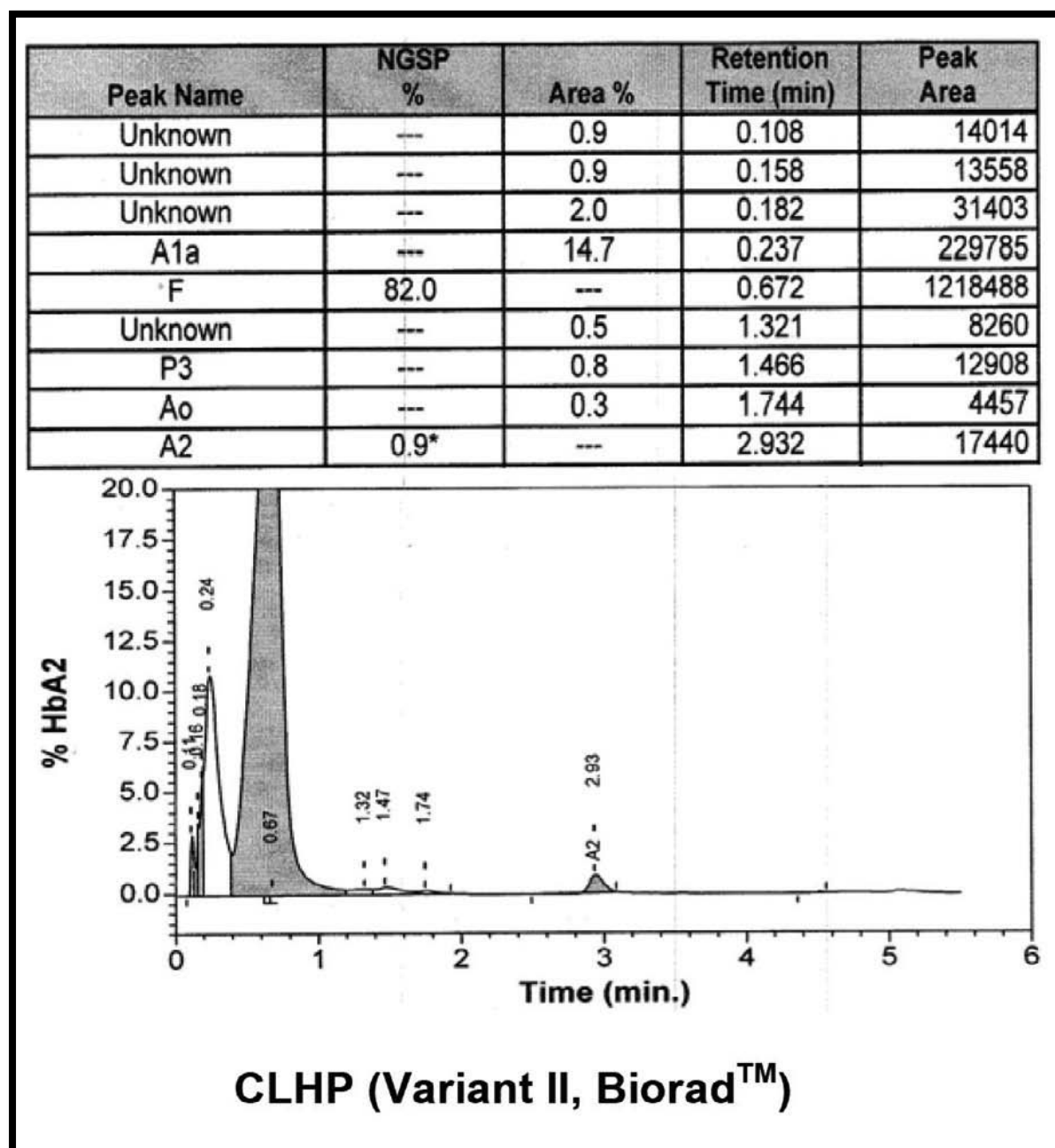


Figure 43: Profil chromatographique d'un patient bêta-thalassémique majeure [3].

❖ **Autres examens biologiques :**

Il existe d'autres techniques de certitude pour le diagnostic de la thalassémie, mais elles ne sont pas utilisées dans notre travail :

➤ Spectrophotométrie de masse

La séparation se fait selon la masse des fragments protéiques, cette technique permet le repérage des acides aminés. L'association d'une technique par HPLC et d'une électrophorèse est utilisée classiquement. Si après réalisation de ces trois tests aucune anomalie n'est détectée, le bilan est donc considéré comme normal, et le diagnostic de β -thalassémie n'est pas confirmé.

Tableau XXVI : Résumé des caractéristiques hématologiques et électrophorétiques des patients thalassémiques [3].

Diagnostic (Génotype)	Données hématologiques	Profil électrophorétique et/ou chromatographique
Alpha-thalassémie : porteur silencieux ($\alpha\alpha/\alpha$)	Bilan hématologique normal ou association d'une discrète microcytose (VGM < 80 fl) et/ou d'une discrète hypochromie (TCMH < 27pg)	Normal chez l'adulte: Taux Hb A2 < 3.2% Taux Hb F < 1% A la naissance présence possible d'Hb Bart's (\approx 1 à 4%)
Trait alpha-thalassémique ($\alpha\alpha/-$)	- Discrète pseudo-polyglobulie (parfois absente) - Microcytose - Hypochromie	Normal chez l'adulte: Taux Hb A2 < 3.2% Taux Hb F < 1% A la naissance présence possible d'Hb Bart's (\approx 10%)
Alpha-thalassémie intermédiaire ($\alpha/-$)	- Anémie régénérative d'intensité variable - Microcytose - Hypochromie	Présence à la naissance d'Hb Bart's (\approx 20% à 40%) Puis apparition précoce d'Hb H (\approx 5 à 30%)
Alpha-thalassémie majeure ($-/-$)	Anémie sévère microcytaire et hypochrome	Présence Hb Bart's (100%) Absence d'Hb A Absence d'Hb F
Trait β-thalassémique ($\beta/\beta^0; \beta/\beta^-$)	- Pseudo-polyglobulie franche (sauf pour les formes atténuées) - Microcytose - Hypochromie	Taux Hb A2 > 3.2% Taux Hb F normal à légèrement augmenté
Bβ-thalassémie intermédiaire (β^0/β^-)	- Pseudo-polyglobulie - Anémie régénérative d'intensité variable - Microcytose - Hypochromie	Faible taux d'Hb A Taux (relatif) élevé d'Hb F Taux d'Hb A2 > 3.2%
Bβ-thalassémie majeure (β^0/β^0)	Anémie sévère microcytaire et hypochrome associée à une érythroblastose importante	Absence d'HbA Taux (relatif) élevé d'Hb F Taux d'Hb A2 > 3.2%

4.1-2 Techniques du diagnostic génotypique :

La caractérisation correcte de génotypes dans des supports permet de confirmer la présence d'une bêta-thalassémie. L'étude des mutations affectant les gènes passe par des méthodes sophistiquées qui analysent l'ADN. Les techniques utilisées pour la caractérisation moléculaire des anomalies de l'Hb sont les mêmes que pour l'étude de n'importe quel autre gène [70]. Les mutations ponctuelles responsables de la majorité des variants de l'Hb et de la bêta-thalassémie sont classiquement mises en évidence par séquençage du gène β -globine [72]. Le matériel de base utilisé pour l'extraction d'ADN est du sang total prélevé sur tube EDTA. D'autres méthodes en alternative au séquençage, sont aussi employées pour la recherche d'une mutation connue notamment la PCR-RFLP (Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction), la PCR en temps réel avec révélation par sondes fluorescentes spécifiques ou encore la technique Reverse dot-blot (RDB) [73].

Les délétions bêta-thalassémiques les plus fréquentes sont identifiées par gap-PCR ou Reverse dot-blot au moyen de trousse commerciales ou par des techniques comme la QMPSF (quantitative multiplex PCR of short fragments) [15]. La PCR semi-quantitative et la MLPA (multiplex ligation probe amplification) sont actuellement de plus en plus utilisées pour le criblage des délétions rares ou non encore décrites [72].

Dans notre série aucun patient n'a bénéficié d'une étude génétique vue la non disponibilité des moyens, par contre dans une récente étude tunisienne, La biologie moléculaire était réalisée chez 42,3 % des cas. Les mutations les plus rencontrées étaient la mutation β -thalassémique IVS (1_110) homozygote et la mutation thalassémique codon 39 homozygote [49].

4.2 Bilan radiologique :

Les signes radiologiques font partie intégrante du tableau des anémies de l'enfant, en dehors des hémopathies malignes. Parmi ces signes, les manifestations osseuses peuvent être très significatives, notamment dans les anomalies de l'Hb représentées par les différentes formes de thalassémie et la drépanocytose. Leur importance dépend de la précocité et de

l'intensité du traitement transfusionnel. Sur le plan radiologique on note chez les patients mal transfusés :

- Un élargissement des espaces médullaires.
- Un amincissement des corticales.
- Une ostéoporose généralisée.
- Des réactions d'ossification perpendiculaires à la base interne réalisent l'aspect en «poil de brosse» (Figure 44) [74].

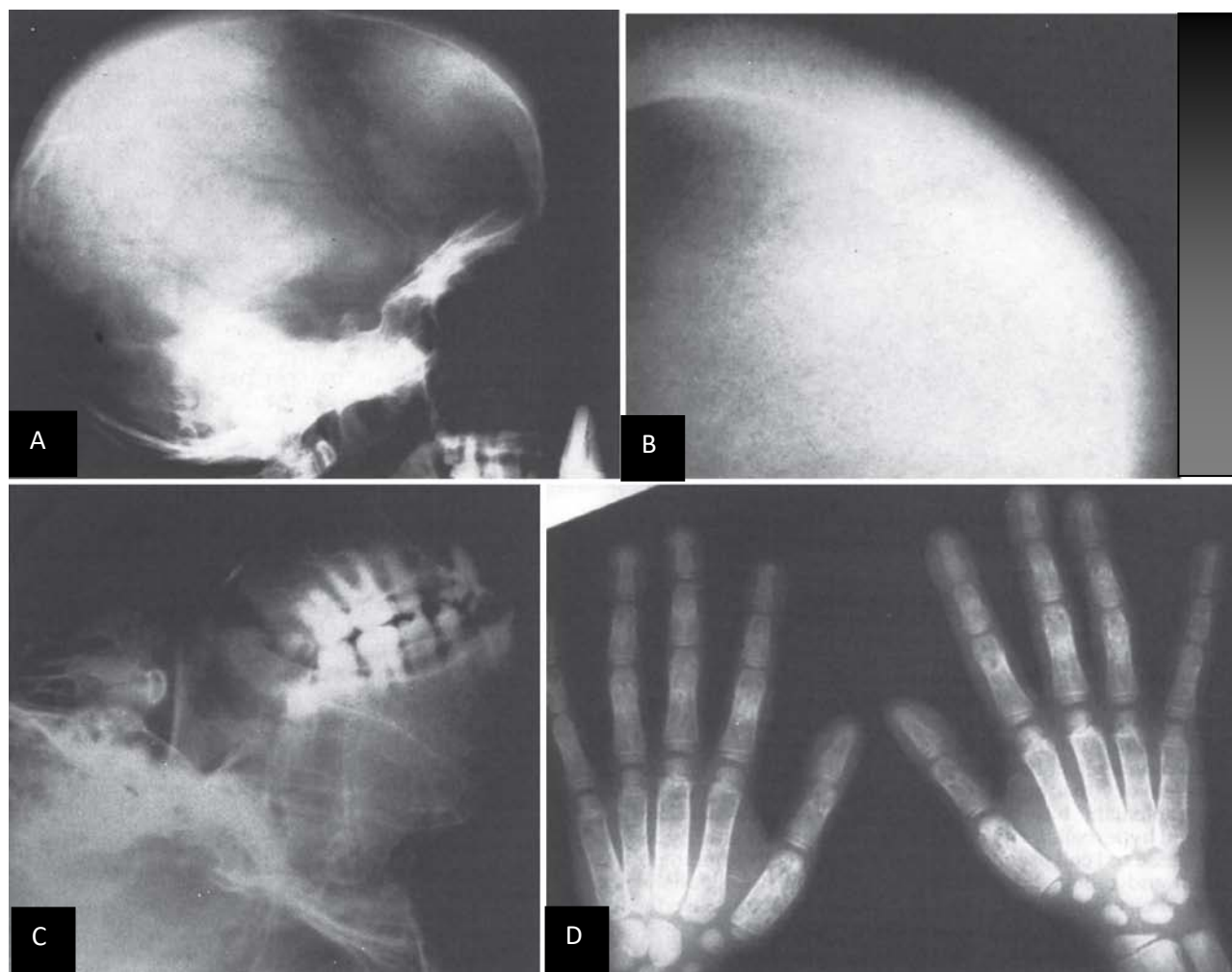


Figure 44: ANOMALIES OSSEUSES CHEZ UN PATIENT SOUFFRANT DE β -THALASSÉMIE GRAVE.

A et B, apparition «en poil de brosse» du crâne, particulièrement évidente dans la vue rapprochée montrée dans la partie **B**. **C**, Distorsion des os maxillaires, ainsi qu'un mauvais développement des cavités sinusales causées par des masses opaques de l'érythropoïèse extramédullaire. **D**, Quadrature et anomalies de convexité des mains [67].

4.3 Bilan de suivi (voir chapitre VI : suivi des patients)

5. SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE

5.1 Traitement conventionnelle :

a) Transfusion sanguine :

La décision d'instaurer des transfusions régulières de globules rouges est l'une des étapes les plus importantes – et parfois les plus difficiles – de la prise en charge des patients atteints de thalassémie. Les transfusions régulières de globules rouges ne distinguent pas seulement la thalassémie majeure de la thalassémie intermédiaire, mais elles engagent également le patient dans une thérapie de chélation à long terme pour contrôler la charge de fer transfusionnelle. La décision devrait inclure l'examen des résultats cliniques et de laboratoire. Les enfants qui grandissent mal et qui développent des changements osseux défigurants bénéficieront de transfusions régulières même si leur taux d'hémoglobine est de 8 à 9 g / dl. D'un autre côté, les enfants asymptomatiques à des taux d'hémoglobine de 7 à 8 g / dl peuvent avoir peu à gagner des transfusions. Des taux d'hémoglobine inférieurs à 7 g / dl sont généralement associés à des problèmes liés à la fois à l'anémie et à l'érythropoïèse compensatoire. Lorsque le taux d'hémoglobine est constamment inférieur à 7 g / dl, il est généralement difficile de retarder la transfusion [67].

- ❖ **La bêta-thalassémie majeure :** L'initiation des transfusions est décidée après la confirmation du diagnostic, et le rythme des transfusions est généralement compris entre 2 et 4 semaines et maintenu pendant toute la vie du thalassémique [75].
- ❖ **La thalassémie intermédiaire:** les transfusions ne sont indiquées qu'en cas d'aggravation aiguë symptomatique. La décision de mise en route d'un régime transfusionnel systématique tient compte, non seulement de la cinétique du taux d'Hb de base, mais aussi de la tolérance de l'anémie en termes de complications et de qualité de vie. Jusqu'à récemment, la TI était perçue comme une maladie peu sévère et la mise

en route des Tf régulières n'était le plus souvent proposée qu'après splénectomie, lors de la survenue de déformations osseuses, retard de croissance ou retard pubertaire [20].

- ❖ **Bêta-thalassémie mineure:** Les transfusions systématiques sont absentes ou occasionnelles et le pronostic est généralement bon [37].

Les valeurs d'Hb pré et post-transfusionnels doivent être confrontés aux quantités transfusées. L'efficacité transfusionnelle est appréciée par la diminution du taux d'hémoglobine après la transfusion qui doit être de 1g/dl/semaine pour le patient splénectomisé et 1,5 g/dl/semaine s'il ne l'est pas. Une consommation annuelle de l'ordre de 150 à 200 ml/kg maintient normalement le taux d'Hb moyen proche de 12g/dl, quand elle est supérieure à 200 ml/kg/an, doit faire rechercher la cause de l'inefficacité transfusionnelle. Elle est liée le plus souvent à un hypersplénisme, l'apparition d'un anticorps anti-érythrocytaire peut aussi se traduire par une majoration des besoins transfusionnels [76].

Dans notre travail, le rythme transfusionnel moyen a été de 6,33 épisodes transfusionnels par an avec un intervalle de 6 semaines et l'Hb pré-transfusionnel moyen a été de 6 g/dl.

Le tableau suivant reprend le résultat de nos malades en comparaison avec d'autres séries.

Tableau XXVII : Caractéristiques des transfusions des patients thalassémiques des différentes séries

Etude	CHU Hassan II Fès [52]	Algérie [50]	hôpital Farhat Hachet Tunisie [48]	Notre étude
Rythme transfusionnel moyen /an	10,7 épisodes	12 épisodes	13 épisodes	6,33 épisodes
Intervalle moyenne entre deux transfusions	3 semaines	4 semaines	3 semaines et 5 jours	6 semaines et 4 jours
Hb pré-transfusionnelle g/ dl	8,5	6	7,9	6

La discordance de nos résultats avec ceux de la littérature s'explique par les cas de composite thalassémie-drépanocytose chez qui le rythme transfusionnel par an est long.

b) Chélation du fer :

Un concentré CG de 280 ml apporte environ 200 mg de fer. L'organisme ne dispose pas de moyens naturels d'évacuation de ce fer, qui se dépose d'abord dans le foie et la rate, puis dans les glandes endocrines, et le cœur. La surcharge en fer représente la première cause des complications et de la mortalité chez les patients thalassémiques.

L'histoire transfusionnelle offre la première estimation de la surcharge en fer, qui est corrélée à la transfusion et qui se calcule par la formule suivante [77] :

Apport annuel en fer (mg/kg/an) = (volume transfusé en ml/an x l'hématocrite moyen des poches x 1,08)/poids (kg) [78].

- ❖ **Le traitement chélateur du fer** doit être débuté: après 10 à 20 Transfusions (soit 100 ml/kg de CG), lorsque la ferritine $\geq 1000 \mu\text{g/l}$, la CHF $\geq 7 \text{ mg/g}$ de foie sec et un T2* cardiaque $< 20 \text{ ms}$ [79]. Son but est de maintenir des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires. En pratique, il est recommandé de maintenir des ferritinémies sous traitement chélateur inférieures ou égales à $1\ 000 \mu\text{g/l}$ [76].

Trois médicaments ont une AMM dans le traitement de la surcharge transfusionnelle des patients thalassémiques [4]:

- **La déféroxamine (DFO) :**

Le mésylate de déféroxamine est un siderophore hexadentate naturel isolé des cultures de *Streptomyces pilosus* introduit en 1960 [67].

La DFO est administrée depuis 40 ans aux patients atteints de TM et a permis d'améliorer leur espérance de vie et de réduire la morbidité cardiaque, hépatique et endocrinienne due à la surcharge en fer transfusionnelle. Elle abaisse les ferritinémies et la concentration du fer intra-hépatique (CFH) [4].

Son administration standard est la perfusion sous cutanée (SC) de 8 à 12 heures, réalisée en ambulatoire de jour ou de nuit par pompe portable ou infuseur, 5 à 7 jours par semaine à la dose moyenne de 40 mg/kg/jour . Une alternative à la perfusion SC prolongée est l'administration de 2 bolus SC quotidiens (non validé par l'AMM) [4].

Chez le jeune enfant, particulièrement exposé aux effets secondaires de la DFO sur la croissance par atteinte des cartilages épiphysaires et vertébraux, elle est débutée à plus faible dose et très progressivement augmentée. Les patients peu surchargés recevant de fortes doses sont exposés à des atteintes neurosensorielles auditive et visuelle [4] (voir le tableau XXVIII).

La contrainte thérapeutique liée aux perfusions SC répétées et les effets secondaires locaux conduisent fréquemment à un défaut d'observance médicamenteuse.

Dans notre étude seulement 11,1% ont été mis sous Déféroxamine (DFO) à la dose de 20 à 55 mg/kg/j en perfusion intraveineuse chez deux patients lors d'une transfusion et voie sous cutanée lente chez l'autre patient.

Cette faible prescription de Déféroxamine trouve son explication dans la non compliance des patients avec le traitement qui est chronique et lourd (La majorité des patients prennent le déféroxamine au cours de la perfusion étant donné que leur état d'indigence ne leur permet pas de s'accaparer une pompe personnelle).

➤ **La déféripone (DFP) :**

DFP, chélateur actif par voie orale, est indiqué lorsque le traitement par DFO est contre-indiqué (AMM 1999) ou inadéquat (AMM 2004). Depuis 20 ans, il a été prescrit à plusieurs milliers de patients atteints de TM. À la posologie de 75 mg/kg/jour répartis en 3 prises, il permet d'abaisser les ferritinémies. Si la DFP agit de manière inconstante sur la CFH, elle abaisse les concentrations en fer myocardiques évaluées par imagerie par résonance magnétique (IRM) (technique du T2*) et se révèle particulièrement cardio-protectrice avec un probable impact sur la survie des patients. Le risque d'agranulocytose médicamenteuse impose une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme [4].

Elle peut être associée à la DFO (prescription hors AMM) en vue d'une intensification du traitement chélateur, avec un effet supérieur à la monothérapie par DFO sur l'excrétion urinaire du fer, l'évolution des ferritinémies et l'amélioration des paramètres cardiaques (fer myocardique et fraction d'éjection systolique).

Dans notre série seulement 7,4% des cas ont été mis sous Dfériprone, ceci peut être due au manque de conviction envers l'efficacité du traitement, et au fait que les enfants refusent de prendre la gélule : leurs parents ont essayé par tous les moyens de les aider à l'ingérer mais sans résultats, et se sont plaints également de la contrainte imposée par le comprimé (3 fois par jour).

➤ **Le déférasirox (DFX) :**

DFX : chélateur actif par voie orale, a obtenu l'AMM en 2006. Il est indiqué en première intention chez les patients thalassémiques âgés de plus de 6 ans recevant des transfusions fréquentes et présentant une surcharge en fer post transfusionnelle.

En cas de contre indication ou d'inadéquation de la DFO, il est indiqué chez l'enfant de 2 à 6 ans ou chez les patients thalassémiques moins transfusés [4].

Le DFX, administré en une unique prise quotidienne à la dose de 20 à 30 mg/kg/jour, est d'efficacité comparable à celle de la DFO sur l'évolution à un an de la CFH et des ferritinémies chez les patients thalassémiques polytransfusés. Les données d'efficacité et de tolérance ont été confirmées à quatre ans de traitement. Les doses de 5 et 10 mg/kg/jour sont insuffisantes pour équilibrer la balance du fer chez des patients recevant plus de 8 transfusions par an.

Les doses prescrites sont adaptées à l'importance de la surcharge et des apports transfusionnels en fer, ainsi qu'à la tolérance médicamenteuse [4].

Les principaux effets secondaires sont les rashes cutanés, les troubles digestifs et l'augmentation modérée non progressive de la créatinémie chez plus d'un tiers des patients.

Surveillance : Deux dosages successifs de la créatinémie sont réalisés avant la mise en route du traitement, puis la créatinémie et la clairance de la créatinine sont dosées une fois par semaine pendant le premier mois, et ensuite une fois par mois. Une augmentation de la créatinémie supérieure à 33% nécessite un arrêt temporaire du traitement. La protéinurie doit également être surveillée tous les mois, l'arrêt du traitement est discutable si les marqueurs de la fonction rénale tubulaire montrent des taux anormaux de façon prolongée. La surveillance mensuelle du taux des transaminases est recommandée [4].

Dans notre série 70,4% des patients ont été mis sous déférasirox ce qui est concordant avec la série de Fès, France, Italie et Tunisie, ceci peut être dû à la bonne compliance parce qu'il est « dispersible » et pris une fois par jour seulement, et d'ailleurs, le déférasirox est le meilleur chélateur recommandé par la fédération internationale de la thalassémie (TIF, 2007).

Tableau XXVIII: Principales caractéristiques comparatives des traitements chélateurs [80] [81] [82].

Dénomination Commune Internationale	Déféroxamine DFO (mesilate de)	Défériprone DFP	Déférasirox DFX
Spécialité pharmaceutique	Desferal®	Ferriprox®	Exjade®
Patient	Enfant > 2ans, Adulte	>6ans si DFO mal supportée	>6ans Ou >2ans si DFO mal supportée
Poids moléculaire	657Da	139Da	373.4Da
Demi-vie	20-30 minutes	3-4 heures	12-16 heures
Voie d'administration	Parentéral	Orale	Orale, comprimé dispersible
Posologie	8 à 12h par nuit 5jours par semaine 40-50mg/kg/jour	3 prises par jour 75mg/kg/jour	20-30 mg/kg/jour Jusqu'à 80mg/kg/jour
Excrétion du fer	Fèces : 40% Urine : 60%	Urine : 90 %	Fèces : 85%
Bénéfice Cellules cibles	Diminution efficace de la Ferritinémie Cellule Hépatique	Cellule Cardiaque	Cellule Hépatique Cellule Cardiaque
Effet secondaire	Réaction au site de perfusion (douleur brulure, érythème, prurit) Toxicité visuel Surdité neurosensorielle Retard de croissance, déformation osseuse Mycose	Troubles gastro-intestinaux Agranulocytose Arthrites	Trouble gastro-intestinaux Rash Troubles hématologiques Troubles hépatiques Insuffisance rénale

➤ **Bithérapie :**

Les thérapies combinées offrent une alternative pour les patients dont la surcharge en fer n'est pas suffisamment maîtrisée avec une monothérapie, en leur induisant un équilibre martial négatif. Il a été montré que la bithérapie DFO/DFX a un effet plus important sur les espèces ferriques libres plasmatiques, et nécessite une surveillance moins stricte comparée à la combinaison DFO/DFP qui s'avère plus toxique. Les bithérapies permettent également de diminuer la fréquence des perfusions de DFO en compensant par la médication orale, ce qui améliore la qualité de vie des patients [83].

Le tableau suivant compare type de la chélation de nos patients avec d'autres séries:

Tableau XXIX : Comparaison des patients chélatés selon le médicament pris :

Etude	CHU Hassan II Fès (2016) [52]	CHU Hédi Chaker Tunisie (2017) [49]	Hôpital d'enfant Rabat (2010) [53]	France (2010) [84]	Italie (2016) [51]	Notre étude
Nombre total des patients dans étude	40	26	89	376	1873	81
DFO	-	46%	9%	8,5%	23,9%	11,1%
DFP	0%	11,5%	75%	8,5%	20,5%	7,4%
DFX	42,8%	65,4%	3%	75,5%	32,8%	70,4%
DFX + DFP	50%	3,8%	0%	3,5%	-	3,7%
DFX + DFO	0%	3,8%	-	-	-	3,7%
DFO+DFP	7,2%	3,8%	13%	4%	21,3%	0%

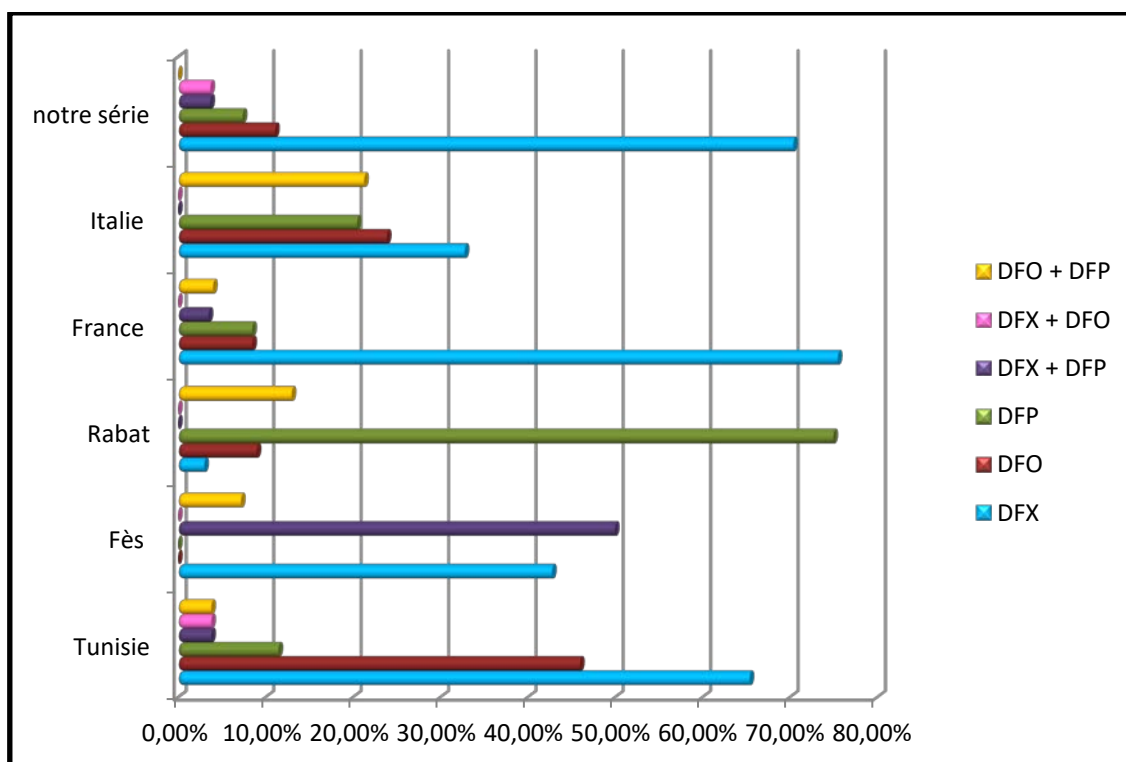


Figure 45: différents traitements chélateurs pris selon plusieurs séries.

La mauvaise observance aux traitements chélateurs était estimée à 23,33 % contre 62% dans la série de Tunisie en 2016 [48] et 66 % dans une autre récente étude Tunisienne [49].

Tableau XXX : Les effets secondaires de traitement chélateur dans différentes séries d'études.

Effets secondaires	Tunisie (2017) [49]	Fès (2016) [52]	Notre série
Toxicité hépatique	7,7%	28,6%	22%
Toxicité rénale	0	28,6%	7,4%
Troubles gastro-intestinaux	3,8%	28,6%	14,8%
Intolérance cutanée	11,5%	21,4%	0%

c) Supplémentation en acide folique :

L'acide folique intervient dans l'érythropoïèse, qui est accélérée en cas de thalassémie. Donc, une prise quotidienne d'acide folique est recommandée chez les β^+ thalassémiques et indéfinie à la dose de 5 mg/j.

Dans notre travail, 23,45% des patients sont sous acide folique, ils sont tous des $\beta+$ thalassémiques, ces résultats sont globalement concordants avec la série de CHU de Fès avec 30% des patients qui sont sous acide folique [52].

d) Hydroxyurée :

Parmi les médicaments qui induisent une augmentation de Hb F, seule l'HU a obtenu une AMM dans l'indication de la thalassémie pour atténuer l'anémie et avoir un sevrage transfusionnel.

A présent est utilisée assez largement dans les formes intermédiaires de la maladie avec une efficacité chez environ 50 % des patients [2]. Une augmentation du taux d'hémoglobine d'au moins 1 g / dl à 6 mois de traitement est considérée comme une réponse adéquate [85].

Les principales indications de la mise sous HU sont l'anémie sévère et/ou les tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires. Les doses utilisées sont de l'ordre de 10 à 16 mg/kg/jr soit environ 2 fois moins que dans la drépanocytose [2], et les patients doivent être évalués périodiquement par la suite pour s'assurer que le bénéfice est maintenu et pour détecter les effets indésirables, y compris les éruptions cutanées, l'alopécie, les troubles gastro-intestinaux et la myélotoxicité [85].

Dans notre série, 25,9 % des cas ont été mise sous hydroxyurée à raison de 5 à 15 mg/kg/jr, pendant une durée moyenne de 4 mois. Parmi eux on trouve 39,2% de la totalité des thalassémiques majeures, 28,57% de la totalité des thalassémiques intermédiaires et 73,3% des thalasso-drépanocytoses totale. Un sevrage a été obtenu chez 5% des malades et une réponse partielle voire absente chez les autres patients, ce résultat trouve son explication dans la non observance de traitement chez la plupart des patients, vue que hydréa® est cher et non disponible au Maroc.

En comparant nos résultats, à celle d'une étude faite au CHU Sétif en ALGÉRIE sur 40 patients, 30% des patients ont un sevrage transfusionnel et une réponse partielle chez 15% des cas [86].

e) **Splénectomie :**

La splénomégalie chez les thalassémiques non ou peu transfusés aboutit après une période variable à un hypersplénisme, celui-ci augmente le besoin transfusionnel et aggrave l'anémie. La splénectomie est effectuée sur la base de l'hypersplénisme évalué grâce à des examens isotopiques ou en comparant les besoins transfusionnelles théoriques et les besoins réels. Elle est évitée chez l'enfant avant 5 ans du fait du risque infectieux plus tard elle sera suivie d'une antibiothérapie systématique pendant 2 à 5 ans, les résultats de la splénectomie sont transitoires mais constants si l'indication opératoire est correcte [87].

❖ **Indications [2]:**

- **TM:** Indiquée en cas d'hypersplénisme (thrombopénie, neutropénie, splénomégalie) ou pour abaisser les besoins transfusionnels quand ceux-ci dépassent 200 ml/kg/an (volume calculé pour des concentrés globulaires à 75 % d'hématocrite).
- **TI:** Indiquée pour réduire le degré d'anémie, limiter ou stopper les transfusions occasionnelles.

Néanmoins, les risques infectieux et thromboemboliques associés tendent à limiter le recours à la splénectomie depuis quelques années.

Dans notre étude, 7 patients (soit 8,6%) ont été splénectomisés suite à un hypersplénisme à un âge > 5 ans, sauf un seul (splénectomisé à l'âge de 3ans, pour un hypersplénisme, une SMG importante et ses épisodes d'anémie mal tolérées fréquentes).

En comparant ces résultats avec ceux obtenus dans l'étude tunisienne on trouve 46,1% des splénectomisés [48], contre 5% dans la série de Fès [52] et 48,9% dans la série française [84].

Nos résultats ne rejoignent pas ceux de la littérature vue que dans les autres séries, il n'y avait que des homozygotes.

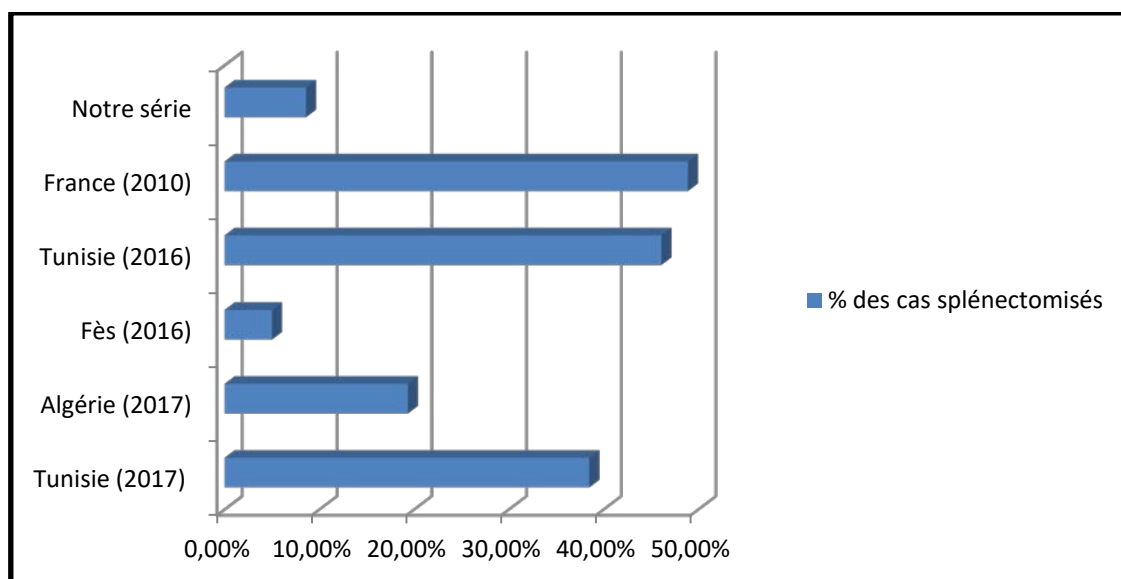


Figure 46 : fréquence de la splénectomie dans différentes séries

5.2 Greffe des cellules souches hématopoïétiques :

Le premier succès de l'allogreffe de CSH chez un thalassémique majeur a été réalisé par Thomas en décembre 1981 à Seattle [88]. Entre 1980–1990, plus de 1000 TM ont été greffés par l'équipe de Pesaro [89] [90], ce qui lui a permis d'acquérir la plus grande expérience dans le monde. Ainsi, la greffe est devenue de pratique courante en Italie et dans plusieurs centres à travers le monde. Par conséquent, il est actuellement établi que l'allogreffe de CSH représente le seul traitement curatif de la TM et que les résultats sont excellents dans la situation de greffe à partir d'un donneur familial et quand elle est réalisée précocement avant l'installation des complications liées à la surcharge en fer [76].

La probabilité de survie sans maladie après la greffe de la moelle osseuse HLA-identique intrafamiliale varie de 49 à 94 % en fonction de la présence des facteurs de risque suivants : hépatomégalie, fibrose portale et chélation du fer insuffisante (classification de Lucarelli) [4].

a) Indications (annexe 4)

La greffe est indiquée pour tout enfant ou adolescent atteint d'une thalassémie majeure ayant un donneur HLA-identique intrafamilial. Il est conseillé d'attendre l'âge de deux ans pour greffer. C'est le temps d'observation nécessaire pour affirmer le caractère majeur de la thalassémie et en raison des données de pharmacocinétique du busulfan (Bu).

Après l'âge de 2 ans, la greffe doit être réalisée le plus tôt possible afin de limiter les conséquences de la surcharge en fer, non seulement pendant la greffe (toxicité immédiate) mais aussi à distance (fréquence des retards de croissance staturale et de l'hypogonadisme post-greffe qui sont fonction de l'âge à la greffe).

L'indication de greffe est étendue aux formes de Béta-Thalassémie intermédiaire et E/ β -thalassémie, nécessitant au cours de leur évolution un régime transfusionnel systématique au long cours (dépendance transfusionnelle identique à celle des TM en nombre et volume) du fait de l'aggravation de l'anémie au cours du temps (au-delà de l'âge de 4 ans par définition) ou de la sévérité des signes de dysérythropoïèse (conséquences fonctionnelles des tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires). L'indication de greffe est posée après échec des autres alternatives de traitement, en particulier traitement par Hydroxyurée, splénectomie, et érythropoïétine [91].

L'amélioration du traitement conventionnel et les résultats chez l'adulte étant inférieurs à ceux de l'enfant avec une mortalité liée à la greffe de 25-30% dans la littérature [92].

b) Donneurs :

Il existe deux types de donneurs potentiels : les donneurs familiaux ou apparentés (géno-identique, phéno-identique et mismatch dont l'haplo-identique) et les donneurs non familiaux ou non apparentés compatibles (phéno-identiques).

❖ **Donneurs familiaux ou apparentés :**

La majorité des allogreffes sont encore réalisées à partir d'un donneur géno-identique (un frère ou une sœur HLA identique) avec une compatibilité dans les locis A et B de classe I et les locis DR B1 de la classe II. Environ 30% des patients ont un donneur géno-identique dans les fratries de deux à trois enfants.

S'il existe dans une fratrie plusieurs frères et sœurs HLA-identiques avec le patient, le donneur est choisi en fonction de critères additionnels incluant son statut sérologique pour le CMV, et les facteurs de risque de GVH chez le receveur ainsi que le groupage sanguin.

Les parents peuvent partager avec le patient les mêmes antigènes HLA (donneur phéno-identique apparenté), le plus souvent en cas de mariage consanguin, dans ce cas la compatibilité 8/8 doit être retrouvée incluant les locis DQ B1 de la classe II [76].

❖ **Donneurs non familiaux (non apparentés):**

Dans ce cas la greffe est phéno-identique non apparentée, le donneur est un volontaire inscrit sur un fichier des donneurs, qui partage avec le patient les mêmes antigènes d'histocompatibilité de types I et II.

Le pronostic des patients greffés à partir d'un donneur non apparenté dépend de la compatibilité HLA entre donneur et receveur. En raison d'une compatibilité parfaite qu'en situation familiale géno-identique, ces greffes comportent classiquement un risque supérieur de GVH et rejet.

Dans le contexte de pathologie non maligne, il est indispensable d'avoir une compatibilité étendue du système HLA de classe I (A, B, C) et de classe II (DR, DQ et DP)

Des études récentes ont démontré que le risque de rejet après greffe non apparentée est associé à la présence d'une incompatibilité sur le locus HLA- DP BI dans le sens receveur versus donneur [93].

La greffe non apparentée peut représenter une alternative intéressante pour les TM [94] [95], et ne se discutent actuellement que dans des circonstances particulières, essentiellement en cas d'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel ou chélateur [4].

c) Les différentes sources de CSH

➤ **La moelle osseuse :**

Le greffon obtenu par prélèvement du suc médullaire sous anesthésie générale contient relativement peu de lymphocytes T ($2.2 \times 10^7/\text{kg}$), ce qui réduit l'incidence des GVH mais augmente le temps de prise de greffe et le risque de rejet. Dans certains pays la moelle osseuse est la seule source de CSH utilisable pour les mineurs. Il n'y a pas de limite d'âge pour le prélèvement de moelle chez le donneur. La moelle osseuse est la source la plus fréquemment utilisée chez les TM.

Selon les données de l'EBMT en 2008, plus de 80% des greffes chez les TM ont été réalisées à partir d'un greffon médullaire et reste encore la source préférée ces dernières années.

En général, il est recommandé d'administrer un greffon médullaire riche en CNT en essayant de constituer un greffon atteignant 4.10^8 cellules nucléées totales (CNT)/kg de receveur.

En situation géno-identique, aucune étude n'a montré d'impact du nombre de cellules injectées sur la prise de greffe avec ce type de greffon [96] [97].

➤ **Le sang placentaire (SP)**

Le sang du cordon placentaire est la meilleure source pour les greffes intrafamiliales dans certaines maladies génétiques, comme la drépanocytose ou la Béta-thalassémie à côté du greffon médullaire, cependant la quantité de cellules nucléées doit être au moins de $2 \times 10^7/\text{kg}$ de poids du receveur. Par ailleurs le risque de non prise de la greffe est plus important avec le SP apparenté qu'avec le greffon médullaire [98].

Dans certains pays comme la France et le Royaume-Uni, le prélèvement et la conservation du sang placentaire de tout enfant ayant dans sa fratrie un drépanocytaire, une forme majeure ou une forme intermédiaire sévère de thalassémie est recommandée [99].

➤ **Les cellules souches périphériques (CSP) :**

La mobilisation des cellules souches périphériques par le G-CSF et le GM-CSF a été décrite la première fois en 1988. Le recueil des CSP se fait par cytophérèse après injection de G-CSF à la dose de 10 à 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ en 1 à 2 fois/j pendant 5 j en sous cutanée à commencer à j-5 et ne doit pas dépasser 7 jours. On considère qu'un greffon doit renfermer un minimum de 1 à 3 $\times 10^6$ cellules CD34+ /kg de receveur pour assurer une prise correcte de greffe, et la dose de 5 $\times 10^6$ cellules CD34+/kg est jugée optimale. Les greffes réalisées à partir de cellules souches périphériques sont associées à une reconstitution hématologique et immunitaire plus rapide en réduisant le risque infectieux et de rejet.

Le gros inconvénient de cette source est la teneur du greffon à un nombre excessif de lymphocytes T ($27 \times 10^7/\text{kg}$), ce qui augmente l'incidence de la GVH chronique [99].

d) Le conditionnement (annexe 5) [100]

L'aspect biologique de l'allogreffe dans la thalassémie diffère de celui des greffes pour hémopathies malignes du fait que leur tissu hématopoïétique occupe un espace beaucoup plus étendu en raison de l'hyperplasie érythroblastique avec expansion médullaire intra et extra médullaire, ce qui rend son élimination plus difficile. Leur système immunitaire n'est pas altéré par une chimiothérapie antérieure d'où risque de rejet et reconstitution autologue en post greffe.

En plus, la sensibilisation des patients polytransfusés (adolescents et adultes) contre les antigènes du système HLA est assez fréquente.

Dans ces circonstances le conditionnement doit être suffisamment myéloablatif pour éradiquer la moelle pathologique, et immunosuppresseur pour assurer la prise du greffon.

L'irradiation corporelle totale (ICT) peut être efficace, mais considérée comme une approche inacceptable pour les pathologies bénignes de l'enfant en raison de ces effets néfastes sur la croissance et le risque de survenue des néoplasies secondaires [101]. Par conséquent, la chimiothérapie seule est à la base du conditionnement myéloablatif. L'association majoritairement utilisée pendant des années est le Busulfan (BU) à raison de 14 – 16 mg/ kg dose totale (DT) pour son effet myéloablatif et le cyclophosphamide (CY) à 200 mg/kg, comme immunosuppresseur adéquat pour assurer la prise du greffon. Le sérum anti-lymphocytaire (SAL) ou l'Alemtuzumab sont ajoutés au conditionnement classique dans le but de réduire le risque de rejet de greffe avec des résultats encourageants [102]. Le conditionnement classique dans les thalassémies reste l'association BuCy +/- SAL.

Afin d'améliorer les résultats post-greffe, d'autres drogues comme le Thiotépa, la fludarabine ou le tréosulfan ont été également utilisées dans les conditionnements [100].

e) La transplantation

Injecter des CSH sous forme de suspension cellulaire est un geste similaire aux transfusions sanguines. L'administration dure plusieurs heures et doit s'effectuer via un cathéter central.

Durant cette perfusion, l'absence de signe de fièvre, d'urticaire, de chute de tension artérielle ou d'essoufflement est fréquemment vérifiée. Ils pourraient indiquer une réaction immunitaire aigue du patient contre le greffon. Physiologiquement, les CSH saines injectées traversent la moelle osseuse du receveur et s'y implantent. Elles débutent la production de nouvelles cellules sanguines dans les 2 à 4 semaines suivantes [103].

Les recommandations de l'allogreffe en 2014 dans la bêta-thalassémie sont précisées dans le tableau XXXVIII (annexe 6) [100].

Aujourd'hui, les greffes avec des donneurs géno-identiques ou phéno-identiques sont toujours les premières transplantations de la plupart des équipes cliniques. Si aucun donneur apparenté n'est disponible et si aucun donneur non apparenté acceptable ne peut être trouvé rapidement dans les registres, l'allo-HSCT non apparié avec des donneurs apparentés haplo-identiques ou avec des unités de sang de cordon ombilical constitue une alternative forte. Les laboratoires d'histocompatibilité doivent trouver et proposer les donneurs potentiels les plus appropriés à une situation donnée, dans le cadre de l'évolution constante de la prise en charge clinique des patients et des technologies de typage HLA et de détermination des anticorps selon les normes d'accréditation édictées par la Fédération européenne de l'immunogénétique [103].

Dans notre travail deux patients ont été bénéficié d'une greffe de moelle osseuse, un échec a été remarquée chez les deux cas, contre une seule patiente greffée (2,5%) dans la série de Fès avec une bonne évolution clinique et biologique en post greffe [52]. Parmi les 376 malades de la série française, 52 patients soit 13,8% ont été greffés [84], dans la série de

Tunisie faite de 26 patients une seule greffe a été faite dont évolution a été remarquée par un rejet un an après le geste, ceci peut être dû à la surcharge importante en fer au moment de la greffe.

5.3 NOUVELLES PISTES THERAPEUTIQUES :

Au cours de la dernière décennie, plusieurs options thérapeutiques ont émergé pour les patients atteints de la bêta thalassémie.

Ces progrès visent à améliorer la dérégulation du fer, le déséquilibre de la chaîne des globines et / ou l'érythropoïèse inefficace, mais elles ne sont pas disponibles pour notre travail :

a) la thérapie génique :

La greffe de cellules souches de moelle osseuse reste soumise à la difficulté de trouver un donneur compatible. Elle n'est pas non plus idéale, car le greffon, prélevé chez un donneur, peut être rejeté par le système immunitaire du patient, ou inversement réagir contre l'organisme. C'est pour cela qu'avoir recours à la thérapie génique est préférable et représente une alternative [104].

Dans le cas de la bêta-thalassémie, les cellules souches à l'origine des cellules sanguines sont prélevées dans la moelle osseuse du patient. Puis ces cellules sont mises en culture et une copie normale du gène de la bêta-globine γ est insérée. Ce gène est transporté par un vecteur viral (un virus inoffensif), le vecteur lentiviral, dérivé ici du virus du sida inactivé (VIH), Un virus qui a la particularité de pénétrer facilement dans l'organisme. Ensuite, le patient subit un traitement de chimiothérapie [104], Le patient reçoit un traitement de busulfan pendant 4 jours avant la greffe afin de provoquer une myélosuppression totale. Le patient est isolé en chambre stérile si son taux de neutrophiles est inférieur à $500/\mu\text{L}$ [38]. Les CD34+ transduites du patient lui sont retransfusées par un cathéter central, durant 20 minutes, pendant que les signes vitaux du patient sont monitorés. Le vecteur se retrouve ainsi à l'intérieur du noyau, et

le gène fonctionnel est libéré. La cellule peut alors produire la protéine absente et la fonction déficiente est rétablie : la cellule est traitée [104].

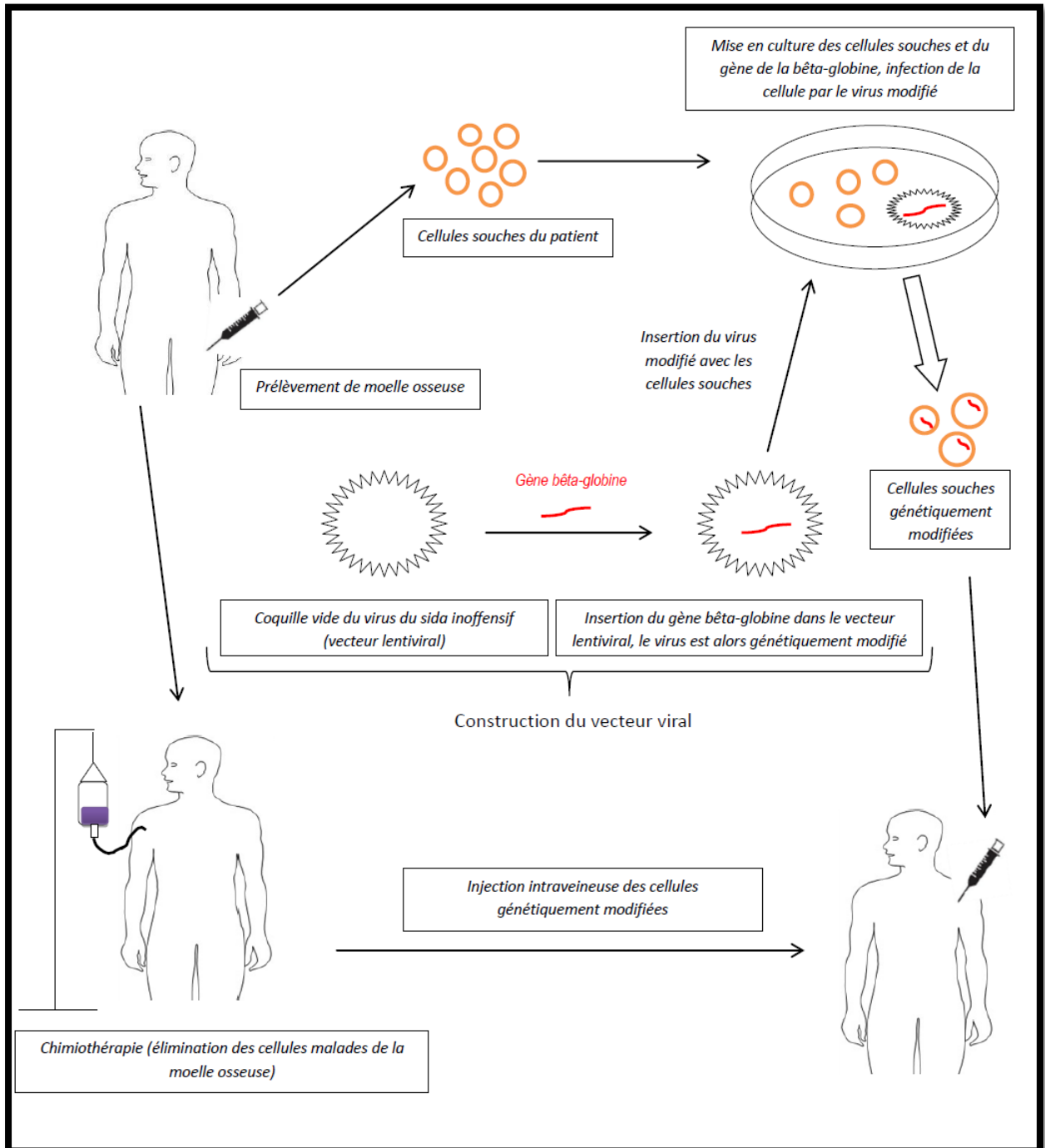


Figure 47: Schéma montrant le protocole expérimental de la thérapie génique dans le cas de la **bêta-thalassémie** [104]

La mise au point d'une thérapie génique est donc un véritable espoir pour les 80 % de malades ne pouvant pas avoir accès à une greffe de moelle [105]

La première tentative réussie de thérapie génique dans la bêta-thalassémie a été réalisée en 2007 chez un patient thalassémique transfusion dépendant. Les cellules souches (CD34+) de ce patient ont été prélevées puis modifiées par un vecteur lentiviral contenant une version fonctionnelle du gène de la β -globine. Le patient est devenu transfuso-indépendant après quelques mois et aucun processus leucémique n'est apparu [3, 106].

Plus de cent cinquante patients ont ainsi été transplantés depuis 2016, et aucun effet adverse, lié à l'addition d'un gène thérapeutique, n'a été rapporté. Malgré l'importance de cette avancée, d'autres progrès sont nécessaires: la mise au point de nouveaux outils pour la production à large échelle de lots cliniques, et un pseudotypage spécifique des vecteurs lentiviraux, afin de simplifier la nécessaire étape de correction des cellules « cibles » [107].

Malgré un traitement efficace, la thérapie génique a néanmoins des limites. Il peut s'avérer quelques fois que ce mécanisme ne fonctionne pas comme nous l'aurions souhaité ou encore que des complications surviennent avant, pendant ou après la manipulation. En effet, la thérapie génique, par la transfusion d'hémoglobine, entraîne une accumulation de fer dans l'organisme. Avec le temps, le fer provoque des atteintes cardiaques et hépatiques, mais aussi des problèmes hormonaux. Afin de prévenir ces complications, un fixateur de fer doit alors être administré mais celui-ci a des effets indésirables. De plus, les chercheurs restent prudents car l'insertion du vecteur peut également activer un gène, le HMGA2, dans certaines cellules. Ce gène entraîne une prolifération de ces cellules. Un suivi à long terme est donc indispensable pour voir si cela n'entraîne pas de cancer du sang tel que la leucémie [104].

De plus, à l'heure actuelle, il est impossible d'établir un pronostic sur le long terme, c'est pourquoi de nombreuses questions peuvent encore se poser: Ce traitement par thérapie génique sera-t-il efficace durant toute l'existence du patient ou faudra-t-il le renouveler? [104].

b) **Inhibiteur de JAK2 :**

Des études récentes ont élucidé les rôles de Janus Kinase 2 (JAK2) et de la superfamille du facteur de croissance transformant (TGF) $-\beta$ dans le contrôle de l'érythropoïèse. La liaison de l'érythropoïétine à son récepteur de la membrane cellulaire active le JAK2 cytoplasmique, qui à son tour active plusieurs voies de transduction du signal pour augmenter la prolifération, la différenciation et la survie des progéniteurs érythroïdes. JAK2 est le seul transducteur de signal intracellulaire de l'érythropoïétine et est, par conséquent, une cible potentielle pour traiter les conditions causées par une érythropoïèse désordonnée et inefficace. Les inhibiteurs de JAK2, tels que le ruxolitinib, se sont avérés prometteurs pour l'amélioration de la concentration moyenne en hémoglobine et la réduction potentielle de la taille de la rate chez les patients atteints de TDT; les résultats de ces essais dans TDT peuvent poser la base pour des études dans NTDT en particulier chez les patients avec une rate élargie [108].

c) **Prévenir la surcharge en fer : induire l'hepcidine [109, 110]**

Rappelons que l'hepcidine, cette hormone hyposidérémiante, se place comme un régulateur primordial dans l'homéostasie du fer. Par conséquent, si ce régulateur négatif est absent, il est observé une augmentation de l'absorption intestinale du fer ainsi qu'une augmentation de son recyclage au sein des macrophages. Ces phénomènes conjugués aboutissent à l'accumulation du fer dans les tissus, notamment hépatiques, responsable en partie de la surcharge martiale dont sont atteints les patients β Thalassémiques.

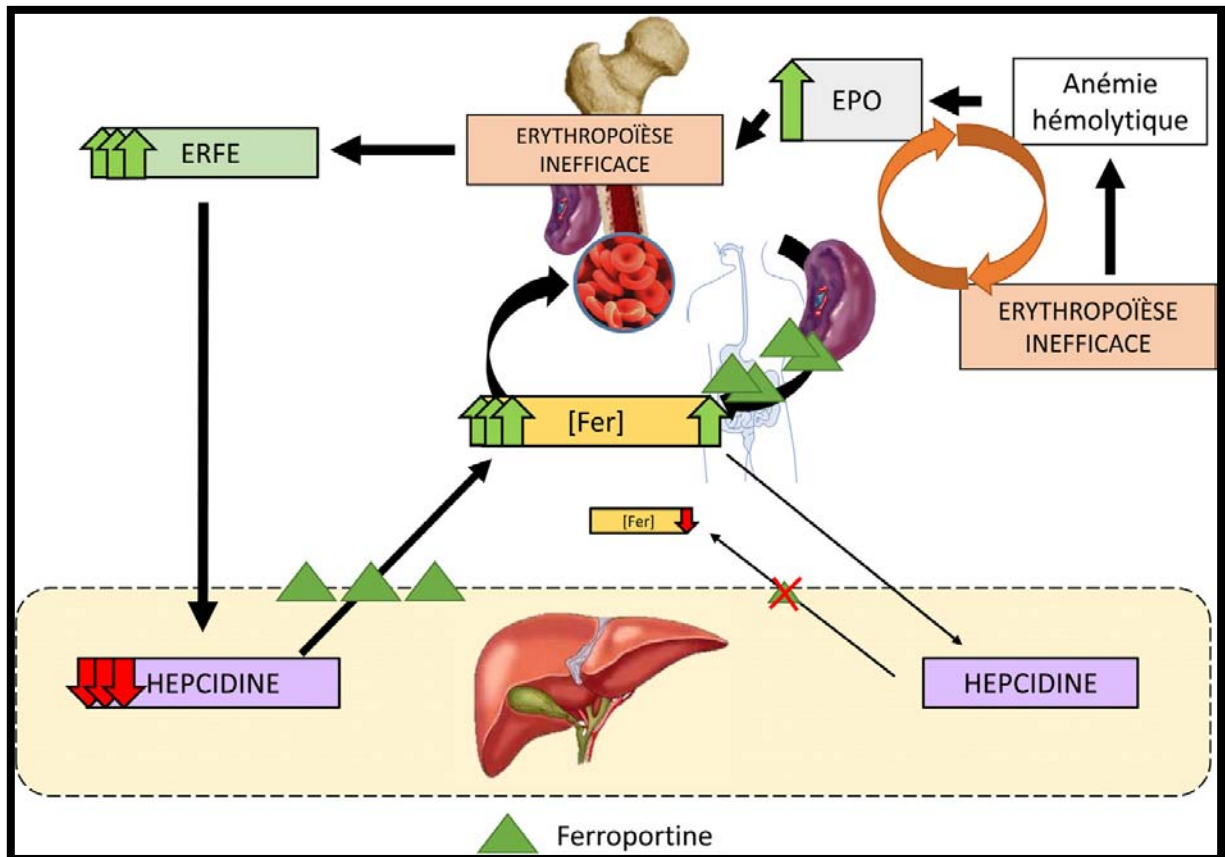


Figure 48: Schéma physiopathologique de la surcharge martiale en cas de thalassémie [111].

✚ Les agonistes de l'hepcidine, outils thérapeutiques [109, 112] :

Les agonistes de l'hepcidine sont des composés qui miment directement ses effets ou qui provoquent indirectement sa synthèse. Leur but est de permettre l'augmentation de la concentration en hepcidine dans la circulation sanguine des patients β -Thalassémiques afin de limiter leur surcharge en fer et de corriger leur anémie.

✚ Les agonistes directes : les mini-hepcidines [113, 114] :

Afin de mettre au point un analogue permettant d'être absorbé oralement, leur poids moléculaire a été réduit par rapport à celui de l'hepcidine originale, qui ne possède pas elle-même des propriétés pharmacologiques adéquates. Les acides aminés porteurs de l'activité de

l'hepcidine ont été sélectionnés: les agonistes comportent donc seulement 9 acides aminés essentiels, contre 25 pour l'hepcidine physiologique.

➤ **PR65 [115] :**

Cet agoniste, testé chez les souris, s'est montré plus efficace en prévention de la surcharge en fer, plutôt que pour diminuer le taux de fer une fois la surcharge constituée. Il serait donc à mettre en place dès que le diagnostic de la maladie est posé, ou alors en accompagnement des chélateurs pour parvenir à diminuer une surcharge lorsque ces derniers ne suffisent pas. A forte dose, PR65 a induit une importante hyposidérémie aggravant l'anémie, ce qui suggère que ce composé devrait avoir des méthodes de dosages adaptés, permettant la surveillance du traitement.

➤ **Hepcidine cyclique :**

Des recherches pour cycliser l'analogue ont été menées. Les composés ainsi obtenus sont des peptides très stables, mais qui cependant ne permettent pas l'internalisation de la ferroportine; l'activité de l'hepcidine n'est donc pas reproduite. Les futures générations de mini-hepcidine sont en cours de formulation. La réussite du développement d'un analogue oral de l'hepcidine représenterait non seulement une amélioration pour les thérapies de la surcharge en fer mais également une avancée majeure pour la pharmacologie des peptides en général, relevant le défi complexe de l'administration orale.

d) Apo-transferrine :

La transferrine, principal transporteur de fer du corps, fournit du fer à différents tissus par endocytose médiée par le récepteur. L'état bas de l'hepcidine dans les NTDT entraîne une saturation de la transferrine sanguine en fer circulant, entraînant l'accumulation de fer toxique non lié à la transferrine. La transferrine circule principalement dans le sang sous trois formes principales en fonction des niveaux de fer: transferrine monoferrique, transferrine dimère et apotransferrine [116]. Dans des expériences sur des souris thalassémiques, les injections quotidiennes d'apotransferrine ont augmenté les taux d'hémoglobine, diminué l'apoptose des

précurseurs érythroïdes et amélioré leur maturation, abaisse les taux circulants de fer non lié à la transferrine, limite la surcharge en fer tissulaire et diminue la taille de la rate [116] [20].

e) **Sotatercept (ACE-011) et l'ACE-536 :**

Les membres de la super famille du TGF β sont impliqués dans les stades de différenciation tardive de l'érythropoïèse par un mécanisme distinct de la stimulation précoce de la prolifération exercée par l'érythropoïétine. Leur action par liaison aux récepteurs de l'activine peut être bloquée par des « pièges à ligands ». Dans ce sens, deux molécules, le sotatercept (ACE-011) et l'ACE-536, respectivement protéine de fusion modifiée du récepteur de l'activine de type IIA et de l'activine de type IIB, ont été évaluées chez des patients adultes atteints de bêta-thalassémie non dépendante des transfusions dans le cadre d'études de phase 2 avec des résultats très prometteurs. Une augmentation dose-dépendante de l'Hb (pour les doses les plus élevées au minimum d'1g/dl, et de 2g/dl pour un tiers des patients) et une tolérance satisfaisante ont été observées [20].

f) **La médecine complémentaire et alternative (CAM)**

La médecine complémentaire et alternative est fréquemment utilisée chez les patients atteints de thalassémie comme toute autre maladie chronique. Les patients étaient souvent satisfaits de son utilisation et le révélaient à leurs médecins. Le jus de menthe et la prière étaient les produits et les pratiques de CAM les plus fréquents, respectivement. Les médecins étaient la source d'information la plus fréquente et la plus fiable sur la CAM.

Le taux, le type et la cause de son utilisation diffèrent selon les nations et les groupes ethniques une étude récente était faite en Iran, sur 122 patients thalassémique, a objectivé que 68,5% ont utilisé la CAM au moins une fois au cours de leur vie, et environ la moitié d'entre eux l'ont utilisé en même temps que leurs traitements conventionnels (annexe 7) [117].

5.4 Prise en charge psychologique :

Comme dans toute maladie chronique, une prise en charge psychologique est proposée, renforcée lors de l'annonce du diagnostic, aux temps importants du traitement (première transfusion, début de la chélation, décision d'une transplantation, transition de la prise en charge pédiatrique à la prise en charge adulte) ou de la vie du patient (puberté, projet de grossesse ou de paternité, ou lors d'une complication grave).

Une aide à l'observance du traitement chélateur prescrit au long cours et des discussions fréquentes sur ses enjeux dans l'évolution de la maladie sont indispensables. Ni le bénéfice du traitement ni les conséquences néfastes de son interruption ne sont ressentis immédiatement. La relation de confiance et la circulation des informations entre les soignants et le patient et sa famille doivent favoriser le partage de la responsabilité de la bonne conduite du traitement chélateur. Les motifs de mauvaise observance seront régulièrement discutés.

L'enfant sera impliqué tôt dans la participation à son traitement afin de préparer la période de l'adolescence, où le risque de mauvaise observance thérapeutique est particulièrement important.

Plus particulièrement, les modalités d'administration de la DFO (voie parentérale, perfusions prolongées quasi quotidiennes) retentissent sur la qualité de vie des patients, leurs activités physiques et leur sommeil, provoquent au point d'injection douleurs et parfois lésions cutanées, et rappellent sans cesse l'existence de la maladie. L'équipe soignante a également en charge de proposer des solutions pratiques telles que l'utilisation d'un matériel de perfusion plus léger ou silencieux, un nouveau type d'aiguille et une meilleure rotation des sites d'injection.

L'utilisation actuellement plus large des chélateurs actifs par voie orale, jugés plus pratiques à l'administration et plus satisfaisants par les patients, devrait concourir aussi à son amélioration.

Les associations participent également à l'éducation et au soutien du patient et de sa famille.

Une prise en charge médico-sociale est indiquée, surtout pour l'adulte dont l'activité professionnelle peut nécessiter des aménagements liés aux contraintes thérapeutiques ou à la survenue de complications invalidantes.

La transition entre l'équipe pédiatrique et celle qui prendra en charge le patient devenu adulte sera planifiée à l'avance et prendra en compte la maturité physique et psychologique du patient. Elle sera précédée d'une période de familiarisation avec la nouvelle structure d'accueil et les nouveaux soignants. L'organisation de consultation et de réunion communes aux pédiatres et médecins d'adultes permet, en plus de la communication écrite des principaux éléments du dossier médical, un temps d'échange oral en présence du patient. De même, les relais infirmier, social et psychologique seront formalisés [4].

Et afin d'apporter un soutien à ces patients, l'Association marocaine de thalassémie et des maladies de l'hémoglobine pour le soutien des familles a été créée en 2002 et essaye d'œuvrer pour informer les malades, les parents et leurs proches de la maladie, faire connaître la maladie au grand public par les médias, organise des manifestations notamment lors de la journée mondiale de la thalassémie (8 mai) et enfin elle travaille pour défendre les intérêts des malades auprès des hôpitaux et du Ministère de tutelle [118].

5.5 Éducation thérapeutique, règles hygiéno-diététiques :

Outre l'évaluation régulière de l'observance médicamenteuse, l'éducation thérapeutique inclut :

- La connaissance de la maladie, de ses complications chroniques et aiguës (signes d'alerte cardiaque et infectieux en particulier).
- L'apprentissage des traitements médicamenteux : règles d'administration des médicaments administrés par voie orale, auto-perfusions pour l'administration SC de la DFO, si le patient le souhaite.

- La compréhension des indicateurs de suivi d'efficacité et de toxicité des traitements.
- L'encouragement à l'exercice physique, à une exposition solaire adéquate, à l'arrêt du tabac.
- La connaissance des règles nutritionnelles : l'alimentation est équilibrée et diversifiée, apportant calcium, vitamine E, vitamine C, folates, et limitant les aliments très riches en fer [4].

6. CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL [4]

Il est essentiel d'identifier les couples de porteurs d'anomalies de l'hémoglobine qui risquent d'avoir des enfants atteints d'un syndrome thalassémique majeur. Toute femme originaire d'une ethnie à risque, en âge de procréer, devrait donc bénéficier d'une recherche d'un trait β -thalassémique.

Un résultat positif implique alors impérativement l'étude du conjoint. Lorsque les deux partenaires sont porteurs d'un trait thalassémique ou d'une association susceptible d'aboutir à un syndrome thalassémique majeur, le médecin praticien doit expliquer au couple le risque théorique de 25 % d'avoir un enfant atteint et de les orienter vers un généticien.

Le diagnostic prénatal de la thalassémie est réalisable depuis le début des années 1970, conséquence des progrès des techniques de prélèvement de matériel génétique et de la biologie moléculaire, Les deux techniques de prélèvement utilisées sont l'amniocentèse et le prélèvement des villosités choriales.

Ce diagnostic est délicat car il existe de très nombreuses mutations responsables de la maladie. C'est pourquoi l'idéal en la matière est d'avoir le temps d'étudier à l'avance la famille ou le couple à risque, pour savoir les anomalies biologiques à rechercher. Le diagnostic précoce est ainsi fait dans les meilleures conditions puisqu'on connaît les mutations impliquées dans le couple et que les techniques d'analyse directe sont alors possibles [4].

SCHEMA D'INTERPRETATION DES RESULTATS DU DEPISTAGE			
EXAMENS STANDARD		EXAMENS D'APPOINT	INTERPRETATIONS
VGM	Electroph.		
$> 80 \mu^3$	Hb A2 : N	-	Absence d'anomalie décelée
$> 80 \mu^3$	HB A2 : ↑	- +	Probabilité de trait β-thalassémique; mais vérifier techniques et identification des tubes Eventuels examens complémentaires
$\leq 80 \mu^3$	Hb A2 : ↑	-	Trait β-thal. typique
$\leq 80 \mu^3$	Hb A2 : N	Hb F : ↑	Trait δ β-thal. probable
$\leq 80 \mu^3$	Hb A2 : N	Hb F : N (R.O.; fer sérique,...)	Trait α-thal. ? Carence en fer ?... (à mettre au point)
$> 80 \mu^3$	Hb anormale	Test solubité Electroph. agar, IEF; séparation des chaînes,...	1 ^{ère} identification par position = Si position SD = Si identification plus poussée désirée
$\leq 80 \mu^3$	Hb anormale	(Hb F : ↑) (coloration vitale des G.R.) Electroph. agar, IEF, séparation des chaînes,...	a) Si $\pm 10\%$ en position SD = Hb Lepore (= trait δ β-thal.) b) Si Hb rapide = possibilité d'Hb H (α-thal. pathologique) c) Si identification plus poussée désirée

Figure 49: schéma d'interprétation des résultats du dépistage [119].

A l'échelle nationale un dépistage a été réalisé en 2005 sur 1000 naissances dans 3 maternités, Rabat-Souissi, Larache et Tétouan a donné un taux allant de 3 à 9% de porteurs de la maladie, mais aucune stratégie nationale n'a été adoptée [118].

Dans notre étude, le dépistage des porteurs sains avec un test biochimique simple et peu coûteux (hémogramme et électrophorèse d'hémoglobine) a été fait chez la fratrie et les parents de 29 patients soit 35,8 % des cas.

En attendant la généralisation de ce système de dépistage dans le pays, le minimum de conseils à donner aux sujets qui se savent malades ou porteurs du trait c'est d'éviter les mariages consanguins voir même le mariage au sein du même douar et les douars avoisinants.

7. EVOLUTION- COMPLICATIONS

7.1 Evolution:

L'évolution et le pronostic de la maladie dépendent bien évidemment de sa sévérité.

- ❖ Les formes mineures n'ont généralement aucune conséquence sur la santé.
- ❖ Les formes intermédiaires permettent aux enfants d'avoir une croissance et une puberté satisfaisantes.
- ❖ Les formes majeures nécessitent en revanche la mise en place de transfusions régulières.

L'espérance de vie des personnes atteintes d'anémie de Cooley, très mauvaise en l'absence de tout traitement, est en constante amélioration depuis 40 ans grâce à une meilleure prise en charge. A l'âge adulte, chez les malades atteints de forme intermédiaire ou majeure, des complications au long cours (chroniques) liées à la maladie elle-même ou aux transfusions (allo-immunisation érythrocytaires et hémochromatose) peuvent survenir. Ces complications (atteintes cardiaques, déficiences hormonales ou diabète, ostéoporose, ulcère de jambe) peuvent retentir sur la qualité de vie, la prise en charge de l'hémochromatose est donc l'élément clé dans le pronostic [120].

LES THALASSEMIES EN RÉGION DE MARRAKECH, HAOUZ ET SUD DU MAROC

Dans notre étude, 48% des cas sont sous surveillance cliniques, biologique et aucun traitement n'était nécessaire, 7,4% des cas ont reçus des transfusions espacés, avec stabilisation de leur état et sans avoir des complications, 30,9% des cas sous régime transfusionnel intensif et ils ont développés des complications, 3,7% sont stables sous hydroxyurée et acide folique et aucun traitement transfusionnel n'est nécessaire, 1,23% ont une bonne évolution clinique et biologique, les transfusions et le traitement chélateur ont été arrêtés avec stabilisation de son Hb entre 11 et 12 g/dl et 7,4% des cas ont été perdus de vue.

Le tableau suivant reprend nos résultats en les comparants avec d'autres études [52, 56, 49] :

Tableau XXXI : Evolution des patients dans notre étude en comparaison avec d'autres séries :

Etude	Fès	El oued Algérie	Tunisie	CHU Oran Algérie	Notre étude
Vivant et stable	80%	57,89%	88,5%	33,33%	92,6%
Perdus de vue	22,5%	15,79%	0	51,85%	7,4%
Rémission complète	2,5%	0	0	0	0
Décès	2,5% (suite à une anémie sévère avec intolérance hémodynamique)	26,32%	11,5% suite à des complications cardiaques	14,41% (2 cas suite à une insuffisance cardiaque, 1 cas pour insuffisance cardiaque + encéphalopathie hépatique, 1 cas suite à une hépatite C + insuffisance hépatique.)	0
Nombre totale	40	19	26	27	81

Dans notre série, 7,4% sont perdus de vue, et par manque de contact, on ne peut savoir s'il y'a présents des cas de décès donc le chiffre 0 est plus ou moins significatif.

7.2 Complications :

a) Complications transfusionnelles :

Les transfusions répétées exposent les patients β -Thalassémiques à de nombreux risques tels que la transmission d'infection, l'allo-immunisation ou encore la surcharge en fer. Des réactions immunologiques variées peuvent survenir, dans n'importe quel contexte de transfusions.

➤ Accidents immunologiques :

✓ **Allo immunisation anti-érythrocytaire [121]**

Rares, mais graves. Presque exclusivement dues à un conflit immunologique entre les antigènes présents sur les membranes des hématies transfusées et les anticorps présents dans le plasma du patient. Le risque majeur est un choc avec collapsus, apparaissant dans les minutes ou les heures qui suivent la transfusion, souvent compliqué de CIVD, d'insuffisance rénale ou respiratoire aiguë. Un ictère hémolytique peut survenir de manière précoce (le lendemain), avec quelque fois un retentissement rénal, ou retardé, au cinquième ou au sixième jour. D'autres cas sont moins dramatiques : simple inefficacité de la transfusion, qui doit faire demander une enquête immunologique [122].

Dans notre série, un suivi immuno-hématologique régulier comprenant une RAI et un TCD avant chaque épisode transfusionnel a été réalisé. Nous avons enregistré neuf cas de positivité de RAI (soit 11%), le taux d'allo-immunisation est assez bas par rapport à celui de la littérature qui est estimé à 30 % [123]. Ce faible taux pourrait être lié au fait que tous nos patients ont bénéficié de transfusions par du sang phénotypé dans les systèmes ABO, Rh (D, C, c, E, e), kell 1, d'une part, et à l'homogénéité de la population des donneurs de sang, d'autre part.

✓ **Incompatibilité protéique**

Rare, cette complication se présente lorsque le patient a un déficit congénital en IgA. Un tableau de choc anaphylactique grave est alors décrit.

✓ **Œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel**

Le pronostic vital est engagé lorsque survient cette réaction, très rare, due à des anticorps anti-leucocytes du produit transfusé.

✓ **Réaction post-transfusionnelle de greffon contre l'hôte**

Exceptionnelle, elle peut être observée lorsque le receveur est profondément immunodéprimé proportionnellement au statut immunologique actif du donneur. Dans sa forme la plus aiguë, cette réaction peut être mortelle.

✓ **Réaction allergique**

Ce sont par exemple des érythèmes, urticaires, prurits, frissons, hypothermies, et se traitent aisément par antihistaminique. En revanche, il peut également être observé des crises d'asthme ou des œdèmes de Quincke, plus graves.

Le tableau suivant compare les accidents immunologiques de nos patients avec d'autres séries:

Tableau XXXII : La fréquence des accidents immunologiques dans différentes séries

Etude	Thaïlande [124]	Tunisie (2016) [48]	Fès [52]	Tunisie (2017) [49]	Notre étude
RAI +	21%	19,23%	5%	34,6%	11%
Réaction allergique	-	0%	5%	-	0%
Fièvre	-	0%	2,5%	11,5%	0%
Nombre totale des patients	48	26	40	26	81

➤ **Accidents non immunologiques :**

- **Infections Virales**

Le risque de contamination virale est infime dû aux nombreux tests effectués sur les produits transfusés. Cependant, le risque zéro n'existe pas. Soit des infections par des virus connus (virus d'hépatite B et C, VIH), ou les virus de l'hépatite A et E, non recherchés lors de la qualification du don, peuvent également être transmis.

Ainsi que les sujets qui ont été testés positifs pour le VHB et le VHC avaient tendance à présenter des taux sériques de ferritine, d'AST et d'ALT plus élevés que ceux n'ayant pas été infectés. L'hypothèse de ce mécanisme est que le virus contenu dans les cellules hépatiques accumule le fer pour sa réplication et que le statut immunitaire de la réponse de l'hôte à l'infection virale peut être modifié, Par conséquent, une prise en charge précoce et agressive doit être envisagée pour prévenir d'autres lésions hépatiques chez les patients thalassémiques présentant une hépatite concomitante [125].

Dans notre série, un patient (soit 1,23%) a été infecté par HBV et un autre cas (1,23%) par l'hépatite A, ce résultat peut être expliqué soit par la non détection des variants viraux, dont le donneur a été infecté, par les testes sérologiques (variant VHB), ou par l'erreur humaine ou technique pendant la réalisation du test (exceptionnelle) ou par ce que le don infectieux a été réalisé pendant la fenêtre sérologique [126].

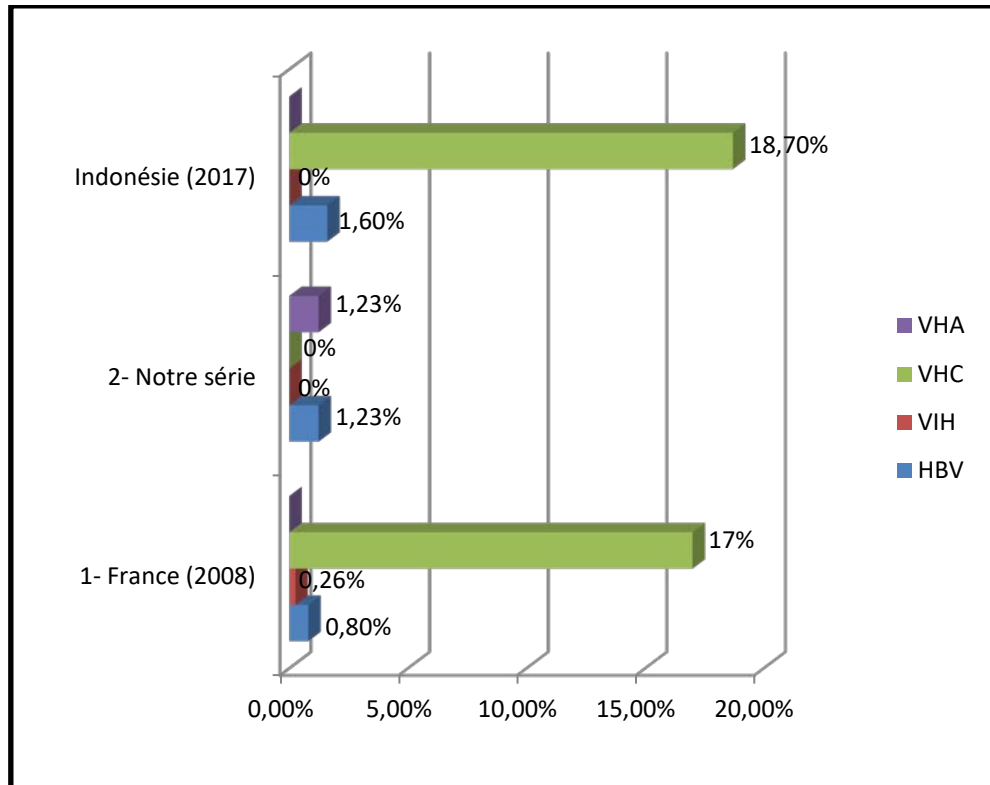


Figure 50: Fréquence des infections virales dans certaines séries d'étude [84] [125].

- Infections bactériennes

Les bactéries circulant dans le sang du donneur vont être transmises lors de la transfusion comme *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella oxytoca*.

La prévention principale de ces bactéries repose sur l'entretien préalable des donneurs de sang afin de s'assurer qu'aucune contamination récente n'a atteint le donneur [126].

- Infections parasitaires

Le *Plasmodium falciparum* est le parasite le plus dangereux car il survit dans les globules rouges conservés à 4°C [122].

- **Accidents de surcharge :**

- Surcharge circulatoire par une transfusion trop rapide et massive (surtout chez un receveur insuffisant cardiaque).
- Hémochromatose post-transfusionnelle chez les malades polytransfusés chroniques en concentrés érythrocytaires [122].

b) Complications cardiaque :

Les problèmes cardiaques sont fréquents pendant la vie des patients, et l'insuffisance cardiaque et les arythmies sont responsables de plus de 70% des tous les décès.

Ces complications sont considérées comme conséquence de la surcharge en fer, médiée par la lésion oxydative induite par le fer labile aux phospholipides des lysosomes et des mitochondries.

Le tableau clinique varie de l'implication des deux ventricules, à l'hypertension pulmonaire (plus fréquents chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire) aux arythmies ventriculaires ou supraventriculaires pouvant causer une mort.

Une récente étude en Thaïlande a montré que les corrélations significatives entre le ratio LF / HF de HRV et IRM-T2 * et la FEVG chez les patients TDT indiquent que le HRV pourrait avoir un rôle bénéfique en tant que prédicateur potentiel de surcharge cardiaque en fer ainsi que de fonction contractile du VG (annexe 8) [127].

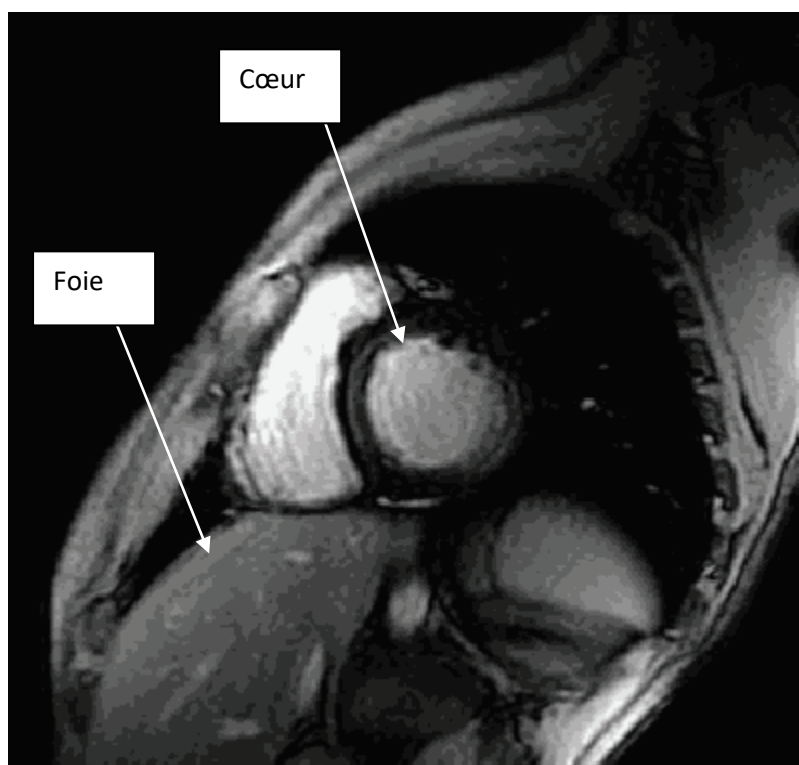


Figure 51: T2 * d'un patient avec un minimum de dépôt de fer hépatique, contrairement à de graves dépôts de fer dans le cœur, qui semble plus sombre [128]

Dans notre contexte, l'estimation du retentissement de l'hémochromatose sur le cœur ne se fait que par l'échocardiographie, vu la non disponibilité de l'IRM cardiaque. Aucune complication cardiaque n'a été révélée chez nos patients, une chélation efficace semble être la seule explication de nos résultats, dans l'étude de N. Oliveri, une ferritinémie inférieure à 2500 ng/ml était un facteur prédictif de survie sans atteinte cardiaque [48].

Tableau suivant reprend nos résultats en comparaison avec d'autres séries :

Tableau XXXIII : Fréquence de la cardiopathie dans différentes séries :

Etude	France (2010) [84]	Rabat (2010) [53]	Tunisie (2014) [48]	Thaïlande [127]	Tunésie (2017) [49]	Fès (2016) [52]	Notre série
Atteinte cardiaque en %	10%	6%	19,23%	8,47%	15%	5%	0%
Nombre total (n)	376	89	26	66	26	40	81

c) **Hypertension pulmonaire :**

HTAP est une complication de la progression de la maladie en l'absence de thérapie transfusionnelle.

Pour l'anecdote, une étude a rapporté une HTAP chez 66% des patients TDT dont la prise en charge transfusionnelle était inadéquate, renforçant l'impact de l'hypoxie à long terme. L'hypercoagulabilité, sous forme de maladie thromboembolique chronique, a également été impliquée dans la physiopathologie, les autopsies ayant révélé des lésions artérielles pulmonaires étendues chez des patients thalassémiques ayant subi une splénectomie.

La prévalence de la PHT était de 21,5% avec des groupes d'âge 17,05–5,8 ans, mais peut atteindre 64% avec les groupes plus âgés. Les patients atteints de DTNT (4,8%) ont cinq fois plus de risques d'avoir une HTAP que les patients traités au TDT (1,1%).

Les facteurs de risque étaient la splénectomie, la naïveté à la chélation du fer, la naïveté à l'hydroxyurée, la naïveté à la transfusion de globules rouges, un taux de globules rouges nucléés supérieur à $300 \times 10^6 / L$, des antécédents thromboemboliques et un âge avancé.

L'effet négatif de l'hémolyse sur la disponibilité de l'oxyde nitrique et de l'arginine a été fortement impliquée dans ce phénomène.

Une échocardiographie de routine annuelle évaluant la vitesse du jet de la valve tricuspide est recommandée, avec un seuil de 3,2 m / s indiquant une valeur prédictive positive de 93,3% [85].

d) Complications hépato-biliaires :

Au niveau hépatique, la surcharge en fer (parce que l'organe est un site majeur de dépôt de fer) entraîne fibrose puis cirrhose, le virus de l'hépatite C (VHC) et le fer étant deux facteurs de risque indépendants. Avec l'allongement de l'espérance de vie des patients, un nombre croissant de carcinomes hépatocellulaires est rapporté. Après l'atteinte cardiaque, l'atteinte hépatique est la seconde cause de mortalité chez les patients atteints de surcharge en fer post-transfusionnelle [129].

La fréquence des calculs biliaires pigmentaires, conséquence de l'hémolyse chronique, varie d'un faible pourcentage à 50 % chez les patients thalassémiques (20 % des patients TM). Elle augmente avec l'âge, est plus élevée dans la TI et en cas de maladie de Gilbert associée [4].

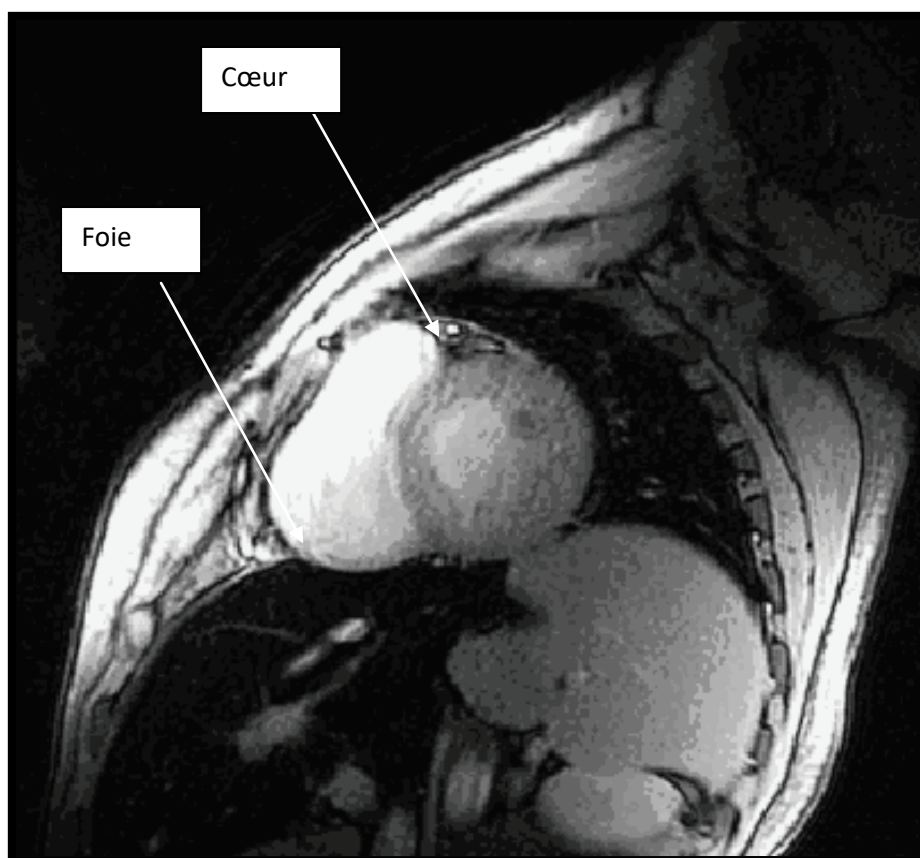


Figure 52: T2* d'un patient avec du fer normal du myocarde mais une surcharge de fer hépatique sévère (foie plus sombre) [128]

Pour notre série, cinq patients (6,2%) qui ont présenté des calculs biliaires, dont une patiente (1,23%) était cholécystectomisée à l'âge de 16 ans, ce qui rejoint 5% représenté dans la série de Fès, contre 15,38%, 19,2% d'atteintes hépatiques dans la série tunisienne respectivement en 2014 et 2017 [52, 48, 84, 49], qui s'explique par le fait que dans la série Tunisienne y avait que des cas d'homozygote.

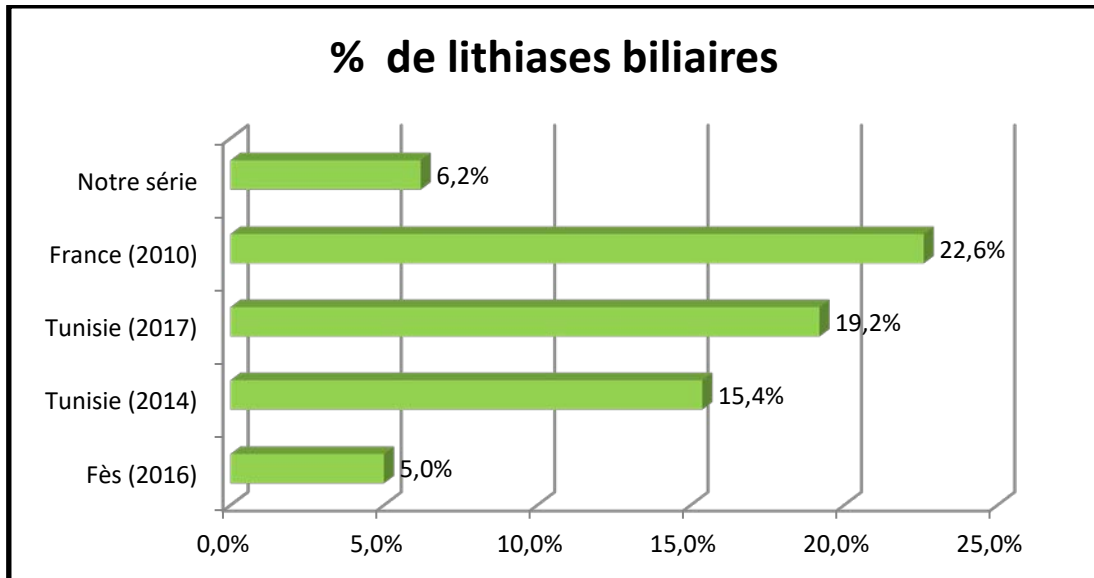


Figure 53:Fréquence des calculs biliaires dans différentes séries.

e) **Complications endocriniennes :**

Les complications endocriniennes observées chez les patients thalassémiques sont principalement secondaires à la surcharge martiale par atteinte directe du parenchyme glandulaire ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

➤ **Hypogonadisme :**

L'hypogonadisme est la complication endocrinienne la plus fréquente chez les patients atteints de thalassémie majeure. Le tableau clinique de l'hypogonadisme va de l'absence totale de développement sexuel à puberté arrêtée, avec développement pubertaire généralement Tanner stade 3, aménorrhée primaire chez les femmes et volume testiculaire inférieur à 6-8 ml chez les mâles.

Quand elle se développe, la puberté est souvent retardée (c.-à-d. plus tard que 13 ans chez les filles et 14 ans chez les garçons). La prévalence déclarée de l'insuffisance pubertaire dépasse 50% dans de nombreuses études et est restée pratiquement inchangée.

L'infertilité est une des complications complexes et mal cernées encore de la β -thalassémie. Cependant, depuis l'apparition des traitements chélateurs, son incidence a également diminuée, les grossesses peuvent être envisagées, et menées à termes sans problème.

Une hormonothérapie substitutive précoce est recommandée afin d'induire des caractéristiques sexuelles secondaires, d'augmenter la vitesse d'augmentation de la taille, de prévenir l'ostéoporose et d'induire des bénéfices psychologiques [128].

Dans notre série, le retard pubertaire a été trouvé chez 4 patients (soit 4,9%).

➤ **Le retard statural :**

Touche le tiers des patients TM, leur taille moyenne reste en dessous de celle de la population générale. Chez les enfants régulièrement transfusés, la croissance staturale est initialement normale, puis s'infléchit au moment de la puberté.

Le retard de croissance staturale est multifactoriel : hypogonadisme, hypothyroïdie ou plus rarement déficit en hormone de croissance (GH).

La maladie chronique du foie, la carence en zinc, la dénutrition, le stress psychosocial et la toxicité du DFO, peuvent provoquer une dysplasie vertébrale avec un raccourcissement du tronc chez les enfants ayant reçu des doses élevées, sont des facteurs non endocriniens contribuer à la croissance retardée [4].

Chez les patients adultes non sélectionnés atteints de thalassémie majeure, la prévalence de la déficience grave et partielle en GH était de 25–43%. Aucune corrélation significative avec la surcharge hépatique en fer et la ferritine sérique n'a été trouvée, ce qui indique que des facteurs supplémentaires autres que la surcharge en fer jouent un rôle dans la pathogenèse de

cette maladie. L'efficacité du traitement de remplacement de la GH chez les patients adultes déficients en GH n'a pas été établie [128].

Dans notre série, le retard statural a été trouvé chez 8 patients (soit 9,9%).

➤ **L'hypothyroïdie périphérique :**

Par atteinte directe du parenchyme thyroïdien, était fréquente chez les patients anémiques et/ou avec une chélation insuffisante, mais elle est devenue rare avec la prise en charge actuelle et ne survient pas avant l'âge de 10 ans. La prévalence varie de 2 à 10 %, avec un âge moyen au diagnostic de 15 ans. L'atteinte thyroïdienne est d'aggravation progressive sur plusieurs années et survient en règle chez les patients qui présentent un hypogonadisme [4].

Deux cas (2,5%) d'hypothyroïdie ont été trouvés dans notre étude.

➤ **Hypoparathyroïdie :**

La prévalence de l'hypoparathyroïdie varie de moins de 5 % à 13 % selon: l'âge des patients étudiés, les critères diagnostiques de l'hypoparathyroïdie et la pratique ou non d'un dosage annuel de parathormone (PTH) de dépistage.

Elle survient à partir de la seconde décennie avec un âge moyen au diagnostic de 18 ± 6 ans et est en règle générale associée à d'autres atteintes de la surcharge en fer (diabète, insuffisance cardiaque). L'hypoparathyroïdie, par atteinte des glandes parathyroïdiennes, est diagnostiquée devant des anomalies du métabolisme phosphocalcique et des taux sanguins abaissés de PTH [4].

Un seul cas (1,23%) d'hypoparathyroïdie a été rapporté dans notre étude.

➤ **Diabète :**

Le diabète est généralement attribué à un déficit en insuline résultant de la destruction progressive des îlots bêta du pancréas par le fer en excès, alors que l'intolérance au glucose est liée principalement à une insulino-résistance.

La prévalence du diabète insulino-dépendant a régressé depuis la mise en route précoce du traitement chélateur par DFO. L'intolérance au glucose est plus commune et précoce que la survenue d'un diabète franc, qui concerne 5 à 10 % des patients adultes. La prévalence de l'intolérance au glucose chez les patients âgés de 16 à 20 ans s'est abaissée de 59 % en 1975 à moins de 10 % actuellement. L'intervalle moyen entre le diagnostic d'intolérance au glucose et le développement d'un diabète insulino-dépendant a été estimé à trois ans.

Les FDR de développement d'un diabète sont une mauvaise observance du traitement chélateur, la mise en route tardive de la chélation, les altérations hépatiques (hépatite chronique ou cirrhose) [4].

Dans notre série, deux patients (2,5%) ont développés un diabète et ont été mis sous insuline.

Le tableau suivant reprend les principales complications endocriniennes trouvées dans certaines séries d'études :

Tableau XXXIV : Répartition des complications endocriniennes dans certaines séries :

Etude complications	Britannia [130]	Tunisie (2014) [48]	Fès [48]	Tunisie (2017) [49]	Rabat [53]	Italie [131]	France [84]	Notre étude
Retard pubertaire	67%	50%	5%	30,7%	-	41%	48%	4,9%
Retard statural	-	53,84%	20%	34 ,6%	-	-	20 ,1%	9,9%
Diabète	41%	-	0%	7,7%	9%	17%	6%	2,5%
Hypothyroïdie	14%	34 ,6%	0%	-	-	31%	10%	2,5%
Hypoparathyroï die	17%	3,84%	0%	-	4 %	10.6%	0%	1,23%
Nombre total dans l'étude (n)	92	26	40	26	89	273	376	81

f) L'ostéoporose :

L'ostéoporose affecte 51% des patients atteints de thalassémie et 45% supplémentaires sont atteints d'ostéopénie.

Une densité minérale réduite et la susceptibilité aux fractures chez les patients plus âgés ont été attribuées, en plus de l'hyperactivité de la moelle osseuse, de la surcharge en fer, du dysfonctionnement endocrinien, des effets nocifs du DFO et du manque d'exercice physique.

Dans une étude sur des patients adultes, le sexe masculin, l'absence de puberté spontanée chez les femmes, l'hépatite active et le diabète représentaient des facteurs de risque significatifs.

La thérapie conventionnelle pour l'ostéoporose de la thalassémie a inclus la thérapie de remplacement d'hormone sexuelle et les suppléments de calcium et de vitamine D. Les bisphosphonates, qui sont des inhibiteurs puissants de l'activation des ostéoclastes, représentent un traitement efficace. Parmi ceux-ci, l'alendronate, le pamidronate et l'acide zolédronique se sont révélés efficaces [128].

Dans notre étude, un seul cas d'ostéoporose a été rapporté soit 1,23% contre 11,5% dans la série de Tunisie [49].

g) Complications rénales :

L'anémie chronique et l'hypoxie induisent l'activation des fibroblastes et endommagent les cellules tubulaires et endothéliales des reins, entraînant une fibrose interstitielle et un dysfonctionnement des cellules tubulaires proximales. De plus, on pense que l'anémie diminue la résistance vasculaire systémique et déclenche une hyperfiltration glomérulaire compensatoire. Bien que cela vise à maintenir l'homéostasie, il induit des dommages rénaux progressifs et une baisse du taux de filtration glomérulaire à long terme. La surcharge en fer a également été suggérée comme un acteur important dans la dysfonction tubulaire et glomérulaire. La maladie rénale au stade terminal est une conséquence possible de l'anémie et des lésions rénales dues à la surcharge en fer [132] [85].

Cependant, la toxicité tubulaire des chélateurs du fer, indispensables pour tenter de contrôler l'hémosidérose, peut être un facteur aggravant [133]. Hyperfiltration apparaît plus précocement chez les patients β -TM que β -TI [134].

Le bilan rénal chez nos patients était dans la plage normale. Ceci est en cohérence avec la série de Fès [48], alors que 18,3% avaient un rapport protéine / créatinine supérieur à la normale dans la série d'Egypte [134].

h) Complications thromboemboliques :

Les événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose portale) et artériels (accidents vasculaire cérébral ou ischémique transitoire) sont plus fréquents chez les patients thalassémiques que dans la population générale, en particulier chez les patients TI splénectomisés.

Le risque accru de thrombose est principalement attribué aux propriétés procoagulantes des GR thalassémiques et à l'hyperplaquettose [4].

L'héparine de bas poids moléculaire suivie d'anticoagulants oraux à long terme est recommandée pour les patients ayant des antécédents de thrombose, et chez tous les patients avant la chirurgie et pendant la grossesse [128].

Dans notre étude, un seul cas (1,23%) de Thrombophlébite du sinus latéral gauche avec atteinte parenchymateuse pariétal gauche confirmé par IRM a été remarqué contre 7,7% dans la série de Tunisie [49] qui a été secondaire à la splénectomie.

i) Complications ophtalmologiques et auditives :

Des modifications pigmentaires rétiniennes et des potentiels électrorétinographiques anormaux ont été attribués à une surcharge en fer, d'autres problèmes oculaires (toxicité de la cataracte et de la rétine) sont rarement considérés comme des effets secondaires de la thérapie intensive par le DFO.

Une déficience auditive neurosensorielle, qui est également un effet secondaire du DFO, peut être attribuée à différentes doses du chélateur administré, à la charge en fer au moment de la chélation et à la prédisposition génétique. Dans une étude fréquemment citée, les deux facteurs de risque d'ototoxicité les plus importants étaient la dose maximale de DFO reçue antérieurement et un taux de ferritine sérique inférieur à 2 000 µg / l.

Avec l'introduction des chélateurs oraux, les problèmes oculaires et auriculaires devraient devenir moins fréquents [128].

Dans notre travail, une rétinopathie proliférative avec tortuosités veineuses a été remarquée chez trois patients (3,7%) et hypoacousie d'oreille gauche chez un autre patient de 16 ans (1,23%).

j) Complications infectieuses :

Les infections sont la seconde cause de mortalité chez les patients thalassémiques. Elles sont en grande partie liées aux traitements (transfusions, surcharge en fer, chélation et surtout splénectomie).

La splénectomie a pour conséquence un risque accru d'infections invasives en particulier à germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque et haemophilus influenzae de type b) [4], Une septicémie post-splénectomie écrasante peut être rapidement fatale [128].

La prophylaxie anti-infectieuse comporte la vaccination antipneumococcique réalisée au moins 15 jours avant la splénectomie et une antibioprophylaxie prolongée par pénicilline V. La couverture vaccinale s'étend au méningocoque et à Haemophilus influenzae b. La vaccination antigrippale est préconisée chaque année.

L'éducation du patient et de sa famille est primordiale en cas de splénectomie. Elle se fait en lien avec le médecin traitant, en particulier pour le dépistage et le traitement des foyers infectieux.

La survenue d'infections à Yersinia enterocolitica et à Klebsiella chez les sujets surchargés en fer recevant de la DFO impose un arrêt temporaire du chélateur et une antibiothérapie adaptée en cas de fièvre et de troubles digestifs [4].

Dans notre série, les pneumopathies à répétition ont été trouvées dans 4,9% des cas, angines à répétitions dans 2,5% des cas, 2,5% d'infections urinaires à répétition, 1,23% d'hépatite A et 1,23% d'hépatite B par contre 11,5% d'infections a été remarquée dans la série de Tunisie [49].

k) Pseudoxanthoma elasticum :

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) a été signalée comme l'une des complications de la thalassémie. C'est une condition acquise et indépendante de la sévérité variable avec les mêmes manifestations cliniques de la forme génétique. Il se développe généralement après la deuxième décennie de la vie.

La présence de stries angioïdes rétiniennes et les lésions cutanées typiques (papules jaunâtres qui peuvent coalescer pour former des plaques) devraient éveiller la suspicion de pseudoxanthome.



Figure 54:Peau d'orange dans le cou d'un patient atteint de PXE [135]

Les caractéristiques histopathologiques du PXE sont les fibres élastiques anormales, minéralisées et fragmentées de la peau, des yeux et des vaisseaux sanguins artériels (élastorrhexie). La pathogenèse des lésions de type PXE dans la β -thalassémie n'est pas encore complètement comprise.

Comme tant d'autres complications de la maladie, ce syndrome peut probablement être attribué à une lésion oxydative du tissu élastique médiatisé par le fer labile. Bien que les anomalies du type PXE dans la β -thalassémie soient très similaires à celles de la forme héréditaire, aucune mutation pathogène n'a été retrouvée dans le gène ABCC6. Elle donne des atteintes cardiaques notamment une rupture des cordons tendineux et une dilatation anévrismatique de l'aorte ascendante avec plusieurs décès à cause de ces complications cardiovasculaires.

Un liant phosphate contenant du magnésium et du carbone représente un traitement potentiel pour cette maladie [128].

Dans notre travail, aucun cas de Pseudoxanthoma elasticum n'a été remarqué, par contre dans une étude italienne, cinq des 14 patients atteints de thalassémie avec syndrome de type PXE sont décédés à cause de complications cardiovasculaires [136].

1) L'hématopoïèse extramédullaire :

L'inefficacité de l'érythropoïèse thalassémique conduit à l'expansion du tissu hématopoïétique hors de la moelle osseuse sous forme de tumeurs hématopoïétiques qui peuvent survenir dans de multiples sites (foie, rein, surrénale, les ganglions lymphatiques. . .), les localisations para-vertébrales étant classiques le plus souvent asymptomatiques mais pouvant entraîner des compressions médullaires.

Fréquente dans la β -thalassémie intermédiaire car l'érythropoïèse thalassémique n'est pas freinée par les transfusions régulières (est rencontrée dans près de 1 cas sur 5 entre 20 et 30 ans, et 1 sur 3 après 30 ans) [20].

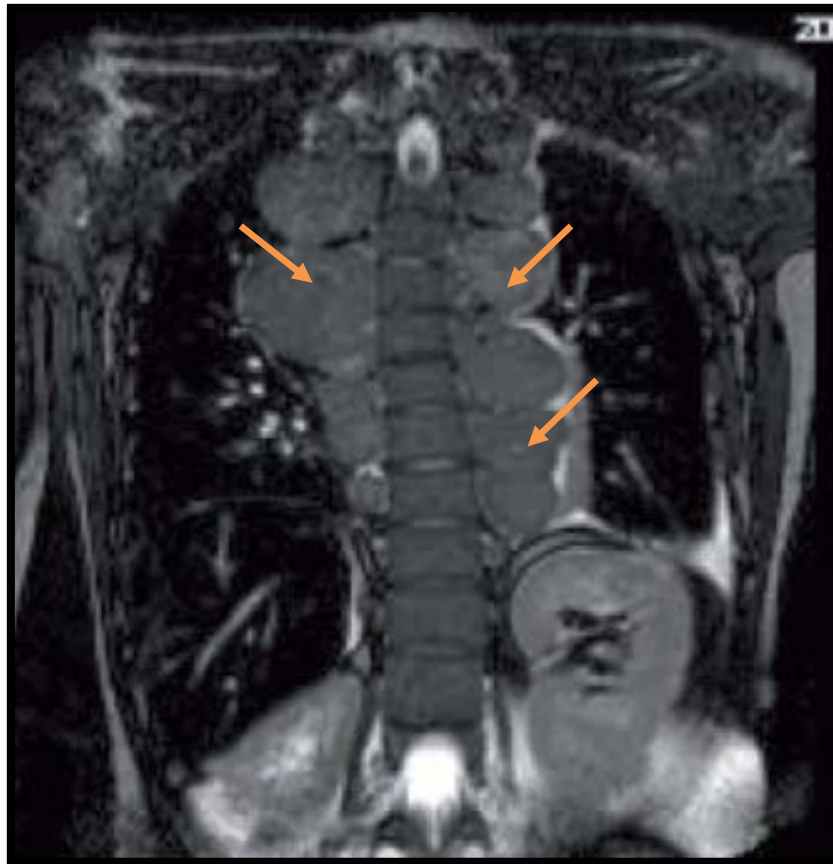


Figure 55: Foyers d'hématopoïèse latéraux rachidiens à l'imagerie par résonance magnétique

[129]

Cependant, il existe de nombreux sites inhabituels où HEM peut se produire. Les auteurs rapportent deux cas d'hématopoïèse extramédullaire intracrânienne dans la bêta-thalassémie.

Chez l'un de ces patients, des tissus mous épiduraux ont été détectés le long des convexités frontale et pariétale entraînant une compression du parenchyme cérébral entraînant une tension intracrânienne et un affaissement du tronc cérébral, du corps calleux et une hernie des amygdales cérébelleuses.

L'autre cas avait un tissu mou épidural similaire mais unilatéral. L'expansion des espaces diploïdes du crâne a été vue dans ces deux cas. Comme la prolifération myéloïde est lente, elle

présente des symptômes subtils de céphalée et une faiblesse graduellement progressive des membres inférieurs.

Un indice élevé de suspicion clinique associé à des résultats d'imagerie est le seul moyen de confirmer le diagnostic (figure 56, 57) [137].

Le traitement de l'HEM comprend le traitement médicale par l'hydroxyurée [138], la transfusion sanguine, ainsi que la radiothérapie avec des doses de rayonnement variant de 900 à 3500 cGy, administrées en fractions variables, sont également efficaces, avec un taux de récupération de 70% rapporté avec la radiothérapie seule. La chirurgie n'est pas un choix de traitement privilégié en raison de saignements abondants, de l'impossibilité d'exciser complètement la lésion en raison d'une atteinte diffuse, de la proximité ou de l'atteinte de structures vitales et d'un taux élevé de récurrence [137].

Dans notre série, un seul cas (1,23%) d'hématopoïèse extramédullaire avec syndrome rachidien a été rapporté.

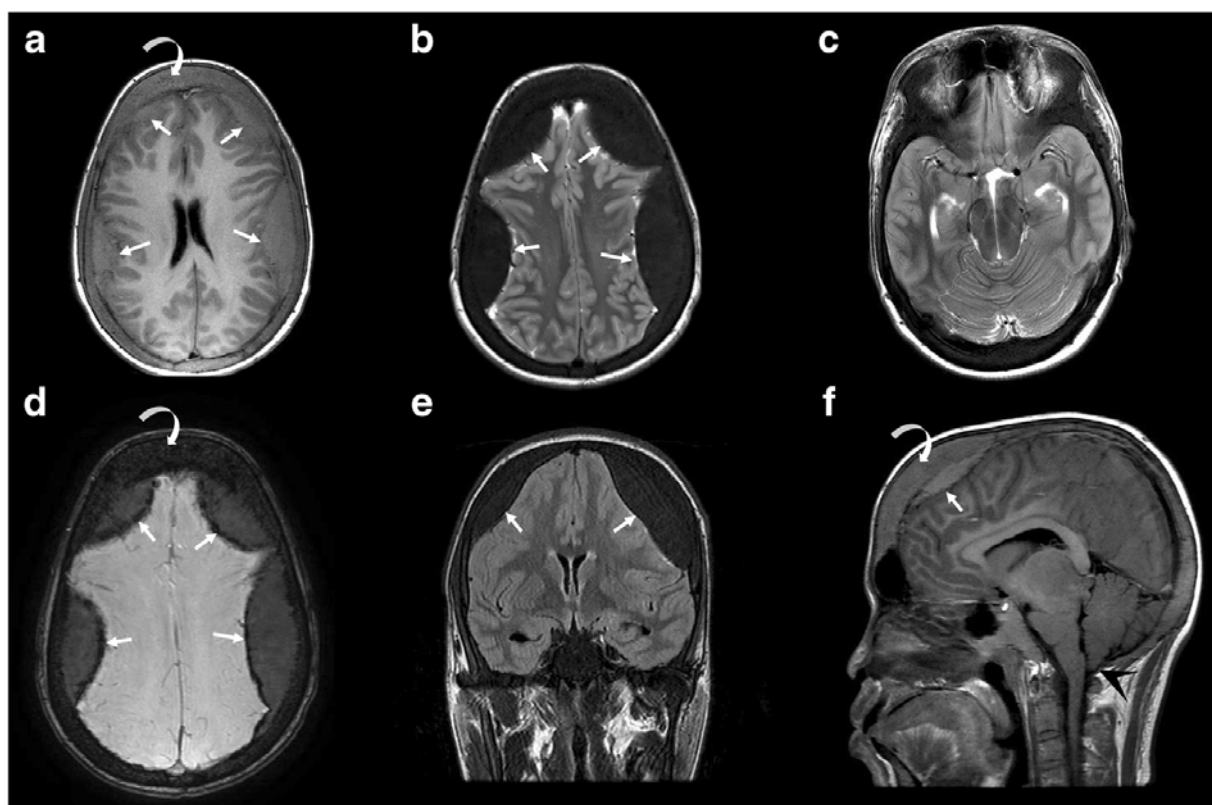


Figure 56:Les images axiales T1 (a), T2 (b, c), SWI (d) coronales FLAIR (e) et sagittales T1 (f) montrent un diploé élargi (flèche incurvée en a, d, f), bilatéralement symétrique, tissu mou épidual le long des convexités frontales et pariétales (flèches a, b, d-f), effacement des sillons, ventricules; hernies bilatérales précoces avec effet de masse et déformation du mésencéphale (c) et hernie amygdalienne (tête de flèche noire en f) [137]

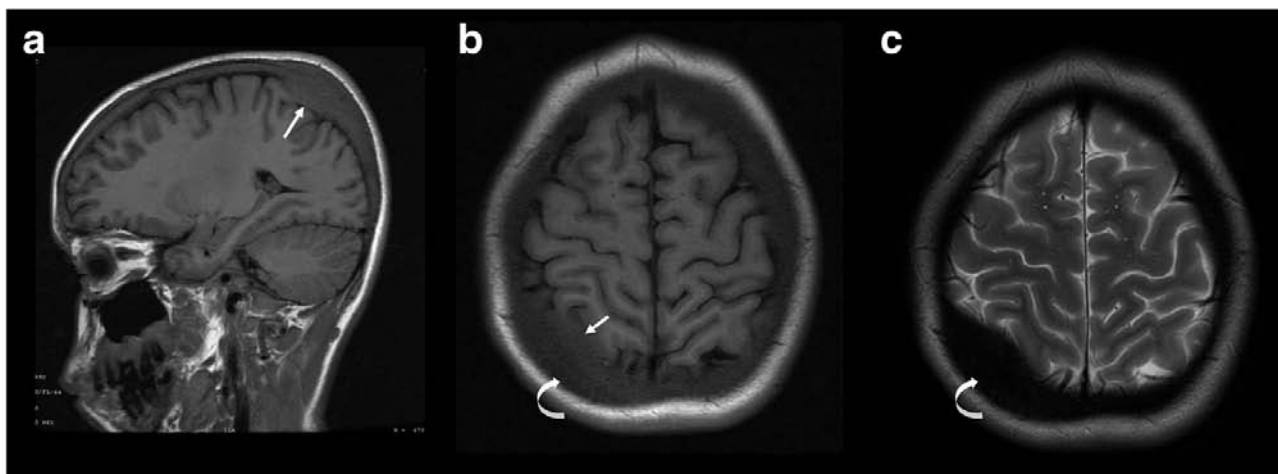


Figure 57: Les images sagittales T1 (a), axiales T1 (b) et T2 (c) montrent un diploé élargie (flèche incurvée en b, c) et un tissu mou épidural le long de la convexité pariétale droite (flèches a, b) [137].

8. SUIVI DES PATIENTS [4]

8.1 Objectifs [4] :

Les principaux objectifs du suivi sont :

- Le dépistage à un stade présymptomatique, par un suivi clinique et paraclinique régulier, des complications de la maladie et de celles du traitement transfusionnel.
- L'appréciation régulière de l'importance de la surcharge en fer par le calcul annuel des apports transfusionnels en fer et le suivi des critères paracliniques de surcharge.
- Le dépistage des effets indésirables des traitements chélateurs.

8.2 Suivi clinique et paraclinique des complications de la maladie :

Le rythme des examens paracliniques de suivi varie selon le contexte clinique : le plus souvent annuel pour un dépistage systématique et plus rapproché en cas d'atteinte d'organe débutante ou de symptôme clinique.

Un carnet de suivi a été fait dans notre service pour les béta-thalassémies majeures (annexe 9), ce carnet est conçu pour :

- ✓ Servir d'**Interface** entre les différents soignants et intervenants.
- ✓ Servir de **Liaison** entre les soignants et les médecins et les infirmiers de proximité.
- ✓ Servir de **Support** de Prescription ambulatoire.
- ✓ Assurer la **Traçabilité** des soins prescrits et reçus.
- ✓ Etre un **Document** à la disposition des patients ou tuteurs du patient.

➤ **Suivi des complications cardiaques [4]**

L'examen clinique cardiologique et l'ECG sont réalisés tous les 12 mois. L'échographie cardiaque trans-thoracique ne dépiste qu'une atteinte cardiaque évoluée, car l'altération de la fonction systolique est tardive dans l'évolution de la cardiomyopathie par surcharge en fer. Elle comportera une évaluation Doppler de la fonction diastolique et des pressions de l'artère pulmonaire. Elle est en règle générale réalisée 1 fois par an à partir de l'âge de 10 ans. Avant cet âge, un contrôle tous les 2 ou 3 ans est suffisant si le patient est sous traitement chélateur, l'atteinte cardiaque étant rare avant l'âge de 15 ans.

L'Holter ECG est la méthode de choix pour confirmer les troubles du rythme et suivre leur évolution sous traitement.

Parmi les techniques récentes susceptibles de dépister l'atteinte cardiaque à un stade présymptomatique, la mesure du T2* par IRM, reflet de la surcharge en fer myocardique, est la plus prometteuse. La majorité des patients développant une atteinte cardiaque ont une valeur de T2* témoignant d'une surcharge cardiaque en fer sévère. Cet examen, s'il est localement disponible et validé, est recommandé dans le suivi des patients TM chélatés : Son rythme de réalisation n'est pas encore bien défini, mais il est proposé de le faire tous les un ou deux ans à partir de l'âge de 10-12 ans. L'IRM cardiaque permet également le calcul fiable et reproductible de la FES.

➤ **Suivi des complications hépatiques et biliaires [4] :**

Le bilan hépatique est réalisé tous les 3 mois. Il est recommandé d'évaluer la CFH par PBH ou IRM tous les 2 ans et la fibrose hépatique en cas de FDR (CFH élevée, transaminases augmentées en dehors d'une infection virale active).

L'échographie biliaire à titre systématique peut être proposée à partir de l'âge de 6 ans puis tous les 2 ans.

Une surveillance annuelle ou biannuelle de l'échographie hépatique et de l'alpha-fœtoprotéine est préconisée en cas de cirrhose, d'infection active par le VHC ou le VHB ou de surcharge en fer sévère, dans le cadre du dépistage des hépatocarcinomes.

En cas de cirrhose, la recherche par endoscopie de varices œsophagiennes ou gastriques est effectuée.

➤ **Suivi endocrinien [3]:**

✓ **La croissance staturo-pondérale :**

Doit être évaluée systématiquement tous les 6 mois à partir du diagnostic de la maladie et jusqu'à ce que la taille définitive adulte soit atteinte. La taille est mesurée debout et assis. Tout retard de croissance staturale justifie des explorations complémentaires : recherche systématique d'une intolérance au gluten, d'une tubulopathie ou insuffisance rénale, dosage d'IGF1 et recherche d'un déficit en GH en plus de l'âge osseux, du bilan thyroïdien et du dosage du zinc réalisés dans le bilan annuel. Un déficit en GH doit être confirmé par deux tests de stimulation et de sécrétion de GH. Ces tests doivent être couplés à une étude de la sécrétion des autres stimulines antéhypophysaires. Lorsque le retard statural est proche de la puberté, une évaluation de la fonction gonadique doit être réalisée.

✓ **Développement pubertaire :**

Sera systématiquement évalué tous les 6 mois à partir de 10 ans et pendant toute la puberté. L'existence d'un retard pubertaire, défini par l'absence de démarrage pubertaire à 13 ans chez la fille et 14 ans chez le garçon, ou la constatation d'un arrêt du développement pubertaire justifient des explorations complémentaires, à la recherche en particulier d'une insuffisance gonadotrope : dosage sanguin d'œstradiol ou de testostérone couplé soit à un dosage urinaire des 24 heures des gonadotrophines (FSH et LH) soit à l'évaluation de la réponse des gonadotrophines à la stimulation par la gonadolibérine.

Le suivi clinique et biologique sera poursuivi à l'âge adulte pour dépister une insuffisance gonadique secondaire (aménorrhée secondaire, impuissance, infertilité) [4].

✓ **Intolérance au glucose [4] :**

La recherche de cette intolérance comprenant un contrôle de la glycémie à jeun et de la glycosurie tous les 3 à 6 mois et des tests oraux (hyperglycémie provoquée per os), est systématique à partir de la puberté ou à partir de 10 ans en présence d'antécédents familiaux de diabète.

Chez les patients thalassémiques polytransfusés, le dosage de l'HbA1c n'est pas approprié.

✓ **La fonction thyroïdienne :**

L'évaluation est effectuée annuellement à partir de l'âge de 10 ans et plus régulièrement en cas d'hypothyroïdie substituée [4].

✓ **La fonction parathyroïdienne :**

Est évaluée tous les 3 à 6 mois à partir de l'âge de 10 ans par un dosage de la calcémie et de la phosphorémie. Le dosage de la PTH est demandé en cas de calcémie basse ou, pour plusieurs équipes, une fois par an de manière systématique à partir de 10 ans [4].

➤ **Suivi osseux :**

L'ostéoporose est dépistée par la pratique d'une densitométrie préconisée tous les 2 ans à partir de l'âge de la puberté, La surveillance est aussi clinique avec la mesure annuelle de la taille chez l'adulte [4].

➤ **Autres suivis :**

Le suivi dentaire est indiqué en particulier pour les patients peu transfusés (anomalies du développement des maxillaires et de l'implantation des dents) et les patients splénectomisés ou en pré-greffe (traitement des foyers infectieux dentaires).

L'examen auditif et ophtalmologique à la recherche d'une cataracte est effectué avant le traitement et au minimum annuellement [4].

8.3 Suivi paraclinique de la surcharge en fer :

La surveillance régulière et précoce de la surcharge en fer permet d'indiquer puis d'adapter au mieux le traitement chélateur [4].

On dispose de plusieurs méthodes :

➤ **Ferritinémie :**

Le suivi régulier des ferritinémies, tous les 1 à 3 mois, est l'élément biologique le plus couramment utilisé pour évaluer le degré de surcharge en fer [4].

Dans notre population d'étude, la moyenne de la ferritinémie actuelle est de 1103,5ng/ml (traduit une surcharge martiale), parmi eux 26% \geq 1000 ng/ml, ce qui suggère que la prise en charge de la surcharge en fer et l'observance du traitement par les patients étaient satisfaisantes.

Le tableau suivant reprend le résultat de nos malades en comparaison avec d'autres séries.

Tableau XXXV : suivi des valeurs de la ferritinémie dans différentes séries.

Etude	CHU de Fès [52]	CHU Farhat Tunisie [48]	CHU Timone Enfants, France [20]	Notre étude
% des cas ayant une ferritinémie \geq 1000 ng/ml	35	100	41	26

➤ **La ponction biopsie de foie :**

La détermination de la CFH par PBH reste l'examen de référence pour apprécier la charge globale en fer de l'organisme, permet également d'évaluer le stade de fibrose et le grade d'activité.

Mais reste un geste invasif pour un suivi régulier et la disponibilité de l'IRM en limite aujourd'hui la pratique [4].

Dans notre série, aucun patient n'a fait la PBH. Dans la série de CHU Hassan II de Fès [52], la PBH a été réalisée chez une seule patiente, objectivant une fibrose stade F3 de Métavir.

➤ **IRM T2* :**

L'IRM donne également une évaluation précise de la quantité de fer aux niveaux hépatique et cardiaque. Cette technique non invasive est basée sur la mesure du signal IRM qui diminue proportionnellement à la concentration en fer dans l'organe. Cette technique est, à ce jour, validée pour la mesure de la concentration hépatique en fer et la surcharge tissulaire myocardique [139].

La mesure du T2* en IRM devient indispensable dans la prise en charge thérapeutique des patients thalassémiques majeurs, car elle permet d'intensifier et d'adapter le traitement chélateur [4].

Dans notre série : IRM T2* myocardique a été faite chez un seul patient (1,23%) porteur de la β -thalassémie homozygote et qui revienne normal, en revanche aucune IRM T2* hépatique n'a été faite. Par contre l'IRM T2* cardiaque a été faite chez deux cas (soit 7,7%) dans la série de Tunisie en montrant un surcharge cardiaque avec T2* à 8ms [49] et en Italie, selon le registre multirégional italien de thalassémie, parmi 1873 patients, 55,9% ont bénéficiés d'une IRM T2* cardiaque et 54,2% d'une IRM T2* hépatique [51].

Tableau XXXVI : La fréquence de l'utilisation de l'IRM T2* dans le suivi de la thalassémie.

Séries d'étude	Tunésie [49]	Italie [51]	Notre série
IRM T2* cardiaque	7,7 %	55,9 %	1,23 %
IRM T2* hépatique	-	54,2 %	0 %
Effectif total	n=26	n=1873	n=81

Le non recours fréquent à cet examen dans notre étude, peut être expliqué par son non disponibilité dans notre structure hospitalière, ainsi que la moyenne de ferritinémie inférieure à 2500 ng/ml qui était un facteur prédictif de survie sans atteinte cardiaque.

➤ **Suivi de l'observance du traitement chélateur :**

L'observance a un impact majeur sur la survie des patients et elle sera très régulièrement abordée par les différents intervenants médicaux et paramédicaux à l'occasion des consultations, des séances de transfusion et lors de la communication des résultats évaluant l'importance de la surcharge en fer.

Son suivi peut s'appuyer sur des documents de type agenda, tenu par le patient. En cas de difficultés à la prise médicamenteuse on cherchera à en établir les causes afin de tenter d'y apporter une solution : consultations d'observance, renforcement de la prise en charge psychologique, modification des modalités d'administration ou du type d'agent chélateur prescrit, intervention d'une infirmière à domicile pour l'administration de la DFO [4].

Tableau XXXVII : différents paramètres à surveiller chez un patient atteint de la bêta-thalassémie majeure [129]

Surveillance	Examen de suivi	Rythme du suivi
Cardiaque	Échographie cardiaque, électrocardiogramme	Tous les 12 mois à partir de 8 ans
Hépatique	Transaminases	Tous les 1 à 3 mois
Biliaire	Échographie abdominale	Tous les 24 mois
Croissance	Poids et taille	Tous les 6 mois pendant la croissance
Puberté, hypogonadisme	Stade de Tanner FSH, LH, œstradiol et testostérone	Tous les 6 mois à partir de 10 ans Tous les 12 mois
Thyroïde	TSH, FT4	Tous les 6 à 12 mois à partir de 10 ans
Métabolisme du glucose	Glycémie, HGPO	Tous les 12 mois à partir de 10 ans
Parathyroïde	Calcémie, phosphorémie, PTH	Tous les 12 mois à partir de 10 ans
Surcharge en fer	Ferritinémie IRM hépatique IRM cardiaque	Tous les 1 à 3 mois Tous les 12-24 mois à partir de 4 à 5 ans Tous les 6 à 24 mois à partir de 8 ans
Toxicité des chélateurs	Examen auditif et ophtalmologique Hémogramme hebdomadaire et dosage du zinc Créatininémie et protéinurie	Tous les 12 mois Tous les 3 à 6 mois en cas de traitement par défériprone Tous les mois en cas de traitement par déférasirox

FSH : hormone folliculo-stimulante ; **FT4** : thyroxine libre ; **HGPO** : hyperglycémie provoquée per os; **IRM** : imagerie par résonance magnétique ; **LH** : hormone lutéinisante ; **PTH** : parathormone ; **TSH** : thyroïdostimuline.

8.4 Suivi post-greffe [140] [141]:

➤ Suivi immédiat :

Dans les jours suivant la greffe, suite aux traitements d'immunosuppression du conditionnement, le patient doit être isolé en secteur stérile afin de limiter tout risque d'infection, jusqu'à ce qu'il retrouve des fonctions immunitaires, un taux de globules blancs suffisant.

La période d'hospitalisation est d'une durée variable : prend fin lorsque le bilan sanguin est favorable, que l'appétit remonte alors que les troubles digestifs ont diminués, et enfin que le patient ne présente pas d'hyperthermie.

➤ Prévention de la Maladie du Greffon Versus Hôte (MGVH) [142] :

La réaction du Greffon Versus Hôte survient lorsque les cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T, du greffon s'attaquent aux cellules du patient receveur alors reconnues comme antigènes. Elle est fréquente chez les patients allogreffés, de forme aiguë ou chronique, et de gravité variable, mais augmentant avec l'âge. La gravité dépend également de l'importance des différences entre les groupes tissulaires du donneur et du receveur.

La MGVH provoque en premier des manifestations cutanées (des éruptions, des brûlures, ou encore des rougeurs), des troubles de l'appareil digestif (de type nausée, vomissement, diarrhée), des lésions hépatiques déclarées par un ictère, et enfin des défaillances atteignant de nombreux organes. La qualité de vie du patient peut être largement atteinte par la MGVH chronique. Dans les formes aiguës graves, la MGVH provoque jusqu'à 30% de mortalité.

Le traitement préventif immunosuppresseur est à base de ciclosporine, préservant l'hématopoïèse mais inhibant les lymphocytes quiescents. La ciclosporine est parfois associée au méthotrexate, molécule antinéoplasique à action cytostatique. Débuté 2 jours avant la greffe, ce traitement doit ensuite être poursuivi plusieurs mois (au minimum 6 mois, puis

continué 3 mois à doses dégressives avant l'arrêt total). Les effets secondaires fréquents de la ciclosporine sont une augmentation de la tension artérielle, une paresthésie, une hypertrichose, des gencives gonflées, ou encore l'apparition d'œdèmes.

Le traitement curatif de la MGVH est à base d'anti-inflammatoires stéroïdiens, de SAL et d'anticorps monoclonaux (anti-CD25 et anti-TNF α). Une MGVH aigue résistante aux corticoïdes expose à un risque de mortalité de plus de 75%.

➤ **Rejet du greffon :**

Dans de rare cas (5%), la prophylaxie du rejet par le conditionnement n'est pas toujours suffisante pour l'éviter. Lors de greffe allogénique, le rejet est le résultat de la réaction du système immunitaire du patient contre les cellules du greffon, repérées comme antigènes. Face à une telle situation, une seconde greffe peut être envisagée après un conditionnement adapté.

➤ **Réduction de la surcharge martiale :**

Après la transplantation, la surcharge en fer doit être également suivie et traitée jusqu'à ce que la greffe soit efficace et que les symptômes thalassémiques disparaissent.

Avec la toxicité avérée des chélateurs oraux, et l'association déconseillée avec la ciclosporine décuplant les effets secondaires, il est recommandé durant la première année post-greffe d'employer les phlébotomies, ou 'saignées', en vue de diminuer la surcharge en fer hépatique. Tout d'abord tous les 15 jours, puis tous les mois, 5mL/kg de sang sont prélevés, dès lors que le taux d'Hb du patient est supérieur à 10g/dl.

Le relai peut être pris par le déférasirox lorsque le traitement par la ciclosporine est achevé. Enfin, le traitement est arrêté lorsque les stocks en fer ont atteint les taux satisfaisants ciblés suivants : une ferritine inférieure à 500 μ g/L, et une IRM hépatique montrant une CHF inférieure à 125 μ mol/g.

La ferritine n'est pas toujours un bon indicateur du suivi de la surcharge en fer la première année post-greffe, en effet, des inflammations concomitantes telle que la MGVH

peuvent provoquer une élévation parallèle du taux de ferritine. Il faut donc se fier aux résultats d'IRM pour mieux évaluer la surcharge en fer résiduelle.

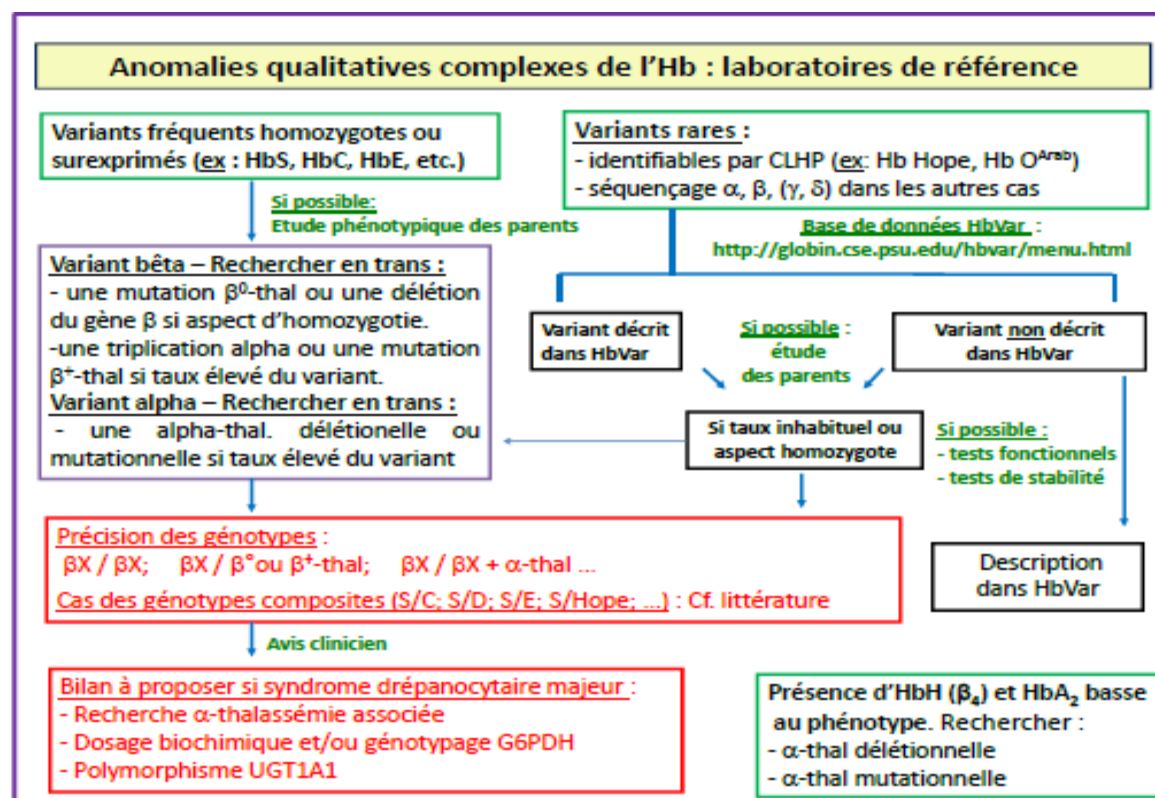
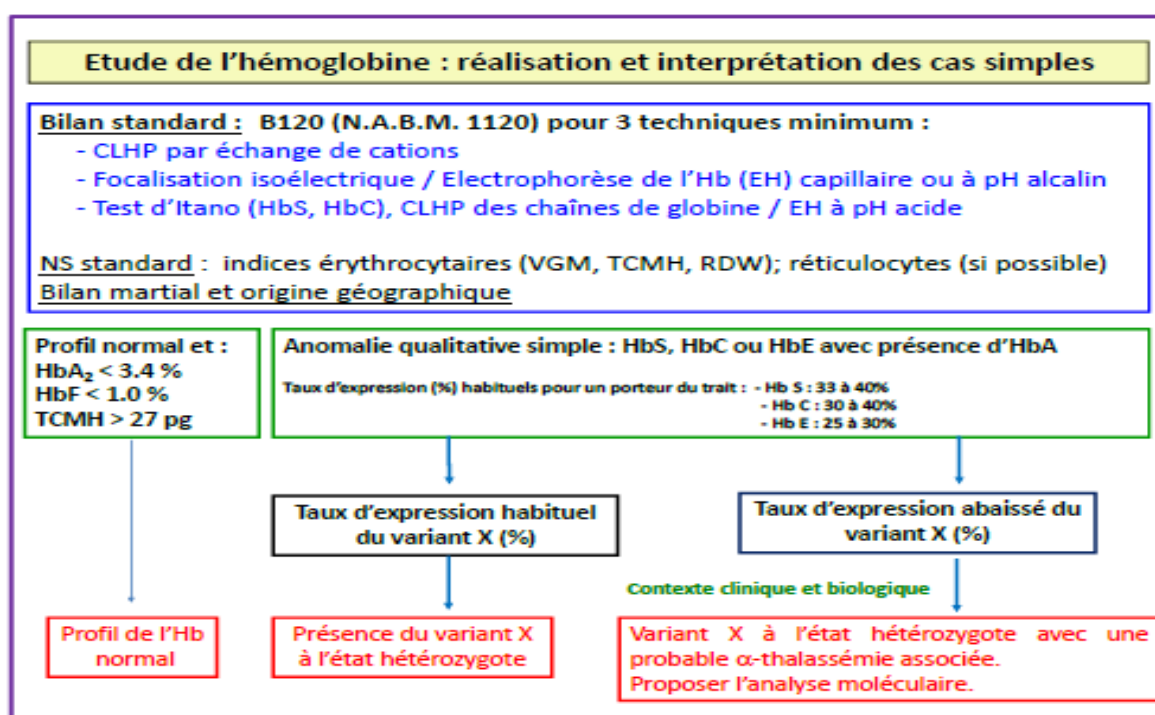
➤ **Maladie veino-occlusive [143] :**

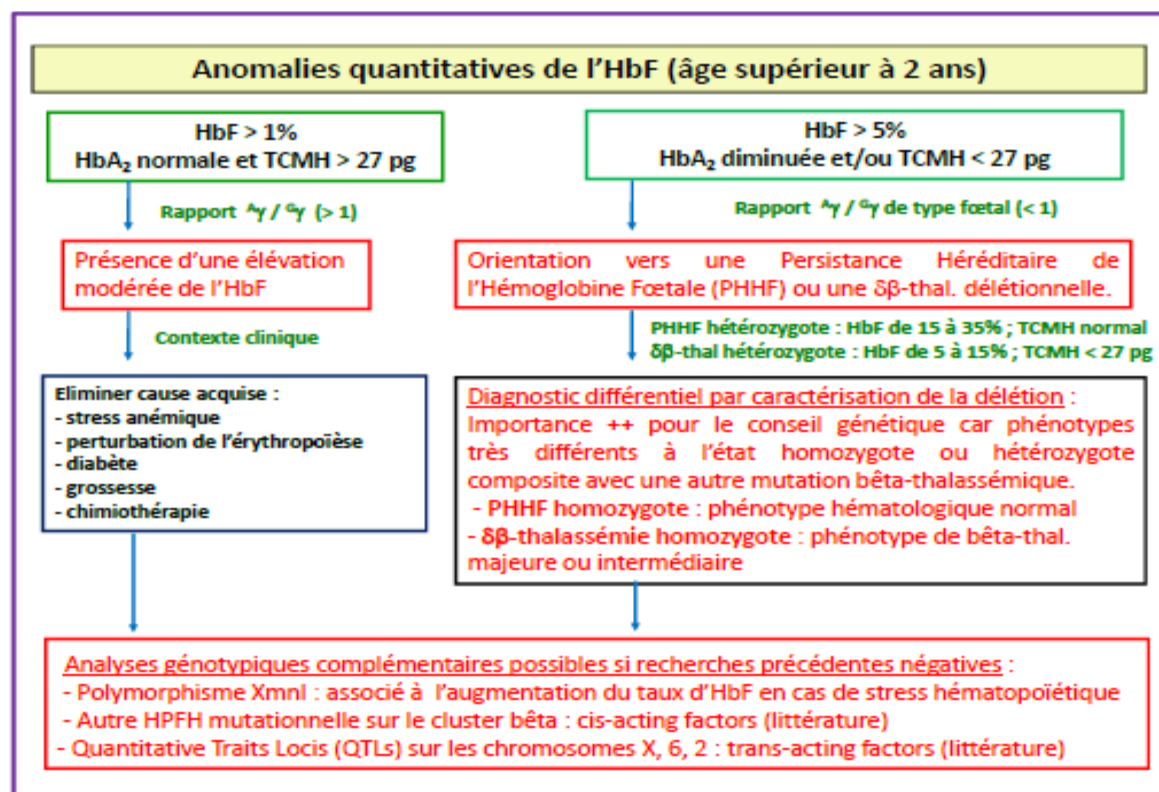
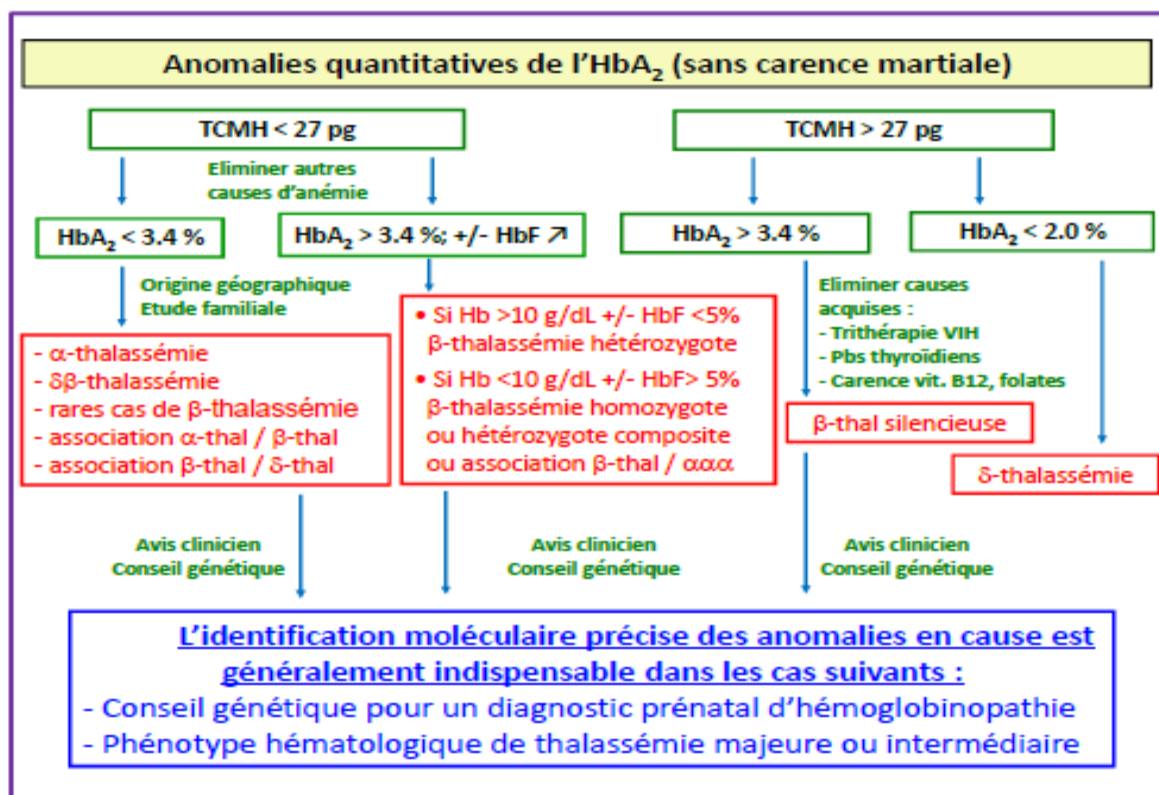
Le busulfan utilisé pour le conditionnement ainsi que la β -Thalassémie en elle-même sont deux facteurs de risques distincts de maladie veino-occlusive. Cette affection est liée à l'obstruction des veines hépatiques, dégradant alors les fonctions du foie.

Un traitement préventif est donc recommandé pour certains patients identifiés à risque, et dans cette indication seul le Defitelio[©] (défibrotide), médicament orphelin, a été démontré comme efficace. Cet antithrombotique atypique agit en augmentant le potentiel fibrinolytique au niveau des endothéliums et en offrant une protection cellulaire à ces derniers.

Plus de 15% des patients β -Thalassémiques présentent une maladie veino-occlusive après une greffe.

Arbres décisionnels





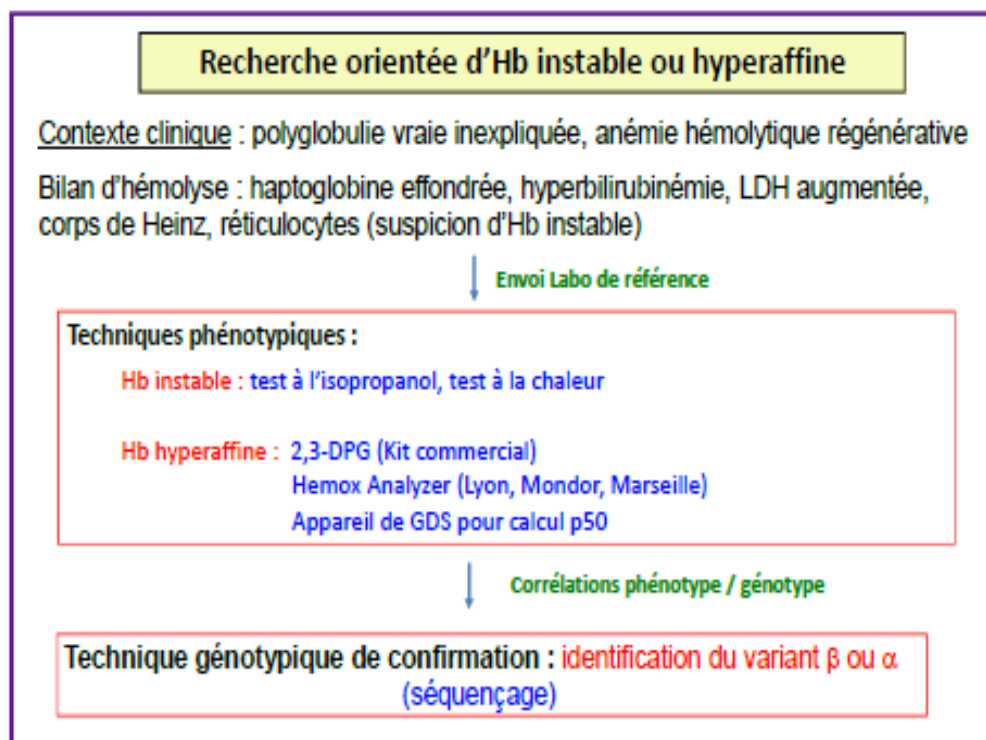


Figure 58: Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies [144].



RECOMMANDATIONS



- ⊗ Afin de diminuer l'incidence de la beta thalassémie, il serait nécessaire de développer un programme de prévention reposant sur l'éducation sanitaire et la sensibilisation sur les risques des mariages consanguins. Les nouveaux mariés, ayant un trait thalassémique, doivent faire des analyses sanguines précises, qui ne coûtent que 300 dirhams, afin d'éviter la forme majeure, sans oublier l'intérêt majeur de dépistage néonatal.
- ⊗ Le protocole de traitement le plus répandu pour la β -Thalassémie à travers le monde est donc celui de la transfusion associée à la chélation, donc il est recommandé d'assurer d'un côté une formation continue des équipes médicales et paramédicales chargées de cette hémoglobinopathie, et d'un autre côté un haut degré de sécurité par une maîtrise de chaque étape de la chaîne transfusionnelle pour minimiser ses risques .
- ⊗ La nécessité de proposer la greffe de cellules souches hématopoïétiques aux patients à un âge précoce, avant l'installation des complications liées à la surcharge en fer.
- ⊗ L'éducation thérapeutique du patient est primordiale, notamment pour assurer l'observance des traitements même lorsque de nombreux effets indésirables sont ressentis par le patient, donc il faut développer sa connaissance de la maladie, de l'utilité de chaque médicament, de leurs toxicités et leurs signes d'alerte pour limiter les échappements thérapeutiques, dans ce but Un guide médical informatif peut être un bon outil (voilà un exemplaire résultant de notre travail dans l'annexe 10).
- ⊗ Une hygiène de vie en adéquation avec les besoins de la maladie est nécessaire : de l'exercice physique, l'exposition adaptée au soleil, la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme et enfin une alimentation équilibrée, limitant l'apport en fer mais permettant des apports suffisants en vitamine E, vitamine C, et en calcium.
- ⊗ L'intérêt d'instaurer des cellules d'écoute et de soutien psychologique au niveau des formations sanitaires afin d'aider le malade à accepter sa pathologie et s'y adapter.
- ⊗ Les rendez-vous médicaux devraient être flexibles et prendre en considération les contraintes des patients, tels que leur scolarité et leur travail et il faut appeler à la proximité du soin, puisque plusieurs familles renoncent au traitement du fait qu'elles ne disposent pas de centres de transfusion proches de leurs domiciles.
- ⊗ Mise en place d'une IRM T2* dans notre structure hospitalière, pour estimer la concentration cardiaque en fer et prévenir la dysfonction cardiaque.

- ⊗ Enfin, pour apporter plus de précisions et compléter nos résultats, il est très intéressant d'élaborer des moyens d'étude de biologie moléculaire ayant pour objectif l'étude des mutations génétiques.



CONCLUSION



La thalassémie est l'une des anémies hémolytiques héréditaires les plus fréquentes au monde. Au Maroc, elle présente un problème de santé publique vue sa fréquence et ses difficultés de prise en charge.

Cette hémoglobinopathie fait actuellement l'objet de nombreuses recherches afin de mettre au point des traitements qui modifieraient de façon conséquente les habitudes thérapeutiques, en diminuant leurs contraintes. Ils permettraient ainsi l'amélioration de la qualité de vie des patients au quotidien.

Les manifestations cliniques sont diverses, allant de l'hypochromie asymptomatique et de la microcytose à l'anémie profonde, qui peut être mortelle. Cette maladie peut entraîner une série de complications, d'où la persistance d'une morbidité et d'une mortalité élevées chez les adolescents et les adultes dont la qualité de vie reste médiocre.

Le traitement palliatif des formes graves par transfusion sanguine est éventuellement compromis par les problèmes concomitants de surcharge en fer, d'allo-immunisation et d'infections transmissibles par le sang. L'autre alternative thérapeutique repose sur l'allogreffe de moelle osseuse qui reste le seul traitement curatif à ce jour.

Le développement d'un programme de prévention reposant sur l'éducation sanitaire, la diminution des mariages consanguins, le dépistage des hétérozygotes, le conseil génétique, et le dépistage anténatal de la maladie sont probablement les voies principales de lutte contre l'apparition de nouveaux cas thalassémiques.



RESUMES



RÉSUMÉ

Contexte : Les thalassémies sont des anémies hémolytiques héréditaires, qui présente au Maroc un problème de santé publique vue sa fréquence et ses difficultés de traitement. Le nombre exact des malades n'est pas connu en raison de l'absence de données épidémiologiques et d'un registre national de cette maladie.

But de l'étude : Étudier le profil épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutif des patients thalassémiques dans la région de Marrakech Haouz et le Sud de Maroc.

Patients et méthodes : Étude rétrospective, sur une période de 15 ans (2003-2017), portant sur tous les cas de bêta-thalassémies suivis au sein du service d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne MARRAKECH, service d'hématologie et d'Oncologie du Centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI de MARRAKECH et consultation d'Hématologie au sein du centre Régional d'Oncologie d'AGADIR. Les données épidémiologiques, cliniques, et biologiques ont été récoltées à partir des dossiers médicaux et transfusionnels des malades.

Résultats : Nous avons colligé durant cette période 81 cas de β -thalassémies âgés entre 1 mois et 60 ans avec une moyenne de 13 ans et un sexe ratio (M/F) de 0,8. Les parents sont consanguins dans 24,7% des cas. Les enfants ont un antécédent familial de thalassémie dans 22,3% des cas.

Le motif de consultation est dominé par le syndrome anémique dans 35 cas (43,2%), ictère dans 14 cas (17,3%), la découverte fortuite dans 11 cas (13,6%) et la distension abdominale dans 10 cas (12,3%). La répercussion clinique de l'anémie s'était traduite par la pâleur chez 86,4% des patients, SMG chez 40,7%, HMG chez 18,5%, ictère chez 25%, dysmorphie faciale chez 17,3%, douleurs osseuses chez 12,3%, retard staturo-pondéral chez 9,9% et retard pubertaire dans 4,9% des cas.

L'électrophorèse de l'hémoglobine a objectivé 50,6% de β -thalassémie hétérozygote, 22,2% de β -thalassémie majeur, 8,64% de β -thalassémie intermédiaire et 18,5% de composite β -thalassémie-drépanocytose.

La ferritinémie est élevée chez 27 patients. Tous les patients homozygotes et 10 patients des thalasso-drépanocytoses sont sous un programme transfusionnel régulier.

27 patients (77%) sont sous traitement chélateur, la mauvaise observance de traitement chélateur était de 23,33%, et était à l'origine de 5 cas de complication hépatobiliaires, 8 cas de retard staturo-pondéral, 4 cas de retard pubertaire, 2 cas hypothyroïdies, 2 cas de diabète, un cas de hypoparathyroïdie et un cas d'ostéoporose.

La surveillance régulière des patients a permis : 20 patients (24,7%) ont amélioré leurs taux de ferritine (avec l'arrêt du traitement chélateur chez deux cas) et 7 patients (8,6%) ont gardé une ferritinémie élevée.

Un dépistage (par électrophorèse d'Hb et hémogramme) était fait chez la fratrie et les parents de 29 patients soit 35,8 % des cas.

Conclusion: A la lumière de ces résultats, la thalassémie est une maladie mortelle en l'absence d'une prise en charge très coûteuse et à vie de la forme majeure: transfusion sanguine mensuelle; prise d'un médicament chélateur tous les jours; bilans biologiques et radiologiques de surveillance périodiques et assistance psycho-sociale. Par ailleurs, il est indispensable d'assurer une prévention de la naissance de nouveaux thalassémiques par le dépistage des porteurs sains et l'information sur des risques du mariage consanguin.

Mots clés : Hémoglobinopathie- Thalassémie – Hémolyse – Anémie – Hémochromatose-
Prise en charge -dépistage.

Abstract

Background: Thalassemias are hereditary haemolytic anemias, which in Morocco presents a public health problem because of its frequency and its difficulties of treatment. The exact number of patients is not known due to the lack of epidemiological data and a national registry of this disease.

Aim of work: To study the epidemiological, clinico-biological, therapeutic and evolutionary profile of thalassaemic patients in the region of Marrakech Haouz and southern Morocco.

Patients and methods: Retrospective study, over a period of 15 years (2003–2017), on all cases of beta-thalassemia followed in the service of hematology Military Hospital Avicenne MARRAKECH, service of hematology and oncology of the University Hospital Center (HUB) Mohamed VI of MARRAKECH and service of Hematology in the Regional Center of Oncology of AGADIR. Epidemiological, clinical, and biological data were collected from medical and transfusion records of patients.

Results: We collected during this period 81 cases of β -thalassemia aged between 1 month and 60 years with an average of 13 years and a sex ratio (M / F) of 0.8. The parents are consanguineous in 24.7% of the cases. Children have a family history of thalassemia in 22.3% of cases.

The reason for consultation is dominated by anemic syndrome in 35 cases (43.2%), jaundice in 14 cases (17.3%), incidental finding in 11 cases (13.6%) and abdominal distention in 10 cases (12.3%). The clinical impact of anemia was pallor in 86.4% of patients, splenomegaly in 40.7%, hepatomegaly in 18.5%, jaundice in 25%, facial dysmorphic in 17.3%, arthralgia in 12.3%, 9.9% stunting delay and pubertal delay in 4.9% of cases. The electrophoresis of hemoglobin showed 50.6% heterozygous β -thalassemia, 22, 2 % β major thalassemia, 8.64% β thalassemia intermediate and 18.5% composite β -thalassemia sickle cell disease.

Ferritinemia is high in 27 patients. All homozygous patients and 10 patients with thalassemia sickle cell anemia are on a regular transfusion program. 27 patients (77%) were on chelation treatment, poor adherence to chelation treatment was 23.33%, and caused 5 cases of hepatobiliary complication, 8 cases of stunting, 4 cases of pubertal delay, 2 hypothyroid cases, 2 cases of diabetes, one case of hypoparathyroidism and one case of osteoporosis. Regular monitoring of patients allowed: 20 patients (24.7%) improved their ferritin levels (the chelation treatment was stopped in two cases) and 7 patients (8.6%) maintained elevated ferritin levels. Screening (by Hb electrophoresis and blood count) was done in the siblings and the parents of 29 patients or 35.8% of cases.

Conclusion: In the light of these results, thalassemia is a fatal disease in the absence of a very expensive and lifelong treatment of the major form: monthly blood transfusion; taking a chelating medicine every day; periodic biological and radiological monitoring and psycho-social assistance. In addition, it is essential to ensure the prevention of the birth of new thalasseemics by screening healthy carriers among the population and informing them of the risks of consanguineous marriages.

Key words: Haemoglobinopathy - Thalassemia - Haemolysis - Anemia - Hemochromatosis - Management - Screening.

ملخص

خلفية: الثلاسيميا تسمى أيضا فقر الدم البحرى هي عبارة عن فقر دم انحلالي وراثي، الذي يمثل في المغرب مشكلة صحية عامة بسبب تواتره وصعوباته في العلاج. ولا يعرف العدد الدقيق للمرضى بسبب الافتقار إلى البيانات الوبائية وسجل وطني لهذا المرض.

الغاية: دراسة الوضع الوبائي، السريري-البيولوجي، والعلاجي والتطوري لمرضى الثلاسيميا في جهة مراكش الحوز وجنوب المغرب.

الطرق والمواد: دراسة استيعادية، على مدى فترة 15 عاما (2003-2017)، على جميع حالات البيتا ثلاسيميا التي تم رصدها في كل من قسم أمراض الدم للمستشفى العسكري ابن سينا مراكش، قسم أمراض الدم والأورام للمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس مراكش والاستشارات الطبية لأمراض الدم في المركز الإقليمي للأورام بأكادير. تم جمع البيانات الوبائية والسريرية والبيولوجية من السجلات الطبية للمرضى.

النتائج: جمعنا خلال هذه الفترة 81 حالة من البيتا ثلاسيميا تتراوح أعمارهم بين شهر واحد و 60 عاما، مع متوسط العمر 13 سنة ونسبة الجنس (M / F) 0.8. الوالدان أقارب في 24.7% من الحالات و 22.3% من الحالات لديهم سوابق عائلية من الثلاسيميا.

ويعتبر ظهور متلازمة فقر الدم السبب الرئيسي التي دفع بالمرضى إلى الاستشارة الطبية في 35 حالة (43.2%)، واليرقان في 14 حالة (17.3%)، و في إطار استشارة أخرى في 11 حالة (13.6%)، وانتفاخ البطن في 10 حالات (12.3%). من أبرز الأعراض الوظيفية وجدنا الشحوب في 86.4% من المرضى، انتفاخ الطحال في 40.7%، انتفاخ الكبد في 18.5%، اليرقان في 25%، التشوهات المميزة للمرض في 17.3%، آلام العظام في 12.3% و تأخر النمو و البلوغ في 9,9% و 4,9% على التوالي.

أظهر العزل الكهربائي للهيموغلوبين 50.62% من البيتا ثلاسيميا الطفيفة، 22,2% من الثلاسيميا الكبرى، 8,64% من الثلاسيميا المتوسطة و 18,52% من التراكم بين الثلاسيميا و فقر الدم المنجلي. في دراستنا وجدنا الفيريتين مرتفعة لدى 27 مريضا، و قد تم وضع جميع المرضى الثلاسيميا المتجانسة و 10 من المرضى الحاملين للتراكب بين الثلاسيميا و فقر الدم المنجلي تحت برنامج تحاقن الدم المنتظم. و 27 مريضا (77%) هم تحت العلاج المخلب للحديد و منهم 23,33% لا يأخذون الدواء بشكل منتظم، وكان هذا مسؤولا عن 5 مضاعفات في الكبد، 8 حالات من تأخر النمو، 4 حالات لتأخر البلوغ، حالتين في كل من قصور الغدة الدرقية و مرض السكري، حالة واحدة من قصور جارة الغدة الدرقية وحالة واحدة من هشاشة العظام.

بينت المراقبة المستمرة للمرضى ما يلي: تحسن مستوى الفيريتين لدى 20 مريضا (مع توقيف العلاج المخلب لمريضين) بينما حافظ سبعة مرضى على مستويات فيريتين مرتفعة. و قد تم الكشف المبكر للمرض (بواسطة الفرز الكهربائي للهيموغلوبين و تعداد الدم) لدى إخوة و أبناء و أمهات 29 مريضا، أي ما يعادل 35,8%.

الخاتمة: في ضوء هذه النتائج، يعد مرض الثلاسيميا مرضا مميتا في غياب علاج مكلف ولمدى الحياة للشكل المتجانس: نقل الدم شهريا؛ أخذ دواء خلب كل يوم، الرصد البيولوجي والإشعاعي الدوري والمساعدة النفسية والاجتماعية. وبالإضافة إلى ذلك، من الضروري ضمان منع ولادة مرضى جدد بالثلاسيميا عن طريق فحص ناقلات صحية بين السكان وإبلاغهم بمخاطر الزواج بين الأقارب.

الكلمات المفتاح: اعتلال الهيموغلوبين - الثلاسيميا - انحلال الدم - فقر الدم - داء ترسب الأصباغ - العلاج - الوقاية



ANNEXES



Annexe 1

FICHE D'EXPLOITATION :

**LES THALASSEMIES EN REGION DE MARRAKECH, HAOUZ
ET SUD DU MAROC**

Date :

IP :

1) Identité :

Nom et prénom : _____ date de naissance : _____
Sexe : _____
Age au moment du diagnostic : _____ âge actuel : _____
Fratrerie : _____ scolarité : _____
Sécurité social : RAMED CNOPS CNSS
FAR AUTRES : _____
Origine géographique : _____ urbain rural
Race et ethnie : _____

2) Circonstances de découverte :

Ictère syndrome anémique
SMG HMG dysmorphie
Découverte fortuite autres : _____

3) Antécédents :

Personnels :

➤ Médicaux :

Ictère pâleur
Anémie âge : _____
Notion de transfusion : âge auquel a été transfusé: _____
Nombres de transfusions : _____
Lithiase vésiculaire : _____
Autres : _____

Familiaux

Consanguinité : oui non degré : _____

Cas similaires : anémie dans la famille

Transfusion dans la famille :

Autres :

4) Histoire de la maladie :

Délai : symptomatologie / consultation :

Vue par un autre médecin avant: généraliste pédiatres

Transfert d'un autre centre

5) Examen clinique initial :

➤ **Examen général :**

FR : FC : TA : T° :
Poids : DS Taille : DS surface corporel :
Asthénie : oui non
Dysmorphie facial : oui non

➤ **Examen cutanéomuqueux :**

Pâleur : ictère :

➤ **Examen abdominal :**

SMG : HMG :

➤ **Examen cardio-vasculaire :**

➤ **Examen pleuro-pulmonaire :**

➤ **Examen de la cavité buccal :**

➤ **Examen neurologique :**

➤ **Examen ostéo-articulaire :**

➤ **Examen des aires GG :**

➤ **Examen des OGE :**

Stade pubertaire :

6) Examens complémentaires :

➤ **Bilan biologiques :**

Avant la transfusion :

▪ Hémogramme : Hb :
CCMH : TCMH :
VGM :
GB : PNN :

PQ :

Taux de réticulocytes :

- Ferritinémie :
- Groupage et phénotype érythrocytaire : RAI : test de coombs direct :
- Bilan hépatique : GOT : GPT : GGT : PAL :
- Haptoglobine : LDH : CPK
- Urée : créât :

➤ **Bilan radiologique :**

- Radiographie du thorax :
- Radiographie du crane :
- Radiographie du rachis :
- Echo-cœur :
- Echo abdomino-pelvienne :

➤ **Diagnostic positif : Electrophorèse d'hémoglobine**

7) Prise en charge thérapeutique :

➤ **Hospitalisation :**

Oui non

Motif :

Durée :

➤ **Transfusions:**

Oui non

Délai entre les transfusions :

Nombres de culots globulaires :

Type : sang phénotypé

Hb pré transfusionnel :

Hb post transfusionnel :

Réactions allergiques dues au traitement :

➤ **Chélateurs de fer :**

Oui non nombres :

Type :

Posologie :

Mode d'administration :

Durée :

Age de début :

Ferritinémie de début :

Ferritinémie actuelle :

Effets secondaires :

➤ **Hydroxyurée :**

Oui non

Posologie : durée :

➤ **Supplément folique :**

Oui non

Type : posologie :

Durée :

➤ **Splénectomie :**

Oui non

Age de l'intervention :

Cause de splénectomie :

ATB post splénectomie : Oui non type :

Vaccination: ANTI HIB

➤ **Vaccination:** ANTI PNO GRIPPE

ANTI MNI HVB:

➤ **Greffe des cellules souches hématopoïétiques :**

Oui non

Age au moment de la greffe :

Donneur : âge : ans

Donneur thalassémique : Oui non

Indications :

Evolution après la greffe :

Durée de suivi :

Dysmorphie : stable amélioration aggravation

Retard staturo-pondérale

Stade pubertaire :

SMG HMG

8) Complications :

a) Complications transfusionnelles:

Allo-immunisation +++ : oui non

Réactions allergiques : oui non

Réaction fébriles immédiates : oui non

Infections : HIV HVB HVC

Surcharge en fer : ferritinémie :

b) Complications hépatiques et biliaires :

GOT GPT

Gamma GT PAL

Sérologies :

Lithiase vésiculaire :

c) Complications cardiaques :

ECG :

Echo-cœur :

FE :

Autres :

d) Complications endocriniennes :

Diabète : oui non

Retard staturo-pondéral : oui non

Hypothyroïdie : oui non

Retard pubertaire : oui non

Anomalie phosphocalcique : oui non

type :

e) Complications rénales :

Fonction rénal : urée : créât :

Protéinurie de 24h :

Micro-albuminurie :

Echo-rénale :

f) Complications infectieuses :

g) Complications ophtalmologiques :

Examen ophtalmologique :

h) Complications auditifs :

Perte auditive sur les hautes fréquences : oui non

Acouphène : oui non

Audiogramme :

i) Complications thromboemboliques :

Déficit moteur : oui non

Crise convulsive : oui non

AVC : oui non

TDM :

Thrombose veineuse profond : oui non

Echo-doppler :

Autres :

DEPISTAGE : Dépistage chez les parents :

Dépistage chez les frères :

Annexe 2

Tableau XXXVIII : Valeurs normales des paramètres de la Numération globulaire et des paramètres érythrocytaires

Laboratoire d'Hématologie/Hopital Militaire Avicenne Marrakech

NFS	Valeurs normales		
Nomération globulaire	Enfant	Femme adulte	Homme adulte
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	5,00 - 17,00	3,80 - 11,00	4,00 - 11,00
Hématies ($10^6/\text{mm}^3$)	3,9 - 5,30	3,80 - 5,90	4,28 - 6,00
Hémoglobine (g/dl)	11,0 - 14,0	11,5 - 17,5	13,0 - 18,0
Hématocrite (%)	32,0 - 40,0	34,0 - 53,0	39,0 - 53,0
Volume Globulaire Moyen (fl)	72,0 - 87,0	76,0 - 96,0	78,0 - 98,0
TCMH (pg)	24,0 - 30,0	24,2 - 34,0	26,0 - 34,0
CCMH (g/dl)	31,0 - 37,0	31,0 - 36,0	31,0 - 36,5
Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	150 - 500	150 - 450	150 - 450
Réticulocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	20 - 80	20 - 80	20 - 80

Formule Leucocytaire

P. neutrophiles ($10^3/\text{mm}^3$)	1,5 - 8,50	1,4 - 7,70	1,40 - 7,70
Lymphocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	1,5 - 9,50	1,00 - 4,80	1,00 - 4,80
Monocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	0,15 - 1,30	0,15 - 1,00	0,18 - 1,00
P. éosinophiles ($10^3/\text{mm}^3$)	0,05 - 1,10	0,02 - 0,58	0,02 - 0,63
P. basophiles ($10^3/\text{mm}^3$)	0,0 - 1,0	0,0 - 1,0	0,0 - 1,0

Annexe 3

Population	β -gene Mutation	Severity
Indian	-619 del	β^0
Mediterranean	-101	β^{++}
Black	-88	β^{++}
Mediterranean; African	-87	β^{++}
Japanese	-31	β^{++}
African	-29	β^{++}
Southeast Asian	-28	β^{++}
Black	-26	β^{++}
Mediterranean; Asian Indian	IVS1-nt1	β^0
Mediterranean; Asian Indian	IVS1-nt5	β^0
Mediterranean	IQS1-nt6	$\beta^{+}/++$
Mediterranean	IVS1-nt110	β^+
Chinese	IVS2-nt654	β^+
Mediterranean	IVS2-nt745	β^+
Mediterranean	codon 39	β^0
Mediterranean	codon 5	β^0
Mediterranean; African-American	codon 6	β^0
Southeast Asian	codons 41/42	β^0
African-American	AATAAA to AACAAA	β^{++}
Mediterranean	AATAAA to AATGAA	β^{++}
Mediterranean	Hb Knossos	β^{++}
Southeast Asian	HbE	β^{++}

Figure 59: Les mutations les plus fréquentes en fonction des populations (β^{++} , β^+ , β^0 : type d'allèle)
[145]

Annexe 4

<p>Indications absolues : Thalassémie majeure ; Age < 16 ans ; Donneur HLA-identique familial.</p> <p>Indications relatives : Thalassémie majeure : âge entre 17 et 35 ans ; Thalassémie en rechute après une première greffe ; Thalassémie intermédiaire.</p>

Figure 60: Les indications de l'allogreffe dans la β -thalassémie [91]

Annexe 5

Protocole	Dose totale	Dose /Jour	Voie d'administration	Jours
<u>BU/CY</u> (101)				
Busulfan	14-16 mg/kg	3,5 - 4 mg /kg	Per os	-9, -8, -7, -6
Cyclophosphamide	200 mg/kg	50 mg/ k g	IV en 1h	-5,-4,-3, -2
<u>BU/CY/SAL</u> (150)				
Busulfan	12,8 à15,3 mg/kg	3,2 à 4 mg /kg	IV	-9, -8, -7, -6
Cyclophosphamide	120 à 200 mg/kg	30 à 50 mg/k g	IV en 1h	-5, -4, -3, -2
SAL (Thymoglobuline)	20 mg/kg	5 mg/kg	IV	-5, -4, -3, -2,
<u>Protocole 26</u> (112)				
Préparation :				
Azathioprine		3 mg/kg	Per os	-45
Hydroxy-urée		30 mg /kg	Per os	-45
<u>FLU/BU/CY</u>				
Fludarabine	100 - 150 mg/m ²	20 à 30mg/m ²	IV	-7, -6, -5
Busulfan	14 -16 mg/kg	3,5 à 4 mg /Kg	Per os	-9, -8, -7, -6
Cyclophosphamide	160 -200 mg/kg	40 à 50mg/Kg	IV	-5, -4, -3, -2

Figure 61: Principaux protocoles de conditionnements utilisés dans la greffe [76].

Annexe 6

Paramètre	Décision
Indication	<u>Dépendance transfusionnelle</u>
Le moment de la greffe	<u>Le plus tôt possible à partir d'un donneur génoidentique</u>
La source des CSH à partir d'un donneur compatible génoidentique	<u>Moelle et sang placentaire</u>
La greffe chez l'adulte	Si la chélation était correcte et uniquement dans le cadre des études cliniques randomisées
<u>Greffe / donneur familial avec HLA-mismatch</u>	Dans une étude clinique randomisée
Greffe phénoïdentique intrafamiliale	Uniquement dans les centres de greffe expérimentés
Greffe phénoïdentique non apparentée	Uniquement, donneur HLA-compatible 10/10 et chez les TM indemnes de complication organique de la surcharge en fer.
Greffe avec sang placentaire non apparenté	Uniquement dans une étude randomisée et dans un centre de greffe de cordon expérimenté
Protocole de conditionnement	<u>Conditionnement standard : myéloablatif sans irradiation</u> Le conditionnement à intensité réduite dans le cadre des études
Prophylaxie de la GVH	<u>Protocole standard : Csa+MTX :</u> SAL et Alentuzumab pour prophylaxie du rejet et la GVH (étude randomisée)
Prophylaxie de la GVH/ greffe non génoidentique	Csa, MTX+ anticorps

Tableau XXXIX: Les recommandations de la greffe dans la β -thalassémie [76].

Annexe 7

Table 2

Common reasons for use and perceived effectiveness of CAM modalities.

Product	Ever used from total number of 108	Most common reason of use (number/responders)							Positive effect Number (%)
		Improvement of osteoporosis	Increasing hemoglobin	Increasing general health	Decreasing iron	Feel relaxed	Improvement of gastrointestinal discomfort	Other causes	
Vitamins									
Vitamin C	43			8/23	9/23				28 (65.1)
Vitamin B	22			11/15					15 (68.1)
Herbs									
Mint	54						14/24		35 (68.4)
Chamomile	31							10/17	24 (77.4)
Leek	5							3/3	4 (80)
Garlic	32							6/9	14 (43.7)
Jinseng	8							3/3	2 (25)
Other herbs ^a	27							5/14	17 (62.9)
Miscellaneous									
Homeopathy	5					1/1			2 (40)
Probiotic	10			2/5					4 (40)
Fish oil	14							3/6	5 (35.7)
Practice									
Faith healing	54	19/31							33 (61.1)
Massage	5		1/2			1/2			5 (100)
Energy healing	6		4/5						3 (50)
Acupuncture	2			1/1					2 (100)
Yoga	7					1			6 (85.7)
Other practices ^b	9		2						6 (66.6)

^a Other Herbs included green tea (*Camellia sinensis*), chicory (*Cichorium intybus*), Borage (*Borago officinalis*), Garden Thyme (*thymus vulgaris*), and Cinnamon (*Cinnamomum verum*).

^b Other practices include music therapy, meditation and Tai Chi training.

Figure 62: Raisons communes d'utilisation et efficacité perçue des modalités de la CAM [117].

Annexe 8

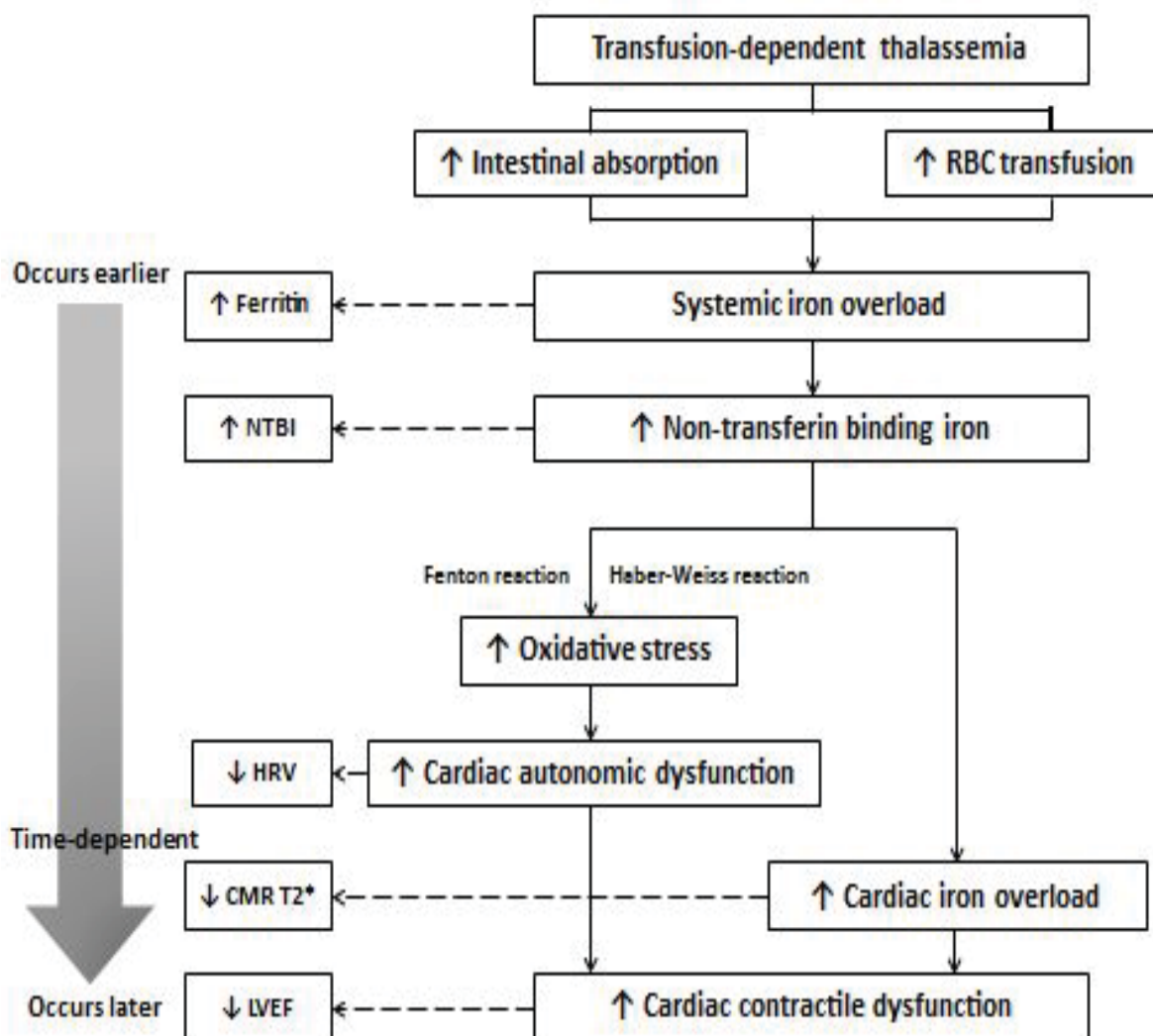


Figure 63: Le mécanisme de la variabilité réduite de la fréquence cardiaque (VRC) [127]

Annexe 9

NOVARTIS

Bêta-Thalassémie majeure
Carnet de suivi

Nom du Patient:.....

Prénom du Patient:.....

N° du dossier médical:.....

Figure 64: Carnet de suivi de la bêta thalassémie majeure au service d'hématologie du CHU

Mohammed VI

Centre de référence :

Adresse :

.....

.....

Tél.: **Fax:**

Médecin référant:

.....

Médecins traitants et adresses:

.....

.....

.....

Emails:

.....

.....

.....

.....

Nombre d'unités par transfusion: / / / à / / /

Fréquence des transfusions : / / / par mois ou / / / par année

Ferritinémie actuelle :

Concentration hépatique en fer actuelle (LIC):

Concentration cardiaque en fer actuelle:.....

Prise antérieure de chélateur : Oui Non

Nom du chélateur	Dose quotidienne du chélateur (mg/kg/j)	Objectif	Date du début	Date de la fin

Prise actuelle de chélateur : Oui Non

Nom du chélateur	Dose quotidienne du chélateur (mg/kg/j)	Objectif	Date du début	Date de la fin

Allergie et effets indésirables :

Famille

Origine du père :

(Région 1-12) : / / / Douar ou commune :

Origine de la mère :

(Région 1-12) : / / / Douar ou commune :

Consanguinité parentale : Oui Non

Degré de consanguinité (si oui) :

Parents du même douar: Oui Non

Electrophorèse de l'Hb du père : HbA = / / / HbA2 = / / / HbF = / / /

Autre Hb (à préciser)..... / / /

Electrophorèse de l'Hb de la mère : HbA = / / / HbA2 = / / / HbF = / / /

Autre Hb (à préciser)..... / / /

Nombre de sœurs : / / /

Nombre de frères : / / /

Rang dans la fratrie : / / /

Nombre des frères et sœurs atteints dans la même famille

• Atteints et vivants :

Nombre / / / Thalassémie / / / Drépanocytose / / / Autre / / /

• Atteints et décédés :

Nombre / / / Thalassémie / / / Drépanocytose / / / Autre / / /

Tableau transfusionnel

Année :

Date	N.F.S. pré-transfusionnelle			Poids (kg)	Volume transfusé (ml)	Phénotypé	Déleucocyté	N° des poches de sang	RAI et Type d'anticorps
	Hb (g/dl)	GB/mm ³	Plaquettes /mm ³						
						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Bilan trimestriel


Année :

	Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3	Trimestre 4	Observations
Date					
Splénomégalie (cm/RCG)					
Hépatomégalie (cm/RCD)					
Ferritinémie (ng/l)					
Urée (g/l)					
Créatinine (mg/l)					
ASAT (UI/l)					
ALAT (UI/l)					
GGT (UI/l)					
Phosphatases Alcalines (UI/l)					
Bilirubine (mg/l)					
Autres anomalies					

Bilan semestriel

	Semestre 1	Semestre 2	Observations
Date			
ECG			
Echocardiographie			
FEGV			
Fraction de Racourcissement			

Bilans

Bilan annuel  Année :

Paramètres	Résultats	Observations
HBs Ag		
anti-HBs		
anti-HBc IgG		
anti-HCV		
anti-HCV RIBA		
anti-HIV 1		
anti-HIV 2		
T3		
T4 libre		
TSH		
Parathormone		
Calcémie		
Phosphorémie		
FSH		
LH		
Testosterone		
17 Béta estradiol (E2)		
Stade pubertaire (Tanner)		
Glycémie à jeun Hémoglobine glyquée A1c		
Test de tolérance au glucose par voie orale		
Age osseux		
Densitométrie osseuse (Si disponible)		
Bilan Ophtalmologique		
Bilan d'Audiométrie		
IRM Hépatique (LIC)		
IRM Cardiaque T2 en cours		
Lithiase biliaire (Echographie abdominale)		
Observance de la chélation (%)		

Annexe 10

LA BETA-THALASSEMIE

La maladie

Le diagnostic

Les aspects génétiques

Le traitement, la prise en charge, la prévention

Vivre avec



Guide médical à l'intention des patients et de leur famille.

Docteur : LAGHMAMI Rachida

Professeur : AIT AMEUR Mustapha

Figure 65 : Guide médical simplifié à l'intention des patients thalassémiques et de leur famille (résultatant de notre travail)

Madame, Monsieur :

Ce guide est destiné à vous informer sur la bêta-thalassémie. Il ne se substitue pas à une consultation médicale. Il a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans ce guide peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

1) Ou'est-ce que la bêta-thalassémie ?

La β -Thalassémie est une maladie génétique, héréditaire, touchant l'hémoglobine, un composant des globules rouges permettant de transporter l'oxygène dans l'organisme. Les bêta-Thalassémies ne présentent pas toute la même sévérité, les formes majeures et intermédiaires sont les plus sévères. La maladie se manifeste par une anémie due au manque de globules rouges et d'hémoglobine.

Grande fatigue, pâleur, essoufflement et parfois vertige sont les signes de l'anémie. Selon son importance, ses premiers symptômes vont apparaître vers l'âge de 6 mois, un an, ou beaucoup plus tard. Des complications peuvent être associées à l'anémie, comme des problèmes de croissances, des problèmes osseux qui se manifestent par la suite. Les traitements permettent de contrôler l'anémie et de limiter l'apparition de complications.

2) Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout dans le monde ?

La bêta-thalassémie atteint surtout les personnes originaires du pourtour méditerranéen (Corse, Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord), du Moyen-Orient, d'Asie (Chine, Inde, Viêt-Nam, Thaïlande) et d'Afrique noire.

3) Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence globale (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) de la bêta-thalassémie n'est pas précisément connue puisqu'elle varie énormément selon les régions du monde. On estime à 100 000 par an le nombre d'enfants dans le monde naissant avec une forme grave de bêta-thalassémie. Les malades sont pour la plupart originaires d'Italie et d'Afrique du Nord.

4) A quoi est-elle due ?

L'hémoglobine est composée de deux chaînes alpha et deux chaînes bêta. La fabrication de la chaîne bêta est commandée par les gènes « bêta globine ». Chaque individu possède deux gènes « bêta globine ». L'un est transmis par le père, l'autre par la mère. Si les deux parents sont chacun porteur d'au moins un gène altéré, ils peuvent tous les deux transmettre ce gène altéré à leur enfant. La bêta-thalassémie correspond ainsi à la forme homozygote de la maladie : les deux gènes bêta transmis sont altérés ; par conséquent, les chaînes bêta sont produites en quantité insuffisante ou nulle. Ceci induit une production insuffisante d'hémoglobine globale, et l'oxygène ne peut alors pas être transporté correctement dans le corps.

La forme homozygote est ainsi souvent grave car elle se traduit par une anémie (un manque de globules rouges) très intense.

Voici deux schémas vous permettant de comprendre le principe de transmission des gènes altérés (figure 1,2).

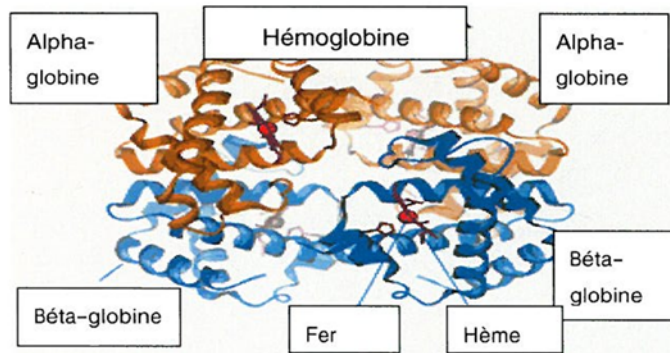


Figure 1: structure d'hémoglobine.

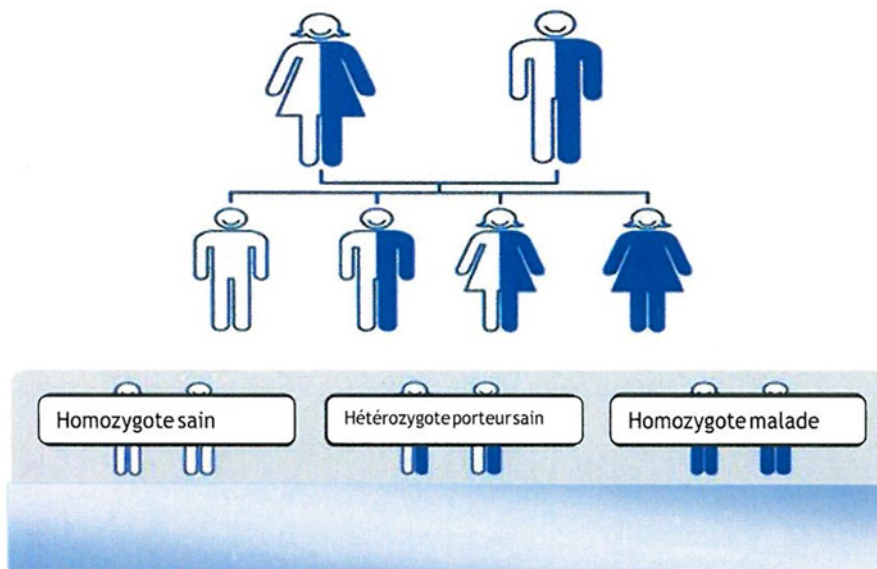


Figure 2: le principe de transmission des gènes altérés

En revanche, si un seul des gènes bêta transmis est altéré, on parle de forme hétérozygote. Celle-ci n'entraîne aucun symptôme gênant pour le patient mais peut être décelée sur une prise de sang car les globules rouges sont de très petite taille.

5) Est-elle contagieuse ?

Comme toutes les maladies génétiques, la bêta-thalassémie n'est pas contagieuse.

6) Quelles en sont les manifestations ?

Les symptômes sont plus ou moins précoces et plus ou moins sévères selon la production des chaînes bêta.

La bêta-thalassémie majeure est aussi appelée anémie de Cooley. Les deux gènes bêta sont altérés (forme homozygote) et la production d'hémoglobine est très insuffisante voire nulle ; les symptômes sont sévères et apparaissent généralement entre 6 et 12 mois. Le nourrisson peut sembler fatigué, pâle et manger moins ; il peut parfois présenter une jaunisse (ictère). En cas d'anémie sévère prolongée, le volume du foie et de la rate augmente. Chez certains enfants, des manifestations osseuses peuvent apparaître. L'anémie sévère peut également conduire à un retard de croissance. La formation de calculs à l'intérieur de la vésicule biliaire peut également survenir. Ces calculs biliaires peuvent provoquer de fortes douleurs (en particulier la nuit ou après un repas). Il faut parfois retirer la vésicule biliaire par chirurgie. Les enfants atteints de bêta-thalassémie sévère, et dans une moindre mesure les adultes, sont très sensibles aux infections (surtout si leur rate a été enlevée), notamment au niveau des poumons, du cerveau et de l'organisme en général.

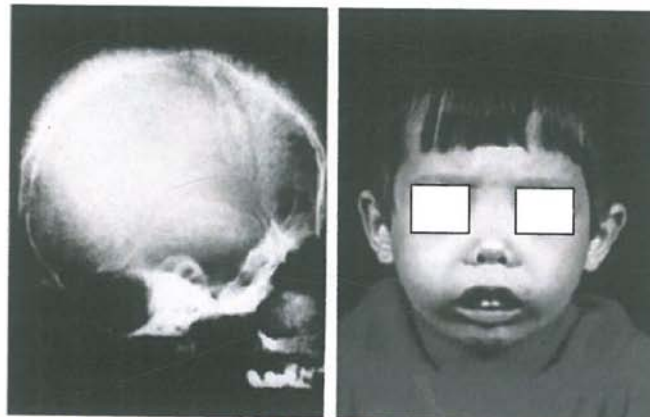


Figure 3 : les principales déformations faciales dues à la β -thalassémie (image prise de google).

bêta-thalassémie intermédiaire, les deux gènes bêta sont altérés, mais permettent la fabrication d'hémoglobine en petite quantité. Les symptômes sont moins graves que dans l'anémie de Cooley et se manifestent après l'âge de 2 ans. L'anémie est moins importante que dans la forme majeure. Les calculs biliaires sont fréquents. Les enfants atteints de cette forme de bêta-thalassémie ont une croissance normale, une puberté parfois retardée mais complète. L'augmentation du volume de la rate est très fréquente et est souvent une indication pour son ablation.

Dans les **bêta-thalassémies hétérozygotes**, un seul des deux gènes bêta est altéré. En général, l'autre gène compense l'anomalie et produit suffisamment de chaînes bêta pour donner un taux d'hémoglobine normal ou proche de la normale. Les globules rouges sont en revanche plus petits que chez une personne bien portante.

7) Comment expliquer les symptômes d'anémie ?

Lorsque les deux gènes bêta sont altérés, trop peu de chaînes bêta sont fabriquées pour assurer une production normale d'hémoglobine. Les différences de sévérité de la maladie d'une personne à l'autre correspondent à la nature de l'anomalie génétique en cause. Ainsi, dans certains cas, le gène muté ne fabrique plus aucune chaîne bêta (on parle de bêta-0-thalassémie). Dans d'autres cas, le gène altéré fabrique moins de chaînes bêta que la normale mais en fabrique tout de même un peu (on parle de bêta-(+)-thalassémie). Il y a un déséquilibre entre le nombre de chaînes alpha produites (qui est normal) et le nombre de chaînes bêta (très insuffisant).

Ces chaînes alpha en surnombre vont s'accumuler dans les globules rouges et les cellules qui les fabriquent, les endommageant et accélérant leur destruction. Le manque d'hémoglobine est donc lié à la destruction des cellules produisant les globules rouges, mais aussi à la destruction excessive du peu de globules rouges formés. Ce sont les deux causes de l'anémie.

Comme c'est au niveau de la rate, qui joue entre autres un rôle de filtre, que sont détruits les globules rouges contenant les amas de chaînes alpha, l'activité d'élimination des déchets de la rate est augmentée : son volume augmente parallèlement (splénomégalie).

En outre, comme les globules rouges sont très fragiles, ils se cassent facilement. Ils libèrent alors l'hémoglobine qui est rapidement transformée en bilirubine, qui est un pigment brun jaune.

C'est cette bilirubine libre qui va colorer la peau et les yeux et être responsable de la jaunisse. C'est également elle qui risque de s'accumuler dans la vésicule biliaire et de former des calculs.

Enfin, en cas d'anémie sévère, le corps va tenter d'augmenter la fabrication de globules rouges pour compenser le manque d'hémoglobine. Or, les globules rouges sont fabriqués dans la moelle osseuse (substance gélatineuse contenue à l'intérieur des os). Lorsque la moelle osseuse travaille de façon excessive pour produire des globules rouges, cela a pour conséquence d'élargir certains os (comme ceux du visage). Cette augmentation de production est hélas inefficace car les nouveaux globules rouges sont peu nombreux à être fabriqués et rapidement détruits.

8) Quelle est son évolution ?

L'évolution et le pronostic de la maladie dépendent bien évidemment de sa sévérité.

Les formes mineures n'ont généralement aucune conséquence sur la santé.

Les formes intermédiaires permettent aux enfants d'avoir une croissance et une puberté satisfaisantes. Ils ne seront pas transfusés ou seulement de façon occasionnelle.

La bêta-thalassémie majeure ou anémie de Cooley nécessite en revanche la mise en place de transfusions régulières. Avec une espérance de vie très mauvaise en l'absence de tout traitement.

A l'âge adulte, chez les malades atteints de forme intermédiaire ou majeure, des complications au long cours (chroniques) liées à la maladie elle-même ou aux transfusions peuvent survenir. Ces complications (**atteintes cardiaques, déficiences hormonales ou diabète, ostéoporose, ulcère de jambe**) peuvent retentir sur la qualité de vie.

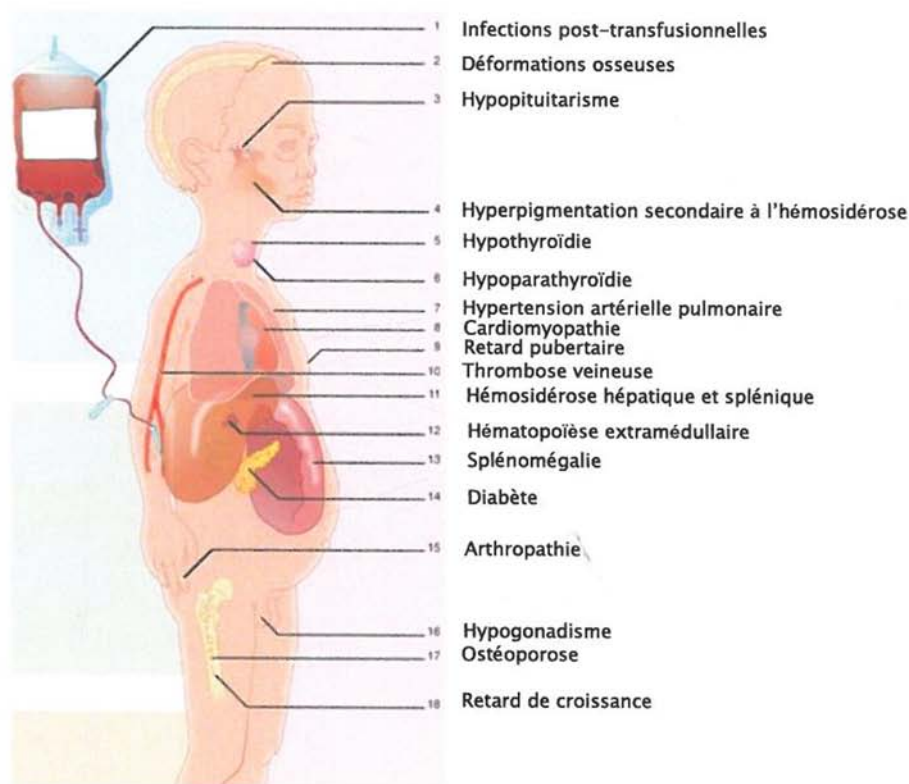


Figure 4 : les principales complications chroniques liées à la maladie elle-même ou aux transfusions

9) Comment fait-on le diagnostic de la bêta-thalassémie ?

L'analyse de sang permet de confirmer l'anémie (nombre de globules rouges anormalement bas) et de mettre en évidence un taux anormal d'hémoglobine dite fœtale. Présente en grande quantité chez les fœtus et les nouveau-nés, cette hémoglobine fœtale disparaît normalement peu à peu, après la naissance. Chez les personnes atteintes de bêta-thalassémie, l'hémoglobine fœtale (ou F) continue d'être produite pour compenser l'insuffisance d'hémoglobine normale adulte (composée comme on l'a vu de 2 chaînes alpha et 2 chaînes bêta). De plus, une autre forme d'hémoglobine, l'hémoglobine A2, présente normalement en petite quantité (environ 2 à 3 % de l'hémoglobine totale), voit également son taux augmenter. Grâce à un procédé séparant les différentes hémoglobines (« électrophorèse » ou « HPLC »), la mise en évidence des taux anormalement élevés d'hémoglobine F et A2 permet de confirmer le diagnostic.

**10) Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ?
Comment faire la différence ?**

La bêta-thalassémie peut être confondue avec un déficit en fer, responsable également d'une anémie et d'une grande fatigue. Elle peut aussi être confondue avec les autres anémies par défaut de production ou par destruction excessive des globules rouges (alpha-thalassémie et drépanocytose notamment). Cependant, le test d'analyse de l'hémoglobine permet de faire la différence.

11) Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

Il est souvent possible de dépister la bêta-thalassémie majeure à la naissance, au moment du dépistage systématique d'une autre maladie de l'hémoglobine, la drépanocytose, qui se fait au 3ème jour de vie chez tous les bébés « à risque » (d'origine africaine ou méditerranéenne, entre autres). Ce dépistage peut mettre en évidence l'absence d'hémoglobine adulte (Hb A) qui est normalement produite en petite quantité dès la naissance (5 à 10 %).

Au bout de quelques mois de vie, l'électrophorèse de l'hémoglobine va aussi révéler une quantité anormale d'hémoglobine fœtale persistante, même avant que les premiers symptômes n'apparaissent.

Ce dépistage peut être effectué dans les familles à risque (si un des frères et sœurs est atteints, ou si les parents savent qu'ils sont porteurs de l'anomalie génétique).

12) Quels sont les risques de transmission ?

La transmission de la bêta-thalassémie se fait de façon autosomique récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (*figure 5*).

Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de bêta-thalassémie majeure est de 1 sur 4 à chaque grossesse.

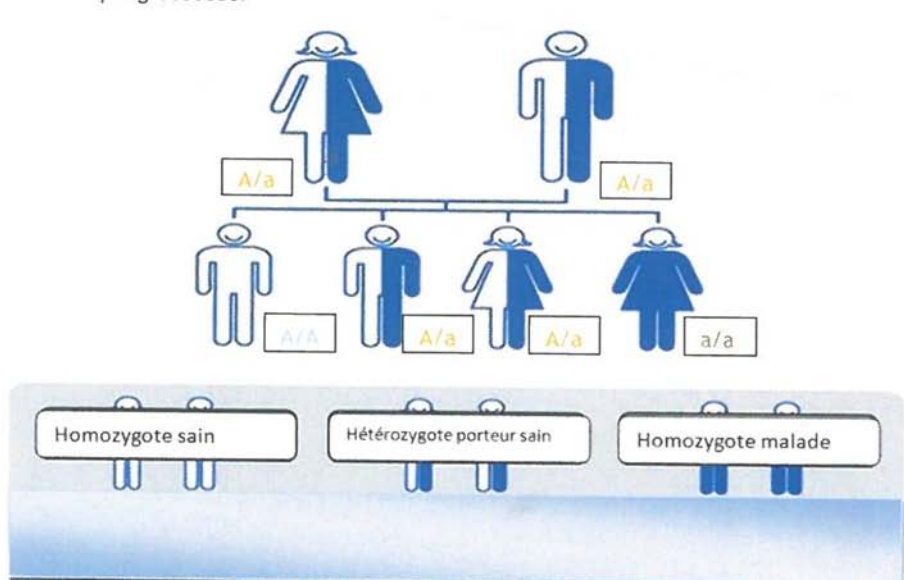
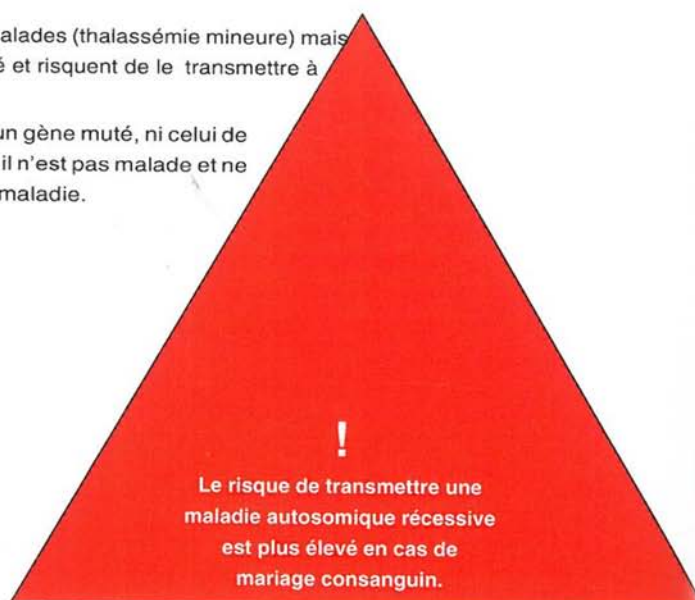


Figure 5 : Illustration de la transmission autosomique récessive.

- Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes).
- L'enfant a/a a reçu les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de bêta-thalassémie majeure ou bêta-thalassémie intermédiaire (on dit qu'il est homozygote).
- Les enfants A/a ne sont pas malades (thalassémie mineure) mais ils sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance.
- L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.





13) Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Le traitement instauré est adapté à chaque patient par les médecins selon l'âge, les complications manifestées, la tolérance au traitement.

Quel traitement ?	A quoi sert-il?	Comment ?
La transfusion sanguine	Lorsque l'anémie est importante, le sang reçu vous apporte l'hémoglobine et les globules rouges nécessaires.	Dans le service d'hématologie de l'hôpital, la perfusion dure entre 1h30 et 3h. Effectuées toutes les 2 à 5 semaines ou de façon irrégulière.
Les chélateurs du fer	Un excès de fer est toxique pour l'organisme. Ces médicaments sont prescrits lorsque plus de 20 transfusions ont été reçues ou que la ferritine sérique, image des réserves de fer dans le corps, est supérieure à 1000µg/l.	Selon les cas : *Comprimé, 2 ou 3 fois par jour *Par perfusion, 5 nuits par semaine à l'aide d'une chambre implantable (utilisé dans moins de 30% des cas)
L'hydroxyurée	Ce médicament améliore l'anémie, en augmentant un autre type d'hémoglobine pour compenser celle défectueuse.	Comprimé, 1 ou 2 fois par jour



***Splénectomie :** (photo d'une rate après splénectomie)

Dans certains cas, il est recommandé de retirer la rate par chirurgie afin d'éliminer le siège de destruction des globules rouges. Cette opération est appelée splénectomie. Elle est conseillée lorsque les besoins de transfusions sont trop élevés chez les personnes atteintes de thalassémie majeure et pour diminuer l'anémie quand elle est mal tolérée chez celles atteintes de thalassémie intermédiaire. Lorsqu'il n'y a plus de rate, l'anémie de l'hémoglobine persiste, mais les globules rouges ne sont plus détruits de manière excessive et ils peuvent exercer tant bien que mal leur fonction de transporteur d'oxygène. L'ablation de la rate comporte néanmoins des risques. C'est pour cela que la décision doit être prise au cas par cas après accord entre les médecins.

En effet, la rate intervient dans la défense contre certains microbes, notamment le pneumocoque, responsables d'infections potentiellement graves. Son ablation rend donc les personnes plus vulnérables à ces infections. C'est pourquoi il est généralement recommandé d'attendre l'âge de 5-6 ans avant d'opérer un enfant. Des mesures préventives sont systématiquement mises en place avant une splénectomie, à savoir la réalisation de certaines vaccinations et de leurs rappels (notamment contre le pneumocoque et, éventuellement la

grippe et les méningocoques) et la prise d'antibiotiques (pénicilline) pendant au moins les 5 ans suivant l'opération. Les personnes n'ayant plus de rate (« aspléniques ») seront plus fragiles que les autres, et ce durant toute leur vie : il faudra donc qu'elles soient particulièrement vigilantes en cas d'infections et qu'elles se fassent soigner très rapidement en cas de fièvre. De même, une prise d'antibiotiques sera nécessaire à titre préventif (antibioprophylaxie) en cas d'intervention chirurgicale, même mineure (y compris des soins dentaires).

*Suppléments d'acide folique :

Une prise quotidienne d'acide folique (vitamine B9) est recommandée en cas de thalassémie intermédiaire. L'acide folique intervient dans la fabrication des globules rouges qui est accélérée en cas de thalassémie. Les besoins en acide folique sont donc plus importants.

*La greffe de moelle osseuse :

La greffe de cellules souches hématopoïétiques puisse guérir définitivement la maladie, ces cellules souches, une fois greffées chez le patient, vont être capables de fabriquer, entre autres, des globules rouges sans anomalie. La moelle osseuse, substance liquide située à l'intérieur des os, est l'endroit où les cellules sanguines sont fabriquées : globules blancs, globules rouges et plaquettes. La greffe de moelle osseuse consiste à remplacer la moelle malade par une moelle non malade (prélevée sur un membre de la famille dont la moelle est compatible avec celle du malade) qui sera capable de fabriquer des globules rouges. Cette procédure est réservée aux malades présentant une thalassémie majeure et disposant dans leur famille d'un donneur compatible, qu'il soit sain ou porteur d'une thalassémie mineure. C'est un traitement lourd qui peut entraîner des complications rares mais qui peuvent être très graves. La décision de réaliser une greffe de moelle est donc discutée avec une équipe médicale expérimentée et les bénéfices et les risques de la greffe doivent être bien compris par la famille. Cependant, lorsque le donneur est un membre de la famille, les résultats de la greffe sont très bons chez l'enfant.

14) Comment se faire suivre ? Comment faire suivre son enfant ?

L'anémie et l'excès de fer peuvent être à l'origine de nombreuses complications (retard de croissance, déformation osseuse, insuffisance hormonale, ostéoporose, diabète, problème cardiaque, infections, ulcères de jambes).

Les tests ci-dessous permettent de détecter l'apparition des principales complications et d'en mesurer l'évolution, afin de bien les traiter. Des traitements complémentaires pourront être prescrits selon les résultats.

LES THALASSEMIES EN RÉGION DE MARRAKECH, HAOUZ ET SUD DU MAROC

Paramètres explorés	Fréquences du suivi	Comment et pourquoi ?
Evaluation des apports en fer	A chaque transfusion	Calcul de la quantité de fer reçue en fonction du volume sanguin qui vous a été transfusé
Evaluation des besoins en chélation	trimestrielle	pour ajuster la dose du chélateur, en fonction des apports en fer. En fonction du chélateur prescrit, un suivi particulier est mis en place (examen visuel et auditif possible)
Croissance et développement sexuelle	Semestrielle (enfant)	Dosage sanguin des hormones sexuelles, Examen clinique
Densité osseuse	annuelle	une imagerie à rayon X vérifie et analyse le contenu minéral des os
Fonction hépatique	trimestrielle	Dosage sanguin des transaminases, permet de repérer des lésions ou infections au niveau du foie
Dosage de la ferritine sérique	trimestrielle	Mesure les réserves en fer (dosage sanguin)
(1) Diabète (2) Thyroïde (3) Métabolisme phosphocalcique	annuelle	(1) Test au glucose (Dosage du sucre dans le sang 1h après la prise orale de 50g de glucose) (2) Dosages sanguins de trois hormones (TSH, Thyroxine libre, TRH) (3) Dosage sanguin du calcium et du phosphore
Fer hépatique	annuelle	Echographie abdominale pour détecter les zones de stockage du fer
Fer cardiaque	annuelle	Mesure de la quantité de fer au niveau du cœur, par imagerie médicale, l'IRM
La fonction cardiaque	annuelle	Le rythme du cœur est analysé par un électrocardiogramme. Son volume, sa morphologie et ses battements sont vérifiés par une échographie.

15) Vivre avec la maladie

Hygiène de vie

Une activité physique régulière est conseillée. Côté alimentation, elle doit être équilibrée, apportant le calcium, les vitamines C et E, et pauvre en fer (limiter le boudin noir, les huitres, palourdes, haricots blancs, soja, les céréales et fruits secs). La consommation d'alcool et de tabac est à éviter.

Prise régulière du traitement

Le suivi régulier du traitement de chélateur augmente l'espérance de vie. Si des difficultés sont rencontrées pour suivre ce traitement, il est nécessaire d'en discuter avec les médecins. L'adolescence est notamment une période charnière dans l'évolution de la maladie, elle présente aussi le plus de risques de baisse de suivi des chélateurs dû à un déni de la maladie exprimé par les enfants.

Famille

La maladie est héréditaire: à la découverte de celle-ci dans la famille, un dépistage des frères et sœurs est conseillé.

Face à un désir d'enfant, un conseil génétique est proposé, un diagnostic prénatal peut être effectué.

16) Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Il y a plusieurs moments au cours de la bêta-thalassémie où les parents aussi bien que leurs enfants peuvent ressentir le besoin d'être soutenus par un psychologue. Pour les parents, l'annonce du diagnostic, avec la culpabilité liée au fait d'avoir transmis une maladie, puis l'accompagnement de son enfant en apprenant à le soigner sans le surprotéger, sont des exemples où une aide psychologique est souhaitable. Pour les enfants malades, c'est le vécu de la contrainte des traitements, la nécessité de se prendre en charge, les périodes de déni ou d'opposition, comme à l'adolescence, qui sont spécialement sensibles. Le retard de croissance et de puberté, s'ils sont présents, ont un retentissement psychologique considérable. Les frères et sœurs, enfin, peuvent ressentir de la culpabilité ou même de la jalousie. A tous ces moments, la famille ne doit pas hésiter à se faire aider par un psychologue.

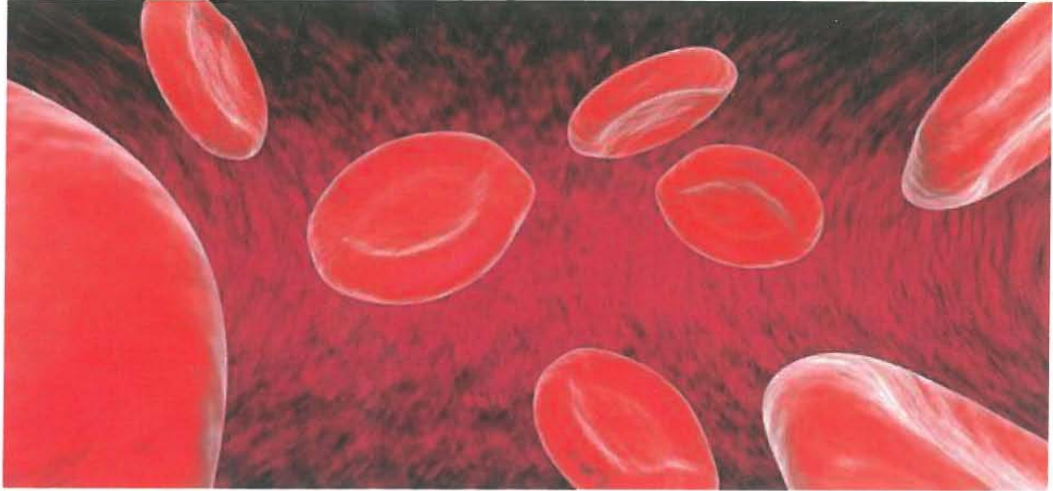
17) Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Pour les patients splénectomisés ou sous la Défériprone (un chélateur), l'apparition d'une fièvre amène à consulter aux urgences. Pour tous les patients, essoufflement, malaise, palpitation, et douleur abdominale brutale sont signes d'urgence.

En cas d'urgence, il est impératif de signaler les traitements en cours et de faire part du diagnostic de bêta-thalassémie à l'équipe soignante, surtout en cas d'intervention chirurgicale (comme une splénectomie ou une cholécystectomie) et d'anesthésie.

بيتا ثلاسيما

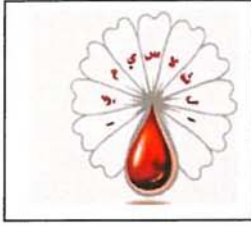
- المرض
 - التشخيص
 - الجوانب الجينية للمرض
 - العلاج و الوقاية
 - العيش مع المرض
-



دليل طبي موجه للمرضى و أسرهم

الدكتورة : لغمامي رشيدة

الأستاذ : أيت عمرو مصطفى



سيداتي، سادتي:

الهدف من وضع هذا الدليل الطبي هو إعطاء مجموعة من المعلومات عن مرض البيتا- تلاسيميا, و هو لا يحل محل الاستشارة الطبية. و يهدف إلى تعزيز الحوار مع طبيبك. لا تتردد في توضيح النقاط التي لا تبدو واضحة بما فيه الكفاية و طلب معلومات إضافية عن حالتك الصحية الخاصة.

في الواقع قد لا تكون بعض المعلومات في هذا الدليل مناسبة لحالتك; لذا يجب أن تتذكر أن كل مريض لديه حالته الخاصة, فقط الطبيب يمكن أن يعطي معلومة فردية و تكييفها وفقا لحالتك.

(1) ما هي البيتا- ثلاسيميا؟

البيتا- ثلاسيميا هو مرض وراثي، يصيب الهيموجلوبين. هذا الأخير هو مكون من مكونات كريات الدم الحمراء، ينقل الأكسجين في الجسم. وليس للمرض دائما نفس الشدة حيث أن النوع الرئيسي و المتوسطي هم الأكثر خطورة. يتجلى هذا المرض على شكل فقر دم، بسبب نقص خلايا الدم الحمراء و الهيموجلوبين، و من علاماته التعب الشديد، الشحوب، ضيق في التنفس و أحيانا الدوخة. هذه الأعراض يمكن أن تظهر ابتداء من سن الستة أشهر إلى سنة، أو في وقت متأخر من ذلك.

قد تترافق مع فقر الدم عدة مضاعفات مثل مشاكل النمو، مشاكل العظام، مشاكل القلب و الكبد، لذا فالعلاج يساعد على السيطرة على فقر الدم و الحد من ظهور المضاعفات.

(2) من يصاب بهذا المرض؟ وهل هو موجود في كل أنحاء العالم؟

مرض الثلاسيميا منتشر بشكل رئيسي في أنحاء البحر المتوسط (كورسيكا، إيطاليا، سردينيا، صقلية، اليونان و شمال إفريقيا)، الشرق الأوسط و آسيا (الصين، الهند، فيتنام و تايلاند) و ساكنة جنوب إفريقيا.

(3) كم من الناس لديهم هذا المرض؟

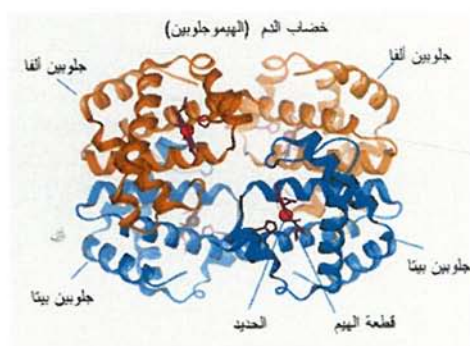
الانتشار الإجمالي لبيتا ثلاسيميا (عدد الحالات في عدد محدد من السكان في وقت محدد) ليس معروفا بشكل محدد، لأنه يختلف باختلاف المناطق؛ حيث يولد سنويا ما يقدر بمائة ألف طفل مصاب بالنوع الحاد، و غالبا ما ينحدرون من إيطاليا و شمال إفريقيا.

(4) ما هو سبب المرض؟

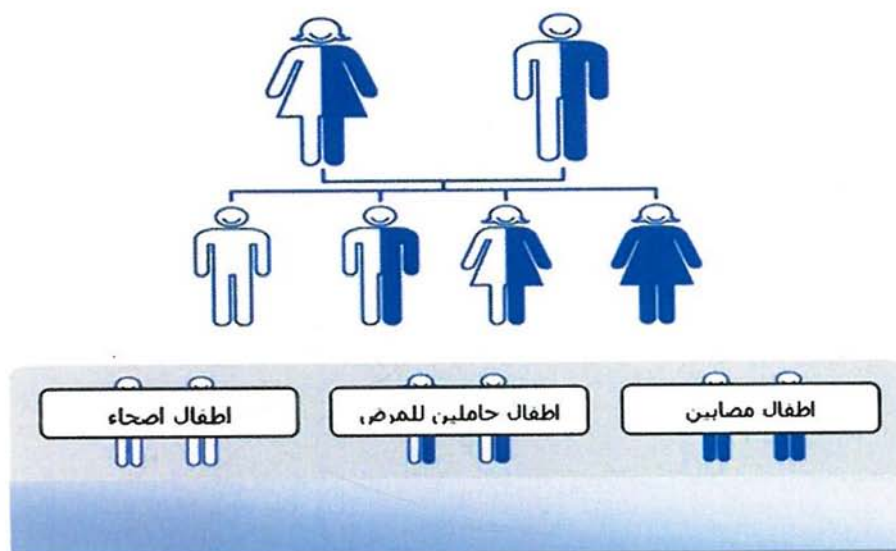
يتكون الهيموجلوبين من سلسلتين ألفا و سلسلتين بيتا، يتحكم في إنتاج هذه الأخيرة جينات البيتا غلوبين. يتوفر كل فرد على اثنتين من جينات البيتا غلوبين، يحصل على إحداها من الأب و الأخرى من الأم. إذا كان كل من الأبوين يحملان على الأقل جينة مريضة واحدة، فيمكن أن تنتقل إلى طفلهما على حد سواء.

يتوافق مرض البيتا ثلاسيميا مع وجود جينتين غير سليمتين، و بالتالي فإن إنتاج السلسلتين بيتا يكون غير كاف أو منعدم مما يؤدي إلى نقص كمية الهيموجلوبين و عدم نقل الأكسجين بشكل صحيح داخل الجسم.

الرسمان أسفله يوضحان بنية الهيموجلوبين و مبدأ انتقال الجينات المريضة (الشكل 1 و 2).



(1): بنية الهيموجلوبين



(2): مبدأ انتقال الجينات في مرض الثلاسيميا.

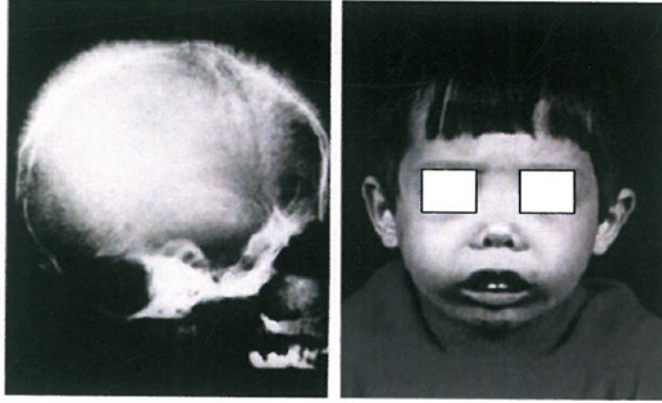
(5) هل هو مرض معدٍ؟

مثل كل الأمراض الوراثية، الثلاسيميا ليس معدياً.

6) ما هي أعراض المرض؟

وفقا لنسبة إنتاج سلسلة بيتا، فإن الأعراض يمكن أن تظهر مبكرا أو بشكل متأخر، بشكل حاد أو خفيف؛ و على الأساس يمكن التمييز بين ثلاثة أشكال من البيتا ثلاسيميا:

- **بيتا ثلاسيميا الكبرى:** "تسمى أيضا بفقر دم كولي" تكون فيها كلتا الجينتين بيتا مريضتين و إنتاج الهيموجلوبين غير كاف إلى منعدم. وتظهر الأعراض مبكرا بين سن الستة أشهر إلى سنة، و تكون جد واضحة و حادة، حيث يبدو الرضيع متعبا، شاحب، قليل الأكل و مصفر اللون (= اليرقان). و في حالات متقدمة لفقر الدم، ينتفخ الطحال و الكبد، تظهر تشوهات في العظام، تأخر في النمو، و في بعض الأحيان تتكون الحجارة داخل المرارة مسببة في ألم حاد (بالليل خاصة أو بعد الأكل) الأمر الذي يستدعي استئصالها. و مرضى هذا النوع معرضين أكثر للمتعانات على مستوى الرئتين، الدماغ خاصة و كل الجسم عامة، خصوصا إذا تم استئصال الكبد.



(4): صورة موضحة لتشوهات الوجه لدى مرضى البيتا- ثلاسيميا، مأخوذة من المتصفح ليويل

- **بيتا ثلاسيميا المتوسطة:** رغم أن كلتا الجينتين مريضتين، إلا أنها يسمحان لإنتاج الهيموجلوبين بكميات قليلة، لذا تكون الأعراض اقل حدة بالمقارنة مع فقر دم كولي و تظهر بعد السنة الثانية من العمر و يكون المرضى معرضين أكثر لتشكل الحصى في المرارة و انتفاخ الطحال مما يستدعي غالبا استئصاله. و في المقابل، فإن النمو و البلوغ يكون طبيعيا و كاملا في هذا النوع.

- **بيتا ثلاسيميا الطفيفة:** فقط إحدى الجينتين التي تكون معتلة، و تعوض الجينة الأخرى هذا النقص ليتم إنتاج السلسلة بيتا بشكل كاف و بالتالي الهيموجلوبين يكون في قيمته الطبيعية أو القريب للطبيعي. لكننا نجد كريات الدم الحمراء صغيرة لدى المرضى مما عليه عند الأشخاص الأصحاء.

7) كيف تفسر هذه الأعراض؟

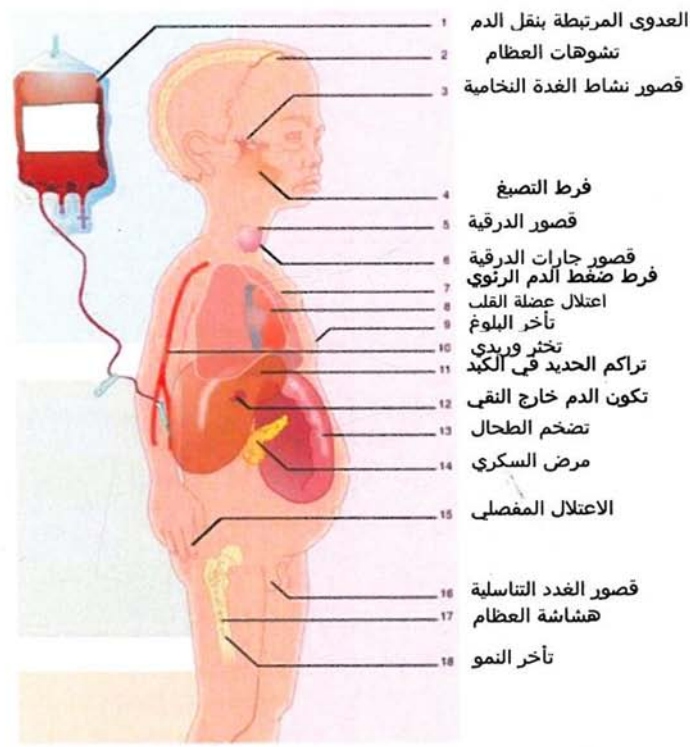
عندما تقع تعديلات على جينات البيتا-جلوبين، فإن إنتاج سلاسل البيتا و الهيموجلوبين يكون ضئيلا. و نفس اختلاف حدة المرض من شخص لآخر، بنوع التعديل الذي وقع على جينات البيتا-جلوبين، حيث يتسبب أحيانا في انعدام إنتاج السلسلة بيتا (نسميها في هذه الحالة بيتا-0-) ثلاسيميا، و في أحيان أخرى إنتاج كميات ضئيلة (نتكلم في هذه الحالة عن بيتا-+) ثلاسيميا. و في كلتا الحالتين سيقع تفاوت بين عدد سلاسل الفا (التي تنتج بشكل سليم كما و كيفا) و عدد سلاسل بيتا (التي تكون قليلة إلى منعدمة)، مما يؤدي إلى ترسب سلاسل ألفا داخل كريات

الدم الحمراء و تعرض هذه الأخيرة للهدم داخل الطحال مما يفسر فقر الدم و انتفاخ الطحال. أثناء هذا الهدم تحرر مادة البيليغوبين الذي يسبب، مع الوقت، اصفرار الجلد و العيون (= اليرقان)، و يتراكم في المرارة ليتحول إلى حصي.
إن ازدياد حدة فقر الدم، يؤدي بالجسم إلى الرفع من إنتاج الكريات الحمراء على مستوى نخاع العظمي مما يسبب في توسيع العظام و تشوهاها.

(8) ما المصير مع تطور المرض؟

يختلف المصير باختلاف حدة المرض حيث أن:
- البيتا-تلاسيميا الطفيفة لا تؤثر عمومًا على صحة المرضى و لا تتجلى فيهم أية مضاعفات.
- البيتا-تلاسيميا المتوسطة تمكن الطفل من النمو بشكل كافٍ، و اللجوء إلى تحقان الدم بشكل مؤقت.
- البيتا-تلاسيميا الكبرى تستلزم على المريض تحقان الدم بشكل منتظم، وفي غياب العلاج فإن نسبة العيش ضئيلة جدًا.

مع التقدم في السن، يكون مرضى البيتا-تلاسيميا الكبرى و المتوسطة معرضين لمضاعفات مزمنة راجعة للمرض و لتحقان الدم المستمر، على سبيل المثال نذكر **مضاعفات على مستوى القلب، النقص في إنتاج الهرمونات، ظهور مرض السكري، هشاشة العظام و تعفن الساق.**



(5): أهم المضاعفات المزمنة الراجعة للمرض و لتحقان الدم المستمر.

(9) كيف نتأكد من تشخيص البيتا- ثلاسيميا؟

تذكير: يتكون الدم عند الأشخاص الأصحاء: أثناء الفترة الجنينية و عند الأطفال حديثي الولادة من نسبة مرتفعة من الهيموجلوبين الجنيني (F)، و نسبة ضئيلة من الهيموجلوبين (A2). ثم يبدأ الهيموجلوبين الجنيني بعد ذلك في الانخفاض تدريجيا و يحل محله الهيموجلوبين (A).
عند الأشخاص المصابين بمرض الثلاسيميا، فان نسبة الهيموجلوبين الجنيني (F) و الهيموجلوبين (A2) تظل مرتفعة بينما نسبة الهيموجلوبين (A) ضئيلة.
لذا فان العزل الكهربائي للهيموجلوبين هو السبيل الوحيد لتشخيص مرض الثلاسيميا.

(10) هل هناك أمراض يمكن أن تتشابه مع البيتا- ثلاسيميا؟ ما هي؟ وكيف يمكن التفرقة بينهم؟

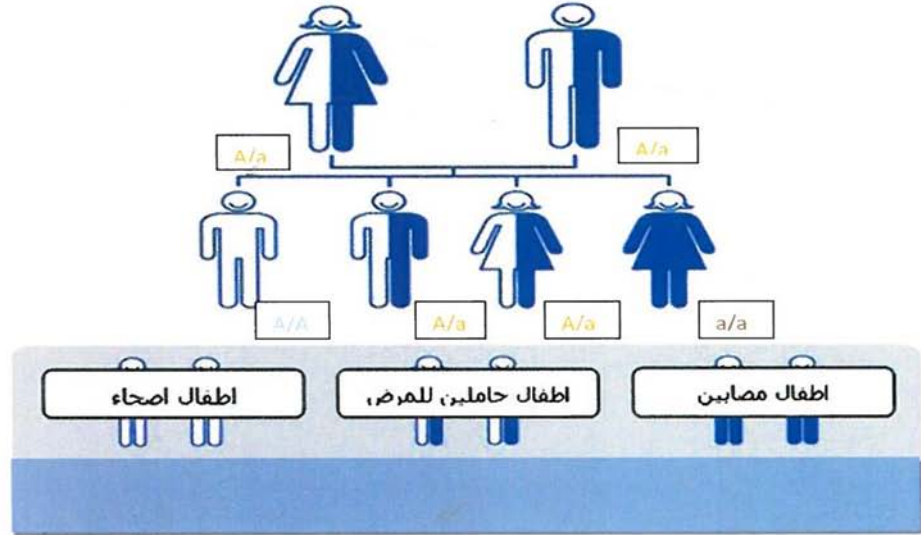
يشكل كل نقص الحديد و فقر الدم المنجلي و الفا- ثلاسيميا من الأمراض التي يمكن أن تتشابه مع البيتا- ثلاسيميا و للتفريق بينها نلجأ إلى العزل الكهربائي للهيموجلوبين.

(11) هل يمكن الكشف على المرض مبكرا قبل ظهور الأعراض؟

نعم، يمكننا الكشف مبكرا على المرض خاصة في إطار الكشف المبكر لأمراض أخرى، مثل فقر الدم المنجلي عند الساكنة الأكثر عرضة للمرض (ساكنة إفريقيا و البحر المتوسط...). يتم هذا الكشف بالعزل الكهربائي للهيموجلوبين في الأيام الأولى بعد الولادة، خاصة عندما يعرف المرض عند احد الإخوة أو يكون الأبوين حاملين للمرض.

(12) ما هو احتمال انتقال المرض؟

إن انتقال المرض من جيل لآخر يكون بشكل متنحي، لذا ففي كل حمل، هناك احتمال 1/4 (25 %) أن يكون الطفل مصابا من أبوين ناقلين للمرض.
الشكل أسفله يوضح مدى احتمال الإصابة بالبيتا- ثلاسيميا (الشكل 6)



- كلا الأبوين يحملان الجينة المعنلة ("a") لكنهما ليسا مريضين.
- ورت الطفل a/a كلتا الجينتين المريضتين من أبواه, و بذلك فهو مصاب بالبيتا- ثلاسيميا الكبرى أو المتوسطة.
- الطفلان A/a ليسا مريضين رغم أنهما حاملين للجينة المريضة, و لكن يشكلان مصدرا لنقل المرض.
- الطفل A/A لم يرث أي جينة مريضة, لذا فهو سليم و لا يشكل مصدرا لنقل المرض.





(13) هل يوجد علاج؟

إن الطبيب المختص هو من يقدم وصفة العلاج و يقوم بضبطه حسب عمر المريض، المضاعفات و مدى تحمل العلاج من طرف المريض.

نوع العلاج	فوائد العلاج	كيفية الاستعمال
* تحقن الدم	عندما يكون فقر الدم حادا، فإن الدم المحقون يوفر الهيموجلوبين و الكريات الحمراء الضرورية .	-يتم التحاقن داخل المستشفى النهاري لقسم أمراض الدم، و يستغرق حوالي ساعة و نصف إلى ثلاث ساعات. -يتكرر التحاقن بشكل منتظم كل شهر أو بشكل غير منتظم حسب وصفة الطبيب.
* الدواء المخلب للحديد	يوصف هذا الدواء عندما تكون كمية الحديد مفرطة و مضررة بالجسم، خصوصا عندما يتم تحقان الدم أكثر من عشرين مرة أو عندما تتجاوز نسبة فيرتين الدم 1000 ميكروغرام في اللتر .	هناك وسيلتان: -عن طريق الفم : قرص إلى ثلاث أقراص في اليوم. -حقن في الوريد: خمس ليال في الأسبوع.
* الهيدروكسيوغي	يحسن هذا الدواء من فقر الدم، حيث يساعد في إنتاج نوع آخر من الهيموجلوبين لتعويض النقص.	حبة واحدة إلى حبتين في اليوم.



* استئصال الطحال: (صورة لطحال مستأصلة)

في بعض الحالات، يكون استئصال الطحال أمرا ضروريا للحد من هدم الكريات الحمراء؛ و ينصح بهذه العملية عندما تزداد حاجة المريض لتحقان الدم أو عندما لا يتحمل المريض فقر الدم (حيث تظهر لديه علامات الدوخة و الإغماء).

إن استئصال الطحال يعرض لمخاطر عدة أهمها ازدياد احتمال الإصابة بالتعفنات، التي تسببها خاصة جرثومة "البنوموكوك"، نظرا لخطورتها. لذا فإن هذا الاستئصال لا يتم إلا بعد أن يتجاوز عمر الطفل خمس أو ست سنوات، و يجب قبل إجراء العملية، أخذ مجموعة من الاحتياطات و التدابير مثل التلقيح ضد مجموعة من الميكروبات (أهمها: "البنوموكوك"، "المينانجوكوك"، و الانفلوانزا) و أخذ مضادات حيوية (البنيسيلين) بعد الجراحة لمدة خمس سنوات على الأقل.

من جهة أخرى، فنظرا لضعف مناعة المريض يجب توخي الحذر طيلة الحياة و استشارة الطبيب و المعالجة المبكرة في حالة ظهور الحمى، و إذا أراد المريض القيام بعملية جراحية كيفما كانت (و لو صغيرة كعلاج الأسنان) فعليه أخذ مضادات حيوية للوقاية من التعفنات.

*التزود بحمض الفوليك:

يجب أخذ حبة واحدة من حمض الفوليك (=فيتامين ب 9) يوميا، لأنه يتدخل في إنتاج الكريات الحمراء.

***زراعة النخاع العظمي:**

تذكير: يتم إنتاج خلايا الدم في النخاع العظمي.

تمكن زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم من الشفاء التام للمرض. فهذه الخلايا تكون قادرة على تصنيع خلايا الدم الحمراء دون شذوذ؛ تتجلى هذه الزراعة في اخذ عينة من النخاع العظمي لأحد الأقارب الذي يتوافق نخاعه مع المريض وحقنه في دم المريض. هذا الإجراء محجوز للمرضى الذين يعانون من الثلاسيميا الكبرى الذين لديهم مانح متوافق في أسرهم، سواء كانوا أصحاء أو لديهم الثلاسيميا الطفيفة. إنها معالجة ثقيلة يمكن أن تؤدي إلى مضاعفات نادرة لكن قد تكون خطيرة جدا. ولهذا فإن قرار إجراء زرع النخاع العظمي يناقش مع فريق طبي من ذوي الخبرة، وينبغي أن تكون فوائد ومخاطر الزرع مفهومة جيدا من قبل الأسرة. ومع ذلك، عندما يكون المانح عضوا في الأسرة، فإن نتائج عملية الزرع تكون جيدة جدا لدى الأطفال.

(14) كيف يمكن تتبع المرض؟

إن فقر الدم والحديد الزائد لدى مرضى الثلاسيميا يمكن أن يسبب العديد من المضاعفات (تأخر النمو، تشوه العظام، القصور الهرموني، هشاشة العظام، مرض السكري، مشاكل القلب، الالتهابات، تقرحات الساق).

الاختبارات أدناه تمكننا من الكشف المبكر للمضاعفات الرئيسية وقياس تطورها، من أجل علاجها بشكل جيد.

كيف و لماذا نقوم بهذه المتابعة؟	تردد المتابعة الطبية	المتغيرات التي يجب مراقبتها
حساب كمية الحديد التي تم تلقيها حسب كمية الدم المنقولة و ضبط جرعة الدواء المختل.	كل ثلاثة أشهر	تقييم مدى الاحتياج للدواء المختل
الفحص السريري و قياس نسبة الهرمونات الجنسية في الدم.	كل ستة أشهر	النمو و البلوغ
التصوير بالأشعة السينية لتحليل المحتوى المعدني للعظام	سنويا	كثافة العظام
قياس الأنزيمات "ASAT" و "ALAT" للكشف عن التهابات الكبد.	كل ثلاثة اشهر	وظيفة الكبد
تحديد نسبة الحديد المخزن.	كل ثلاثة أشهر	تحديد نسبة الفيريتين في الدم
(1) اختبار الجلوكوز (تحديد السكر في الدم بعد ساعة من تناول 50 جم من الجلوكوز عن طريق الفم)		مرض السكري (1)
(2) تحديد مستوى الهرمونات الثلاثة في الدم (TSH، هرمون الغدة الدرقية الحر، TRH)	سنويا	الغدة الدرقية (2)
(3) تحديد قيمة الكالسيوم والفوسفور في الدم.		استقلاب الفوسفات والكالسيوم (3)
تصوير البطن بالصدى للكشف عن مناطق تخزين الحديد	سنويا	نسبة الحديد في الكبد
قياس كمية الحديد في القلب، عن طريق التصوير الطبي و التصوير بالرنين المغناطيسي	سنويا	نسبة الحديد في القلب
تحليل إيقاع القلب عن طريق التخطيط الكهربائي. التصوير بالصدى لمعانيه حجم، مورفولوجيا و نبضات القلب	سنويا	وظيفة القلب

(15) التعايش مع المرض:

العائلة:

- بما أن الثلاسيميا مرض وراثي، فإن اكتشاف إصابة فرد في العائلة يستلزم فحص باقي أفرادها.
- القيام بتشخيص وراثي أثناء الرغبة في الحمل.

العلاج المنتظم:

- إن التبع المضبوط للعلاج بواسطة الأدوية الخلوية يرفع من أمد الحياة.
- إذا وجدت بعض الصعوبات في تتبع العلاج، يتحتم عليكم استشارة الطبيب المعالج.
- تعتبر فترة المراهقة فترة صعبة و مفصلة لتطور المرض، حيث تشكل خطرا في انخفاض تتبع الأدوية المخلية بسبب إنكار المراهق للمرض.

النظافة الصحية:

- ينصح بنشاط بدني منتظم
- تغذية متوازنة تحتوي على الكالسيوم، فيتامين C و E و قليلة الحديد (الحد من الحلوى السوداء، المحار، الرخويات، الفاصوليا، الفول، الصوجا، الحبوب و الفواكه الجافة)
- تفادي استهلاك الكحول و التدخين.

(16) هل سيكون الدعم النفسي مرغوبا فيه؟

يحتاج الآباء و الأطفال، في كثير من الأوقات، إلى دعم من قبل طبيب نفساني: إن التصريح بالمرض للأبوين و شعورهما بالذنب المرتبط بنقله و إحساسهما بمسؤولية مرافقة الطفل طيلة علاجه دون تفريط أو إفراط هي أمثلة حيث المساعدة النفسية للآباء أمر مرغوب فيه. و بالنسبة للأطفال المرضى، فإن قيود العلاج، الحاجة الملحة إلى العناية، الإحساس بالحرمان و المعارضة و كذا مشاكل النمو و تأخر البلوغ لها تأثير نفسي كبير، لذا يجب على الأسرة أن لا تتردد في طلب المساعدة من قبل طبيب نفساني.

(17) ماهي المعلومات التي نحتاج إلى معرفتها في حالة الطوارئ؟

لا تتردد في استشارة الطبيب بشكل مستعجل عند ظهور الحمى، ضيق في التنفس، الخفقان و ألم شديد في البطن خاصة عند المرضى الذين يأخذون الديفيريبرون (من طارحات الحديد) و المستأصلة طحالهم. في الحالات المستعجلة لا تنسى أن تخبر الفريق الطبي عن نوعية الأدوية المتناولة و أنك حامل لمرض الثلاسيميا خاصة في حالة الجراحة و التخدير.



BIBLIOGRAPHIE



1. **John Chapin, Patricia J. Giardina**
THALASSEMIA SYNDROMES
Hematology (Seventh Edition), 2018, pages 546–570.e10
2. **P. Joly, C. Pondarre, Cathérine Badens.**
Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques.
Ann Biol Clin. 2014;72(6):639-68.
3. **N. Bonello-Palot, M. Cerino, P. Joly et C. Badens**
Les thalassémies en 2016
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES – AVRIL 2016 – N°481 // 6.
4. **Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare.**
Haute Autorité de Santé / Service des Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades / Juin 2008.
5. **Robert GIROT.**
Diagnostic biologique des maladies génétiques de l'hémoglobine.
Journée de Biologie Clinique 2012.
6. **F. GENEVIÈVE, A.C. GALOISY, D. MERCIER-BATAILLE, O. WAGNER-BALLON, F. TRIMOREAU, O. FENNETEAU, F. SCHILLINGER, V. LEYMARIE, S. GIRARD, C. SETTEGRANA, S. DALIPHARD, V. SOENEN-CORNU, M. CIVIDIN, J.F. LESEVE, B. CHÂTELAIN, X. TROUSSARD, V. BARDET.**
Revue microscopique du frottis sanguin : propositions du Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire (GFHC).
Feuillets de Biologie, VOL LV N° 317 – MARS 2014
7. **M'hachi Maryem**
Apport de la coloration automatisé dans l'hémogramme au Laboratoire Central d'Hématologie Hôpital Ibn Sina-Rabat, Projet de fin d'étude.
8. **O. Fenneteau, E. Lainey**
Valeur diagnostique du myélogramme au cours des pathologies constitutionnelles de l'enfant.
Ann Biol Clin, vol. 65, n° 5, septembre-octobre 2007
9. **N. COUQUE1, M. DE MONTALEMBERT2.**
Diagnostic d'une hémoglobinopathie.
Feuillets de Biologie. VOL LIV N° 311 – MARS 2013

10. K. Belhadi.

*Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna.
Mémoire de magister en Biologie. 2011.*

11. Lucile Jeanne.

*Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies.
2010;21(434):17-20.*

12. Labie D, Elion J.

*Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine.
EMC – Hématologie. 2005;1(1):1-15.*

13. Bruno Baudin

*Les hémoglobines normales et pathologiques.
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES – AVRIL 2016 – N°481 // 28-29-30.*

14. Henry Wajcman.

*L'hémoglobine: structure et fonction.
EMC hématologie. 2005;2:145-57.*

15. D. Greene, C. Vaugn

*Advances in detection of hemoglobinopathies.
Clinica Chimica Acta. 2015, 439:50-7.*

16. Genes de la globine; drépanocytose – thalassémie, Atlas of Genetics and Cytogenetics in

*Oncology and Haematology, 9 Aout 2016. [En ligne]. Disponible sur :
<http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/GenHemoglobID30014FS.html>.*

17. Barbara J. Brain.

Haemoglobinopathy Diagnosis. 2e éd. 2006.

18. N. Bonello-Palot, C. Badens.

*Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de
sévérité de la bêta-thalassémie.
Revue méditerranéenne de génétique humaine, Avril 2010, 1 : 1-10.*

19. N. Bonello-Palot, C. Badens.

*Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de
sévérité de la bêta-thalassémie.
Revue méditerranéenne de génétique humaine, Avril 2010, 1 : 1-10.*

20. Thuret I.

Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires.
Transfusion Clinique et Biologique 21 (2014) 143-149.

21. Tyan PI, Radwan AH, Eid A, Haddad AG, Wehbe D, Taher AT.

Novel Approach to Reactive Oxygen Species in Nontransfusion-Dependent Thalassemia.
BioMedRes Int. 2014;350-432.

22. P. S. Rani et S. Vijayakumar.

Beta thalassemia, Mini review.
International Journal of Pharmacology Research, vol. 3, n°12, p. 71-79, 2013.

23. M. STROBEL.

Thalassémies en Asie du Sud Est.
IFMT, mai 2003.

24. Docteur Claire BARRO.

Thalassémies (297a)
Novembre 2002 (Mise à jour Janvier 2005) disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297a/lecon297a.htm#>

25. Pourié Yameogo.

Contribution à l'étude des paramètres Hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une alpha thalassémie au centre médical saint camille d'ouagadougou, Ecole doctorale régionale du RA-Biotech, Mémoire Soutenu le 26/11/2009.

26. Chui DH, Fucharoen S, Chan V.

Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder.
Blood 2003, 101(3):791-800.

27. Elliott Vichinsky, Children's Hospital & Research Center Oakland, Oakland, CA, USA.

Advances in the treatment of alpha-thalassemia.
Blood Reviews 26S (2012) S31-S34.

28. L'alpha-thalassémie Encyclopédie Orphanet Grand Public : disponible sur :

<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AlphaThalassemie-FRfrPub50v01.pdf>

29. Les syndromes thalassémiques.

Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers, Nov 2015, [En ligne]. Disponible sur : <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/87-les-syndromes-thalassemiques>

30. Androulla Eleftheriou.

A propos de la thalassémie.

Fédération Internationale de la thalassémie. 2007; 170.

31. Pierre Aubry, Bernard–Alex Gaüzère.

Thalassémies Actualités 2016

Medicine tropicale 2016.

32. Cornelis L Harteveld and Douglas R Higgs.

α-thalassemia.

Orphanet Journal of Rare Diseases, licensee BioMed Central Ltd.2010, 5:13.

33. Weatherall DJ, Clegg JB.

The Thalassaemia Syndromes 2001.

34. Laosombat V, Viprakasit V, Chotsampancharoen T, Wongchanchailert M, Khodchawan S, Chinchang W, Sattayasevana B.

Clinical features and molecular analysis in Thai patients with HbH disease.

Ann Hematol 2009, 88:1185–1192.

35. Salah Mohamed EL Sayed, Ashraf AbouTaleb, Hany Salah Mahmoud, et al. Percutaneous.

Excretion of iron and ferritin (through Al–hijamah) as a novel treatment for iron overload in beta thalassemia major, hemochromatosis and sideroblastic anemia.

Medical Hypotheses. 2014; 83: 238-46.

36. Pierre Aubry. Bernard–Alex Gaüzère.

Thalassémie Actualités 2014.

Medecine Tropical. 2014; 5.

37. La bêta–thalassémie.

Encyclopédie orphanet grand public. 2008;16.

38. Hessissen L, Harif M.

Quelles nouveautés dans la thalassémie?

AMETHER. 2010;2(1):11.

39. Isabelle Thuret.

Prise en charge des bêta–thalassémies.

La revue du praticien. 2014;64:1132-7.

40. **Bernadette Modell, Maren Khan, Mathew Darlinson, et al.**
A national register for surveillance of inherited disorders: bêta-thalassemia in the United Kingdom.
Bulletin of World Health Organisation. 2001; 79(11):1006-13.
41. **M .Agouzal1, A .Quyo1, K. Benchekroune et M. Khattab.**
Aspects épidémiologiques et économiques des traitements chélateurs au centre de la thalassémie au maroc
Revue Med Brux- 2010.
42. **REDA ZAIREG**
Découpage territorial: La nouvelle carte du Maroc dévoilée
MEDIAS 24. L'INFORMATION ECONOMIQUE MAROCAINE EN CONTINU, 2015.
43. **D. J. Weatherall.**
The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia
Blood reviews, p. 3-6, 2012.
44. **Friedman MJ.**
Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria.
Proc Nat Acad sci USA. 1978;75(4):1994-7.
45. **Hamamy HA, Al-Allawi NAS.**
Epidemiological profile of common haemoglobinopathies in Arab countries.
J Community Genet. 2013;4(2):147-67.
46. **Richard G A Feachem, Allison A Phillips, Jimée Hwang, Chris Cotter, Benjamin Wielgosz, Brian M Greenwood, Oliver Sabot, Mario Henry Rodriguez, Rabindra R Abeyasinghe, Tedros Adhanom Ghebreyesus, Robert W Snow.**
Shrinking the malaria map: progress and prospects.
Lancet 2010; 376: 1566-78.
47. **I. Nsangou, J. M. Kasia, J. D. Kemfang, A. T. Womga, W. Mbacham, J. M. Tang, S. M. Sosso, T. Asonganyi, et L. KaptueNoche.**
Les β -thalassémies de l'enfant camerounais : étude de la symptomatologie en fonction des différentes formes biologiques.
Clinics in Mother and Child Health.2012, 9.

48. H. Romdhane, H. Amara, S. Abdelkefi, N. Souyeh, T. Chakroun, I. Jarrey.
Profil clinico-biologique et immunohématologique des patients atteints de beta thalassémie en Tunisie : à propos de 26 cas.
Transfusion clinique et biologique 2014.
49. Maaloula, O. Laaroussib, I. Jedidib, L. Sfaihia, S. Kmihaa, T. Kamouna, H. Alouloua, M. Hachicha.
“Prise en charge thérapeutique des patients atteints de bêta-thalassémie majeure dans un service de pédiatrie du sud tunisien : à propos de 26 cas”
Transfusion Clinique et Biologique xxx (2017).
50. BOURKEB Youna, KAHLAT Hassina.
“Etude de la prévalence de la beta thalassémie dans la région de Bejaia”
Mémoire de Fin de Cycle En vue de l’obtention du diplôme MASTER soutenu juin 2017.
51. R. Conte, L. Ruggieri, A. Gambino, F. Bartoloni, P. Baiardi, D. Bonifazi, F. Bonifazi, M. Felisi, V. Giannuzzi, R. Padula, A. Pepe, M.C. Putti, G.C. Del Vecchio, A. Maggio, A. Filosa, A. Iacono, L. Mangiarini & A. Ceci.
The Italian Multiregional Thalassaemia Registry: centers characteristics, services and patients’ population.
Journal: Hematology, Jan 2016.
52. S. Lahlou.
Profil épidémiologique, biologique, thérapeutique et évolutif de la thalassémie chez l’enfant. Expérience de l’unité d’hémato-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès.
Mémoire de fin d’études. 2016
53. M. Agouzal, A. Quyou, K. Benchekroune et M. Khattab,
Aspects épidémiologiques et économiques des traitements chélateurs au centre thérapeutique de la thalassémie au Maroc.
Revue Med Brux- 2010.
54. Amita Moirangthem, Shubha R. Phadke.
Socio-demographic Profile and Economic Burden of Treatment of Transfusion Dependent Thalassaemia.
Indian J Pediatr. September 2017.
55. Kawtar Tali.
La thalassémie menace 3.000 enfants marocains: Le dépistage précoce est de mise.
<http://aujourd'hui.ma/societe/la-thalassemie-menace-3-000-enfants-marocains-le-depistage-precoce-est-de-mise-118262> , Mai 2015.

56. L. BEDIR.

*Prévalence de la thalassémie dans la wilaya d'el oued.
Mémoire de fin d'études, 2006.*

57. N. Couprie.

*Les hémoglobinopathies. Formation continue.
Laboratoire Marcel Mérieux. 2000.*

58. F. Loiseleur.

*Exploration d'une hémoglobinopathie.
Centre de compétence des maladies rares du globule rouge. 2012.*

59. R. YACOUBA ISSAKA.

*La Bêta-thalassémie : Étude d'une cohorte de cas colligés au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV)- Rabat.
Thèse de pharmacie 2015.*

60. M. de Montalembert.

*Syndromes thalassémiques.
EMC n 13-006-D-17.*

61. XL. Yin, ZK. Wu, YY.He, et al.

*Treatment and complications of thalassemia major in Guangxi, Southern China.
Pediatr Blood Cancer. 2011 Dec, 15;57(7):1174-1178.*

62. R. Girot, M. de Montalembert.

*Syndromes thalassémiques. In : Schaison G, Baruchel A, Leblanc T éd. Hématologie de l'enfant.
Paris : Flammarion Médecine- Sciences, 1995 : 109-117.*

63. MD. Cappellini, A. Cohen, J. Porter, A. Taher, V. Viprakasit,

Recommandations pour la prise en charge des thalassémies dépendantes des transfusions (TDT). 3^{ème} édition, 2014.

64. R. de Girot.

*Diagnostic biologique des maladies génétiques de l'hémoglobine.
Journée de Biologie Clinique. 2012.*

65. SS. Yalçın, S. Unal, F. Gümrük F, K. Yurdakök.

*The validity of pallor as a clinical sign of anemia in cases with beta-thalassemia.
Turk J Pediatr. 2007 Oct- Dec; 49(4):408-412.*

66. H. Cario, K. Stahnke, S. Sander, E. Kohne.

Epidemiological situation and treatment of patients with thalassemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassemia study.

Ann Hematol. 2000 Jan; 79(1):7-12.

67. Patricia J. Giardina and Stefano Rivella.

THALASSEMIA SYNDROMES.

Part V Red Blood Cells 2015.

68. Perrimond H.

Bêta-thalassémie, manifestations cliniques. Journée « Drépanocytose et bêta-thalassémie ».

Bull Soc Patho Exot. 2000.

69. J. Traeger-Synodinos, CL. Hartevelde, M. Petrou, R. Galanello, P. Giordano.

EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies.

Eur J Hum Genet EJHG. 2014, 1-12.

70. A. Amato, P. Giordano.

Screening and genetic diagnosis of hemoglobinopathies in Southern and Northern Europe: two examples.

Blood revue. 2009, 1(1).

71. D. N Greene, A. L Pyle.

Comparison of Sébia Capillary Flex capillary electrophoresis with the Bio Rad Variant II high pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies.

Clinica Chimica Acta. 2012;413:1232-1238.

72. P. Martinez, C. Badens, N. Bonnelo-Palot.

Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. Annal Biol Clin. 2010; 68(4):455-464.

73. DJ. Weatherall, JB. Clegg.

Historical perspectives: the many and diverse routes to our current understanding of the thalassaemias.

Blackwell Science; 2001.p 3-62.

74. R. Girot, M. De Montalembert.

Thalassémies chez l'enfant.

EMC Pédiatrie 2006; 4-080-A-30

75. Catherine Badens. Isabelle Thuret. Danielle Lena-Russo.

LES SYNDROMES THALASSIMIQUES.

Revue Française des Laboratoires, juin/juillet 2000, N° 324

76. Farida, tensaout. Hamladji, Rose Marie

Allogreffe de cellules souches hematopoietiques dans la B-Thalassemie Majeure

La Bibliothèque Virtuelle de l'université d'Alger. 7-Feb-2017

77. Wood JC.

Guidelines for Quantifying Iron Overload.

American Society of Hematology 2014: 210-215.

78. Hoffbrand AV, Ali Taher, Cappellini MD.

How I Treat Transfusional Iron Overload.

Blood 2012. 120; 18:3657-3669.

79. NoelzliG, Carson Sm, Nord As, et al.

Longitudinal Analysis of Healt and Leaver Iron in Thalassemia Major.

Blood. 2008., 112(7): 2973-2978.

80. M. Ruivard.

«Les chélateurs du fer : quand et comment les utiliser chez l'adulte ?»

La Revue de médecine interne, vol. 34, p. 32-38, 2013.

81. W.-L. Ho.

«A pharmaco-economic evaluation of déférasirox for treating patients with iron overload caused by transfusion-dependent thalassemia in Taiwan»

Journal of the Formosan Medical Association, vol. 112, p. 221-229, 2013.

82. W. Cheng-Hsiu, et al.

«Deferoxamine retinopathy: spectral domain-optical coherence tomography findings»

BMC Ophtalmology, Juin 2014.

83. E. Voskaridou, D. Christoulas et E. Terpos.

Successful chelation therapy with the combination of deferasirox and deferiprone in a patient with thalassemia major and persisting severe iron overload after single-agent chelation therapies. British Journal of Haematology. Mai 2011, 154(15): 654-656.

84. I. Thuret, C. Pondarré, A. Loundou, D. Steschenko, R. Girot, D. Bachir, C. Rose, V. Barlogis, J. Donadiou, M. de Montalembert, I. Hagege, B. Pegourie, C. Berger, M. Micheau, F. Bernaudin, T. Leblanc, L. Lutz, F. Galactéros, M. Claude Siméoni,4 and C. Badens .
Complications and treatment of patients with β thalassemia in France: results of the National Registry.
Ferrata Storti Foundation 2010
85. Joseph Sleiman, Ali Tarhini, Rayan Bou-Fakhredin, Antoine N. Saliba ,Maria Domenica Cappellini, and Ali T. Taher .
“Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: An Update on Complications and Management”
International Journal of Molecular Sciences. 8 January 2018.
86. N. Lakhdari, B. Bioud, M. Mebarki, F.Z. Boudouaya, Z. Soualili, S. Touabti.
 β thalassémie et hydrée.
CHU, Sétif, ALGÉRIE 2016
87. Robert de Girot, Thuret I, Pondarré C.
La thalassémie chez l'enfant. 2013
88. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al.
Manow transplantation for Thalassemia.
Lancet 1982; 2(8292):227-229.
89. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Giardini C, Politi P, Baronciani D, et al.
Manow transplantation in patients With advanced thalassemia.
N Engl J Med 1987, 316: 1050-5.
90. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al.
Bone marrow transplantation in patients With thalassemia.
Engl J Med 1990, 322: 417-21.
91. Roberts. I.A.G, J. de la Fuente.
HSCT in the hemoglobinopathies in The EBMT
Handbook 5e Edition. 2008: 567-575.
92. Lucarelli G, Clift R A, Galimberti M, et al.
Bone marrow Transplantation in adult thalassemic patients.
Blood 1999; 93:1164-1167.

93. Fleischhauer K, Locatelli F, Zecca M, et al.
Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated With no permissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction.
Blood 2006; 107: 2984–92.
94. La Nasa G, Caocci G, Argioli F, et al.
Unrelated donor stem cell transplantation in adult patients with thalassemia.
Bone Marrow Transplant 2005; 36: 971–5.
95. Hongeng S, Pakakasama S, Chuansumrit A, et al.
Outcomes of transplantation With related and unrelated donor stem cells in children With severe thalassemia.
Bone Marrow Transplant 2006; 12: 683–687.
96. Mauzon M.
Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques. Thèse soutenue pour l'obtention du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie 2011. Université Henri Poincaré – Nancy 1.
97. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E et al.
New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years.
Blood 2004; 104 (4): 1201–3.
98. Wagner JE, Kerman NA, Sternbuch M, Broxmeyer HE, Gluclanan E.
Allogeneic sibling umbilical cord blood transplantation in forty-four children With malignant and non-malignant disease.
Lancet 1995; 46: 214–219.
99. Korbling M, Freireich EJ.
25 years of peripheral blood stem cell transplantation.
Blood 2011. 117: 6411– 6416.
100. Angelucci E, Matthes–Martin S, Baronciani D et al.
Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease : indications and management recommendations from an international expert panel.
Haematologica 2014; 99 (5): 811–820.

101. **Socié G, Henry–Amar M, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, et al.**
Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia.
Blood 1991; 78: 277–9. 149
102. **Lucarelli G.**
Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia.
Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010', 2010: 4566462.
103. **X. Lafarge. EFS Aquitaine Limousin, unité Inserm 1035, équipe cellules souches hématopoïétiques normales et leucémiques.**
What compatibility in 2017 for the haematopoietic stem cell transplantation?.
Transfusion Clinique et Biologique 2017.
104. **Mélanie, Honorine.**
La thérapie génique.
https://www.lyceemargueritte.fr/files/.../La_therapie_genique_article_a_publier.pdf
105. **Du Pr. Philippe Leboulch– Pr. Marina Cavazzana–Calvo– Pr. Eliane Gluckman– Dr. Emmanuel Payen– Pr. Salima Hacein–Bey–Abina– Pr. Yves Beuzard.**
Premier succès d'un essai clinique en thérapie génique pour la β - Thalassémie.
Communiqué de presse, septembre 2010.
106. **A. Finotti1– L. Breda– C. WLeederer– N. Bianchi– C. Zuccato– M. Kleanthous– S. Rivella– R. Gambari.**
Recent trends in the gene therapy of β -thalassemia.
Journal of Blood Medicine 2016: 6 69–85.
107. **Marina Cavazzana.**
Thérapie génique : beaucoup plus de questions que de réponses.
médecine/sciences 2017 ; 33 : 461–2
108. **Aydinok, Y. Karakas, Z. Cassinerio, E. Siritanaratkul, N. Kattamis, A. Maggio, A. Hollaender, N. Mahuzier, B. Gadbaw, B. Taher, A.T.**
“ Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: Results from single–arm, multicenter, phase 2a truth study “.
Blood 2016, 128, 852.

109. **L. Rochette, A. Gudjoncik, C. Guenancian, et al.**
«*The iron-regulatory hormone hepcidin: a possible therapeutic target*»
Pharmacology & Therapeutics, vol. 146, n°14, p. 35-52, 2015.
110. **S. Gardenghi.**
«*Hepcidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in β -thalassemic mice*»
The journal of Clinical Investigation, vol. 120, n°112, p. 4466-4477, Dec 2010.
111. **N. Vallet, sous l'égide du Club du Globule Rouge et du Fer.**
«*Rôle de l'érythroferrone dans le métabolisme du fer : des résultats expérimentaux aux modèles physiopathologiques*»
La Revue de médecine interne xxx (2017)
112. **J. Arezes et E. Nemeth,**
«*Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches*»
International Journal of Laboratory Hematology, vol.37, n°11, p. 92-98, Mars 2015.
113. **G. C. Preza, P. Ruchala, R. Pinon, et al.**
«*Mini hepcidins are rationally designed small peptides that mimic hepcidin activity in mice and may be useful for the treatment of iron overload*»
The journal of clinical investigation, vol. 121, n°112, p. 4880-4888, Nov 2011.
114. **P. Ruchala et E. Nemeth,**
«*The pathophysiology and pharmacology of hepcidin*»
Trends in Pharmacological Sciences, vol. 35, n°13, p. 155-161, Mars 2014.
115. **E. Ramos, P. Ruchala, J. Goodnough, et al.**
«*Mini hepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis*»
Blood, vol. 120, n°118, p. 3829 - 3836, Nov 2012.
116. **Abdul-Hamid A. Bazarbachi, Hassan M. Moukhadder, Rayan I. Bou Fakhredin, Joseph E. Roumi, Bachar F. Chaya, Ali T. Taher.**
How I treat and monitor non-transfusion-dependent thalassaemia.
Haematologica, 2017 Volume 102(s1):20-27

117. **Mohammad reza Bordbar, Mehdi Pasalar, Sanaz Safaei, Roza kamfiroozi, Sohelia Zareifar, Omidrezaze kavat, Sezaneh Haghpanah.**
“ Complementary and alternative medicine use in thalassemia patients in Shiraz, southern Iran: A cross-sectional study”
Journal of Traditional and Complementary Medicine. 9 May 2017
118. **A. Cherkaoui.**
La thalassémie une maladie héréditaire mal connue.
6 Mars 2010. [En ligne]. Disponible sur : https://www.libe.ma/La-thalassemie-une-maladie-hereditaire-tres-mal-connue_a9487.html. Consulté le 20 décembre 2017.
119. **C. Lambotte, A. Bouckaert, O.Di Stefano, D. Schkoda & P. Fondu**
La Prévention Des β -Thalassémies En Belgique Francophone. II. Proposition D'Une Stratégie
Acta Clinica Belgica. International Journal of Clinical and Laboratory Medicine. September 2017.
120. **HK. Dhawan, V. Kumawat, N. Marwaha, R. Sharma, S. Sachdev, D. Bansal.**
Alloimmunization and autoimmunization in transfusion dependent thalassemia major patients: Study on 319 patients.
Asian J Transfus Sci.2014, 8(2):84-8.
121. **N. Ben Salah, W. El Borgi, F. Ben Lakhal, et al M. Ben Mansour , E. Gouider ,Y. Gorgi , R. Bardi , B. Zoueri , R. Hafsia.**
«Immunsation anti-érythrocytaire et anti-HLA au cours des hémoglobinopathies,»
Transfusion clinique et biologique, vol. 21, n°14, p. 314-319, Oct 2014.
122. **S. EL Sayed, A. Abou Taleb, H. Mahmoud, Percutaneous.**
Excretion of iron and ferritin (through Al-hijamah) as a novel treatment for iron overload in beta thalassemia major, hemochromatosis and sideroblastic anemia.
Medical Hypotheses. 2014, 83:238-246.
123. **I. Ben Amora, N. Louatia, H. Khemekhema, A. Dhieba, H. Rekika, M. Mdhaaffarb,c, J.Gargouria.**
Immunsation anti-érythrocytaire dans les hémoglobinopathies. à propos de 84 cas.
Transfus Clin Biol 2012; 19: 345-52.
124. **Pairaya Rujirojindakul. Willy A. Flegel.**
Applying molecular immunohaematology to regularly transfused thalassaemic patients in Thailand. [En ligne].
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3926724/> [Accès le 3 janvier 2018]

125. Pustika Amalia Wahidiat, Felix Liauw, Nitish Basant Adnani, Siti AyuPutriasih.
“Prevalence of hepatitis and its correlation with serum ferritin and aminotransferase levels among thalassemia major patients in Indonesia ”
PaediatrIndones, Vol. 57, No. 3, May 2017
126. Tout sur la Transfusion, « Risques Résiduels,» 16 avril 2017. [En ligne].
<http://www.toutsurlatransfusion.com/transfusion-sanguine/transfusion/risques-residuels-transfusions.php> [Accès le 3 janvier 2018].
127. Sintip Pattana kuhar, Arintaya Phrommintikul, Adisak Tantiworawit, Sasikarn Konginn, Somdet Srichairattanakool, Siriporn C. Chattipakorn¹, Nipon Chattipa korn.
“Increased Sympathovagal Imbalance Evaluated by Heart Rate Variability is Associated with Decreased T2 MRI and Left Ventricular Function in Transfusion Dependent Thalassemia Patients”*. *Bioscience Reports*. 12 january 2018.
128. Caterina Borgna-Pignatti & Maria Rita Gamberini.
Complications of thalassemia major and their treatment.
Expert Review of Hematology July 2017.
129. Isabelle.Thuret.
Prise en charge des bêta-thalassémies. Service d’onco-hématologie pédiatrique, CHU Timone Enfants.
LA REVUE DU PRATICIEN Octobre 2014.
130. AL Ang, P Tzoulis, E Prescott.
HISTORY OF MYOCARDIAL IRON LOADING IS A STRONG RISK FACTOR FOR DIABETES MELLITUS AND HYPOGONADISM IN ADULTS WITH B THALASSEMIA MAJOR.
EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY 2014.
131. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G.
Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre.
Pediatr Endocrinol Rev. 2008 Oct; 6 Suppl 1:158-69.
132. P. Kontessis, D. Myapoulou-Symvoulidis, A. Symvoulidis, I. Kontopoulou- Griva,
Renal involvement in sickle cell-beta thalassemia.
Nephron. 1992, 61:10- 5.

133. **EA. Hamed, NT. El-Melegy.**
Renal functions in pediatric patients with beta-thalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. 2010
Italian Journal of Pediatrics May 2010.25; 36-39.
134. **A. Adly, D. Toaima, N. Mohamed.**
Subclinical renal abnormalities in young thalassemia major and intermedia patients and its relation to chelation therapy.
The Egyptian Journal of Medical Human Genetics. Oct 2014. 15(14): 369-377.
135. **Anne Humeau-Heurtier, Marcelo A. Colominas, Gastón Schlotthauer, Maxime Etienne, Ludovic Martin, Pierre Abraham.**
Bidimensional unconstrained optimization approach to EMD: An algorithm revealing skin perfusion alterations in pseudoxanthoma elasticum patients.
Computer Methods and Programs in Biomedicine 140 (2017) 233-239. 2017.
136. **Cianciulli P, Sorrentino F, Maffei L et al.**
Cardiovascular involvement in thalassaemic patients with pseudoxanthoma elasticum like skin lesions: a long-term follow-up study.
Eur. J. Clin. Invest. 32(9), 700-706 (2002).
137. **Rashid Merchant. Amitkumar J. Choudhari, MitushaVerma, Deepak P. Patkar, Pezad Doctor**
"Intracranial Hematopoiesis in Beta Thalassemia: A Case Series"
The Indian Journal of Pediatrics. 4 January 2018
138. **Karimi M, Cohan N, Pishdad P.**
Hydroxyurea as a first-line treatment of extramedullary hematopoiesis in patients with beta thalassemia: four case reports.
Hematology. 2015; 20:53-7.
139. **R. Girot.**
La surcharge en fer et ses complications.
Journal de pédiatrie et de puériculture. 20 (2007) 45-51.
140. **Recommandations pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans les béta-thalassémies.**
Centre de référence des Thalassémies et SFGM-TC Septembre 2011

141. **Reassessing the approach to informed consent: the case of unrelated hematopoietic stem cell transplantation in adult thalassemia patients, disponible en ligne:** <https://doi.org/10.1186/1747-5341-9-13> [Accès le 6 janvier 2018]
142. **Novartis Pharma S.A.S.**
«Résumé des caractéristiques du produit – Néoral,» Sept 2011. Disponible en ligne : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197414.htm> [Accès le 6 janvier 2018].
143. **VIDAL – DEFITELIO 80 mg/ml sol conc à diluer p perf. Disponible en ligne**
<https://www.vidal.fr/Medicament/defitelio-135808.htm> . [Accès le 6 janvier 2018].
144. **Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies.**
Réseau D.H.O.S. «Pathologie héréditaire de l'érythrocyte».
145. **R. Galanello et R. Origa,**
Beta-thalassemia
Gene Reviews, University of Washington, Seattle, Mai 2015.



قَسَمِ الطَّبِيبِ

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَمَاةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَسَعِي فِي انْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي الطَّبِيبِيَّةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ

الطَّبِيبِيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.



الثلاسميات في جهة مراكش ، الحوز و جنوب المغرب

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/03/12

من طرف

الآنسة: رشيدة لغامي

المزودة في 10 نونبر 1991 بالنقوب

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

اعتلال الهيموغلوبين – الثلاسميا – انحلال الدم – فقر الدم – داء ترسب الأصباغ –
العلاج – الوقاية

اللجنة

الرئيس

م. شكور

السيد

المشرف

أستاذ في طب أمراض الدم

م. أيت عمرو

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم البيولوجية

ص. شلاق

السيدة

أستاذة الكيمياء الحيوية و الكيمياء

م. الزياني

السيد

أستاذ في الطب الباطني

م. إ. التازي

السيد

أستاذ مبرز في طب أمراض الدم السريرية

الحكام

