



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE



Année : 2021

Thèse N° : 280

**PROBLÉMATIQUE DE PRISE EN CHARGE DE LA THALASSÉMIE
AU NIVEAU RÉGIONAL : EXPÉRIENCE DU CHP DE TÉTOUAN.
POUR UNE MEILLEURE COORDINATION RÉGIONALE-
NATIONALE.**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 14 /07/2021

PAR

Madame Roufaïda ACHBAL

Née le 04 Mai 1995 à Tétouan

Pour l'obtention du diplôme de

Docteur en Médecine

Mots clés : Thalassémie, CHP de Tétouan, transfusions, surcharge en fer, chélation de fer.

Membres du jury :

Madame Amina Kili

Professeur de pédiatrie

Monsieur Mohamed EL KHORASSANI

Professeur de Pédiatrie

Madame Maria El kababri

Professeur de pédiatrie

Madame Laila Hessissen

Professeur de pédiatrie

Monsieur Azlarab Masrar

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

الآية 15 من سورة الأحقاف

صِدْقَةُ اللَّهِ الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – Doyen de la EMPR
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

*Enseignant militaire

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. TOUFIQ Jallal	Psychiatrie Directeur Hôp.Ar-razi Salé
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

*Enseignant militaire

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI	Neurologie Doyen de la FM Abulcassis
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie

*Enseignant militaire

Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie

*Enseignant militaire

Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir*	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie

*Enseignant militaire

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

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

Janvier 2005

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

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique

*Enseignant militaire

Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida	

*Enseignant militaire

Biochimie

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Réanimation médicale

Pr. ACHACHI Leila

Pneumo phtisiologie

Pr. AMHAJJI Larbi*

Traumatologie orthopédie

Pr. AOUI Sarra

Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*

Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*

Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Ophtalmologie

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pharmacie galénique

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Chirurgie cardio-vasculaire

Pr. EL ABSI Mohamed

Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Anesthésie réanimation

Pr. EL OMARI Fatima

Psychiatrie

Pr. GHARIB Noureddine

Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*

Radiothérapie

Pr. ICHOU Mohamed*

Oncologie médicale

Pr. ISMAILI Nadia

Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb

Radiothérapie

Pr. LOUZI Lhoussain*

Microbiologie

Pr. MADANI Naoufel

Réanimation médicale

Pr. MARC Karima

Pneumo phtisiologie

Pr. MASRAR Azlarab

Hématologie biologique

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Biochimie-chimie

Pr. SEFFAR Myriame

Microbiologie

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Microbiologie

Pr. SIFAT Hassan*

Radiothérapie

Pr. TACHFOUTI Samira

Ophtalmologie

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Chirurgie générale

*Enseignant militaire

Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*

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

*Enseignant militaire

Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*	Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine Interne Directeur ERSSM
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie- Chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie Générale
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar	Anatomie Pathologique
-------------------	-----------------------

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

*Enseignant militaire

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génycologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENZAOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

*Enseignant militaire

Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

*Enseignant militaire

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Noureddine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie

*Enseignant militaire

Pr. TADILI Sidi Jawad

Anesthésie-Réanimation

Pr. TANZ Rachid*

Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Anatomie

Pr. SOULY Karim

Microbiologie

Pr. TAHRI Rajae

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Néphrologie

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Chirurgie réparatrice et plastique

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Radiothérapie

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Gynécologie-Obstétrique

Pr. BASSIR RIDA ALLAH

Anatomie

Pr. BOUATTAR TARIK

Néphrologie

Pr. BOUFETTAL MONSEF

Anatomie

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT HICHAM*

Cardiologie

Pr. BOUKHRIS JALAL*

Traumatologie-Orthopédie

Pr. CHAFRY BOUCHAIB*

Traumatologie-Orthopédie

Pr. CHAHDI HAFSA*

Anatomie pathologique

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Neuro-chirurgie

Pr. DAMIRI AMAL*

Anatomie Pathologique

Pr. DOGHMI NAWFAL*

Anesthésie-Réanimation

Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR

Pharmacie-Galénique

Pr. EL ANNAZ HICHAM*

Virologie

Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*

Gynécologie-Obstétrique

Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*

Chirurgie Générale

Pr. EL KAOUI HAKIM*

Chirurgie Générale

Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EN-NAFAA ISSAM*

Radiologie

Pr. HAMAMA JALAL*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie

*Enseignant militaire

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignant militaire



DEDICACES



**À la femme qui m'a offert sa vie,
À ma mère, Malika EL SARGHINI.**

Les mots ne seront jamais assez pour décrire mon amour et mon respect envers la personne que tu es. Je remercie Dieu de m'avoir donné la meilleure maman au monde. Tu es vraiment la plus merveilleuse femme que j'ai rencontré dans la vie. Depuis mon enfance, tu étais toujours là pour moi, tu m'as toujours soutenu dans mon cursus, tu m'as offert le maximum que tu as pu offrir. Je n'oublierai jamais les nuits que tu as passé à mes côtés au cours des périodes de préparation juste pour tenir ma compagnie, les larmes que tu as coulé lors des périodes dures que j'ai passé dans la vie, et la joie et la fierté que j'ai vu dans tes yeux devant mes succès. Tu es ma fierté, et tu le resteras pour toujours.

**À l'homme de ma vie,
Mon père, Mustapha ACHBAL.**

Papa, tu es ma fierté, ma source d'inspiration, mon héros, et mon guide dans la vie. Si je me sens forte, et que rien ne peut m'arrêter, que tous les problèmes que je peux avoir sont faciles à résoudre, c'est parce que je sais que j'ai un père qui ne va jamais me lâcher, qui me supportera, et qui veillera à ce que rien de mal ne m'arrivera. Moi et mes sœurs, nos études surtout, étaient surtout ta priorité dans la vie, tu as toujours fait de ton mieux pour qu'on ait le meilleur cursus, les meilleures études, dans les meilleures conditions. Je suis très reconnaissante pour tes sacrifices, et quoi que je dise ou je fasse, ça ne sera jamais assez pour te remercier.

Mes chers parents, ma vie ne vaut rien sans vous, et sans votre présence à mes côtés, merci de m'avoir guidé dans la vie, de m'avoir toujours encouragé, c'est pour vous que je n'ai jamais osé baisser les bras, je vous dois ma vie, mon succès, et tous ce que je suis et je serai inshaAllah. Vous êtes les meilleurs parents, et je vous promets de faire de mon mieux pour être la fille que vous méritez. J'espère que cet humble travail soit une expression de mon amour et ma gratitude pour vous et vos sacrifices.

À la mémoire de mon grand-père, Hammou ACHBAL.

Mon cher grand-père, Que ton âme repose en paix, que Dieu le tout puissant te recouvre de sa sainte miséricorde et te recueillis dans son éternel paradis. Tu as toujours voulu vivre jusqu'à assister à ma soutenance, et me voir réussir à devenir le médecin que tu as voulu. L'idée que je n'ai pas pu réaliser ton rêve, et que tu n'es plus parmi nous me fais vraiment mal. Tu me manques beaucoup, tes expressions, tes rires, tes moqueries, me manquent beaucoup. La vie n'a plus le même goût depuis ton départ, Je pense à toi tout le temps, et j'espère être ta fierté ; là où tu es. Je te dédie mon cher ce modeste travail en témoignage de mon grand amour envers toi.

À mes chères sœurs, Mariam, Asmae, et Douae.

Chacune de vous compte beaucoup pour moi, vous êtes mon amour éternel, et celles que je ferai toujours mon mieux pour supporter. Je serai toujours là pour vous quand vous aurez besoin, et je sais très bien que vous ferai de même pour moi. Pour votre amour, votre support, nos souvenirs d'enfance, les meilleurs moments qu'on a passé ensemble, pour votre aide et votre présence, j'espère que ce travail pourra être le témoignage de l'amour qui nous unit.

À mon grand-père maternel, Ahmed EL SARGHINI.

Merci mon cher grand-père pour ton amour, tes prières pour moi, ton soutien, tes vœux, et ta présence à mes côtés. Que Dieu le tout puissant te préserve et t'accorde santé et prospérité.

À mes cousins, Ayman, Hiba, Ferdaous, et Soufian.

Vous êtes des frères et sœurs, et non seulement des cousins, merci Ayman pour les moments qu'on passe ensemble, pour la bonne ambiance que tu crées. Merci Hiba pour l'énergie positive que tu me donnes, merci Ferdaous et Soufian pour avoir marqué mon enfance.

Aux membres de ma famille

Ceux qui comptent beaucoup pour moi, qui m'ont aidé et supporté. Bouchra, Hamza, merci d'être les meilleurs colocataires, mes meilleurs amis. Soukaina, Fatima Zahra, Adnan, vous m'avez soutenu dans les moments les plus dures de ma vie, quand je me sentais seule dans un nouveau monde, vous étiez présents, et vous avez fait de votre mieux pour me soutenir. J'en serais toujours reconnaissante. Mes tantes Rachida et Malika, merci pour vos prières, et à l'intérêt que vous montrez pour mes études et mon avenir. Merci à vous tous, merci d'être dans ma vie.

À mon meilleur, Said.

Mon cher, mon confident, ta présence dans ma vie m'offre autant de joie et de sécurité, tu me supportes, tu m'encourages, et tu me pousse toujours à être la meilleure version de moi-même. Tu as une grande participation à la réalisation de ce travail, tu m'as accompagné pas par pas. Je te remercie énormément pour tout cela, pour ta présence dans ma vie, et le minimum sera de te dédier ce travail en guise de remerciement.

À mon meilleur ami, Yahya EL Harras.

Tu es mon ami, mon confident, mon frère d'une autre mère, tu es le meilleur ami que quelqu'un peut avoir, tu étais toujours là pour moi, tu m'as guidé comme un grand frère, tu m'as supporté tout au long de ces sept longues années. Merci Yahya de faire partie de ma vie, et j'espère que notre amitié sera éternelle.

À mon cher ami, Yassine Sadki.

Merci Yassine d'être l'ami que tu es, d'être mon guide, une personne sur laquelle je peux compter. Tu as un rôle énorme dans la réalisation de ce travail, c'est toi qui m'as toujours encouragé, aidé, poussé à croire en mes capacités et que rien ne pourra m'arrêter. Ton amitié est une fierté, que Dieu te garde pour tes proches, et que notre amitié durera pour toujours.

À mes meilleures amies, Maria, Rim, Najlaa, et Walaa.

Merci mes chères d'être dans ma vie. C'est grâce à vous que ces longues années d'études étaient les meilleures années de ma vie. Vous êtes la famille que j'ai eue quand je suis venue à Rabat, sans vous, ma vie d'étudiante n'aurait pas pu être aussi agréable qu'elle a été. On a tous partagé ensemble, les périodes de préparation, de décalage, les réussites, les défaites, on a rigolé ensemble, comme on a pleuré ensemble, et à chaque moment de faiblesse, je vous ai trouvées à mes côtés. Que Dieu bénisse notre amitié, et j'espère que chacune de vous réalisera ses rêves, je vous souhaite le meilleur mes chères dans vos vies personnelles et professionnelles. Je vous aime.

À mes collègues et amies à la faculté de médecine, Mounia, Israe, Fatima, Sara, et Hind.

À mes amis du lycée amis des sciences, Chaimae, Sara, Monsef et Anasse.

Aux professeurs qui m'ont marqué dans mon cursus,

Madame Milouda Jaber, Madame Malika El hichou, et Monsieur Sbai, professeurs d'arabe, au primaire, au collège, et lycée, vous avez réussi à me transmettre votre amour et passion vis-à-vis de la langue arabe. Professeur Abdelouahed Kharkhor, c'est grâce à vous, que j'ai aimé tous ce qui est en rapport avec les sciences de vie, développé ma passion à découvrir la physiologie et les pathologies humaines, et c'est grâce à vous que j'ai établi mon choix de médecine, merci d'avoir cru en moi, et de m'encourager. Professeur Mahjouba Boutarbouch, vous êtes mon exemple à suivre, votre forte personnalité, votre modestie et sympathie, sont vraiment impressionnants.

J'espère pouvoir exprimer ma reconnaissance et mes remerciements à vous tous à travers ce modeste travail.

À tous mes collègues de la promotion 2013,

Ceux qui ont pris de leur temps pour fournir de l'aide à toute la promotion, ceux qui partageais avec nous les cours qu'ils préparaient, leurs fiches et notes, ceux qui répondaient aux questions des autres. Achraf Mesfioui, Mohamed Zouhri, Ayoub Dahioui, Hatim Sabri Alaoui, Zaineb Benslimane, Rime Ben Achour, Hajar, et Salma, merci à vous tous, et à tous ceux que j'ai omis de mentionner, merci pour votre esprit de partage, on en est très reconnaissant.

**À toute personne qui m'a encouragé, qui m'a guidé, qui a cru en moi,
qui a prié pour moi, qui a participé de près ou de loin à ma réussite,**

Merci pour votre soutien.



REMERCIEMENTS



À notre maître et président de thèse
Madame le professeur Amina Kili
Professeur de pédiatrie.

Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse, aussi à l'intérêt que vous avez porté à l'égard de notre sujet d'étude.

On ose espérer que ce modeste travail puisse témoigner de notre admiration pour vos compétences et de notre reconnaissance pour votre contribution.

À notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Mohamed EL KHORASSANI
Professeur de pédiatrie

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et veiller à son élaboration en ne ménageant aucun effort afin de nous prodiguer conseils, directives et tout le savoir-faire qui pouvait manquer à notre thèse. Ni vos préoccupations professionnelles, ni vos autres obligations ne vous ont empêché de répondre à toutes nos doléances.

Nous vous remercions, et que notre travail soit à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordé.

À notre Maître et juge de thèse
Madame le Professeur Maria El KABABRI
Professeur de pédiatrie.

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de prendre place au sein de ce jury de thèse. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Vous avez suscité notre grande admiration par votre compétence, Votre gentillesse et votre modestie. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

À notre Maître et juge de thèse
Madame le Professeur Laila Hessissen
Professeur de pédiatrie.

C'est un honneur pour nous de vous voir prendre place au sein du jury de cette thèse.

Nous tenons à vous remercier pour le temps précieux que vous nous avez accordé en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

À notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur Azlarab MASRAR
Professeur d'hématologie biologique

C'est pour nous un grand honneur de vous voir Siéger le jury de notre thèse.

Nous sommes impressionnés par vos grandes qualités humaines qui n'ont d'égales que votre haute compétence.

Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.

À docteur Seddik Belahsen
Médecin hématologue au CHP de Tétouan.

Nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour votre participation, votre disponibilité malgré toutes vos préoccupations, pour votre aide, votre soutien et vos encouragements. Pour le temps que vous avez accordé à notre travail, pour nous faciliter l'accès à tous les services et toutes les informations dont on a eu besoin, pour vos réponses à toutes nos questions, nous sommes très reconnaissants.

À Madame Narimane
Infirmière major du service de pédiatrie du CHP de
Tétouan.

Nous tenons à vous remercier pour votre aide, votre participation, et votre disponibilité lors de la réalisation de ce travail. Nous tenons également à vous remercier chaleureusement pour votre gentillesse, votre aide, et votre accompagnement des patients se rendant au service de pédiatrie en général, et de nos patients thalassémiques en particulier.

Nous tenons à remercier également tout le personnel participant à la prise en charge des thalassémiques au CHP de Tétouan, et qui nous ont servis à chaque fois on a eu besoin lors de la réalisation de ce travail, je remercie d'abord les pédiatres du CHP de Tétouan, le personnel du centre régional de transfusion, la responsable des archives, ainsi que tout le personnel du service de pédiatrie au CHP de Tétouan.



LISTE DES ABREVIATIONS



ADN	: Acide désoxyribonucléique
ALAT	: Alanine aminotransférase
ANC	: Compte absolu de neutrophiles
CCMH	: La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CE	: Electrophorèse capillaire
CGR	: Concentrés de globules rouges
CHF	: Concentration hépatique en fer
CHP	: Centre hospitalier provincial
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CMV	: cytomégalovirus
CSH	: cellules souches hématopoïétiques
CSPH	: cellules souches et progénitrices hématopoïétiques
DFO	: Déféroxamine
DS	: Déviation standard
ECG	: Electrocardiogramme
EMA	: European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
EPO	: Erythropoïétine
FDA	: La Food and Drug Administration
FEVG	: Fraction d'éjection du ventricule gauche
FS	: Ferritine sérique
GR	: Globules rouge

HB	: Hémoglobine
HBA1C	: L'hémoglobine glyquée
HLA	: human leukocyte antigen
HPLC	: La chromatographie liquide à haute performance
HVA	: Hépatite virale A
HVB	: Hépatite virale B
HVC	: Hépatite virale C
MGCH	: Maladie du greffon contre l'hôte
NFS	: Numération formule sanguine
PCR	: la réaction en chaîne par polymérase
QDV	: Qualité de vie
RAI	: Recherche des agglutinines irrégulières
RAMED	: Régime d'assistance médicale
RBC	: Nombre de globules rouges
RDW	: Indice de distribution des globules rouges
SHOP	: Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique
TCSH	: Transplantation de cellules souches hématopoïétiques
TDT	: Thalassémie dépendante de la transfusion
TCMH	: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TCRN	: Thalassemia Clinical Research Network
TCSHA	: Transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

TI : Thalassémie intermédiaire

TIF : Thalassaemia International Federation

TI-TD : Thalassémie intermédiaire dépendante de la transfusion

TI-NTD : Thalassémie intermédiaire non dépendante de la transfusion

TM : Thalassémie majeure

TNDT : Thalassémie non dépendante de la transfusion

VGM : Volume globulaire moyen

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

VRT : Vitesse de régurgitation tricuspide



**LISTE DES
ILLUSTRATIONS**



Liste des figures

Figure 1 Le spectre clinique des syndromes de thalassémie, basé sur leur besoin de transfusions sanguines régulières, se divise en thalassémie non dépendante des transfusions (TNDT) et en thalassémie dépendante des transfusions (TDT). La flèche montre un spectre d'hétérogénéité clinique allant de l'asymptomatique (ou avec une anémie légère) chez les porteurs de thalassémie (ou thalassémie mineure) aux maladies thalassémiques légères, modérées et sévères, TNDT et TDT. La terminologie précédente de thalassémie intermédiaire (TI) et de thalassémie majeure (TM) est indiquée à l'intérieur de la flèche et fait référence au concept similaire de sévérité clinique dans les syndromes de thalassémie. (Modifié à partir de Taher A, Vichinsky E, Musallam K, et al. Introduction [Chapitre 1]. In : Weatherall D, éditeur. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). Nicosia (Cyprus) : Thalassaemia International Federation ; 2013. p. 1 ; avec autorisation). [4].....	8
Figure 2 Beta thalassémie majeure– déformations osseuses [8].....	10
Figure 3 Tomodensitométrie thoracique montrant une masse pulmonaire d'érythroïèse extramédullaire (10×9×10cm) dans l'hémithorax droit d'une femme atteinte de thalassémie intermédiaire. [9].....	10
Figure 4 Sang périphérique, bêta-thalassémie (cliniquement intermédiaire) montrant une anisopoikilocytose, un globule rouge nucléé, et des pointillés basophiles. Contribution de David T. Lynch, MD et Todd R. Needs, DO [7].....	14
Figure 5 Examen microscopique du frottis sanguin après coloration avec du bleu de crésyl brillant à 1% à un grossissement de 1000 fois. (a). Globules rouges d'un patient atteint de la maladie HbH montrant un corps d'inclusion positif (grossissement ×1000). (b). Globules rouges d'un porteur d' α 0-thalassémie montrant une cellule occasionnelle positive au corps d'inclusion après une recherche de 10 à 20 champs (grossissement ×1000). [13].....	14
Figure 6 Frottis de sang périphérique [coloration de Wright, 400] des maladies de la thalassémie. (A) Maladie Hb H. (B) Maladie Hb H/Hb CS. (C) b-Thalassémie intermédiaire. (D) B-thalassémie homozygote (après splénectomie). (E) Hb E/b0-thalassémie. (F) Maladie de Bart AE (maladie Hb H avec trait Hb E). Pointillés basophiles et les globules rouges nucléés sont représentés par des flèches noires et des flèches rouges, respectivement. [4].....	15
Figure 7 Image de sang périphérique d'un patient atteint de bêta-thalassémie majeure montrant des globules rouges hypochromes et microcytaires ainsi que des cellules cibles. Contribution de Hamza Bajwa, MD . [10].....	16
Figure 8 Frottis de sang périphérique [coloration de Wright, 400] des maladies de la thalassémie. (A) Maladie Hb H. (B) Maladie Hb H/Hb CS. (C) b-Thalassémie intermédiaire. (D) B-thalassémie homozygote (après splénectomie). (E) Hb E/b0-thalassémie. (F) Maladie de Bart AE (maladie Hb H avec trait Hb E). Pointillés basophiles et les globules rouges nucléés sont représentés par des flèches noires et des flèches rouges, respectivement. [4].....	16

Figure 9 Schéma de l'analyse de l'hémoglobine dans le sang d'un adulte par le système de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (A-C, G-I, M-O) comparé au système d'électrophorèse à zone capillaire (CE) (D-F, J-L, P-R). [14]	20
Figure 10 Schéma de l'analyse de l'hémoglobine dans le sang de cordon ombilical par le système de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (A, B, E-F) comparé au système d'électrophorèse à zone capillaire (CE) (C, D, G-H). [14]	21
Figure 11 Évolution de la cause de décès chez les patients atteints de β -thalassémie majeure au Royaume-Uni. [19]	25
Figure 12 Administration ex vivo de la thérapie génique.	40
Figure 13 Approche moléculaire du CTX001 et études précliniques.	43
Figure 14 Cibles des nouvelles options thérapeutiques dans la bêta-thalassémie. La voie de signalisation JAK2/STAT5 est la cible des inhibiteurs de JAK2, par exemple le ruxolitinib. Dans la β -thalassémie, la synthèse d'érythropoïétine (EPO) est augmentée, ce qui entraîne l'activation de la voie de signalisation JAK2/STAT5, altérant ainsi la prolifération et la différenciation des progéniteurs érythroïdes. [16]	45
Figure 15 Manifestations physiopathologiques et cliniques de la β -thalassémie. Les chiffres et les lettres encadrés relient les complications aux facteurs de risque causaux. [6]	48
Figure 16 Répartition des patients selon l'âge	109
Figure 17 Répartition des patients selon leur sexe.....	110
Figure 18 Répartition des patients selon leur origine géographique.....	111
Figure 19 Répartition des malades selon le lieu de résidence : urbain ou rural.	112
Figure 20 représentation de la localisation des lieux de résidence des patients par rapport à celle de l'hôpital provincial de Tétouan.	113
Figure 21 Répartition des patients selon la distance entre l'hôpital et leur lieu de résidence.....	114
Figure 22 Répartition des patients selon le temps parcouru pour arriver à l'hôpital.	115
Figure 23 Répartition des patients selon la voie d'admission dans l'hôpital.	116
Figure 24 Répartition des patients selon l'antécédent de consanguinité.....	117
Figure 25 Répartition des patients selon s'ils sont scolarisés ou non scolarisés.	118
Figure 26 Pourcentages des signes cliniques révélateurs de la thalassémie chez les patients.....	119
Figure 27 Représentation de l'hypertrophie abdominale chez un patient de notre série avant le début du traitement.	120
Figure 28 Répartition des patients selon leur âge au moment du diagnostic.	121
Figure 29 Répartition des patients selon le délai entre le début des symptômes et l'établissement du diagnostic.	122
Figure 30 Répartition des patients selon leur groupe sanguin.	123
Figure 31 Répartition des patients selon leur présentation clinique.	126
Figure 32 Photo d'une patiente suivie au CHP de Tétouan.	126
Figure 33 Photo d'une autre patiente suivie au CHP de Tétouan.	127
Figure 34 Répartition des malades selon leur taux d'hémoglobine.	128
Figure 35 Appareil de réduction leucocytaire de type TSCD-II -Terumo BCT au centre régional de transfusion de Tétouan.	130

Figure 36 Photo d'un patient suivi au CHP de Tétouan, entrain d'être transfusé.	131
Figure 37 Répartition des patients selon le type de chélateur de fer prescrit.	132
Figure 38 Répartition des patients selon le délai entre l'initiation des transfusions et celle du traitement chélateur	133
Figure 39 Répartition des patients selon la régularité des transfusions.	135
Figure 40 Répartition des patients selon les antécédents d'interruption de traitement.	136
Figure 41 Répartition des malades selon le délai entre l'initiation des transfusions et le début de surveillance de la ferritinémie.	137
Figure 42 Répartition des malades selon la régularité de surveillance de la ferritinémie	138
Figure 43 Répartition des malades selon leur taux de ferritinémie de contrôle.	140
Figure 44 Répartition des malades selon la présence ou l'absence d'impact sur leur qualité de vie. .	142
Figure 45 Répartition des malades selon la présence ou l'absence d'un impact négatif sur leur santé psychologique.	143
Figure 46 Répartition des malades selon leur niveau d'éducation thérapeutique.	144
Figure 47 Augmentation du taux de survie des patients atteints de thalassémie majeure traités dans des centres spécialisés dans les hémoglobinopathies en Italie ($p < 0,0001$ par rapport aux patients traités dans des centres non spécialisés). Reproduit avec la permission de Forni et al. [22].....	161

Liste des tableaux

Tableau 1 : Analyse de l'hémoglobine du sang adulte [14].....	18
Tableau 2 : Indications pour commencer des transfusions chroniques [20].....	27
Tableau 3 : Caractéristiques et données probantes sur les chélateurs du fer pour la gestion de la surcharge en fer dans la thalassémie. [5].....	32
Tableau 4 : Distribution des complications liées à la surcharge en fer chez les patients atteints de TDT et TNDT [32]	49
Tableau 5 : Surveillance de la surcharge en fer : [5] [21]	50
Tableau 6 : Surveillance des transfusions et des complications relatives.[21].....	56
Tableau 7 : Surveillance des effets indésirables des chélateurs. [21].....	61
Tableau 8 : Répartition des patients selon le nombre de transfusions reçues au cours de la dernière année	131



Sommaire



INTRODUCTION	1
---------------------------	----------

PREMIERE PARTIE :	5
--------------------------------	----------

PARTIE BIBLIORGRAPHIQUE	5
--------------------------------------	----------

I. DIAGNOSTIC DE LA THALASSEMIE:.....	6
1. DIAGNOSTIC CLINIQUE :.....	6
A. CLASSIFICATION CLINIQUE DE LA THALASSEMIE :.....	6
B. PRESENTATION CLINIQUE DE LA TDT :.....	9
C. PRESENTATION CLINIQUE DE LA TNDT :	10
2. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :.....	12
A. LA NUMERATION SANGUINE COMPLETE (NFS) :	12
B. DES ETUDES SUR LE FER	12
C. LES TAUX DE PORPHYRINE ERYTHROCYTAIRE.....	12
D. LE FROTTIS SANGUIN :	13
E. ANALYSE DE L'HEMOGLOBINE :.....	16
F. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE	22
G. LE TEST GENETIQUE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE.....	23
II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :.....	24
1. TRAITEMENT CONVENTIONNEL :	24
A. LA THERAPIE TRANSFUSIONNELLE :.....	24
B. CHELATION DE FER :.....	30
C. SPLENECTOMIE :	33
D. HYDROXYUREE :	35
E. LA TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES :	36
2. LES NOUVELLES THERAPIES :	39
A. CORRECTION DU DESEQUILIBRE DES CHAINES DE GLOBINE A/B :	39
B. CORRECTION DE L'ERYTHROPOÏESE INEFFICACE :.....	44
C. AMELIORATION DE LA SURCHARGE EN FER :.....	46
3. LES MESURES HYGIENO-DIETETIQUES :	47
III. SUIVI DES PATIENTS THALASSEMIQUES :	47
1. SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS LIEES A LA MALADIE ET A LA SURCHARGE EN FER :.....	49
A. SURVEILLANCE DE LA CROISSANCE ET DE LA SANTE OSSEUSE :	50
B. SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES :.....	51
C. SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS HEPATIQUES :	51
D. SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES :.....	52
E. SURVEILLANCE DE LA DOULEUR :	53
F. AUTRES :	54
2. SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS LIEES AU TRAITEMENTS :.....	55

A.	SURVEILLANCE DES PATIENTS SOUS TRANSFUSION CHRONIQUE :	55
B.	SURVEILLANCE DES PATIENTS SPLENECTOMISES :	56
C.	SURVEILLANCE DES PATIENTS SOUS CHELATEURS DE FER :	57
3.	QUALITE DE VIE :	62
4.	CONSEIL GENETIQUE :	62

DEUXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE 63

MATERIELS ET METHODES..... 64

I-	MATERIELS.....	65
1.	OBJECTIFS DE L'ETUDE :	65
2.	NATURE DE L'ETUDE :	65
3.	POPULATION ETUDIEE :	65
II-	METHODES	65
1.	COLLECTE DES DONNEES:	65
2.	ANALYSE DES DONNEES:	65

RESULTATS 67

I-	OBSERVATIONS CLINIQUES :	68
----	--------------------------	----

ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS 108

I-	PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	109
1.	ÂGE DES PATIENTS:.....	109
2.	SEXE DES PATIENTS:.....	110
3.	ORIGINE GEOGRAPHIQUE:.....	111
4.	LIEU DE RESIDENCE:	112
5.	CARTE GEOGRAPHIQUE DE LA REGION:.....	113
6.	DISTANCE ENTRE L'HOPITAL ET LE LIEU DE RESIDENCE	113
7.	TEMPS PARCOURU POUR ARRIVER A L'HOPITAL:.....	114
8.	NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE ET COUVERTURE SOCIALE:	115
9.	VOIE D'ADMISSION DANS L'HOPITAL:.....	115
II-	ANTECEDENTS DES PATIENTS	116
1.	CONSANGUINITE DES PARENTS:	116
2.	ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX DES PATIENTS:	117
3.	SCOLARITE DES PATIENTS :	118
III-	DIAGNOSTIC	119

1.	CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC:	119
A.	SIGNES CLINIQUES REVELATEURS:.....	119
B.	L'AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC:	120
C.	DELAI DU DIAGNOSTIC:	121
2.	BILAN DIAGNOSTIC:	122
A.	HEMOGRAMME :	122
B.	GROUPAGE ABO-RH :	122
C.	FROTTIS SANGUIN :.....	123
D.	ELECTROPHORESE DE L'HEMOGLOBINE :	123
E.	DIAGNOSTIC MOLECULAIRE PAR ANALYSE DE L'ADN :	124
F.	DEPISTAGE AUTOUR DE CAS :	124
IV.	EXAMEN A L'ADMISSION	125
1.	MOTIF DE CONSULTATION:.....	125
2.	PRESENTATION CLINIQUE:.....	125
3.	HEMOGRAMME:.....	127
A.	LE TAUX D'HEMOGLOBINE :	127
B.	LE VGM ET TCMH :	128
C.	L'HEMATOCRITE ET LE NOMBRE DE GR :	129
4.	RAI:	129
V.	TRAITEMENT.....	129
1.	TRANSFUSIONS:.....	129
2.	CHELATION DE FER:	132
3.	SPLENECTOMIE:	133
4.	HYDROXYUREE:	134
5.	TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏËTIQUES:	134
6.	REGULARITE DE LA PRISE DU TRAITEMENT	134
A.	LE TRAITEMENT TRANSFUSIONNEL :	134
B.	LA CHELATION DE FER :	135
VI.	SUIVI DES PATIENTS.....	136
1.	SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ET DE SON EFFICACITE	136
A.	TRANSFUSIONS:.....	136
B.	CHELATION:	136
2.	DEPISTAGE ET SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS	138
A.	COMPLICATIONS LIEES AU TRAITEMENT :	138
B.	COMPLICATIONS LIEES A LA MALADIE :	139
3.	PERSONNEL IMPLIQUE:.....	141
4.	QUALITE DE VIE ET SANTE PSYCHOLOGIQUE:	142
A.	QUALITE DE VIE PERSONNELLE ET FAMILIALE :	142
B.	LA SANTE PSYCHOLOGIQUE DES MALADES :	143
5.	NIVEAU D'EDUCATION THERAPEUTIQUE	144
6.	CONSEIL GENETIQUE	144

VII. EVOLUTION	144
DISCUSSION	146
I- DIFFICULTES ET LIMITES RENCONTREES LORS DE LA REALISATION DE CE TRAVAIL :.....	147
II- SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE :	148
1. ÂGE DES PATIENTS.....	148
2. LIEU DE RESIDENCE ET DISTANCE ENTRE CE DERNIER ET L'HOPITAL :	148
3. NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE ET COUVERTURE SOCIALE :	149
4. VOIE D'ADMISSION DANS L'HOPITAL :.....	149
III- LES ANTECEDENTS DES PATIENTS:	149
IV- DIAGNOSTIC :	150
1. L'AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC :	150
2. LE DELAI ENTRE LE DEBUT DES SYMPTOMES ET LE DIAGNOSTIC :	150
3. LE BILAN DIAGNOSTIC :.....	151
V- L'EXAMEN À L'ADMISSION.....	152
VI- TRAITEMENT :	153
1. TRANSFUSION :	153
2. CHELATION DE FER :	154
3. SPLENECTOMIE :	154
4. LA TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏËTIQUES :.....	155
VII- SUIVI	156
1. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ET DE SON EFFICACITE :	156
2. SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS :	156
3. PERSONNEL IMPLIQUE :	157
RECOMMANDATIONS :.....	159
CONCLUSION.....	163
ANNEXES.....	166
RESUMES.....	175
BIBLIOGRAPHIE	179



INTRODUCTION



La thalassémie est l'une des maladies monogéniques les plus répandues dans le monde. On estime que près de 70 000 enfants atteints de diverses formes de thalassémie naissent chaque année. La thalassémie est particulièrement fréquente dans la ceinture traditionnelle de la thalassémie, qui s'étend de la région méditerranéenne, l'Afrique sub-saharienne, le Moyen-Orient jusqu'à l'Asie du Sud et du Sud-Est.

La prévalence élevée de la thalassémie dans ces régions a été attribuée à l'avantage sélectif des porteurs de mutations de la thalassémie contre le paludisme à *Plasmodium falciparum*, car la prévalence des deux affections se chevauchent considérablement. [1]

La plupart des patients atteints de thalassémie sont nés dans des pays pauvres en ressources, mais les modèles de migration modernes ont modifié l'épidémiologie de cette maladie, et on trouve désormais des patients atteints de thalassémie dans des régions telles que l'Europe et l'Amérique du Nord. [2]

Le plus souvent, les anomalies moléculaires à l'origine de la thalassémie se situent dans les gènes de la globine humaine, qui codent pour les chaînes polypeptidiques α - et β -globine de l'hémoglobine. Deux chaînes de globine α et β , chacune conjuguée à un fragment d'hème qui est un dérivé de porphyrine contenant du fer, forment l'hémoglobine adulte (hémoglobine A [HbA]); la molécule spécialisée dans le transport de l'oxygène dans les globules rouges humains.

Les anomalies moléculaires de la thalassémie entraînent une production réduite ou absente de l'une des chaînes de globine avec un excès relatif de l'autre. La production réduite ou absente de chaînes de β -globine entraîne la β -thalassémie, tandis que la synthèse défectueuse de l' α -globine entraîne l' α -thalassémie. [1]

Plusieurs formes cliniques de thalassémie existent et ont été décrites. La maladie se caractérise par un déséquilibre du rapport entre les chaînes α/β -globine, une érythropoïèse inefficace, une anémie hémolytique chronique, une expansion hématopoïétique compensatoire, une hypercoagulabilité, et une absorption intestinale accrue du fer. [2]

Le spectre de la thalassémie est cliniquement divisé en deux catégories principales en fonction des besoins des patients en matière de transfusion sanguine. Les patients atteints de thalassémie dépendante des transfusions (TDT) se présentent généralement dans la petite enfance avec une anémie sévère qui nécessite un traitement transfusionnel régulier à vie pour survivre. Les patients atteints de thalassémie non dépendante des transfusions (TNDT) se présentent plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte avec une anémie légère ou modérée qui ne nécessite que des transfusions occasionnelles ou intermittentes dans certains contextes cliniques. [3]

Au fil des années, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents, ainsi que de la physiopathologie de la thalassémie a entraîné un changement de paradigme dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique. [2]

Ces progrès ont contribué à l'optimisation des programmes de transfusion et à la mise en œuvre opportune du traitement par chélation du fer. L'amélioration du pronostic qui en découle a permis aux patients atteints de thalassémie de vivre plus longtemps. Par la suite, les patients ont continué à souffrir de certaines complications qui ne sont pas totalement éliminées par la plupart des thérapies actuellement disponibles. Par conséquent, la prise en charge du patient atteint de thalassémie reste unique et nuancée, tant dans le cadre de la routine que dans celui de l'urgence clinique. Les patients peuvent présenter des symptômes d'insuffisance cardiaque, de cirrhose du foie, d'endocrinopathies, d'infections et d'autres complications classiquement associées à la thalassémie. En outre, les patients atteints de thalassémie peuvent désormais vivre plus longtemps et en meilleure santé et donc s'adonner à des activités que les personnes non atteintes de thalassémie pratiquent. Il en résulte que les patients atteints de thalassémie présentent plus fréquemment des problèmes médicaux émergents tels que des blessures traumatiques, des maladies coronariennes, des cancers et d'autres maladies qui étaient auparavant moins fréquentes dans cette population de patients. [3]

Malgré les avancées majeures et les améliorations importantes de la sécurité des produits sanguins et de la gestion de la surcharge en fer par la thérapie de chélation du fer, plusieurs défis demeurent. [2]

Dans la lumière de ces avancées dans la gestion de la thalassémie, notre travail est une étude prospective portant sur 10 patients atteints de β thalassémie, puisque les α thalassémies sont très rares dans le bassin méditerranéen et au Maroc. (Aucun cas d'alpha thalassémie n'a été trouvé dans notre étude), suivis au sein du CHP de Tétouan, au cours de la période de 6 mois, étalée entre Novembre 2020 et Mai 2021. Notre objectif à travers cette étude est d'évaluer la qualité de prise en charge des patients suivis dans cette formation, et de mettre en valeur les problèmes qu'ils rencontrent, afin d'évoquer des propositions et recommandations pouvant améliorer cette prise en charge.



Première partie :
Partie bibliographique



I. Diagnostic de la thalassémie:

1. Diagnostic clinique :

a. Classification clinique de la thalassémie :

La thalassémie présente un large spectre de sévérité clinique, qui était auparavant utilisé pour une classification clinique de la thalassémie en TM, TI et thalassémie mineure.

Le terme TM décrit les patients atteints d'une anémie sévère qui se manifeste tôt dans la vie et qui nécessitent des transfusions sanguines et une chélation de fer à vie, alors que la thalassémie mineure, à l'autre extrémité du spectre clinique, sont des personnes présentant une anémie légère et asymptomatique, et une condition hétérozygote (trait) de thalassémie. Ce dernier groupe ne nécessite pas de transfusion, mais un conseil génétique. Les TI sont un groupe très diversifié de patients ayant une présentation clinique de sévérité variable, allant d'une anémie légère, modérée, à une anémie modérément grave, ne nécessitant pas de transfusion sanguine, ou nécessitant des transfusions sanguines occasionnelles et fréquentes. De plus, ces entités cliniques sont dynamiques ; les patients atteints de TI en particulier, peuvent avoir besoin de transfusions plus fréquentes, voire régulières, s'ils développent plusieurs complications dues à la thalassémie.

En outre, les premiers articles et directives publiés traitaient principalement la prise en charge clinique et des complications de la TM (principalement la β -thalassémie homozygote ou β -TM). Cette classification a laissé de côté plusieurs syndromes cliniques de la thalassémie, notamment l' α -thalassémie et les hémoglobinopathies, comme l'Hb E/ β -thalassémie.

Récemment, le concept de diagnostic clinique des syndromes Thalassémiques a changé radicalement en raison de plusieurs recherches cliniques et de résultats d'observation axés sur la prise en charge clinique, et les complications des TI, qui ont montré que, même s'ils étaient appelés un groupe plus léger selon le degré d'anémie et le besoin de transfusion, les patients atteints de TI pouvaient développer des complications graves plus tard dans leur vie. En 2012, la nouvelle terminologie pour une classification clinique de la thalassémie (TDT et TNDD) a

été proposée puis adoptée par la Fédération internationale de la thalassémie dans leurs récentes directives et publications.

La nouvelle classification est donc basée sur le degré de nécessité de la thérapie transfusionnelle, étant donné qu'elle s'agit de la base de gestion des troubles cliniques, ainsi que la fréquence et l'importance des transfusions reflètent indirectement la gravité sous-jacente de la maladie. De plus, la thérapie transfusionnelle est non seulement capable de contrôler la plupart des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, mais elle contribue aussi beaucoup à la morbidité secondaire. Ainsi, les patients d'aujourd'hui sont communément classés comme ayant une thalassémie dépendante des transfusions (TDT), c'est-à-dire les patients qui ne sont pas en mesure de produire suffisamment d'hémoglobine pour survivre sans transfusions sanguines - ou ayant une thalassémie non dépendante des transfusions (TNNT). Toutefois, plusieurs points de vigilance doivent être soulignés lors de l'utilisation de ces catégorisations. Par exemple, les patients atteints de TNNT peuvent encore nécessiter un traitement transfusionnel occasionnel en raison de circonstances spécifiques (par exemple, grossesse, chirurgie, ou infection aiguë), ou fréquente, mais pas pendant toute leur vie (par exemple, pour soutenir une poussée de croissance pendant l'enfance ou gérer une complication clinique). Ce traitement serait pour la prévention ou la gestion de certaines manifestations de la maladie, alors que les patients atteints de TDT ont besoin d'un traitement transfusionnel à vie pour survivre.

Les patients atteints de β -thalassémie intermédiaire, maladie de l'hémoglobine H et formes légères à modérées de l'hémoglobine E/ β thalassémie relèvent souvent de la classification TNNT ; tandis que les patients atteints de β -thalassémie majeure, de formes graves de l'hémoglobine E/ β thalassémie et les patients ayant survécu à l'anasarque fœtale de Bart sont classés comme ayant une TDT. En outre, il convient de noter que certains patients classés comme ayant un TDT pourraient avoir été mal classés. Par exemple, si des transfusions ont été initiées pour traiter un patient au cours d'un épisode infectieux compliqué de crise hémolytique aiguë rendant le tableau clinique grave avec une splénomégalie et un faible taux d'Hb avec une anémie symptomatique, et que les besoins en transfusion du patient n'ont pas été réexaminés, et que les transfusions n'ont donc jamais été interrompues. Il est recommandé dans ce cas de

suivre ce type de patients pendant au moins 3 à 6 mois pour évaluer le degré de sévérité de leur tableau clinique, avant de poser le diagnostic de TDT ou de TNDT.

Il convient également de souligner que la TDT et la TNDT sont des catégories fluides basées sur des variables cliniques et qu'un patient peut passer d'un groupe à l'autre en raison de variations et d'avancées dans la gestion clinique, ou en raison de changements dans d'autres facteurs de modification de la maladie. Ces désignations doivent donc principalement représenter l'état clinique actuel du patient, étant donné que les catégories sont interchangeables. [4] [5] [6]

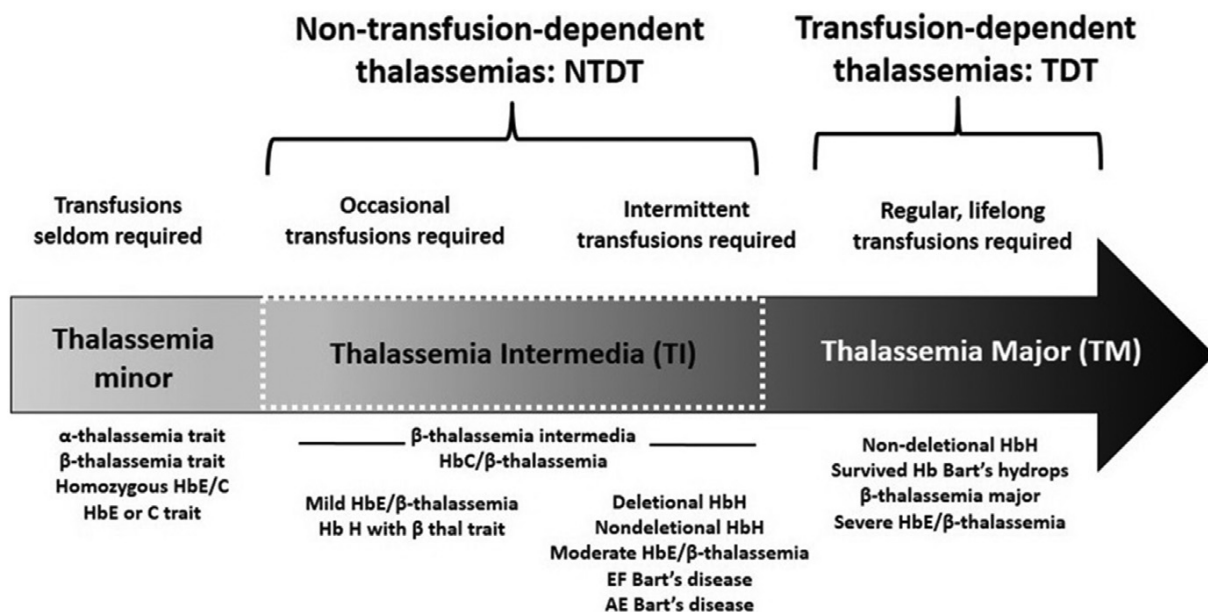


Figure 1 Le spectre clinique des syndromes de thalassémie, basé sur leur besoin de transfusions sanguines régulières, se divise en thalassémie non dépendante des transfusions (TNDT) et en thalassémie dépendante des transfusions (TDT). La flèche montre un spectre d'hétérogénéité clinique allant de l'asymptomatique (ou avec une anémie légère) chez les porteurs de thalassémie (ou thalassémie mineure) aux maladies thalassémiques légères, modérées et sévères, TNDT et TDT. La terminologie précédente de thalassémie intermédiaire (TI) et de thalassémie majeure (TM) est indiquée à l'intérieur de la flèche et fait référence au concept similaire de sévérité clinique dans les syndromes de thalassémie. (Modifié à partir de Taher A, Vichinsky E, Musallam K, et al. Introduction [Chapitre 1]. In : Weatherall D, éditeur. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). Nicosia (Cyprus) : Thalassaemia International Federation ; 2013. p. 1 ; avec autorisation). [4]

b. Présentation clinique de la TDT :

Le début des premiers signes cliniques de l' α - et de la β -thalassémie sévères est différent en raison d'un changement physiologique de l'Hb au cours du développement du fœtus et du nourrisson.

Dans l'Hb Bart, la forme la plus sévère d' α -thalassémie avec des délétions des 4 gènes de l' α -globine, une anémie sévère se produit in utero, entraînant une anasarque fœtale. Sans transfusion sanguine intra-utérine et transfusions régulières après la naissance, ces patients ne pourraient pas survivre. Dans le cas de la maladie non délétionnelle grave de Hb H, le nouveau-né affecté souffre d'une anémie sévère dès la naissance et présente généralement un ictère néonatale, nécessitant des transfusions régulières. De même, il existe également plusieurs cas rapportés d'anasarque fœtale résultant de la maladie non délétionnelle de l'Hb H, appelée anasarque fœtale de l'Hb H. [4]

Les patients atteints de bêta-thalassémie majeure (MT), si le diagnostic n'a pas été déterminé avant la naissance, se présentent entre 6 et 24 mois, lorsque la production d'hémoglobine passe du stade fœtal (HbF) au stade adulte (HbA). Une anémie sévère s'ensuit et se manifeste par des problèmes d'alimentation, un retard de croissance, une pâleur, un ictère, de la diarrhée, de l'irritabilité, des poussées de fièvre récurrentes et une hypertrophie abdominale due à l'hépatosplénomégalie. Certains patients présentent un faciès thalassémique. Les nourrissons non traités ou insuffisamment traités, en particulier dans les régions pauvres en ressources, souffriront d'un retard de croissance, d'ictère, d'une pigmentation brune de la peau, d'une mauvaise musculature, d'un genu valgum, d'une hépatosplénomégalie, d'ulcères de jambe, du développement de masses provenant de sites hématopoïétiques extramédullaires et de déformations squelettiques dues à l'expansion de la moelle osseuse. Les déformations des os longs (jambes), et les modifications crânio-faciales (bosses frontales, proéminence malaire, aplatissement de la racine du nez, et hypertrophie des maxillaires, qui tend à exposer les dents supérieures), et l'ostéoporose sont des observations squelettiques courantes. [7] [4] Les personnes qui n'ont pas subi de transfusions régulières meurent généralement d'une insuffisance cardiaque à haut débit. Alors que chez les enfants atteints de TDT correctement traités, on

s'attend à ce que les résultats anormaux de l'examen physique soient minimales ou inexistantes. [4] Si un programme de transfusion qui maintient une concentration minimale d'Hb de 9,0 à 10,5 g/dl, l'érythropoïèse inefficace est inhibée et la croissance et le développement tendent à être normaux jusqu'à 10 ou 12 ans. Cependant, les patients qui ont subi des transfusions peuvent développer des complications liées à la surcharge en fer, en fonction de l'observance du traitement par chélation. [9]



Figure 2 Beta thalassémie majeure– déformations osseuses [8]

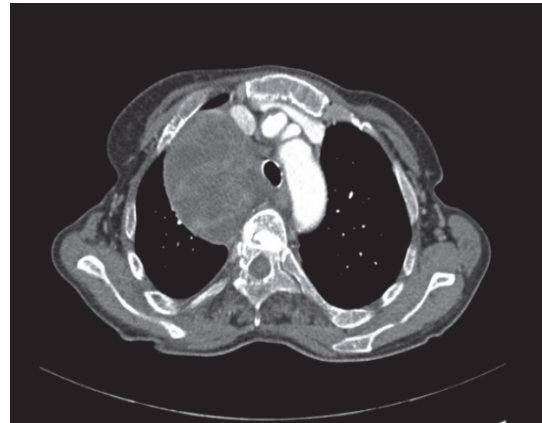


Figure 3 Tomodensitométrie thoracique montrant une masse pulmonaire d'érythropoïèse extramédullaire (10×9×10cm) dans l'hémithorax droit d'une femme atteinte de thalassémie intermédiaire. [9]

c. Présentation clinique de la TNDT :

Chez les patients atteints de TNDT, la première présentation clinique est souvent une anémie symptomatique accompagnée d'un épisode infectieux concomitant survenu tôt dans la vie, généralement lorsqu'ils ont plus de 2 ans. Par conséquent, une transfusion sanguine peut être nécessaire chez les patients qui présentent une anémie modérée à sévère. A l'autre extrémité du spectre de la TNDT, de nombreux patients se portent bien et sont diagnostiqués comme ayant une TNDT plus tard dans leur vie à l'occasion de dépistage lors d'un don de sang, d'un examen de santé de routine, d'une consultation de planification familiale, ou lors d'une consultation médicale pour un motif sans rapport avec la maladie.

En outre, dans plusieurs cas, le diagnostic de TNDT est posé lors de l'apparition d'une complication liée à la thalassémie, comme des lithiases biliaires symptomatiques ou un ulcère de jambe chronique.

Cependant, certains patients atteints de TNDT peuvent nécessiter un traitement transfusionnel fréquent, voire régulier, en raison d'un retard de croissance et de développement pendant l'enfance. Les patients adultes atteints de TNDT peuvent nécessiter des transfusions plus régulières en raison de complications tardives, en particulier anémie progressive secondaire à une splénomégalie accrue.

L'examen physique des patients atteints de TNDT peut être très différent en raison de plusieurs facteurs, notamment l'âge, le taux d'Hb de base, le degré d'hémolyse et d'hématopoïèse extramédullaire, et la fréquence des transfusions antérieures. Les patients atteints d'une forme plus sévère de TNDT sans traitement adéquat pendant l'enfance peuvent présenter une petite taille, une pâleur modérée à marquée avec un ictère modéré et une hépatosplénomégalie modérée à sévère. Ces anomalies pourraient être améliorées si elles étaient traitées par des transfusions sanguines régulières. Chez les personnes atteintes d'une forme modérée de TNDT, l'examen physique peut révéler une légère anémie et des résultats par ailleurs sans particularité, ou une légère splénomégalie.

Chez les personnes présentant un degré d'anémie modeste, un souffle d'éjection systolique de faible intensité (souffle hémique) au bord supérieur gauche du sternum peut être évident. Il est également important de rechercher des signes de complications liées à la thalassémie, par exemple, un retard du développement des poils pubiens, des seins et des testicules (retard pubertaire), des modifications squelettiques anormales (faciès thalassémique) et un bruit de cœur anormal (Eclat de B2 pour l'hypertension pulmonaire). [4]

Bien que le taux de charge en fer soit plus lent dans le cas de la TI que dans celui de la TM, les patients atteints de TI peuvent éventuellement développer des complications similaires à celles des patients atteints de TM, y compris un dysfonctionnement hépatique, endocrinien et cardiaque. Même les patients atteints de TI non transfusés peuvent développer un carcinome

hépatique, qui est principalement attribué à un état de surcharge en fer dans le foie. La surcharge en fer chez les patients non transfusés se produit principalement en raison de l'augmentation de l'absorption intestinale du fer due à une érythropoïèse fortement élargie mais inefficace. [9]

2. Diagnostic paraclinique :

Plusieurs tests de laboratoire ont été mis au point pour dépister et diagnostiquer la thalassémie:

a. La numération sanguine complète (NFS) :

La NFS est souvent la première investigation dans un cas suspect de thalassémie. Une NFS montrant un faible taux d'hémoglobine et un faible VGM est la première indication de thalassémie, après avoir exclu une carence en fer comme cause de l'anémie. Le calcul de l'indice de Mentzer (volume globulaire moyen divisé par le nombre de globules rouges) est utile. Un indice de Mentzer inférieur à 13 suggère que le patient est atteint de thalassémie, et un indice supérieur à 13 suggère que le patient présente une anémie due à une carence en fer. [7] Pour le dépistage de la thalassémie, un VGM inférieur à 80 fL et/ou une TCMH inférieure à 27 pg sont généralement utilisés comme seuils pour un résultat de dépistage positif. Ces seuils sont dérivés des écarts types de -2 de la distribution normale du VGM et de la TCMH. [1] Il convient de noter également qu'il y a une grande variabilité des données hématologiques, en particulier pour les valeurs VGM et RDW des groupes TI-DT et TI-NDT, ce qui reflète l'hétérogénéité des mutations génétiques, la gravité clinique et l'efficacité de la thérapie transfusionnelle. [11]

b. Des études sur le fer

(fer sérique, ferritine, capacité de liaison au fer non saturé, capacité de liaison au fer total, et pourcentage de saturation de la transferrine) sont également effectuées pour exclure une anémie ferriprive comme cause sous-jacente. [10]

c. Les taux de porphyrine érythrocytaire

peuvent être vérifiés pour distinguer un diagnostic de bêta-thalassémie mineure peu clair d'une carence en fer ou d'une intoxication au plomb. Les personnes atteintes de bêta-thalassémie auront

des taux de porphyrine normaux, mais celles atteintes de ces dernières pathologies auront des taux de porphyrine élevés. [10]

d. Le frottis sanguin :

Un outil important de diagnostic de la thalassémie est l'interprétation du frottis de sang périphérique. La morphologie typique des GR dans la thalassémie démontre une microcytose, hypochromie, anisocytose apparente (variation de la taille des cellules) et poïkilocytose (variation de la forme), [4] et globules rouges nucléés (c'est-à-dire érythroblastes). Le nombre d'érythroblastes est lié au degré d'anémie, et augmente de façon marquée après une splénectomie. [12]

Dans l' α -thalassémie, l'Hb H (Fig.6 A) et la maladie Hb H/Hb CS (Fig.6 B), le degré d'anisopoikilocytose varie en fonction du degré d'hémolyse, une hémolyse plus élevée entraînant une anisopoikilocytose plus importante.

Marquages basophiles des GR, petits granules basophiles dans les GR représentant les ribosomes, sont nettement présents dans le frottis de sang périphérique des personnes atteintes de la maladie Hb H/Hb CS ou de l'Hb CS homozygote. Cependant, il peut être apparemment détecté chez les personnes souffrant d'anémie aiguë, quelle qu'en soit la cause, même chez des individus normaux. [4]

En cas de suspicion de maladie HbH, le test des corps d'inclusion est réalisé. Les pointillés typiques, régulièrement distribués, donnent à la cellule l'aspect d'une balle de golf sur un fond coloré en bleu et est caractéristique (Fig. 5). Les porteurs d'une α^0 -thalassémie peuvent également présenter un corps d'inclusion HbH occasionnel, contrairement au porteur d' α^+ -thalassémie hétéro ou homozygote. [13]

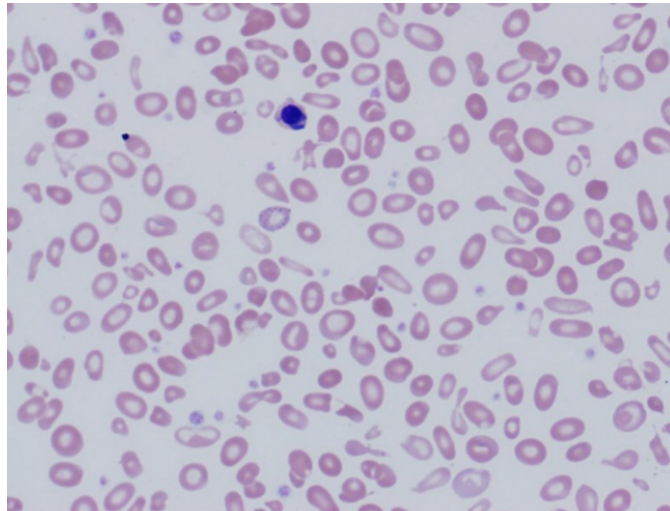


Figure 4 Sang périphérique, bêta-thalassémie (cliniquement intermédiaire) montrant une anisopoikilocytose, un globule rouge nucléé, et des pointillés basophiles. Contribution de David T. Lynch, MD et Todd R. Needs, DO [7]

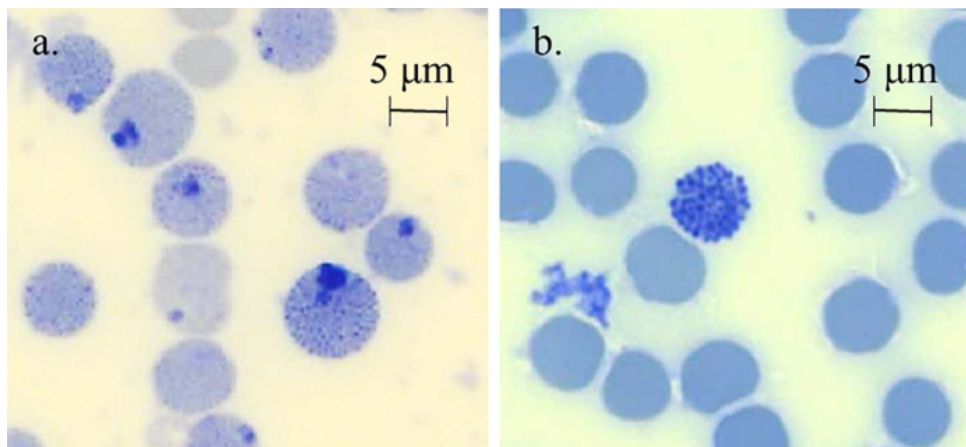


Figure 5 Examen microscopique du frottis sanguin après coloration avec du bleu de crésyl brillant à 1% à un grossissement de 1000 fois. (a). Globules rouges d'un patient atteint de la maladie HbH montrant un corps d'inclusion positif (grossissement $\times 1000$). (b). Globules rouges d'un porteur d' α^0 -thalassémie montrant une cellule occasionnelle positive au corps d'inclusion après une recherche de 10 à 20 champs (grossissement $\times 1000$). [13]

En cas de β -Thalassémies (Fig.6 C, D) et de l'Hb E/ β -thalassémie (Fig.6 E), l'anisopoïkilocytose est plus importante que chez les personnes qui sont dans un état stable d' α -thalassémie (maladie Hb H), ce qui reflète une hémolyse active plus importante et une hématopoïèse inefficace dans les syndromes β -thalassémiques. [4] Le frottis de sang périphérique montrera une anémie hypochrome microcytaire avec des cellules cibles, des cellules en forme de goutte d'eau et souvent de grossières marbrures basophiles (Fig.5). Dans les formes graves de bêta-thalassémie, on observe une anisopoïkilocytose avec une morphologie bizarre des globules rouges et de nombreux globules rouges nucléés. [7]

Chez les porteurs de thalassémie, les modifications morphologiques du GR sont moins graves que chez les personnes atteintes. Seuls les globules rouges hypochromes et microcytaires sont évidents, bien que de nombreuses cellules cibles peuvent être trouvées chez les homozygotes Hb E. Les érythroblastes sont normalement indétectables. [4]

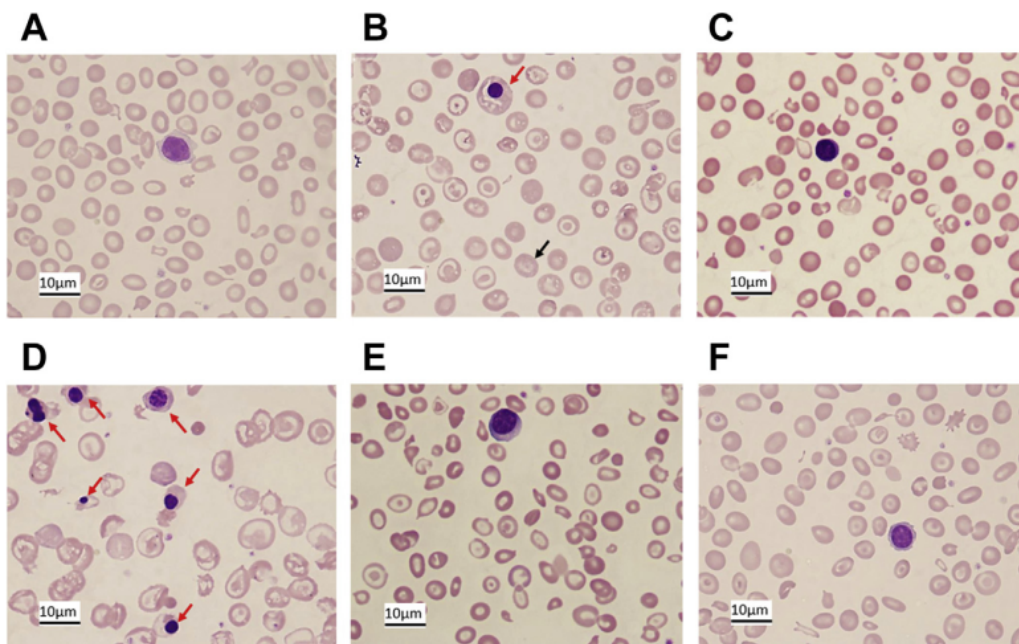


Figure 6 Frottis de sang périphérique [coloration de Wright, 400] des maladies de la thalassémie. (A) Maladie Hb H. (B) Maladie Hb H/Hb CS. (C) β -Thalassémie intermédiaire. (D) β -thalassémie homozygote (après splénectomie). (E) Hb E/ β^0 -thalassémie. (F) Maladie de Bart AE (maladie Hb H avec trait Hb E). Pointillés basophiles et les globules rouges nucléés sont représentés par des flèches noires et des flèches rouges, respectivement. [4]

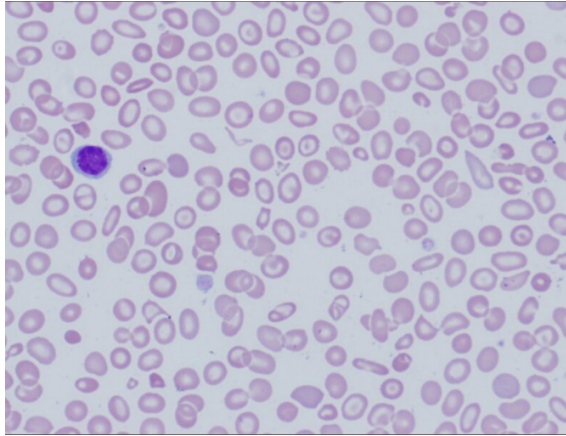


Figure 8 Frottis de sang périphérique [coloration de Wright, 400] des maladies de la thalassémie. (A) Maladie Hb H. (B) Maladie Hb H/Hb CS. (C) b-Thalassémie intermédiaire. (D) B-thalassémie homozygote (après splénectomie). (E) Hb E/b θ -thalassémie. (F) Maladie de Bart AE (maladie Hb H avec trait Hb E). Pointillés basophiles et les globules rouges nucléés sont représentés par des flèches noires et des flèches rouges, respectivement. [4]

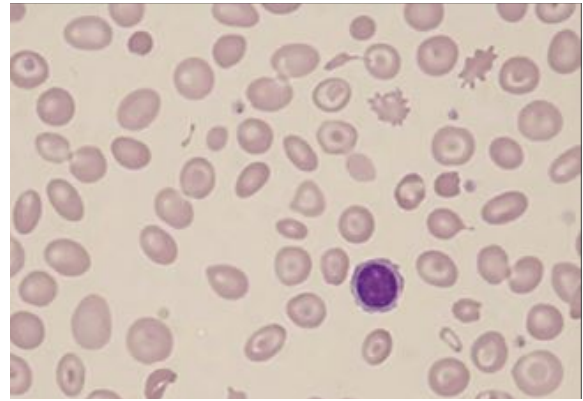


Figure 7 Image de sang périphérique d'un patient atteint de bêta-thalassémie majeure montrant des globules rouges hypochromes et microcytaires ainsi que des cellules cibles. Contribution de Hamza Bajwa, MD . [10]

e. Analyse de l'hémoglobine :

L'analyse de l'Hb est une évaluation de laboratoire importante pour fournir une identification et un diagnostic présomptifs de la thalassémie et/ou des variantes de l'Hb. Cependant, pour fournir un diagnostic précis, des informations cliniques sont nécessaires, qui comprennent l'âge, l'ethnie, les antécédents et le début de l'anémie, l'état de grossesse, les antécédents de transfusion sanguine (et la date la plus récente de la transfusion), et les antécédents familiaux. Toutes ces informations sont cruciales pour l'interprétation d'une analyse d'Hb. Avec une gamme de référence adaptée à l'âge, une analyse d'Hb peut être effectuée à tout âge, même pendant la période néonatale. De plus, les indices RBC et les frottis de sang périphérique sont utiles pour obtenir une meilleure interprétation de l'analyse de l'Hb.

Il existe plusieurs plateformes d'analyse de l'Hb, notamment l'électrophorèse de l'Hb à l'aide d'une membrane d'acétate de cellulose (à pH 8,6), d'agarose acide (à pH 6,0) ou de gel citrate agar, la focalisation isoélectrique, la chromatographie liquide à basse performance, la

chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et l'électrophorèse capillaire. Chaque méthode utilise des principes différents pour séparer les différentes espèces de molécules d'Hb, mais certaines sont fastidieuses et obsolètes. Actuellement, il existe 3 principales plateformes d'analyses d'Hb couramment utilisées.

Premièrement, la focalisation isoélectrique est une méthode sensible, qui permet une bonne séparation des variantes de l'Hb. Cependant, la focalisation isoélectrique nécessite une expertise beaucoup plus grande pour l'interprétation que l'électrophorèse sur agarose acide ou agar citrate, car les fractions d'Hb adduites peuvent également être séparées et peuvent entraver l'interprétation. La HPLC est un système automatisé avec une bonne résolution pour distinguer les différentes espèces d'Hb.

La HPLC a été largement adoptée dans le monde entier et le fabricant a fourni une bibliothèque standard de variantes d'Hb pour aider à guider le diagnostic présomptif de la thalassémie et des variantes de l'Hb. Cependant, l'HPLC est limitée pour détecter et quantifier les pourcentages d'Hb Bart et d'Hb H sur la base de leur programme court β -thalassémie largement utilisé. Ces deux substances sont importantes dans le diagnostic des syndromes α -thalassémiques. En outre, cette technique a une faible sensibilité pour détecter les variantes de l' α -globine, en particulier l'Hb CS. [4] De plus, dans le système HPLC, l'Hb A2 et l'Hb E co-éluent au même temps de référence, mais dans le système CE, l'Hb A2 et l'Hb E sont clairement séparées. En fait, la quantité d'Hb A2/E est plus déroutante dans les cas de double hétérozygote d'Hb E et d' α -thalassémie avec différents nombres de gènes α -globine défectueux. Par exemple, le double hétérozygote avec Hb E et α -thalassémie1 présentait de faibles taux d'Hb E, $21,9 \pm 0,6 \%$ et $16,3 \pm 0,8 \%$ par HPLC et CE, respectivement (Figures 9 G,H,J,K). Le système CE a révélé un taux d'Hb E inférieur à celui de l'HPLC en raison de la séparation des zones d'Hb A2 et d'Hb E.

Par conséquent, les critères de diagnostic de l'Hb E doivent combiner le pourcentage d'Hb A2 et d'Hb E pour réduire les erreurs de diagnostic (tableau 1). [14]

Tableau 1 : Analyse de l'hémoglobine du sang adulte [14]

Phenotype	Number	Hb Type	Hb A ₂ %		Hb E %		Hb F %	
			HPLC	CE	HPLC	CE	HPLC	CE
Normal	45	A ₂ A	2.6 ± 0.4	2.5 ± 0.4	-	-	0.5 ± 0.7	0.1 ± 0.2
α-thalassemia 1 heterozygote	36	A ₂ A	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.2	-	-	0.5 ± 0.7	0.3 ± 0.5
β-thalassemia heterozygote	69	A ₂ A	5.5 ± 1.3	5.4 ± 0.5	-	-	1.5 ± 1.4	0.9 ± 1.4
Hb E heterozygote	85	EA	Not detected	3.5 ± 0.4	27.8 ± 7.5	25.6 ± 1.4	1.2 ± 0.9	0.4 ± 0.8
Hb E heterozygote with α-thalassemia 1 heterozygote	6	EA	Not detected	4.0 ± 0.3	21.9 ± 0.6	16.3 ± 0.8	0.9 ± 0.6	0.5 ± 0.8
Hb E homozygote	56	EE	Not detected	4.1 ± 0.8	90.2 ± 4.9	92.9 ± 3.3	4.3 ± 2.7	2.5 ± 3.1
β-thalassemia/Hb E disease	48	EF	Not detected	4.9 ± 1.6	59.4 ± 12.9	50.3 ± 13.8	31.1 ± 14.5	36.8 ± 13.3
Hb H disease	26	A ₂ A Bart's H	1.6 ± 1.2	1.0 ± 0.2	-	-	0.6 ± 0.6	0.2 ± 0.3
Hb H-CS disease	9	CSA ₂ A Bart's H	ND	0.7 ± 0.5	-	-	ND	1.0 ± 0.6
Hb CS homozygote	10	CSA ₂ A	ND	1.3 ± 0.6	-	-	ND	0.8 ± 0.8

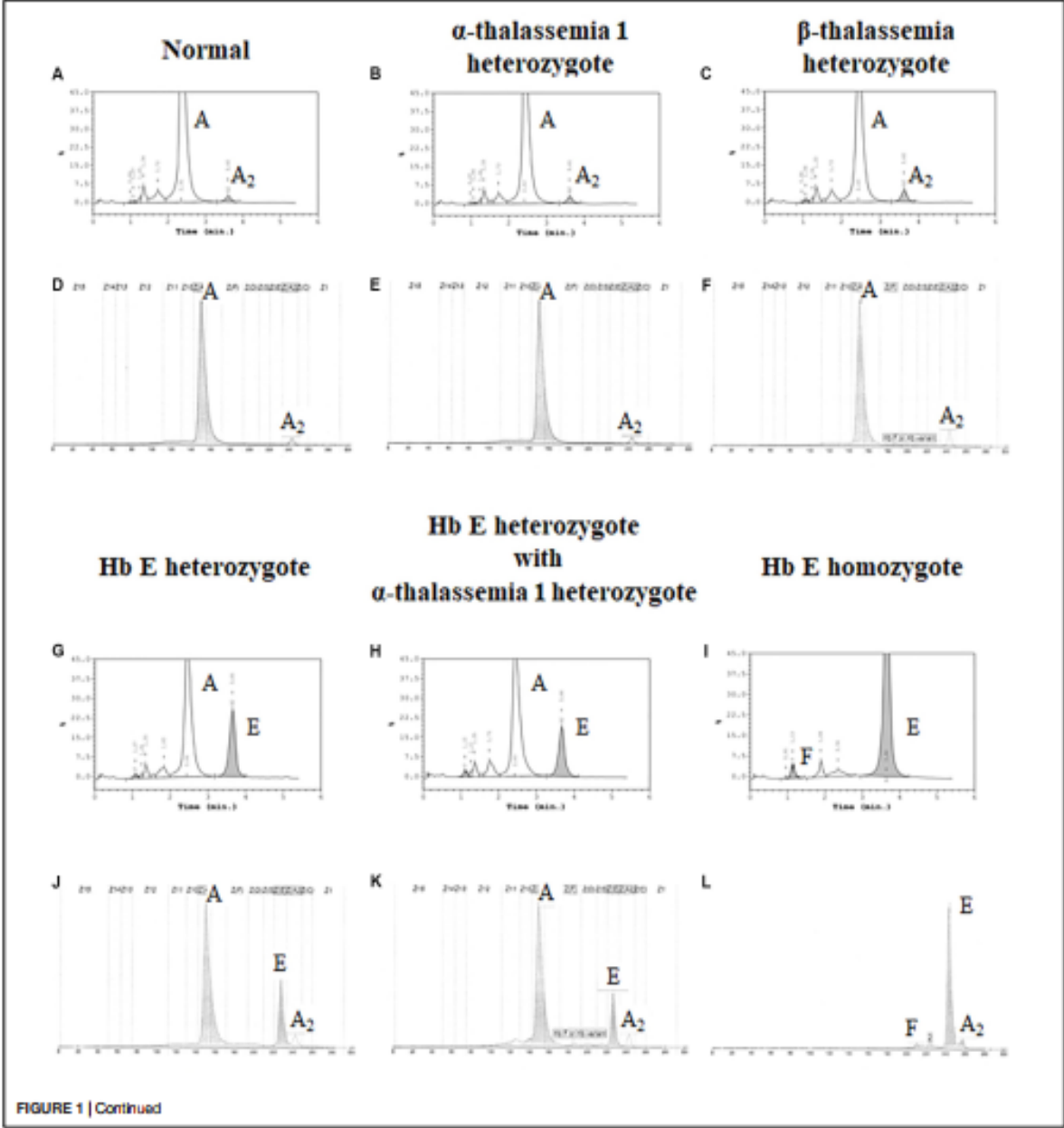
Phenotype	Number	Hb Type	Hb Bart's %		Hb H %		Hb CS %	
			HPLC	CE/Undetected number	HP	CE/undetected number	HPL	CE/undetected number
Normal	45	A ₂ A						
α-thalassemia 1 heterozygote	36	A ₂ A						
β-thalassemia heterozygote	69	A ₂ A						
Hb E heterozygote	85	EA						
Hb E heterozygote with α-thalassemia 1 heterozygote	6	EA						
Hb E homozygote	56	EE						
β-thalassemia/Hb E disease	48	EF						
Hb H disease	26	A ₂ A Bart's H	Found	1.1 ± 0.7/14	Found	6.7 ± 4.8/0		
Hb H-CS disease	9	CSA ₂ A Bart's H	Found	4.2 ± 4.1/3	Found	11.3 ± 6.5/3	Found	2.6 ± 1.4/1
Hb CS homozygote	10	CSA ₂ A	Found/Not found		Found/Not found		Found	3.5 ± 2.5/0

ND, not determined.

L'hémoglobine A (HbA), composée des chaînes d'alpha et de bêta-globine, est le type d'hémoglobine qui constitue généralement 95 à 98 % de l'hémoglobine des adultes. L'hémoglobine A2 (HbA2) représente normalement 2 à 3 % de l'hémoglobine, tandis que l'hémoglobine F constitue habituellement moins de 2 % de l'hémoglobine chez les adultes.

La bêta-thalassémie perturbe l'équilibre de la formation des chaînes d'hémoglobine bêta et alpha. Les patients atteints de bêta-thalassémie majeure présentent généralement des pourcentages plus élevés d'HbF et d'HbA2 et une HbA absente ou très faible. Les personnes atteintes de bêta-thalassémie mineure présentent généralement une légère augmentation de l'HbA2 et une légère diminution de l'HbA. L'HbH est une forme d'hémoglobine moins courante qui peut être observée dans certains cas d'alpha-thalassémie. L'HbS est l'hémoglobine la plus répandue chez les personnes atteintes de drépanocytose. [10]

La figure ci-dessous représente un schéma d'analyse de l'hémoglobine dans le sang d'un adulte par le système de chromatographie liquide à haute performance comparé au système d'électrophorèse à zone capillaire.



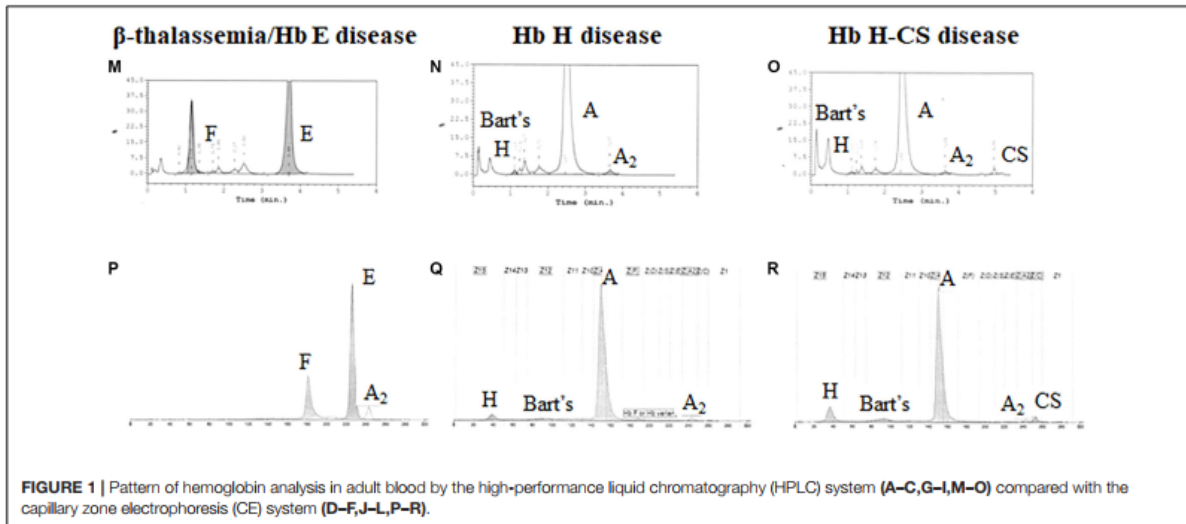


Figure 9 Schéma de l'analyse de l'hémoglobine dans le sang d'un adulte par le système de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (A-C, G-I, M-O) comparé au système d'électrophorèse à zone capillaire (CE) (D-F, J-L, P-R). [14]

Le dépistage de la thalassémie est également possible chez les nouveau-nés, et peut être diagnostiqué par les systèmes HPLC et CE.

Un nouveau-né normal présente une concentration normale d'Hb à $15,5 \pm 1,3$ g/dl, un VGM à $110,0 \pm 4,8$ fL et un TCMH à $35,9 \pm 1,4$ pg et l'analyse de l'Hb retrouve l'Hb A et F. [14]

Il existe une certaine imprécision dans le diagnostic des hémoglobinopathies thalassémiques et de la bêta-thalassémie au cours de la période néonatale, car la synthèse de la chaîne de bêta-globine à cette période est encore très faible. Il devient très difficile de distinguer le trait drépanocytaire de la bêta-thalasso-drépanocytose, à cette période de vie, avec la mutation bêta plus thalassémie. [15]

En revanche, les nouveau-nés atteints d' α -thalassémie présentent des anomalies des paramètres hématologiques, similaires aux adultes, parce que le gène de l' α -globine est exprimé chez le fœtus. Plus précisément, les VGMs et TCMHs des nouveau-nés atteints d' α -thalassémie sont significativement inférieurs à ceux du nouveau-né normal. En outre, l'Hb Bart était obscurément présenté chez les nouveau-ayant une α -thalassémie. [14]

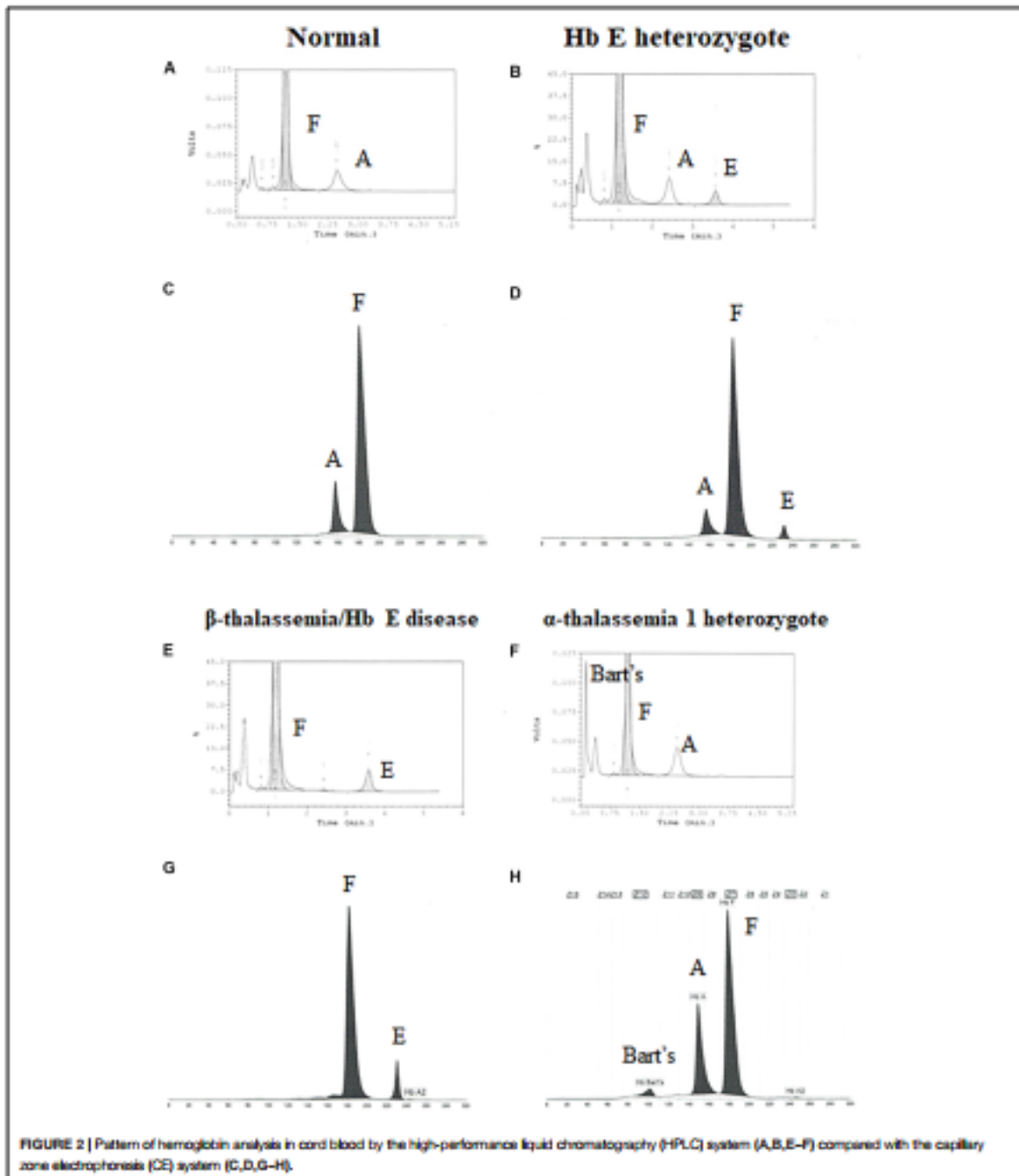


Figure 10 Schéma de l'analyse de l'hémoglobine dans le sang de cordon ombilical par le système de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (A, B, E-F) comparé au système d'électrophorèse à zone capillaire (CE) (C, D, G-H). [14]

f. Diagnostic moléculaire

Étant donné que la thalassémie et les hémoglobinopathies sont principalement causées par des mutations dans les gènes de la globine, l'analyse moléculaire des séquences d'ADN est la modalité de diagnostic la plus définitive pour ces affections. À l'heure actuelle, il existe plusieurs mesures pour étudier la base moléculaire des troubles de la globine. En principe, les études moléculaires de la thalassémie peuvent être divisées en deux catégories principales : la détection de mutations spécifiques et le balayage du génome.

La détection spécifique des mutations utilise les informations d'une population donnée sur leurs profils communs de mutations de l' α -globine et de la β -globine (délétions, mutations ponctuelles ou réarrangements de gènes) pour générer un panel de détection de mutations, et utilise différentes méthodes basées sur la PCR pour identifier ces mutations connues.

Il existe plusieurs techniques moléculaires utilisées pour détecter les mutations connues, notamment la GAP-PCR utilisant une détection conventionnelle ou en temps réel (pour les délétions ou insertions de gènes), la PCR spécifique des mutations liées aux allèles, l'hybridation inverse par dot blot ou la détection par array, le polymorphisme de la longueur des fragments de restriction par mismatched-PCR et les analyses d'une courbe de fusion à haute résolution (pour les changements ponctuels ou de petits nucléotides).

Bien que cette approche puisse fournir une méthode robuste, rentable et plus rapide pour identifier les mutations causales, elle présente également une limite dans la mesure où elle ne peut pas détecter les variations inconnues ou rares, qui pourraient ne pas être incluses dans les panels.

Par conséquent, le balayage du génome (par électrophorèse sur gel en gradient dénaturant, HPLC dénaturante, ou polymorphisme de conformation à brin unique, etc.) et le séquençage direct de l'ensemble des gènes de la globine seraient utiles dans de telles situations.

En outre, pour les délétions ou les réarrangements du génome, un test d'Amplification Ligature-Dépendante multiplex de sonde (MLPA) a été de plus en plus adopté, car il peut être utilisé

pour balayer les groupes de globines en premier lieu afin de déterminer la possibilité de délétions, de duplications ou de réarrangements de gènes. Cependant, il serait nécessaire d'obtenir une confirmation supplémentaire par l'identification du point de rupture à l'aide d'un CGH array (La puce d'hybridation génomique comparative).

Bien que cette approche puisse détecter presque toutes les mutations de la globine à l'origine de la thalassémie, elle est coûteuse, exige un haut niveau d'expertise, n'est pas largement validée, et n'est disponible que dans un nombre limité de laboratoires dans le monde.

En général, ces analyses de mutation seraient essentielles pour la confirmation des diagnostics de thalassémie dans quelques cas sélectionnés seulement pour lesquels l'hématologie de base et l'analyse de l'Hb décrites n'ont pas pu fournir un diagnostic concluant. Cependant, ces analyses moléculaires seraient indispensables dans un programme de prévention et de contrôle des syndromes thalassémiques, car les données sur les mutations seraient nécessaires pour le conseil génétique, le calcul du risque génétique dans la descendance et le diagnostic génétique prénatal et préimplantatoire.

En outre, l'analyse de l'ADN pourrait aider à prédire la gravité clinique et à orienter la prise en charge clinique ; les mutations plus légères de la β -globine (β 1-thal) sont généralement associées à des phénotypes plus légers, comme cela a été démontré dans le cas de la Hb E/ β -thalassémie. [4]

g. Le test génétique du liquide amniotique

est utile dans les rares cas où un fœtus présente un risque accru de thalassémie. Cela est particulièrement important si les deux parents sont probablement porteurs d'une mutation, car cela augmente le risque que leur enfant hérite d'une combinaison de gènes anormaux, provoquant une forme plus grave de thalassémie. Un diagnostic prénatal par prélèvement de villosités chorales à 8 ou 10 semaines ou par amniocentèse à 14 ou 20 semaines de gestation peut être effectué dans les familles à haut risque. [10] Le diagnostic prénatal précédé d'un dépistage ou un conseil prénuptial est un moyen essentiel pour le contrôle de l'hémoglobinopathie grave dans la population. [15]

II. Prise en charge thérapeutique :

Il existe aujourd'hui différentes modalités conventionnelles pour la prise en charge des patients TDT et TNDT, et qui sont toujours utilisées. Il s'agit notamment de la transfusion sanguine, la splénectomie, hydroxyurée, le traitement par chélation de fer et, pour un sous-groupe de patients, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). Ces modalités conventionnelles restent le pilier du traitement et constituent la base des directives actuellement disponibles. Il existe cependant de nombreux défis et limites pour les thérapies conventionnelles actuellement disponibles. [16]

Ces défis et les limites des soins actuellement disponibles ont mis en évidence le besoin de nouvelles options thérapeutiques, qu'il s'agisse de traitements curatifs ou non curatifs, qui permettraient de réduire les besoins transfusionnels des patients. Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents de la thalassémie ont stimulé la recherche en vue de développer de nouvelles options thérapeutiques qui ciblent les principaux aspects physiopathologiques de la maladie. [17] Ceux-ci peuvent être classés en trois grandes catégories : correction du déséquilibre de la chaîne de globine, la correction de l'érythropoïèse inefficace et l'amélioration de la surcharge en fer. [18]

1. Traitement conventionnel :

a. La thérapie transfusionnelle :

Les transfusions sanguines compensent l'anémie chronique, empêchent les déformations osseuses, facilitent une croissance et un niveau d'activité normaux, et permettent aux patients d'avoir une bonne qualité de vie. Les transfusions fournissent des GR frais et normaux qui corrigent l'anémie et suppriment l'érythropoïèse inefficace, ce qui permet de prévenir l'hépatosplénomégalie et de limiter l'hyperplasie de la moelle osseuse. L'espérance de vie des patients atteints de β -thalassémie s'est considérablement améliorée depuis le développement des traitements chélateurs de fer. En Grèce, l'âge médian des patients est passé de 10,5 ans en 1983 à 34,5 ans en 2008. En Palestine, l'âge moyen des patients est passé de 7-8 ans en 1996 à

19-20 ans en 2015. À Taïwan, les taux de mortalité des patients ayant une β -thalassémie majeure ont diminué de 2,9 % en 2007 à 0,7 % en 2011, et les taux de survie à 5 ans sont passés de 89,6 % pour les patients nés avant 1995 à 94,3 % pour ceux nés après 1995.

Au Royaume-Uni, les taux de mortalité toutes causes confondues ont considérablement diminué, passant de 12,7 par 1 000 patients par an en 1990-1999 à 4,3 en 2000-2003 (soit une baisse de 62%), principalement due à une réduction des décès causés par la surcharge en fer. [19]

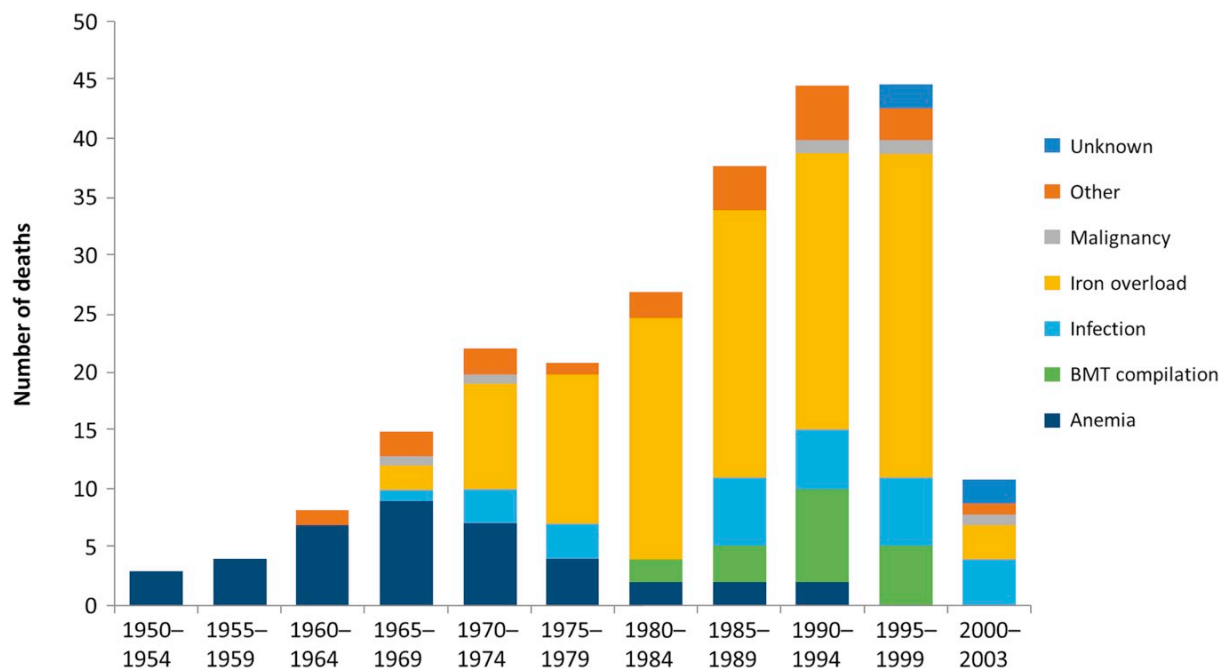


Figure 11 Évolution de la cause de décès chez les patients atteints de β -thalassémie majeure au Royaume-Uni. [19]

Les patients atteints de TDT ont besoin de transfusions sanguines régulières et à vie, administrées toutes les 2 à 5 semaines, pour maintenir un taux d'Hb pré-transfusionnel à au moins 9-10,5 g/dl. [18] (100-120 g/l ou 110-120 g/l sont recommandés pour les patients

souffrant de dysfonctionnement cardiaque ou d'une hématoïèse extramédullaire aggravée/symptomatique). [19] et les taux d'Hb post-transfusionnels ne devraient pas dépasser 140-150 g/L. Il a été démontré que cette stratégie facilite une croissance et des niveaux d'activité normaux tout en minimisant la surcharge en fer [19]. L'utilisation de la transfusion sanguine chez les patients atteints de TNDT a été limitée aux signes aigus comme lorsque les patients subissent un stress aigu ou une diminution de la concentration d'Hb, par exemple pendant une infection, une grossesse ou une intervention chirurgicale. [18]

Le tableau ci-dessous nous présentera les indications pour commencer des transfusions chroniques.

Tableau 2 : Indications pour commencer des transfusions chroniques [20]

<p>(A) Indications pour commencer les transfusions si l'hémoglobine est ≤ 7 g/dl à 2 reprises.</p> <p>1. Bêta-thalassémie majeure : < 7 g/dl à 2 reprises à plus de 2 semaines d'intervalle (à l'exclusion des causes contributives telles que les infections) avec ou sans symptômes</p> <p>2. E Bêta-thalassémie : < 7 g/dl à 2 reprises, avec des symptômes (cf.ci-dessous)</p>
<p>(B) Indications pour commencer les transfusions si l'hémoglobine > 7 g/dl</p> <p>1. Croissance</p> <p>i. Nourrissons (< 2 ans) : Absence de prise de poids pendant 3 mois</p> <p>ii. Enfants : Vitesse de la taille < 3 cm/an</p> <p>iii. Enfants plus âgés : Retard de l'apparition de la puberté : > 12 ans pour les filles, > 13 ans pour les garçons, consultation en endocrinologie.</p> <p>2. Modifications faciales squelettiques : Subjectifs, discussion avec la famille</p> <p>3. Splénomégalie : Rate > 6 cm sous le rebord costal à un moment quelconque, ou élargissement > 1 cm par an après l'âge de 2 ans.</p> <p>4. Hématopoïèse extra-médullaire : Symptomatique ; si asymptomatique, alors hématopoïèse extra-médullaire modérée à sévère.</p> <p>5. Maladie cérébrovasculaire : AVC déclaré, infarctus silencieux, rétrécissement artériel, maladie de Moyamoya</p> <p>6. Thrombo-embolie veineuse</p> <p>7. Hypertension pulmonaire : VRT de l'écho > 3 m/s à 2 reprises, toute VRT $> 3,4$ m/s, cathétérisme confirmé.</p> <p>8. Fracture ostéoporotique (une fracture à faible traumatisme ou 2 fractures à un traumatisme fort).</p> <p>9. Qualité de vie chez l'adulte : déclin de la capacité à travailler ou à effectuer les activités habituelles</p>
<p>(C) Si l'indication n'est pas claire, un essai de 6 mois de transfusions peut aider à évaluer la nécessité de continuer les transfusions.</p>

Pour calculer le volume de la transfusion, il faut considérer qu'en moyenne, les enfants ont besoin de 4-5 ml/kg de concentré de globules rouges par semaine, qu'une unité de CGR correspond à 325 ml, que l'intervalle entre les transfusions doit être de 3 à 4 semaines, et que le volume maximal transfusé lors d'une visite ne doit pas dépasser 20 ml/kg. La dernière considération est de savoir si la banque de sang peut fournir des demi-unités, ce qui est possible dans les grands centres de perfusion qui peuvent partager des unités compatibles entre les patients.

Compte tenu de ces paramètres, une seule unité de sang serait suffisante pour les enfants pesant jusqu'à 20 kg ou 6 ans s'ils suivent un programme de 3 semaines, et pour les enfants plus jeunes s'ils suivent un programme de 4 semaines. Au-delà de ce poids (ou de cet âge), une deuxième unité sera nécessaire lorsque les taux d'hémoglobine pré-transfusionnels sont constamment inférieurs à la cible. A titre d'exemple, un enfant dont le poids est de 25 kg peut recevoir 1 ½ unité toutes les 4 semaines, mais lorsque son poids approche les 30 kg, 2 unités complètes peuvent être transfusées. La fréquence des transfusions peut être ajustée entre 3 et 4 semaines pour maintenir le niveau d'hémoglobine à la cible. Pour les enfants ayant un poids intermédiaire. La capacité de transfuser des unités partielles nécessite une bonne communication entre la banque de sang et le centre de perfusion pour éviter de devoir jeter du

sang. Dans les centres de perfusion de taille moyenne à grande, les patients qui peuvent partager une unité de sang peuvent être jumelés pour une transfusion le jour même. [20]

La société Britannique d'hématologie recommande le calcul suivant pour déterminer le volume de transfusion (ml) chez les patients pédiatriques : $(\text{Hb souhaitée [g/l]} - \text{Hb réelle [g/l]} \times \text{Poids [kg]} \times \text{Facteur})/10$, dans lequel le facteur varie entre 3 et 5 en fonction de la situation clinique. Cependant, ce calcul est basé sur une unité standard britannique de concentré de globules rouges, qui a un niveau d'hématocrite moyen de 0,5-0,6. Les adultes atteints de β -TM reçoivent généralement 2 à 4 unités de sang de donneur toutes les 3 à 4 semaines, mais il peut être prudent d'utiliser les calculs pédiatriques chez les adultes de très petite taille (c'est-à-dire de moins de 40 kg). Le volume et la fréquence des transfusions sanguines sont adaptés à l'âge et au poids

des patients et sont souvent conseillés en partant du principe que le patient reçoit une unité de GR emballée dans du plasma et déleucocytée. [19]

Le taux maximum de transfusion est de 5 ml/kg par heure. La transfusion est commencée à un taux très bas pendant les 15 premières minutes pour confirmer la compatibilité, puis elle est augmentée jusqu'au taux maximum ou au taux préféré du patient. Du début à la fin, une transfusion typique de 16 ml/kg devrait prendre moins de 4 heures si une seule unité est transfusée ou 5-6 heures si deux unités sont données. La politique de la banque de sang exige qu'une unité de sang soit transfusée en moins de 4 heures à partir du moment où elle est délivrée. [20]

La transfusion doit être initiée à la température à laquelle le sang a été délivré par la banque du sang, généralement 1-6 °C. Amener le sang à la température ambiante n'est ni nécessaire ni souhaitable car cela prolonge le temps écoulé depuis sa sortie de la banque de sang et augmente le risque de croissance de tout contaminant bactérien. Par temps froid, le centre de perfusion peut être maintenu au chaud ou le patient peut se voir offrir des couvertures supplémentaires si nécessaire pour augmenter son confort. [20]

Avant la première transfusion, il est absolument nécessaire d'administrer un vaccin contre l'hépatite B et effectuer un typage antigénique complet des GR y compris Rh, Kell, Kidd et Duffy, et une détermination des immunoglobulines sériques. Ce dernier permettant de détecter les personnes souffrant d'un déficit en IgA, qui ont besoin d'une préparation spéciale de leurs unités de sang (lavés à plusieurs reprises) avant chaque transfusion. [9]

La thérapie transfusionnelle, cependant, ne vient pas sans effets secondaires. Bien que le risque d'allo-immunisation et d'infections à diffusion hématogène demeurent un problème chez les patients transfusés, la surcharge en fer secondaire est le plus grand défi de la thérapie transfusionnelle de routine. Le maintien de taux d'Hb pré-transfusionnels supérieurs à 9 g/dl peut parfois être difficile, d'autant plus que de nombreux patients dans le monde ont un accès limité à des transfusions sanguines régulières et sûres. Le manque de donneurs de sang volontaires et non rémunérés, la méconnaissance de la thalassémie, l'absence de politiques

nationales en matière de sang et la fragmentation des services d'approvisionnement en sang sont autant de facteurs qui contribuent à un écart important entre l'offre et la demande de sang sûr. Dans de nombreux centres, l'offre de tests antigéniques est également inadéquate. Les politiques visant à sensibiliser et à augmenter l'utilisation des tests antigéniques des globules rouges, et la demande de sang compatible dans les centres de transfusion sont nécessaires pour réduire l'allo-immunisation, qui limite l'efficacité des transfusions et la disponibilité potentielle du sang. [18]

b. Chélation de fer :

La bêta-thalassémie se caractérise par un métabolisme anormal du fer par une production accrue d'érythroferrone par les précurseurs érythroïdes et une régulation négative de la production hépatique d'hepcidine, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption du fer. Les patients atteints de TNDT peuvent développer une surcharge en fer, même en l'absence de transfusions, en raison d'une augmentation de l'absorption intestinale, alors que les patients atteints de TDT ont invariablement une charge en fer plus rapide en raison de la forte teneur en fer des cellules transfusées, [21] et qui, dans la plupart des cas, ne peut être excrété de l'organisme. Les patients atteints de β -thalassémie qui reçoivent des transfusions sanguines classiques accumulent du fer à un taux de 0,3-0,6 mg/kg de poids corporel par jour. L'excès de fer dans l'organisme est toxique à des niveaux au-dessus de 12-24 g de fer corporel total, qui s'accumule dans le cœur, le foie, et le système endocrinien. [19] Le dépôt de fer dans le foie, le cœur et les organes endocriniens entraîne la morbidité la plus importante. Les maladies cardiaques, la principale cause de décès due à la surcharge en fer, comprennent le dysfonctionnement du ventricule gauche, l'insuffisance cardiaque et les arythmies. [21] (les patients non traités peuvent mourir d'une insuffisance cardiaque avant l'âge de 20 ans) [19]. Le dépôt de fer dans les organes endocriniens peut être à l'origine d'une hypothyroïdie, une hypoparathyroïdie, un retard de croissance, un retard pubertaire et le diabète. La fibrose hépatique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire liés à une exposition cumulative au fer ne se manifestent généralement que plus tard dans la vie. La surveillance et la gestion de la surcharge en fer sont donc une partie essentielle du traitement de la thalassémie. [21]

La thérapie par chélation des patients atteints de thalassémie a trois objectifs principaux : atteindre un équilibre entre la quantité de fer acquise par transfusion sanguine et celle excrétée par chélation, protéger les patients des effets indésirables du fer circulant non lié à la transferrine, et la récupération du fer précédemment stocké dans différents organes. [22]

Le traitement par chélation du fer est administré dans le but d'apporter le plus d'exposition possible au chélateur par 24 heures afin de réduire les effets toxiques du fer non lié à la transferrine. Trois chélateurs de fer sont approuvés pour une utilisation aux Etats-Unis : la déféroxamine, le déférasirox et la déféripone. La déféroxamine, le premier agent approuvé, est administrée par perfusion intraveineuse ou sous-cutanée. La déféripone et le déférasirox sont administrés par voie orale, et tous deux ont des formes adaptées aux enfants. La déféripone est disponible sous forme de comprimés et de solution, avec une administration 3 fois par jour. Actuellement, il est approuvé comme agent de deuxième ligne aux États-Unis. Le déférasirox, disponible sous forme de comprimés dispersibles, de comprimés pelliculés et de granulés, offre une bonne couverture chélatrice avec une prise quotidienne unique. La thérapie combinée peut être bénéfique pour certains patients présentant une surcharge en fer sévère.

L'initiation de la chélation du fer chez l'enfant est généralement retardée jusqu'après l'âge de 2 ans et lorsqu'il existe des preuves d'une charge en fer importante (10-20 transfusions, ferritine sérique >1000 ng/mL et concentration hépatique en fer >5-7 mg/g de poids sec). Cette pratique découle des préoccupations relatives au retard de croissance et à la toxicité osseuse lorsque la déféroxamine était utilisée chez de jeunes enfants ayant une faible charge en fer, ce qui pourrait ne pas s'appliquer aux nouveaux chélateurs oraux. Une étude pilote récente a évalué l'utilisation précoce de la déféripone à faible dose chez les nourrissons et les jeunes enfants présentant des taux de ferritine sérique de 400 à moins de 1000 ng/mL. Cette approche a retardé le développement de la surcharge en fer et a réduit l'exposition au fer plasmatique labile toxique sans effets indésirables inattendus, sérieux ou graves. Des études de confirmation de plus grande envergure, et des études avec le déférasirox, sont nécessaires avant de recommander systématiquement une chélation plus précoce. [21]

Le tableau ci-dessous représente les caractéristiques et données probantes sur les chélateurs de fer pour la gestion de la surcharge en fer dans la thalassémie.

Tableau 3 : Caractéristiques et données probantes sur les chélateurs du fer pour la gestion de la surcharge en fer dans la thalassémie. [5]

	Déféroxamine	Défériprone	Déférasirox
Méthode d'administration	Intraveineuse ou sous cutanée	Orale	Orale
Fréquence	8-12h 5-7 jours par semaine	3 fois par jour	Une fois par jour
Demi vie du médicament	20-30 min	3-4h	12-16h
Solubilité dans les lipides	Faible	Intermédiaire	Elevée
Voie d'excrétion du fer	Urinaire et fécale	Urinaire	Fécale
Dose recommandée	30-60 mg/kg par jour	75-100mg/kg par jour	TDT:20-40mg/kg par jour TNDT : 5-20mg/kg par jour
Indications de la TIF			
TDT	> 2ans : première ligne	2-6 ans : absence de données suffisantes. > 6ans : traitement de deuxième ligne	2-6 ans : première ligne (USA), deuxième ligne (UE). >6 ans : première ligne
TNDT	absence de données suffisantes	absence de données suffisantes	> 10 ans : première ligne
Données cliniques les plus pertinentes			
TDT	Réduction de la ferritine sérique et de la concentration hépatique en fer, amélioration du T2* cardiaque, amélioration de la dysfonction cardiaque avec une perfusion continue	Amélioration du T2* cardiaque en monothérapie ou en association avec la déféroxamine (doses supérieures à celles couramment utilisées en pratique clinique), amélioration de la dysfonction cardiaque en association avec la déféroxamine, amélioration du dysfonctionnement endocrinien en association avec la déféroxamine ou le déférasirox.	Réduction de la ferritine sérique et de la concentration hépatique en fer après jusqu'à 5 ans, et du T2* cardiaque après jusqu'à 3 ans de traitement, même chez les patients présentant une surcharge en fer sévère ¹¹⁵ ; amélioration du T2* cardiaque non inférieur à la déféroxamine, amélioration de la fibrose et de l'inflammation hépatiques; stabilisation de la fonction cardiaque; stabilisation de la fonction endocrinienne.
TNDT	Données limitées aux séries de cas et aux petites études.	Données limitées aux séries de cas et aux petites études.	Réduction significative de la ferritine sérique et de la concentration hépatique en fer après jusqu'à deux ans de traitement.
Principaux effets indésirables	Symptômes oculaires et auditifs, retard de croissance osseuse, réactions locales, allergie.	Symptômes gastro-intestinaux, arthralgie, agranulocytose ou neutropénie.	Symptômes gastro-intestinaux, augmentation de la créatinine, augmentation des enzymes hépatiques.
Grossesse	Contre-indiqué (mais a été utilisé au cours du troisième trimestre)	Contre-indiqué	Contre-indiqué

TDT=thalassémie dépendante de la transfusion. TNDT = thalassémie non dépendante de la transfusion. TIF=Thalassaemia International Federation.
 Une récente revue Cochrane a conclu qu'en l'absence de données issues d'essais contrôlés randomisés, il n'y a pas de preuves suggérant la nécessité de changement des recommandations thérapeutiques en cours. Plus précisément, la défériprone est indiquée pour traiter la surcharge en fer chez les patients atteints de thalassémie majeure lorsque la déféroxamine est contre-indiquée ou inadéquate. Le traitement intensifié par la déféroxamine, l'utilisation d'un autre chélateur oral du fer, ou les deux, restent le traitement établi pour inverser la dysfonction cardiaque due à la surcharge en fer. Malgré les résultats de certains essais indiquant la supériorité de la défériprone, ou de son association avec la déféroxamine, par rapport à la déféroxamine en monothérapie dans l'amélioration de la T2* cardiaque, une méta-analyse a conclu que la déféroxamine et la défériprone en monothérapie semblaient réduire le fer myocardique dans des proportions similaires. De plus, l'addition de défériprone à la déféroxamine dans une étude récente n'a pas renforcé sa capacité à améliorer le dysfonctionnement cardiaque par rapport à la monothérapie. Il existe un besoin urgent d'essais de haute qualité pour comparer l'efficacité clinique globale et le résultat à long terme du traitement par la défériprone associée à la déféroxamine.

La ferritine sérique, la concentration de fer dans le foie (CHF) et le T2* cardiaque sont les facteurs clés qui déterminent la décision de commencer, d'ajuster et d'arrêter le traitement par chélation de fer. En première ligne de traitement, il est recommandé d'utiliser la déféroxamine à raison de 30 à 60 mg/kg/jour, administré sur une période de 8 à 12 heures par jour, 5 à 7 jours par semaine, ou déférasirox 20 à 40 mg/kg/jour administrés une fois par jour. Pour le traitement

de seconde ligne, et lorsque la CHF avec le déférasirox ou la déféroxamine est inadéquat, la déféripone est administrée à une dose de 75-100 mg/kg/jour répartie en trois prises. [18]

Les indications pour intensifier le traitement par chélation du fer dans le TDT incluent : taux de ferritine sérique ≥ 2500 ng/mL et/ou CHF > 7 mg/g de poids sec et/ou T2* cardiaque < 20 ms. Chez les patients ayant une TDT, l'indication d'arrêter le traitement par chélation du fer comprend : FS < 300 ng/mL et/ou CHF < 3 mg/g de poids sec.

La déféroxamine a été le premier chélateur à être étudié dans le TNDT. Tandis que la déféroxamine était capable de générer une excrétion urinaire de fer significative chez les patients atteints de TNDT, l'exigence de son administration sous-cutanée et son association avec des inconvénients liés à la douleur ont conduit à une faible conformité et adhésion. Les données sur l'utilisation de la déféripone dans le TNDT sont limitées à des séries de cas et à de petites études. Le déférasirox, quant à lui, est le seul chélateur du fer à avoir reçu l'approbation de la FDA et de l'EMA en cas de TNDT, comme il a démontré une diminution significative des taux de ferritine sérique et de la concentration hépatique en fer après un traitement de 2 ans avec une dose initiale de 10mg/kg/jour.

Les indications pour intensifier la chélation de fer en cas de TNDT comprennent une CHF après 6 mois de traitement > 7 mg/g de poids sec ou des taux de ferritine sérique $> 1\ 500$ à $2\ 000$ ng/ml et une diminution de moins de 15 % par rapport aux valeurs de départ. Les indications pour arrêter/interrompre le traitement par chélation de fer chez les patients atteints de TNDT comprennent une ferritine sérique < 300 ng/ml et/ou une CHF < 3 mg/g de poids sec. [18]

c. Splénectomie :

La splénectomie est traditionnellement pratiquée chez les patients β -thalassémiques comme une alternative à la transfusion sanguine. Des études ont montré une amélioration significative de la qualité de vie et de la concentration d'Hb chez les patients splénectomisés. [18] La splénectomie ne limite pas seulement le nombre de transfusions nécessaires mais contrôle

également la propagation de l'hématopoïèse extramédullaire. [10] Cependant, de nombreuses études observationnelles ont montré des effets indésirables graves chez ces patients. Il a été rapporté que la splénectomie augmente le risque d'infections et de septicémie, augmente le risque de thrombose de 4 à 5 fois, ainsi que d'autres complications vasculaires telles que l'hypertension pulmonaire, les ulcères de jambe et les accidents vasculaires cérébraux. [18] La rate sert aussi généralement de réservoir pour les piègeurs de fer toxique dans le corps, et donc son ablation pourrait également diminuer la capacité de ces piègeurs, augmentant ainsi le risque accru de lésions des organes terminaux. [5]

La splénomégalie dans la thalassémie majeure est une conséquence d'un traitement transfusionnel inadéquat. Les patients qui maintiennent un taux d'hémoglobine >9,5 g/dl avant la transfusion ne développent pas de splénomégalie. [20] Aujourd'hui, grâce à des transfusions sanguines adéquates, la nécessité d'une splénectomie est réduite chez la plupart des patients dépendants des transfusions et atteints de β -thalassémie [19]

Si le schéma transfusionnel d'un patient n'a pas permis d'arriver à des résultats satisfaisants, avec un taux l'Hb pré-transfusionnel insuffisant et splénomégalie, l'approche recommandée serait d'intensifier les transfusions pendant 6 à 9 mois pour maintenir le taux d'hémoglobine dans la fourchette de 10-11 g/dl, ce qui réduirait l'hépatosplénomégalie, et après la cible inférieure de 9,5 à 10,5 g/dl pourra être reprise. Cela nécessite souvent une transfusion de 20 ml/kg à chaque consultation, toutes les 2 semaines initialement et puis toutes les 3 semaines. Puisque la taille de la rate contribue au volume intravasculaire, le besoin de transfusion diminue lorsque la splénomégalie est inversée. Si une telle approche est irréalisable en raison du coût des soins, alors la splénectomie permettrait de réduire les besoins transfusionnels. Cependant, la prévention de l'hypertrophie splénique par des transfusions adéquates est de loin la meilleure approche. [20]

La splénectomie ne doit être entreprise qu'après l'âge de 6 ans à cause des risques de septicémie plus élevés dans le groupe d'âge le plus jeune. [8]

En raison des effets secondaires démontrés de la splénectomie, des indications ont été formulées afin de limiter cette procédure aux patients présentant un hypersplénisme qui entraîne une cytopénie, une splénomégalie symptomatique avec douleur dans le quadrant supérieur gauche, [18] besoins accrus en sang (besoins annuels en sang >200-220 ml/kg/an) qui empêche un contrôle adéquat par une thérapie de chélation du fer. [6] ainsi qu'aux patients qui sont dans l'incapacité de recevoir des transfusions et un traitement par chélation du fer. [5]

d. Hydroxyurée :

L'hydroxyurée est un agent médicamenteux cytotoxique, antimétabolique et antinéoplasique qui augmente le taux d'hémoglobine F (HbF). [18] La production accrue de HbF est connue pour améliorer la gravité de la β -thalassémie. La production défectueuse de la chaîne de β -globine chez ces patients peut être compensée par une augmentation de la production de la γ -globine, qui forme l'HbF avec l' α -globine. [23] Il a été démontré que l'hydroxyurée augmente de 2 à 9 fois l'ARNm γ chez les patients atteints de β -thalassémie. [18] Un taux élevé de γ -globine peut diminuer le déséquilibre entre les chaînes α/β et, par la suite, améliorer l'inefficacité de l'érythropoïèse, diminuer l'hémolyse et augmenter le taux d'hémoglobine totale. [23]

Les données des premiers rapports de cas ont suggéré que l'hydroxyurée pourrait être bénéfique pour les patients atteints de β -thalassémie. [18] Tandis qu'elle semble moins efficace dans l'E-bêta que dans la bêta-thalassémie [20] Cependant, de petites études ultérieures parmi des populations hétérogènes de β -thalassémie ont fourni des résultats incohérents, et suggéré un déclin de la réponse hématologique avec un traitement à long terme par l'hydroxyurée. Bien qu'il n'existe pas d'essais cliniques randomisés qui recommandent une utilisation -basée sur des preuves- de l'hydroxyurée, son utilisation est limitée à un certain groupe de patients atteints de TNDT. [18] Tels que les patients allo-immunisés et les patients atteints de β -thalassémie intermédiaire qui sont homozygotes pour le polymorphisme X_{mn}I, ou qui présentent une hypertension pulmonaire ou des ulcères de jambe.[19] (Une étude rétrospective n'a trouvé aucune hypertension pulmonaire chez 50 personnes atteintes de TI traitées à l'hydroxyurée pendant 7 ans) [9]

Cependant, les patients recevant l'hydroxyurée doivent être surveillés de près afin d'évaluer leur réponse au traitement, et en l'absence de réponse, envisager d'autres traitements alternatifs.[19]

e. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques :

À l'heure actuelle, la TCSH est la seule option de traitement curatif disponible en pratique avec un taux de guérison élevé. Il y a 37 ans, Donald Thomas a réalisé la première TCSH réussie chez un enfant de 18 mois atteint de thalassémie majeure en utilisant comme donneur sa sœur aînée HLA compatible. [24]

La greffe de moelle osseuse repose sur les principes suivants :

- Détruire les cellules souches défectueuses pour les empêcher de proliférer.
- Supprimer le système immunitaire de l'hôte pour assurer une bonne prise de greffe.
- Infuser des cellules souches avec des gènes normaux.
- Prévenir la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH). [24] (en combinant correctement l'immunosuppression et la gestion des infections [8])

Mais cette forme de traitement est de préférence réservée aux patients pédiatriques. Les patients adultes sont moins susceptibles de subir une TCSH car l'âge et le dysfonctionnement des organes secondaire à une surcharge chronique en fer augmentent le risque de complications liées à la greffe. De plus, la nécessité de procéder à une ablation de la moelle osseuse avant une TCSH exige que les patients soient suffisamment en forme et en bonne santé pour tolérer l'impact physique de la myéloablation, ce qui exclut le recours à la TCSH chez les patients plus âgés atteints de thalassémie et présentant des comorbidités. [25]

De plus, La TCSH est acceptée pour la β -TM, mais son utilisation dans la β -TI est discutable. Étant donné que la mortalité liée à la transplantation, même dans les meilleures conditions, est de 5 %, ce risque ne vaut la peine d'être pris que dans les cas graves de TDT. La décision de savoir si un patient est éligible pour une transplantation est complexe, et la qualité de vie et la durée de survie attendue après la transplantation doivent être prises en compte par rapport aux soins de soutien en cours. [23]

La procédure de transplantation nécessite l'administration de cellules souches progénitrices chez un individu, et elle est sous-catégorisée sur la base de la source de ces cellules progénitrices comme suit :

- Cellules souches progénitrices du receveur (greffe autologue).
- Cellules souches d'une personne autre que le receveur (greffe allogénique).
- Ou greffe de sang de cordon ombilical. [24]

Dans le cas d'une greffe allogénique, la source traditionnelle de cellules souches est la moelle osseuse. Les enfants qui subissent une TCSH avant de développer une surcharge en fer sévère ou une hépatite virale et qui reçoivent également de la moelle osseuse d'un donneur HLA compatible présentent une forte probabilité de rémission de la thalassémie. La sélection d'un donneur approprié est d'une grande importance en ce qui concerne la TCSH. Les donneurs peuvent être des frères et sœurs HLA compatibles. Pour les patients qui n'ont pas de frères ou sœurs HLA compatibles, le premier choix est celui de donneurs alternatifs, y compris les donneurs non apparentés HLA compatibles, les donneurs apparentés HLA non compatibles, et le sang de cordon non apparenté. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des frères et sœurs HLA compatibles ; toutefois, la probabilité de trouver un donneur histocompatible est de moins de 50%. [24]

La survie sans maladie avec des greffes provenant de donneurs frères et sœurs HLA compatibles est supérieure à 80%. Néanmoins, les greffes provenant de donneurs compatibles non apparentés pour les patients à haut risque atteints de thalassémie ont un taux de survie globale de 65%. [5]

L'évaluation pré-transplantation comprend l'évaluation du risque de Pesaro, qui stratifie les résultats de la transplantation en trois classes basées sur l'hépatomégalie, la fibrose portale et les antécédents de chélation irrégulière. La classe 1 comprend les patients qui ne présentent aucun des facteurs de risque, la classe 2 comprend les patients qui présentent un ou deux facteurs de risque et la classe 3 comprend les patients qui présentent les trois facteurs. La survie sans thalassémie était respectivement de 85-90% pour la classe 1, 80% pour la classe 2, et 65-

70 % pour la classe 3, tandis que la mortalité liée à la transplantation augmente de la classe 1 à la classe 3. [16]

Cette classification du risque ne s'applique pas aux adultes (individus >17 ans). Lorsqu'une TCSH est réalisée, l'infection par une hépatite chronique active a un impact négatif sur la survie globale des adultes. Les patients adultes exposés à long terme à une surcharge en fer présentent des caractéristiques similaires aux individus présents dans le groupe à haut risque. Les approches visant à traiter ces personnes par une TCSH associée à du cyclophosphamide se sont jusqu'à présent prouvées inefficaces. [24]

Ainsi, la TCSH devrait être proposée à un jeune patient TDT avec un donneur compatible de la fratrie, avant le développement d'une surcharge en fer et les lésions tissulaires qui en découlent. [17]

L'échec de la TCSH est attribué soit au rejet du greffon, soit à la MGCH. La MGCH est considérée comme une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients qui subissent une greffe de moelle osseuse allogénique. 10 à 50 % des personnes ayant un donneur apparenté HLA apparié développent une MGCH de grade II-IV. On estime également que 15 à 40 % des décès chez les patients qui reçoivent une TCSH sont dus à la MGCH. [24]

La TCSH n'est pas dépourvue de complications, on note le risque de maladies veino-occlusives du foie, le risque d'infertilité lié à la myéloablation complète, et qui peut survenir chez ~60% des patients qui subissent une TCSH. [24] ainsi qu'aux risques liés au traitement immunosuppresseur chronique. [10]

2. Les nouvelles thérapies :

a. Correction du déséquilibre des chaînes de globine α/β :

Le traitement génique :

Malgré le taux élevé de réussite de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, la transplantation de CSH autologues génétiquement modifiées peut constituer une option de traitement curatif pour les patients qui n'ont pas de donneur HLA compatible dans leur fratrie.[26] Cette approche présente les avantages évidents de ne pas s'inquiéter des complications liées à l'histocompatibilité ou de la nécessité d'inclure des agents immunosuppresseurs dans le traitement. En outre, l'utilisation d'un produit unique applicable à tous les patients atteints de β -thalassémie, quelle que soit leur mutation individuelle, constitue un avantage supplémentaire. Cependant, cette stratégie partage avec l'TCSHA les risques liés à la procédure de transplantation et la toxicité des agents myéloablatifs.[17]

La thérapie génique consiste à prélever les CSH autologues du patient et à les modifier génétiquement avec des vecteurs exprimant les gènes normaux. Ces cellules sont ensuite réinjectées aux patients après qu'ils aient subi le conditionnement nécessaire pour détruire les CSH existantes. Les CSH génétiquement modifiées produisent des chaînes d'hémoglobine normales, et donc une érythropoïèse normale s'ensuit. [10]

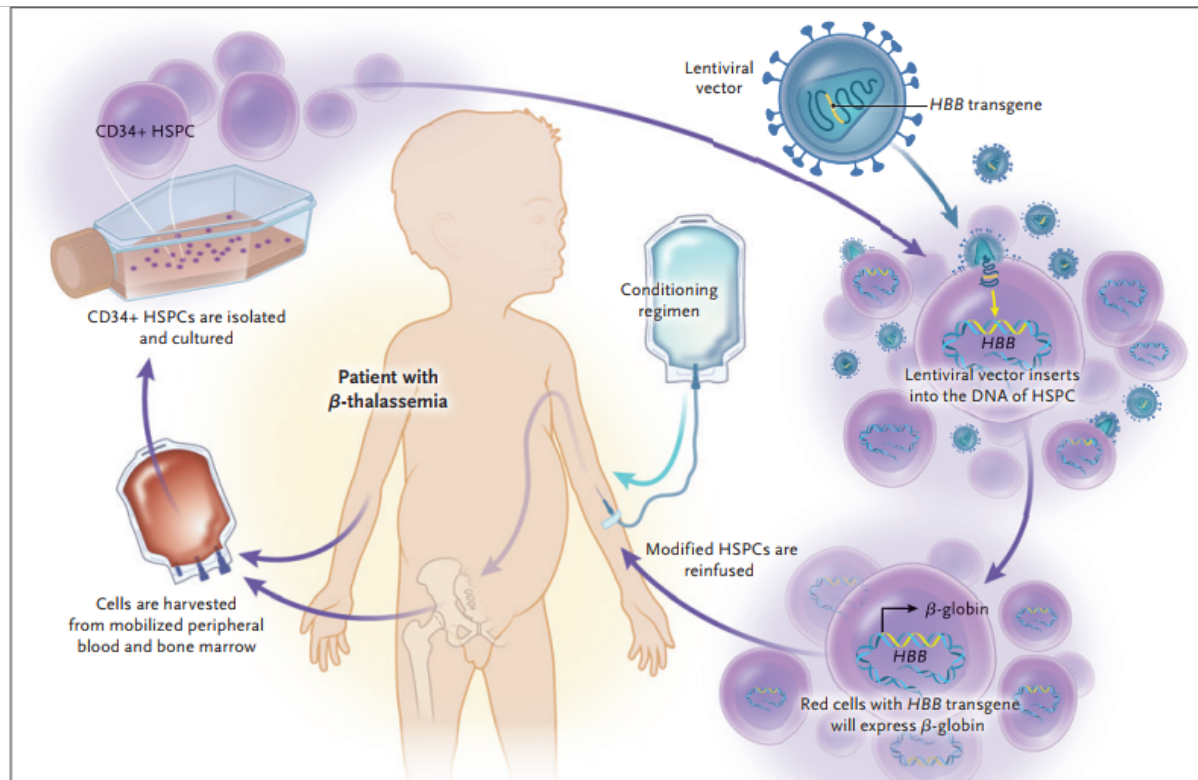


Figure 12 Administration ex vivo de la thérapie génique.

Un exemple d'administration ex vivo de la thérapie génique est le traitement de la β -thalassémie, qui implique le transfert de gènes aux cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH). Ces cellules sont prélevées à partir de la moelle osseuse ou du sang périphérique mobilisé du patient, et les CSPH CD34+ sont isolées à l'aide de colonnes d'affinité. Les CSPH sont cultivées ex vivo en présence de facteurs de croissance, ce qui permet le maintien et l'expansion des cellules souches auto-renouvelables, et sont ensuite soumises à un transfert de gènes avec un vecteur lentiviral intégrateur codant pour l'ADN complémentaire de la β -globine sous le contrôle d'un promoteur spécifique des érythroïdes. Le patient reçoit un régime de conditionnement qui détruit les CSPH endogènes de la moelle osseuse et crée un espace dans les niches de la moelle osseuse pour la greffe des cellules issues de l'ingénierie ex vivo. Les CSPH génétiquement modifiées sont ensuite réinjectées par voie intraveineuse et se greffent dans la moelle osseuse, où elles s'auto-renouvellent et se différencient en tous types de lignées hématopoïétiques. Cependant, grâce à la conception du vecteur, l'expression du gène de la β -globine est limitée à la lignée érythroïde. [27]

L'idée de traiter les patients atteints de bêta-thalassémie en insérant le gène de la β -globine dans des cellules de moelle osseuse est apparu dès 1978 à l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA), mais ces tentatives ont été très décevantes à l'époque et ont reçu une avalanche de critiques. [17]

En 2010, Cavazzana et al. ont signalé le premier essai clinique impliquant la transduction du gène de la globine dans des CSH CD34+ suivie d'une reprise de transfusion chez des enfants atteints d'une β -thalassémie sévère. Après un suivi de plusieurs années, un sujet sur les quatre traités avait montré un bénéfice clinique avec des taux d'Hb maintenus à 9-10g Hb/dl. [28]

Aujourd'hui, plusieurs essais cliniques de thérapie génique pour la β -TM sont en cours en France, en Italie et aux États-Unis. La thérapie génique avec des cellules CD34+ autologues transduites avec le vecteur BB305, qui code pour l'hémoglobine adulte (HbA) avec une substitution d'acides aminés Thr87Gln (HbAT87Q), a réduit ou éliminé le besoin de transfusions chronique de globules rouges chez 22 personnes atteintes de β -thalassémie sévère, sans effets indésirables graves liés au produit pharmaceutique. Cependant, le niveau d'intégration (nombre de copies du vecteur) s'est avéré insuffisant pour atteindre l'indépendance transfusionnelle chez la plupart des adultes β^0/β^0 . Ce système (appelé betibéglogène autotemcel) a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de l'EMA en mai 2019 et est indiqué pour le traitement des personnes âgées de 12 ans et plus atteintes de TDT qui ont un génotype non β^0/β^0 , pour lesquelles une TCSH est appropriée mais un donneur de CSH apparenté HLA compatible n'est pas disponible. En optimisant les protocoles de transduction pour obtenir un nombre de copies du vecteur plus élevé dans le produit pharmaceutique et en maximisant le chimérisme transgénique, les essais en cours ont pour objectif d'atteindre l'indépendance transfusionnelle également chez les personnes ayant un génotype β^0/β^0 . [12]

La durabilité et la stabilité de la réponse après la thérapie génique au bétibéglogène autotemcel ont été démontrées chez des personnes atteintes de TDT avec un suivi allant jusqu'à six ans. La rareté des effets indésirables liés à la thérapie génique observés au-delà de deux ans après l'étude sur la perfusion suggère un profil de sécurité à long terme favorable. [9] Cependant, un suivi pendant 15 ans après le traitement par ZYNTGLO® (bétibéglogène autotemcel), est nécessaire pour déterminer son efficacité et sa sécurité à long terme. [24]

Cependant, l'EMA a commencé la réévaluation de la sécurité de Zynteglo en Février 2021, et ce à cause d'effets indésirables graves rapportés pour un autre médicament en essais cliniques pour le traitement de drépanocytose (bb1111), et utilisant le même vecteur viral que Zynteglo.

Un cas de leucémie myéloïde a été rapporté, en plus de 2 cas de syndrome myélodysplasique qui a évolué en leucémie chez l'un d'entre eux. Jusqu'à présent, aucun cas de leucémie n'a été signalé avec le Zynteglo lui-même, pourtant le risque oncogène a été reconnu comme risque potentiel lors de son autorisation. Compte tenu de ce fait, et du fait que le bb1111 fonctionne de la même manière, la société responsable du développement des deux médicaments a interrompu l'approvisionnement en Zynteglo pendant que les preuves sont examinées afin de comprendre si le cancer pourrait être lié à leur traitement. [29]

L'édition génomique :

Au lieu de la thérapie génique, des approches récentes ont été développées pour corriger directement les mutations génétiques ou pour perturber des séquences d'ADN spécifiques dans le génome. Il s'agit de l'édition génomique.[7] cette approche repose sur des enzymes qui jouent un rôle dans l'introduction de cassures de l'ADN dans des sections spécifiques du génome. [18]

BCL11A est un répresseur de l'hémoglobine fœtale récemment découvert. Il est étudié comme une cible thérapeutique dans la bêta-thalassémie, vu que la perte de l'activité de BCL11A entraînera une expression robuste de l'HbF. L'expression tissulaire spécifique de BCL11A est dirigée par un amplificateur spécifique aux cellules érythroïdes [21]. Un modèle de souris avec une délétion spécifique de l'amplificateur érythroïde a conduit à une expression altérée de BCL11A dans les précurseurs érythroïdes sans affecter les autres lignées hématopoïétiques. [18]

Deux nucléases modifiées - les nucléases à doigts de zinc (NDZ) et les répétitions palindromiques courtes à espacement régulier (clustered regularly interspaced short palindromic repeats), liées aux nucléases Cas9 (CRISPR-Cas9)- sont en cours d'évaluation chez les patients dépendants de la transfusion. [6]

Les cellules CD34+ autologues sont mobilisées, collectées et modifiées pour perturber la région amplificatrice de BCL11A spécifique aux cellules érythroïdes et augmenter la production d'HbF. Le produit est perfusé chez les patients après un conditionnement myéloablatif. [6]

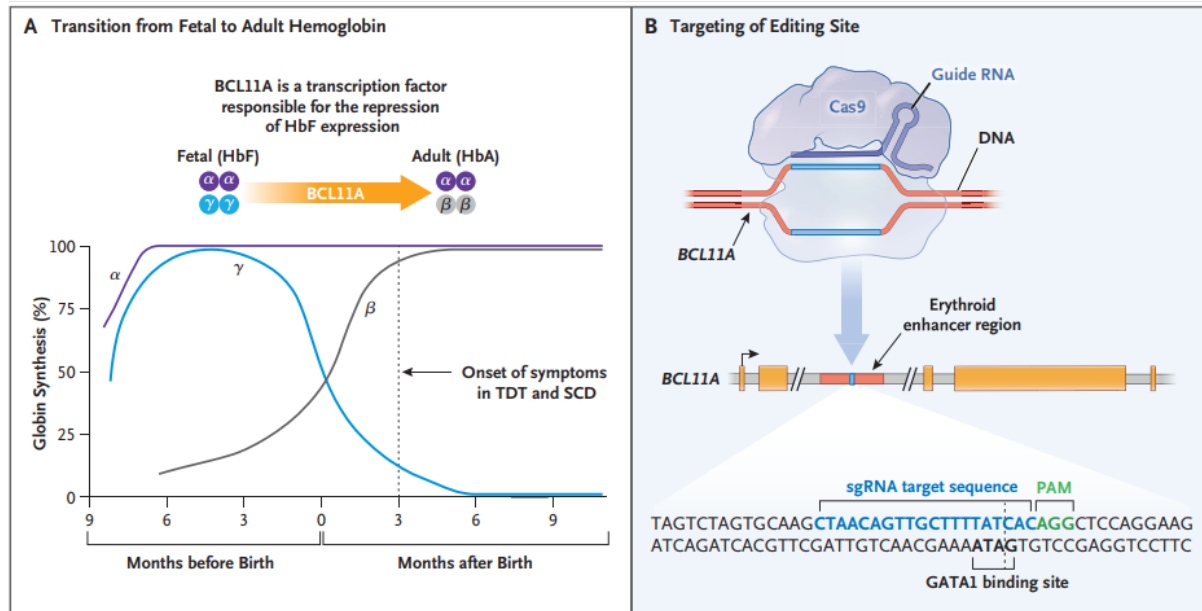


Figure 13 Approche moléculaire du CTX001 et études précliniques.

La figure A montre la transition entre l'hémoglobine fœtale (HbF) et l'hémoglobine adulte (HbA) peu après la naissance, ainsi que le rôle du facteur de transcription BCL11A dans la répression de la de la γ -globine, un composant de l'hémoglobine fœtale. Chez les patients qui n'ont pas la capacité de produire de la β -globine fonctionnelle ou en quantité suffisante, l'apparition des symptômes coïncide avec la diminution du taux d'hémoglobine fœtale, environ trois mois après la naissance. SCD désigne la drépanocytose, et TDT la β -thalassémie dépendante de la transfusion.

La figure B montre le site d'édition de la cible de l'ARN guide (ARNg) qui dirige CRISPR-Cas9 vers la région amplificatrice de BCL11A spécifique aux cellules érythroïdes. (La séquence de l'ARNg est fournie dans l'annexe supplémentaire). Les cinq exons du gène BCL11A sont représentés par des boîtes dorées. GATA1 désigne le site de liaison du facteur de transcription GATA1, le PAM pour motif adjacent d'espaceur (protospacer adjacent motif) (NGG, une séquence d'ADN spécifique qui doit suivre immédiatement la séquence d'ADN cible de Cas9), et sgRNA désigne ARN guide unique (single guide RNA) [30]

Une étude rapporte la réalisation d'une électroporation de CSPH CD34+ obtenues de donneurs sains, avec CRISPR-Cas9 ciblant l'amplificateur du BCL11A spécifique de cellules érythroïdes. Environ 80 % des allèles à ce locus ont été modifiés, sans preuve d'édition hors cible. Après avoir subi une myéloablation, deux patients - l'un atteint de TDT et l'autre de drépanocytose - ont reçu des cellules CD34+ autologues modifiées avec CRISPR-Cas9 ciblant le même amplificateur du BCL11A. Plus d'un an après, les deux patients présentaient des niveaux élevés d'édition allélique dans la moelle osseuse et dans le sang, une augmentation pancellulaire de l'hémoglobine fœtale, une indépendance vis-à-vis des transfusions et (chez le patient atteint de drépanocytose) l'élimination des épisodes vaso-occlusifs. [30]

b. Correction de l'érythropoïèse inefficace :

Les pièges des récepteurs de l'activine II :

Les molécules de signalisation de la famille du facteur de croissance transformant bêta, telles que BMP4, GDF11 et GDF15, contribuent à une érythropoïèse inefficace. Le luspatercept (ACE-536) et le sotatercept (ACE-011) ciblent cette voie en entrant en compétition avec le domaine extracellulaire du récepteur de l'activine pour le ligand circulant. Les deux médicaments sont produits sous forme de fusions de domaines Fc d'IgG1 humaines et sont administrés par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines. [21]

Les inhibiteurs Jack2 :

La signalisation de l'érythropoïétine par le récepteur Jak2 (Janus kinase 2) et les kinases STAT est essentielle à la survie et à la maturation des précurseurs érythroïdes. [21] Les souris β -thalassémiques ont des taux élevés d'EPO associés à des niveaux accrus de phosphorylation de Jak2 conduisant à une inefficacité significative de l'érythropoïèse et de l'hématopoïèse extramédullaire. Les inhibiteurs de Jak2 se sont révélés efficaces pour réduire la splénomégalie chez les souris β -thalassémiques. [31]

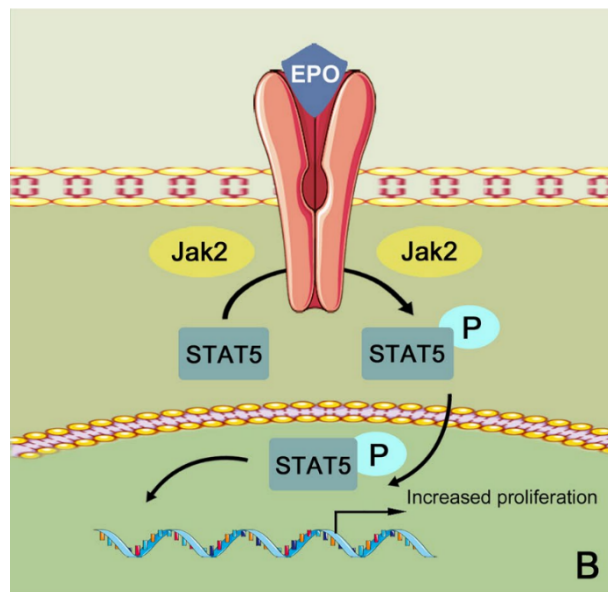


Figure 14 Cibles des nouvelles options thérapeutiques dans la bêta-thalassémie. La voie de signalisation JAK2/STAT5 est la cible des inhibiteurs de JAK2, par exemple le ruxolitinib. Dans la β -thalassémie, la synthèse d'érythropoïétine (EPO) est augmentée, ce qui entraîne l'activation de la voie de signalisation JAK2/STAT5, altérant ainsi la prolifération et la différenciation des progéniteurs érythroïdes. [16]

Ces résultats ont suggéré que l'utilisation du ruxolitinib, un inhibiteur de JAK1/JAK2, pourrait être bénéfique aux patients atteints de β -thalassémie. Une étude de phase IIa à un seul bras, multicentrique, d'une durée de 30 semaines, réalisée par Taher et al ont évalué l'efficacité et la sécurité du ruxolitinib chez 30 patients atteints de TDT (étude TRUTH). Une diminution de la taille de la rate par rapport à la ligne de base a été observée chez les patients traités par

ruxolitinib. On a également observé une modification moyenne du volume de la rate. Il n'y a cependant pas eu d'amélioration cliniquement significative de l'Hb pré-transfusionnelle, et donc aucune réduction des besoins transfusionnels. De plus, bien que les taux d'hépcidine aient augmenté dans le groupe traité par le ruxolitinib, aucune modification significative des paramètres du fer n'a été observé au cours de l'étude. Pour toutes les raisons susmentionnées, l'étude n'est pas passée en phase III. [18]

c. Amélioration de la surcharge en fer :

La disponibilité du fer affecte l'érythropoïèse. L'hépcidine est l'hormone qui contrôle l'absorption du fer, elle cible la ferroportine, qui est un exportateur de fer. Les patients atteints de bêta-thalassémie, en particulier les formes non dépendantes des transfusions, développent une surcharge en fer systémique due à une absorption intestinale accrue en raison d'un taux d'hépcidine trop faible. Compte tenu de ces faits, augmenter les taux d'hépcidine pourrait être une cible pour le traitement. Ce qui a conduit au développement d'agonistes de l'hépcidine, tels que la minihépcidine, qui sont des mimétiques de peptides courts qui sont suffisants pour cibler la dégradation de la ferroportine. Une autre méthode pour augmenter l'hépcidine in vivo consiste à l'inhibition de la sérine-protéase transmembranaire TMPRSS6 qui est essentielle à l'activation de l'hépcidine. Les patients atteints d'anémie ferriprive réfractaire présentent des mutations de TMPRSS6 avec des niveaux élevés d'hépcidine et sont réfractaires au fer oral, et partiellement au traitement par fer injectable. Les approches visant à réduire le TMPSS6 comprennent l'utilisation d'oligonucléotides antisens et l'interférence par ARN, qui ont toutes deux été appliquées dans des modèles murins avec des effets bénéfiques. La saturation de la transferrine est augmentée chez tous les patients atteints de bêta-thalassémie, le fer non contrôlé est à l'origine de la toxicité liée la surcharge en fer. Cette observation a motivé l'approche consistant à administrer de l'apotransferrine à des souris bêta-thalassémiques. La normalisation de la concentration du fer labile plasmatique a normalisé la survie des GR, augmenté l'hémoglobine, ainsi qu'une diminution des réticulocytes, des taux d'EPO et de la splénomégalie. Ces données suggèrent que la thérapie à transferrine pourrait être bénéfique chez les patients β -thalassémiques. [31]

3. Les mesures hygiéno-diététiques :

Il existe des rapports indiquant que la consommation de thé contribue à réduire l'absorption du fer dans le tractus intestinal. Ainsi, chez les patients atteints de thalassémie, le thé pourrait être une boisson saine à intégrer dans son régime alimentaire de routine. La vitamine C contribue à l'excrétion du fer par l'intestin, en particulier lorsqu'elle est utilisée avec la déféroxamine. Mais l'utilisation de la vitamine C en grande quantité et sans utilisation concomitante de déféroxamine présente un risque plus élevé d'arythmies fatales. La recommandation est donc d'utiliser de faibles quantités de vitamine C en même temps que des chélateurs du fer (déféroxamine). [10]

III. Suivi des patients thalassémiques :

Les recommandations de surveillance peuvent être divisées en plusieurs catégories. D'abord, l'évaluation des complications connues de la thalassémie en rapport avec l'anémie et l'érythropoïèse inefficace. Ce qui permet de prendre les décisions appropriées concernant la nécessité et l'efficacité des transfusions (tableau 4). Pour les patients atteints de TDT, la surveillance est nécessaire pour optimiser le traitement transfusionnel et pour évaluer les complications infectieuses, immunologiques et les complications en rapport avec la surcharge en fer secondaires au traitement transfusionnel (tableau 6). Les patients atteints de TDT et de NTDT doivent être évalués régulièrement pour déterminer le degré de surcharge en fer afin de poser l'indication de commencer la chélation, ou bien pour évaluer l'efficacité du traitement chélateur et les besoins de l'adapter, si la chélation est déjà en cours (tableau 5). Enfin, les patients sous traitement chélateur doivent être évalués pour les toxicités connues des chélateurs (tableau 7). [21]

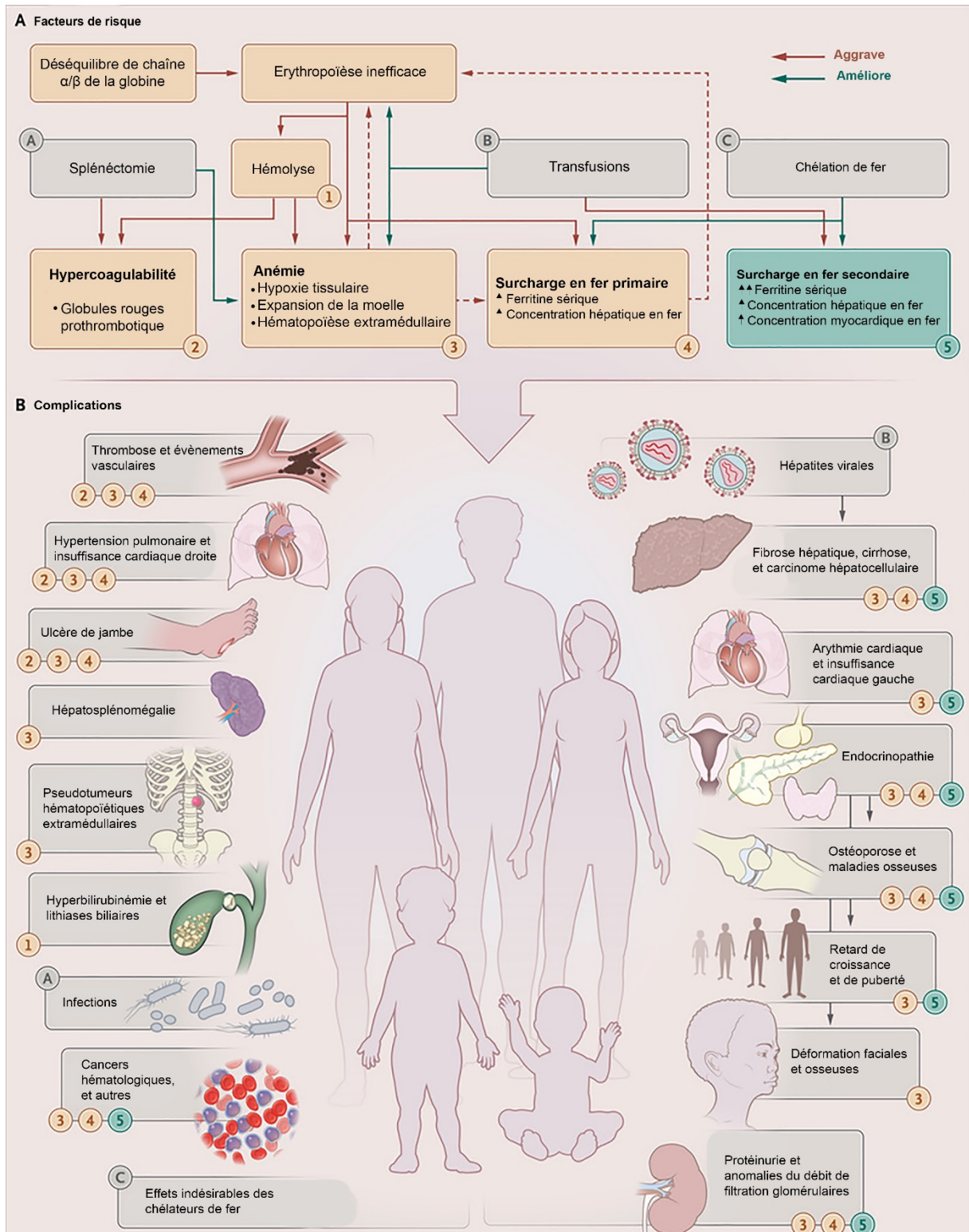


Figure 15 Manifestations physiopathologiques et cliniques de la β -thalassémie. Les chiffres et les lettres encadrés relient les complications aux facteurs de risque causaux. [6]

1. Surveillance des complications liées à la maladie et à la surcharge en fer :

Tableau 4 : Distribution des complications liées à la surcharge en fer chez les patients atteints de TDT et TNDT [32]

Complications*	TDT	TNDT
Cardiovasculaires	Sidérose cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche.	Hypertension pulmonaire, insuffisance ventriculaire droite, thrombose veineuse.
Hépatiques	Fibrose hépatique, cirrhose hépatique, hépatites virales.	Fibrose hépatique, cirrhose hépatique, carcinome hépatocellulaire.
Endocriniennes	Hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, retard de croissance, hypogonadisme, ostéoporose, diabète sucré.	Ostéoporose
Autres		Ulcère de jambe, lithiases vésiculaires, tumeurs hématopoïétiques extramédullaires, ischémie cérébrale silencieuse

*Toutes les complications peuvent survenir à la fois dans la TDT et la TNDT. Ce tableau mentionne la répartition des complications les plus fréquentes dans chaque groupe, sur la base des études disponibles.

Tableau 5 : Surveillance de la surcharge en fer : [5] [21]

Test	Fréquence de suivi	Le moment de début
Ferritine sérique	Tous les 3 mois en cas de TDT, Mensuel pour les TDT ayant une faible charge en fer ou sous chélation agressive, au moins une fois par an pour la TNDT, et tous les 6,12, ou 24 mois en cas d' α thalassémie en fonction de la sévérité de la surcharge et le besoin d'ajuster le traitement chélateur.	Avec le début de la transfusion dans la TDT.
Concentration hépatique de fer par IRM	Annuellement dans la TDT et tous les 6 mois si CHF >10 mg/g dw	- 1 à 2 ans après le début des transfusions, ou au début de la chélation dans le cas du TDT ^a - Lorsque le taux de ferritine atteint 500 ng/mL dans le cas du TNDT
T2 cardiaque par IRM	Annuellement Tous les 6 mois si T2* <10 ms	À partir de 10 ans, si le patient est sous un traitement chélateur approprié.

^a Pour les jeunes enfants, les risques de sédation doivent être évalués par rapport à la valeur des informations à obtenir. L'IRM initiale peut être reportée si les antécédents de transfusion et de chélation sont connus et si la ferritine est bien contrôlée.

a. Surveillance de la croissance et de la santé osseuse :

Chez les patients pédiatriques, la taille, le poids, le périmètre crânien, et la vitesse de croissance doivent être évalués au moins une fois par an, et idéalement tous les 3 mois. La taille tronculaire (en position assise) doit être mesurée chez les enfants plus âgés. L'ostéopénie et l'ostéoporose

sont fréquentes chez les enfants atteints de TDT et de TNDT, et se développent tôt. Avec un Z score de densité minérale osseuse inférieur à -2 DS (Déviation standard) chez 9 % des enfants de 6 à 10 ans et 44 % des enfants de 11 à 19 ans. Il est recommandé de procéder à un examen annuel par absorptiométrie biphotonique à rayons X dès l'âge de 10 ans. [21]

b. Surveillance des complications endocriniennes :

Le dépôt de fer dans l'hypophyse, le pancréas et d'autres organes endocriniens entraîne une morbidité importante dans la TDT. La prévalence de l'hypothyroïdie et de l'hypoparathyroïdie est d'environ 10 % et 2 % respectivement. La fonction thyroïdienne (thyrotropine et thyroxine), les taux de 25-hydroxyvitamine D, et un dosage des taux de parathormone et de calcium urinaire doivent être évalués annuellement chez les patients thalassémiques.

Les patients nord-américains atteints de TDT ont une prévalence de 14 % de diabète sucré. Au minimum, les patients doivent être dépistés annuellement par la mesure des taux de glucose et de fructosamine à jeun (l'HBA1C n'est pas fiable chez les patients transfusés) à partir de l'adolescence. Plusieurs groupes recommandent également des tests annuels de tolérance au glucose par voie orale.

L'hypogonadisme est fréquent, il se produit chez environ 50 à 60 % des patients atteints de TDT. Les patients adolescents doivent faire l'objet d'un dépistage de la ménarche et de la progression de la puberté par une anamnèse minutieuse et une stadification de Tanner tous les 6 mois. Les gonadotrophines sériques doivent être contrôlées annuellement pour les adolescents filles et garçons. Si des anomalies sont détectées, une consultation en endocrinologie est recommandée. [21] Et une évaluation de routine pour l'infertilité, l'hypogonadisme secondaire et l'impuissance pour les adultes. [6]

c. Surveillance des complications hépatiques :

La surcharge hépatique en fer peut être à l'origine de fibrose hépatique, cirrhose, voire un carcinome hépatocellulaire. Une évaluation de la fonction hépatique régulière chez les patients suivis pour thalassémie s'avère donc nécessaire.

Il est recommandé de réaliser des mesures de l'ALAT, de l'ASAT et de la bilirubine tous les 3 mois, ou tous les mois si les mesures sont >5 fois la limite supérieure de la normale. Une échographie hépatique annuelle chez les patients de plus de 18 ans est également recommandée, ou tous les 6 mois en cas d'anomalies du bilan. La réalisation d'une élastographie transitoire pour évaluer la rigidité hépatique est également possible chez les adultes (si disponible), tous les 12-24 mois. [6] Ainsi qu'une évaluation annuelle de la concentration sérique en alphafœtoprotéine chez les adultes atteints d'hépatite C pour le dépistage de carcinome hépatocellulaire. [12]

Les mesures de prévention et de traitement comprennent une chélation de fer adéquate (l'inversion de la fibrose et de l'inflammation hépatiques chez les patients atteints de TDT recevant la déféroxamine a été prouvée) ainsi qu'un traitement adéquat de l'hépatite virale, lorsqu'elle est présente. [6]

d. Surveillance des complications cardio-vasculaires :

Hypertension pulmonaire :

L'évaluation de l'HTAP repose sur l'évaluation échocardiographique de la vitesse de régurgitation tricuspide (VRT), en particulier chez les adultes, les patients atteints de TNDT, les patients splénectomisés et ceux ayant des antécédents de thrombose, une numération plaquettaire $\geq 500 \times 10^9/L$, ou Hb <10 g/dl. Le rythme de dépistage est tous les 3 à 5 ans si VRT <2,5 m/sec ou tous les 12 mois si VRT $\geq 2,5$ m/sec. La confirmation de l'HTAP par cathétérisme cardiaque droit est indiquée si VRT >3,2 m/sec ou si VRT 2,5-3,2 m/sec avec symptômes.

La thérapie anticoagulante chez les patients à risque a un rôle potentiel préventif. Le traitement doit être guidé par une évaluation pour confirmer la forme d'hypertension pulmonaire. En outre, on note une prévalence plus faible chez les patients atteints de TNDT recevant des transfusions, l'hydroxyurée ou un traitement chélateur de fer. [6]

Arythmie et insuffisance cardiaques :

L'évaluation de l'arythmie et de l'insuffisance cardiaques repose sur l'examen par échocardiographie et ECG chez les patients âgés de plus de 10 ans, annuellement si FEVG $\geq 56\%$ ou tous les 3-6 mois si FEVG $< 56\%$ ou si le patient est symptomatique.

Le traitement par déféroxamine par voie parentérale continue ou une combinaison de déféroxamine et déféripone a fait Preuve de l'inversion du dysfonctionnement cardiaque chez les patients atteints de TDT. [6]

Thrombose et vasculopathies :

L'évaluation du risque thrombotique est nécessaire lors d'une hospitalisation, d'une grossesse ou d'une intervention chirurgicale, notamment chez les patients adultes, les patients atteints de TNDT, les patients splénectomisés, ceux ayant des antécédents de thrombose et ceux ayant une numération plaquettaire $\geq 500 \times 10^9$ /litre ou une Hb < 10 g/dl.

La prévention repose sur un traitement anticoagulant préventif selon les normes locales, sur la base du risque thrombotique. Aspirine chez les patients splénectomisés avec une numération plaquettaire $\geq 500 \times 10^9$ /litre. La prévalence des événements vasculaires primaires et secondaires est plus faible chez les patients atteints de TNDT recevant des transfusions. [6]

e. Surveillance de la douleur :

Malgré l'amélioration des traitements, les patients atteints de thalassémie continuent de signaler des douleurs fréquentes. Dans l'enquête Thalassemia Longitudinal Cohort, 69 % des adolescents et des adultes ont déclaré avoir eu des douleurs sur une période de 4 semaines, dans 28% des cas, la douleur était d'intensité modérée. Les parents ont signalé une douleur chez 56 % des enfants et que la douleur était assez fréquente chez 11 % d'entre eux. La douleur est également associée à une augmentation de l'anxiété et de la dépression et à une diminution de la qualité de vie. Les causes de la douleur restent floues. Les causes les plus couramment supposées sont la compression ou les fractures pathologiques en rapport avec l'ostéopénie et l'ostéoporose, le pincement des racines nerveuses par des masses hématopoïétiques extra-

médullaires, des douleurs thoraco-lombaires non spécifiques en rapport avec l'expansion hématopoïétique intramédullaire et à l'inconfort localisé du site d'injection dû à l'utilisation de la chélation par injections sous-cutanées. Une transfusion chronique efficace peut être utile pour diminuer le stimulus de la douleur. Les personnels soignants doivent évaluer la douleur à chaque visite. [33]

f. Autres :

La surveillance d'autres complications comprends :

- L'évaluation de l'hépatosplénomégalie à l'aide d'un examen clinique minutieux à chaque consultation. [6]
- Un examen échographique régulier à la recherche précoce de lithiase biliaire, principalement chez les patients ayant un génotype du syndrome de Gilbert. [12]
- La recherche d'un ulcère de jambe à l'aide d'examen clinique par inspection de la peau à chaque consultation. Principalement chez les adultes, les patients atteints de TNDT, les patients splénectomisés ou ceux ayant une Hb <10 g/dl. [6]
- L'évaluation de pseudo-tumeurs hématopoïétiques extramédullaires par examen physique, et radiologique en cas de suspicion clinique, en particulier chez les patients atteints de TNDT, les patients splénectomisés et ceux ayant une Hb<10 g/dl. [6]
- Un examen clinique régulier, à chaque consultation, à la recherche de déformations osseuses et faciales, et surtout chez les patients inadéquatement transfusés, et ayant une TDT. [6]
- L'évaluation de la protéinurie et d'anomalies du débit de filtration glomérulaire à l'aide d'examens de laboratoires, ainsi que les examens d'imagerie en cas de suspicion clinique de calculs, en particulier chez les patients présentant une anémie ou surcharge en fer. [6]
- Le dépistage de survenu de cancers hématologiques ou autres, et ce par le biais d'examens d'imagerie et de laboratoire, en cas de suspicion clinique, et surtout chez les patients adultes. [6]
- Un examen ophtalmologique et auditif annuel. [12]

2. Surveillance des complications liées au traitements :

a. Surveillance des patients sous transfusion chronique :

Les patients sous transfusion chronique doivent être régulièrement évalués à la fois pour optimiser le traitement transfusionnel et pour minimiser les risques transfusionnels. Au début des transfusions, un profil antigénique du globule rouge (génotype ou phénotype) doit être obtenu afin de faciliter le choix approprié du produit globulaire et l'évaluation de tout nouvel anticorps globulaire développé. [21]

Tous les patients doivent être surveillés en ce qui concerne les réactions transfusionnelles allergiques et fébriles, qui se produisent généralement pendant ou immédiatement après la transfusion. Une prémédication avec acétaminophène et de la diphényhydramine doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents de réactions fébriles ou urticariennes, respectivement. Les réactions transfusionnelles hémolytiques à médiation immunitaire peuvent être aiguës ou retardées jusqu'à 14 jours. Au cours d'une réaction, l'évaluation biologique peut révéler un nouvel alloanticorps ou autoanticorps anti-GR, une anémie, une hyperbilirubinémie indirecte et/ou une hémoglobinurie. Lorsqu'ils sont présents, les anticorps anti-GR peuvent compliquer la compatibilité croisée, réduire la survie des cellules transfusées et retarder la sécurité de l'approvisionnement en sang. Il existe peu d'études publiées sur l'immunomodulation pour traiter l'allosensibilisation ; cependant, les corticostéroïdes, l'immunoglobuline intraveineuse et le rituximab ont été utilisés dans certaines études pour contrôler l'hémolyse auto-immune ou les réactions transfusionnelles hémolytiques retardées.[33]

Les allo-anticorps chez les patients atteints d'hémoglobinopathies sont le plus souvent dirigés contre les antigènes de type C, E et Kell, et, au minimum, ces antigènes doivent être appariés, au-delà de l'appariement ABO et Rhésus habituel. [21]

Les taux d'hémoglobine pré-transfusionnels et le volume de GR administré doivent être suivis régulièrement pour permettre l'ajustement des schémas transfusionnels et l'évaluation de la charge en fer. [21]

Les patients doivent être interrogés également sur leurs symptômes pré-transfusionnels afin de déterminer si un objectif d'hémoglobine plus élevé est nécessaire. Des taux d'hémoglobine pré-transfusionnels étonnamment bas peuvent indiquer une réaction transfusionnelle hémolytique ou un hypersplénisme. [21]

Les patients transfusés atteints de thalassémie doivent recevoir tous les vaccins de routine adaptés à leur âge et doivent bénéficier des tests sérologiques annuels de surveillance pour l'hépatite A, l'hépatite B, l'hépatite C et le VIH. Comme le test de dépistage de l'hépatite C est devenu largement disponible, moins de jeunes patients se convertissent. Une fois qu'un patient a fait une séroconversion pour l'un de ces pathogènes, les pratiques de surveillance annuelle doivent suivre les directives spécifiques à la maladie, telles que l'échographie hépatique annuelle et la surveillance de l'alphafœtoprotéine pour le risque de carcinome hépatocellulaire secondaire à l'hépatite B ou C. [33]

Tableau 6 : Surveillance des transfusions et des complications relatives.[21]

Test :	Fréquence de surveillance :
Génotype/phénotype du globule rouge	Une seule fois au début des transfusions
NFS pré-transfusionnelle	Toutes le 3 à 5 semaines
Evaluation de l'historique des transfusions (volume transfusé, présence d'anticorps anti-globules rouges, accès intraveineux)	Toutes le 3 à 5 semaines
Sérologie de l'hépatite A, B, et C. (PCR si indiquée) et test du VIH	Annuellement

b. Surveillance des patients splénectomisés :

Comme suscité, la splénectomie est associée à des effets secondaires sévères, à savoir l'augmentation du risque d'infections et de septicémie, le risque de thrombose, ainsi que d'autres complications vasculaires telles que l'hypertension pulmonaire, les ulcères de jambe et les

accidents vasculaires cérébraux. [18] Par conséquent, tous les enfants devant subir une splénectomie doivent être vaccinés contre le pneumocoque, H.influenzae et le méningocoque au moins 3 à 4 semaines avant l'intervention. [8] Pour prévenir le risque de septicémie post-splénectomie, les patients doivent recevoir le vaccin contre la grippe chaque année avant le début de la saison grippale, une dose de rappel du vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque 5 ans après la première dose, et une dose de rappel du vaccin antiméningococcique ACWY tous les 5 ans. Les patients âgés de plus de 65 ans doivent recevoir une autre dose de rappel du vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque. [20] la pénicilline est administrée en prophylaxie jusqu'à un certain âge, [10] Les épisodes d'infection doivent être traités rapidement avec des antibiotiques à large spectre et les enfants doivent être hospitalisés. Tous les efforts doivent être faits pour isoler le micro-organisme pour une antibiothérapie appropriée. [8] Une thrombo-prophylaxie à l'aspirine ou à l'héparine de faible poids moléculaire pour les patients à haut risque est également prescrite pour prévenir le risque thrombo-embolique. [18]

c. Surveillance des patients sous chélateurs de fer :

Les chélateurs du fer ont des effets indésirables potentiels variables, selon l'agent utilisé. Les patients recevant une chélation doivent être régulièrement évalués à la recherche des signes cliniques et biologiques de ces toxicités afin de sélectionner le meilleur chélateur, de réduire les obstacles à l'observance, et de minimiser le potentiel de dommages irréversibles. [21]

Déféroxamine (DFO):

Le DFO étant excrété par les sécrétions biliaires et l'urine, il est contre-indiqué chez les patients souffrant d'anurie sévère et une maladie rénale avancée, conformément à la notice du fabricant aux États-Unis. [34]

La déféroxamine est administrée en perfusion continue. Lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée, des réactions locales comprenant érythème et induration sont fréquentes. [33]

On peut noter parmi les autres effets secondaires, un retard de croissance, des modifications squelettiques, des anomalies ophtalmologiques (cataractes, chromatopsie, opacités cornéennes et modifications du pigment rétinien) et des troubles auditifs (perte d'audition et acouphènes). LE DFO peut être rarement associé à une insuffisance rénale aiguë, à une élévation de la créatinine sérique et à une tubulopathie rénale. Le syndrome de détresse respiratoire est un effet indésirable rare qui peut être rencontré avec des doses intraveineuses élevées lors d'une intoxication ferrique aiguë. [34]

Les toxicités ophtalmologiques et auditifs sont plus fréquentes lorsque la dose de chélateur est élevée par rapport à la charge totale en fer de l'organisme. Ils peuvent être minimisés en maintenant un rapport entre la dose de déféroxamine (mg/kg de poids corporel) par rapport au taux de ferritine sérique inférieur à 0,025. Le risque de toxicité oculaire peut être plus élevé chez les patients diabétiques. Des évaluations ophtalmologiques et auditifs annuelles sont alors recommandées chez les patients sous chélateur quel que soit son type, bien que le risque de ces toxicités avec la déféripone n'est pas clair. [33]

Le retard de croissance et les modifications squelettiques, incluant un rachitisme et un genu valgum peuvent se développer chez les enfants en croissance qui utilisent la déféroxamine, et sont également plus fréquents en cas de "surchélation". [30] il est par la suite important de contrôler le poids et la taille chez les enfants et les adolescents tous les 3 mois et les mentionner sur une courbe de croissance. [34]

La déféroxamine peut augmenter l'excrétion du zinc, entraînant une carence en zinc. Une carence en zinc peut également se développer pendant le traitement par la déféripone ou le déférasirox. Il est recommandé de mesurer annuellement les niveaux de cet oligo-élément et de prendre un supplément en cas de carence. [33]

Les taux de vitamine C sont plus faibles chez les patients atteints de thalassémie que chez les témoins, ce qui témoigne d'un stress oxydatif permanent. Les taux de vitamine C doivent être mesurés chaque année chez tous les patients. L'administration d'acide ascorbique avec de la déféroxamine améliore l'excrétion du fer chez les patients présentant une carence en vitamine

C. Cependant, comme la vitamine C peut également augmenter la toxicité du fer, une faible dose de vitamine C (100 mg) doit être administrée uniquement les jours où le chélateur est pris. [33]

Enfin, on souligne que les patients sous déféroxamine doivent être évalués régulièrement pour vérifier l'observance du traitement et les obstacles potentiels, tels que les réactions au site d'injection, [21] ainsi que les inconvénients en rapport avec l'administration parentérale et de ses complications infectieuses. L'observance limitée du traitement pourra entraîner une diminution de l'efficacité en termes de chélation du fer et une progression des manifestations de la surcharge en fer transfusionnelle. [34]

Déférasirox (DFX):

Des effets secondaires gastro-intestinaux dose-dépendants [33], tels que des douleurs abdominales, des vomissements et de la diarrhée surviennent chez environ 16 % des patients pédiatriques recevant la forme en comprimés dispersibles du déférasirox et peuvent limiter l'adhésion au traitement. Ces effets indésirables peuvent être atténués par les nouvelles formes de comprimés pelliculés et granulés, qui ne contiennent pas de lactose, qui est à l'origine de cet effet. [21] Ces signes doivent être régulièrement recherchés à l'interrogatoire pour limiter la mauvaise observance. [33]

Les effets secondaires rénaux, y compris l'élévation de la créatinine et la protéinurie, sont observés dans 8,8 % des cas ; le syndrome de Fanconi rénal est moins fréquent. Les facteurs de risque de complications rénales comprennent une maladie rénale préexistante, la déshydratation, ferritine inférieure à 1000 ng/mL et l'utilisation concomitante d'agents néphrotoxiques. Une surveillance plus fréquente de la fonction rénale et un ajustement approprié de la dose sont recommandés dans ces situations. [21] La fonction rénale doit être surveillée tous les mois avec une réduction de la dose en cas d'anomalies au dosage de la créatinine. Une mesure mensuelle de la protéinurie est également recommandée. [33]

L'élévation de l'ALAT est un autre effet secondaire potentiel ; 1 % des patients ont présenté une élévation de 10 fois ou plus par rapport à la normale, documentée sur une étude de suivi à 5ans

par 2 tests de laboratoire consécutifs. De rares épisodes d'insuffisance hépatique fulminante ont été également signalés. De ce fait, une mesure de la fonction hépatique 2 semaines après l'initiation du traitement, puis 2 semaines plus tard et tous les mois par la suite est recommandée. [33]

Des cytopénies ont été rarement rapportées lors de l'utilisation du déférasirox, généralement chez des patients ayant d'autres comorbidités. Il sera donc recommandé par prudence d'effectuer un hémogramme complet avec formule leucocytaire au moins tous les 3 mois. [33]

Défériprone (DFP) :

La défériprone est autorisée en tant qu'agent de deuxième ligne pour le traitement de la surcharge en fer transfusionnelle dans la thalassémie. L'événement indésirable associé le plus grave est l'agranulocytose. Dans la plus grande étude rapportée à ce jour, l'agranulocytose (ANC < 500.10⁹/L) est survenue à un taux de 0,2 pour 100 patients-années, et une neutropénie plus légère (ANC 500 à 1500) à un taux de 2,1 pour 100 patients-années. La neutropénie est réversible à l'arrêt du médicament, mais elle réapparaît souvent lors de la reprise du traitement. Il est recommandé de procéder à des numérations sanguines hebdomadaires pour surveiller cet effet secondaire. Une augmentation de l'ALAT sérique peut également être observée lors de l'utilisation de la défériprone et semble se produire plus fréquemment chez les patients atteints d'hépatite C ou ayant une CHF élevée. Cet effet est souvent transitoire et peut régresser même si l'on continue le traitement à la même dose ou à une dose réduite. Le taux sérique d'ALAT doit être contrôlé au moins tous les 3 mois chez les patients sous défériprone. [33]

D'autres effets indésirables peuvent s'associer au traitement par DFP, à savoir une chromaturie (14,6 %), des nausées (12,6 %), vomissements (9,8 %), dyspepsie (2 %), diarrhée (3 %), douleurs abdominales (10,4 %), et arthralgies (9,8 %). [34]

Tableau 7 : Surveillance des effets indésirables des chélateurs. [21]

Test	Fréquence de surveillance
Tous les chélateurs	
Examen ophtalmologique dilaté et mesure de l'acuité visuelle	Annuelle
Examen auditif	Annuelle
Taux de vitamine C	Annuelle
Taux du Zinc	Annuelle
Déférasirox	
Protéinurie	Tous les 3 mois
Analyse de la fonction hépatique	Tous les 2 semaines x2 à l'initiation du traitement puis tous les mois
Fonction rénale et tubulaire - créatinine, potassium, phosphore, bicarbonate	Tous les mois
Défériprone	
NFS complète avec formule leucocytaire	Toutes les semaines
Analyse de la fonction hépatique	Tous les 3 mois

3. Qualité de vie :

Les transfusions chroniques et le traitement par chélation réduisent la morbidité et améliorent la survie des patients atteints de thalassémie. Néanmoins, vivre avec la thalassémie peut affecter profondément la QDV d'un individu. Une transfusion chronique nécessite de manquer l'école ou le travail pendant un jour toutes les 3 à 4 semaines. La thérapie de chélation parentérale quotidienne n'est ni simple ni propice à une vie professionnelle, scolaire ou familiale normale. Les effets indésirables des transfusions et de la chélation peuvent également avoir un impact sur la QDV. Le Thalassaemia Clinical Research Network (TCRN) a publié des données sur la QDV des enfants à partir des éléments rapportés par procuration par leurs parents. Le rapport a déterminé que le fait d'avoir un enfant atteint de thalassémie affecte la famille, en limitant les activités familiales, et en ayant un impact négatif sur le temps et les émotions des parents. Malgré ces facteurs de stress, les parents ont déclaré une meilleure cohésion familiale. Les soutiens familial, social et psychosocial sont des facteurs essentiels à l'amélioration de la qualité de vie. Bien que la santé mentale dans cette étude était moins affecté que la santé physique, sur 276 patients, 33% ont indiqué avoir des symptômes d'anxiété et 11% avaient des symptômes de dépression. La santé mentale et la qualité de vie doivent être évaluées régulièrement à l'aide d'outils standardisés. [33]

4. Conseil génétique :

Le conseil génétique est une composante importante des soins complets d'un patient thalassémique. Des discussions avec les familles touchées et les couples qui sont porteurs de la maladie ; dès le début, concernant le modèle d'héritage de la maladie et la probabilité d'affecter les futurs enfants peuvent faciliter la planification familiale. Le test prénatal est disponible dans de nombreux pays et a été utilisé pour le diagnostic préimplantatoire et l'identification de frères et sœurs non affectés et compatibles HLA pour les banques de sang de cordon. Plusieurs pays ont réussi à utiliser avec succès le dépistage en population et le conseil prénuptial pour contrôler le taux de natalité des patients atteints de thalassémie, réduisant ainsi l'impact social et économique de la maladie. Les prestataires de soins de santé à tous les niveaux doivent être formés pour fournir des conseils, afin de garantir un large soutien aux familles atteintes de thalassémie. [33]



Deuxième partie : Partie pratique





MATERIELS ET METHODES



I- Matériels

1. Objectifs de l'étude :

Notre objectif à travers la présente étude est d'analyser le circuit des patients thalassémiques de la région de Tétouan depuis leur diagnostic, d'évaluer la qualité de leur prise en charge et de leur suivi au sein de l'hôpital provincial de Tétouan, dans le but de mettre en valeur les problèmes qu'ils confrontent afin de fournir des recommandations et propositions pouvant améliorer la qualité de cette prise en charge, réduire la morbidité et la mortalité de la maladie et rendre meilleure la qualité de vie de ces patients par la suite. Ainsi que pour une meilleure coordination entre CHP et CHU.

2. Nature de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique, réalisée au sein du centre hospitalier provincial de Tétouan.

3. Population étudiée :

L'étude concerne tous les malades suivis au centre hospitalier provincial de Tétouan, et qui se sont rendus à l'hôpital au cours de la période allant de Novembre 2020 au Mai 2021. Tous les patients ayant consulté sont des enfants, et qui sont admis directement dans le service de pédiatrie, aucun patient adulte n'a été vu.

II- Méthodes

1. Collecte des données:

Le recueil des données a été réalisé au moyen d'un questionnaire par entrevue directe lors de la consultation des malades au service de pédiatrie. Ainsi qu'à partir des résultats de bilans biologiques, radiologiques, ordonnances, fiches de transferts, comptes rendus, et carnets de surveillance présentés par les patients. En l'absence de dossiers médicaux.

2. Analyse des données:

En vue de réaliser une analyse statistique des données, ces derniers ont été saisis dans un fichier Excel, et leur analyse ; elle aussi a été réalisé à l'aide de Microsoft office Excel.

3. Considérations éthiques

-Les données en été recueillies avec respect de l'anonymat, et après accord verbal des patients et parents. -

L'examen clinique des patients a été fait devant leurs parents ; leur représentant légal.

-Le consentement des patients et parents a été obtenu pour la prise et l'usage de leurs photos.



Résultats



La présente étude inclut 10 patients qui ont été vus et surveillés le long de la période d'étude au CHP Tétouan. Les résultats présentés concernent les données de l'interrogatoire, des examens cliniques et biologiques collectés à la première consultation de nos patients, avec présentation des éléments les plus pertinents de leur évolution au cours de notre période d'étude par la suite. On note que les patients 5 et 6 sont frère et sœur, et les patientes 9 et 10 sont des sœurs.

I- observations cliniques :

Observation du Patient 1 :

Profil épidémiologique :

Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 10 ans, originaire et habitant Oued laou (milieu rural). La distance entre l'hôpital et le lieu de résidence est d'environ 50 Km, parcourue en environ 1 heure, par voiture (d'un membre de famille). Le patient est de niveau socio-économique bas, et a comme couverture sociale, le RAMED. Il a été référé au CHP de Tétouan par un pédiatre vu au privé.

Antécédents :

Personnels :

- Pas de notion de consanguinité. Parents originaires du même douar (Oued laou).
- Notion d'infections récurrentes, n'ayant jamais nécessité l'hospitalisation.
- Antécédent de fracture à traumatisme faible.
- Vaccination selon le PNI incomplète.

Familiaux :

- Enfant unique
- Notion d'anémie chez la mère, n'ayant jamais nécessité la transfusion.

Enfant scolarisé.

Diagnostic :

Circonstances du diagnostic

Signes cliniques révélateurs : La thalassémie chez ce patient s'est révélée par des problèmes d'alimentation, une pâleur, et une fièvre récurrente.

L'âge au moment du diagnostic: 4 ans.

Délai du diagnostic: 9 mois.

Bilan diagnostic:

Hémogramme: Non disponible

Groupage ABO-Rh: A+

Frottis sanguine: Anisocytose, Anisopoïkilocytose, assez nombreuses hématies polychromatophiles, schizocytes++

Electrophorèse de l'hémoglobine: HbA: <1% HbA2: 1,8% HbF: 97,9% HbS: 0,0%

Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN: Non fait, non demandé.

Dépistage autour de cas:

NFS de la mère: Hb: 10,2 g/dl , VGM: 58,8 μ^3 , TCMH: 18,7 pg

Electrophorèse de l'Hb chez la mère: HbA :90,2% , HbA2 : 6,0% , HbF : 3,8% , HbS : 0,0%

Electrophorèse de l'Hb chez le père: HbA :91,8% , HbA2 : 6,9% , HbF : 1,3% , HbS : 0,0%

Diagnostic retenu : β -thalassémie dépendante des transfusions.

Le frottis sanguin et le dépistage chez les parents ont été demandés lors d'une consultation au SHOP du CHU de Rabat.

Examen à l'admission:

Motif de consultation: Admis pour transfusion

Présentation Clinique: Pâleur cutanéomuqueuse, splénomégalie, ictère.

Poids: 30Kg (-1 DS) Taille: 136 cm (Normale) Tanner: G1 P1

Hémogramme: Hb: 7,2 g/dl , VGM: 78 μ m³ TCMH: 25,4 pg Nombre de GR: 2,84.10⁶/mm³
hématocrite: 22,0%

RAI : négative

Traitement:

Transfusions: Le patient est sous un régime de transfusion toutes les 3 semaines. Le nombre estimé de transfusions au cours de la dernière année est supérieur à 12 transfusions.

Chélation de fer: Le patient est sous défériprone (Ferriprox 500) 2 comprimés x2/j depuis 4ans. Avec un délai de 2 ans entre début des transfusions et début de la chélation.

Splénectomie: Non splénectomisé

Hydroxyurée: Non

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques: Non faite, non proposée

Régularité de la prise du traitement: transfusions régulières, chélation interrompue pendant 6 mois par manque de moyens et rupture du traitement au CHP.

Suivi:

Surveillance du traitement et de son efficacité

-Transfusions: hémogramme et RAI à chaque consultation

- Chélation: Le contrôle du traitement chélateur se fait par analyse de la ferritinémie tous les 3 à 4 mois. Le contrôle est régulier chez le patient. Tandis que le premier dosage de la ferritinémie a été fait entre 1 et 2 ans après le début des transfusions.

Dépistage et surveillance des complications

- Complications liées au traitement:

Transfusions: - Pas d'antécédent d'accident transfusionnel immunologique.

- Sérologies virales non faites.

Chélation: - Notion de douleur abdominale et diarrhée.

- Aucune surveillance paraclinique des complications relatives au traitement chélateur.

- Complications liées à la maladie:

- Notion de fracture à traumatisme faible.

- Retard du développement des caractères pubertaires.

- Contrôle régulier de la ferritinémie tous les 3 à 4 mois pour évaluer la surcharge en fer et le traitement chélateur. Ferritinémie au dernier contrôle: 2801 ng/ml

- Echographie abdominale: (Février 2015) Aucune anomalie notable.

- Aucun autre bilan de suivi n'a été retrouvé.

Qualité de vie et santé psychologique:

La maman juge que la thalassémie n'a aucun impact négatif sur la qualité de vie de la famille et de l'enfant, avec une bonne cohésion familiale et support psychosocial. Aucun impact psychologique notable de la maladie chez l'enfant.

Niveau d'éducation thérapeutique:

Le niveau d'éducation thérapeutique de la maman est jugé moyen.

Evolution du patient au cours de la période d'étude:

Continuation des transfusions, et de la chélation, sans aucune interruption. L'hémoglobine pré-transfusionnelle n'a jamais été dans les normes.

Observation du Patient 2 :

Profil épidémiologique :

Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 6 ans, originaire de Belksiri, habitant Fnideq (milieu urbain). La distance entre l'hôpital et le lieu de résidence est d'environ 35 Km, parcourue en environ 1 heure 30min, par bus. Le patient est de niveau socio-économique très bas, et a comme couverture sociale, le RAMED. Il a été référé par le CHP M'diq au CHP de Tétouan.

Antécédents :

Personnels :

- Pas de notion de consanguinité. Parents non originaires du même douar.
- Notion d'anémie, traitée par supplémentation en fer.
- Notion d'infections récurrentes, 2 hospitalisations documentées, pour méningite virale et sinusite.
- Vacciné selon le PNI.

Familiaux :

- troisième d'une fratrie de 3. Pas de pathologie dans la fratrie.

Enfant scolarisé.

Diagnostic :

Circonstances du diagnostic

Signes cliniques révélateurs : La thalassémie chez ce patient s'est révélée par une pâleur, asthénie, problèmes d'alimentation, fièvre récurrente, diarrhée, retard de croissance, et hypertrophie abdominale.

L'âge au moment du diagnostic: 7 mois

Délai du diagnostic: 2 mois.

Le tableau clinique était assez sévère, le patient a fait de nombreuses consultations avant d'établir le diagnostic de thalassémie. Il s'est rendu aux Fqih, avec traitement par plantes et par pose de cautères, même après diagnostic.

Bilan diagnostic:

Hémogramme: Non disponible

Groupage ABO-Rh: O+

Frottis sanguine: Non disponible

Electrophorèse de l'hémoglobine: HbA: 0,0% , HbA2: 2,5% , HbF: 97,5% , HbS: 0,0% , HbC: 0,0%

Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN: Non fait, non demandé.

Dépistage autour de cas: Non fait, non demandé, manqué de moyens.

Diagnostic retenu : β -thalassémie dépendante des transfusions.

Examen à l'admission:

Motif de consultation: Admis pour transfusion

Présentation Clinique: Pâleur, splénomégalie, ictère, Dysorphie crânio-faciale, douleurs osseuses et articulaires. Poids: 22Kg (Normal) Taille: 120 cm (Normale)

Hémogramme: Hb: 9,3 g/dl , VGM: $90\mu\text{m}^3$, TCMH: 31,0 pg Nombre de GR: $2,99.10^6/\text{mm}^3$
hématocrite: 27,0%

RAI : négative

Traitement:

Transfusions: Le patient est sous un régime de transfusion toutes les 3 semaines. Le nombre estimé de transfusions au cours de la dernière année est supérieur à 12 transfusions.

Chélation de fer: Le patient est sous déférasirox (Deferox) 750mg/j en une seule prise depuis 3ans. Avec un délai de 2 ans et demi entre début des transfusions et début de la chélation.

Splénectomie: Non splénectomisé

Hydroxyurée: Non

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques: Non faite, non proposée

Régularité de la prise du traitement: transfusions régulières, chélation interrompue pendant 2 mois par manque de moyens et rupture du traitement au CHP.

Suivi:

Surveillance du traitement et de son efficacité

- Transfusions: hémogramme et RAI à chaque consultation
- Chélation: Le contrôle du traitement chélateur se fait par analyse de la ferritinémie tous les 3 à 4 mois. Le contrôle est régulier chez le patient. Tandis que le premier dosage de la ferritinémie a été fait entre 1 et 2 ans après le début des transfusions.

Dépistage et surveillance des complications

- Complications liées au traitement:

Transfusions: - Antécédent d'un accident transfusionnel immunologique.

- Sérologies virales non faites.

Chélation: - Notion de douleur abdominale et diarrhée.

- Aucune surveillance paraclinique des complications relatives au traitement chélateur.

- Complications liées à la maladie:

- Contrôle régulier de la ferritinémie tous les 3 à 4 mois pour évaluer la surcharge en fer et le traitement chélateur. Ferritinémie au dernier contrôle: 968 ng/ml.

- Echographie transthoracique (Juillet 2017): sans anomalies

- Echographie rénale (Octobre 2015): Sans anomalies

- Patient se plaint de douleurs osseuses et articulaires.
- Aucun autre bilan de suivi n'a été retrouvé.

Le patient a été référé au SHOP du CHU de Rabat en Juillet 2017. Il n'a pas été admis, et a été réadresser au CHP de Fnideq, avec demande de réalisation d'un bilan annuel au CHP. Le résultat de l'écho-cœur est le seul résultat retrouvé, aucun document pour le reste des examens.

Qualité de vie et santé psychologique:

La maman juge que la thalassémie avait un impact négatif très important sur la qualité de vie personnelle et professionnelle de la famille, ainsi que sur la relation entre la maman et ses deux autres enfants. Par contre, aucun impact psychologique notable de la maladie chez l'enfant, l'enfant accepte, et s'adapte bien à sa maladie.

Niveau d'éducation thérapeutique:

Le niveau d'éducation thérapeutique de la maman est jugé moyen.

Evolution du patient au cours de la période d'étude:

Continuation des transfusions, et de la chelation, sans aucune interruption. L'hémoglobine pré-transfusionnelle n'a jamais été dans les normes. Le patient a été hospitalisé pour amibiase intestinale.

Observation du Patient 3 :

Profil épidémiologique :

Il s'agit d'une patiente de sexe féminin, âgée de 15 ans, originaire et habitante Beni Ahmed (milieu rural). La distance entre l'hôpital et le lieu de résidence est d'environ 130 Km, parcourue en 5 heures, par moyens de transports communs. (1 heure du lieu de résidence au centre du village, et 4 heures du centre de village à Tétouan). Les moyens de transport entre son domicile et le centre du village ne sont disponibles que les mardis (Jour du souk hebdomadaire). Le transport entre le village et Tétouan coûte entre 100dh et 250dh par personne. Le patient est de niveau socio-économique bas, et a comme couverture sociale, le RAMED. Il a été référé au CHP de Tétouan par un médecin généraliste.

Antécédents :

Personnels :

- Notion de consanguinité du premier degré.
- Notion d'anémie traitée par supplémentation en fer.
- Notion d'infections récurrentes, ayant nécessité 2 hospitalisations, pas de documents.
- Vaccinée selon le PNI.

Familiaux :

- Troisième d'une fratrie de cinq. Un frère décédé en période néonatale. 2 frères et une sœur sains.

Enfant scolarisée.

Diagnostic :

Circonstances du diagnostic

Signes cliniques révélateurs : La thalassémie chez cette patiente s'est révélée par une pâleur, asthénie, des problèmes d'alimentation, fièvre récurrente, ictère, et hypertrophie abdominale.

L'âge au moment du diagnostic: 6 ans.

Délai du diagnostic: 3 ans.

Bilan diagnostic:

Hémogramme: Non disponible

Groupage ABO-Rh: O+

Frottis sanguine: Non disponible

Electrophorèse de l'hémoglobine: HbA: 0,0% , HbA2: 1,0% , HbF: 99,0% , HbS: 0,0% , HbC: 0,0%

Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN: Non fait, non demandé.

Dépistage autour de cas: Non fait, non demandé, manque de moyens.

Diagnostic retenu : β -thalassémie dépendante des transfusions.

Examen à l'admission:

Motif de consultation: Admise pour transfusion

Présentation Clinique: Pâleur, splénomégalie, ictère, Dysorphie crânio-faciale, et arthralgies

Poids: 33Kg (< -4 DS) Taille: 140 cm (-3 DS) Tanner: S3 P2.

Hémogramme: Hb: 7,9 g/dl , VGM: 77,2 μm^3 TCMH: 26,9 pg Nombre de GR: $2,94 \cdot 10^6/\text{mm}^3$
hématocrite: 22,7%

RAI : négative.

Traitement:

Transfusions: La patiente est sous un régime de transfusion intensive toutes les 2 semaines, vu la splénomégalie importante. Le nombre estimé de transfusions au cours de la dernière année est inférieur à 6 transfusions. La patiente n'a pas consulté pendant 6 mois au cours de la période du confinement, par manque de moyens de transport, et leur coût très cher si disponibles. Le transport médicalisé par une ambulance a été refusé.

Chélation de fer: La patiente est sous déférasirox (Deferox 500) 1 comprimé par jour en une seule prise depuis 4ans. Avec un délai de 5 ans entre début des transfusions et début de la chelation.

Splénectomie: Non splénectomisée

Hydroxyurée: Non

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques: Non faite, non proposée

Régularité de la prise du traitement: transfusions irrégulières, (à cause des difficultés de transport), chélation jamais interrompue.

Suivi:

Surveillance du traitement et de son efficacité

-Transfusions: hémogramme et RAI à chaque consultation.

- Chélation: Le contrôle du traitement chélateur se fait par analyse de la ferritinémie tous les 3 à 4 mois. Le contrôle est irrégulier chez la patiente. Tandis que le premier dosage de la ferritinémie a été fait après plus 2 ans de transfusions.

Dépistage et surveillance des complications

- Complications liées au traitement:

Transfusions: - Pas d'antécédent d'accident transfusionnel immunologique.

- Sérologies virales non faites.

Chélation: - Absence de signes cliniques de complications.

- Aucune surveillance paraclinique des complications relatives au traitement chélateur.

- Complications liées à la maladie:

- Contrôle irrégulier de la ferritinémie pour évaluer la surcharge en fer et le traitement chélateur.

Ferritinémie au dernier contrôle: 2059,72 ng/ml

- Retard staturo-pondéral.

- Retard de la ménarche et du développement des caractères pubertaires.

- Douleurs osseuses et articulaires.

- Patiente se plaint de douleurs osseuses et articulaires.

- Aucun autre bilan de suivi n'a été retrouvé.

Qualité de vie et santé psychologique:

La maman juge que la thalassémie a un impact négatif important sur la qualité de vie de la famille et de l'enfant. Des signes d'anxiété et d'irritabilité sont également notés chez la patiente. Aucune prise en charge psychologique n'a été proposée à la patiente.

Niveau d'éducation thérapeutique:

Le niveau d'éducation thérapeutique de la maman est jugé mauvais.

Evolution de la patiente au cours de la période d'étude:

La splénectomie a été indiquée pour cette patiente, et faite en Février 2021 au service de chirurgie pédiatrique du CHP Tétouan. La patiente a été hospitalisée pendant 5 jours, et sortie sous antibiothérapie prophylactique par pénicilline. Sans aucune prescription de thrombo-prophylaxie post-splénectomie. La patiente a présenté 2 jours après sa sortie des douleurs abdominales atroces, et a été réadmise au service de chirurgie pédiatrique puis transférée au service de pédiatrie où le diagnostic de thrombose de la veine porte et du tronc spléno-mésaraïque a été établi. Elle a été hospitalisée pendant 2 semaines et sortie sous Pénicilline, aspirine à dose prophylactique et sintrom avec surveillance régulière de l'INR. On note également une réduction des besoins transfusionnelles chez cette patiente.

Observation du Patient 4 :

Profil épidémiologique :

Il s'agit d'une patiente de sexe féminin, âgée de 14 ans, originaire de Ain Lahcen, et habitante Tétouan : Avenue des FAR (milieu urbain). La distance entre l'hôpital et le lieu de résidence est inférieure à 1Km, parcourue en 15 minutes, à pieds. La patiente est de niveau socio-économique bas, et a comme couverture sociale, le RAMED. Elle a été référée au CHP de Tétouan par un pédiatre vu au privé.

Antécédents :

Personnels :

- Notion de consanguinité du premier degré.
- Notion d'infections récurrentes, dont une a nécessité une hospitalisation. Pas de documents.
- Vaccinée selon le PNI.

Familiaux :

- Deuxième d'une fratrie de quatre. 2 frères et une sœur sains.
- Notion d'anémie chez des tantes et des oncles maternels, n'ayant jamais nécessité la transfusion.

Enfant scolarisée.

Diagnostic :

Circonstances du diagnostic

Signes cliniques révélateurs : La thalassémie chez cette patiente s'est révélée par une pâleur, asthénie, ictère, des problèmes d'alimentation, retard de croissance, diarrhée, irritabilité, fièvre récurrente, et hypertrophie abdominale

L'âge au moment du diagnostic: 4 ans.

Délai du diagnostic: 2 ans.

Bilan diagnostic:

Hémogramme: Non disponible

Groupage ABO-Rh: B+

Frottis sanguine: Non disponible.

Electrophorèse de l'hémoglobine: HbA: 16,0% HbA2: 2% HbF 81,6% HbS: 0,0%

Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN: Non fait, non demandé.

Dépistage autour de cas:

Electrophorèse de l'Hb chez la mère: HbA: 93,20% , HbF: 1,70% , HbA2: 5,10%

Electrophorèse de l'Hb chez le père: HbA: 93,40% , HbF: 0,40% , HbA2: 5,20%

Electrophorèse de l'Hb chez la grande soeur: HbA: 97,10% , HbA2: 2,90%

Diagnostic retenu : β -thalassémie dépendante des transfusions.

L'électrophorèse de l'hémoglobine des deux parents et de la sœur ont été demandés au SHOP du CHU de Rabat.

Examen à l'admission:

Motif de consultation: Admise pour transfusion

Présentation Clinique: Pâleur, splénomégalie, ictère, et arthralgies.

Poids: 45Kg (-1 DS) Taille: 140 cm (- 3 DS) ménarche à 14 ans.

Hémogramme: Hb: 7,8 g/dl , VGM: 74,0 μm^3 TCMH: 25,1 pg Nombre de GR: $3,10 \cdot 10^6/\text{mm}^3$
hématocrite: 22,9%

RAI : négative

Traitement:

Transfusions: La patient est sous un régime de transfusion toutes les 3 semaines. Le nombre estimé de transfusions au cours de la dernière année est supérieur à 12 transfusions.

Chélation de fer: La patient a été sous déférasirox depuis 6 ans. La patiente est en cours d'interruption du traitement depuis environs 9 mois. Le délai entre début des transfusions et début de la chelation est estimé à 2 ans.

Splénectomie: Non splénectomisée.

Hydroxyurée: Non

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques: Proposée par l'hématologue du CHP de Tétouan en 2014, référée au SHOP du CHU de Rabat, où elle a été hospitalisée pour bilan annuel, et un éventuel phénotypage HLA de la patiente et sa grande sœur ; donneur. Selon le père, la patiente est enregistrée à la base de données du SHOP du CHU de Rabat pour allogreffe. Elle n'a jamais été contactée.

Régularité de la prise du traitement: Les transfusions sont irrégulières, la chélation a été interrompue pendant environ 1 an et demi, par manque de moyens et rupture du traitement au CHP, et actuellement par sa non demande par la patiente. Après deux accouchements successifs, la maman n'accompagne plus sa fille à l'hôpital. Elle vient toute seule, ou accompagnée par le père qui la laisse seule au service, et revient pour la ramener après. La patiente ne demande pas le dosage de la ferritinémie ni le traitement chélateur, et a donc suspendu le traitement.

Suivi:

Surveillance du traitement et de son efficacité

- Transfusions: hémogramme et RAI à chaque consultation
- Chélation: Le contrôle du traitement chélateur se fait par analyse de la ferritinémie tous les 3 à 4 mois. Le contrôle est très irrégulier chez la patiente ces 3 dernières années, pour les raisons déjà cités. Tandis que le premier dosage de la ferritinémie a été fait entre 1 et 2 ans après le début des transfusions.

Dépistage et surveillance des complications

- Complications liées au traitement:

- Transfusions: - Antécédent de deux accidents transfusionnels immunologiques.
 - Patiente immunisée contre l'hépatite A.
 - Patiente immunisée contre de CMV.
 - Les autres serologies virales (HVB, HVC, VIH) sont négatives. Patiente non suffisamment immunisée contre l'HVB, un rattrapage de vaccination a été demandé, non fait.
- Chélation: - Absence d'éléments en faveur de complications dues au traitement chélateur.

- Complications liées à la maladie:

- Contrôle irrégulier de la ferritinémie pour évaluer la surcharge en fer et le traitement chélateur. La dernière ferritinémie de contrôle était à: 3004 ng/ml et a été faite en Septembre 2018.
- Echographie abdominale (2016): Hépatomégalie et splénomégalie homogènes. Une autre échographie abdominale faite en 2015 a objective une vésicule biliaire lithiasique.
- Echographie transthoracique (Octobre 2015): Sans anomalies.
- Radiographie du bassin et âge osseux (2016): Normaux.
- Une Radiographie du thorax faite en 2014, a montré une déminéralisation diffuse.
- Le bilan thyroïdien est normal, le dernier date de 2018.
- Le bilan surrénalien est normal, le dernier date de 2018.

- Le dosage des gonadotrophines sériques est normal, le dernier date de 2015.
- Bilan hépatique et rénal normal, le dernier date de 2018.
- Examen ophtalmologique sans anomalies. Le dernier est fait en 2018.
- Bilan pancréatique: insulïnémie et glycémie, normal. Fait en 2014.
- Bilan hydro-électrolytique normal. Le dernier est fait en 2018.
- La patiente présente un retard starturo-pondéral.
- Retard pubertaire avec une ménarche à 14 ans.
- Douleurs osseuses avec une boiterie qui se manifeste avec le retard des transfusions.

Tous les bilans de suivi ont été faits lors d'hospitalisations au SHOP du CHU de Rabat. Depuis 2018, et à cause des 2 grossesses successives de la maman, la patiente n'a pas continué son suivi au CHU.

Qualité de vie et santé psychologique:

Les parents jugent que la thalassémie avait un impact négatif important sur la qualité de vie de la famille et de l'enfant. La patiente présente des signes de dépression. La patiente a déjà fait une fugue, mais ses parents ont réussi à la retrouver. La patiente n'a jamais bénéficié d'un accompagnement psychologique.

Niveau d'éducation thérapeutique:

Le niveau d'éducation thérapeutique de la maman est jugé moyen.

Evolution du patient au cours de la période d'étude:

Continuation des transfusions, l'hémoglobine pré-transfusionnelle n'a jamais été dans les normes. Le traitement chélateur a été repris, avec prescription de Déférasirox (Deferox) 750mg/j en une seule prise.

Observation du Patient 5 :

Profil épidémiologique :

Il s'agit d'une patiente de sexe féminin, âgée de 2 ans, originaire et habitante Beni Ahmed (milieu rural). La distance entre l'hôpital et le lieu de résidence est d'environ 130 Km, parcourue en 2 heures ou 4 heures selon le moyen de transport, en grand taxi (2 heures) et bus (4 heures). La patiente est de niveau socio-économique bas, et a comme couverture sociale, le RAMED. Elle a été admise directement au CHP de Tétouan (Car elle avait déjà un frère thalassémique suivi au CHP).

Antécédents :

Personnels :

- Notion de consanguinité du deuxième degré.
- Notion d'infections récurrentes, n'ayant jamais nécessité l'hospitalisation.
- Vaccinée selon le PNI.

Familiaux :

- Troisième d'une fratrie de trois. Un frère thalassémique, et un frère sain.
- Notion d'anémie chez la mère et oncle maternel, n'ayant jamais nécessité la transfusion.

Patiente en âge préscolaire.

Diagnostic :

Circonstances du diagnostic

Signes cliniques révélateurs : La thalassémie chez cette patiente s'est révélée par une pâleur, ictère, des problèmes d'alimentation, un retard de croissance, diarrhée, irritabilité, fièvre récurrente, et une dysmorphie crânio-faciale

L'âge au moment du diagnostic: 9 mois.

Délai du diagnostic: 2 mois. Le retard de 2 mois est dû au retard de consultation, relatif à la non acceptation de la famille de l'idée que leur fille soit atteinte de thalassémie; de même que son frère. Quand la maman a désiré une consultation, elle a consulté directement au service de pédiatrie du CHP de Tétouan, et le diagnostic de thalassémie a été établi.

Bilan diagnostic:

Hémogramme: Non disponible

Groupage ABO-Rh: B+

Frottis sanguine: Non disponible

Electrophorèse de l'hémoglobine: Hb A: 1,4% , HbA2: 1,4% , HbF: 97,2%

Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN: Non fait, non demandé.

Dépistage autour de cas: Non fait, non demandé, manque de moyens

Diagnostic retenu : β -thalassémie dépendante des transfusions.

Examen à l'admission:

Motif de consultation: Admise pour transfusion

Présentation Clinique: Pâleur, Dysmorphie crânio-faciale.

Poids: 10Kg (-3 DS) Taille: 88 cm (Normale)

Hémogramme: Hb: 10,0 g/dl , VGM: 72,6 μm^3 TCMH: 25,1 pg Nombre de GR:
3,99.10⁶/mm³ hématocrite: 29,0%

RAI : négative

Traitement:

Transfusions: La patiente est sous un régime de transfusion toutes les 4 semaines. Le nombre estimé de transfusions au cours de la dernière année est compris entre 6 et 12 transfusions.

Chélation de fer: Pas de chélation.

Splénectomie: Non splénectomisée

Hydroxyurée: Non

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques: Non faite, non proposée

Régularité de la prise du traitement: Transfusions irrégulières. L'irrégularité des transfusions est essentiellement due à la non proximité de l'hôpital, avec difficultés de transport, ainsi que la non disponibilité du sang de son frère (patient 6).

Suivi:

Surveillance du traitement et de son efficacité

-Transfusions: hémogramme et RAI à chaque consultation

Dépistage et surveillance des complications

- Complications liées au traitement:

Transfusions: - Pas d'antécédent d'accident transfusionnel immunologique.

- Sérologies virales non faites.

- Complications liées à la maladie:

- Contrôle irrégulier de la ferritinémie tous les 3 à 4 mois pour évaluer la surcharge en fer et la nécessité d'initier un traitement chélateur. Ferritinémie au dernier contrôle: 653 ng/ml. On note que le premier dosage de la ferritinémie a été fait entre 1 et 2 ans après le début des transfusions.

- Aucun autre bilan de suivi n'a été retrouvé

Qualité de vie et santé psychologique:

La maman juge que la thalassémie a aucun impact négatif important sur la qualité de vie de la famille et de la patiente, On note également un impact psychologique de la maladie chez la patiente, et qui se manifeste par une agressivité et irritabilité.

Niveau d'éducation thérapeutique:

Le niveau d'éducation thérapeutique de la maman est jugé mauvais.

Evolution du patient au cours de la période d'étude:

Continuation des transfusions. L'hémoglobine pré-transfusionnelle est majoritairement dans les normes.

Observation du Patient 6 :

Profil épidémiologique :

Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 9 ans, originaire et habitant Beni Ahmed (milieu rural). La distance entre l'hôpital et le lieu de résidence est d'environ 130 Km, parcourue en 2 heures ou 4 heures selon le moyen de transport, en grand taxi (2 heures) et bas bus (4 heures). Le patient est de niveau socio-économique bas, et a comme couverture sociale, le RAMED. Il a été référé au CHP de Tétouan par le CHP de Chefchaouen.

Antécédents :

Personnels :

- Notion de consanguinité du deuxième degré.
- Notion d'anémie, traitée par supplémentation en fer.
- Notion d'infections récurrentes, n'ayant jamais nécessité l'hospitalisation.
- Opéré pour hernie ombilicale à l'âge de 4ans.
- Vacciné selon le PNI.

Familiaux :

- Deuxième d'une fratrie de trois. Frère sain, et sœur thalassémique.
- Notion d'anémie chez la mère et oncle maternel, n'ayant jamais nécessité la transfusion.

Enfant scolarisé.

Diagnostic :

Circonstances du diagnostic

Signes cliniques révélateurs : La thalassémie chez ce patient s'est révélée par une pâleur, asthénie, ictère, des problèmes d'alimentation, un retard de croissance, diarrhée, irritabilité, fièvre récurrente, hypertrophie abdominale, et une dysmorphie crânio-faciale

L'âge au moment du diagnostic: 2 ans.

Délai du diagnostic: 19 mois.

Bilan diagnostic:

Hémogramme: Non disponible.

Groupage ABO-Rh: AB+

Frottis sanguine: Non disponible.

Electrophorèse de l'hémoglobine: Hb A: 26,50% , HbA2: 2,70% , HbF: 70,80%

Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN: Non fait, non demandé.

Dépistage autour de cas: Non fait, non demandé, manque de moyens.

Diagnostic retenu : β -thalassémie dépendante des transfusions.

Examen à l'admission:

Motif de consultation: Admis pour transfusion

Présentation Clinique: Pâleur, hépatomégalie, ictère, dysmorphie crânio-faciale, douleur osseuse et articulaire. Poids: 20Kg (< -4 DS) Taille: 120 cm (- 2 DS)

Hémogramme: Hb: 7,9 g/dl , VGM: 81,6 μm^3 TCMH: 27,9 pg Nombre de GR: $2,82 \cdot 10^6/\text{mm}^3$
hématocrite: 23,0%

RAI : négative

Traitement:

Transfusions: Le patient est sous un régime de transfusion toutes les 4 semaines. Le nombre estimé de transfusions au cours de la dernière année est compris entre 6 et 12 transfusions.

Chélation de fer: Le patient est sous déférasirox (Deferox) 375 mg/j depuis l'âge de 4ans. Avec un délai de 2 ans et demi entre le début des transfusions et le début de la chélation.

Splénectomie: Splénectomisé à l'âge de 5 ans. La splénectomie a été indiquée pour splénomégalie énorme avec hypersplénisme. (Selon la maman, pas de documents). La vaccination anti-pneumococcique et anti-méningococcique a été faite (Selon la maman). Par contre le patient est sorti sans aucune prescription médicamenteuse.

Hydroxyurée: Non

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques: Non faite, non proposée

Régularité de la prise du traitement: transfusions irrégulières, à cause de la difficulté du transport, ainsi que la non disponibilité du sang AB+ , vu que c'est un groupe sanguin rare par rapport aux autres. La chélation a été interrompue pendant 3 ans par manque de moyens et rupture du traitement au CHP.

Suivi:

Surveillance du traitement et de son efficacité

-Transfusions: hémogramme et RAI à chaque consultation

- Chélation: Le contrôle du traitement chélateur se fait par analyse de la ferritinémie tous les 3 à 4 mois. Le contrôle est irrégulier chez le patient. Tandis que le premier dosage de la ferritinémie a été fait entre 1 et 2 ans après le début des transfusions.

Dépistage et surveillance des complications

- Complications liées au traitement:

Transfusions: - Pas d'antécédent d'accident transfusionnel immunologique.

- Sérologies virales non faites.

Chélation: - Notion de douleur abdominale.

- Aucune surveillance paraclinique des complications relatives au traitement chélateur.

- Complications liées à la maladie:

- Contrôle irrégulier de la ferritinémie tous les 3 à 4 mois pour évaluer la surcharge en fer et le traitement chélateur. Ferritinémie au dernier contrôle: 3895,5 ng/ml

- Notion de retard stature-pondéral.

- Douleurs osseuses et articulaires

- Aucun autre bilan de suivi n'a été retrouvé.

Le patient a déjà demandé un transfert au SHOP de CHU de Rabat. Il a été référé, mais son admission au CHU a été refusée.

Qualité de vie et santé psychologique:

La maman juge que la thalassémie a un impact négatif important sur la qualité de vie de la famille et de l'enfant. Un impact psychologique est également noté chez le patient, et qui se manifeste par une anxiété et irritabilité.

Niveau d'éducation thérapeutique:

Le niveau d'éducation thérapeutique de la maman est jugé mauvais.

Evolution du patient au cours de la période d'étude:

Continuation des transfusions, et de la chélation, sans aucune interruption. L'hémoglobine pré-transfusionnelle n'a jamais été dans les normes.

Observation du Patient 7 :

Profil épidémiologique :

Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 13 ans, originaire et habitant Beni Ahmed (milieu rural). La distance entre l'hôpital et le lieu de résidence est d'environ 130 Km, parcourue en 4 heures, par bus. Le patient est de niveau socio-économique bas, et a comme couverture sociale, le RAMED. Il a été référé au CHP de Tétouan par le CHP de Chefchaouen. Le patient a également un suivi mensuel régulier au SHOP du CHU de Rabat, dans le cadre d'une étude sur un nouveau traitement chélateur. Le patient éprouve des difficultés de transport entre son lieu de résidence et le CHU de Rabat également. En rapport d'un côté avec le temps parcouru pour arriver au CHU, estimé à 9 heures. 4 heures entre Beni Ahmed et Tétouan, et 5 heures entre Tétouan et Rabat, et avec le coût de déplacement d'un autre côté, et surtout en période COVID, les difficultés de transport et de son coût a doublé. Le patient a dû payer environ 1500dh par mois pour le transport de Beni Ahmed à Rabat, avant qu'il puisse bénéficier d'un transport médicalisé par ambulance à 600dh.

Antécédents :

Personnels :

- Notion de consanguinité du premier degré.
- Notion d'infections récurrentes, n'ayant jamais nécessité l'hospitalisation.
- Notion d'anémie traitée par supplémentation en fer.
- Vacciné selon le PNI.

Familiaux :

- Enfant unique
- Thalassémie chez un cousin paternel, suivi à Barcelone, Espagne.

Enfant scolarisé.

Diagnostic :

Circonstances du diagnostic

Signes cliniques révélateurs : La thalassémie chez ce patient s'est révélée par une pâleur, asthénie, ictère, des problèmes d'alimentation, un retard de croissance, fièvre récurrente, hypertrophie abdominale, et une dysmorphie crânio-faciale.

L'âge au moment du diagnostic: 8 ans.

Délai du diagnostic: 2 ans.

Bilan diagnostic:

Hémogramme: Non disponible

Groupage ABO-Rh: A+

Frottis sanguine: Non disponible

Electrophorèse de l'hémoglobine: Non disponible.

Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN: Présence de la mutation c.92+6T>c à l'état homozygote du gène HBB.

Dépistage autour de cas:

NFS de la mère: Hb: 12,2 g/dl , VGM: 63,0 μ^3 , TCMH: 21,4 pg

NFS du père: Hb: 15,9 g/dl , VGM: 68,6 μ^3 , TCMH: 23,6 pg

Ferritinémie de la mère: 7,90 ng/ml.

Ferritinémie du père: 58,50 ng/ml.

Electrophorèse de l'Hb chez la mère: HbA :96,2% , HbA2 : 3,8%

Electrophorèse de l'Hb chez le père: HbA :96,3% , HbA2 : 3,7%

Diagnostic retenu : β -thalassémie dépendante des transfusions.

Le bilan de dépistage chez les parents, ainsi que l'étude génétique chez le patient ont été demandés au SHOP du CHU de Rabat.

Examen à l'admission:

Motif de consultation: Admis pour transfusion

Présentation Clinique: Pâleur, hépatomégalie, splénomégalie, ictère, dysmorphie crânio-faciale. Poids: 31Kg (-3 DS) Taille: 150 cm (Normale) Tanner: G2 P1

Hémogramme: Hb: 8,7 g/dl , VGM: 58,8 μ m³ TCMH: 19,4 pg Nombre de GR: 4,46.10⁶/mm³
hématocrite: 26,2%

RAI : négative

Traitement:

Transfusions: Le patient est sous un régime de transfusion toutes les 3 semaines. Le nombre estimé de transfusions au cours de la dernière année est compris entre 6 et 12 transfusions.

Chélation de fer: Le patient est sous déférasirox (Jadenu) 630 mg/j depuis 18 mois. Avec un délai de 3 ans entre début des transfusions et début de la chélation.

Splénectomie: Non splénectomisé

Hydroxyurée: Non

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques: Non faite, non proposée

Régularité de la prise du traitement: transfusions régulières, chélation jamais interrompue depuis son début.

Suivi:

Surveillance du traitement et de son efficacité

-Transfusions: hémogramme et RAI à chaque consultation

- Chélation: Le contrôle du traitement chélateur se fait par analyse de la ferritinémie tous les 3 mois. Le contrôle est régulier chez le patient. Tandis que le premier dosage de la ferritinémie a été fait après plus de 2 ans du début des transfusions.

Dépistage et surveillance des complications

- Complications liées au traitement:

Transfusions: - Pas d'antécédent d'accident transfusionnel immunologique.

- Sérologies virales non disponibles.

Chélation: - Absence de signes cliniques relatifs à des effets secondaires à la chélation.

- Surveillance mensuelle et annuelle régulières du traitement chélateur, ne révélant aucune anomalie (selon le patient). Pas de documents.

- Complications liées à la maladie:

- Contrôle régulier de la ferritinémie tous les 3 mois pour évaluer la surcharge en fer et surveiller le traitement chélateur. Ferritinémie au dernier contrôle: 2348 ng/ml

- Aucun autre résultat de bilans de suivi n'a été retrouvé

Qualité de vie et santé psychologique:

Le père juge que la thalassémie avait un impact négatif très important sur la qualité de vie personnelle et professionnelle de la famille, et de l'enfant. On note également des signes d'anxiété et d'irritabilité chez l'enfant. Aucune prise en charge psychologique n'a été proposée à notre patient.

Niveau d'éducation thérapeutique:

Le niveau d'éducation thérapeutique du père est jugé bon.

Evolution du patient au cours de la période d'étude:

Une splénectomie a été indiquée, et faite en Janvier 2021 au CHU Rabat, pour splénomégalie. Le patient a reçu le vaccin anti-pneumococcique, et a été mis sous hydrée 1cp/j , aspirine 250mg/j , et amoxicilline 500mg/j, avec indication d'arrêt des transfusion si Hb>7,5 g/dl. Les besoins transfusionnels du patient ont été réduits, l'hémoglobine est en cinétique de baisse, mais elle est toujours supérieure à 7,5 g/dl. Le patient a abandonné l'école à cause de la prise médicamenteuse multiple et la non proximité de l'école. La période d'étude à propos du traitement chélateur au CHU est finie, et le patient est passé à un traitement par Deferox (Déférasirox) 750mg/j en une prise, prescrit et fourni par le CHP de Tétouan.

Observation du Patient 8 :

Profil épidémiologique :

Il s'agit d'une patiente de sexe féminin, âgée de 15 ans, originaire et habitante Douar Oued Agla (milieu rural). La distance entre l'hôpital et le lieu de résidence est d'environ 30 Km, parcourue en 3 heures, par bus (2 bus). La patiente est de niveau socio-économique bas, et a comme couverture sociale, le RAMED. Il a été référé au CHP de Tétouan par une clinique privée.

Antécédents :

Personnels :

- Notion de consanguinité du premier degré.
- Notion d'infections récurrentes, dont 2 épisodes ayant nécessité l'hospitalisation. Pas de documents
- Antécédent d'hydrocéphalie.
- Vaccinée selon le PNI.

Familiaux :

- Onzième d'une fratrie de onze. 2 frères et 2 sœurs décédés respectivement à l'âge de 15 ans, 4 mois, 5 ans, et 4 mois. La cause du décès n'est pas précise. 3 frères et 3 sœurs vivants, sains.

Enfant non scolarisée, elle a été exclue de l'école à cause d'un niveau d'étude insuffisant.

Diagnostic :

Circonstances du diagnostic

Signes cliniques révélateurs : La thalassémie chez cette patiente s'est révélée par une pâleur, asthénie, ictère, des problèmes d'alimentation, un retard de croissance, irritabilité, fièvre récurrente, hypertrophie abdominale, et une dysmorphie crânio-faciale.

L'âge au moment du diagnostic: 2 ans.

Délai du diagnostic: 6 mois.

Bilan diagnostic:

Hémogramme: Non disponible

Groupage ABO-Rh: A+

Frottis sanguine: Non disponible

Electrophorèse de l'hémoglobine: HbA: Non disponible.

Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN: Non fait, non demandé.

Dépistage autour de cas: Non fait, non demandé, manque de moyens.

Diagnostic retenu : β -thalassémie dépendante des transfusions.

Examen à l'admission:

Motif de consultation: Admise pour transfusion

Présentation Clinique: Pâleur, hépatomégalie, splénomégalie, ictère, dysmorphie crânio-faciale, douleur osseuse. Poids: 31Kg (< -4 DS) Taille: 140 cm (- 3 DS) Tanner: S1 P1

Hémogramme: Hb: 5,5 g/dl , VGM: 77,4 μm^3 TCMH: 27,4 pg Nombre de GR: $2,01 \cdot 10^6/\text{mm}^3$
hématocrite: 15,5%

RAI : négative

Traitement:

Transfusions: Le patient est sous un régime de transfusion toutes les 3 semaines. Le nombre estimé de transfusions au cours de la dernière année est compris entre 6 et 12 transfusions.

Chélation de fer: Le patient est sous déférasirox (Deferox 500) 1 comprimé par jour, en une seule prise depuis l'âge de 6 ans. Avec un délai de 4 ans entre début des transfusions et début de la chélation.

Splénectomie: Non splénectomisée

Hydroxyurée: Non

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques: Non faite, non proposée

Régularité de la prise du traitement: transfusions irrégulières, à cause de la difficulté du transport et le manque de moyen, ainsi que le mauvais niveau d'éducation thérapeutique de la maman. La chélation a été interrompue pendant 2 ans depuis son initiation, par manque de moyens et rupture du traitement au CHP.

Suivi:

Surveillance du traitement et de son efficacité

- Transfusions: hémogramme et RAI à chaque consultation
- Chélation: Le contrôle du traitement chélateur se fait par analyse de la ferritinémie tous les 3 à 4 mois. Le contrôle est irrégulier chez la patiente. Tandis que le premier dosage de la ferritinémie a été fait entre après plus de 2 ans de transfusions.

Dépistage et surveillance des complications

- Complications liées au traitement:

Transfusions: - Antécédent d'un accident transfusionnel immunologique.

- Sérologies virales non faites.

Chélation: - Absence de signes cliniques relatifs à des effets secondaires de la chélation.

- Aucune surveillance paraclinique des complications relatives au traitement chélateur.

- Complications liées à la maladie:

- Contrôle irrégulier de la ferritinémie pour évaluer la surcharge en fer et surveiller le traitement chélateur. Ferritinémie au dernier contrôle: >3000 ng/ml

- Retard stature-pondéral.

- Douleurs osseuses et articulaires.

- Absence de la ménarche à 15 ans, avec absence de signes de développement pubertaire.

- Aucun autre bilan de suivi n'a été retrouvé.

Qualité de vie et santé psychologique:

La maman juge que la thalassémie avait un impact négatif important sur leur qualité de vie de famille, ainsi que sur la qualité de vie de la patiente. Un impact psychologique est également notable chez la patiente, qui exprime des signes d'irritabilité et d'agressivité.

Niveau d'éducation thérapeutique:

Le niveau d'éducation thérapeutique de la maman est jugé mauvais.

Evolution du patient au cours de la période d'étude:

Continuation des transfusions, et de la chélation, sans aucune interruption. L'hémoglobine pré-transfusionnelle était dans les normes une seule fois.

Observation du Patient 9 :

Profil épidémiologique :

Il s'agit d'une patiente de sexe féminin, âgée de 9 ans, originaire et habitante Oued laou (milieu rural). La distance entre l'hôpital et le lieu de résidence est d'environ 50 Km, parcourue en 1 heure à 1 heure et demi selon le moyen de transport (Taxi ou bus). La patiente est de niveau socio-économique bas, et a comme couverture sociale, le RAMED. Elle a été référée au CHP de Tétouan par le centre de santé de Oued laou. La patiente a été suivie au début du diagnostic au CHP de Tétouan pendant quelques mois, puis elle a été admise à l'hôpital de Ceuta pendant environ 2 ans, avant qu'elle soit réadmise au CHP de Tétouan après la fermeture des frontières. Aucun document de son suivi à l'hôpital de Ceuta n'est disponible.

Antécédents :

Personnels :

- Notion de consanguinité du premier degré.
- Antécédent d'anémie, traitée par supplémentation en fer.
- Vaccinée selon le PNI.

Familiaux :

- Troisième d'une fratrie de quatre. Une sœur thalassémique, et deux sœurs saines.

Enfant scolarisée.

Diagnostic :

Circonstances du diagnostic

Signes cliniques révélateurs : La thalassémie chez cette patiente s'est révélée par une pâleur, et un ictère.

L'âge au moment du diagnostic: 6 ans.

Délai du diagnostic: 1 an. Le retard du diagnostic est dû à un retard de consultation, une mauvaise connaissance de la maladie, malgré que la grande soeur était déjà connue thalassémique. Ainsi que la non réclamation de la maladie de la soeur au médecin traitant au centre de santé de Oued laou, qui a traité la patiente par supplémentation en fer pendant 1 an, avant de la référer au CHP de Tétouan où le diagnostic de thalassémie a été confirmé.

Bilan diagnostic:

Hémogramme: Non disponible.

Groupage ABO-Rh: O+

Frottis sanguine: Non disponible.

Electrophorèse de l'hémoglobine: Non disponible.

Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN: Non disponible.

Dépistage autour de cas: Non fait, demandé à l'hôpital de Ceuta, mais n'a pas pu être fait par problèmes administratifs et de couverture sanitaire des parents et des soeurs.

Diagnostic retenu : β -thalassémie dépendante des transfusions.

Examen à l'admission:

Motif de consultation: Admise pour transfusion

Présentation Clinique: Pâleur, hépatomégalie, splénomégalie, ictère, dysmorphie crânio-faciale, douleur osseuse et articulaire. Poids: 30Kg (Normal) Taille: 136 cm (Normale).

Hémogramme: Hb: 5,4 g/dl , VGM: 77,5 μm^3 TCMH: 26,3 pg Nombre de GR: $2,04 \cdot 10^6/\text{mm}^3$
hématocrite: 15,8%

RAI : négative

Traitement:

Transfusions: La patiente est sous un régime de transfusion toutes les 3 semaines. Le nombre estimé de transfusions au cours de la dernière année est inférieur à 6 transfusions.

Chélation de fer: La patiente ne prend pas de traitement chélateur.

Splénectomie: Non splénectomisée.

Hydroxyurée: Non

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques: Non faite.

Régularité de la prise du traitement: transfusions très irrégulières. L'irrégularité des consultations et des transfusions est principalement due à une méconnaissance de la maladie, une sous-estimation des signes cliniques par la maman. La patiente ne consulte que lorsque la maman juge que les signes d'anémie sont assez manifestes.

Suivi:

Surveillance du traitement et de son efficacité

-Transfusions: hémogramme et RAI à chaque consultation

Dépistage et surveillance des complications

- Complications liées au traitement:

Transfusions: - Pas d'antécédent d'accident transfusionnel immunologique.
- Sérologies virales non disponibles.

- Complications liées à la maladie:

- Contrôle irrégulier de la ferritinémie pour évaluer la surcharge en fer et la nécessité d'un traitement chélateur. On note que le premier dosage de la ferritinémie a été fait avant 1 an du début des transfusions, à l'hôpital de Ceuta, selon la maman, (Pas de documents). La ferritinémie au dernier contrôle: 525 ng/ml
- Douleurs osseuses et articulaires.
- Absence de développement des caractères pubertaire.
- Aucun résultat d'autres bilans de suivi n'a été retrouvé.

Qualité de vie et santé psychologique:

La maman juge que la thalassémie n'a aucun impact négatif sur la qualité de vie de la famille et de l'enfant, avec une bonne acceptation et adaptation à la maladie. Aucun impact psychologique notable de la maladie chez la patiente.

Niveau d'éducation thérapeutique:

Le niveau d'éducation thérapeutique de la maman est jugé mauvais.

Evolution du patient au cours de la période d'étude:

Continuation des transfusions. L'hémoglobine pré-transfusionnelle n'a jamais été dans les normes.

Observation du Patient 10 :

Profil épidémiologique :

Il s'agit d'une patiente de sexe féminin, âgée de 12 ans, originaire et habitante Oued laou (milieu rural). La distance entre l'hôpital et le lieu de résidence est d'environ 50 Km, parcourue en 1 heure à 1 heure et demi selon le moyen de transport (Taxi ou bus). La patiente est de niveau socio-économique bas, et a comme couverture sociale, le RAMED. Elle a été référée au CHP de Tétouan par le centre de santé de Oued laou. La patiente a été suivie au début du diagnostic au CHP de Tétouan pendant quelques mois, puis elle a été admise à l'hôpital de Ceuta depuis 2014, avant qu'elle soit réadmise au CHP de Tétouan après la fermeture des frontières.

Antécédents :

Personnels :

- Notion de consanguinité du premier degré.
- Notion d'infections récurrentes, dont 4 ont nécessité l'hospitalisation. Pas de documents.
- Antécédent d'anémie traitée par supplémentation en fer.
- Vaccinée selon le PNI.

Familiaux :

- Deuxième d'une fratrie de quatre. Une sœur thalassémique, et deux sœurs saines.

Enfant scolarisée.

Diagnostic :

Circonstances du diagnostic

Signes cliniques révélateurs : La thalassémie chez cette patiente s'est révélée par une pâleur, asthénie, ictère, un retard de croissance, irritabilité, fièvre récurrente, et une hypertrophie abdominale.

L'âge au moment du diagnostic: 3 ans.

Délai du diagnostic: 1 an.

Bilan diagnostic:

Hémogramme: Non disponible

Groupage ABO-Rh: A+

Frottis sanguine: Non disponible.

Electrophorèse de l'hémoglobine: HbA2: 5,4% , HbF:59,8%

Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN: Non disponible.

Dépistage autour de cas: Non fait, demandé à l'hôpital de Ceuta, mais n'a pas pu être fait par problèmes administratifs et de couverture sanitaire des parents et des soeurs.

Diagnostic retenu : β -thalassémie dépendante des transfusions.

Le résultat de l'examen de l'électrophorèse de l'hémoglobine, est obtenu après deux ans de transfusions. (Demandé à son admission à l'hôpital de Ceuta). Le résultat de la première électrophorèse au diagnostic n'est pas disponible

Examen à l'admission:

Motif de consultation: Admise pour transfusion.

Présentation Clinique: Pâleur, hépatomégalie, ictère, dysmorphie crânio-faciale, et douleur osseuse et articulaire. Poids: 29Kg (-3 DS) Taille: 132 cm (-2 DS) Tanner: S1 P1

Hémogramme: Hb: 8,3 g/dl , VGM: 85,6 μm^3 TCMH: 26,7 pg Nombre de GR: $3,09 \cdot 10^6/\text{mm}^3$
hématocrite: 26,4%

RAI : négative

Traitement:

Transfusions: La patiente est sous un régime de transfusion toutes les 3 semaines. Le nombre estimé de transfusions au cours de la dernière année est inférieur à 6 transfusions.

Chélation de fer: La patiente était sous déférasirox (Exjade) 750 mg/j depuis 7ans, mais actuellement interrompu depuis environ 2 ans. L'interruption est dûe à un manqué d'intérêt de la maman, qui juge que l'état de santé de sa fille est stable et ne nécessite pas de traitement. On note que le délai entre le début des transfusions et le début de la chelation est de 2 ans.

Splénectomie: Splénectomisée en Mai 2017 à l'hôpital universitaire de Cadix.

Hydroxyurée: Non

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques: Proposée à l'hôpital de Ceuta, mais non faite à cause de problèmes de nationalité et de couverture sociale.

Régularité de la prise du traitement: Transfusions irrégulières, L'irrégularité des consultations et des transfusions est principalement dûe à une méconnaissance de la maladie, une sous-estimation des signes cliniques par la maman. La patiente ne consulte que lorsque la maman juge que les signes d'anémie sont assez manifestes. La chélation a été interrompue pendant 2 ans depuis le début des transfusions, par ignorance de la maman.

Suivi:

Surveillance du traitement et de son efficacité

- Transfusions: hémogramme et RAI à chaque consultation
- Chélation: Le contrôle du traitement chélateur se fait par analyse de la ferritinémie tous les 3 mois. Le contrôle est irrégulier chez la patiente à cause de l'irregularité des consultations.

Tandis que le premier dosage de la ferritinémie a été fait 2 ans après le début des transfusions, à l'hôpital de Ceuta.

Dépistage et surveillance des complications

- Complications liées au traitement:

Transfusions: - Antécédent d'un accident transfusionnel immunologique.

- Patiente immunisée contre l'hépatite A.

- Les autres serologies virales (HVB, HVC, VIH, CMV, Adénovirus) sont négatives. Patiente non suffisamment immunisée contre l'HVB, un rattrapage de vaccination est demandé. Non fait.

Chélation: - Absence d'éléments en faveur de complications dues au traitement chélateur.

- Complications liées à la maladie:

- Contrôle plus irrégulier de la ferritinémie (selon le délai de consultation) pour évaluer la surcharge en fer et le traitement chélateur. La dernière ferritinémie de contrôle était à: 2074 ng/ml.

- IRM cardiaque est hépatique (2016): En faveur d'une surcharge tissulaire en fer.

- Echographie abdominale (2017): Hépatomégalie et splénomégalie homogènes.

- Echographie transthoracique (2017): Sans anomalies.

- Le bilan thyroïdien est normal, le dernier résultat retrouvé date de 2017.

- Le bilan parathyroïdien est normal, le dernier résultat retrouvé date de 2017.

- Le bilan surrénalien est normal, le dernier résultat retrouvé date de 2017.

- Le dosage des gonadotrophines sériques est normal, le dernier résultat retrouvé date de 2017.

- Bilan hépatique et rénal normal, le dernier résultat retrouvé date de 2017.

- Bilan pancréatique: insulïnémie et glycémie, normal. Le dernier résultat retrouvé date de 2016.

- Bilan hydro-électrolytique normal. Le dernier est fait en 2017.

- La patiente présente un retard starturo-pondéral.

- Retard du développement pubertaire avec absence de caractères pubertaires à 12 ans.

- Douleurs osseuses.

Tous les bilans de suivi ont été faits lors d'hospitalisations à l'hôpital de Ceuta. Mais le suivi n'était pas régulier, les résultats représentés sont ceux qu'on a pu retrouver, il existe probablement des résultats manquants.

Qualité de vie et santé psychologique:

La maman juge que la thalassémie n'a aucun impact négatif sur la qualité de vie de la famille et de l'enfant, avec une bonne acceptation et adaptation à la maladie. Aucun impact psychologique notable de la maladie chez la patiente.

Niveau d'éducation thérapeutique:

Le niveau d'éducation thérapeutique de la maman est jugé mauvais.

Evolution du patient au cours de la période d'étude:

Continuation des transfusions. L'hémoglobine pré-transfusionnelle n'a jamais été dans les normes. Quelques mois après son readmission au CHP de Tétouan, une évaluation de la ferritinémie a été faite, avec reprise de la chelation de fer par déférasirox (Déférox 500) 1 comprimé par jour en une seule prise.



Analyse statistique des résultats



I- Profil épidémiologique

1. Âge des patients:

Dans notre série, l'âge des patients varie entre 2ans et 15 ans, avec une moyenne de 10,5 ans, la figure suivante représente la répartition des malades selon leur âge. Les résultats représentés montrent qu'un seul patient (10%) a un âge inférieur à 5ans, 3 patients (30%) âgés entre 5 et 10ans, et 6 patients (60%) entre 10 et 15ans.

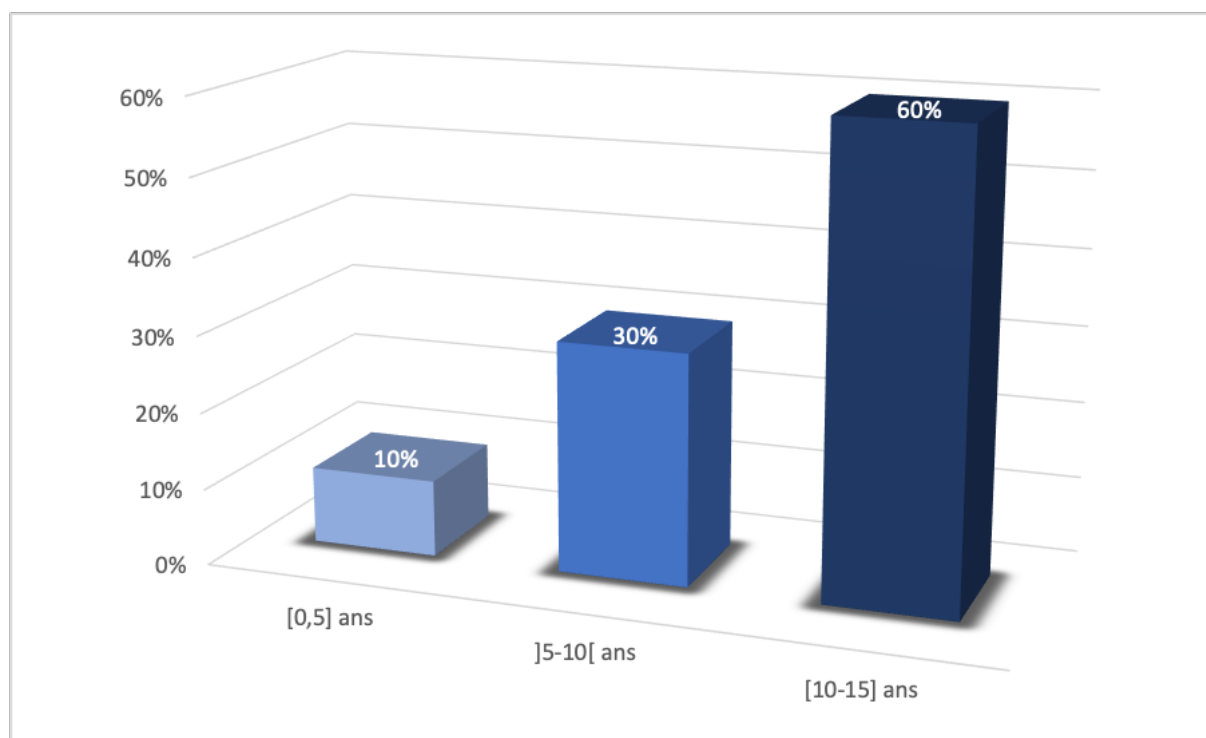


Figure 16 Répartition des patients selon l'âge

2. Sexe des patients:

Les patients de notre étude ; comme représenté dans la figure suivante, sont répartis en 4 garçons (40%) et 6 filles (60%)

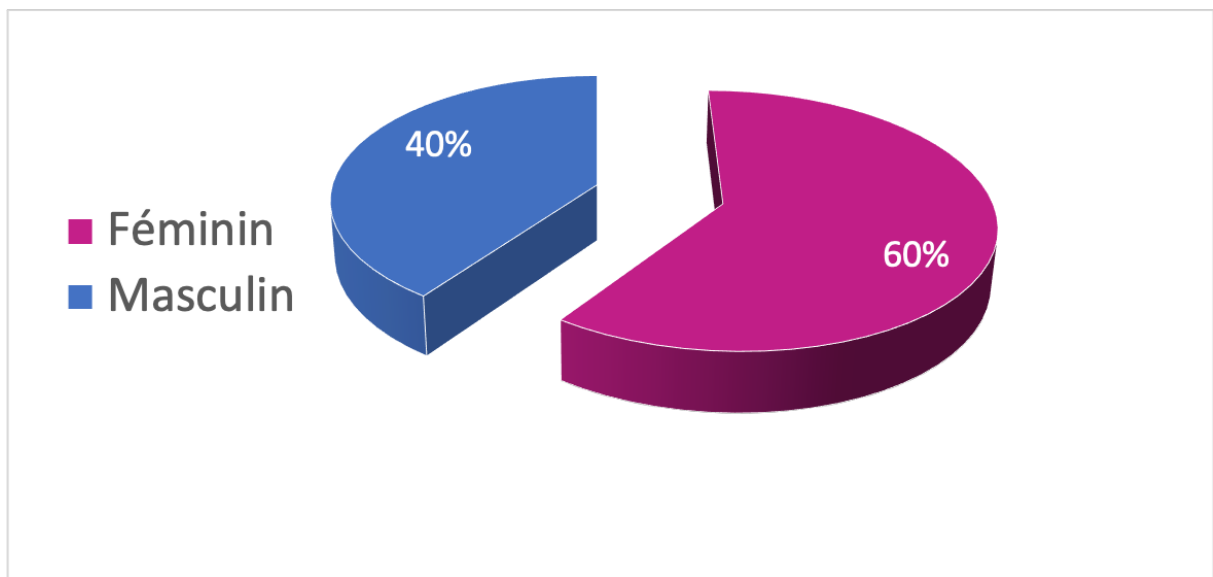


Figure 17 Répartition des patients selon leur sexe.

3. Origine géographique:

La figure suivante représente la répartition de nos malades selon leur origine géographique, les résultats représentés montrent que 3 des patients compris dans notre étude (30%) sont originaires de Oued laou, 4 patients (40%) sont originaires de Beni Ahmed, 1 patient (10%) originaire de Machraâ Belksiri, 1 patient originaire de Ain Lahcen et 1 patient (10%) originaire de Douar Oued Agla.

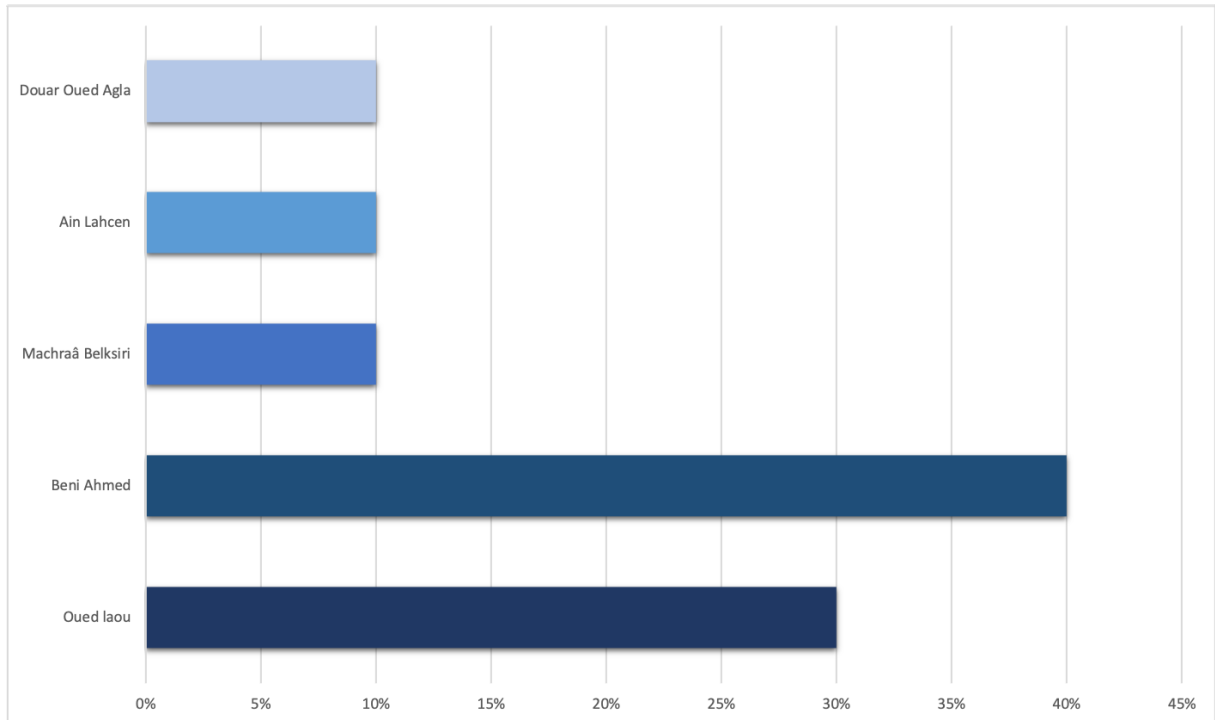


Figure 18 Répartition des patients selon leur origine géographique.

4. Lieu de residence:

Dans la figure ci-dessous, on représente la répartition des malades selon leur milieu de résidence. On trouve que les patients habitants en milieu rural sont au nombre de 8 (80%), alors que ceux habitants en milieu urbain sont au nombre de 2 (20%)

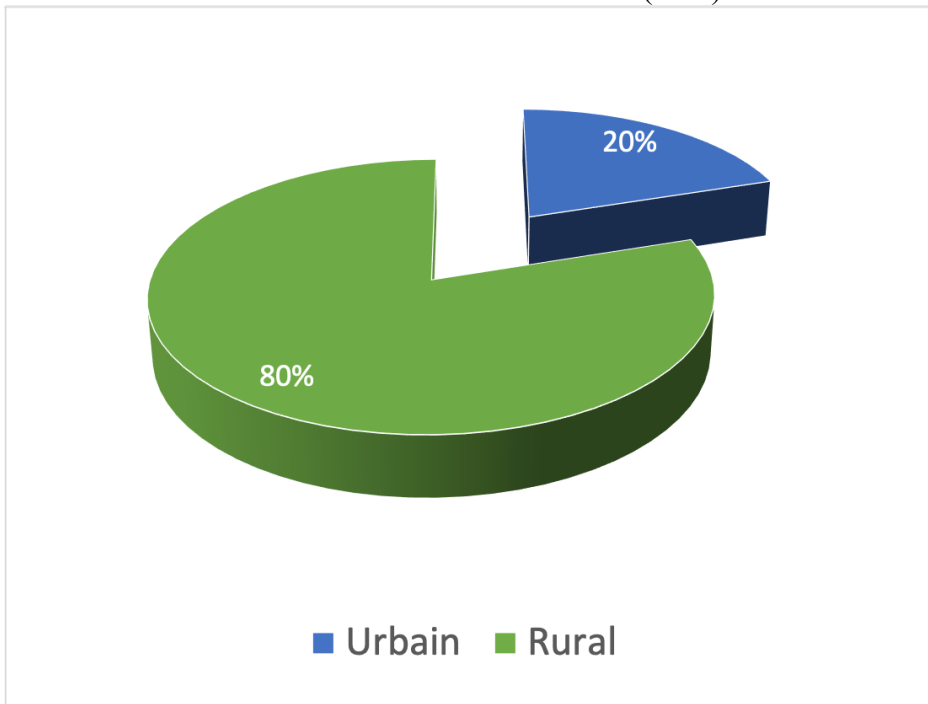


Figure 19 Répartition des malades selon le lieu de résidence : urbain ou rural.

5. Carte géographique de la région:

La carte ci-dessous est la représentation de la localisation des lieux de résidence des patients et celle de l'hôpital provincial de Tétouan.

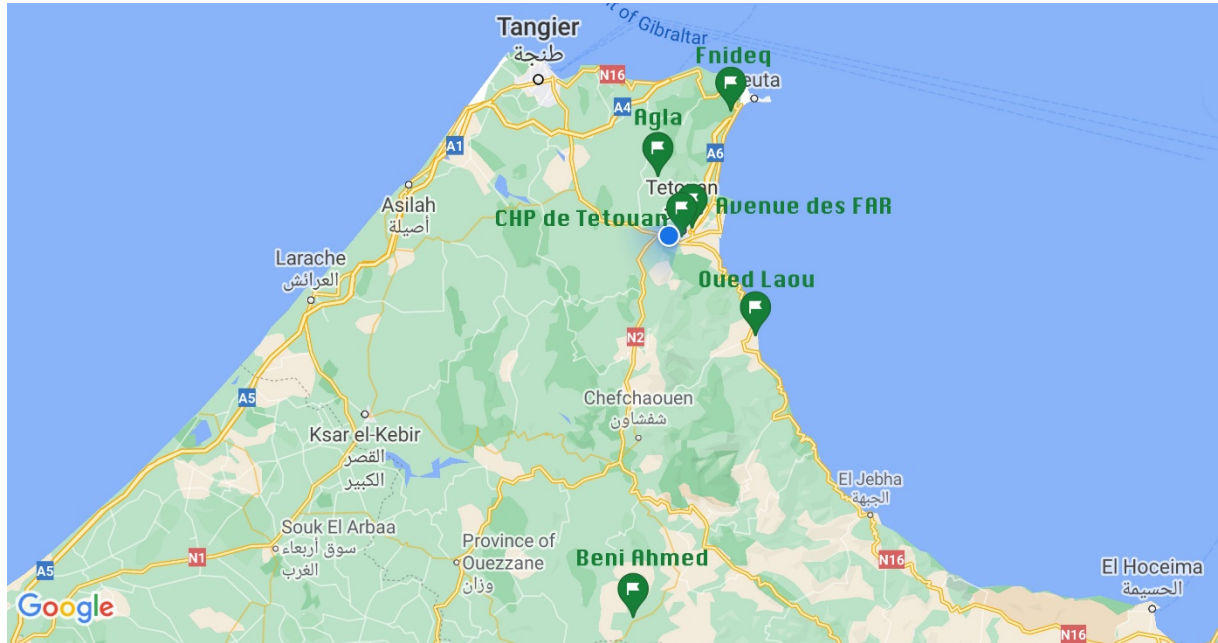


Figure 20 représentation de la localisation des lieux de résidence des patients par rapport à celle de l'hôpital provincial de Tétouan.

6. Distance entre l'hôpital et le lieu de residence

La proximité de nos patients de l'hôpital est variable entre 1 Km et 130 Km, avec une moyenne de 73,6 Km. Dans la figure suivante, on représente la répartition des malades selon la distance entre l'hôpital et leur lieu de résidence, on trouve que 1 seul patient (10%) habite à moins de 10Km de l'hôpital, 5 patients (50%) entre 10 et 50Km, et 4 patients (40%) habitants à plus de 100Km de l'hôpital.

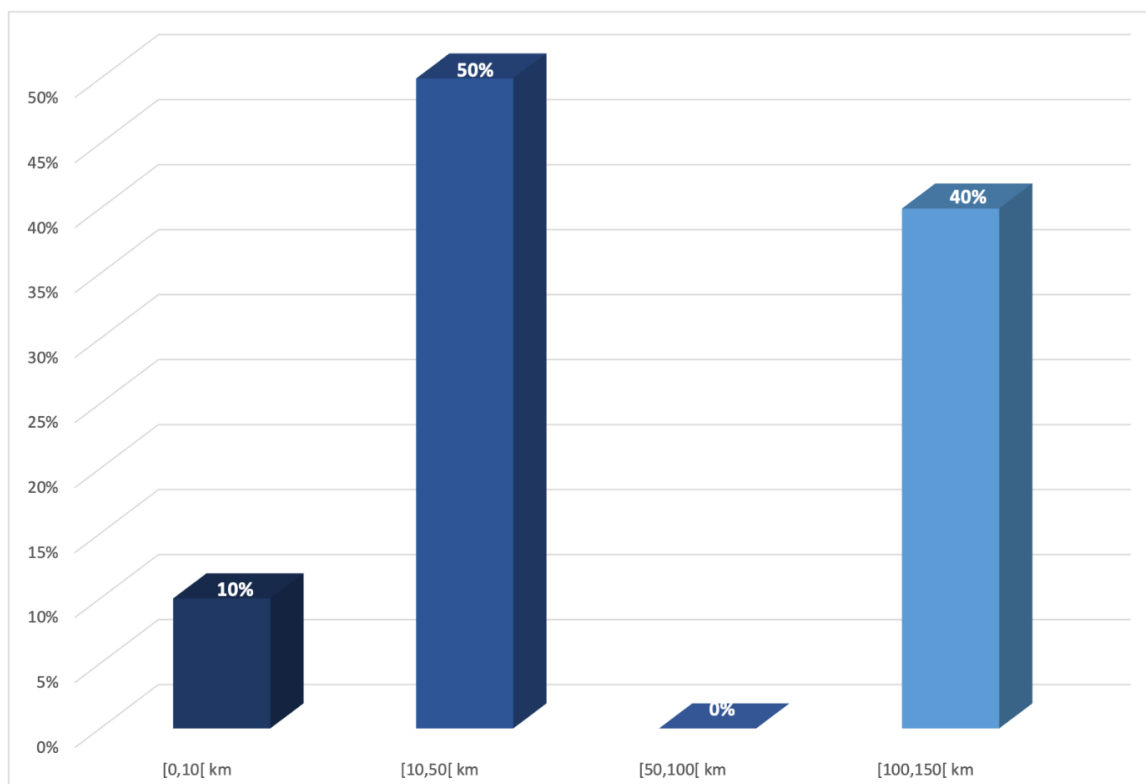


Figure 21 Répartition des patients selon la distance entre l'hôpital et leur lieu de résidence.

7. Temps parcouru pour arriver à l'hôpital:

Le temps parcouru pour arriver à l'hôpital est variable entre 15 min et 5 heures, et selon le moyen de transport utilisé. La figure suivante représente la répartition des patients selon le temps parcouru pour arriver à l'hôpital. 1 seul patient (10%) arrive à l'hôpital en moins d'une heure, 4 patients (40%) prennent entre une et deux heures pour arriver à l'hôpital, 4 patients (40%) arrivent en deux à quatre heures, et un patient (10%) prend plus de 4 heures pour arriver au CHP.

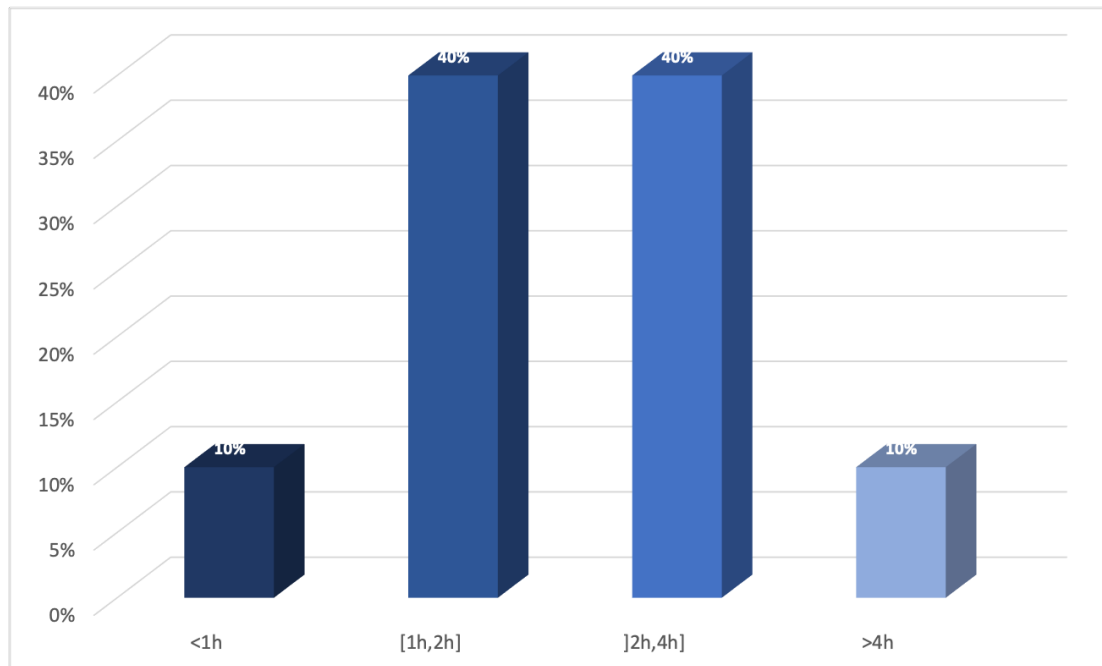


Figure 22 Répartition des patients selon le temps parcouru pour arriver à l'hôpital.

8. Niveau socio-économique et couverture sociale:

Tous les patients inclus dans notre étude sont de niveau socio-économique bas, et ayants tous comme couverture sociale, le RAMED

9. Voie d'admission dans l'hôpital:

La majorité de nos patients, avec un pourcentage de 40% (4 patients) ont été référés au CHP Tétouan par un autre hôpital provincial, 2 patients (20%) ont été référés par un centre de santé. 2 patients (20%) ont été référés par un pédiatre vu au privé, 1 patient (10%) adressé pas un médecin généraliste, et 1 patient (10%) admis directement au service de pédiatrie du CHP.

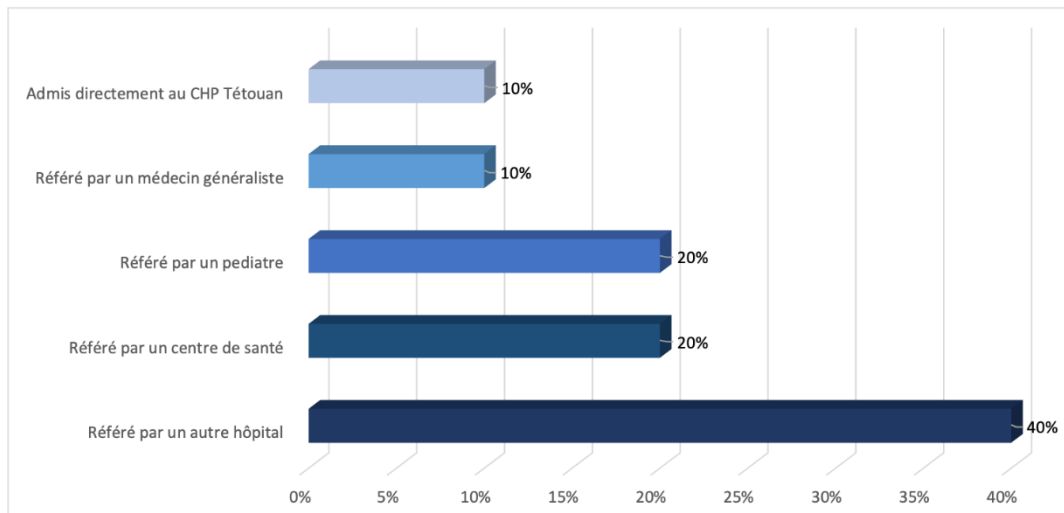


Figure 23 Répartition des patients selon la voie d'admission dans l'hôpital.

II- Antécédents des patients

1. Consanguinité des parents:

La figure suivante représente la répartition des patients selon la consanguinité. Les résultats retrouvés montrent que la notion de consanguinité est retrouvée chez 80% des patients de notre étude (8 patients), dont 20% (2 patients) issus d'un mariage consanguin de deuxième degré, et 60% (6 patients) issus d'un mariage consanguin de premier degré. Les 2 autres patients (20%) n'ont pas de notion de consanguinité, tandis que les parents de 1 parmi eux (10%) sont originaires du même douar, alors que les parents du dernier ne présentent aucun lien, et sont d'origines différentes.

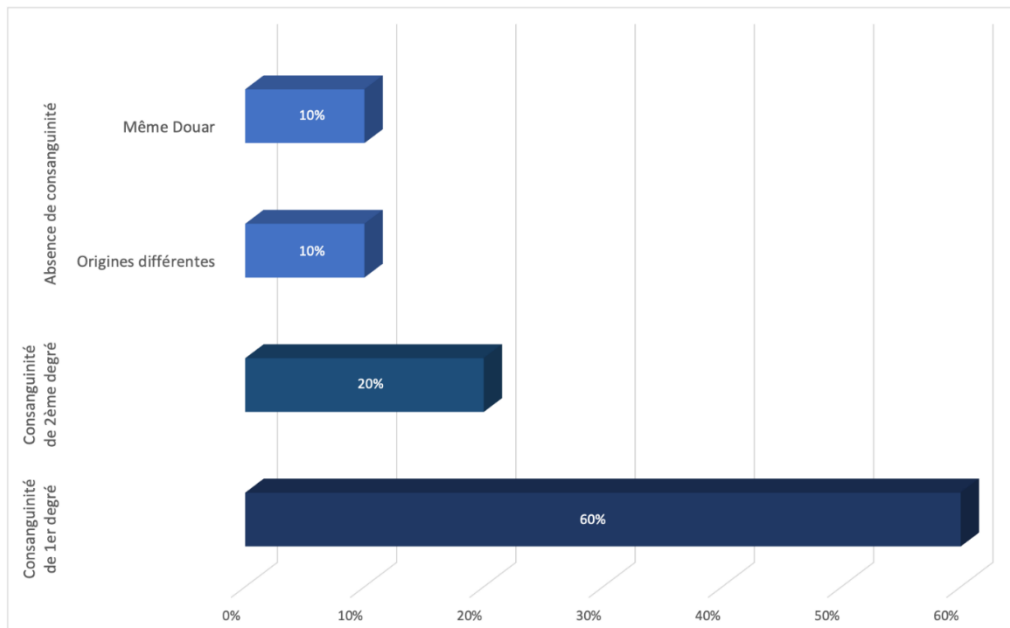


Figure 24 Répartition des patients selon l'antécédent de consanguinité.

2. Antécédents personnels et familiaux des patients:

Tous les patients étudiés rapportent des antécédents en rapport avec la thalassémie.

Les antécédents personnels sont majoritairement dominés par l'anémie et les infections récurrentes.

-L'anémie a été rapportée par 6 patients (60%).

Les infections récurrentes ont été rapportées par 9 patients (90%), dont 5 patients (50%) ont nécessité au moins une hospitalisation..

-Un antécédent de chirurgie pour hernie ombilicale chez 1 patient (10%).

-Un antécédent d'hydrocéphalie chez 1 patient (10%).

-Un antécédent de fracture à traumatisme faible chez 1 patient (10%).

En ce qui concerne les antécédents familiaux, on note :

-Un antécédent familial de thalassémie chez 1 patient (10%). (Chez un cousin paternel).
-Notion d'anémie chez des membres de la famille chez 4 patients (40%), n'ayant jamais nécessité la transfusion. -

Notion de décès dans la fratrie, chez 2 patients (20%). La cause du décès n'est pas précise.

-Notion de thalassémie dans la fratrie chez 4 patients (40%). Les 4 sont inclus dans notre étude. (Un frère et sœur, et deux sœurs).

3. Scolarité des patients :

La figure suivante répartie les patients de notre étude selon le critère de scolarité, les résultats représentés montrent que 8 patients (80%) sont scolarisés, alors que les 2 autres patients (20%) ne le sont pas, dont un patient est en âge préscolaire, et l'autre était exclu à cause du niveau d'étude très bas.

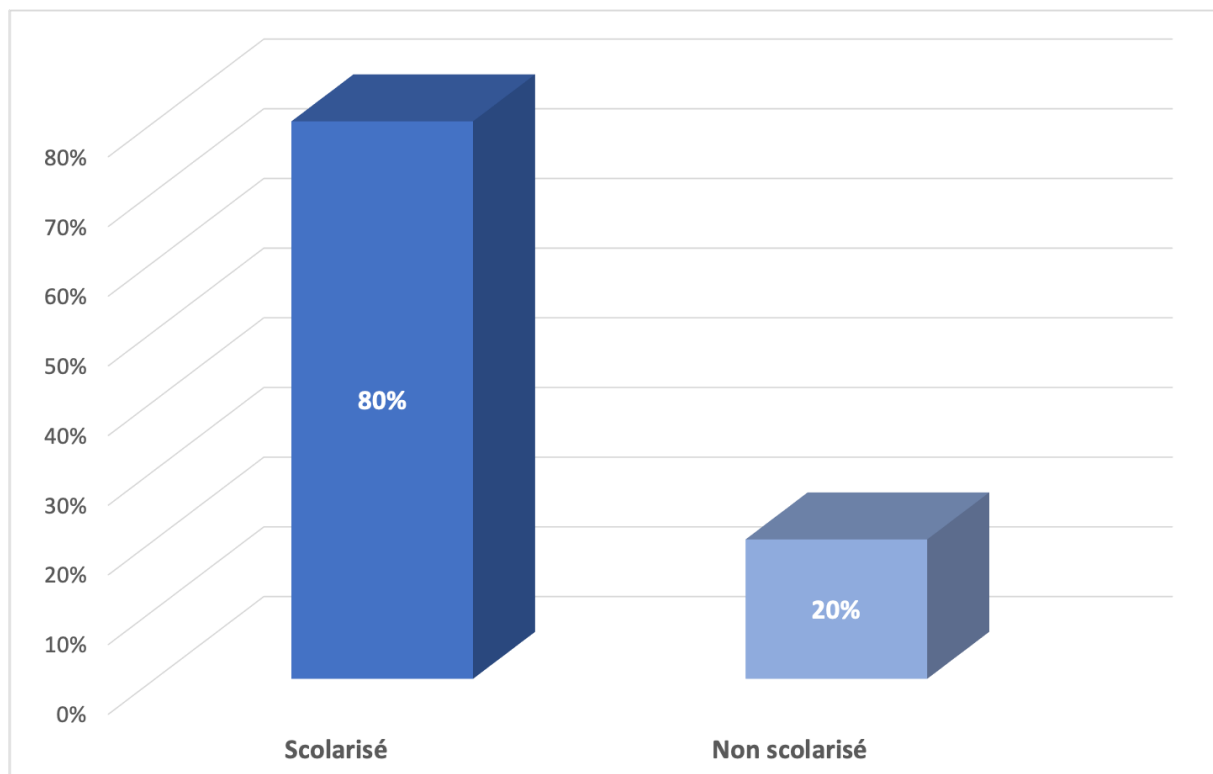


Figure 25 Répartition des patients selon s'ils sont scolarisés ou non scolarisés.

III- Diagnostic

1. Circonstances du diagnostic:

a. Signes cliniques révélateurs:

Les tableaux cliniques révélateurs de la maladie sont différents d'un patient à un autre. Dans la figure suivante, on représente les éléments cliniques ayant révélé le diagnostic chez nos patients avec leurs pourcentages. La pâleur a été notée chez 100% des patients (10 patients), l'asthénie chez 70% (7 patients), l'ictère chez 80% (8 patients), les troubles d'alimentation chez 80% (8 patients), le retard de croissance chez 70% (7 patients), la diarrhée chez 40% (4 patients), l'irritabilité chez 50% (5 patients), fièvre récurrente chez 90% (9 patients), l'hypertrophie abdominale chez 70% (7 patients), et la dysmorphie crânio-faciale chez 40% (4 patients).

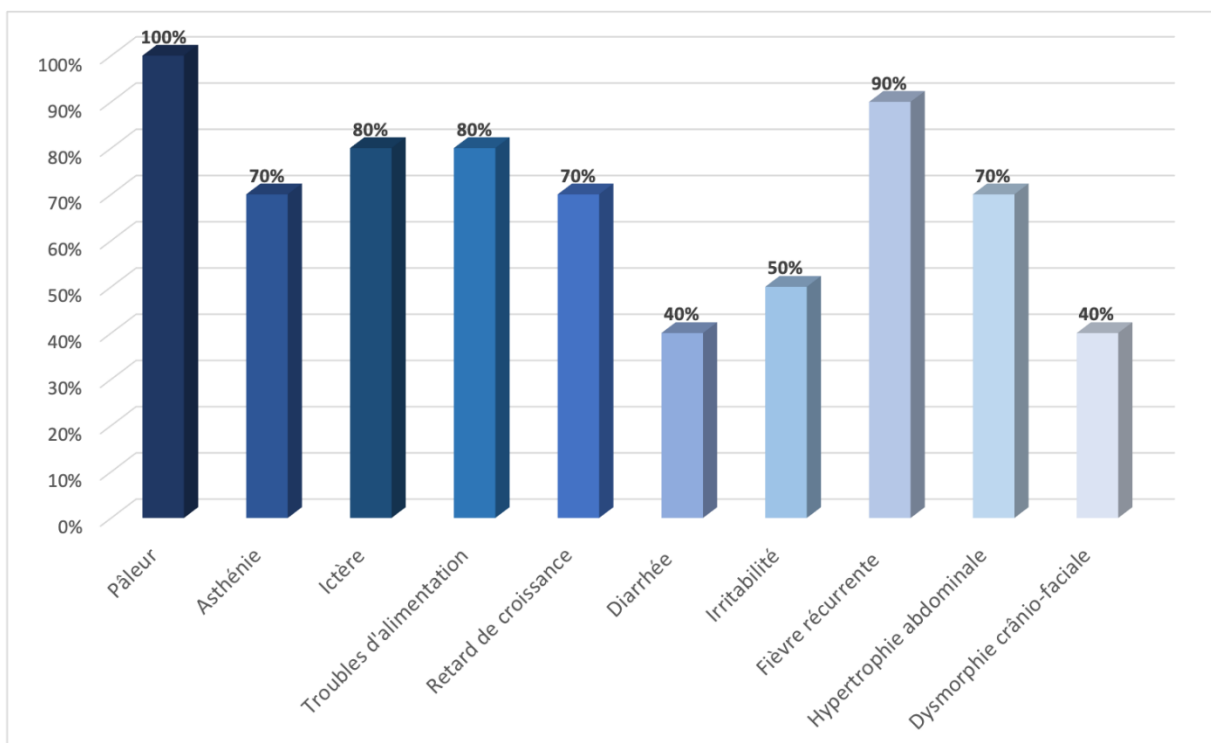


Figure 26 Pourcentages des signes cliniques révélateurs de la thalassémie chez les patients.



Figure 27 Représentation de l'hypertrophie abdominale chez un patient de notre série avant le début du traitement.

b. L'âge au moment du diagnostic:

L'âge au moment du diagnostic variait entre 7 mois et 8ans, avec un âge moyen d'à peu près 3 ans et demi. La figure suivante représente la répartition des patients selon l'âge au moment du diagnostic de la β -thalassémie. 2 patients (20%) ont été diagnostiqués avant l'âge de 1 an, 2 patients (20%) entre 1 an et 2 ans, 3 patients (30%) entre 2 et 4 ans, 2 patients (20%) entre 4 et 6 ans, et 1 patient (10%) à un âge supérieur à 6ans.

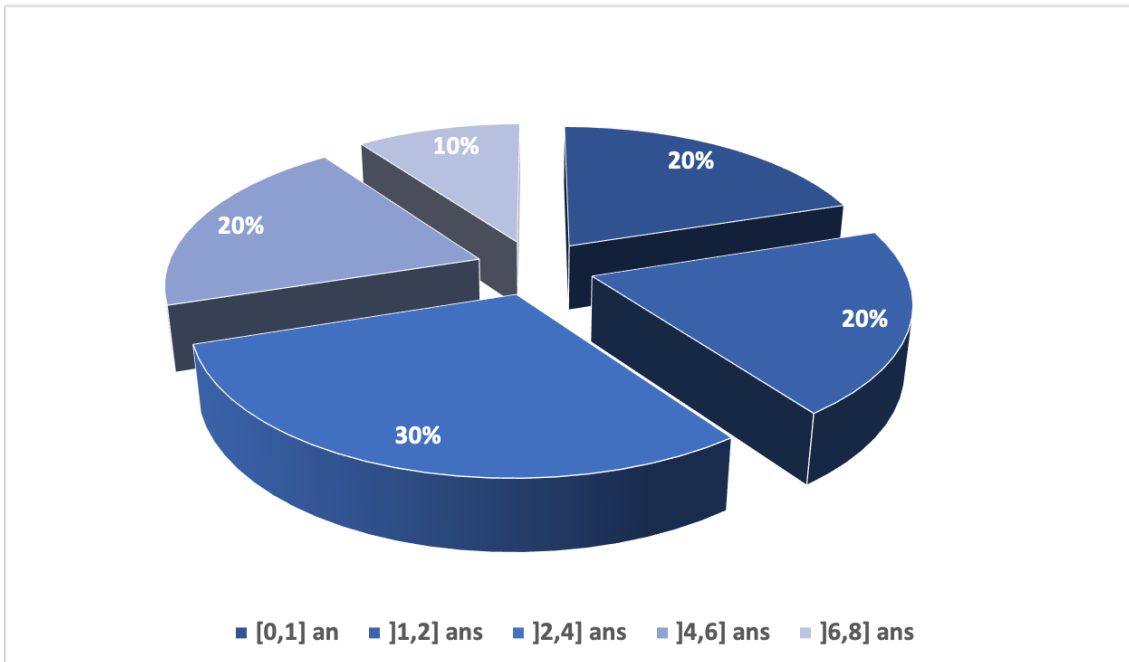


Figure 28 Répartition des patients selon leur âge au moment du diagnostic.

c. Délai du diagnostic:

Le délai entre le début des symptômes et l'établissement du diagnostic de thalassémie chez nos patients varie entre 2 mois et 3 ans, avec une moyenne de 14,6 mois. 2 patients (20%) ont été diagnostiqués après moins de 3 mois, 1 patient (10%) entre 3 mois et 6 mois, 3 patients (30%) entre 6 mois et 1 an, 3 patients (30%) entre 1 an et 2 ans, et 1 patient (10%) après plus de 2ans.

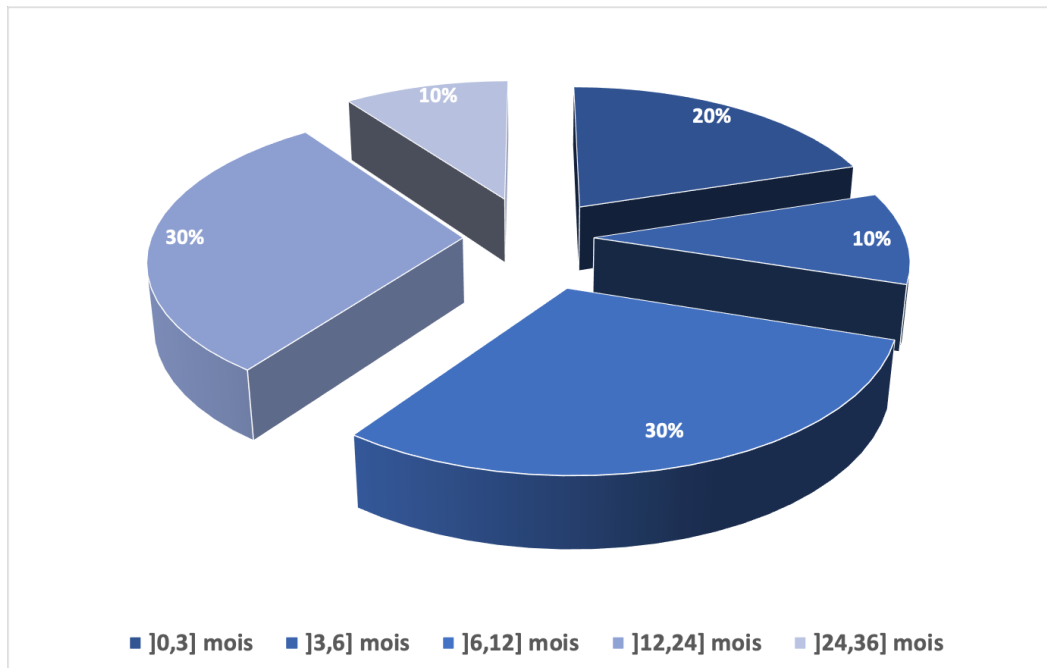


Figure 29 Répartition des patients selon le délai entre le début des symptômes et l'établissement du diagnostic.

2. Bilan diagnostic:

a. NFS :

La numération de la formule sanguine réalisée au diagnostic n'est disponible pour aucun patient.

b. Groupage ABO-Rh :

La figure ci-dessous représente la répartition des patients selon leur groupe sanguin ABO-Rh. Les résultats de cette répartition trouvent 4 patients (40%) du groupe A+ , 3 patients (30%) du groupe O+ , 2 patients (20%) du groupe B+ , et 1 seul patient (10%) du groupe sanguin AB+.

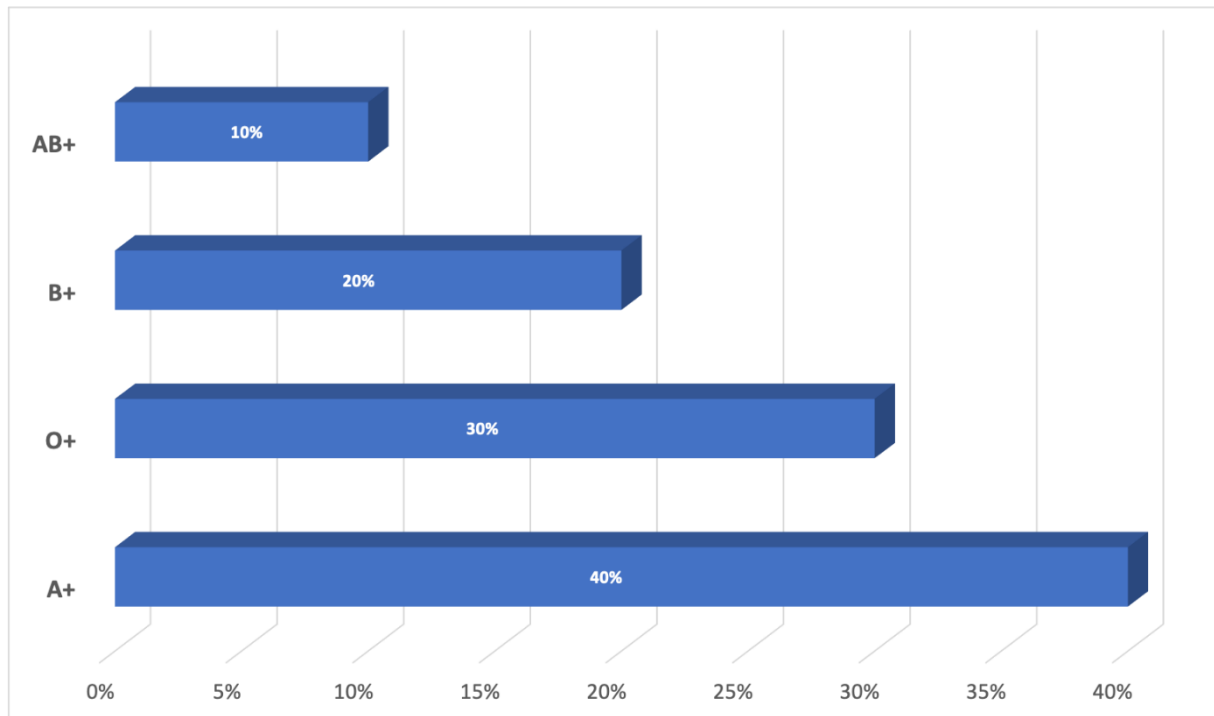


Figure 30 Répartition des patients selon leur groupe sanguin.

c. Frottis sanguin :

Un seul patient (10%) possédait le résultat d'un examen du frottis sanguin, et qui a retrouvé une anisocytose, anisopoïkilocytose, d'assez nombreuses hématies polychromatophiles, schizocytes++

d. Électrophorèse de l'hémoglobine :

Le résultat de l'électrophorèse de l'hémoglobine ayant permis le diagnostic, a été retrouvé chez 6 patients, et confirme le diagnostic de β -thalassémie chez les 6 patients. -

L'HbF est majoritaire chez tous les patients, et varie entre 70,80% et 99,0% avec une moyenne de 90,66% -

L'HbA2 est variable entre 1,0% et 2,70% avec une moyenne de 1,9%

-L'HbA est absente chez 2 patients, et varie entre <1% et 26,50% chez les 4 autres.

On a pu retrouver le résultat d'un 7ème examen d'électrophorèse d'hémoglobine chez un autre

patient, mais qui a été réalisé après 2 ans de transfusions multiples. Et qui a trouvé 5,4% d'HbA2 et 59,8% d'HbF.

e. Diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN :

Le diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN a été réalisé pour un seul patient, dont l'électrophorèse de l'hémoglobine n'était pas disponible. Il est revenu en faveur de la présence de la mutation c.92+6T>C à l'état homozygote du gène HBB. Ce résultat confirme le diagnostic de bêta-thalassémie.

f. Dépistage autour de cas :

Le dépistage de la thalassémie autour de cas a été réalisé chez 3 patients seulement.

- Chez le premier patient, le dépistage a compris la demande d'un hémogramme, dosage de la ferritinémie et une électrophorèse de l'hémoglobine chez les deux parents. L'hémogramme est revenu sans anomalies chez les 2 parents. Le père avait une ferritinémie normale, alors qu'une hypoferritinémie à 7,90 ng/ml a été objectivée chez la mère. L'électrophorèse de l'hémoglobine de la mère et du père objectivent respectivement une HbA à 96,2% et 96,3% et une HbA2 à 3,8% et 3,7%. Pas de dépistage dans la fratrie, c'est un enfant unique.

- Chez le deuxième patient on a pu retrouver le résultat de l'hémogramme de la mère, qui a objectivé une anémie hypochrome microcytaire avec une Hb à 10,2 g/dl , et le résultat de l'électrophorèse de l'hémoglobine chez les 2 parents. L'examen d'électrophorèse de l'hémoglobine chez la mère et le père ont objectivé respectivement, une HbA à 90,2% et 91,8% , une HbA2 à 6,0% et 6,9% , et une HbF à 3,8% et 1,3%. Ce patient est également un enfant unique.

- Chez le troisième patient, on a retrouvé le résultat de l'électrophorèse de l'hémoglobine chez les deux parents, qui ont retrouvé chez la mère et le père respectivement : HbA à 93,20% et 93,40% , une HbA2 à 5,10% et 5,20% et une HbF à 1,70% et 0,40% . Cet enfant est le deuxième d'une fratrie de 4. L'électrophorèse de l'hémoglobine a été demandée également pour la grande sœur, les autres sont nés après, et aucun examen de dépistage n'a été demandé. L'électrophorèse de la sœur a objectivé un profil normal avec une HbA à 97,10% et HbA2 à 2,90%.

IV. Examen à l'admission

1. Motif de consultation:

Tous les dix patients (100%) sont venus en consultation pour le même motif, qui est la transfusion. Ils sont admis directement au service de pédiatrie.

2. Présentation Clinique:

L'interrogatoire et l'examen clinique à l'admission des patients ont retrouvé plusieurs signes en rapport soit avec la maladie ou ses complications. Ils sont représentés dans la figure suivante. Les résultats retrouvés objectivent la présence de pâleur cutanéomuqueuse chez les dix patients (100%), la splénomégalie a été retrouvée chez 7 patients (70%), l'hépatomégalie chez 6 patients (60%), l'ictère chez 9 patients (90%), 8 patients (80%) ont un faciès thalassémique, 7 patients (70%) rapportent des douleurs osseuses et des grandes articulations, surtout à distance des transfusions, le retard staturo-pondéral est retrouvé chez 5 patients (50%), une insuffisance pondérale isolée est retrouvée chez 3 patients (30%). On note également la notion de retard pubertaire ou de développement des signes pubertaires chez tous les adolescents (au nombre de 6) de notre série, et qui représentent donc 60% de la totalité des patients.

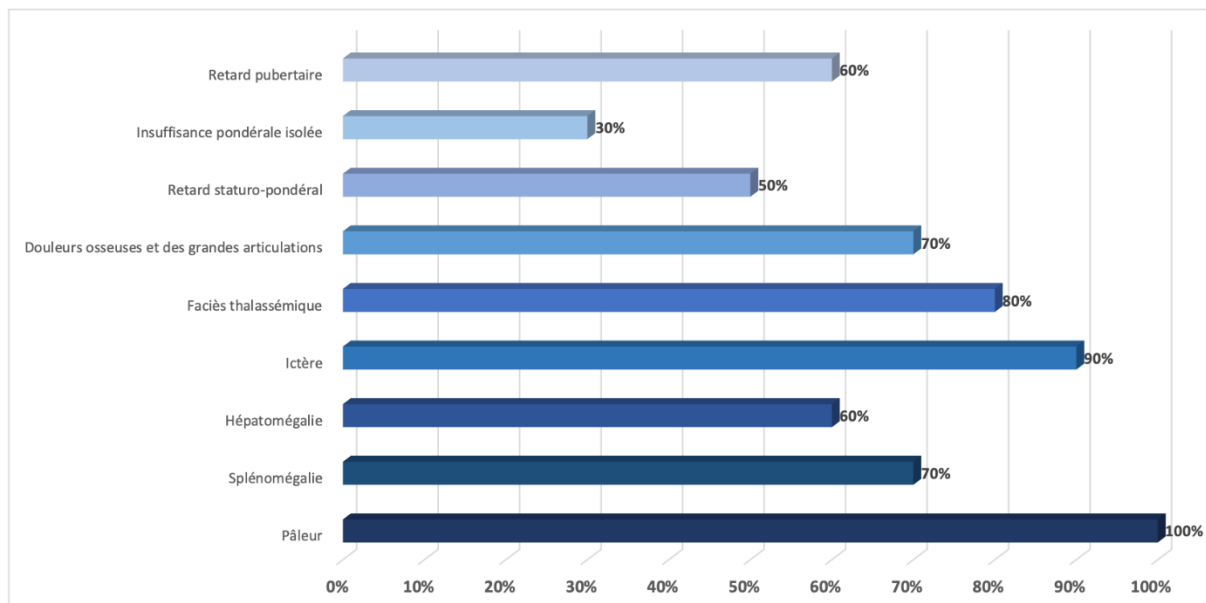


Figure 31 Répartition des patients selon leur présentation clinique.



Figure 32 Photo d'une patiente suivie au CHP de Tétouan.



Figure 33 Photo d'une autre patiente suivie au CHP de Tétouan.

3. Hémogramme:

a. Le taux d'hémoglobine :

Le taux d'hémoglobine varie entre 5,4 g/dl et 10,0 g/dl avec une moyenne de 7,8 g/dl. La figure suivante représente la répartition de nos patients selon leur taux d'hémoglobine. Les résultats représentés retrouvent que 2 patients (20%) ont une hémoglobine entre 5,0 et 7,0 g/dl

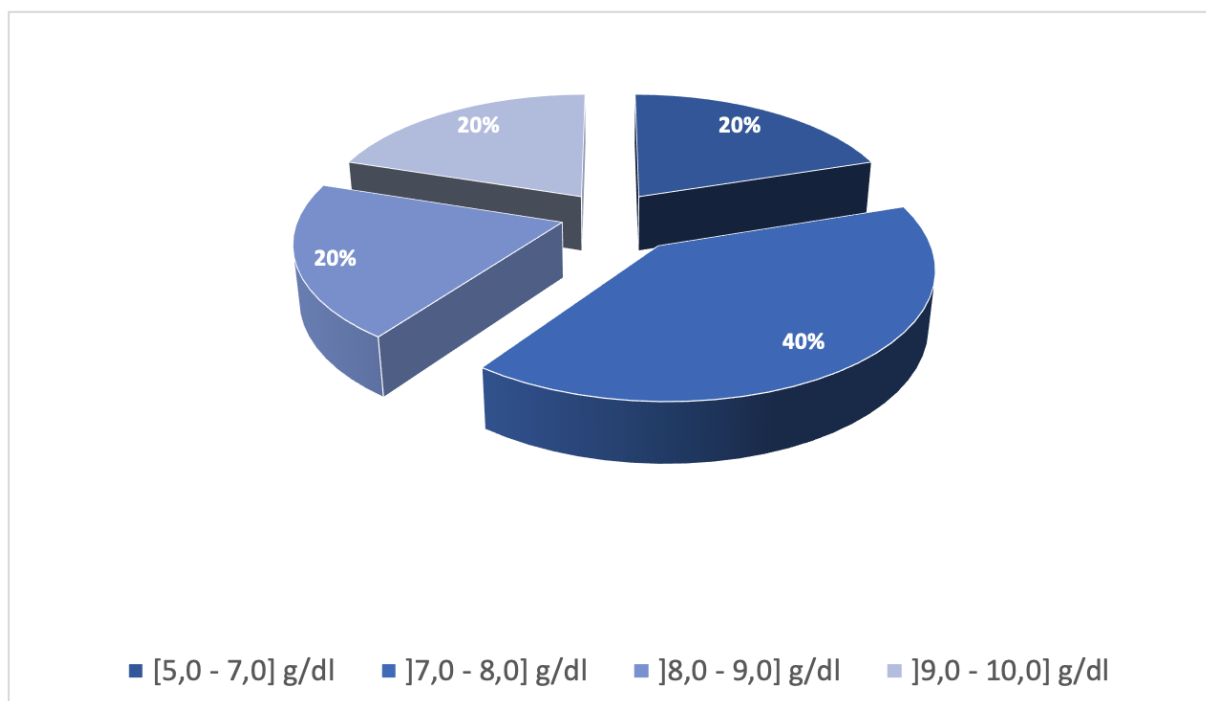


Figure 34 Répartition des malades selon leur taux d'hémoglobine.

4 patients (40%) entre 7,0 et 8,0 g/dl , 2 patients (20%) entre 8,0 et 9,0 g/dl , et 2 patients (20%) entre 9,0 et 10,0 g/dl.

b. Le VGM et TCMH :

Le volume globulaire de nos patients varie entre $58,8 \mu\text{m}^3$ et $90 \mu\text{m}^3$ avec une moyenne de $77,2 \mu\text{m}^3$.

La TCMH varie entre 19,4 pg et 31,0 pg avec une moyenne de 26,1 pg. 6 patients (60%) ont une anémie hypochrome microcytaire, 2 patients (20%) ont une anémie normochrome normocytaire, 1 patient (10%) a une anémie normochrome microcytaire, et 1 patient (10%) a une anémie hypochrome normocytaire.

c. L'hématocrite et le nombre de GR :

Le taux d'hématocrite varie entre 15,5% et 29,0% avec une moyenne de 23,0%
Le nombre de GR varie chez nos patients entre $2,01.10^6/\text{mm}^3$ et $4,46.10^6/\text{mm}^3$ avec une moyenne de $3,02.10^6/\text{mm}^3$.

4. RAI:

La recherche d'agglutinines irrégulières a été négative chez tous les dix patients (100%).

V. Traitement

1. Transfusions:

Dès l'établissement du diagnostic, tous les patients ont été mis sous un régime transfusionnel régulier en fonction de l'hémoglobine pré-transfusionnelle. L'indication de commencer des transfusions chroniques n'est pas précise par non disponibilité de documents. Le rythme transfusionnel recommandé généralement à tous les patients est d'une transfusion tous les 3 à 4 semaines. Un seul patient était sous un programme de transfusions rapprochées (toutes les deux semaines) à cause de l'hypersplénisme (splénomégalie importante).

La transfusion des patients se fait toujours par un sang phénotypé, déleucocyté. La réduction des leucocytes se fait par un appareil de filtration, pour réduction leucocytaire, de type-TSCD-II -Terumo BCT. La transfusion des patients se fait au service de pédiatrie du CHP de Tétouan. Le sang est fourni par le centre régional de transfusion de Tétouan, qui est le seul centre de la région, et qui desserve la population de toute la région par les produits sanguins nécessaires. La direction du centre est de la responsabilité d'un médecin spécialiste en hématologie. Les activités du centre sont également supervisées par l'hématologue du CHP de Tétouan. Le transport du sang du centre de transfusion au service de pédiatrie se fait en respectant la chaîne de froid. On note que le centre régional de transfusion se situe juste à côté du CHP.



Figure 35 Appareil de réduction leucocytaire de type TSCD-II -Terumo BCT au centre régional de transfusion de Tétouan.

Le nombre de transfusions réalisées au cours de la dernière année est représenté dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Répartition des patients selon le nombre de transfusions reçues au cours de la dernière année

Nombre de transfusions	< 6	6-12	> 12
Nombre de malades	3	3	4
Pourcentage des malades	30%	30%	40%

Le nombre des transfusions a été uniquement estimé par les parents. Pas de documents précisant le nombre exact des transfusions.



Figure 36 Photo d'un patient suivi au CHP de Tétouan, entrain d'être transfusé.

2. Chélation de fer:

La prescription de la chélation de fer fait partie des responsabilités de l'hématologue du CHP de Tétouan. Les patients sont vus et évalués par le médecin hématologue pour éventuelle prescription et surveillance de la chélation. 6 de nos patients (60%) sont sous traitement par chélation de fer en cours, 2 patients (20%) étaient déjà sous chélation et qui a été interrompue au moment de leur première consultation au cours de la période de notre étude pendant plus ou moins 9 mois et 1 an. 2 patients (20%) n'ont jamais été mis sous traitement chélateur.

La figure ci-dessous représente la répartition des patients selon le type de chélateur qu'ils prennent ou qui ont déjà pris. Les résultats représentés retrouvent que 1 patient (10%) est sous déféripnone, et 7 patients (70%) sont, ou ont été sous traitement par déférasirox, et 2 patients (20%) n'ont jamais pris de traitement chélateur.

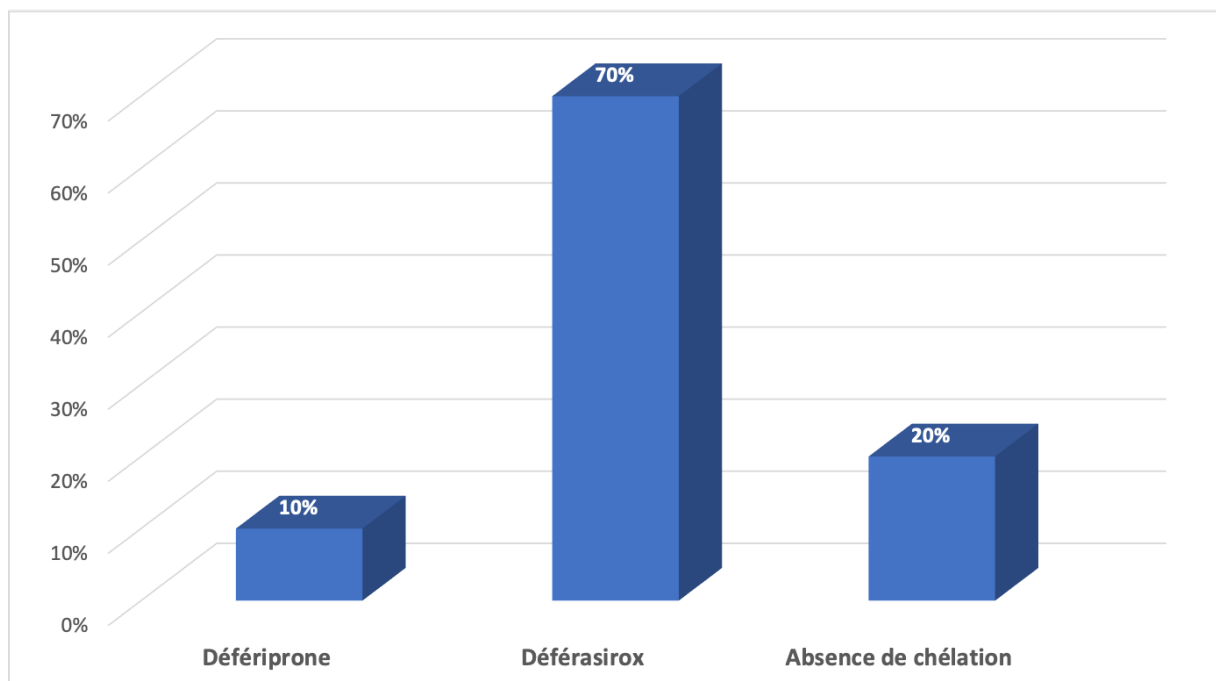


Figure 37 Répartition des patients selon le type de chélateur de fer prescrit.

La figure suivante représente la répartition des 8 patients qui ont reçu un traitement chélateur selon le délai entre l'initiation des transfusions et celle du traitement chélateur. Les résultats ne retrouvent aucun patient (0%) à qui la chélation a été initiée avant 2 ans du début des transfusions régulières, 5 patients (62,5%) qui ont commencé la chélation après 2 à 3 ans, 1 patient (12,5%) après entre 3 et 4 ans, et 2 patients (25%) après entre 4 et 5ans de transfusions.

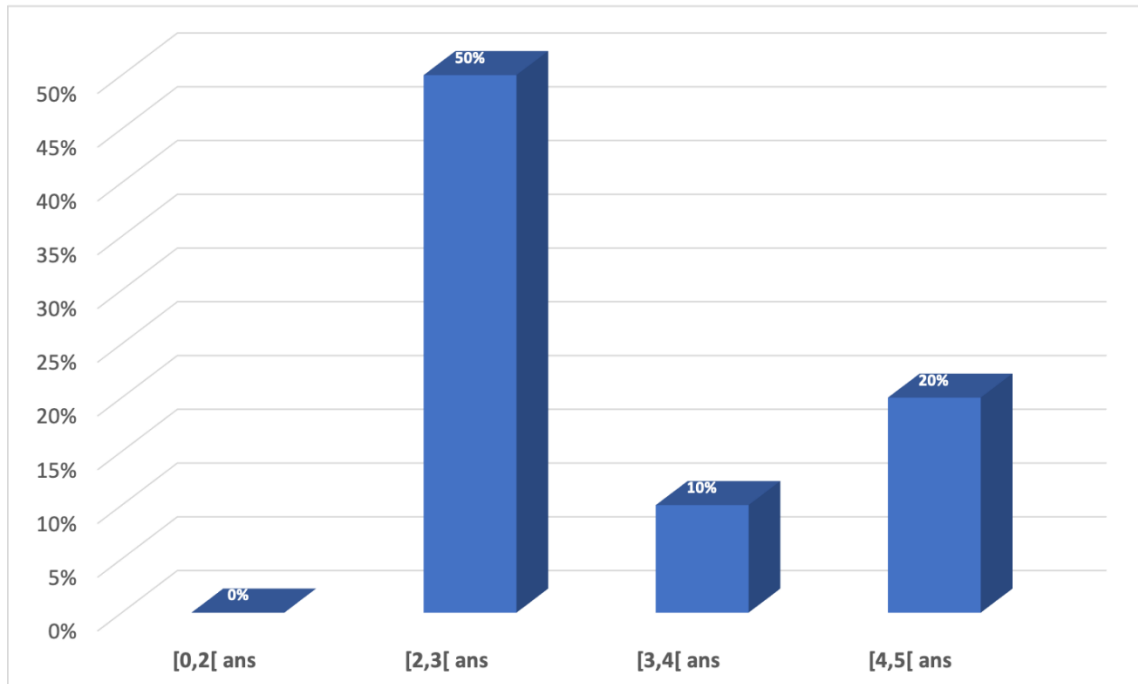


Figure 38 Répartition des patients selon le délai entre l'initiation des transfusions et celle du traitement chélateur

3. Splénectomie:

Parmi les 10 patients étudiés, 2 patients (20%) sont splénectomisés.
- Le premier patient a été splénectomisé au service de chirurgie pédiatrique du CHP Tétouan il y'a 4 ans. L'indication de la splénectomie n'est pas précise, aucun document disponible. La vaccination anti-pneumococcique et anti-méningococcique a été faite. Par contre le patient est sorti sans aucune prescription médicamenteuse.

– Le deuxième patient a été splénectomisé en Mai 2017 à l'hôpital universitaire Puerta Del Mar à Cadix, Espagne. La splénectomie a été indiquée pour splénomégalie. La vaccination anti-pneumococcique, anti-méningococcique, anti haemophilus influenzae est faite. Le patient est sorti sous traitements antibiotique pas amoxicilline-acide clavulanique pendant 7 jours, déférasirox 750mg/j, acide folique 5mg/j et Enalapril 2,5mg/j. et prescription de deuxième dose du vaccin anti-méningococcique et pneumococcique, ainsi que la vaccination anti HVB auquel le patient n'est pas suffisamment immunisé. Les vaccins et médicaments prescrits n'ont pas été pris par le patient.

4. Hydroxyurée:

Aucun patient dans notre série n'a reçu un traitement par hydroxyurée.

5. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques:

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques a été proposé à 2 (20%) de nos patients.

- Le premier a été adressé par l'hématologue du CHP de Tétouan au CHU de Rabat pour éventuelle transplantation. Selon les parents, le patient est enregistré à la base de données du CHU de Rabat pour éventuelle allogreffe avec comme donneur, la sœur, depuis 2014. Pas de documents en ce propos.

-Dans le deuxième cas, la transplantation a été proposée à notre patient par son médecin traitant à l'hôpital de Ceuta où il a été suivi pendant 7 ans, avant sa réadmission au CHP de Tétouan. La transplantation n'a pas été faite pour des contraintes de nationalité.

6. Régularité de la prise du traitement

a. Le traitement transfusionnel :

Comme suscité, un programme transfusionnel régulier (toutes les 3 à 4 semaines) est prescrit pour tous les patients, par contre, tous les patients ne viennent pas régulièrement en consultation. Et ne sont donc pas sous régime transfusionnel régulier.

La figure suivante représente la répartition des malades selon s'ils sont régulièrement surveillés et transfusés ou non. Les résultats retrouvés montrent que 4 parmi les 10 patients (40%) sont régulièrement surveillés et transfusés, et 6 patients (60%) ont un suivi grossièrement irrégulier.

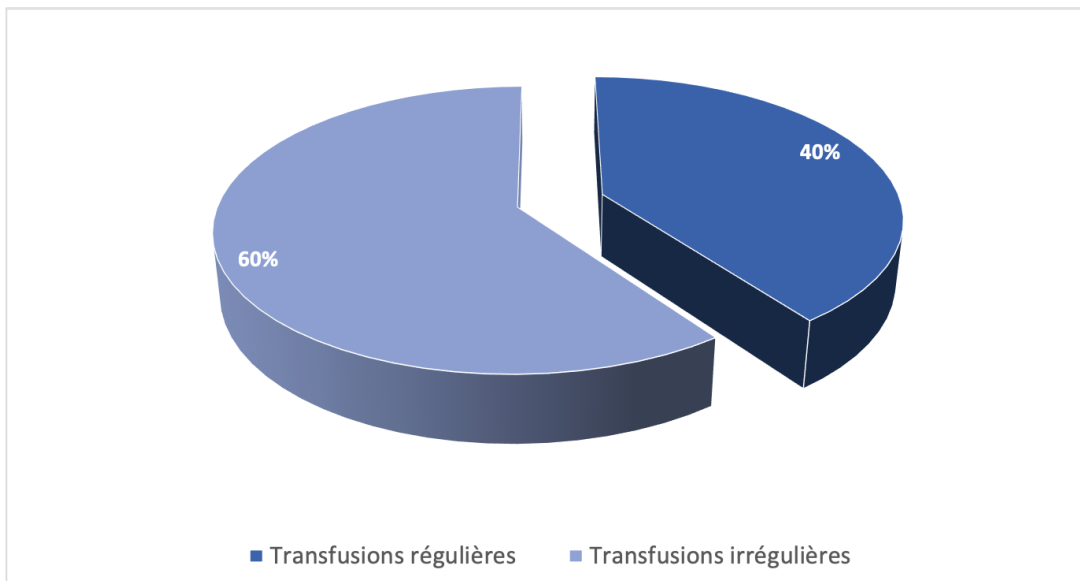


Figure 39 Répartition des patients selon la régularité des transfusions.

b. La chélation de fer :

Le traitement par chélation de fer a été prescrit pour 8 patients, pourtant, le traitement a été majoritairement interrompu par les patients au moins une fois.

La figure suivante représente la répartition des patients auxquels le traitement chélateur a été déjà prescrit, selon s'ils ont déjà interrompu le traitement chélateur ou pas. Les résultats retrouvés révèlent que 6 patients (75%) ont déjà interrompu leur traitement, tandis que 2 patients (25%) n'ont jamais interrompu leur traitement.

La durée d'interruption du traitement est variable d'un patient à l'autre, avec un minimum de 2 mois, et un maximum de 3 ans, et une moyenne de 18 mois.

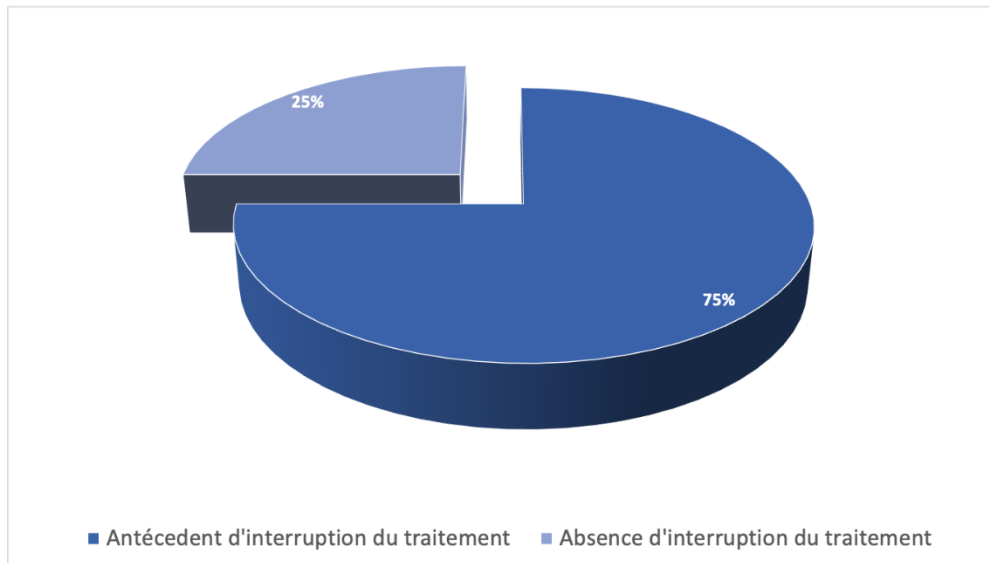


Figure 40 Répartition des patients selon les antécédents d'interruption de traitement.

VI. Suivi des patients

1. Surveillance du traitement et de son efficacité

a. Transfusions:

-La surveillance de la nécessité de la thérapie transfusionnelle se fait à chaque consultation par le biais d'un hémogramme complet, et l'évaluation du taux d'hémoglobine. Le calcul du volume à transfuser si une transfusion est nécessaire, se fait selon le taux d'hémoglobine pré-transfusionnelle, l'hémoglobine souhaitée, et le poids de l'enfant.

b. Chélation:

-Le protocole d'évaluation de la nécessité de commencer un traitement chélateur au CHP de Tétouan ; selon l'hématologue du CHP, se fait par un dosage de la ferritine sérique après un an de transfusions régulières. Les malades de notre série rapportent que la surveillance de ferritinémie a commencé chez eux à des intervalles variables après initiation des transfusions chroniques. La figure suivante représente la répartition des patients selon le délai entre

l'initiation des transfusions chroniques et le début de surveillance de la ferritinémie. La surveillance a commencé avant 1 an pour une seule patiente (10%), après entre 1 et 2ans pour 5 patients (50%), et après plus de 2ans pour 4 patients (40%).

-Le dosage de la Ferritinémie est ensuite prescrit tous les 3 à 4 mois à la demande des patients.

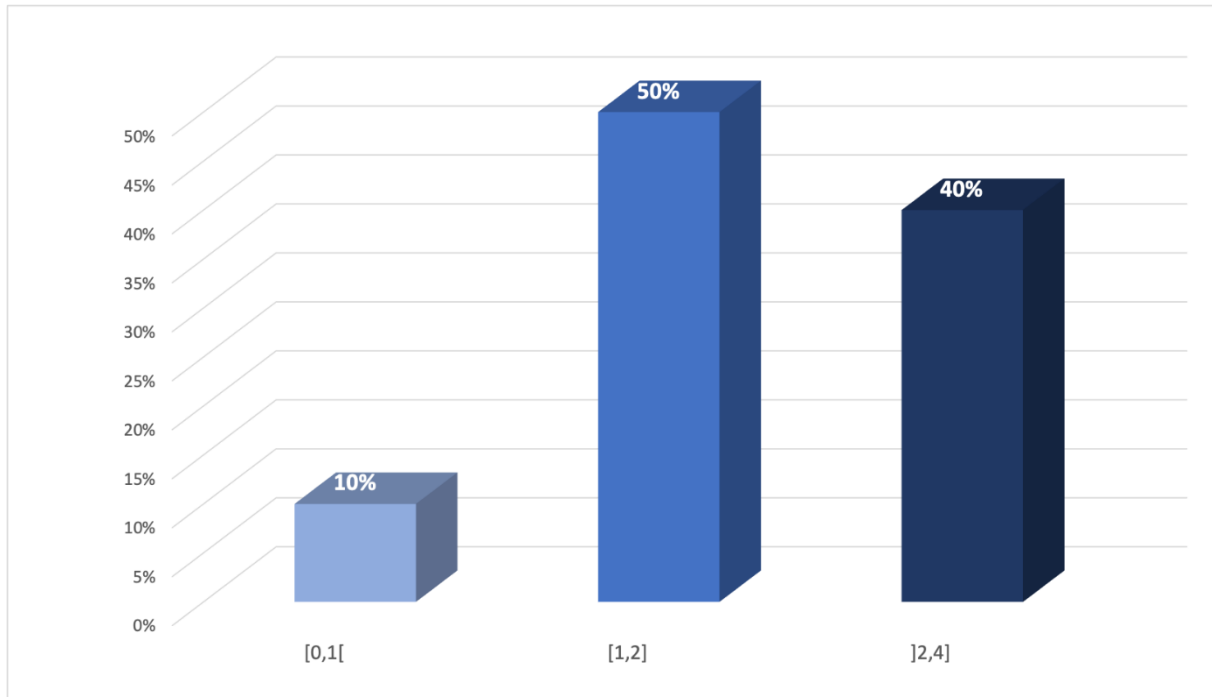


Figure 41 Répartition des malades selon le délai entre l'initiation des transfusions et le début de surveillance de la ferritinémie.

La figure suivante représente la répartition des patients selon si le dosage de la ferritinémie est fait régulièrement ou pas. Les résultats représentés montrent que la surveillance de la ferritinémie est régulière chez 4 patients (40%) et irrégulière chez les 6 autres patients (60%).

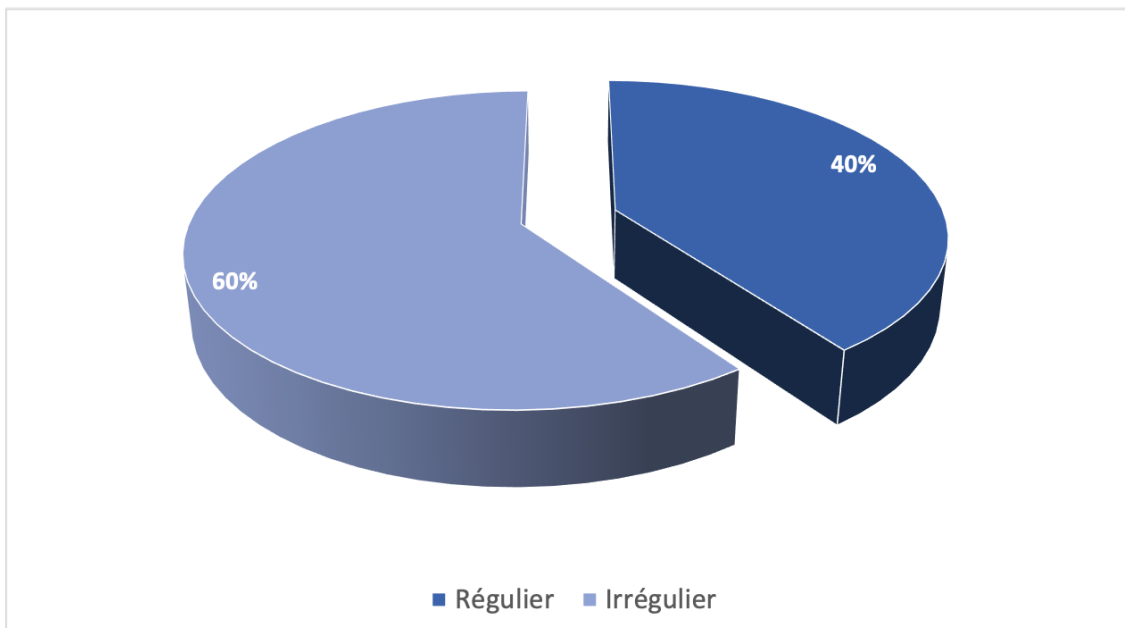


Figure 42 Répartition des malades selon la régularité de surveillance de la ferritinémie

2. Dépistage et surveillance des complications

a. Complications liées au traitement :

Complications transfusionnelles :

-Un antécédent d'accident immunologique est retrouvé chez 4 patients (40%), survenu une seule fois chez 3 patients, et à 2 reprises chez le quatrième.

-La recherche des agglutinines irrégulières est négatives chez tous les patients (100%).

- 2 patients (20%) sont immunisés contre l'hépatite A. —

Un patient (10%) est immunisé contre le CMV. —

On note que les sérologies virales (HVA, HVB, HVC, VIH, et CMV) ont été faites chez 2 patients seulement (20%).

Complications liées au traitement chélateur :

- 2 patients (20%) rapportent la notion de douleurs abdominales et diarrhée. Le premier est sous déféripone, et le deuxième sous déférasirox. -

1 patient (10%) sous déférasirox, rapporte la notion de douleur abdominale isolée.

- Le bilan de surveillance régulière du traitement chélateur n'est fait que chez un seul patient sous déférasirox, dans le cadre d'une étude sur un nouveau médicament, menée au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant de Rabat.

b. Complications liées à la maladie :

La surcharge en fer :

La ferritinémie de contrôle est disponible pour tous les malades, les dosages sont récents, à l'exception d'un seul malade pour lequel le dernier dosage de la ferritinémie est fait en Septembre 2018. Le contrôle de la ferritinémie retrouve des taux élevés par rapport à la normale chez tous les malades (100%) avec des résultats variants entre 525 ng/ml et 3895,5 ng/ml avec une moyenne de 2132,75 ng/ml. La figure suivante présente la répartition des malades selon le taux de ferritinémie correspondant au dernier contrôle. Les résultats présentés montrent que 3 malades (30%) ont une ferritinémie inférieure à 1000 ng/ml, aucun malade (0%) entre 1000 et 2000 ng/ml, 4 malades (40%) entre 2000 et 3000 ng/ml, et 3 malades (30%) entre 3000 et 4000 ng/ml.

Les mesures de la concentration hépatique en fer par IRM, et du T2 cardiaque par IRM sont faites pour un seul malade, et sont en faveur de surcharge tissulaire en fer.

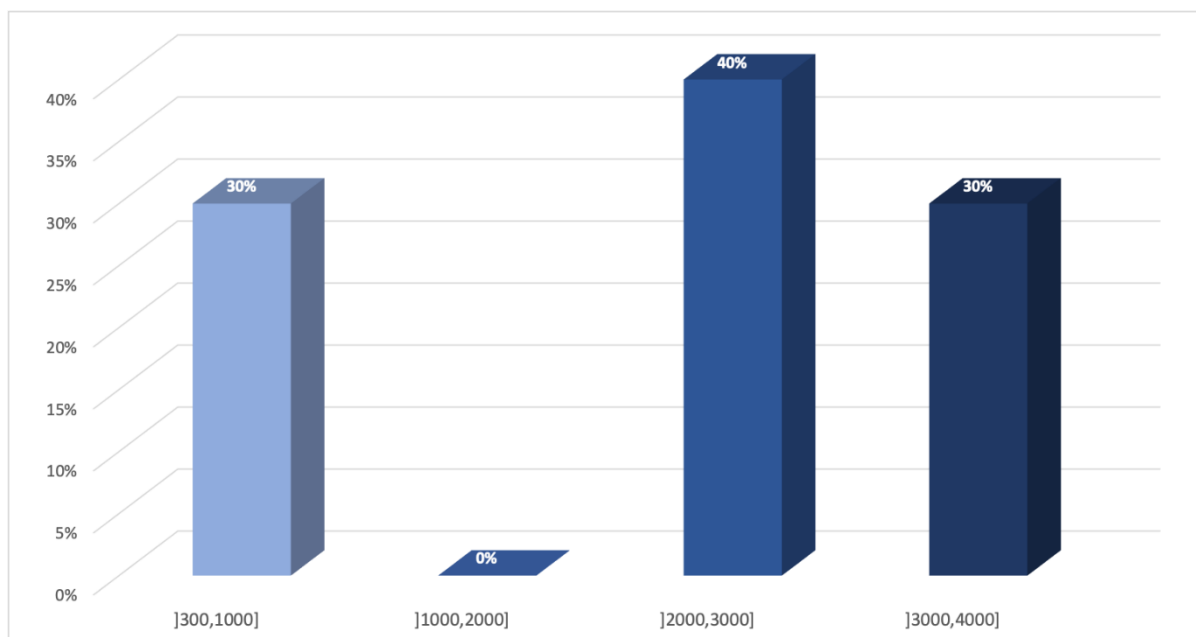


Figure 43 Répartition des malades selon leur taux de ferritinémie de contrôle.

Complications hépato-biliaires :

-Une vésicule biliaire lithiasique a été objectivée chez un patient (10%). (On note que le résultat d'échographie abdominale a été disponible seulement pour 3 malades (30%) et ils datent respectivement de 2015, 2016, et 2017).

On note également qu'un bilan hépatique complet n'a été fait que chez 2 malades (20%) et n'a pas objectivé d'anomalies.

Complications cardiaques :

L'exploration de la fonction cardiaque par ECG et Echocardiographie a été faite chez 3 malades (30%) et n'a objectivé aucune anomalie. Ces examens ont été fait en Octobre 2015, Mai 2017, et Juillet 2017.

Complications vasculaires :

Pas de complications vasculaires notées.

Complications endocriniennes :

- Un retard dans le développement des signes pubertaires selon les stades de Tanner est à noter chez tous les adolescents (100%), et qui sont au nombre de 6.

On note que les bilans biologiques hormonaux n'ont été faits que chez 2 patients (20%) et n'ont pas objectivé d'anomalies.

Complications en rapport avec la croissance et la santé osseuse :

-Un retard statur pondéral a été objectivé chez 5 patients (50%).

-La radiographie de thorax chez un patient (10%) retrouve une déminéralisation diffuse.

Complications rénales :

-Aucune complication rénale notable.

-Le bilan rénal est disponible chez 2 malades (20%), et une échographie rénale chez un seul patient (10%).

Complications ophtalmologiques et auditifs :

-Des résultats concernant des bilans de contrôle ophtalmologique et sont retrouvés chez un seul patient (10%) et sont sans anomalies. Aucun résultat de bilan auditif retrouvé.

-On note qu'un autre malade rapporte qu'il a déjà bénéficié d'un examen ophtalmologique et auditif, et qui sont revenus normaux, mais aucun document n'est disponible.

Douleur et qualité de vie :

La notion de douleur osseuse et articulaire est retrouvée chez 70% des patients de notre étude (7 patients).

3. Personnel impliqué:

Le suivi des malades thalassémiques au CHP Tétouan est partagé entre pédiatres, hématologue et infirmière major du service de pédiatrie. Les patients sont admis directement au service de pédiatrie, à l'hôpital de jour. Ils sont recueillis par l'infirmière major du service qui prend leur

poids, leur demande une NFS et RAI, et contacte le pédiatre de garde pour évaluation des résultats biologique, et remplissage d'une demande de sang si nécessaire. L'hématologue est chargé de prescription et suivi du traitement chélateur. Si un bilan complet de suivi est demandé par les parents, les malades sont référés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du CHU de Rabat par le pédiatre du service.

4. Qualité de vie et santé psychologique:

a. Qualité de vie personnelle et familiale :

Dans notre étude, 7 patients (70%) rapportent que leur maladie a eu un impact négatif sur leur qualité de vie scolaire et sociale, ainsi que celle de leurs parents, au travail, leurs relations familiales et avec leurs autres enfants si existants. Les 3 autres malades (30%) ne rapportent aucun impact négatif sur leur vie de famille et la vie de leurs enfants avec une bonne cohésion familiale et support psychosocial.

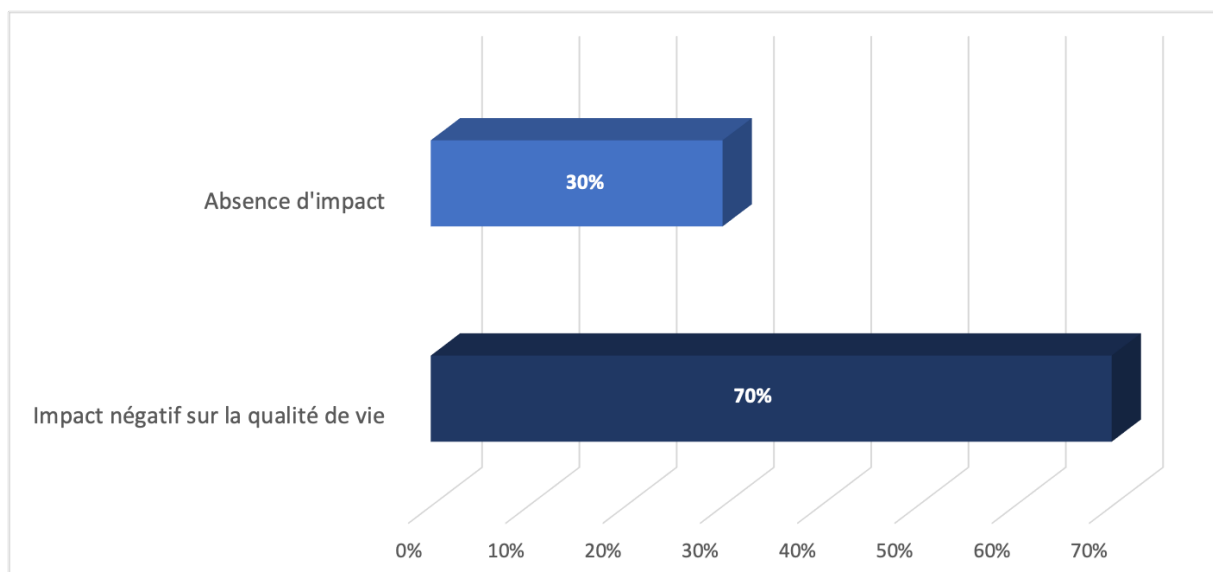


Figure 44 Répartition des malades selon la présence ou l'absence d'impact sur leur qualité de vie.

b. La santé psychologique des malades :

Comme toute pathologie chronique, nécessitant un suivi et un traitement à long terme, la thalassémie impacte la santé psychique de plusieurs malades. Dans notre étude, on a évalué l'impact psychologique de la thalassémie sur la psychologie des enfants, les résultats ; et qui sont représentés sur la figure suivante, retrouvent des signes d'anxiété, d'irritabilité, et de dépression chez 6 malades, ce qui représente 60% des cas, les 4 autres patients (40%) ne rapportent aucun signe d'impact psychologique. Par ailleurs, aucun malade n'a bénéficié d'un suivi psychologique.

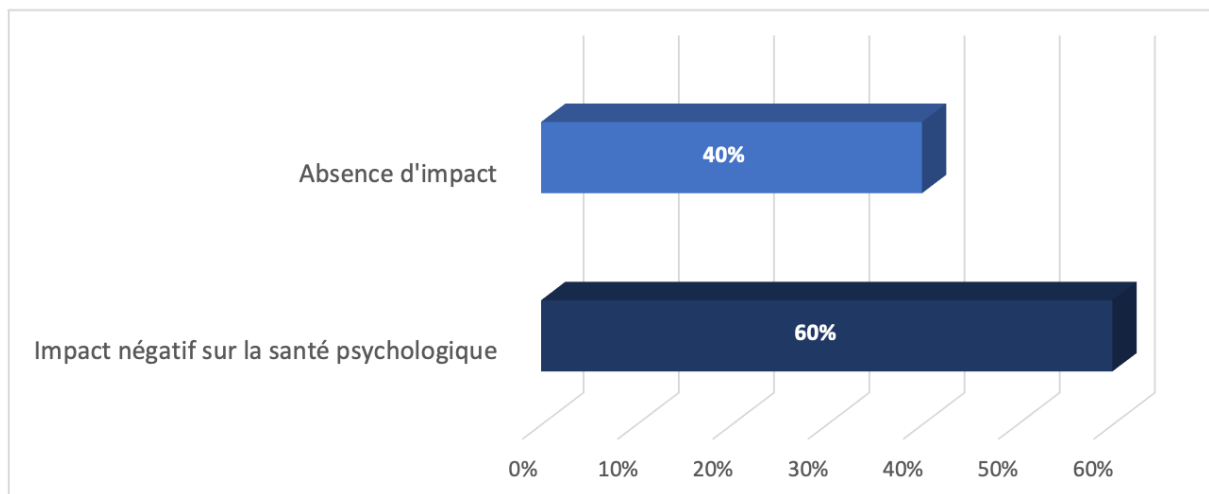


Figure 45 Répartition des malades selon la présence ou l'absence d'un impact négatif sur leur santé psychologique.

5. Niveau d'éducation thérapeutique

Le niveau d'éducation thérapeutique de nos patients et de leurs parents est différent. Comme représenté dans la figure suivante, le niveau d'éducation thérapeutique est jugé bon chez un seul malade (10%), moyen chez 3 malades (30%), et mauvais chez 6 malades (60%).

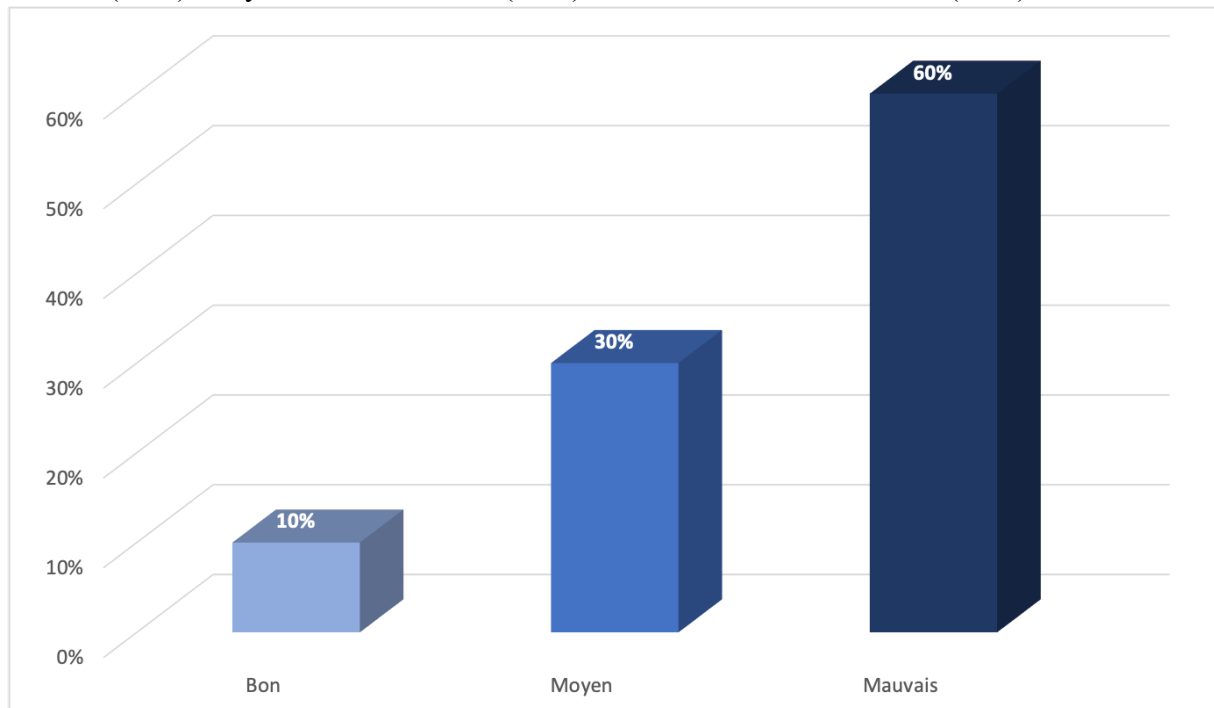


Figure 46 Répartition des malades selon leur niveau d'éducation thérapeutique.

6. Conseil génétique

Aucun malade de notre série n'a bénéficié d'un conseil génétique.

VII. Evolution

Comme mentionné au début, les résultats représentés sont majoritairement la représentation des données collectés au premier contact avec les malades. Au cours de la période de notre étude, certains évènements en marquè l'évolution de nos patients.

-Un patient a eu une infection par amibiase intestinale, pour laquelle il a nécessité une hospitalisation.

-L'indication de splénectomie a été posée chez deux patients :

La première a été faite en janvier 2021 à l'hôpital d'enfant du CHU de Rabat. Le patient a reçu le vaccin anti-pneumococcique, mis à sa sortie sous hydréea 1cp/j aspirine 250mg/j et amoxicilline 500mg/j, avec indication d'arrêt des transfusion si Hb>7,5 g/dl, jusqu'à présent, son hémoglobine est en baisse progressive, mais toujours supérieure à 7,5 g/dl. Le patient a abandonné l'école à cause de la prise médicamenteuse multiple et la non proximité de l'école.

La deuxième a été faite en Février 2021 au service de chirurgie pédiatrique du CHP Tétouan. Le patient a été hospitalisé pendant 5 jours, et sorti sous antibiothérapie prophylactique par pénicilline. Sans aucune prescription de thrombo-prophylaxie post-splénectomie. Le patient a présenté 2 jours après la sortie des douleurs abdominales atroces, et a été réadmis au service de chirurgie pédiatrique puis transféré au service de pédiatrie où le diagnostic de thrombose de la veine porte et du tronc spléno-mésaraïque a été établi. Il a été hospitalisé pendant 2 semaines et sorti sous Pénicilline, aspirine à dose prophylactique et sintrom avec surveillance régulière de l'INR

- On a mentionné avant qu'au début de notre étude, 2 patients étaient en phase d'interruption de leur traitement chélateur. Les deux ont repris leur traitement au cours de la période de notre étude.

- Par ailleurs, la thérapie transfusionnelle a été maintenue chez le reste des patients, on note que l'hémoglobine pré-transfusionnelle n'a été dans les normes de la cible pré-transfusionnelle (9-10,5 g/dl) au cours de ces 6 mois d'étude, que chez un seul malade.

- Les deux patients qui ne sont pas encore sous traitement chélateur gardent encore une ferritinémie inférieure à 1000 ng/ml, avec décision de non initiation de la chélation.



DISCUSSION



I- Difficultés et limites rencontrées lors de la réalisation de ce travail :

Lors de la réalisation de ce travail, certaines difficultés ont été rencontrées, parmi lesquelles on peut citer :

- Absence de dossiers médicaux des patients au sein du service de pédiatrie, et donc manque de toute information relative aux bilans, au traitement, ou au suivi des patients.
- L'interrogatoire des parents, les documents, les résultats de bilans, et les comptes rendus qu'ils conservent sont la seule source d'informations qu'on a pu avoir pour collecter les informations qui concernent les antécédents et bilans antérieurs réalisés. Ceci a rendu notre mission plus difficile, surtout que la majorité des parents sont analphabètes, ne gardent plus la totalité de papiers; qui sont nombreux et malorganisés.
- Afin d'examiner certains documents, nous avons rendu visite à quelques patients. Nous avons également consulté les archives d'un laboratoire d'analyses privé pour avoir accès à certains bilans.
- Certains résultats sont basés uniquement sur l'interrogatoire des parents, et peuvent donc être imprécises. D'autres résultats sont probablement manquants ou incomplets.
- Le nombre de patients qu'on a vu nous semble sous-estimé, et ce probablement à cause de l'absence d'un service spécialisé et de moyens logistiques permettant la bonne prise en charge, ce qui oblige les patients à être suivis en privé ou au niveau d'autres villes.

II- Sur le plan épidémiologique :

1. Âge des patients

Le long de la période de notre étude de 6 mois, 10 patients thalassémiques ont consulté au CHP de Tétouan. Les 10 patients ont un âge variable entre 2 et 15 ans. Ils ont donc été tous vus en service de pédiatrie. Un nombre plus restreint de malades adultes sont suivis au service de médecine, vu qu'ils n'ont pas consulté au cours de cette période, ils n'ont pas été inclus dans notre étude. On peut expliquer cela par le fait que les malades consultent uniquement pour la transfusion, et que les formes intermédiaires et mineurs de la thalassémie ne nécessitent que rarement la transfusion. Cela peut également être expliqué par le fait que les malades ayant des formes majeures dépendantes des transfusions, ont toujours un délai de survie réduit et meurent encore lors de leur enfance à cause des complications liées à la maladie. On note dans ce cadre que le CHP de Tétouan a perdu 3 enfants thalassémiques qui ont été suivis au sein de son service de pédiatrie entre 2015 et 2020, la cause de mortalité a pu être précisée pour un seul malade, et qui était une péritonite d'origine biliaire, chez un malade qui n'a jamais été connu porteur de lithiases vésiculaire, car non explorées.

2. Lieu de résidence et distance entre ce dernier et l'hôpital :

On retrouve que dans notre étude, 80% des malades habitent en milieu rural, ainsi que la distance moyenne entre l'hôpital et le lieu de résidence des malades est de 73,6 Km, avec 40% des malades habitants à une distance supérieure à 100 Km. Le lieu de résidence, et la distance de l'hôpital est un problème primordial que rencontre nos malades, et qui affecte négativement leur suivi et prise en charge. La majorité des malades éprouvent des difficultés de transport de et vers leur lieu de résidence, en rapport avec la disponibilité des moyens de transport, la distance et la longue durée de voyage, et le coût élevé de déplacement, contrastant avec un niveau socio-économique très bas chez la majorité de nos malades. La difficulté de transport en rapport avec la disponibilité des moyens de transport a été majorée pour 20% des malades au cours de la période COVID et surtout la période du confinement, tandis que les autres rapportent qu'ils ont pu avoir facilement des autorisations de déplacement, et certains ont pu bénéficier

d'un transport en ambulance. On note qu'un malade dans notre série n'a pas pu consulté pendant 6 mois à cause de la non disponibilité des moyens de transport en période COVID et de leur coût cher en cas de disponibilité.

3. Niveau socio-économique et couverture sociale :

La totalité de nos malades ont pour couverture sociale, le RAMED. Ils sont tous de niveau socio-économique bas, voire très bas. Les malades ne peuvent pas par la suite supporter la majorité des charges qui peuvent être nécessaire à leur suivi et prise en charge.

4. Voie d'admission dans l'hôpital :

90% des malades ont été référés à l'hôpital, soit par un médecin généraliste, un pédiatre, ou dans la plupart des cas par un autre CHP. Les malades avant d'arriver à être admis au CHP de Tétouan ont fait face à de longs circuits et on fait de multiples consultations avant d'être référés soit avec ou encore sans aucun diagnostic. La seule patiente (10%) qui a été admise directement à l'hôpital avait déjà un frère suivi au CHP de Tétouan, et a donc consulté directement au CHP.

III- Les antécédents des patients:

Etant donné que la thalassémie est une maladie génétique autosomique récessive, la consanguinité sera un facteur de risque très important à rechercher. Dans notre série, la majorité des patients sont issus d'un mariage consanguin. Pourtant, on trouve deux patients où la notion de consanguinité n'existe pas, avec absence même de lien d'origine géographique entre les parents de l'un d'entre eux. La consanguinité n'est donc pas la seule cause de thalassémie, mais plutôt augmente la probabilité de survenue de la maladie.

Notre série inclue 2 sœurs, ainsi qu'un frère et sœur. Le fait d'avoir deux enfants malades double les difficultés pour les parents, et peut avoir des répercussions significatives sur la prise en charge des malades. Les parents préfèrent dans ce cas que leurs enfants consultent le même jour indépendamment de leur présentation clinique ou des besoins transfusionnels qui diffèrent d'un enfant à l'autre, et ce pour ne pas doubler les charges de déplacement et toutes les difficultés relatives à la distance qu'on a déjà mentionné ci-dessus.

Parmi les 10 malades de notre série, 1 malade (10%) n'est pas scolarisé. Il y a 7 ans, l'enfant a été exclu de l'école pour insuffisance de niveau scolaire. 1 patient (10%) est âgé de 2ans, et n'a donc pas encore atteint l'âge de scolarité. 1 patient (10%) a quitté l'école au cours de notre période d'étude, pour des contraintes de déplacement, et pour la nécessité de prendre le traitement à des heures précises sous la surveillance de ses parents. Le reste des malades (70%) sont toujours scolarisés, et ont majoritairement un niveau d'étude moyen. Le niveau scolaire est largement affecté par la nécessité de s'absenter régulièrement des cours et parfois des examens à cause des transfusions multiples ou parfois des hospitalisations.

IV- Diagnostic :

1. L'âge au moment du diagnostic :

Le diagnostic de la thalassémie dans sa forme dépendante de la transfusion, se fait au cours des deux premières années de vie, alors que dans notre étude, seulement 40% des patients sont diagnostiqués au cours de cette période de vie. 30% ont été diagnostiqué entre 2 et 4 ans, 20% entre 4 et 6ans, et 10% à l'âge de 8ans. Etant donné que la totalité de nos malades sont classés comme dépendants des transfusions, la différence entre les résultats qu'on a retrouvé et la littérature peut être expliquée soit par un retard diagnostic, une sous-estimation des symptômes par les parents des malades, et donc un retard de consultation, ou bien que certains patients sont mal classés.

2. Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic :

Le délai entre le l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic dans notre étude est variable entre 2 mois et 3 ans, avec une moyenne de 14,6 mois. Ceci objective un retard diagnostic chez la majorité des patients. Le diagnostic était rapide ; à moins de 3 mois, chez 2 patients. Chez le premier c'était à cause de la sévérité du tableau clinique initiale et les consultations multiples, l'autre patient avait déjà un frère connu thalassémique, et donc le diagnostic a été rapidement évoqué. Le retard du diagnostic n'est majoritairement pas dû au retard de consultation. La majorité de nos patients ont été traité pendant plusieurs mois pour anémie considérée ferriprive, par supplémentation en fer, des sirops stimulant l'appétit et des

multivitamines pour les patients qui rapportent des troubles d'alimentation et un retard de croissance. Plusieurs consultations chez différents médecins ont été nécessaires avant d'établir le diagnostic de β -thalassémie. Le retard de consultation est cependant noté chez quelques patients, et ce à cause de la banalisation des symptômes, la méconnaissance de la maladie, et l'ignorance. Chez 1 patient (10%) on note également des croyances de superstition avec des consultations chez le fqih, ainsi qu'un traitement par pose de cautères (points de feu), et ce même après diagnostic.

Le retard du diagnostic explique également la sévérité des tableaux cliniques et la multiplicité des signes chez chaque patient au début, avec même une dysmorphie crânio-faciale (Faciès thalassémique) chez 40% des patients.

3. Le bilan diagnostic :

Le résultat de l'hémogramme et du frottis sanguin en pré-diagnostic n'était disponible pour aucun malade, et ce pour l'absence de dossiers médicaux, mais aussi parce qu'aucun malade ne garde le résultat d'un hémogramme qui a été fait avant le début des transfusions. On possède le résultat d'un seul frottis sanguin, ce dernier a montré une anisocytose, anisopoïkilocytose, d'assez nombreuses hématies polychromatophiles, schizocytes++ ; et a été réalisé quelques mois après le début des transfusions. On note que cet examen de frottis sanguin a été demandé lors d'une consultation au service d'hématologie et d'oncologie du CHU de Rabat, et non pas au CHP de Tétouan.

Le résultat de l'électrophorèse de l'hémoglobine a été retrouvé chez 60% des malades. Ceux-ci ont été retrouvés dans les documents appartenant aux malades. Pour un patient le résultat a été récupéré de l'archive du laboratoire privé de biologie où l'examen a été réalisé. Aucun résultat d'électrophorèse n'est noté dans les carnets de suivi des malades, et comme déjà mentionné, les dossiers des malades n'existent pas. Les malades sont tous suivis pour β -thalassémie dépendante des transfusions, mais sans aucune preuve biologique documentée. Le résultat d'une autre électrophorèse de l'hémoglobine a été retrouvé, mais qui a été réalisé après

des années de transfusions. Cet examen a été demandé par le médecin traitant d'une patiente qui a été suivie pendant 7 ans à l'hôpital de Ceuta.

Le diagnostic moléculaire par analyse de l'ADN n'a été demandé que pour un seul patient, et qui a objectivé la présence de la mutation c.92+6T>C à l'état homozygote du gène HBB. Cet examen a été demandé chez ce patient lors de son admission dans le cadre d'une étude menée au service d'hématologie et d'oncologie du CHU de Rabat, sur un nouveau traitement chélateur de fer, et en l'absence d'un résultat d'électrophorèse de l'hémoglobine chez ce dernier. Aucun examen d'analyse moléculaire de l'ADN n'a été demandé au CHP de Tétouan.

Le dépistage de la thalassémie chez les parents et la fratrie n'a été demandé que pour 3 patients. Ces 3 examens ont été demandé lors de consultation ou suivi au CHU de Rabat. Aucun examen n'a été demandé au CHP de Tétouan, vu sa non disponibilité au laboratoire des examens biologique du CHP, et par supposition préalable que les parents ne pourront pas supporter le coût de l'examen au privé. On note que 3 patients (30%) affirment qu'ils ne pourront pas payer ses examens même s'ils sont demandés.

V- L'examen à l'admission

- L'examen clinique des patients au cours de leur première consultation a retrouvé une pâleur chez tous les patients (100%), un ictère chez 90% des malades, l'hépatomégalie et la splénomégalie chez 60% et 70% des patients respectivement. De nombreux malades présentent des signes de complications, avec 80% de malades présentant un faciès thalassémique, dont 50% (4 patients) ont développé les déformations crânio-faciales après le début du traitement. On note également un retard staturo-pondéral chez 50% des malades, et un retard de développement des caractères pubertaires chez tous les adolescents de notre série.

- L'hémoglobine pré-transfusionnelle variait entre 5,4 g/dl et 10 g/dl, 20% des patients avaient une hémoglobine pré-transfusionnelle entre 5,0 et 7,0 g/dl, 40% entre 7,0 g/dl et 8,0 g/dl, 20% entre 8,0 g/dl et 9,0 g/dl, et seulement 20% qui avait une hémoglobine pré-transfusionnelle correcte, dans des normes recommandées dans la littérature (entre 9 et 10,5 g/dl) et étaient entre 9,0 g/dl et 10,0 g/dl.

- Tous les paramètres précédents montrent que nos malades sont majoritairement insuffisamment ou inadéquatement transfusés.

VI- Traitement :

1. Transfusion :

- Le nombre estimé de transfusions durant la dernière année est inférieur à 12 chez 60% des malades, alors qu'ils sont tous sous un régime de transfusion tous les trois à quatre semaines, ceci indique l'irrégularité des transfusions chez la majorité des patients.

- L'irrégularité des transfusions est principalement dû aux difficultés liées au transport, par défaut de disponibilité parfois et surtout les contraintes du coût de déplacement, ces contraintes sont évoquées par 40% des malades, et se sont majorées surtout au cours de la période de confinement pour 2 malades (20%).

- Le mauvais niveau d'éducation thérapeutique est aussi un facteur d'irrégularité des transfusions, retrouvé chez deux malades (20%) (deux sœurs), les patientes ne consultent qu'occasionnellement, lorsque la maman juge que le syndrome anémique est assez manifeste.

- Un autre facteur de retard est le manque de sang. Pour éviter le déplacement inutile des malades à cause du manque de sang, les patients contactent le service de pédiatrie avant, et ne viennent que lorsque le sang est disponible. 4 patients (40%) rapportent qu'ils ont déjà tarder d'être transfusé à cause du manque de sang, mais ceci est arrivé moins de 5 fois depuis le début de leur traitement. 2 patients (20%) rapportent qu'ils ont eu ce problème entre 5 et 10 fois. 1 malade rapporte qu'il y avait un manque de sang plus de 10 fois vu son groupe sanguin AB+ qui est plus rare par rapport aux autres groupes. Par contre sa sœur n'a jamais rencontré de problème de manque de sang, pourtant ses transfusions sont retardées, vu que les parents ne peuvent pas se déplacer à 2 reprises et emmènent les 2 enfants en même temps pour être transfusé. Les 2 derniers patients (20%) rapportent qu'il n'ont jamais trouver des difficultés de disponibilité du sang. Le manque de sang retarde les transfusions généralement de quelques jours uniquement.

2. Chélation de fer :

- La chélation de fer a été initiée à des délais tardifs par rapport aux recommandations dans la littérature (après 10 à 20 transfusions, ferritine sérique >1000 ng/ml et concentration hépatique en fer >5-7 mg/g de poids sec) en se basant sur le nombre de transfusions, aucune information n'est disponible par rapport au taux de ferritine sérique avant le début de la chélation.
- 75% de nos malades sous chélation ont déjà interrompu leur traitement, pour des durées variables entre 2 mois et 3 ans. L'interruption du traitement est dû principalement à sa rupture dans la pharmacie du CHP, et son coût onéreux qu'aucun malade ne peut supporter. (On note qu'au cours majeur de ces deux dernières années, le traitement était disponible sans interruption). Chez deux patients, l'interruption est également dû à un manque d'intérêt de la part de la famille et la non demande du traitement, puisque ce sont les malades qui se chargent de demander le traitement à l'infirmière-major du service de pédiatrie. Les 25% qui n'ont jamais interrompu leur traitement sont représentés par deux malades, le premier était suivi pendant 2ans au service d'hématologie et d'oncologie du CHU de Rabat dans le cadre d'une étude à propos d'un nouveau chélateur de fer, et le deuxième a précisé que ses parents ont toujours demandé le traitement en quantité suffisante pour couvrir aussi les périodes de rupture de stock.
- L'intensification du traitement chélateur est recommandée ; dans la littérature, lorsque la ferritinémie est supérieure à 2500 ng/ml, or, 50% de nos malades sous chélation (4 malades), ont une ferritine sérique supérieure à 2500 ng/ml, sans aucune indication d'intensification du traitement.

3. Splénectomie :

- 4 parmi nos 10 patients (40%) sont splénectomisés, dont 2 malades ont été splénectomisés au cours de la période de notre étude.
- L'indication de splénectomie n'est pas documentée pour 1 patient (selon la maman c'était pour splénomégalie), et la splénomégalie était l'indication pour les trois autres.
- La vaccination anti-méningococcique n'a été faite que pour un seul malade pour lequel la splénectomie a été faite à l'hôpital universitaire Puerta del mar de Cadix, en Espagne, et

probablement pour un autre patient ; la maman rapporte qu'il a reçu 2 vaccins, mais aucun document n'est disponible.

- 2 malades parmi les 4 (50%) ont été mis sous antibioprophylaxie.

- La thrombo-prophylaxie par aspirine a été prescrite pour deux malades. La splénectomie du premier a été faite à l'hôpital d'enfants du CHU de Rabat, et l'aspirine a été prescrite à la sortie du malade. Et pour le deuxième, pour lequel la splénectomie a été faite au service de chirurgie pédiatrique du CHP de Tétouan, l'aspirine a été prescrite après la survenue d'une complication thrombotique par thrombose de la veine porte et du tronc splénomésaraïque. La prescription de la thrombo-prophylaxie a été oubliée à cause d'une mauvaise coopération entre le chirurgien pédiatre et l'hématologue.

- les 2 autres malades (50%) n'ont pas pris de traitement antibiotique en prophylaxie, ni d'aspirine à dose prophylactique, ils n'ont présenté aucune complication.

4. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques :

- La transplantation de cellules souches hématopoïétiques a été proposée chez 2 malades de notre série (20%), la première à l'hôpital de Ceuta et n'a pas été faite pas contraintes de nationalité, et la deuxième par l'hématologue du CHP de Tétouan qui l'a référé au CHU de Rabat, et n'a pas été faite car l'allogreffe n'est pas systématisée au Maroc pour les malades atteints de thalassémie, mais le patient a été enregistré à la base de données du SHOP au CHU de Rabat.

- La transplantation n'a pas été proposée aux autres patients à cause de son coût élevé et sa non systématisation au Maroc.

VII- Suivi

1. Surveillance du traitement et de son efficacité :

- La surveillance de la nécessité des transfusions se fait à chaque consultation par le biais d'un hémogramme, et d'une évaluation du taux d'hémoglobine. Par contre l'évaluation de l'efficacité des transfusions et l'évolution des malades et de leurs besoins transfusionnels n'est pas faite, et n'est pas possible vu l'absence de dossiers médicaux, les malades ont des cahiers de surveillance, mais on n'y note qu'occasionnellement le taux d'hémoglobine et le volume transfusé.

- La surveillance du traitement chélateur se fait par l'hématologue du CHP de Tétouan, cette surveillance est majoritairement irrégulière, ceci est dû à une absence de coopération entre le service de pédiatrie et l'hématologue. La recherche de l'hématologue tous les 3 mois est de la responsabilité des patients. En l'absence de contact téléphonique entre les malades et l'hématologue, les patients doivent le chercher régulièrement soit au service de médecine ou des consultations, et ils n'arrivent pas toujours à le trouver, surtout qu'ils doivent en plus gérer la consultation au service de pédiatrie pour transfusion, et qui finit généralement après 16h.

2. Surveillance des complications :

- La prise en charge au niveau du CHP Tétouan est résumée aux transfusions et chélation, avec une surveillance de la surcharge de fer par le biais du dosage de la ferritine sérique. Aucun suivi ou dépistage des complications liées au traitement ou à la maladie n'est fait au CHP, à l'exception d'un examen clinique ; qui n'est fait qu'occasionnellement selon l'affirmation de tous les malades. Aucune donnée de cet examen clinique n'est notée sur le cahier de surveillance des malades.

- Le suivi des complications n'est pas fait à cause de la non disponibilité de la majorité des bilans au CHP de Tétouan, et que les malades ne peuvent pas supporter le coût de ces examens au privé. Par ailleurs, même les examens qui sont disponibles au CHP ne sont pas faits. On note

que le dosage de ferritinémie est aussi non disponible au CHP de Tétouan, et les patients le font dans un laboratoire privé gratuitement grâce à une collaboration avec l'hématologue du CHP de Tétouan.

- Les bilans de surveillance qui ont été déjà faits pour nos patients n'ont pas été prescrits au CHP de Tétouan. Pour 2 malades (20%) des bilans annuels ont été faits au SHOP du CHU de Rabat. Un malade a été référé au SHOP du CHU de Rabat pour un bilan annuel, où on la réadresser au CHP de Fnideq avec une lettre précisant les examens à faire. Ce malade n'a bénéficié que d'une partie des examens prescrits. Des bilans de suivi complets ont été faits pour le patient qui a été suivi à l'hôpital de Ceuta.

- La surveillance du traitement chélateur n'a jamais été faite, sauf pour le malade qui a été suivi au CHU de Rabat dans le cadre d'une étude sur un nouveau chélateur, et pour le patient qui a été suivi auparavant à l'hôpital de Ceuta, avant la fermeture des frontières.

- Les malades, suite à leur demande, sont référés au SHOP du CHU de Rabat pour bilan annuel, mais, parmi 3 malades référés, deux n'ont pas été acceptés, et donc ont été réadressés au CHP de Tétouan pour continuer leur suivi.

3. Personnel impliqué :

Le suivi des malades thalassémiques au CHP de Tétouan est partagé entre pédiatres, hématologue, infirmière-major et infirmiers du service de pédiatrie, ainsi que le personnel et techniciens de laboratoire du centre régional de transfusion de Tétouan.

Les patients sont admis directement au service de pédiatrie, à l'hôpital de jour. Ils sont recueillis par l'infirmière-major du service qui prend leur poids, leur demande une NFS et une RAI, et contacte le pédiatre de garde pour l'évaluation des résultats biologiques, le remplissage d'une demande de sang si nécessaire, et pour l'examen clinique des malades. Tous les malades rapportent qu'ils ne sont pas toujours vus et examinés par le pédiatre.

À chaque consultation, les malades sont vus par un pédiatre différent ; celui qui est de garde, vu que les malades n'ont pas des rendez-vous de consultation fixes, et que les pédiatres travaillent par système de garde. Les éléments de l'examen clinique, biologique, et la conduite

thérapeutique ne sont pas toujours notées sur les cahiers de suivi, les pédiatres ne connaissent pas par la suite tous les malades et leur histoire. On note également que chaque pédiatre adopte un protocole différent et des indications différentes de transfusion.

Le sang transfusé est préparé par les équipes du centre de transfusion par filtration du sang en minimisant au maximum de taux de leucocytes.

La transfusion est ensuite pratiquée et surveillée par les infirmiers du service de pédiatrie.

L'hématologue est chargé de la prescription et le suivi du traitement chélateur, aucun rendez-vous de consultation régulière n'est programmé avec l'hématologue, les parents sont chargés de le chercher au service de médecine ou de consultations pour la prescription d'un dosage de ferritinémie et du traitement chélateur, ou pour ajustement des doses. Aucune donnée sur l'histoire thérapeutique et l'évolution des malades n'est notée, les patients ne possèdent pas de dossiers médicaux non plus au service de médecine (hématologie).

Si un bilan complet de suivi annuel est demandé par les parents, les malades sont référés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du CHU de Rabat.



RECOMMANDATIONS :



- Afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des malades au CHP de Tétouan, et celle des patients des autres CHP en général, il serait nécessaire de créer une consultation spécialisée de thalassémie, où chaque pédiatre prend en charge deux ou trois malades avec suivi de leur traitement, de leur évolution, et des complications éventuelles. Il serait également nécessaire de créer des dossiers médicaux de suivi des malades thalassémiques, où tous les données cliniques, biologiques, et décisions thérapeutiques seraient notées, et qu'on garderait au service de pédiatrie.
- Une coopération directe entre pédiatre, hématologue et autres spécialistes (ophtalmologue, ORL, cardiologue, gastro-entérologue, endocrinologue, psychologue, et néphrologue) serait nécessaire pour assurer une prise en charge multidisciplinaire complète, avec gestion de toutes les complications.
- Une formation continue du personnel impliqué (équipes médicales et paramédicales) dans la prise en charge des malades thalassémiques, et l'élaboration d'un protocole précis de prise en charge thérapeutique et du suivi selon les nouvelles recommandations dans la littérature, avec respect de la sécurité dans la chaîne transfusionnelle afin de minimiser ses risques.
- La prise en charge avec suivi complet des malades n'est pas possible au CHP de Tétouan vu que le laboratoire de biologie manque de matériel et de réactifs, et la majorité des bilans n'y sont pas disponibles. L'IRM et l'examen par absorptiométrie biphotonique à rayons X n'est pas non plus disponible, ainsi que les radiologues refusent parfois de faire les examens par échographie par manque de formation adéquate en matière de radiologie pédiatrique. Et vu le bas niveau socio-économique de nos malades, qui ne peuvent pas supporter les frais de tous ces examens au privé, on recommande par la suite qu'un suivi au moins trimestriel soit programmé au profit de ces malade dans un service spécialisé en hématologie pédiatrique et hémoglobinopathies, avec une coopération continue entre le personnel médical de chaque formation. Une étude italienne a montré un écart important entre le délai de survie des malades suivi dans un centre spécialisé en hémoglobinopathies, et d'autres centres non spécialisés, (figure 47). Les patients traités dans des centres spécialisés sont plus susceptibles de recevoir

une chélation appropriée et ciblée, et d'obtenir une meilleure observance, et sont également plus susceptibles de recevoir un traitement approprié pour les complications. [22]

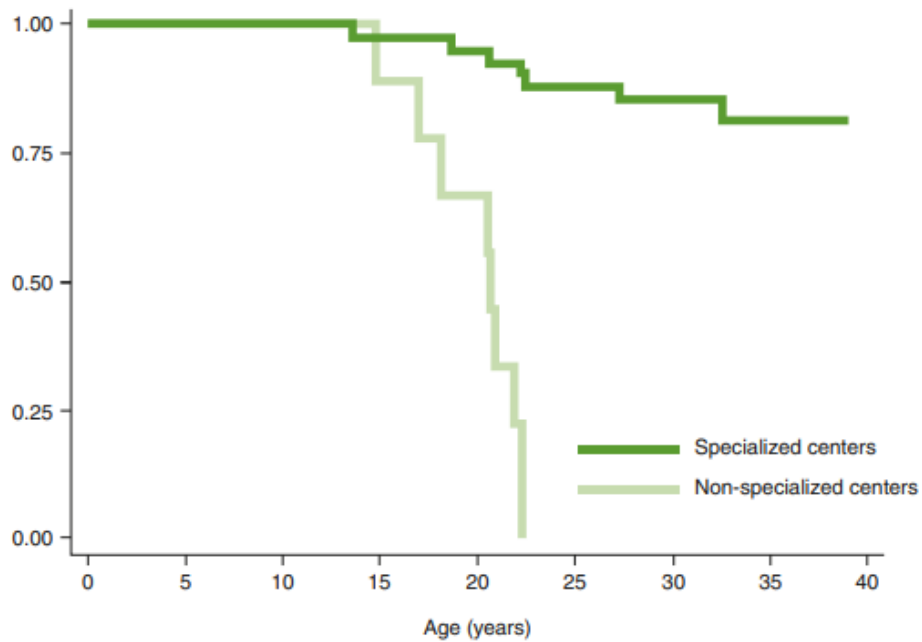


Figure 47 Augmentation du taux de survie des patients atteints de thalassémie majeure traités dans des centres spécialisés dans les hémoglobinopathies en Italie ($p < 0,0001$ par rapport aux patients traités dans des centres non spécialisés). Reproduit avec la permission de Forni et al. [22]

- L'éducation thérapeutique du patient et de sa famille est primordiale, notamment pour assurer l'observance des traitements même en cas de survenue d'effets indésirables. Il faut donc développer leurs connaissances en matière de leur maladie, des traitements disponibles, de l'utilité de chaque médicament, de leurs toxicités et leurs signes d'alerte pour limiter les échappements thérapeutiques, et pour assurer une meilleure adhésion et implication dans le suivi et la prise en charge. Dans ce but, un guide médical informatif pourrait être un bon outil.
- L'information des malades sur les recommandations pour une bonne hygiène de vie, avec exercice physique, une exposition adaptée au soleil, une lutte contre le tabagisme et alcoolisme et enfin une alimentation équilibrée, limitant l'apport en fer mais permettant des apports suffisants en vitamine E, vitamine C, et en calcium.
- Les difficultés en rapport avec la disponibilité et le coût du transport des malades de leur domicile à l'hôpital ne sont pas négligeables, des stratégies pour faciliter le transport sont importantes à étudier. Il serait adéquat d'assurer le transport en ambulances gratuitement pour les malades dont le niveau socio-économique est très bas.
- Un encouragement des campagnes de don de sang est également nécessaire pour palier au problème de manque de sang que rencontrent nos malades.
- 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 maladie et à s'y adapter.
- La proposition de la greffe des cellules souches hématopoïétiques aux patients, avec typage HLA et recherche de donneur compatible est nécessaire à un âge précoce, avant l'installation des complications liées à la surcharge en fer.
- L'élaboration de programmes de prévention est nécessaire afin de réduire l'incidence de la thalassémie. Ces programmes seront basés sur le conseil génétique pour les couples porteurs de mutations, ou ayant déjà un enfant thalassémique, et basés sur l'éducation sanitaire et la sensibilisation sur les risques des mariages consanguins pour la population générale.



CONCLUSION



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

Le duo transfusions-chélation constitue la base des traitements symptomatiques actuellement recommandés, cette thérapie expose à de nombreux défis et limites en rapport avec la nécessité d'un traitement chronique, la toxicité des médicaments, et la surcharge en fer et ses conséquences. Devant ces défis, le besoin de nouvelles options thérapeutiques est mis en évidence, qu'il s'agisse de traitements curatifs ou non curatifs, qui permettraient de réduire les besoins transfusionnels des patients.

De nombreuses thérapies sont actuellement en cours d'étude, 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.

La transplantation de cellules souches hématopoïétique est le seul traitement curatif actuellement disponible, elle n'est malheureusement pas envisageable pour tous les patients.

La thalassémie est une pathologie chronique nécessitant une prise en charge chronique, multidisciplinaire, et un suivi régulier.

Dans la présente étude, on évalue la prise en charge de 10 patients suivis pour β -thalassémie au CHP de Tétouan. Celle-ci est résumée en transfusions régulières et chélation de fer.

La prise en charge des thalassémiques au CHP de Tétouan, est dotée de nombreux problèmes, et nécessite la mise en place de nouvelles mesures afin de permettre une amélioration de la survie, et de la qualité de vie des malades thalassémiques de la région de Tétouan.

Les taux de survie des malades suivis dans des centres spécialisés en hémoglobinopathies sont meilleurs que ceux des malades suivis dans des centres non spécialisés.

Un meilleur suivi avec dépistage régulier des complications est nécessaire.

La formation continue du personnel impliqué dans la prise en charge, ainsi que celle des patients représentent un pilier essentiel dans la prise en charge de la thalassémie.

La prévention sera toujours la meilleure solution, qui nécessite la mise en œuvre de programmes d'éducation sanitaire et de sensibilisation sur les risques des mariages consanguins, et un conseil génétique avec diagnostic prénatale pour les couples portants un trait thalassémique.



ANNEXES



Questionnaire :

Identité :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Âge :

Sexe : Féminin Masculin

Origine géographique :

Lieu de résidence : Urbain Rural

Proximité de l'hôpital (distance en Km) :

Temps parcouru pour arriver à l'hôpital :

Niveau socio-économique : Bas Moyen Elevé

Catégorie du patient : Payant CNOPS CNSS Mutualiste des FAR RAMED
 Autre

Scolarisé Oui Non Si adulte, activité professionnelle Oui Non

N° de téléphone :

Antécédents :

Personnels :

Notion de transfusion antérieure Oui Non

Prise médicamenteuse : Oui Non Si oui, quels médicaments ?

Hospitalisations antérieures : Oui Non Si oui, nombre et motifs :

Antécédents chirurgicaux :

Autres :

Familiaux :

Consanguinité des parents : Oui Non Si oui, degré :

Parents du même Douar : Oui Non

Pathologie dans la fratrie : Oui Non

Décès dans la fratrie : Oui Non

Autres :

Voie d'admission dans l'hôpital :

Adressé par un médecin généraliste

Adressé par un pédiatre

Référé d'un hôpital / Centre de santé

Admission par le biais des urgences

Autre :

Diagnostic :

Circonstances du diagnostic :

Symptômatologie clinique :

problèmes d'alimentation	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	retard de croissance	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
pâleur	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	ictère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
diarrhée	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Irritabilité	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
fièvre récurrente	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	hypertrophie abdominale	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Dysmorphie crânio-faciale Oui Non

L'âge au moment du diagnostic :

Le délai entre début des symptômes et le diagnostic :

L'électrophorèse de l'hémoglobine :

Hb A	Hb S	Hb D
Hb A2	Hb C	Autres:
Hb F	Hb E	

Diagnostic :

β Thalassémie, Forme : α Thalassémie, Forme :

Présentation clinique :

Motif de consultation actuel :

Paleur cutanéomuqueuse : Oui Non

Splénomégalie : Oui Non

Hépatomégalie : Oui Non

Ictère : Oui Non

Dysmorphie crânio-faciale Oui Non

Douleur osseuse Oui Non

Retard staturo-pondéral Oui Non

Signes de complication Oui Non Si oui,

Autres :

Poids : Taille :

Âge de puberté : Stade de Tanner :

Biologie :

1- Groupage ABO-Rh :

2- Hémogramme : (Dernier hémogramme avant transfusion)

-Taux Hb - Hte : - VGM

- Nombre de GR - TCMH :

- Frottis sanguin

3- Bilan biochimique

- Ferritinémie CRP LDH
- Haptoglobine BT/BC

4- Etude moléculaire par analyse de l'ADN :

.....

5- Enquête familiale :

- Electrophorèse de l'hémoglobine du père :

.....

- Electrophorèse de l'hémoglobine de la mère :

.....

- Electrophorèse de l'hémoglobine de la fratrie :

.....

.....

.....

.....

6- Autres :

.....

.....

.....

Traitement en cours :

-Traitement conventionnel:

- Transfusion sanguine Oui Non Si oui, Rythme?
- Antécédent d'accident immunologique transfusionnel Oui Non
- Nombre de transfusions durant la dernière année < 6 6-12 > 12
- Chélation de fer Oui Non

 Si oui, par quel médicament? Dose?

Délai entre début des transfusions et initiation du traitement ? <1an 1-2ans > 2ans

Effets indésirables?.....

- Supplémentation en acide folique Oui Non
- Splénectomie Oui Non

 Si oui, Vaccination anti-pneumococcique faite? Oui Non

 Vaccination anti-méningococcique faite? Oui Non

 Antibioprophylaxie prise? Oui Non

 Thrombo-prophylaxie ? Oui Non

-Traitement intensifié:

- Traitement par hydroxyurée Oui Non
- Greffe des cellules souches hématopoïétiques Faite Proposée Non proposée

1- Le Suivi du patient est Régulier rythme :.....

irrégulier à la demande Cause :.....

2- L'examen clinique est fait à chaque consultation Occasionnellement Jamais fait

3- Quelles sont les bilans demandés à chaque consultation?

4- Est ce que le patient est suivi régulièrement par le même médecin? Oui Non

5- Dispose t-il d'un carnet de suivi et de surveillance? Oui Non

6- Si oui, est ce que les données de l'examen clinique et biologiques y sont régulièrement notées? Oui Non

7- Les bilans trimestriels sont faits régulièrement Occasionnellement Jamais fait

8-La surveillance de la ferritinémie a commencer <1an 1-2 ans >2ans après le début des transfusions.

9- Les bilans annuels sont faits régulièrement Occasionnellement Jamais fait

10- Est ce que le patient a déjà raté une transfusion en raison de manque de sang?

Oui Non Si oui, < 5 fois 5-10 fois >10 fois

11- Si le patient est sous chélation de fer, est ce que a déjà interrompu la prise de son traitement?

Oui Non Si oui, durée d'interruption? Pourquoi?

12- Le bilan de surveillance du traitement chélateur est fait

régulièrement Occasionnellement Jamais fait

13- Le patient est-il vacciné selon le PNI ? Oui Non

14- Le patient a déjà présenté des complications (liées à la maladie ou au traitement) ?

Oui Non Si oui, lesquelles ?

La prise en charge dont il a bénéficié ?

.....

15- Jugez-vous que la thalassémie affecte négativement la qualité de vie scolaire ou professionnelle, et familiale du patient ? Oui Non

16- Le patient présente t-il des signes d'anxiété, irritabilité, ou de dépression ?

Oui Non

17- Est ce que le patient bénéficie d'une prise en charge psychologique? Oui Non

18- Niveau d'éducation thérapeutique du patient et de la famille

Bon Moyen Mauvais



RESUMES



RESUME

Titre : Problématique de prise en charge de la thalassémie au niveau régional : expérience du CHP de Tétouan.

Auteur : Roufaïda ACHBAL.

Directeur de thèse : Professeur Mohamed El khorassani.

Mots clés : Thalassémie, CHP de Tétouan, transfusions, surcharge en fer, chélation de fer.

Objectifs : Cette étude a pour objectif d'analyser les problèmes de prise en charge et de suivi des thalassémiques à l'hôpital provincial de Tétouan, fournir des recommandations pouvant améliorer la qualité de cette prise en charge, et améliorer la coordination régionale- nationale.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique, réalisée au CHP de Tétouan durant une période de 6 mois, de Novembre 2020 à Mai 2021. Le recueil des données a été réalisé au moyen d'un questionnaire par entrevue directe avec les malades. Ainsi qu'à partir des documents présentés par les patients.

Résultats : Durant cette période, on a vu 10 malades suivis pour β -thalassémie au CHP de Tétouan. 80% des patients résident en milieu rural. Tous les patients sont RAMEDistes et sont de niveau socio-économique bas. Consanguinité chez 80% des patients. L'âge moyen au diagnostic est de 3ans et demi, 14,6 mois est le délai moyen du diagnostic. L'examen clinique retrouve essentiellement une pâleur (100%), ictère (90%), Faciès thalassémique (80%), splénomégalie (70%), douleur (70%). 7,8 g/dl est la moyenne d'hémoglobine. Tous les malades sont sous transfusions, et 80% des patients sous chélation. 40% des malades splénectomisés, et 10% sous hydroxyurée. La surveillance repose sur l'évaluation du besoin transfusionnel, et la surveillance de la chélation, cette dernière est régulière chez 60%. 40% ont déjà fait des bilans de dépistage des complications.

Conclusion : La prise en charge des thalassémiques au CHP de Tétouan est dotés de nombreux problèmes, une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire et nécessaire, avec un suivi complet et régulier, ainsi qu'une bonne éducation thérapeutique et mesures de prévention.

ABSTRACT

Title : Problems of management of thalassemia at the regional level: experience of the provincial hospital of Tetouan.

Author : Roufaïda ACHBAL.

Reporter: Professor Mohamed El Khorassani.

Keywords: Thalassemia, provincial hospital of Tetouan, transfusions, iron overload, iron chelation.

Objectives: The objective of this study is to analyze the problems of management and follow-up of thalassemia in the provincial hospital of Tetouan, to provide recommendations that can improve the quality of this management, and to improve the regional-national coordination.

Materials and methods: This is a prospective, descriptive and analytical study, carried out at the provincial hospital of Tetouan during a period of 6 months, from November 2020 to May 2021. The data collection was carried out by means of a questionnaire by direct interview with patients. As well as from the documents presented by the patients.

Results : During this period, we saw 10 patients followed for β -thalassemia in the provincial hospital of Tetouan, 80% of the patients reside in rural areas. All patients have RAMEL as social coverage and are of low socio-economic level. Consanguinity in 80% of patients. The average age at diagnosis was 3.5 years, and the average time to diagnosis was 14.6 months. Clinical examination revealed essentially, pallor (100%), jaundice (90%), thalassaemic facies (80%), splenomegaly (70%), pain (70%). 7.8 g/dl is the average hemoglobin. All patients are under transfusions, and 80% of patients are under chelation. 40% of patients are splenectomized, and 10% on hydroxyurea. Monitoring is based on evaluation of transfusion needs and chelation monitoring, the latter being regular in 60% of patients. 40% have already had screening tests for complications.

Conclusion : The management of thalassaemic patients at the hospital of Tetouan is endowed with many problems, a specialized and multidisciplinary management is necessary, with a complete and regular follow-up, as well as a good therapeutic education and prevention measures.

ملخص

العنوان: إشكالية إدارة مرض الطالاسيميا على المستوى الجهوي: تجربة المستشفى الإقليمي بتطوان.

المؤلف: رفيدة أشبال.

المقرر: الأستاذ محمد الخرساني.

الكلمات الأساسية: طالاسيميا، المستشفى الإقليمي بتطوان، نقل الدم، فائض الحديد، إزالة معدن الحديد الفائض.

الأهداف: تهدف هذه الدراسة لتحليل مشاكل علاج وتتبع مرضى الطالاسيميا المتابعين في المستشفى الإقليمي لتطوان، الإذلاء باقتراحات تمكن من تحسين جودة العلاج، وكذا تحسين التنسيق الجهوي-الوطني.

الأدوات والطرق: تم إجراء هذه الدراسة بأثر مستقبلي، الوصفية والتحليلية، بالمستشفى الإقليمي بتطوان، خلال فترة الست أشهر الممتدة بين نوفمبر 2020 وماي 2021. تجميع المعطيات تم من خلال استبيان بشكل مباشر مع المرضى. وكذلك من خلال الوثائق المقدمة من طرفهم.

النتائج: خلال فترة الدراسة، تم استقبال 10 مرضى يتم تتبعهم بالمستشفى الإقليمي بتطوان من أجل الطالاسيميا من النوع بيتا. 80% من المرضى يقطنون في المجال القروي. جميع المرضى يستفيدون من نظام المساعدة الطبية راميد، وهم من مستوى اجتماعي واقتصادي هش. 80% من المرضى ناتجون عن زواج الأقارب. متوسط السن عند التشخيص هو ثلاث سنوات ونصف، مع متوسط أمد التشخيص يصل لـ 14,6 شهرا. فحص المرضى وجد أساسا شحوبا في وجوه 100% من المرضى، اصفرار (90%)، تشوه الوجه المميز لمرضى الطالاسيميا (80%)، تضخم الطيخال (70%)، ألم (70%). 7,8 جرام/ديسيلتر هو متوسط مستوى الهيموجلوبين. جميع المرضى يستفيدون من العلاج بنقل الدم، 80% من المرضى يتلقون العلاج بمزيلات معدن الحديد الفائض، 40% من المرضى تعرضوا لعملية إزالة الطيخال، و 10% يستلقون العلاج بالهيدروكسي يوريا. تتبع المرضى يركز على تقييم حاجة المرضى لنقل الدم، ومراقبة علاج إزالة فائض معدن الحديد، هذه الأخيرة تتم بطريقة منتظمة عند 60% من المرضى. 40% من المرضى استفادوا سابقا من اختبارات للكشف عن المضاعفات المحتملة.

الخلاصة: إدارة مرضى الطالاسيميا بالمستشفى الإقليمي بتطوان محاطة بمجموعة من الإشكالات، الإدارة المتخصصة، ومتعددة المجالات عنصر أساسي، مع تتبع شامل ومنتظم، دون إغفال التربية العلاجية الجيدة والوسائل الوقائية.



BIBLIOGRAPHIE



- [1] Mettananda S, Higgs DR. Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Apr;32(2):177-191. doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.003. PMID: 29458725.
- [2] Taher AT. Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Apr;32(2):xv-xvi. doi: 10.1016/j.hoc.2017.12.003. Epub 2017 Dec 30. PMID: 29458738.
- [3] Saliba AN, Atoui A, Labban M, Hamade H, Bou-Fakhredin R, Mufarrij A, Taher AT. Thalassemia in the emergency department: special considerations for a rare disease. *Ann Hematol.* 2020 Sep;99(9):1967-1977. doi: 10.1007/s00277-020-04164-6. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32621178; PMCID: PMC7333588.
- [4] Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Apr;32(2):193-211. doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.006. PMID: 29458726.
- [5] Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):155-167. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31822-6. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28774421.
- [6] Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemyias. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):727-743. doi: 10.1056/NEJMra2021838. PMID: 33626255.

[7] Needs T, Gonzalez-Mosquera LF, Lynch DT. Beta Thalassemia. 2020 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30285376.

[8] Choudhry VP. Thalassemia Minor and Major: Current Management. *Indian J Pediatr.* 2017 Aug;84(8):607-611. doi: 10.1007/s12098-017-2325-1. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28435994.

[9] Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med.* 2017 Jun;19(6):609-619. doi: 10.1038/gim.2016.173. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27811859.

[10] Bajwa H, Basit H. Thalassemia. 2021 Jan 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31424735.

[11] Risoluti R, Materazzi S, Sorrentino F, Bozzi C, Caprari P. Update on thalassemia diagnosis: New insights and methods. *Talanta.* 2018 Jun 1;183:216-222. doi: 10.1016/j.talanta.2018.02.071. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29567167.

[12] Origa R. Beta-Thalassemia. 2000 Sep 28 [updated 2021 Feb 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301599.

[13] Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of α -thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2018 May;70:43-53. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.09.004. Epub 2017 Sep 21. PMID: 29032940.

- [14] Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia. *Front Mol Biosci.* 2020 May 27;7:74. doi: 10.3389/fmolb.2020.00074. PMID: 32671092; PMCID: PMC7326097.
- [15] Ghosh K, Ghosh K, Agrawal R, Nadkarni AH. Recent advances in screening and diagnosis of hemoglobinopathy. *Expert Rev Hematol.* 2020 Jan;13(1):13-21. doi: 10.1080/17474086.2019.1656525. Epub 2019 Dec 22. PMID: 31432725.
- [16] Motta I, Bou-Fakhredin R, Taher AT, Cappellini MD. Beta Thalassemia: New Therapeutic Options Beyond Transfusion and Iron Chelation. *Drugs.* 2020 Jul;80(11):1053-1063. doi: 10.1007/s40265-020-01341-9. PMID: 32557398; PMCID: PMC7299245.
- [17] El-Beshlawy A, El-Ghamrawy M. Recent trends in treatment of thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2019 May;76:53-58. doi: 10.1016/j.bcmed.2019.01.006. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30792169.
- [18] Bou-Fakhredin R, Tabbikha R, Daadaa H, Taher AT. Emerging therapies in β -thalassemia: toward a new era in management. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2020 Jun;25(2):113-122. doi: 10.1080/14728214.2020.1752180. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32249632.
- [19] Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in β -thalassemia. *Blood Rev.* 2019 Sep;37:100588. doi: 10.1016/j.blre.2019.100588. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31324412.

- [20] Lal A, Bansal D. Thalassemia: Common Clinical Queries in Management. *Indian J Pediatr.* 2020 Jan;87(1):75-81. doi: 10.1007/s12098-019-03065-5. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31620986.
- [21] Khandros E, Kwiatkowski JL. Beta Thalassemia: Monitoring and New Treatment Approaches. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Jun;33(3):339-353. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.003. Epub 2019 Apr 2. PMID: 31030806.
- [22] Crisponi G, Nurchi VM, Lachowicz JI. Iron Chelation for Iron Overload in Thalassemia. *Met Ions Life Sci.* 2019 Jan 14;19:/books/9783110527872/9783110527872-009/9783110527872-009.xml. doi: 10.1515/9783110527872-009. PMID: 30855104.
- [23] Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, Aliyeva G, Gafarova S, Mammadov J. β -Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. *Int J Hematol.* 2018 Jul;108(1):5-21. doi: 10.1007/s12185-018-2411-9. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29380178.
- [24] Amjad F, Fatima T, Fayyaz T, Khan MA, Qadeer MI. Novel genetic therapeutic approaches for modulating the severity of β -thalassemia (Review). *Biomed Rep.* 2020 Nov;13(5):48. doi: 10.3892/br.2020.1355. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32953110; PMCID: PMC7484974.
- [25] Pinto VM, Poggi M, Russo R, Giusti A, Forni GL. Management of the aging beta-thalassemia transfusion-dependent population - The Italian experience. *Blood Rev.* 2019 Nov;38:100594. doi: 10.1016/j.blre.2019.100594. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31416718.

[26] Magrin E, Miccio A, Cavazzana M. Lentiviral and genome-editing strategies for the treatment of β -hemoglobinopathies. *Blood*. 2019 Oct 10;134(15):1203-1213. doi: 10.1182/blood.2019000949. PMID: 31467062.

[27] High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. *N Engl J Med*. 2019 Aug 1;381(5):455-464. doi: 10.1056/NEJMra1706910. PMID: 31365802.

[28] Correction to: Recent Progress on Genetic Diagnosis and Therapy for β -Thalassemia in China and Around the World, by Zhang J, Yan J, and Zeng F. *Hum Gene Ther* 2018;29(2):197-203. DOI: 10.1089/hum.2017.228. *Hum Gene Ther*. 2018 Mar;29(3):400. doi: 10.1089/hum.2017.228.correx. Erratum for: *Hum Gene Ther*. 2018 Feb;29(2):197-203. PMID: 29641298; PMCID: PMC5865243.

[29] https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zynteglo-article-20-referral-review-thalassaemia-medicine-zynteglo-started_en.pdf

[30] Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, Foell J, de la Fuente J, Grupp S, Handgretinger R, Ho TW, Kattamis A, Kernytsky A, Lekstrom-Himes J, Li AM, Locatelli F, Mapara MY, de Montalembert M, Rondelli D, Sharma A, Sheth S, Soni S, Steinberg MH, Wall D, Yen A, Corbacioglu S. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):252-260. doi: 10.1056/NEJMoa2031054. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33283989.

[31] Thein SL. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 May;70:54-65. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.06.001. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28651846; PMCID: PMC5738298.

[32] Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):265-271. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.265. PMID: 29222265; PMCID: PMC6142532.

[33] Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, Thompson AA, Rogers ZR, Neufeld EJ, Kwiatkowski JL; Thalassemia Clinical Research Network. Guidelines for the Standard Monitoring of Patients With Thalassemia: Report of the Thalassemia Longitudinal Cohort. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Apr;37(3):e162-9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000307. PMID: 26201037; PMCID: PMC4511957.

[34] Saliba AN, El Rassi F, Taher AT. Clinical monitoring and management of complications related to chelation therapy in patients with β -thalassemia. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(2):151-68. doi: 10.1586/17474086.2016.1126176. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26613264.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◇ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◇ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◇ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريضى هدفي الأول.
- ◇ وألا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◇ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◇ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◇ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◇ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◇ وألا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◇ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم : 280

سنة : 2021

إشكالية إدارة مرض الطالاسيميا على المستوى الجهوي : تجربة
المستشفى الإقليمي بتطوان.
من أجل تنسيق جهوي-وطني أفضل.
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2021/ 07 / 14

من طرف

السيدة رفيدة أشبال

المزودة في 04 ماي 1995 بتطوان.

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : طالاسيميا، المستشفى الإقليمي بتطوان، نقل الدم، فائض الحديد، إزالة معدن الحديد الفائض.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة أمينة كيلي
أستاذة في طب الأطفال

مشرف

السيد محمد الخرساني
أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة مارية الكبابري
أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة ليلى حسيبن
أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيد عز العرب مسرار
أستاذ في علم الدم السريري