

ANNEE: 2015

THESE N°: 218

LA β -THALASSEMIE MAJEURE CHEZ L'ENFANT
A L'HÔPITAL REGIONAL DE TANGER
A PROPOS DE 8 CAS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Chaymaa GUERCHALI

Née le 08 Février 1989 à Larache

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : β -Thalassémie – Enfant – Electrophorèse de l'hémoglobine –
Transfusion sanguine – Chélation du fer.

JURY

Mr. M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. T. BENOACHANE

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. BENKIRANE

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOURI Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUNINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BIIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIKHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

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

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



A ma très chère mère

Ta patience, ta bienveillance, ton dévouement et ton courage sont admirables.

Tu étais toujours présente pour nous écouter, nous reconforter et nous montrer le droit chemin.

Tu as déployé énormément d'efforts pour que nous ne Manquions de rien.

Ton dévouement et tes sacrifices sont inimaginables.

Tu es une mère formidable.

Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le bonheur.

A mon très cher père

Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre éducation.

Tu as fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Tu n'as jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à tes percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

A mon très cher mari

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans ton aide, ton soutien, ta compréhension et ton amour. Tu étais toujours présent pour m'orienter et me conseiller.

Puisses-tu trouver dans ce travail le témoignage de mon amour le plus sincère.

A mon cher frère Ayman et mes sœurs Salma et Amina

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte, je vous remercie de plein cœur et je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes grands parents

Les mots ne sauraient exprimer l'étendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude. Votre sagesse était mon guide et vos invocations illuminaient de mon chemin.

Je vous souhaite une vie plein de bonheur, de santé et de prospérité.

A mes tantes et oncles

Les mots ne sauraient exprimer l'étendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude. Vous étiez toujours présents et proches avec votre soutien et vos encouragements.

Je vous dédie ce travail, et je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

A mes cousins et cousines

Les mots ne sauraient exprimer ma gratitude et ma fraternité. J'ai grandi avec vous et vous m'avez apporté beaucoup de belles choses. Je vous remercie pour les moments et le plaisir qu'on a partagé ensemble.

Je vous dédie ce travail, et je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

A ma belle famille

Les mots ne sauraient exprimer ma gratitude pour votre amabilité, accueil et soutien.

Je vous dédie ce travail, et je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de sérénité.

A mes ami(e)s

***Rabab, Samira, Soukaina, Hafssa, Nissrine, Sara,
Bassma, Kawtar, Aziza, Ali***

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et frères sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur.



Remerciements



A Notre Maître et Président de jury
Monsieur le Professeur Mohammed KHATTAB
Chef de service de Pédiatrie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles. Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Thami BENOUACHANE

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail.

Vous nous avez aidé jusqu'au dernier moment avec un grand savoir et des orientations éclairantes accompagnées d'une grande gentillesse.

Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité à vous et à vos enfants.

A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur Azlarab MASRAR
Chef de service d'hématologie biologique

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.

A notre Maître et juge de thèse

Madame Souad BENKIRANE

Professeur agrégée d'hématologie biologique

Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à l'encontre de notre travail.

Veillez trouver cher maître, dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance et respect.

Abréviations :

TM: Thalassémie majeure

TI: Thalassémie intermédiaire

CHR: Centre hospitalier régional

CHU: Centre hospitalier universitaire

OMS: Organisation mondiale de la santé

FIT: Fédération internationale de la thalassémie

ATCD: Antécédent

SMG: Splénomégalie

HMG: Hépatomégalie

RP : Retard pondéral

RSP : Retard staturo-pondéral

NFS: Numération formule sanguine

Hb: Hémoglobine

VGM: Volume globulaire moyen

TCMH: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

GB: Globules blancs

GR: Globules rouges

PLQ: Plaquettes

Bili.T: Bilirubine totale

Bili.D: Bilirubine direct

Bili. Ind: Bilirubine indirecte

LDH: Lactate déshydrogénase

VS: Vitesse de sédimentation

CRP: Protéine C réactive

Hb A: Hémoglobine adulte

Hb F: Hémoglobine foétale

CLHP: Chromatographie liquide haute performance

HVB: Hépatite virale B

HVC: Hépatite virale C

HIV: Human immunodeficiency virus

CMV: Cytomégalovirus

RAI : Recherche d'agglutinine irrégulière

PTH: Parathormone

TSH: Thyroïd Stimulating Hormone

FSH: Hormone folliculo-stimulante

LH: Hormone lutéinisante

GH: Hormone de croissance

CGR: Concentrés de globules rouges

DFO: Déféroxamine

DFP : Défériprone

DFX : Déférasirox

AMM : Autorisation de mise sur le marché

GMO: Greffe de moelle osseuse

Rx: Radiographie

ECG: Electrocardiographie

Echo: Echographie

FEVG: Fraction d'éjection ventriculaire gauche

CFH: Concentration du fer hépatique

PBH: Ponction biopsie hépatique

IRM: Imagerie par résonance magnétique

Liste des tableaux

Tableau I: Prévalence hospitalière de l'anémie de Cooley au CHR de Tanger

Tableau II: Répartition des malades selon l'âge

Tableau III: Répartition des malades selon le sexe et sex-ratio

Tableau IV: Répartition des malades selon leurs origines urbaine ou rurale

Tableau V: Pourcentage des cas issus d'un mariage consanguin

Tableau VI: Pourcentage des cas selon les antécédents familiaux

Tableau VII : Répartition des cas selon le délai diagnostique

Tableau VIII : Fréquence des signes cliniques objectivés à l'admission dans la série des cas étudiés

Tableau IX: Fréquence du retard staturo-pondéral objectivé à l'admission

Tableau X: Répartition des cas selon le nombre des transfusions reçues

Tableau XI: Tableau des observations

Tableau XII: Classification de la β -thalassémie

Tableau XIII: Conséquences des mutations observées dans les β -thalassémies

Tableau XIV: Régions origines de la β -thalassémie

Tableau XV: L'origine ethnique des patients avec β -thalassémie majeure et intermédiaire en Amérique du nord

Tableau XVI: La fréquence du gène β -thalassémie dans différents pays du monde

Tableau XVII: La fréquence de l'anémie de Cooley selon l'étude

Tableau XIII: L'âge au diagnostic de la β -thalassémie majeure selon différentes études.

Tableau XIX: L'anémie de Cooley au milieu rural selon différentes études

Tableau XX: Le dysmorphisme et le retard staturo-pondéral selon l'étude

Tableau XXI: Les signes cliniques rapportés par les différentes séries en pourcentage.

Tableau XXII: Examens paracliniques chez un malade thalassémique et leurs objectifs.

Tableau XXIII: Résultats de la NFS selon les études

Tableau XXIV: Résultats de l'étude de l'hémoglobine chez des malades atteints de β -thalassémie majeure selon les études

Tableau XXV: Principales caractéristiques des trois médicaments chélateurs du fer disponibles

Tableau XXVI : Surveillance d'un malade thalassémique

Tableau XXVII: Suivi de la surcharge en fer

Tableau XXVIII: Les effets secondaires des chélateurs du fer

Tableau XXIX : Rythme de suivi d'un malade chélaté

Liste des figures

Figure 1: Thomas B. Cooley.

Figure 2 : Répartition des cas par tranche d'âge.

Figure 3: Répartition des malades selon la province d'origine.

Figure 4 : Fréquence de la consanguinité dans notre série.

Figure 5 : Pourcentage des cas selon les antécédents familiaux.

Figure 6 : Répartition des cas selon le taux d'hémoglobine.

Figure 7 : (a) : Représentation de la structure tridimensionnelle de la molécule l'hémoglobine (Hb A).

(b) : Représentation de la structure développée de la molécule de l'hème.

Figure 8 : Evolution ontogénique de l'hémoglobine humaine au cours de la vie.

Figure 9 : Transmission génétique.

Figure 10: Mécanisme physiopathologique des principaux signes cliniques de la β -thalassémie majeure.

Figure 11: Répartition géographique historique de la β -thalassémie dans le monde.

Figure 12: La dysmorphie faciale et crâniale observée chez des enfants atteints de β -thalassémie majeure.

Figure 13: La volumineuse splénomégalie observée chez des enfants β -thalassémiques.

Figure 14: Frottis du sang périphérique d'un malade atteint de β -thalassémie majeure.

Figure 15 : Exemple d'un profil électrophorétique normal.

Figure 16: Electrophorèse d'hémoglobine de deux malades de notre série en faveur d'une β -thalassémie homozygote.

Figure 17 : Radiographie du crâne montrant un épaissement du diploé avec aspect en «poils de brosse » typique.

Figure 18: Radiographie de face des membres supérieurs et inférieurs d'un malade thalassémique montrant une déminéralisation des métaphyses qui sont élargies et déformés témoignant de l'hyperplasie médullaire.

Figure 19: Principe de la greffe de moelle osseuse.

Figure 20 : Les organes cibles au cours de la surcharge en fer post transfusionnelle.



Sommaire



Introduction.....	1
Historique.....	4
Matériel et méthodes	7
Résultats.....	15
I. Données épidémiologiques :	16
1. Fréquence de l'anémie de Cooley :	16
2. Âge:	17
3. Sexe et Sex-ratio :	18
4. Origine géographique :	18
5. Niveau socio-économique :	19
II. Données cliniques :	19
1. Antécédents.....	19
2. Délai diagnostique :.....	21
3. Motif d'hospitalisation :	22
4. Examen clinique à l'admission :	22
III. Données biologiques:	23
1. NFS :.....	23
2. Frottis.....	24
3. Fer sérique.....	24
4. Ferritinémie initiale	25
5. Electrophorèse de l'hémoglobine:.....	25
IV. Données radiologiques :	25
1. Echographie abdominale :	25
2. Radiographie du crâne:.....	25
V. Données thérapeutiques :	26
1. Transfusion sanguine :.....	26
2. Chélateur de Fer:	26
3. Splénectomie :.....	26
4. Greffe de la moelle :.....	26
VI. Complications:	27

1.	secondaires au traitement transfusionnel:.....	27
a.	Accidents post Transfusionnels :.....	27
b.	Surcharge en Fer :.....	27
2.	Complications secondaires aux chélateurs du fer:.....	27
3.	Complications secondaires à la splénectomie :.....	27
VII.	Tableau récapitulatif :.....	28
Discussion et commentaires.....		31
I.	Rappel physiologique et physiopathologique:.....	32
1.	L'hémoglobine :.....	32
a.	Fonction:.....	32
b.	Structure:.....	32
c.	Gènes de globine :.....	33
d.	Synthèse de l'hémoglobine :.....	34
e.	Les variantes normales de l'hémoglobine :.....	34
2.	Transmission génétique au cours de la β -thalassémie:.....	36
3.	Classification de la β -thalassémie :.....	38
4.	Physiopathologie de la β -thalassémie :.....	39
a.	Physiopathologie des mécanismes moléculaires.....	39
b.	Physiopathologie des principaux signes cliniques:.....	40
II.	Etude épidémiologique :.....	42
1.	Prévalence de la β -thalassémie:.....	42
a.	Dans le monde :.....	42
b.	Au Maroc :.....	46
2.	Age :.....	48
3.	Sexe et sex-ratio:.....	50
4.	Origine géographique :.....	50
a.	Selon la province d'origine :.....	50
b.	Selon le milieu rural ou urbain :.....	51
5.	Niveau socio-économique :.....	52
III.	Etude clinique :.....	52

1. Antécédents :.....	52
2. Symptomatologie clinique:.....	53
IV. Etude paraclinique :.....	59
1. Bilan Biologique :	61
1.1. Bilan d'orientation :.....	61
a. NFS :.....	61
b. Frottis :.....	63
c. Autres :	65
1.2. Bilan de certitude :	66
a. L'étude de l'hémoglobine :.....	66
b. Résultats de l'étude de l'hémoglobine :	68
c. Place de l'étude moléculaire dans le diagnostic de certitude :	71
2. Bilan radiologique:.....	72
V. Traitement :	74
1. Transfusion sanguine :.....	75
2. Chélateurs du fer:.....	77
3. Splénectomie:.....	79
4. Greffe de moelle:.....	80
5. Autres :	82
a. L'hydroxyurée et les autres inducteurs de l'HbF :	82
b. Les nouveaux traitements :.....	82
c. Prise en charge psychologique:	84
d. Éducation thérapeutique, règles hygiéno-diététiques :	84
VI. Complications et suivi :	85
1. Complications secondaires au traitement transfusionnel:	87
1.1. Accidents post transfusionnels :.....	87
a. Réactions transfusionnelles :	87
b. Infectieuses :	88
1.2. Surcharge en Fer :	88
a. Quantification de la surcharge en fer :.....	89

b. Conséquence de la surcharge en fer post-transfusionnelle :	92
2. Complications secondaires au chélateur du fer :.....	99
3. Complications secondaires à la splénectomie :.....	102
VII. Prévention:	103
1. Dépistage des hétérozygotes:.....	103
2. Conseil génétique:	104
3. Diagnostic prénatal :.....	105
Conclusion	106
Résumés	108
Bibliographie.....	112



Introduction



Les β -thalassémies sont des maladies monogéniques très fréquentes, de transmission autosomique récessive. À l'état homozygote, elles correspondent à un déficit partiel ou total de synthèse des chaînes β de l'hémoglobine.

Bien qu'historiquement l'affection ait été décrite chez des méditerranéens, elle est maintenant répandue dans la plus grande partie du monde [1], du fait des mouvements de population qui ont eu lieu vers l'Amérique du Nord et du Sud puis, plus récemment vers l'Europe du Nord-ouest. Ces mouvements se sont faits des pays endémiques pour la β -thalassémie vers les pays dits, par opposition, non endémiques. Ils ont été assez importants, quantitativement, pour modifier les données épidémiologiques de cette affection.

En Afrique du nord, les β -thalassémies représentent un problème de santé publique redoutable, en raison de leur nombre, des conditions socio-économiques favorisant l'augmentation du nombre de sujets atteints, notamment la forte endogamie et les facteurs environnementaux tels que le paludisme [1].

Le degré de sévérité des β -thalassémies dépend en premier lieu de la nature de la mutation en cause, viennent ensuite l'environnement socio-économique et la qualité de la prise en charge médicale [1]. Dans sa forme majeure, la β -thalassémie est responsable d'un syndrome anémique sévère, avec une hépatosplénomégalie et des déformations morphologiques et osseuses.

L'évolution rapidement fatale au cours des 5 premières années de vie en absence de traitement, a été profondément modifiée par la mise au point du traitement transfusionnel régulier, associé à une chélation du fer précoce et à dose efficace.

Le présent travail est une étude rétrospective des cas de β -thalassémie majeure diagnostiqués et suivis au sein du service de pédiatrie du Centre Hospitalier Régional (CHR) de Tanger, étalée sur une période de 5ans, allant de Janvier 2010 à Décembre 2014. Le but de ce travail est de dresser le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif de la maladie à travers les cas étudiés, tout en comparant nos résultats à ceux des autres études.



Historique



Quelques dates rappellent les principales étapes de la compréhension de la maladie, dans sa description clinique et sa physiopathologie:

Dans les années 1800, Von Jaksch découvra à Prague une anémie non leucémique chez un enfant de 14 mois porteur d'une splénomégalie et qui mourut avant l'âge de deux ans.

En 1925, Cooley décrivit à Detroit des enfants souffrant d'anémie splénique qui, selon lui, étaient atteints d'anémie de Von Jaksch [56].



Figure 1: Thomas B. Cooley [35]

Le terme thalassémie pour désigner une anémie fut introduite par Whipple et Brad-Ford en 1932.

Valentine et Neel en 1944 et 1948 ont rapproché les différentes observations des chercheurs et ont donné la description classique de la

thalassémie à hérédité mendélienne hétérozygote et homozygote, telle que nous la connaissons aujourd'hui.

En 1949 Haldane pensait que la microcytose causée par la thalassémie était bénéfique pour les gens souffrant de malnutrition ou de maladies infectieuses, comme le paludisme [56].

En 1959, Ingram et Stretton suggérèrent l'existence de deux types de thalassémie: la thalassémie α et la thalassémie β . Deisseroth a démontré que les gènes pour les deux types de chaînes étaient sur différents chromosomes.

Fessas trouvait que ce sont les chaînes libres α ou β qui lèsent les globules rouges et causent l'hémolyse.

Nous arrivons aux dernières années quand le repérage des gènes a permis d'explorer les cas de thalassémie, non seulement au niveau des symptômes cliniques et des paramètres hématologiques, mais également de la source même de la maladie, séquence et structure de l'ADN [56].



Matériel et méthodes



I- OBJECTIFS DE L'ETUDE :

- Déterminer l'incidence de l'anémie de Cooley au CHR Med V de Tanger.
- Etudier les différents aspects cliniques et para-cliniques de la maladie.
- Mettre le point sur les modalités thérapeutiques et les principales complications de cette affection.

II- MATERIEL :

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur 8 enfants atteints de la β -thalassémie majeure et hospitalisés dans le service de pédiatrie de l'hôpital Med V de Tanger entre 2010 et 2014.

Notre travail s'est basé sur :

- Le registre des patients hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHR de Tanger.
- Les dossiers des malades hospitalisés pour anémie de Cooley dans le service de pédiatrie.
- Le registre du centre régional de transfusion sanguine de Tanger.

III- METHODES :

L'étude des dossiers médicaux a été faite sur la base d'une fiche d'exploitation qui nous a permis de recueillir les données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives des cas étudiés.

Ces données ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant l'Excel.

Les dossiers étudiés ont été choisis selon des critères donnés :

a- Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude les patients obéissant aux critères suivants :

- 1- Patients diagnostiqués et suivis au service de pédiatrie du CHR de Tanger sur une période allant de janvier 2010 à décembre 2014.
- 2- Age inférieur ou égal à 15ans.
- 3- Confirmation diagnostique : électrophorèse de l'hémoglobine en faveur d'une β -thalassémie dans sa forme homozygote.

b- Critères d'exclusion :

Ont été exclus de cette étude :

- 1- Les patients sans confirmation diagnostique à l'électrophorèse de l'hémoglobine.
- 2- Les autres formes thalassémiques.
- 3- Les patients diagnostiqués en dehors de la période d'étude.
- 4- Les dossiers inexploitables.

c- Difficultés et limites:

Certaines difficultés ont été rencontrées lors de la réalisation de ce travail. Celles-ci peuvent se résumer comme suit :

- L'archive est très mal organisé, voir inexploitable, vu que c'est le seul archive existant accueillant l'ensemble des dossiers de tout l'hôpital, sans tenir compte de la spécialité ou du service d'origine.
- La plupart des dossiers sont non exploitables et quasiment vides, ce qui nous a poussé à contacter plusieurs directions et sources: centre de transfusion sanguine de Tanger (Dr. Ouakrimi), le département de la génétique à la faculté

des sciences et technologie de Tanger (Pr. Benani), l'hôpital Med VI où se font la consultation et le suivi des malades thalassémiques (Dr. Imran).

Devant le manque d'informations nécessaires, le contact direct des malades chez eux s'est avéré le seul moyen restant, et ceci grâce aux personnels du service qui nous ont communiqué les coordonnées de certains malades.

- Certaines familles n'étaient pas coopérantes.

Durant la période étudiée, 35 cas de β -thalassémie majeure ont été colligés. 27 dossiers ont été exclus soit pour problème d'exploitation soit pour manque d'un ou de plusieurs critères d'inclusion déjà décrites. L'étude des dossiers n'a porté que sur 8 cas, qu'on a pu exploiter difficilement en contactant les malades directement.

IV- DESCRIPTION DE LA FICHE D'EXPLOITATION :

- Identité:

-Nom :..... –prénom :..... -Numéro d'Entrée :

- Âge :..... –Sexe : – Niveau socio-économique :.....

- Origine géographique : urbaine rurale

- Motif de consultation :

- ATCD :

Personnels :.....

Familiaux : consanguinité parentale:degré :.....

Fratrie : Nombre :.....

Rang dans la fratrie :.....

Cas similaires dans la fratrie :.....

Décès dans la fratrie :... ..

Cas similaires dans la famille :

Autres :..... ..

- Symptomatologie fonctionnelle :

- Age du début des symptômes :

- Symptômes :

Pâleur

Ictère

Asthénie

Fièvre

Distension abdominale

Déformation osseuse et craniofaciale

Autres

-Examen clinique :

1) Etat général

2) Température

3) Etat cutanéomuqueux

4) Poids

5) taille

6) Splénomégalie

- 7) Hépatomégalie
- 8) déformation osseuse
- 9) Autres :

-Examens para-cliniques :

- BIOLOGIE :

1) NFS :

Hb :..... VGM:TCMH :..... GR:.....

Réticulocytes :..... GB:.....Plq:.....

2) Frottis :

Hypochromie : Microcytose:

Anisocytose : Poikilocytose:

Erythroblastose :

3) Fer sérique :..... ; Ferritinémie :.....

4) Electrophorese d'Hb: HbA1 :HbA2 :HbF:.....

5) Bilirubine totale: directe: indirecte:.....

6) LDH :

7) VS- CRP :

8) Groupage ABO Rhésus :

9) Fonction rénale:

10) Bilan hépatique:.....

- RADIOLOGIE :

•Echographie abdominale : Faite : Non faite :

Si faite, anomalies objectivées :

.....

•Radiographie du crâne :

•Radiographie pulmonaire :

•Autres :

-PRISE EN CHARGE :

•Hospitalisation : oui : non :

Durée :

Fréquence :

•Transfusion sanguine :

Fréquence :

•Chélateur de fer : Oui : Non :

Type : Posologie :

Mode d'administration :

•Splénectomie : Oui : Non :

Age de l'intervention :

ATB post splénectomie :

Vaccination post splénectomie :

• Greffe de la moelle osseuse :

- **Complications :**

1- Secondaires au traitement transfusionnel :

a- Accidents post –transfusionnels :

• Réactions transfusionnelles :.....

• Infections virales transmises : sérologie HIV: HVB:

HVC: Autres.....

b- Surcharge en fer : Ferritinémie de control:.....

IRM cardiaque :.....

IRM hépatique :.....

• Complications cardiaques: ECG :.....

Echocardiographie :.....

.....

• Complications hépatobiliaires: Bilan hépatique:.....

Echo hépatobiliaire:.....

.....

• Complications endocriniennes : Glycémie :.....

Bilan thyroïdien:.....

• Complications osseuses :.....

2- Secondaires aux chélateurs du fer:

.....

3- Secondaires à la splénectomie:

.....



Résultats



I. Données épidémiologiques :

1. Fréquence de l'anémie de Cooley :

Notre étude décrit 8 cas nouvellement diagnostiqués dont les dossiers sont exploitables de janvier 2010 à décembre 2014. Ce chiffre représente une incidence de 1.6 cas/an. Cependant, celle-ci ne reflète pas la fréquence de cette affection dans notre service. L'étude des registres des malades hospitalisés durant la période étudiée au sein de notre service, nous a permis de recueillir les données suivantes :

✓ Trente-cinq est le nombre total des malades diagnostiqués et suivis dans notre service entre janvier 2010 et décembre 2014. Ce chiffre représente une prévalence de 0.1 % du total des hospitalisations au sein du service de pédiatrie durant cette période d'étude.

Tableau I: Prévalence hospitalière de l'anémie de Cooley au CHR de Tanger

Période étudiée	Nombre d'hospitalisations	Nombre de cas de l'anémie de Cooley	% par rapport au nombre total des hospitalisations
5ans (Jan. 2010 à Dec.2014)	33242	35	0.1

✓ Seize patients parmi les trente-cinq sont nouvellement diagnostiqués durant cette période, soit une moyenne de 3 nouveaux cas/an, celle-ci représente l'incidence de la β -thalassémie majeure dans le CHR de Tanger.

2. Âge:

L'âge à l'admission varie dans notre échantillon entre 15mois et 5ans1/2, avec un âge moyen de 3ans, la tranche d'âge la plus représentée est celle entre 2 et 3ans. Le tableau suivant illustre la répartition des cas selon l'âge.

Tableau II: Répartition des malades selon l'âge

Age	[15 – 24 mois [[2 – 3 ans [[3 - 5ans [[5 - 6ans [[6- 15 ans [
Nombre de cas	1	3	2	2	0
%	12.5	37.5	25	25	0

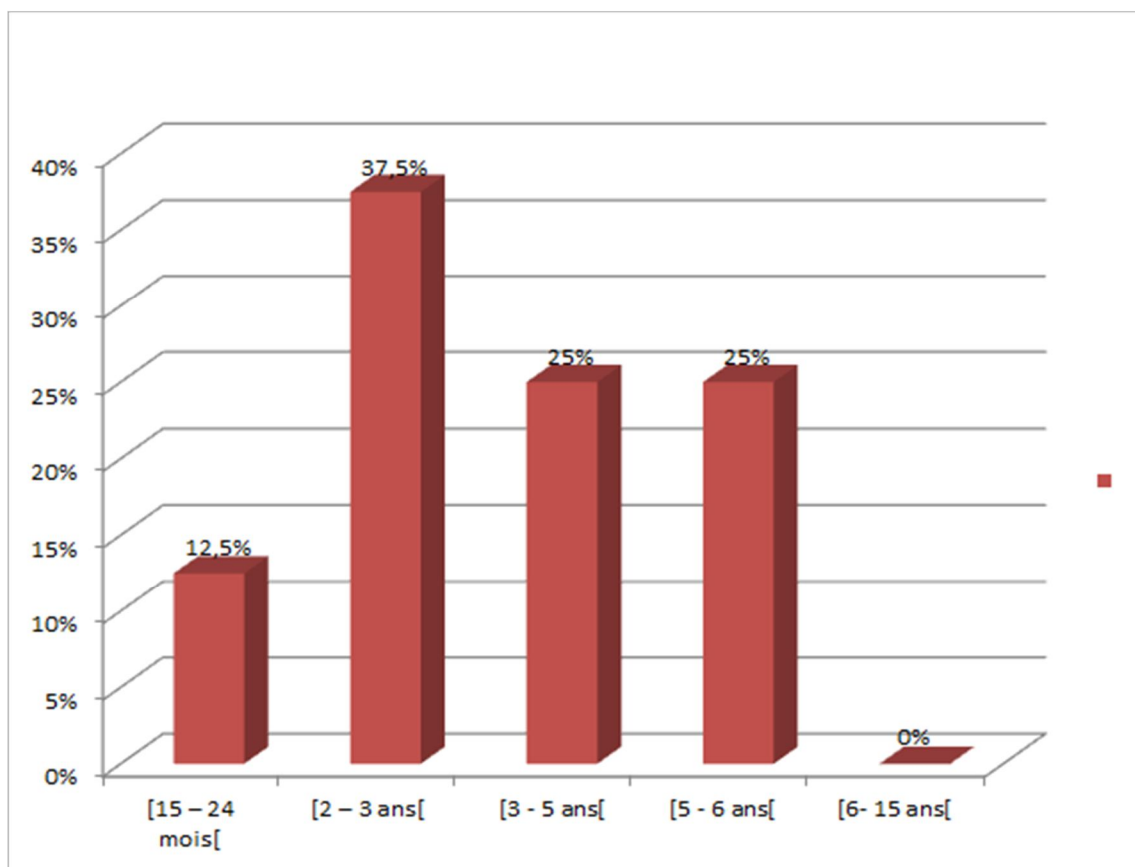


Figure 2: Répartition des cas par tranche d'âge

3. Sexe et Sex-ratio :

Dans notre série, les 2 sexes sont touchés mais avec une prédominance féminine et un sex-ratio F/M de 3.

Tableau III: Répartition des malades selon le sexe et sex-ratio

Sexe	Nombre	%
Féminin	6	75
Masculin	2	25
Sex-ratio F / M	3	

4. Origine géographique :

Les patients proviennent de 2 provinces : Tanger et Larache.

- ✓ Six malades sont originaires de Tanger dont 2 issus du milieu rural.
- ✓ Deux malades sont originaires de Larache.

Tableau IV: Répartition des malades selon leurs origines urbaine ou rurale

	Nombre de cas	%
Milieu urbain	6	75
Milieu rural	2	25

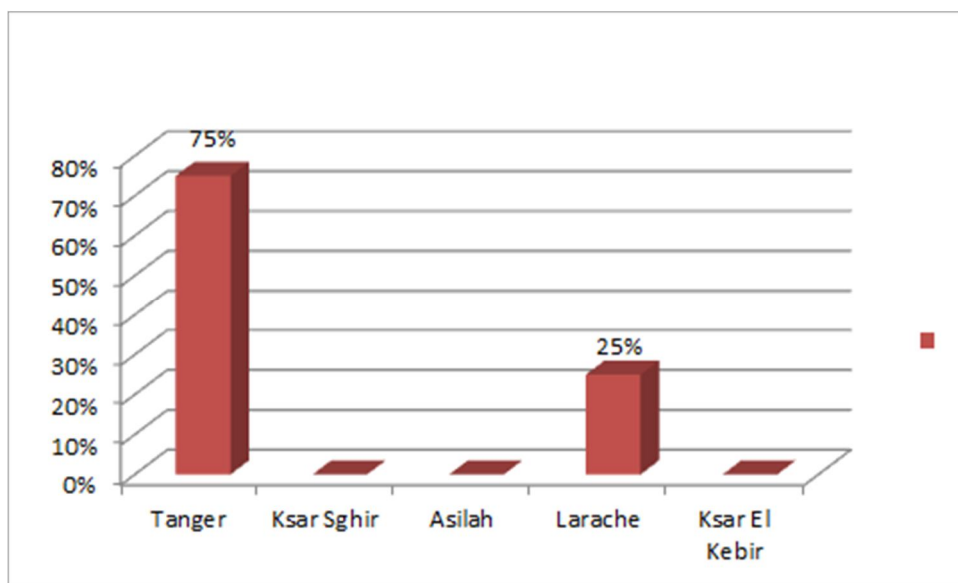


Figure 3: Répartition des malades selon la province d'origine

5. Niveau socio-économique :

Six patients parmi 8 sont d'un niveau socio économique bas soit un pourcentage de 75% des cas étudiés.

II. Données cliniques :

1. Antécédents

En ce qui concerne les antécédents familiaux, dans notre série la consanguinité parentale est notée dans 3 cas parmi les 8 cas étudiés, soit un pourcentage de 37.5%.

La présence d'un cas similaire dans la famille, que ça soit un frère, un oncle ou un cousin, est observée dans 37.5% des cas.

Alors qu'aucun décès n'a été enregistré dans la fratrie des cas étudiés.

Tableau V: Pourcentage des cas issus d'un mariage consanguin

	Nombre de cas	%
Consanguinité de 1^{er} degré	2	25
Consanguinité 2^{ème} degré	1	12.5
Pas de consanguinité	5	62.5

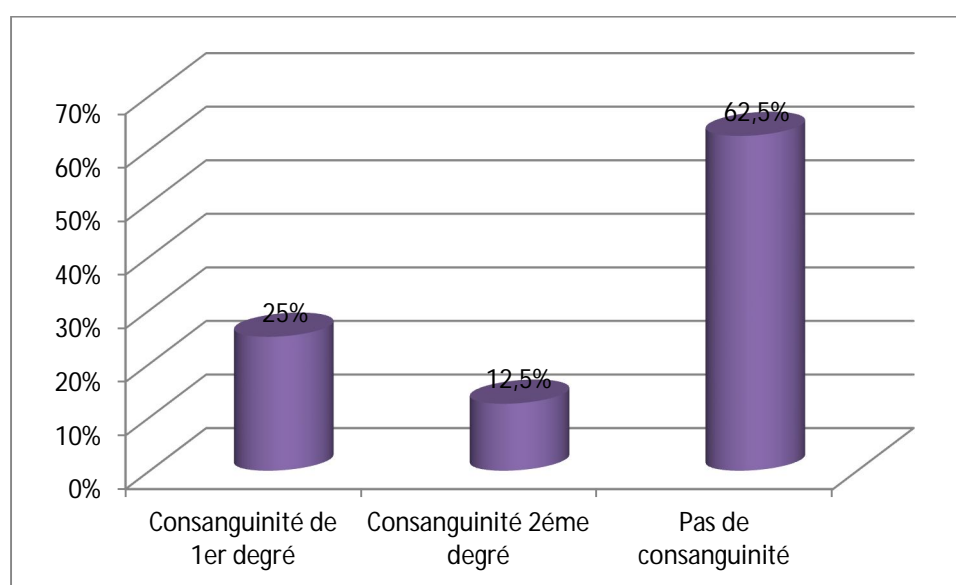


Figure 4: Fréquence de la consanguinité dans notre série

Tableau VI: Pourcentage des cas selon les antécédents familiaux

	Nombre de cas	%
Frère thalassémique	2	25
Oncle thalassémique	0	0
Cousin thalassémique	1	12.5
Pas de cas dans la famille	5	62.5

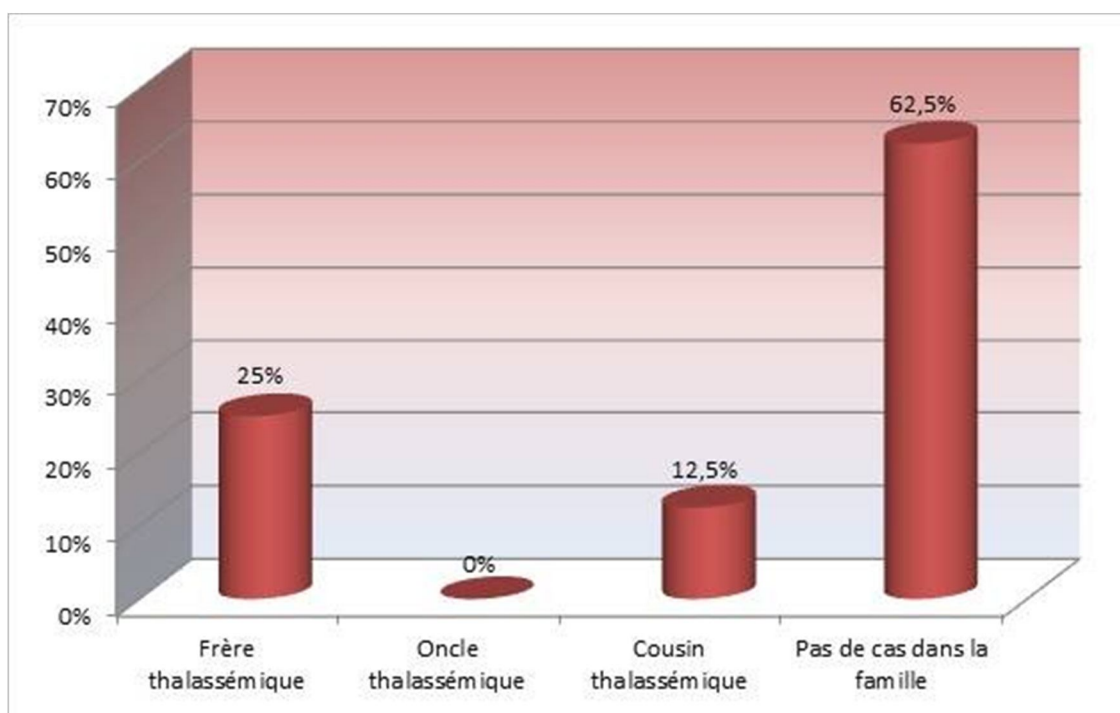


Figure 5: Pourcentage des cas selon les antécédents familiaux

2. Délai diagnostique :

Le délai diagnostique représente la période qui sépare l'âge du début des symptômes et l'âge du diagnostic.

Il est compris dans notre série entre 3 mois et 60 mois avec une médiane de 18 mois et une moyenne de 28.5 mois.

Tableau VII : Répartition des cas selon le délai diagnostique

	Nombre de cas	%
3 - 6 mois	2	25
6 - 18 mois	3	37.5
18 - 28 mois	2	25
28 - 60 mois	1	12.5

3. Motif d'hospitalisation :

Le syndrome anémique constitue le motif de consultation le plus fréquent, vient par la suite la fièvre intermittente et le retard staturo-pondéral.

4. Examen clinique à l'admission :

La pâleur cutaneo muqueuse était présente chez la totalité des malades (100%).

L'ictère est présent chez 3 patients, soit un pourcentage de 37.5%.

La splénomégalie est présente chez 6 malades (75%). Les dimensions cliniques de cette splénomégalie n'ont pas été indiquées.

Un seul cas parmi les cas étudiés présente à l'examen une hépatomégalie dont les caractéristiques cliniques également n'ont pas été indiquées.

Le faciès thalassémique a été observé chez 3 malades, soit 37.5% des cas.

Tableau VIII : Fréquence des signes cliniques objectivés à l'admission dans la série des cas étudiés

Signes à l'admission	Nombre de cas	%
Pâleur cutaneo-muqueuse	8	100
Ictère	3	37.5
splénomégalie	6	75
hépatomégalie	1	12.5
Faciès thalassémique	3	37.5

Quant à la fièvre, 5 cas avaient présenté une fièvre intermittente, mais aucune information ou documentation n'était disponible pour confirmer ou juger l'origine infectieuse de cette fièvre.

Concernant le retard staturo-pondéral, le poids a été précisé pour 4 malades parmi les 8 cas étudiés, alors que la taille n'a été précisée que pour 2.

Tableau IX: Fréquence du retard staturo-pondéral objectivé à l'admission

	Nombre de cas exploitables	Au-dessous de la normale	Dans la norme	Au-dessus de la normale
Poids	4	3 (75%)	1 (25%)	0
Taille	2	2 (100%)	0	0

Le retard pondéral dans les cas exploitables se situe entre -2D.S et -3D.S, de même que le retard statural.

III. Données biologiques:

1. NFS :

La numération formule sanguine a été demandée et faite chez tous les patients.

L'anémie hypochrome microcytaire a été objectivée pratiquement chez la totalité des malades soit 100% des cas, avec des taux variables de l'hémoglobine allant de 4.5 à 7.9 g/dl et une moyenne de 6.2g/dl :

- Un patient avait un taux d'Hb <5 g/dl (12.5%).
- Trois patients avaient une Hb entre 5 et 6 g/dl (37.5%).
- Deux patients avaient une Hb entre 6 et 7 g/dl (25%).
- Deux patients avaient une Hb >7 g/dl (25%).

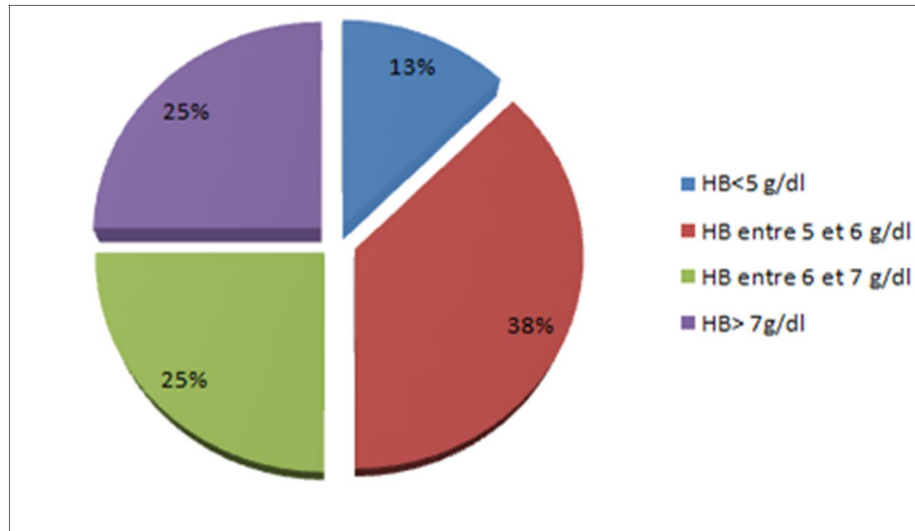


Figure 6: Répartition des cas selon le taux d'hémoglobine

La microcytose varie entre 51.1 et 75.2 u³ avec une moyenne à 63.1u³.

La TCMH varie entre 12.5 et 22.3pg avec une moyenne de 17.4pg.

Le nombre des leucocytes varie dans notre série varie entre 5740 et 17502/mm³. Un chiffre normal a été observé dans 5 cas soit 62.5% ; alors qu'il a été élevé chez le reste.

Le taux des plaquettes a été normal dans 100% des cas.

2. Frottis

Le frottis a été précisé pour 5 malades. On a noté la présence chez la totalité des cas exploités, d'une anisocytose et d'une poikilocytose (100%).

3. Fer sérique

Le fer sérique est disponible pour 2 patients avec un taux élevé dans un seul cas (50%).

4. Ferritinémie initiale

La ferritinémie initiale est disponible pour un malade avec un taux élevé.

5. Electrophorèse de l'hémoglobine:

L'électrophorèse d'hémoglobine confirme l'existence de la β -thalassémie majeure chez tous les patients de notre série (100% des cas).

Chez la totalité des malades, l'HbF est majoritaire (100%) et varie entre 77.7 et 96.5% et l'HbA2 varie entre 1.9 et 7.8%.

L'HbA est absent chez 5 malades soit 62.5% des cas et se trouve en petite quantité (entre 0.8 et 20.4%) chez 3 malades (37.5%).

IV. Données radiologiques :

1. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été demandée pour 5 malades.

Un malade parmi les 5 avait une hépatomégalie modérée et homogène à l'échographie (20%).

La splénomégalie est présente chez tous les cas (100%). Les dimensions échographiques n'ont été précisées que pour 2 malades, elles variaient entre 15 et 16,5 cm.

2. Radiographie du crâne:

N'a pas été demandé chez aucun des malades dans notre série.

V. Données thérapeutiques :

1. Transfusion sanguine :

Tous les malades de notre série ont présenté une anémie récidivante et profonde (100%), pour laquelle ils ont été hospitalisés et transfusés par des concentrés de globules rouges phénotypés avec une fréquence moyenne d'hospitalisation et de transfusion estimée à une fois par mois.

Le tableau suivant illustre le nombre total des transfusions sanguines que nos malades ont reçu jusqu'à présent :

Tableau X: Répartition des cas selon le nombre des transfusions reçues

Nombre de transfusions	< 10	10 -20	>20
Nombre de malades	4	3	1
% des malades	50	37.5	12.5

2. Chélateur de Fer:

Dans notre série, aucun malade n'a reçu des chélateurs de fer.

3. Splénectomie :

Aucun malade dans notre série n'a subi une splénectomie.

4. Greffe de la moelle :

Aucun malade n'a bénéficié d'une greffe de la moelle osseuse.

VI. Complications:

1. secondaires au traitement transfusionnel:

a. Accidents post Transfusionnels :

- **Réactions transfusionnelles:** Aucune réaction transfusionnelle n'a été observée chez aucun malade dans notre série.
- **Infectieuses:** Aucune sérologie virale (hépatite B et C et VIH) n'a été faite chez aucun malade dans notre série.

b. Surcharge en Fer :

La ferritinémie de contrôle a été disponible pour 3 malades, celle ci a été élevée dans les 3 cas, son taux a dépassé 1000ng/ml.

Quant à la ponction biopsie hépatique, l'IRM hépatique et cardiaque, elles n'ont faites chez aucun malade.

- ✚ **Cardiaques :** Le bilan cardiaque (ECG, Echocardiographie) n'a été demandé chez aucun malade de notre série.
- ✚ **Hépatobiliaires :** Les transaminases et l'échohépatique ont été demandées pour 2 malades et ont été normales chez les deux.
- ✚ **Endocriniennes :** Aucune information concernant ces complications n'a été disponible.
- ✚ **Osseuses :** En ce qui concerne les complications osseuses, aucune information n'a été disponible.

2. Complications secondaires aux chélateurs du fer:

Aucun malade dans notre série n'a reçu de traitement chélateur du fer.

3. Complications secondaires à la splénectomie :

Aucun malade dans notre série n'a subit une splénectomie.

VII. Tableau récapitulatif :

Tableau XI: Tableau des observations

. N° de la série . Année	. Age . Sexe . Origine . Nv socio-économique	ATCDS	Symptomatologie clinique (fonctionnelle)	Biologie	Radiologie	Traitement	Complications
.N°: 1 .MAI 2010	. 2 ans . F . Urbaine (Tanger)	. Pas de consanguinité . 2eme /F2 . Frère suivi pour thalassémie	.Âge de début: 18mois .Pâleur .Distension abdominale .anorexie	.Hb : 7.9g/dl VG M :75.2u ³ TCMH :20pg .Electrophorèse de HB : HbF :93.2% HbA2 : 3.6% HbA : 3.2%		Transfusion sanguine	.Anémie aigue
.N°: 2 .DEC 2010	. 5 ans . F . Rurale (Gzenaia)	.Consanguinité parentale 2° degré . 1ere/F2	.Âge de début: 3ans .Sd anémique .Ictère .Fièvre intermittente .SMG .faciès thalassémique	.HB : 6.5g /dl VGM :52u ³ TCMH : 17pg .Anisocytose + poikilocytose. .Electrophorèse de Hb : HbA2 : 3.5% HbF : 96 .5%		Transfusion sanguine	.Anémie aigue . Faciès thalassémique .Surcharge en fer : ferritinémie de control à 1123.4 ng/ml
.N°: 3 .Juill 2011	. 3ans 1 mois . M . Urbaine (Tanger)	.Consanguinité parentale 1° degré . fils unique	.Âge de début: 2ans .Pâleur .Fièvre intermittente .Distension abdominale .SMG	.Hb : 5.7g /dl VG M: 69u ³ TCMH: 22.3pg .Fer sérique : 1.10mg/l .Electrophorèse de HB : HbF: 92.2% HbA2: 7.8%	.Echographie abdominale : SMG (16.5cm)	Transfusion sanguine	.Anémie aigue .Surcharge en fer : ferritinémie de control à 1695 ng/ml

<p>.N°: 4 .MAI 2012</p>	<p>. 2ans 2mois . M . Rurale (Jbila)</p>	<p>.Consanguinité parentale 1° degré . 2eme/F2 . Cousin suivi pour thalassémie</p>	<p>.Âge de début: 13mois .Pâleur .Asthénie . Anorexie .Fièvre intermittente .Distension abdominale .SMG .Retard staturo-pondéral (P : 9kg T: 83cm)</p>	<p>.HB : 6.3g /dl VGM :70.8u3 TCMH : 20.1pg .Anisocytose + poikilocytose. .Electrophorèse de HB : HbA2 : 6.2% HbF : 93 .8%</p>	<p>.Echographie abdominale : HMG + SMG</p>	<p>Transfusion sanguine</p>	<p>.Anémie aigue .Retard staturo-pondéral .Hépatomégalie (sans signe biologique de cytolysse ou choléstase) .Surcharge en fer : ferritinémie de control à 1444 ng/ml</p>
<p>.N°: 5 .DEC 2012</p>	<p>. 15mois . F . Urbaine (Tanger)</p>	<p>.Pas de consanguinité parentale .3eme/F3 . 1 frère thalassémique (17ans)</p>	<p>.Âge de début: 1an .Pâleur . Ictère .Fièvre intermittente. .Distension abdominale</p>	<p>.HB : 6g /dl VGM :62.2u3 TCMH : 18pg .Anisocytose + poikilocytose. .Electrophorèse de HB : HbA :0.8% HbA2 :4.1% HbF :95,1%</p>	<p>.Echographie abdominale : SMG</p>	<p>Transfusion sanguine</p>	<p>.Anémie aigue</p>
<p>.N°: 6 .SEPT 2013</p>	<p>. 5ans 1/2 . F . Urbaine (Tanger) .Mutualiste</p>	<p>.Pas de consanguinité parentale .3eme /F 3</p>	<p>.Âge de début: 6 mois .Pâleur .ictère .Asthénie .Fièvre intermittente. .Distension abdominale</p>	<p>.NFS: HB :4.5g /dl VGM :68u3 TCMH :21.4pg .Frottis: anisocytose poikilocytose. .Ferritinémie : 231ng /ml .VS 1^{ere} h. à 57mm</p>	<p>.Echographie abdominale: SMG (15cm).</p>	<p>Transfusion sanguine</p>	<p>.Anémie aigue .Retard staturo-pondéral . Faciès thalassémique</p>

			<p>.Retard staturo-pondéral (P: 16kg T: 97cm)</p> <p>.SMG</p> <p>.Faciès thalassémique</p>	<p>.LDH: 511UI/l</p> <p>.Bil.T: 17mg/l</p> <p>Bil. Ind: 10.6mg /l</p> <p>Bil. D : 6.4 mg/l</p> <p>.Electrophorèse de HB :</p> <p>HbA : 20.4%</p> <p>HbA2 : 1.9%</p> <p>HbF : 77.7%</p>			
<p>.N°: 7</p> <p>.JAN</p> <p>2014</p>	<p>. 2ans 1 /2</p> <p>. F</p> <p>. Urbaine (Larache)</p>	<p>.Pas de consanguinité parentale</p> <p>.1ere/F2</p>	<p>.Âge de début: 1an</p> <p>.Pâleur</p> <p>.Distension abdominale</p> <p>.SMG</p>	<p>.HB : 7 .2g/dl</p> <p>VGM :68.7u3</p> <p>TCMH : 16.9pg</p> <p>.Electrophorèse de HB :</p> <p>HbF: 94.7%</p> <p>HbA2 :5.3%</p>		<p>Transfusion sanguine</p>	<p>.anémie aigue</p>
<p>.N°: 8</p> <p>.SEPT</p> <p>2014</p>	<p>. 3ans 4mois</p> <p>. F</p> <p>. Urbaine (Larache)</p> <p>.Mutualiste</p>	<p>.Pas de consanguinité parentale</p> <p>.2eme/F2</p>	<p>.Âge de début: 1an</p> <p>.Pâleur</p> <p>.asthénie</p> <p>.anorexie</p> <p>.Retard pondéral (P : 11.5kg)</p> <p>.SMG</p> <p>.Facies thalassémique</p>	<p>.NFS:</p> <p>HB : 5.8g /dl</p> <p>VGM :51.1u3</p> <p>TCMH : 12.8pg</p> <p>.Frottis: anisocytose poikilocytose</p> <p>.Fer sérique : 0.2mg /l</p> <p>.Electrophorèse de HB :</p> <p>HbA2 : 5.8%</p> <p>HbF : 94.2%</p>	<p>.Echographie abdominale : SMG.</p>	<p>Transfusion sanguine</p>	<p>.anémie aigue</p> <p>.retard pondéral</p> <p>. Facies thalassémique</p>



Discussion



et commentaires:

I. Rappel physiologique et physiopathologique:

1. L'hémoglobine :

a. Fonction:

L'hémoglobine, pigment respiratoire présent dans les hématies, a pour rôle principal le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus, ainsi que l'élimination du dioxyde de carbone des tissus vers les poumons. Elle participe ainsi au maintien du pH intra érythrocytaire [25].

b. Structure:

L'hémoglobine est un tétramère de poids moléculaire 64 500 Da. Elle est faite de l'union d'une portion protéique, la globine et d'un pigment porphyrique contenant du fer, l'hème.

La globine comporte quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes α et deux chaînes non α (β , δ , γ). Chacune est reliée à un groupement hémique par un atome de fer.

La molécule complète d'hémoglobine comporte donc quatre chaînes de globine et quatre groupements hèmes avec quatre noyaux de fer et peut fixer quatre molécules d'oxygène. Dans l'Hb A, chaque chaîne α ou β s'enroule sur elle-même, réalisant une structure en double hélice donnant la structure secondaire. Les sous unités α 1- β 1 et α 2- β 2 ont des liaisons fortes et forment des dimères. La réunion de ces dimères réalise la structure quaternaire [31, 45].

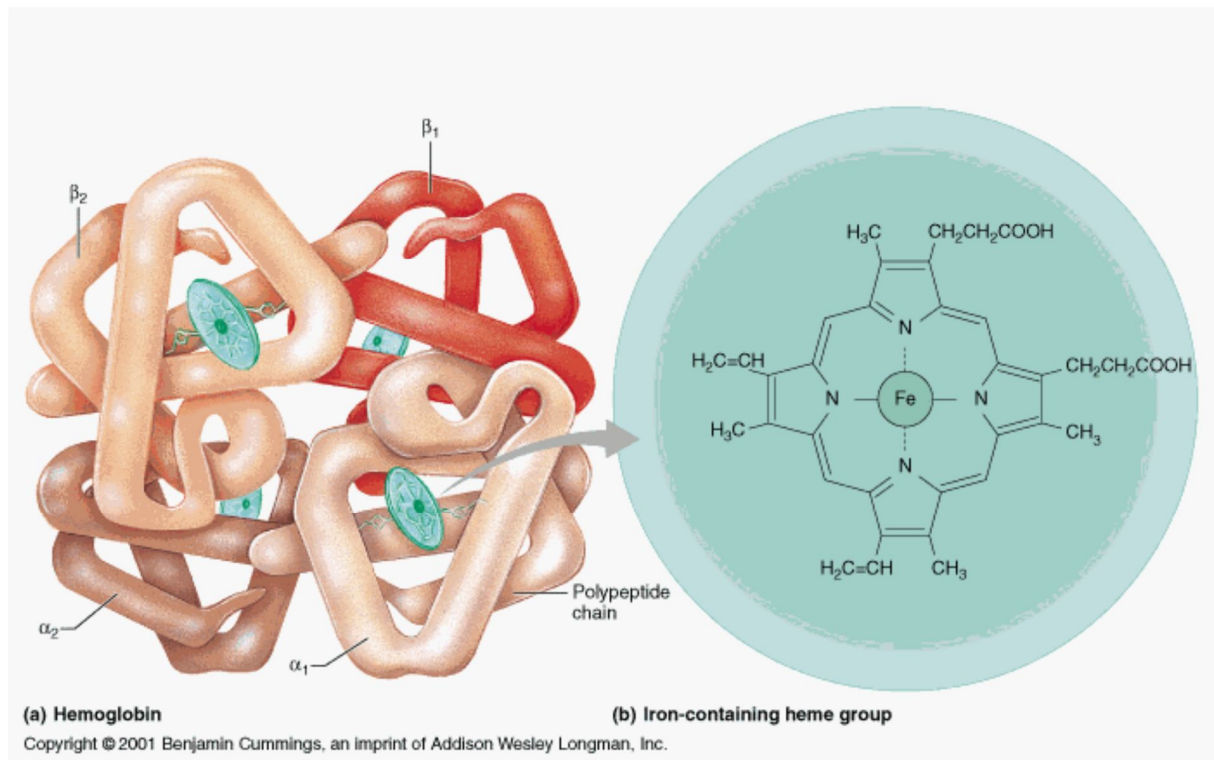


Figure 7: (a) Représentation de la structure tridimensionnelle de la molécule de l'hémoglobine (Hb A).

(b) Représentation de la structure développée de la molécule de l'hème [57]

c. Gènes de globine :

Les gènes de globine sont repartis en 2 clusters :

L'un codant pour les chaînes alpha-globine, situé sur le chromosome 16 sur la partie terminale du bras court. Il comporte 4 gènes fonctionnels distribués sur une région de 30Kb, dans l'ordre (5' 3').

L'autre codant pour les chaînes non-alpha (bêta, delta et gamma) situé sur le chromosome 11 à l'extrémité distale du bras court. Il comporte 5 gènes fonctionnels occupant une région d'environ 50 kb dans l'ordre (5' 3').

d. Synthèse de l'hémoglobine :

La synthèse de l'Hb commence dès la troisième semaine de la vie intra-utérine.

La synthèse de l'hème a lieu dans les mitochondries à partir de la glycine et de l'acide succinique ; les porphyrines sont ainsi synthétisées puis le fer s'incorpore pour donner la molécule de l'hème.

La synthèse de la globine suit le schéma classique de la synthèse des protéines et elle est sous la dépendance de gène de structure autosomique. La synchronisation de la synthèse de l'hème et de celle de la globine est assurée par l'hème qui stimule la synthèse des chaînes de globine.

e. Les variantes normales de l'hémoglobine :

L'homme possède plusieurs variétés d'hémoglobines qui se succèdent et se chevauchent au cours de la vie : les hémoglobines embryonnaires (Gower 1, 2 et Portland), l'hémoglobine fœtale et les hémoglobines adultes (HbA, HbA2).

La proportion des différentes hémoglobines évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse dans les étapes successives de la vie :

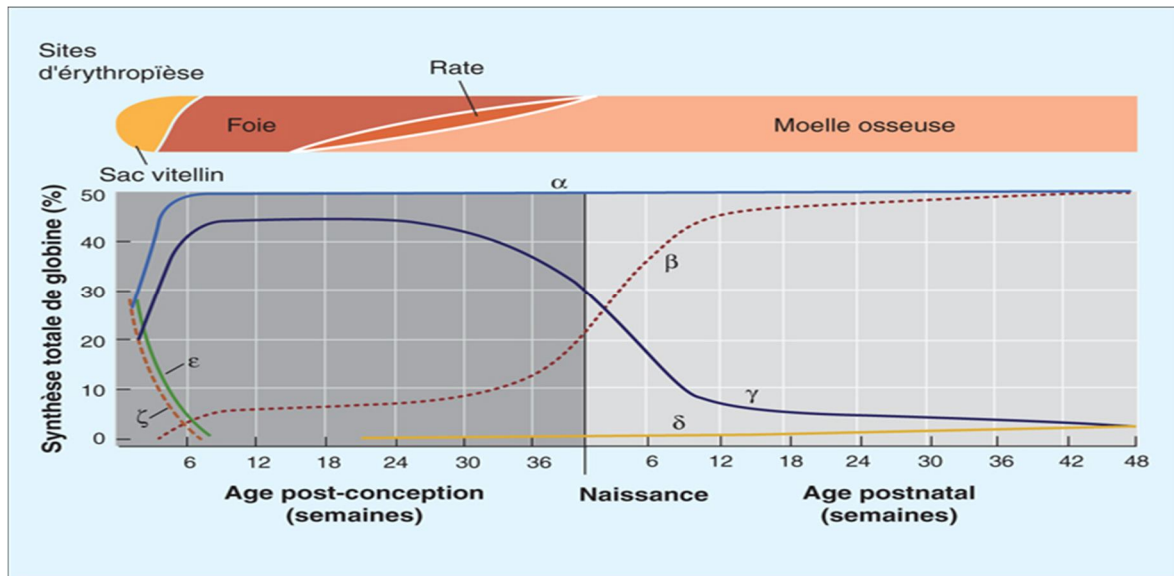


Figure 8: Évolution ontogénique de l'hémoglobine humaine au cours de la vie [2]

➤ **Chez l'embryon**

L'érythropoïèse a lieu dans le sac vitellin. Il y a une coexistence de 2 chaînes de type α , dans l'ordre d'apparition la chaîne ζ puis la chaîne α et de 2 chaînes de type β : les chaînes ϵ et γ .

De ce fait, il existe 3 types d'hémoglobines embryonnaires [25] :

- L'Hb Gower 1: $\zeta_2 \epsilon_2$
- L'Hb Gower 2: $\alpha_2 \epsilon_2$
- L'Hb Portland: $\zeta_2 \gamma_2$.

➤ **Chez le fœtus**

Chez le fœtus, c'est au niveau du foie et de la rate que se déroule l'érythropoïèse.

A partir du 37^{ème} jour apparaît l'Hb F ou foétale : $\alpha_2 \gamma_2$, dont les proportions vont atteindre 90% entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine de grossesse puis rester constantes jusqu'à la naissance.

La synthèse de l'hémoglobine adulte Hb A ($\alpha_2 \beta_2$) débute mais à taux faible [25].

➤ **À partir de l'âge de 6 mois**

La synthèse des hémoglobines se déroule dans la moelle osseuse.

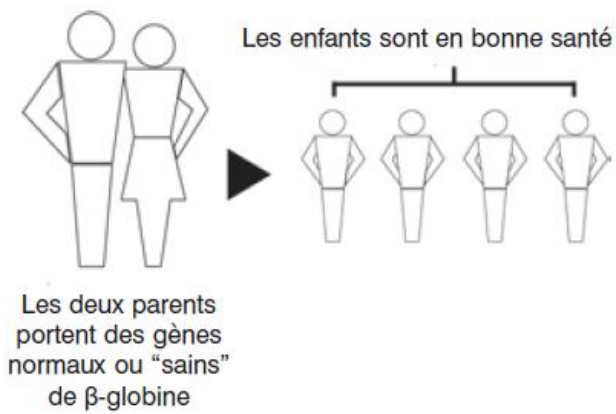
L'enfant atteint son profil hémoglobinique adulte vers l'âge de 6 mois, et on retrouve [25]:

- L'Hb A, qui représente plus de 97 % de l'Hb.
- L'Hb A2 : $\alpha_2 \delta_2$, qui représente 2,2 à 3,2 % de l'Hb, sa synthèse débute dans la période néonatale.
- L'Hb F qui demeure à l'état de traces (<1%).

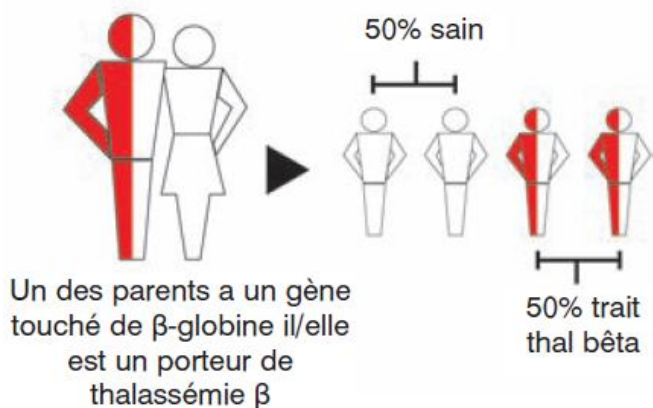
2. Transmission génétique au cours de la β -thalassémie:

Les β -thalassémies sont des affections génétiques transmises selon le mode autosomique récessif, ceci signifie qu'une mutation ne s'exprime que lorsque le gène muté est présent soit à l'état homozygote soit à l'état d'hétérozygote composite.

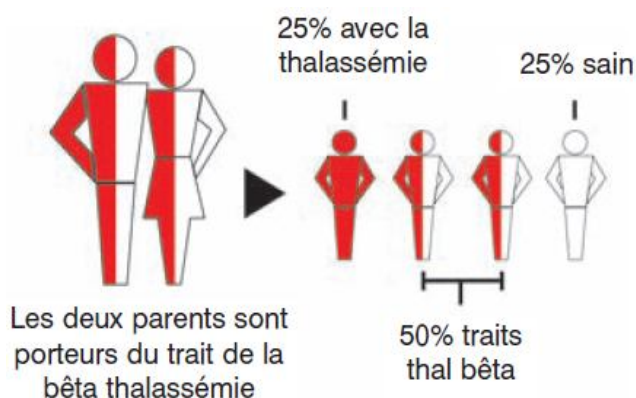
Lorsque la mutation n'est présente qu'à l'état hétérozygote, le sujet est sain et il est porteur d'un trait thalassémique, être porteur du trait étant silencieux au plan clinique, la maladie peut être inconnue durant une ou plusieurs générations, Il n'y aura de sujet malade (homozygote) que si les deux parents sont porteurs de la mutation thalassémique et s'ils ont chacun transmis à leur enfant commun le gène muté.



Dans la β -thalassémie, le gène normal est appelé β , le gène muté est appelé β^0 ou β^+ , selon que la mutation β -thalassémique permet (β^+) une petite synthèse résiduelle de la chaîne de globines β ou qu'elle ne le permet pas. Dans ce dernier cas, on parle de mutation β^0 .



Si les deux parents sont phénotypiquement sains, le père étant porteur d'une mutation β^+ et la mère ne l'étant pas, statistiquement, 50 % des enfants conçus seront non porteurs de mutation ($\beta\beta$) et 50 % seront sains mais porteurs d'une mutation ($\beta\beta^+$).



Si les deux parents sont porteurs d'une mutation, par exemple β^0 , la moitié de leur progéniture sera porteur de la même mutation, 25 % des enfants seront non porteurs, et 25 % seront affectés par la β -thalassémie majeure.

Figure 9: Transmission génétique [19]

3. Classification de la β -thalassémie [10, 25]:

Les β -thalassémies sont subdivisées en trois entités pathologiques apparentes :

- **La β -thalassémie mineure ou trait β -thalassémique.**
- **La β -thalassémie intermédiaire.**
- **La β -thalassémie majeure ou anémie de Cooley.**

Le tableau suivant illustre une comparaison entre les différentes formes de la β -thalassémie, sur le plan génétique, clinique, biologique, et thérapeutique.

Tableau XII: Classification de la β -thalassémie [10]

	β -thalassémie mineure	β -thalassémie intermédiaire	β -thalassémie Majeure
Génétique	Mutation hétérozygote du gène β -globine	Bases moléculaires hétérogènes : le plus souvent association de 2 mutations avec synthèse résiduelle d'HbA	Mutations sévères des 2 gènes β -globine
Signes cliniques	Asymptomatique	Anémie de degré variable Principales complications liées à la dysérythropoïèse	Anémie sévère et précoce, principales complications liées aux transfusions sanguines au long cours en particulier à la surcharge en fer
Degré d'anémie et indices érythrocytaires	Taux d'Hb normal ou très modérément abaissé Pseudopolyglobulie microcytaire et hypochrome Anémie	Anémie de degré variable microcytaire et hypochrome, Hb > 7 g/dl, Besoins en transfusion occasionnels ou absents	Anémie microcytaire et hypochrome, Hb < 7 g/dl, Besoins en transfusion permanents
Etude de l'hémoglobine	HbA2 augmentée > 3,5 % HbF normale ou faiblement augmentée	HbF augmentée HbA abaissée mais présente le plus souvent	HbF majoritaire HbA absente ou en quantité très faible

4. Physiopathologie de la β -thalassémie :

a. Physiopathologie des mécanismes moléculaires [55]

Les gènes de la famille β se situent sur le bras court du chromosome 11. Deux cents lésions moléculaires sont actuellement décrites.

Les β -thalassémies résultent en majorité de mutations ponctuelles sur le gène β (plus de 100 mutations décrites), spécifiques d'une population donnée. Ces mutations se situent au niveau de la transcription de l'ADN en ARN, de l'épissage de l'ARN messenger (phénotype β^0 ou β^+) ou de la traduction de l'ARNm. Les délétions à l'origine d'une β -thalassémie sont plus rares.

Tableau XIII: Conséquences des mutations observées dans les β -thalassémies [55]

Type des Mutations	Synthèse d'hémoglobine A
Délétion étendue	Absente
Transcription réduite	Variable
Maturation défectueuse de l'ARNm	Absente ou variable
Traduction anormale de la chaîne protéique	Absente
Altération de l'assemblage de l'hémoglobine	Variable

b. Physiopathologie des principaux signes cliniques: [2, 21, 22, 25]

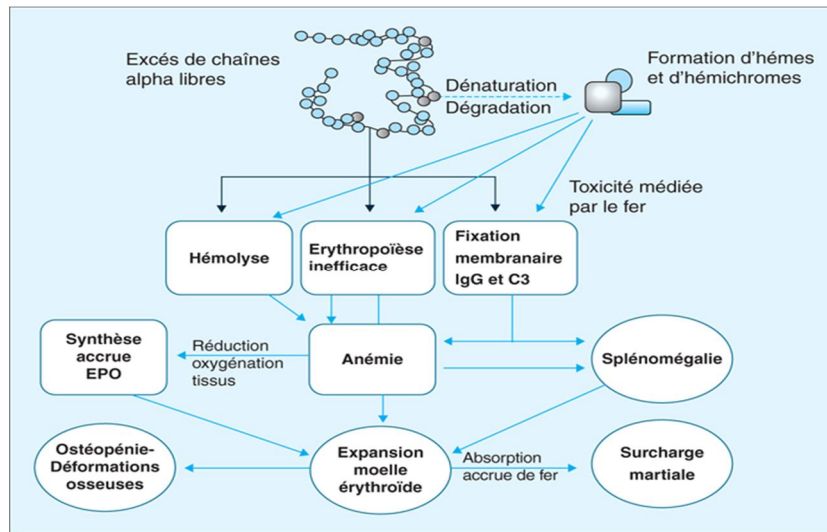


Figure 10: Mécanisme physiopathologique des principaux signes cliniques de la β-thalassémie majeure [2]

La cause principale de l'anémie présente lors de la β-thalassémie est le déséquilibre entre la synthèse des chaînes de globine α et β, diminuant conséquemment la synthèse d'hémoglobine (A1).

Les nouveau-nés atteints de β-thalassémie majeure ne présentent pas d'anémie puisque la production de γ-globine persiste plusieurs mois après la naissance et les chaînes α-globine permettent la formation d'hémoglobine foetale (HbF, α2γ2). Ainsi, les manifestations cliniques débutent à la seconde moitié de la première année de vie, suite à la transition de l'expression des chaînes γ-globine vers les chaînes β-globine. En raison de l'absence ou de la diminution de synthèse des chaînes β, le tétramère hémoglobinique normal est peu ou pas formé, les chaînes α non appariées, moins solubles, précipitent et altèrent l'érythroblaste provoquant sa destruction. Les troubles sont davantage liés à la dysérythropoïèse qu'à l'hémolyse. La précipitation des chaînes libres

s'effectue dès les étapes précoces de l'érythrogenèse. Il s'en suit une érythropoïèse inefficace ainsi qu'une prolifération du tissu érythroïde. Cependant dans les hématies du sang périphérique, les chaînes α libres coprécipitent sur la membrane avec les protéines formant des héli chromes et libérant des espèces réactives de l'oxygène, conduisant à des altérations membranaires et donc à l'hémolyse aussi bien au niveau splénique que périphérique.

La diminution considérable de la capacité globale de transport d'oxygène du sang secondaire à l'anémie, stimule la sécrétion de grandes quantités d'érythropoïétine afin de promouvoir une hyperplasie érythroïde compensatoire. Cependant, la capacité de la moelle osseuse de répondre à ce message est limitée par l'érythropoïèse inefficace. Ceci cause l'expansion massive de la moelle osseuse avec une production réelle très limitée de globules rouges et un amincissement de l'os cortical, ce qui explique l'aspect asiatique des enfants atteints de β -thalassémie majeure ainsi que la porosité au niveau des os longs et des vertèbres (ostéopénie) et donc les fractures pathologiques observées chez ces enfants.

La volumineuse splénomégalie résulte d'une activité accrue d'élimination des GR contenant les amas de chaînes α , mais également d'une érythropoïèse extra-médullaire, où la rate compense elle-même l'anémie, en fabriquant aussi des globules rouges. Elle est aussi à l'origine du risque infectieux par défaillance de l'immunité à médiation cellulaire.

L'hyperplasie érythroïde provoque, par un mécanisme encore assez mal connu, une baisse très importante de la synthèse de l'hepcidine, principale hormone hypo-sidérémiant de l'organisme qui régule entre autres, l'absorption

du fer au niveau intestinal. Cette dernière est ainsi augmentée de façon totalement inappropriée ce qui engendre à long terme, une surcharge en fer ou ce qu'on appelle l'hémochromatose, accentuée par les transfusions sanguines itératives.

II. Etude épidémiologique :

1. Prévalence de la β -thalassémie:

a. Dans le monde :

Thalassémie vient du grec 'thalassa' qui désigne la mer Méditerranée, en référence à la distribution géographique historique de la maladie.

Avant le vingtième siècle, la prévalence de la thalassémie était élevée dans les régions paludéennes ainsi la β -thalassémie était retrouvée dans le bassin méditerranéen, le moyen orient, l'Inde, les pays du sud-est asiatique et la Chine méridionale.

Tableau XIV: Régions origines de la β -thalassémie [8]

Régions d'origine	Pays concernés
Bassin méditerranéen	Sardaigne, Corse, Sicile, Italie, Espagne, Portugal, Grèce, Chypre, Turquie, Égypte, Algérie, Libye, Tunisie, Maroc, Malte.
Moyen orient	Iran, Irak, Syrie, Jordanie, Arabie saoudite, Qatar, Liban, Palestine, Koweït.
Asie du sud-Est	Inde, Afghanistan, Pakistan, Indonésie, Bangladesh, Thaïlande, Myanmar.
Région du pacifique occidental	Chine, Vietnam, Philippines, Malaisie, Cambodge, Laos.
Autres	Pays des Caraïbes, l'Amérique de sud.



Figure 11: Répartition géographique historique de la β -thalassémie dans le monde [54]

En raison des mouvements des populations des régions concernées par la thalassémie vers l'Amérique et l'Europe de l'ouest, ainsi que le mariage entre les différents groupes ethniques, la β -thalassémie est maintenant répandue dans la plus grande partie du monde.

En Amérique du nord, il est estimé actuellement que plus de 100 millions de personnes d'origines africaine, hispanique, européenne, du moyen orient et asiatique résident actuellement aux États-Unis, de même au Canada,

approximativement le 1/6^{ème} de la population est étrangère [9]. Selon une étude menée par l'Académie américaine de pédiatrie portant sur 518 cas de β -thalassémie (86% TM et 14% TI) des pays de l'Amérique du nord, la totalité des cas étudiés appartient aux immigrants provenant des régions identifiées comme étant exposées à un risque accru de thalassémie [7].

Tableau XV: L'origine ethnique des patients avec β -thalassémie majeure et intermédiaire en Amérique du nord [7]

Origine ethnique	Nombre	%
Italie	229	44.2
Grec	92	17.8
Inde - Pakistan	56	10.8
Moyen orient	47	9
Chine	43	8.3
Afrique	22	4.2
Sud est asiatique	19	3.7
Autres	10	1.9
Total	518	

À l'échelle mondiale, l'OMS a publié en 2008 des données concernant l'épidémiologie des hémoglobinopathies, les pays où les troubles de l'hémoglobine sont un problème de santé publique important représentaient 71% des 229 pays considérés et totalisaient aussi 89% de la natalité mondiale. Elle a estimé également que plus de 330 000 cas d'hémoglobinopathies majeures dans le monde naissent chaque année, environ 17 % d'entre eux sont atteints de β -thalassémie [9].

Environ 60000 enfants dans le monde naissent chaque année avec une forme grave de β -thalassémie. Cependant, selon les dossiers de la fédération internationale de la thalassémie (FIT), seulement environ 200000 patients

atteints de thalassémie majeure sont vivants et enregistrés comme recevant un traitement dans le monde [19].

Le tableau suivant illustre la fréquence du gène β -thalassémie autour du monde.

Tableau XVI: fréquence du gène β -thalassémie dans différents pays du monde

Pays	Prévalence (%)	Incidence (cas par an)	Référence
Algérie	3%	-	[13]
Tunisie	3,2 à 4,7	50 (TM)	[1]
Côte d'Ivoire	2,3 à 11	-	[23]
Italie	8	-	[1]
Grèce	8	-	[1]
Turquie	0,6 à 11,7	-	[11]
Corse	3	-	[10]
Bulgarie	0,05 à 2,1	-	[12]
Chypre	14	-	[2]
Sardaigne	12	-	[2]
Inde	3 à 4	-	[6]
France	0,005	9 à 10 (TM + TI)	[2]
Amérique du nord	-	15 à 20 (TM)	[7]

Environ 10 000 patients atteints de forme sévère de β -thalassémie dans le monde vivent actuellement en Europe et en Amérique du Nord [15].

En France, les thalassémies sont devenues depuis quelques années un vrai problème de santé publique; le registre français des β -thalassémies majeures ou intermédiaires comptabilise un peu plus de 500 patients avec environ 9 à 10 naissances de formes majeures ou intermédiaires par an [2].

En Inde, la β -thalassémie constitue l'hémoglobinopathie la plus fréquente, 10% du total des malades thalassémiques du monde sont nés en Inde chaque année [6].

Les prévalences les plus importantes dans le monde sont observées en Chypre et en Sardaigne [2].

b. Au Maroc :

Le Maroc est considéré comme étant une région de prédilection des désordres de l'hémoglobine de par sa situation géographique et des origines ethniques de sa population. Les mariages consanguins sont bien acceptés par sa culture et favorisent les complications cliniques plus ou moins sévères dans les familles à risque [4]. Les β -thalassémies sont considérées comme les hémoglobinopathies les plus fréquentes au Maroc après la drépanocytose [1].

Il est classé en 28ème position à l'échelle mondiale relativement aux pourcentages des sujets porteurs de la β -thalassémie (3 %) ainsi qu'au nombre annuel des femmes enceintes porteuses de la β -thalassémie (12.000). Selon la répartition de l'O.M.S., le Maroc est en 10ème classe dans la région de la Méditerranée orientale en ce qui concerne les conceptions de la β -thalassémie majeure. Selon une enquête effectuée au Nord-Ouest du Maroc, la prévalence de la β -thalassémie est de $3,8.10^{-3}\%$ [5].

Le centre de référence des thalassémies au Maroc est installé au sein du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat. Le nombre de patients atteints de thalassémie majeure recensés et traités dans ce centre depuis sa création en 1990 s'élève à 300, avec 15 à 20 nouveaux cas enregistrés chaque année et quelque 105 patients traités actuellement [14].

Le laboratoire d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina diagnostique en moyenne 20 nouveaux cas par an, dont 50 % sont des formes sévères. D'après des études effectuées par le même laboratoire, la prévalence globale du gène β -thalassémie est de 1,8 % [1].

Dans notre service, la β -thalassémie majeure représente une prévalence de 0.1% du total des hospitalisations durant la période étudiée, avec en moyen 3 nouveaux cas diagnostiqués chaque année.

Le tableau suivant illustre une comparaison entre les cas rapportés dans notre série et ceux d'autres études faites dans d'autres centres hospitaliers au sein du pays.

Tableau XVII: La fréquence de l'anémie de Cooley selon l'étude

Service	Nombre de cas et période	Incidence (nv cas/an)	Prévalence (%)	référence
Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique Hôpital d'enfants Rabat	300 cas entre 1990-2013	15 à 20	-	[14]
Laboratoire d'hématologie CHU Ibn Sina Rabat	-	10	1,8	[1]
Service de pédiatrie Hôpital régional de Tanger	35 cas dans 5 ans	3	0.1	Notre étude

En comparant notre résultat à ceux retrouvés par d'autres auteurs, on retrouve que la fréquence de la β -thalassémie majeure dans notre service est beaucoup moins importante par rapport à sa fréquence au sein du service

d'hématologie pédiatrique de Rabat et du laboratoire d'hématologie du centre hospitalier universitaire Ibn Sina. Ceci trouve son explication dans le mode de recrutement de ces différents services, mais également dans le type et la période de chaque étude.

2. Age :

La β -thalassémie homozygote est incontestablement la plus grave des anémies hémolytiques congénitales puisque, laissée à son évolution naturelle, le décès de l'enfant survient dans 90% des cas, dès les premières années de la vie [16].

Malgré la gravité de cette forme, aucune manifestation néonatale n'est observée et ce n'est qu'à partir du 6^{ème} mois que les symptômes commencent à apparaître de façon progressive [16]. Dans la plupart des cas, le diagnostic de la β -thalassémie majeure se fait entre l'âge de 6mois et 2ans [19].

En cas de retard diagnostique, l'intervention thérapeutique sera par conséquence tardive, de ce fait les signes cliniques seront exacerbés et on assiste à l'apparition des complications compromettant le développement et la morphologie normale de l'enfant.

Dans notre série, l'âge à l'admission constitue un indice important puisqu'il reflète l'âge du diagnostic de la maladie. Il varie entre 15 mois et 5ans ½, avec un âge de diagnostic moyen de 3ans. Un seul malade a été diagnostiqué avant l'âge de 2ans, alors que les malades chez qui le diagnostic a été fait après l'âge de 5ans représentent 25% (2cas/8).

L'étude menée par le service d'hématologie biologique Ibn Sina à Rabat, portant sur 351 cas de β -thalassémie dont 66 cas de formes majeures, avait

montré que le diagnostic de l'anémie de Cooley est porté pour seulement la moitié des cas à la première tranche d'âge (0-5ans), alors que dans l'autre moitié le diagnostic n'a été fait qu'à un stade tardif de la maladie.

Le tableau suivant illustre une comparaison de la présente étude avec d'autres selon l'âge au diagnostic.

Tableau XIIX: L'âge au diagnostic de la β -thalassémie majeure selon différentes études

Auteur	Lieu et Période d'étude	Nombre	Age de diagnostic				
			Age moyen	Extrêmes	<2ans	2-5ans	>5ans
Modell et berdouks [19]	1984	121	-	-	91%	9%	0%
Belhani M. [13]	Algérie 1995-2005	750	-	-	65.3%	34.7%	
Romdhane et Al. [3]	Tunisie 2010-2011	26	15mois	3mois-6ans	-		
Notre étude	Tanger Jan 2010- Dec 2014	8	3ans	15mois – 5ans½	12.5%	62.5%	25%

Dans notre série, seulement 12.5% des cas qui ont été diagnostiqués avant l'âge de 2ans. Ce chiffre est beaucoup moins important par rapport à celui publié par Modell et berdouks [19] et Belhani M. [13] dans leurs études et qui est de 91% et 65.3% respectivement.

Devant ces résultats, il ne faut pas nier que le retard diagnostique dans notre série constitue un problème sérieux pouvant avoir des répercussions cliniques importantes chez nos malades.

3. Sexe et sex-ratio:

La β -thalassémie est une maladie monogénique transmise selon le mode autosomique récessif, cela veut dire que la maladie peut toucher les deux sexes à la fois.

Dans notre série, on constate qu'il y a une nette prédominance féminine avec un pourcentage de 75% et un sex-ratio F/M de 3. Ce qui n'est pas le cas dans le service d'hématologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat où la prédominance est masculine [17]. De même pour le service de pédiatrie à l'hôpital Farhat-Hached en Tunisie où le sexe masculin prédomine [3].

Là encore, nous soulignons la contribution du mode de recrutement des malades et l'effectif pour expliquer cette discordance entre les séries et par rapport au mode de transmission autosomal qui prédit une répartition égale entre les deux sexes.

4. Origine géographique :

a. Selon la province d'origine :

Le centre hospitalier de Tanger est un centre régional, cela veut dire que les malades qu'il reçoit, ne sont pas nécessairement tous originaires de même ville, il accueille parfois des cas provenant des villes avoisinantes (Larache, Assilah, Ksar El kbir, Ksar Sghir).

Dans notre étude, 25% des cas sont originaires de Larache, alors qu'aucun cas provenant d'Assilah, Ksar El Kbir ou de Ksar Sghir n'a été enregistré. Le reste sont tous originaires de Tanger (75%).

L'étude réalisée par l'équipe du Pr. Khattab au sein du service d'hématologie pédiatrique à l'hôpital des enfants à Rabat portant sur 197 cas de β -thalassémie majeure, donne des indications sur la répartition géographique des cas étudiés : 81 cas sont originaires de Rabat- Salé , 37 cas de Gharb, 34 cas de

Tanger-Tétouan, Taza : 9 cas, Fès-Boulmane : 7, Abda-Doukkala : 7, Chaouia-Ouardigha : 7, Meknès : 6, Oriental : 4, Casablanca: 3, Marrakech : 1 et Tadla-Azilal : 1 [17].

La différence dans les résultats des 2 séries pourrait se justifier par le mode de recrutement des deux centres hospitaliers ou encore par l'effectif dans chaque étude.

Cependant les deux études semblent complémentaires, puisque les 2 ensemble, peuvent nous donner une idée sur la distribution de la β -thalassémie au sein du pays, on constate alors qu'elle est présente à travers tout le pays, mais avec un gradient décroissant allant du nord vers le sud (Gharb: 37 cas \Rightarrow Marrakech: 1 cas).

Cette répartition inégale d'après Benkirane S.^[1] dans son étude faite au service d'hématologie biologique Ibn Sina à Rabat, est due certainement à des facteurs environnementaux tel que le paludisme dans le nord du Maroc. En effet ce dernier exerce une pression de sélection par procuration d'un avantage de survie aux porteurs de la thalassémie, Plusieurs études ont montré que les hémoglobinopathies, en général, sont corrélées à une densité parasitaire très faible chez les patients infectés et protégés par ce fait contre les formes graves de paludisme.

b. Selon le milieu rural ou urbain :

Les patients originaires du milieu rural dans notre échantillon représentent 25%, un pourcentage qui est comme même non négligeable, mais moins important par rapport à celui rapporté par l'équipe de Pr Khattab (89 cas, soit 45,17%) [17].

Romdhane et al.^[3] dans leur étude faite au CHU Farhat-Hechad en Tunisie trouvaient que 69% des cas étudiés étaient d'origine rurale.

Tableau XIX: L'anémie de Cooley au milieu rural selon différentes études

Etude	Pourcentage du Milieu rural
Pr Khattab^[17]	45,17%
Romdhane et al. ^[3]	69%
Notre étude	25%

Selon Romdhane et al., cette fréquence assez importante de la β -thalassémie dans le milieu rural est expliquée par la fréquence élevée des mariages consanguins dans ce milieu [3].

5. Niveau socio-économique :

L'étude du niveau socio- économique des malades de notre étude a montré que 75% des cas sont des malades indigents, ce qui est concordant avec les résultats de l'équipe du Pr. khattab qui révèlent un pourcentage des malades indigents de 74,11% (146 /197cas) [17].

III. Etude clinique :

1. Antécédents :

La recherche dans les antécédents des malades que ça soient personnels ou familiaux, peut nous apporter beaucoup d'éléments aussi bien sur le plan diagnostique que thérapeutique.

La présence d'une consanguinité parentale quelque soit son degré nous oriente vers la possibilité d'une forme homozygote de la maladie et donc peut nous expliquer la sévérité du tableau clinique, d'où l'intérêt du conseil génétique dans la sensibilisation des familles et dans la prévention contre l'apparition des nouveaux cas dans la population.

La notion d'atteinte similaire dans la famille (frère, oncle, cousin) ou d'un décès dans la fratrie, met en valeur l'importance du dépistage et son intérêt dans les populations à risque.

Dans notre étude, la notion de consanguinité parentale a été retrouvée dans 37.5% des cas, ce qui est proche des résultats de Belhani M.^[13] où la consanguinité représentait 40% des cas. Agouzal M.^[20] dans son étude a donné un pourcentage de 57% qui dépasse le notre.

L'atteinte similaire dans les familles de nos malades a été retrouvée dans 37,5% des cas. Pour les malades recensés dans l'étude de Belhani M.^[13], cette atteinte n'a été précisée que dans 251 cas soit 33,4%, elle était présente chez 212 malades soit 84 ,4% des cas.

La notion d'un décès dans la fratrie n'a été relevée chez aucun malade de notre série, par contre dans la série de Belhani M.^[13], les cas de décès parmi la fratrie ont été relevés chez 139 malades, soit 18,5%.

2. Symptomatologie clinique:

La β -thalassémie majeure comprend un large spectre de manifestations et de complications cliniques. Les patients sévèrement atteints présentent une anémie chronique, des déformations morphologiques et osseuses, une hépatosplénomégalie et une surcharge en fer.

➤ L'anémie :

À la naissance, aucune manifestation néonatale n'est observée et ce n'est qu'à partir du second trimestre, voire du second semestre, que la pâleur devient progressivement extrême [16], associée fréquemment à un ictère conjonctival. L'asthénie dépend du degré de l'anémie.

➤ Les déformations morphologiques et osseuses:

Chez les enfants diagnostiqués tardivement ou irrégulièrement transfusés, l'hyperplasie érythroïde va être responsable, au niveau des os de la face, d'un

aspect particulier, aspect asiatique ou ce qu'on appelle le faciès thalassémique: les os malaires sont élargis, la base du nez est aplatie, il existe un hypertélorisme, une protrusion du maxillaire supérieur, le crâne peut prendre un aspect en tour avec une bosse dans les régions frontales et occipitales, l'implantation des dents est anormale, entraînant des troubles de l'articulé dentaire [22].



Figure 12: La dysmorphie faciale et crâniale observée chez des enfants atteints de β -thalassémie majeure [35]

Le retentissement psychique de ces déformations est toujours important chez l'adolescent [18]. Les fractures pathologiques ne sont pas exceptionnelles mais moins fréquentes qui ne le laisseraient prévoir l'importance de l'ostéopénie. Des arthralgies sont très fréquentes chez l'adolescent et les

articulations les plus touchées sont les chevilles, les genoux puis les hanches [22].

➤ **l'hépatosplénomégalie :**

Une hépatosplénomégalie s'installe progressivement dans les premiers mois de la vie et peut acquérir avec le temps un volume considérable pouvant déformer l'abdomen, mais aussi gêner la respiration normale de l'enfant [22].



Figure 13: La volumineuse splénomégalie observée chez des enfants β -thalassémiques [2, 35]

Une léthargie, une anorexie, une fièvre récurrente, une réduction de la masse musculaire et du tissu adipeux ainsi qu'un retard de croissance peuvent aussi être observés chez ces malades.

Le profil clinique de nos malades est celui classiquement décrit dans la littérature. Le syndrome anémique prédomine les manifestations cliniques, ainsi la pâleur a été retrouvée chez tous les malades (100%), ce qui rejoint les résultats des autres auteurs Benkirane S. ^[1], Romdhane et al. ^[3] et Belhani M. ^[13].

La splénomégalie est le deuxième signe clinique majeur dans notre série mais également dans d'autres études [1, 3, 13]. Elle est présente chez 75% des patients, ceci est proche des résultats publiés par Benkirane S. ^[1] où elle représente un pourcentage de 65%. Alors que l'étude faite par Romdhane et al. ^[3] donne des résultats de 92,6% dépassant donc nos chiffres.

L'hépatomégalie est un signe d'examen inconstant. Elle est rencontrée chez un seul malade dans notre série, soit un pourcentage de 12,5%, ce qui est proche des résultats de l'étude de Benkirane S. ^[1] où elle représente un pourcentage de 15%.

Les caractéristiques de cette hépatosplénomégalie à l'examen clinique n'étaient pas disponibles dans notre étude, de même que pour les autres études.

Le dysmorphisme et le retard staturo-pondéral sont deux signes cliniques critiques, puisqu'ils dépendent des deux principaux paramètres, l'âge du diagnostic et la qualité du traitement transfusionnel. Romdhane et al. ^[3] dans leur étude ont pu montrer la relation entre ces deux paramètres et l'apparition de ces deux complications cliniques. Selon eux, les patients sans retard staturo-pondéral et sans dysmorphie faciale avaient bénéficié de transfusions mensuelles

régulières avec un âge moyen de diagnostic et des débuts des transfusions précoces.

Dans notre étude, l'âge moyen du diagnostic pour les patients sans dysmorphie faciale arrive jusqu'à 2ans 3mois, alors qu'il est de 7mois selon Romdhane et al. ^[3] Ce dysmorphisme représente dans notre étude 37,5% des cas, 24% dans l'étude de Benkirane S. ^[1] et 23% des cas dans l'étude de Romdhane et al. ^[3].

Quant aux troubles de croissance, le retard pondéral est présent dans 75% des cas exploités dans notre série, alors que le retard statural est présent chez 100% des cas exploités. Les données des autres études concernant le retard staturo-ponderal sont variables, il se voit dans environ la moitié des cas selon l'étude de Romdhane et al. ^[3] et Belhani M. ^[13], alors qu'il ne touche que 10% des malades selon l'étude de Benkirane S. ^[1].

Par contre Joly P. ^[2] dans son article publié en 2014, a mentionné qu'en France et dans les pays occidentaux, ces altérations morphologiques ne sont plus observées de nos jours grâce à un programme transfusionnel régulier débuté précocement.

Le tableau suivant résume nos résultats ainsi que les résultats des autres études.

Tableau XX: Le dysmorphisme et le retard staturo-pondéral selon les études

		RSP	Croissance normale	Dysmorphie faciale	Pas de dysmorphie faciale
Romdhane et al. ^[3]	Nombre et/ou pourcentage des cas	14 (54%)	12 (46%)	6 (23%)	19 (77%)
	Age moyen du diagnostic	19 mois	10 mois	3ans et 6mois	7 mois
Benkirane S. ^[1]	Nombre et/ou pourcentage des cas	10%	90%	24%	76%
	Age moyen du diagnostic	-	-	-	-
Notre étude	Nombre et /ou pourcentage des cas	-	-	3 (37,5%)	5 (62,5%)
	Age moyen du diagnostic	-	-	4ans 2mois	2ans 3mois

L'ictère est un signe d'examen signifiant l'hémolyse mais qui est inconstant. Il est retrouvé chez 37,5% de nos malades, lequel chiffre est moins important par rapport à celui rapporté par Benkirane S. ^[1] et qui a été de 47%.

La notion d'infection a été observée selon Benkirane S. ^[1] dans 9% des cas, concernant les malades de notre étude, 5 avaient présenté une fièvre intermittente, mais aucune information ou documentation n'était disponible pour confirmer ou juger l'origine infectieuse de cette fièvre.

Le tableau suivant résume la comparaison entre les résultats de notre série avec les autres études concernant la répartition des signes cliniques.

Tableau XXI: Les signes cliniques rapportés par les différentes séries en pourcentage

% selon l'étude	Benkirane S. ^[1]	Romdhane et al. ^[3]	Belhani M. ^[13]	notre étude
Signes cliniques				
Syndrome anémique	100	100	100	100
Ictère	47	-	-	37.5
Dysmorphisme	24	23	-	37.5
RSP	10	54	52,3	-
SMG	65	92 ,6	-	75
HMG	15	-	-	12.5
Infection	09	-	-	-

IV. Etude paraclinique :

Les examens paracliniques demandés chez un malade thalassémique changent selon le but de cet examen et le stade de la maladie.

Plusieurs bilans peuvent être requis dans le but d'établir un diagnostic précis (y compris la forme de la maladie) chez un malade suspect, tout en éliminant les autres probabilités diagnostiques. Nous nous y intéressons plus particulièrement dans ce chapitre.

Les autres peuvent être demandés suivant une chronologie et un rythme particulier, pour dépister une éventuelle complication chez un malade reconnu et traité. C'est un bilan qui a comme principal objectif d'évaluer la toxicité liée au traitement transfusionnel et aux chélateurs du fer, Lequel bilan qui sera abordé dans les chapitres respectifs qui suivront (complications).

Tableau XXII: Examens paracliniques chez un malade thalassémique et leurs objectifs

[10, 14, 19, 25, 26, 27, 34, 40]

	Bilan à visée diagnostique		Bilan de suivi et de recherche de complications	
	D'orientation	De confirmation	Secondaires à la transfusion	Secondaires à la chélation
Bilan biologique	NFS- frottis Bilan martial Bilan inflammatoire Bilan d'hémolyse	Etude de l'hémoglobine : • Méthodes électrophorétiques. • Méthodes chromatographiques Etude moléculaire	Ferritinémie Transaminases FSH-LH, estradiol et testostérone. TSH-T4 Glycémie-HGPO. PTH-Calcémie-Phosphorémie. Sérologie (HVB-HVC-VIH). RAI-test de coombs.	Hémogramme Dosage du Zinc. Créatinine-Protéinurie.
Bilan radiologique et imagerie	Echographie abdominale Radiographie du crâne	-	ECG – Echocardiographie. Echographie hépatobiliaire. L'âge osseux Radiographie de la colonne vertébrale Ostéodensitométrie. IRM hépatique IRM cardiaque	Audiogramme Fond d'œil
	Traité dans ce chapitre		Traité ultérieurement (chapitre complications)	

1. Bilan Biologique :

L'analyse des données biologiques constitue un temps primordial dans l'enquête, la confirmation diagnostique et donc l'inclusion des cas dans la présente étude s'est basée sur cette étape.

En effet, le diagnostic de la β -thalassémie majeure est un diagnostic à la fois clinique et biologique.

Il est en général recherché consécutivement à la présence de signes cliniques d'appels : anémie, ictère, splénomégalie, chez une population à risque.

Dans la plus part du temps, une numération formule sanguine sera demandée, révélant une anémie normocytaire ou microcytaire hypochrome avec anomalies de taille, de forme ou de coloration des hématies; elle sera associée à un bilan martial et inflammatoire éliminant l'origine ferriprive et inflammatoire de l'anémie, avec un bilan d'hémolyse confirmant l'origine hémolytique de l'affection. L'ensemble de ces éléments cliniques et biologiques ne sont que des éléments d'orientation vers le diagnostic.

La confirmation de celui-ci repose essentiellement sur les examens biologiques de l'hémoglobine analysant ses différentes fractions HbA, HbA2 et HbF [10].

1.1. Bilan d'orientation :

a. NFS :

C'est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie hémoglobinique. Il révèle une anémie profonde inférieure à 7g /dl d'hémoglobine. Elle est de type microcytaire avec un VGM entre 60 et 65 fl, et hypochrome avec une TCMH inférieure à 26 pg [22]. Cette

microcytose et hypochromie observées chez ces malades est le résultat d'une augmentation du nombre des mitoses, afin de poursuivre une certaine maturation de l'érythroblaste.

Les réticulocytes sont bas, compte tenu de l'anémie [27].

Une hyperleucocytose peut être observée. Elle est modérée et de type neutrophile, mais une leucopénie n'est pas rare, elle est secondaire à une destruction périphérique de ces cellules en rapport avec l'hypersplénisme [1], ce qui expose le malade à de nombreuses complications infectieuses pouvant aggraver son pronostic.

Quant au taux des plaquettes, une thrombopénie est possible au cours de la β -thalassémie majeure. Elle est due essentiellement à une séquestration splénique.

Dans notre étude, l'hémogramme a été pratiqué de façon systématique pour tous les malades. L'anémie hypochrome microcytaire a été objectivée pratiquement chez tous les enfants (100%), ce qui rejoint les résultats de l'étude de Benkirane S. [1].

Parmi les 8 cas de notre série, 6 malades (75%) ont présenté une anémie profonde inférieure à 7 g d'hémoglobine/dl, dont une très profonde (4,5g/dl) ce qui concorde avec les données de la littérature. Les deux autres malades ont eu une anémie supérieure à 7g/dl mais sans dépasser 7,9g/dl. Quant aux résultats de Benkirane S. [1] le taux d'hémoglobine est ≤ 7 g/dl chez presque la totalité des malades avec une valeur inférieure de 3.7g/dl.

En ce qui concerne le taux des globules blancs et des plaquettes dans notre échantillon, l'hyperleucocytose a été observée chez 3 malades (37.5%), tandis

que la leucopénie et la thrombopénie n'ont été enregistrées chez aucun de nos patients. Dans l'étude de Benkirane S. ^[1], l'hyperleucocytose est observée chez 45% des patients reconnus comme ayant une forme majeure de β -thalassémie, ce qui est proche de nos résultats. Quant à la leucopénie et la thrombopénie et contrairement aux données de notre étude, elles ont été enregistrées dans respectivement 10% et 15% des cas.

Le tableau suivant résume la comparaison de notre étude avec autres, en ce qui concerne les résultats de la NFS:

Tableau XXIII: Résultats de la NFS selon les études

	Littérature [22,27]	Notre étude	Benkirane S. ^[1]
Hb (g/dl)	< 7	6.2* 4.5 à 7.9	5,4* 3.7 à 7.1
VGM (fl)	60 – 65	63.1* 51.1 à 75.2	67* 57.1 à 76.9
TCMH (pg)	< 26	17.4* 12.8 à 22.3	20,6* 17.9 à 23.3
Globules blancs	↑ N ou ↓	↑ (37.5%) N (62.5%) ↓ (0 %)	↑ (45%) ↓ (10%)
Plaquettes	N ou ↓	N (100%)	(15%) ↓

* : Valeur moyenne

b. Frottis :

Le frottis sanguin sur lame est un outil fondamental permettant de rechercher une éventuelle anomalie cellulaire notamment une anisocytose, une poïkilocytose et une érythroblastose. Cet examen vient aussi appuyer les

résultats de la NFS en montrant la présence de la microcytose et l'hypochromie [18].

Ces anomalies morphologiques sont conséquence de l'hyperactivité érythroïde et elles dépendent du degré de l'anémie.

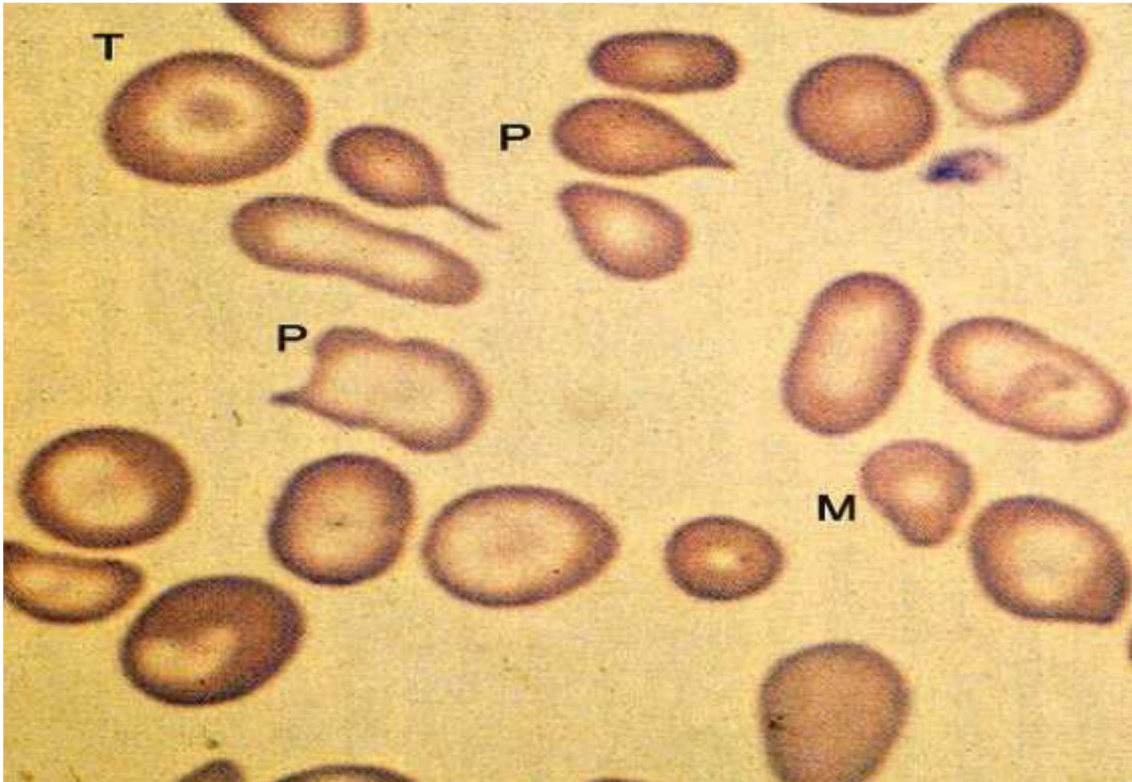


Figure 14: Frottis du sang périphérique d'un patient atteint de β -thalassémie majeure montrant une microcytose (M) et une hypochromie (T) très marquées avec des poikilocytoses (P) [6]

Les frottis de nos malades ont montré la présence, chez la totalité des cas exploités (5 cas), d'une anisocytose et d'une poikilocytose, ce qui concorde avec les données de la littérature, mais aussi avec les résultats de Benkirane S. [1] où l'anisocytose est très marquée dans les formes homozygotes recensées dans son étude.

c. Autres :

D'autres examens occupent une place incontournable dans la démarche diagnostique en vue de confirmer ou d'écarter une telle pathologie, il s'agit notamment de :

- **Dosage du fer sérique et de la ferritinémie initiale:** Ce dosage s'avère nécessaire pour faire le diagnostic différentiel avec les anémies microcytaires causées par une carence martiale.

En effet chez l'enfant, la sidéremie ne doit pas dépasser 0,37mg/l, alors que la ferritinémie ne dépasse pas 12ng/ml. En cas de syndrome thalassémique, ces deux paramètres sont élevés [24,28].

Dans notre série, le fer sérique a été demandé pour 2 patients avec un taux élevé dans un seul cas (50%), alors que la ferritinémie initiale était disponible pour un malade avec un taux élevé. Cette perturbation du bilan martial, avant même l'établissement du diagnostic et l'instauration d'un éventuel traitement transfusionnel, pourrait s'expliquer par l'hyperabsorption intestinale du fer constatée chez le malade thalassémique. Benkirane S. ^[1] et Hadj Khelil et al. ^[26] dans leurs études ont pu confirmer cette théorie en montrant des taux significativement augmentés de la ferritinémie chez les patients hétérozygotes qui normalement n'ont jamais été transfusés.

- **Bilan inflammatoire:** le dosage de la VS et ou de la CRP est nécessaire pour éliminer une cause inflammatoire de l'anémie microcytaire.

Dans notre série, la VS était disponible pour un malade, elle était élevée.

- **Bilan d'hémolyse:** qui comprend notamment le dosage de la bilirubine libre et conjuguée, le dosage de l'haptoglobine et éventuellement la

quantification de la LDH. Il est requis dans le but de confirmer l'origine hémolytique de l'anémie.

Ce bilan était disponible pour un malade, il était en faveur d'une hémolyse.

Au terme de ce bilan d'orientation, le syndrome thalassémique est fortement probable, l'étude de l'hémoglobine constitue un moyen indispensable pour le confirmer, le typer en β -thalassémie, mais aussi pour lui déterminer la forme homo ou hétérozygote.

1.2. Bilan de certitude :

a. L'étude de l'hémoglobine :

Elle se fait à partir d'un hémolysat de sang prélevé sur EDTA et elle nécessite d'avoir recours à des méthodes de séparation et de quantification des différentes fractions de l'hémoglobine [29, 31, 32].

D'après la NABS (la nomenclature des analyses de biologie moléculaire), la pratique d'une seule technique n'est pas recommandée et un bilan standard pour la recherche d'une hémoglobine anormale doit inclure 3 tests phénotypiques distincts, dont au moins une technique électrophorétique (n° d'ordre : 1120) [29, 30, 31].

❖ Méthodes électrophorétiques [29, 32, 33]:

Leur principe consiste en la migration, dans un champ électrique, d'un hémolysat d'hématies lavées. L'échantillon du patient étant analysé parallèlement à ceux des témoins normaux et pathologiques. Plusieurs méthodes sont disponibles, il s'agit de :

- ✓ **l'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin:** ou l'électrophorèse classique, c'est la technique la plus utilisée ;

- ✓ **l'électrophorèse sur agar à pH acide;**
- ✓ **la focalisation isoélectrique sur gel d'agarose** et
- ✓ **l'électrophorèse capillaire:** qui tend à devenir une technique de choix de première intention pour l'étude de l'Hb; elle est rapide, automatisée, performante et satisfaisante dans le dosage des fractions HbA2 et HbF et constitue une alternative avantageuse à l'électrophorèse classique mais aussi une technique beaucoup moins coûteuse par rapport à la chromatographie liquide à haute performance.

❖ **Méthodes chromatographiques [29,33]:**

Les méthodes chromatographiques présentent l'avantage de permettre la quantification des différentes fractions de l'hémoglobine. Il s'agit de :

- ✓ **la chromatographie échangeuse d'ions;**
- ✓ **la chromatographie liquide à haute performance ou CLHP :** qui est la méthode de choix pour quantifier avec précision les différentes fractions de l'hémoglobine normale et anormale et
- ✓ **la chromatographie liquide à haute performance en phase inverse.**

D'après la NABS, il est recommandé donc d'utiliser comme méthode de première intention, la chromatographie liquide à haute performance ou l'électrophorèse capillaire [30].

En ce qui concerne notre série, l'étude de l'hémoglobine a été faite chez la totalité de nos malades sur du sang total prélevé sur EDTA, par la technique de l'électrophorèse capillaire. Cette dernière n'est pas disponible dans le laboratoire de l'hôpital Med V de Tanger, elle se fait à titre privé. C'est la technique électrophorétique de choix, adoptée depuis l'année 2008 par trois des laboratoires de la ville.

❖ **Autres méthodes:**

- ✓ **le dosage de l'Hb F par mesure de la résistance à la dénaturation alcaline;**
- ✓ **le test de stabilité de l'hémoglobine à l'isopropanol.**

b. Résultats de l'étude de l'hémoglobine :

Chez le sujet sain, non atteint d'une anomalie hémoglobinique, l'étude biochimique de l'hémoglobine montre le profil suivant:

- Hb A représentant plus de 97 % de l'Hb;
- Hb A2 représentant 2,2 à 3,2 % de l'Hb ;
- Hb F demeurant à l'état de traces (<1%).

C'est un profil hémoglobinique adulte normal qu'on atteint entre l'âge de 6 mois et 2 ans.

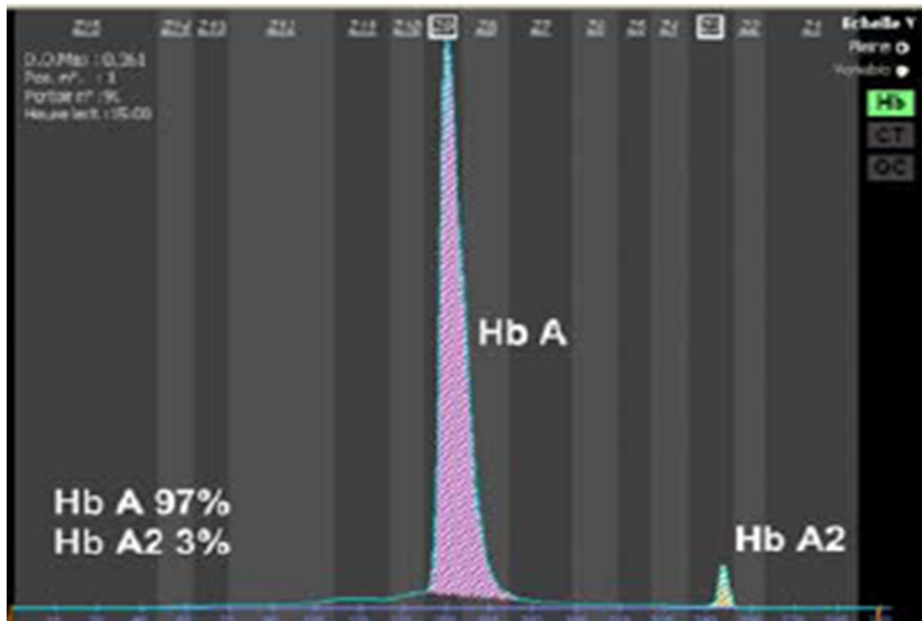


Figure 15: Exemple d'un profil électrophorétique normal [31]

En cas de β -thalassémie majeure, l'étude biochimique de l'hémoglobine montre une fraction d'hémoglobine fœtale majoritaire et une hémoglobine adulte absente ($\beta 0$) ou en faible proportion ($\beta +$) [10, 27, 29].

Ceci est expliqué par un mécanisme compensateur qui tend à pallier l'absence ($\beta 0$) ou la diminution ($\beta +$) de la synthèse de la chaîne β par une élaboration accrue de la chaîne polypeptidique γ , d'où l'augmentation de l'hémoglobine F.

Des valeurs différentes pour chaque fraction de l'hémoglobine au cours de la β -thalassémie majeure, ont été retrouvées selon l'étude, le tableau suivant illustre ces valeurs :

Tableau XXIV: Résultats de l'étude de l'hémoglobine chez des malades atteints de β -thalassémie majeure selon les études

		HbF (%)		HbA1 (%)		HbA2 (%)	
		$\beta +$	$\beta 0$	$\beta +$	$\beta 0$	$\beta +$	$\beta 0$
L I T T E R A T U R E	Cappellini M.D. [28]	70 à 90	92 à 95	10 à 30	0	-	
	Grow K. [6]	70 à 90	95 à 98	10 à 30	0	2 à 5	
Notre série		77,7 à 93,2	92,2 à 96,5	0,8 à 20,4	0	1,9 à 4,2	3,5 à 7,8
Benkirane S. [1]		39,6 à 75,6	95,78 à 99,02	18,3 à 57,3	0	2,9 à 3,6	1 à 5,26

Dans notre série, l'HbF est toujours présente et majoritaire (100%), sa valeur maximale arrive jusqu'à 96,5%, ce qui est proche des résultats des autres auteurs : 95% chez Cappellini M.D. ^[28], 98% chez Grow K. ^[6] et 99.02% chez Benkirane S. ^[1]. Sa valeur inférieure est de 77,7%, ce qui est conforme aux résultats de la littérature (70%). A noter que parmi les 8 cas recensés dans la présente étude, 7 malades ont présenté un taux d'HbF dépassant 92%.

Quant à l'hémoglobine adulte, elle est absente chez 5 de nos malades soit 62.5% des cas, alors qu'elle se trouve en petite quantité dans 37,5% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature ^[10, 27, 29]. Concernant cette hémoglobine adulte chez les β^+ , son taux varie dans notre étude entre 0.8 et 20.4%, ce qui est différent des valeurs publiées par Cappellini M.D. ^[28], Benkirane S. ^[1], Grow K. ^[6].

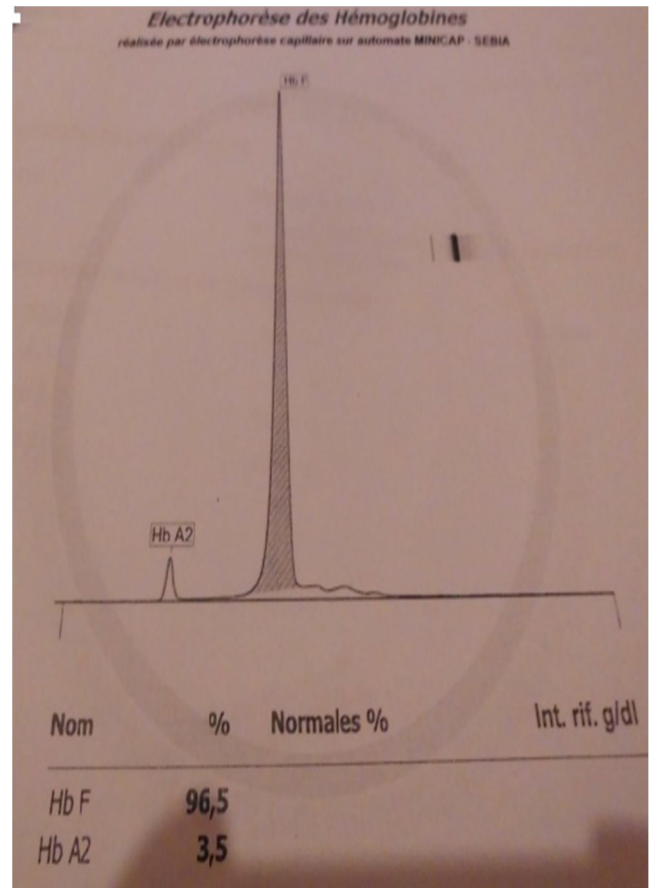
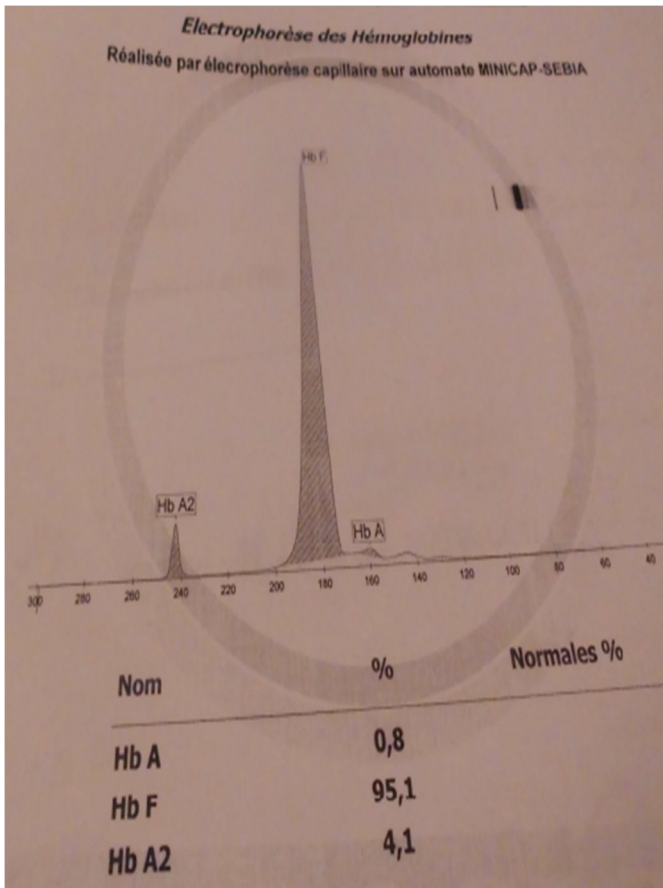


Figure 16: Electrophorèse d'hémoglobine de deux malades de notre série en faveur d'une β -thalassémie homozygote

c. Place de l'étude moléculaire dans le diagnostic de certitude [2, 10, 29, 33]:

Certaines techniques de biologie moléculaire peuvent être demandées dans le but d'identifier les mutations responsables. Elles sont utilisées essentiellement dans le diagnostic génétique, pour approcher le degré de sévérité du tableau clinique. On cite : Reverse dot blot, séquençage du gène HBB selon la méthode de Sanger, PCR semi quantitative.....

Dans notre série, aucun de nos malades n'a bénéficié de cette étude, vu la non disponibilité de ces techniques dans le laboratoire de l'hôpital, ainsi que dans les laboratoires biologiques privés de la ville. Elles se font dans des laboratoires à l'étranger, à un coût qui dépasse les capacités financières de nos malades.

2. Bilan radiologique:

L'imagerie n'a pas de place dans le diagnostic de certitude.

Une échographie abdominale peut être demandée à ce stade, dans le cadre d'une exploration d'une distension abdominale ou d'une splénomégalie objectivée à l'examen clinique qui est généralement homogène et de taille variable.

Dans notre étude, l'échographie abdominale a été demandée pour 5 malades. La splénomégalie était présente chez la totalité des cas. Les dimensions échographiques n'ont été précisées que pour 2 malades; elles variaient entre 15 et 16,5 cm. Un malade parmi les 5 (20%) avait une hépatomégalie modérée et homogène à l'échographie.

Des radiographies osseuses peuvent être nécessaires à ce stade, afin d'explorer les principales complications osseuses de la maladie. Des réactions d'ossification perpendiculaires à la base interne réalisant à la radiographie du crâne un aspect en «poil de brosse» sont typiques de la β -thalassémie [22].



Figure 17: Radiographie du crâne montrant un épaississement du diploé avec aspect en «poils de brosse» typique [58]

Au niveau des os longs, la transparence osseuse est excessive, les corticales sont amincies et les espaces médullaires sont élargies témoignant de l'hyperplasie médullaire [22].



Figure 18: Radiographie de face des membres supérieurs et inférieurs d'un malade thalassémique montrant une déminéralisation des métaphyses qui sont élargies et déformés témoignant de l'hyperplasie médullaire [58]

Dans notre série, ces radiographies n'ont été demandées chez aucun malade.

V. Traitement :

Durant les dernières décennies, le pronostic des patients atteints de β -thalassémie majeure a grandement été amélioré par les traitements combinés de transfusions sanguines et de chélation du fer. En Europe et en Amérique du

Nord, la combinaison précoce et régulière de ces deux modalités a permis d'améliorer l'espérance de vie de plus de 30 ans [10, 39, 41].

Au Maroc, afin de permettre une meilleure prise en charge des patients, le ministère de la santé a mis en place un plan d'action national de lutte contre les maladies de l'hémoglobine qui vise la généralisation de leur prise en charge. Actuellement, les patients atteints de thalassémie disposent de transfusions sanguines gratuites. Les chélateurs sont disponibles dans les principaux hôpitaux prenant en charge cette maladie [14].

Dans ce chapitre, nous discuterons les moyens thérapeutiques visant à corriger l'anémie, l'hémochromatose avec l'hypersplénisme et les thérapies curatives. Les traitements des principales complications de la maladie seront discutés tout au long de leur description.

1. Transfusion sanguine :

L'évolution naturelle de la β -thalassémie avant les transfusions était invariablement fatale. C'est à partir des années 1960 que les transfusions régulières ont totalement modifié le profil évolutif de la maladie. Actuellement, une prise en charge transfusionnelle systématique conduit à un allongement de la survie de 15 à 20ans [1].

L'administration réglée, généralement mensuelle, à raison de 15 à 20ml/kg de poids corporel de culots globulaires rouges déleucocytés et phénotypés dans les systèmes Rhésus et Kell, et le plus souvent compatibilisés, a pour objectif de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 9-10 g/dl en permanence afin de permettre une croissance et une activité normales. Le second but des transfusions est la répression de l'érythropoïèse thalassémique pour prévenir les

déformations osseuses, la splénomégalie et les tumeurs d'hématopoïèse extramédullaire [27].

Le traitement transfusionnel systématique est initié au décours du diagnostic après une courte période d'observation permettant de vérifier la récurrence d'une anémie chronique symptomatique (Hb en règle < 7 g/dl). Ce temps d'observation initial est primordial pour différencier les formes majeures et intermédiaires [2, 27].

Le bilan initial avant la première transfusion doit comporter en plus des examens diagnostiques déjà cités, un groupage sanguin avec phénotype érythrocytaire étendu (RH, KEL1, FY, JK, MNS3 et MNS4) avec recherche d'agglutinines irrégulières (RAI). Les sérologies virales (VHB, VHC, VIH, CMV) à ce stade, ne sont pas indiquées à titre systématique. Une vaccination contre le VHB avant la première transfusion est recommandée. Une surveillance par mesure du taux d'hémoglobine obligatoirement avant et accessoirement après chaque transfusion est nécessaire [2, 14].

Dans notre service, le protocole transfusionnel adopté vise à maintenir un taux d'hémoglobine >9-10g/dl par des transfusions de concentrés de globules rouges déleucocytés et phénotypés dans les systèmes Rhésus et Kell, avec une fréquence moyenne estimée à une fois par 4 semaines. Les malades reçoivent leurs produits sanguins gratuitement auprès du centre de transfusion sanguine de Tanger, seul centre dans la ville assurant l'approvisionnement en produits sanguins. La disponibilité des concentrés phénotypés est l'un des problèmes rencontrés, pouvant retarder parfois le geste transfusionnel. Un phénotypage élargi aux systèmes Rhésus, Kell, FY, JK et S est pratiqué de façon systématique.

2. Chélateurs du fer:

Le traitement chélateur du fer est systématiquement associé aux transfusions sanguines. Il consiste à utiliser des agents qui en se liant au fer, le rendent chimiquement inerte et déclenchent un mécanisme permettant de l'excréter. Son but est de maintenir des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires et donc de prévenir les décès d'origine cardiaque et la morbidité secondaire à l'hémochromatose [2, 27]. Les patients devraient commencer la chélation après 10 à 20 transfusions ou quand la concentration de la ferritine dépasse 1.000 ng/ml [5]. Les trois molécules disponibles à cet effet sont le déféroxamine (DFO) (Desferal[®]), la déféripone (DFP) (Ferriprox[®] et Kelfer[®]) et le déférasirox (DFX) (Exjade[®]) [5]. Les principales caractéristiques de ces trois médicaments sont résumées dans le tableau XXV.

Tableau XXV: Principales caractéristiques des trois médicaments chélateurs du fer disponibles [5, 9, 27]

	Déféroxamine (Desferal[®])	Déféripone (Ferriprox[®] - Kelfer[®])	Déférasirox (Exjade[®])
Dose journalière (mg/kg/j)	25 – 60	75	20 - 30
Voie d'administration	Sous cutanée, intraveineuse	Orale	Orale
Fréquence	8 – 12heures, 5 fois / semaine	3 fois / jour	1 fois / jour
Demi-vie	20- 30 minutes	3- 4 heures	12- 16 heures
Excrétion	Urinaire- fécale	Urinaire	Fécale
Efficacité	Survie	Cardioprotecteur	Élimination du fer intrahépatique
Points forts	Tolérance à très long terme. Administration continue sur 24 heures pour traiter les atteintes cardiaques.	Cardioprotecteur supérieure à la déféroxamine dans les études de l'IRM cardiaque et épidémiologiques.	Action chélatrice continue. Essais cliniques incluant de très nombreux patients et atteints

		Amélioration de la FEVG. La combinaison au déféroxamine réalise une hyperchélation.	d'affections diverses.
Toxicité	Neurosensorielle	Hématologique	Rénale
Coût	578 dh/boite de 10 flacons	Kelfer® : 100 dh /boite de 100 capsules	8.000 dh/boite de 28 comprimés
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne pour les thalassémies majeures	1 ^{ère} ligne pour les thalassémies majeures >6ans. 2 ^{ème} ligne pour les thalassémies majeures 2-5ans et les thalassémies intermédiaires.

Au Maroc, la principale difficulté pour les patients thalassémiques réside dans la disponibilité et le coût des traitements chélateurs [5, 14].

Dans notre série, le chélateur du fer s'impose chez 50% des malades (plus de 10 transfusions sanguines), cependant, aucun d'entre eux n'a bénéficié de cette thérapie et cela pour deux raisons, d'une part la non disponibilité de ces médicaments dans notre service, d'autre part, le pouvoir d'achat des familles de ces malades d'autant plus que ce traitement est chronique et lourd. D'après le médecin chargé des malades thalassémiques, les patients bénéficiant d'une thérapie chélatrice de notre service, reçoivent leur traitement auprès du service d'hématologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat, ce qui est le cas aussi pour les malades de l'hôpital régional Idrissi de Kénitra [5].

Selon la même personne, ce manque de produits chélateurs dans notre service, sera résolu prochainement, grâce à une initiation associative qui va assurer l'approvisionnement de notre service en produits chélateurs, plus exactement en Déférasirox (Exjade®).

Il parait également que ce problème de chélation ne se limite pas à notre service, ni à notre pays. Selon Agouzal M.^[5], dans la région Nord-Ouest du Maroc, seuls 65 % des patients sont chélatés, par contre, deux études effectuées dans le service d'hématologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat, recrutant les patients atteints de thalassémie issus de la région Sud du Maroc, ont montré respectivement que seulement 2 % et 15 % des patients sont chélatés. Sur le plan régional, seuls 27% des patients thalassémiques sont chélatés dans la région de la Méditerranée de l'Est, 64% en Algérie selon l'étude de Belhani M.^[13]. À l'échelle mondiale, des études ont montré que moins de 40 % des patients transfusés reçoivent une chélation adéquate. Au moins 3.000 personnes meurent chaque année à un âge compris entre 10 et 20 ans d'une surcharge en fer incontrôlée [5].

3. Splénectomie:

Dans la thalassémie majeure, la splénectomie totale est indiquée quand les besoins en transfusions dépassent 200 ml/kg/an (concentrés de globules rouges à 75 % d'hématocrite) ou en cas de signes nets d'hypersplénisme (neutropénie, thrombopénie, volumineuse splénomégalie) sous traitements transfusionnel et chélateur bien conduits [10, 27].

L'intérêt de la splénectomie dans la prévention et le traitement de ces complications, a été démontré par divers travaux. Cependant, le rôle essentiel de la rate dans le développement du système immunitaire et les risques plus élevés de sepsis postsplénectomies chez l'enfant tendent à y limiter le recours [2, 36].

Dans notre série, la splénectomie n'a pas été indiquée chez aucun malade, contrairement à l'étude de Belhani M.^[13] où l'ablation splénique a été indiquée dans 29.6% des cas, de même pour l'étude de Thuret et al^[37], où elle a été faite

chez 28.6% des malades d'âge pédiatrique (0-14ans) ayant une forme majeure de β -thalassémie. Dans l'étude de Romdhane et al^[3], la splénectomie a été indiquée dans 7,7% des cas.

4. Greffe de moelle [10, 19, 27, 38, 39, 48]:

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une alternative thérapeutique au traitement conventionnel. Elle reste actuellement et en pratique courante le seul traitement curatif. La probabilité de survie sans maladie après greffe de moelle osseuse HLA-identique intrafamiliale varie de 49 à 94 % en fonction de la présence des facteurs de risque suivants : une hépatomégalie, une fibrose portale et une chélation du fer insuffisante. Les résultats chez l'enfant peu avancé dans sa maladie sont excellents, s'il existe un donneur HLA-identique intrafamilial (en règle un frère ou une sœur HLA-identique). La greffe est toujours proposée à partir d'un greffon médullaire ou de sang du cordon. Une stratégie de cryoconservation de sang de cordon sera systématiquement proposée au sein de la famille.

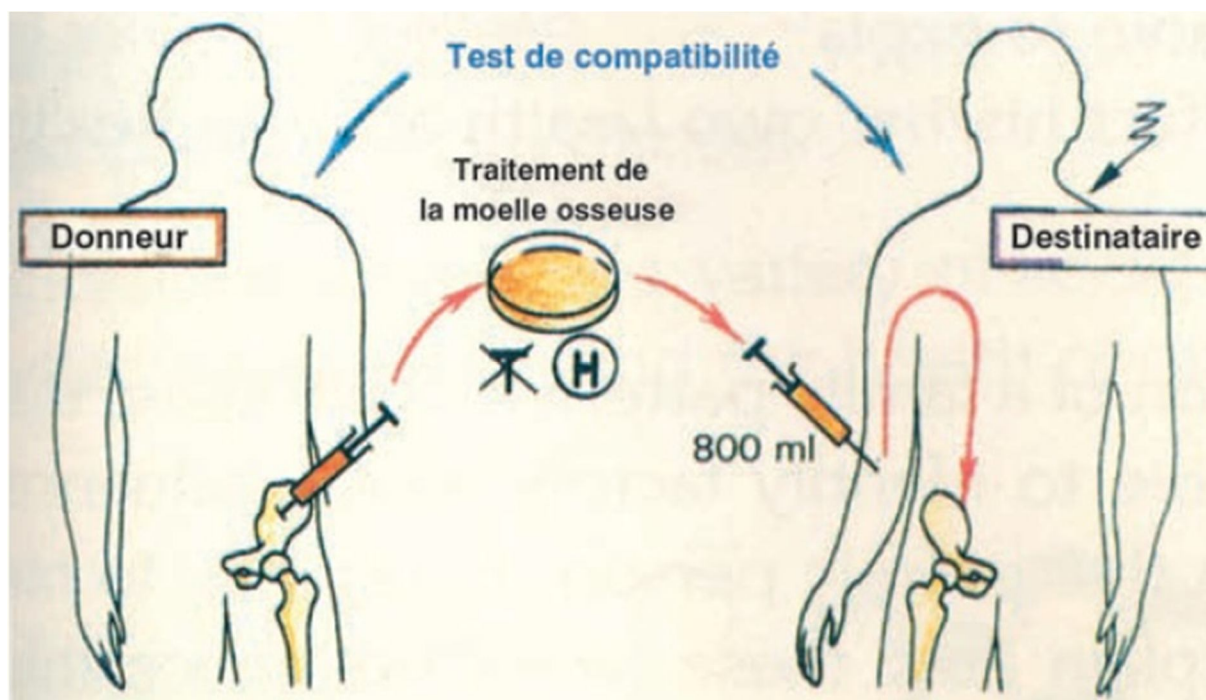


Figure 19: Principe de la greffe de moelle osseuse [19]

La GMO pour la thalassémie a débuté en 1981 avec plus de 1500 cas dans le monde traités jusqu'ici. En France, 108 patients atteints de thalassémie majeure ont été greffés entre 1985 et 2007, à un âge médian de 6 ans et majoritairement à partir d'une sœur ou d'un frère HLA-identique. Au cours des 15 dernières années, le taux de survie post-greffe sans thalassémie a été de 85 %. Cependant, dans notre pays, la GMO n'est pas très développée. Des données publiées en ligne dans le journal DoctineWS et présentées par le Professeur S. Benchekroun, président de la société marocaine d'hématologie à l'occasion d'une conférence internationale sur la greffe de moelle osseuse, tenue à Casablanca le 21 Septembre 2010, ont montré que certains malades marocains bénéficient de cette alternative thérapeutique dans des pays comme la France,

pour un coût avoisinant de 700.000DH, alors que sa réalisation dans les hôpitaux publics universitaires marocains ne dépasserait pas les 250.000DH, prise en charge par la CNSS ou la CNOPS.

Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié d'une greffe de la moelle osseuse, même résultat a été observé dans l'étude de Romdhane et al.^[3] faite au CHU de Farhat hachad en Tunisie ainsi pour l'étude de Belhani M.^[13] en Algérie.

5. Autres [2, 10, 19, 41]:

a. L'hydroxyurée et les autres inducteurs de l'HbF :

Ces médicaments agissent en stimulant la sécrétion des chaînes γ , qui, lorsqu'elles sont associées à des chaînes α forment l'hémoglobine fœtale (HbF), diminuant ainsi le nombre des chaînes α libres observées chez les malades thalassémiques et réprimant l'activité de la moelle osseuse. Certains succès ont été enregistrés avec l'hydroxyurée et l'érythropoïétine, avec un effet plus bénéfique chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire que chez ceux atteints de thalassémie majeure.

b. Les nouveaux traitements :

Les « pièges à ligands » du récepteur de l'activine (Sotatercept®) :

Le Sotatercept® est une molécule qui fonctionne en tant que « piège à ligands » pour le récepteur de l'activine et qui initialement avait été mise au point pour le traitement de l'ostéoporose mais, au cours des essais cliniques, les investigateurs se sont rendus compte d'une augmentation du taux d'hémoglobine chez des volontaires sains.

Ce résultat prometteur a déclenché la réalisation d'une étude clinique multicentrique dans laquelle les investigateurs ont testé l'efficacité et la non toxicité du Sotatercept® chez des patients atteints de thalassémie majeure ou de thalassémie intermédiaire. Les résultats obtenus ont montré une amélioration de l'anémie dose-dépendante avec un profil de tolérance correct.

Les agonistes de l'hepcidine:

Des études menées sur des modèles de souris β -thalassémiques ont montré que l'apport d'hepcidine, permet de bloquer l'hyper-absorption chronique de fer, mais également de limiter l'hémolyse extra-vasculaire et donc la sévérité du syndrome β -thalassémique. Des petits peptides hepcidine-like (mini-hepcidines) ont été développés et ont montré leur efficacité sur des modèles de souris hémochromatosiques.

La thérapie génique:

Elle représente évidemment un grand espoir pour les patients atteints de formes sévères qui n'auraient pas de donneurs HLA-compatibles. Elle consiste à corriger la mutation génétique en transférant le gène de β -globine dans une cellule souche hématopoïétique. Un essai clinique a été initié en France pour la drépanocytose et la β -thalassémie majeure, après démonstration de l'efficacité chez la souris et sécurisation des risques d'intégration du transgène et du vecteur lentiviral. Un premier patient a été traité récemment avec succès par cette thérapie, mais il est trop tôt aujourd'hui de prévoir quelle sera la place de cette thérapeutique dans l'avenir.

c. Prise en charge psychologique:

Comme dans toute maladie chronique, une prise en charge psychologique doit être proposée et renforcée lors de l'annonce du diagnostic, aux temps importants du traitement (première transfusion, début de la chélation, décision d'une transplantation, transition de la prise en charge pédiatrique à la prise en charge adulte) ou de la vie du patient (puberté, projet de grossesse ou de paternité, survenue d'une complication grave). Une aide à l'observance du traitement chélateur prescrit au long cours et des discussions fréquentes sur ses enjeux dans l'évolution de la maladie sont indispensables. Les motifs de mauvaise observance doivent être discutés régulièrement. L'enfant sera impliqué tôt dans la participation à son traitement afin de préparer la période de l'adolescence, où le risque de mauvaise observance thérapeutique est particulièrement important.

d. Éducation thérapeutique, règles hygiéno-diététiques :

L'éducation thérapeutique de l'enfant, mais surtout de ses parents inclut :

- ❖ La connaissance de la maladie, de ses complications chroniques et aiguës (signes d'alerte cardiaque et infectieux en particulier).
- ❖ L'apprentissage des traitements médicamenteux : règles d'administration des médicaments administrés par voie orale, auto-perfusion pour l'administration sous-cutanée de la DFO.
- ❖ La compréhension des indicateurs de suivi d'efficacité et de toxicité des traitements.
- ❖ L'encouragement à l'exercice physique, à une exposition solaire adéquate, à l'éviction du tabac.

- ❖ La connaissance des règles nutritionnelles : l'alimentation est équilibrée et diversifiée, apportant le calcium, le vitamine E, C et les folates et limitant les aliments très riches en fer.
- ❖ Si besoin et pour certaines équipes de manière systématique, une supplémentation en zinc en vitamine E et en vitamine C est prescrite. L'apport en vitamine C de préférence alimentaire restera modéré (2-3 mg/kg/jour). L'intérêt d'une prescription systématique d'acide folique n'est pas démontré.

VI. Complications et suivi :

Certes le traitement de la β -thalassémie majeure a connu ces dernières décennies un progrès remarquable. Cependant, les patients atteints de cette affection souffrent encore des complications liées au traitement transfusionnel, au traitement chélateur du fer ou à la splénectomie. La surcharge en fer post-transfusionnelle constitue le principal facteur pronostique de mortalité et de morbidité au cours de la thalassémie majeure. En revanche, le développement parallèle des chélateurs du fer actifs par voie orale et l'amélioration des techniques de dépistage et de surveillance plus sensibles ont permis aux patients atteints de formes sévères d'avoir une meilleure survie avec une bonne qualité de vie.

Il est donc important de dépister régulièrement et précocement les atteintes d'organe pour pouvoir les traiter. Ce dépistage se fait essentiellement dans le cadre des consultations régulières, au cours desquelles sont recherchées les complications de la maladie et décidés les traitements à entreprendre [5]. Dans notre service, le suivi des malades est confronté à des contraintes diverses. Le niveau d'indigence des malades, la non disponibilité dans l'hôpital des examens

paracliniques nécessaires dans le suivi avec leur coût considérable dans les laboratoires et les centres radiologiques privés de la ville, tendent à limiter la volonté de l'équipe médicale qui se sent incapable de garantir un suivi régulier et permanent. La non disponibilité des chélateurs du fer vient empirer la situation, en exposant nos malades à des complications fatales sous diagnostiquées.

Le tableau suivant résume les examens nécessaires ainsi que le rythme du suivi d'un malade thalassémique.

Tableau XXVI : Surveillance d'un malade thalassémique [27]

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

1. Complications secondaires au traitement transfusionnel:

1.1. Accidents post transfusionnels :

a. Réactions transfusionnelles [10]:

Des complications peuvent survenir secondairement aux transfusions sanguines :

-Les allo-immunisations érythrocytaires, sources de réactions hémolytiques le plus souvent retardées par rapport à la transfusion, sont prévenues en grande partie chez les patients thalassémiques par le respect du phénotype Rh-Kell. Elles sont rapportées chez 5 % des patients atteints de thalassémie majeure.

-Les réactions fébriles immédiates sont le plus souvent liées à la présence de cytokines dans le surnageant des concentrés de GR; elles sont beaucoup plus rarement liées à une allo-immunisation dans le système HLA.

-Les réactions allergiques (urticaire, érythème) requièrent en général un simple traitement symptomatique et de façon exceptionnelle, en cas de réaction transfusionnelle anaphylactique majeure (urticaire étendu, bronchospasme et oedème de Quincke, choc anaphylactique, anticorps anti-IgA), la déplasmatisation des concentrés globulaires.

Aucune réaction transfusionnelle n'a été observée chez les malades de notre série. La RAI avant chaque transfusion se fait de manière systématique, elle est restée négative chez tous ces malades. Dans l'étude de Romdhane et al.^[3], l'allo-immunisation anti-érythrocytaires a été observée chez un seul malade (3,8%).

b. Infectieuses [10, 22]:

Les patients thalassémiques sont une des populations les plus exposées au risque de contamination virale post transfusionnelle. Une étude menée en 1990 auprès de 305 patients thalassémiques majeurs français, italiens et belges chiffrait la prévalence des anticorps anti VIH à 0.7%, anti VHC à 34.1% et anti CMV à 69.5%. Neufs patients étaient porteurs de l'antigène HBs. Un problème majeur rencontré dans la population thalassémique est l'infection par le VHC, qui associe sa toxicité hépatique propre à celle de l'hémochromatose. La détection systématique du génome de l'hépatite C dans les dons de sang a considérablement réduit le risque de contamination transfusionnel.

Lorsque l'indication du traitement anti-VHC est posée chez un patient thalassémique, l'association Peg-interféron et ribavirine est recommandée. L'hépatite virale B peut être traitée par Peg-interféron ou par inhibiteurs nucléosidiques et l'hépatite D par Peg-interféron.

Dans notre série, aucune information concernant ces complications n'a été disponible. Dans l'étude de Romdhane et al.^[3], ces types de complications n'ont été observées chez aucun malade, par contre, Zatla L.^[47] rapporte dans son étude un seul cas (3,7%) d'hépatite virale C.

1.2. Surcharge en Fer :

La complication la plus fréquente chez les β -thalassémiques majeurs est la surcharge en fer. Elle est principalement liée aux transfusions sanguines et elle est responsable d'une accumulation tissulaire de fer pouvant se manifester par des symptômes cardiaques, hépatiques, endocriniens, cutanés et osseux.

a. Quantification de la surcharge en fer :

L'évaluation objective du degré de la surcharge en fer, tant globale qu'au niveau d'un organe spécifique, est très importante en pratique clinique. Elle permet de prévenir les complications organiques, en guidant l'intensité du traitement chélateur [50].

Nombre de concentrés érythrocytaires :

L'importance de la surcharge martiale est corrélée au nombre de concentrés érythrocytaires transfusés. Chaque concentré érythrocytaire contient environ 150 mg à 250 mg de fer. Les capacités de stockage du système réticuloendothélial sont habituellement saturées après 20 concentrés érythrocytaires. La notification dans le dossier transfusionnel des volumes transfusés permet une appréciation objective du fer apporté. Le rythme transfusionnel doit être pris en compte, puisqu'il représente un des paramètres principaux d'adaptation du traitement chélateur [50].

Marqueurs sériques :

Le coefficient de saturation de la sidérophiline : son élévation au-delà de 70 % suggère la présence de fer libre toxique. Il est moins utile dans le suivi.

La ferritinémie : elle est le paramètre biologique le plus simple et le moins coûteux pour estimer la surcharge en fer. La corrélation avec le stock en fer est bonne, sous réserve de respecter deux conditions :

- éliminer les causes connues d'une perturbation d'un dosage ponctuel (inflammation, hépatopathie, cancer).
- se fonder sur plusieurs valeurs successives dans le temps.

Des valeurs répétées de la ferritine sérique à plus de 2500ng/ml ont été rapportées comme facteur de risque de mortalité et de morbidité. Par ailleurs, il est bien décrit que des valeurs modérément élevées (1000-2000ng/ml) sous-estiment très notablement la concentration intra-myocardique en fer, d'où l'intérêt du recours à des moyens de détection plus sensibles pouvant quantifier la surcharge en fer dans les organes cibles [18, 50].

Appréciation du fer tissulaire:

La ponction biopsie hépatique : puisque plus de 90 % du fer en excès est stocké dans le foie, l'examen de référence pour apprécier la charge globale en fer de l'organisme reste la ponction-biopsie hépatique (PBH). Elle permet également d'évaluer le stade de fibrose et le grade d'activité.

La concentration du fer hépatique (CFH) peut être utilisée pour déterminer la posologie du traitement chélateur et suivre son efficacité. Un traitement chélateur optimal la maintient entre 3,2 et 7 mg/g de foie sec, le seuil de 7 mg/g étant retenu car n'entraînant pas de lésions tissulaires. Lorsqu'elle dépasse 15 mg, elle devient un facteur de risque d'atteinte cardiaque et expose à l'aggravation de la fibrose hépatique. Elle reste un geste invasif pour un suivi régulier et ses résultats peuvent être faussés en cas de cirrhose ou de prélèvement insuffisant [50].

IRM: elle est désormais la méthode non invasive la plus précise dans l'évaluation quantitative de la surcharge en fer tissulaire.

Le principe s'appuie sur le fait que le fer est une substance paramagnétique. Lorsque qu'il est placé dans un champ magnétique, le fer est responsable d'un raccourcissement du temps de relaxation, surtout prononcé en T2 ou T2*

(relaxation transversale), entraînant une diminution du signal en T2* (aspect plus noir). Le signal obtenu en IRM est corrélé à la concentration en fer de ce tissu.

Elle permet de détecter les surcharges en fer dans plusieurs organes en particulier le cœur, qui est l'organe cible principal de la toxicité du fer. Actuellement elle est le seul moyen permettant le diagnostic d'une atteinte cardiaque qui se prépare. Le risque de survenue d'insuffisance cardiaque hémochromatosique est nul au-delà d'un seuil de signal en IRM de 20 ms (temps T2*). Elle est indispensable dans la prise en charge thérapeutique des patients thalassémiques majeurs, car elle permet d'intensifier et d'adapter le traitement chélateur [22, 46, 50].

Dispositif supraconducteur à interférences quantiques (SQUID): cet examen non invasif est très bien toléré, même par les jeunes patients. Il peut être répété fréquemment et permet donc un suivi régulier du patient. Cependant, son accès reste limité en raison de ses coûts élevés et de sa disponibilité restreinte à quelques centres dans le monde [50].

Les examens paracliniques du suivi régulier de la surcharge en fer des patients sont repris dans le tableau XXVII

Tableau XXVII: Suivi de la surcharge en fer [27]

Seuils et rythme	Rythme de surveillance	Surcharge	Surcharge sévère
Ferritinémie ng/mL	Tous les 1 à 3 mois	1 000*	2 500**
Concentration hépatique en fer mg/g de foie sec (μ mol/g)	Tous les 1 à 2 ans à partir de 4 à 5 ans	7* (125)	15-20** (270-350)
T2* cardiaque ms	Tous les 6 à 24 mois selon l'existence et l'importance de la surcharge à partir de 6 à 8 ans	20**	10**

Dans notre service, la ferritinémie de contrôle est le seul moyen utilisé pour quantifier la surcharge en fer chez nos malades. Elle a été disponible pour 3 patients, objectivant une surcharge ferrique chez les trois. Quant à l'IRM cardiaque et hépatique, elles n'ont été demandées chez aucun de nos malades, vue sa non disponibilité à l'hôpital ainsi que dans les cabinets de radiologie privés de la ville.

b. Conséquence de la surcharge en fer post-transfusionnelle :

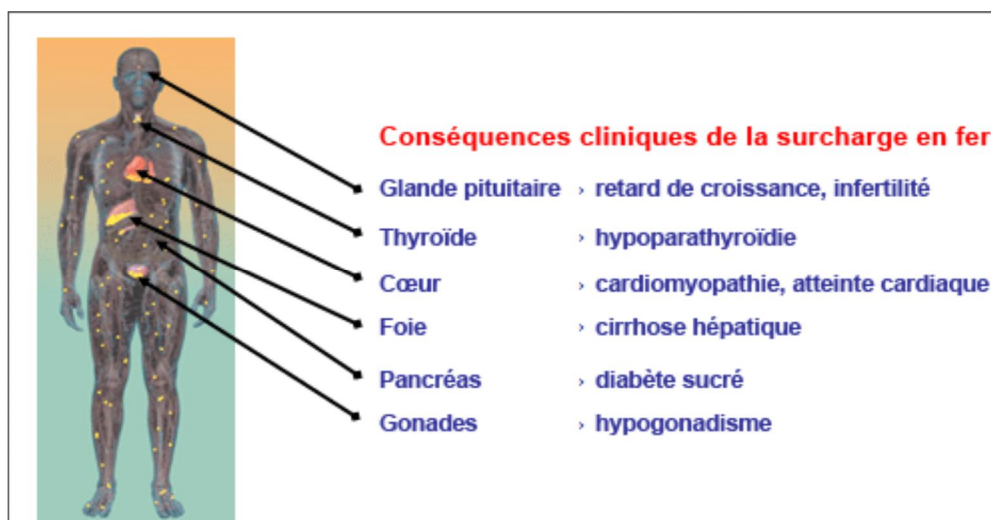


Figure 20: Les organes cibles au cours de la surcharge en fer post-transfusionnelle



Cardiaques :

La surcharge en fer cardiaque constitue la première cause de mortalité chez tous les patients atteints d'hémochromatose post-transfusionnelle. En 2000, il était rapporté que 50 % des patients atteints de β -thalassémie majeure mouraient avant 35 ans, principalement de cause cardiaque [50].

L'hémochromatose a pour conséquence ultérieure une dilatation cavitaire et un épaissement des parois ventriculaires. L'altération de la relaxation ventriculaire gauche apparaît en premier lieu, en rapport avec la surcharge myocardique en fer. Les troubles de la compliance ainsi que la dysfonction systolique ventriculaire gauche apparaissent de façon plus tardive dans l'évolution de la maladie hémochromatosique, de même que les complications rythmiques et conductives [10, 50]. Les signes de l'insuffisance cardiaque, le plus souvent révélateurs sont : insuffisance cardiaque globale à prédominance droite d'installation rapide, insuffisance cardiaque congestive se caractérisant par une dyspnée d'effort. Les précordialgies sont fréquentes, sans caractère angineux, rattachées parfois à l'irradiation de douleurs abdominales. [22, 46, 50].

L'échocardiographie constitue l'examen clé du diagnostic d'une éventuelle localisation cardiaque de l'hémochromatose. Elle doit être demandée de façon annuelle avec l'ECG chez tout enfant atteint de thalassémie majeure à partir de l'âge de 8 ans.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec estimation indirecte de la concentration intracardiaque en fer par la mesure du T2*, constitue un examen de surveillance majeur et doit, si elle est localement disponible et validée, devenir systématique [50].

Le traitement de l'atteinte cardiaque comporte deux volets [10] :

1- L'intensification de la chélation par l'administration de DFO par voie IV continue, en règle à la dose de 50 mg/kg/jour. Actuellement c'est le traitement de référence de l'atteinte cardiaque. Il peut corriger à lui seul les fibrillations auriculaires (FA), améliorer voire normaliser la FES et les indices témoignant de l'importance de la surcharge en fer myocardique. L'ajout de la DFP est préconisé, car la supériorité de la bithérapie DFO + DFP par rapport à la monothérapie par DFO sur l'évolution des indices cardiaques (T2* et FES) a été montrée.

2- Traitement symptomatique selon la nature de l'atteinte cardiaque (les vasodilatateurs ou les diurétiques de l'anse en cas d'insuffisance cardiaque décompensée, les antiarythmiques en cas de troubles du rythme)

Dans notre contexte, aucune information concernant ces complications n'a été disponible. Le bilan cardiaque (ECG, Echocardiographie, IRM) n'a été demandé chez aucun malade de notre série. Par contre, dans l'étude de Romdhane et al.^[3], l'atteinte cardiaque a été observée chez 19,2% des malades, 10% des malades recensés dans l'étude de Thuret et al.^[37] et 6% des malades dans l'étude de Agouzal M.^[5].

Hépatobiliaires :

L'atteinte hépatique est la seconde cause de mortalité chez les malades polytransfusés [50]. Elle est à la fois secondaire à la surcharge en fer et à l'infection par le VHC. Elle se manifeste par une cytolyse, une fibrose progressive (survenant en règle pour des CFH supérieures à 15 mg de fer par gramme de poids sec) puis une cirrhose [10]. Le pourcentage de ces affections est en diminution du fait de la rareté actuelle des contaminations

transfusionnelles par le VHB et surtout le VHC et de l'amélioration du traitement chélateur. L'infection par le VHC et par le VHB et la surcharge en fer sont des facteurs de risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

La fréquence des calculs biliaires, conséquence de l'hémolyse chronique est estimée à 20% chez les thalassémiques majeurs [10].

La prévention et le traitement des complications hépatiques comportent [10]:

- L'intensification du traitement chélateur en cas de CFH élevée et de fibrose hépatique progressive.
- Le traitement des hépatites virales B, C et D.
- La recherche de comorbidités pouvant aggraver la fonction hépatique
- (surcharge pondérale, insulino-résistance, prise de médicaments hépatotoxiques).
- La vaccination contre l'hépatite B, faite dès le diagnostic de thalassémie et celle contre l'hépatite A est aussi recommandée.
- La cholécystectomie est indiquée en cas de lithiase symptomatique ou en cas de lithiase asymptomatique si une splénectomie est programmée.

Dans l'étude de Romdhane et al.^[3], l'atteinte hépatique a été observée dans 15,4% des cas. Quant à la notre, la cytololyse n'a été observée chez aucun des malades exploités (2cas) dans notre série, de même pour la lithiase vésiculaire.

Endocriniennes [10, 18]:

Les complications endocriniennes observées chez les patients atteints de thalassémie majeure sont principalement secondaires à la surcharge martiale par

atteinte directe du parenchyme glandulaire ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elles sont observées à partir de 12-15ans et contribuent à la morbidité de la thalassémie majeure vers la fin de la 2^{ème} décennie. La chélation précoce bien conduite par DFO permet d'en diminuer la fréquence et de retarder leur apparition.

L'hypogonadisme : elle est la plus fréquente et la plus précoce des complications endocriniennes de la surcharge en fer. Le retard pubertaire est lié principalement à une insuffisance gonadotrope, l'antéhypophyse étant particulièrement sensible au stress oxydatif. Plus rarement le fer en excès provoque aussi des lésions gonadiques directes. Chez les patients bénéficiant d'une chélation précoce par DFO, le retard pubertaire est rare à l'âge de l'adolescence, mais de nombreux patients développent un hypogonadisme secondaire. La chélation régulière par DFO ne permet pas le maintien au long cours d'une fonction gonadique normale. L'hypogonadisme est généralement considéré comme définitif.

Romdhane et al.^[3] rapportent dans leur étude la présence du retard pubertaire dans 15,4% des cas, Belhani M. ^[13] rapporte un pourcentage de 18% alors que Thuret et al.^[37] donnent une valeur plus importante de 48%. Quant à la notre, ce retard n'a été évalué chez aucun malade, d'autant plus que la totalité de nos patients n'ont pas encore atteint l'âge de 10 ans.

Le retard statural: chez les enfants régulièrement transfusés, la croissance staturale est initialement normale, puis s'infléchit au moment de la puberté. L'accélération pubertaire de la croissance est de moindre amplitude, notamment chez le garçon. Le retard de croissance staturale est multifactoriel : hypogonadisme, hypothyroïdie ou plus rarement déficit en hormone de

croissance (GH). La DFO peut provoquer une dysplasie vertébrale avec un raccourcissement du tronc chez les enfants ayant reçu des doses élevées.

L'hypothyroïdie périphérique par atteinte directe du parenchyme thyroïdien est fréquente chez les patients anémiques et/ou avec une chélation insuffisante. Cependant, avec une chélation précoce et bien conduite, elle ne survient pas avant l'âge de 10 ans. L'atteinte thyroïdienne est d'aggravation progressive sur plusieurs années et survient en règle chez les patients qui présentent un hypogonadisme.

Dans notre série, aucune information concernant cette complication n'a été disponible. Dans l'étude de Romdhane et al.^[3], l'hypothyroïdie a été observée dans 34,6% des cas, quand à l'étude de Thuret et al.^[37] elle a été observée chez 10% des malades.

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

Dans notre série, la fonction parathyroïdienne n'a été évaluée chez aucun malade. Dans l'étude de Agouzal M.^[5], 4% des malades ont fait une hypoparathyroïdie.

Le diabète insulino-dépendant : sa prévalence régresse avec une chélation précoce par le DFO. L'intolérance au glucose est plus commune et précoce que la survenue d'un diabète franc. L'intervalle moyen entre le diagnostic

d'intolérance au glucose et le développement d'un diabète insulino-dépendant a été estimé à trois ans. Les facteurs de risque (FDR) de développement d'un diabète sont une mauvaise observance du traitement chélateur, la mise en route tardive de la chélation et les altérations hépatiques (hépatite chronique ou cirrhose).

Le traitement des complications endocriniennes:

- En cas d'hypogonadisme, un traitement hormonal substitutif par stéroïdes sexuels peut être proposé.
- En présence d'un déficit en hormone de croissance (GH) documenté, le traitement par GH est recommandé. Il permet d'accélérer la vitesse de croissance, mais n'améliore généralement pas la taille définitive.
- Les patients présentant un diabète sont habituellement traités par insuline et pris en charge par des équipes spécialisées.
- Les patients présentant une intolérance au glucose seront régulièrement surveillés et recevront des conseils diététiques. Un renforcement de la chélation du fer par intensification du DFO ou surtout l'association DFO et DFP peut améliorer le métabolisme glucosé.
- Un traitement substitutif hormonal est institué en cas d'hypothyroïdie avérée et, à un stade plus précoce, l'intensification du traitement chélateur est susceptible de stabiliser ou d'améliorer les fonctions thyroïdiennes.
- Un traitement substitutif par vitamine D et calcium est indiqué en cas d'hypoparathyroïdie.

Osseuses [10]:

Les complications osseuses sont dominées par l'ostéoporose. Elle touche 40 à 50% des patients adultes thalassémiques majeurs et peut survenir chez l'enfant. L'ostéoporose concerne les deux sexes à la fois et constitue un facteur de risque de fracture. Sa physiopathologie est multifactorielle. Elle est secondaire à l'hypogonadisme, l'hyperplasie médullaire, la surcharge osseuse en fer, l'hypothyroïdie, l'hypoparathyroïdie, le diabète, les anomalies de l'axe GH-IGF1, le déficit en zinc et en vitamine C ou D. La dysplasie osseuse liée à une hyper chélation par la DFO intervient également.

Une surveillance régulière par un bilan phosphocalcique avec une supplémentation médicamenteuse en cas de carence en calcium et/ou en vitamine D sont recommandées. Les biphosphonates sont indiqués chez l'adulte thalassémique présentant une ostéoporose objectivée à la densitomètre.

Cutanées [5]:

L'aspect gris métallique des téguments est un signe visible à l'inspection témoignant d'une surcharge ferrique. Il est un indice évident d'une mauvaise adhésion ou d'une chélation insuffisante. A l'inverse, le premier effet bénéfique du traitement chélateur chez un patient surchargé en fer et traité correctement est l'éclaircissement de la peau. Ces signes sont l'expression clinique immédiate de l'efficacité du traitement chélateur et de son observance.

2. Complications secondaires au chélateur du fer :

Elles sont variables selon la molécule utilisée et régressent généralement à l'arrêt temporaire du traitement chélateur. Le tableau suivant résume les principaux effets secondaires de la chélation selon la molécule utilisée.

Tableau XXVIII: Les effets secondaires des chélateurs du fer [5, 9, 27]

	Déféroxamine (Desferal[®])	Défériprone (Ferriprox[®] - Kelfer[®])	Déférasirox (Exjade[®])
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> -Réactions locales : douleurs au point d'injection, prurit local, nodules sous-cutanés, rashes cutanés. -Réactions anaphylactoïdes. -Troubles ophtalmologiques (atteinte rétinienne ou du nerf optique). -Troubles auditifs (perte auditive sur les hautes fréquences, acouphènes). -Retard de la croissance. -Infections à <i>Yersinia enterocolytica</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Agranulocytose (1,7%) -Arthropathie (15%), - Elévation des transaminases - Carence en zinc 	<ul style="list-style-type: none"> -Troubles digestifs (20%) -Rash (10%). -Troubles ophtalmologiques et auditifs. -Augmentation modérée non progressive de la créatinine (36%) et de la protéinurie. - Augmentation des transaminases.

Chez tout malade thalassémique chélaté, afin d'intervenir à temps, une surveillance régulière de son traitement chélateur s'impose.

Les patients recevant de fortes doses de DFO sont exposés aux atteintes neurosensorielles auditive et visuelle. Un audiogramme et un fond d'œil annuels sont indiqués, l'électrorétinogramme étant proposé en cas de diabète associé ou de chélation intensifiée. Ces effets secondaires, s'ils sont détectés précocement, sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement. La surveillance comporte également chez l'enfant, le suivi de la taille assise et les radiographies osseuses tous les 2ans, en particulier de la colonne vertébrale face et profil à la recherche d'une toxicité du DFO sur la croissance [10].

L'hémogramme est le principal élément de surveillance d'un patient sous DFP. Son contrôle hebdomadaire est recommandé. Le risque d'agranulocytose (polynucléaires neutrophiles < 0,5 G/l) est réversible en règle générale à l'arrêt du traitement. En cas d'agranulocytose, le traitement par DFP est immédiatement arrêté. Sa réintroduction est contre-indiquée [10].

Sous traitement par DFX, la créatinine et la clairance calculée de la créatinine sont régulièrement contrôlées. Une augmentation modérée de la créatinine est fréquente en début de traitement répondant en règle générale à la diminution des doses. Une surveillance mensuelle de la créatinine, des transaminases et de la protéinurie est recommandée [49].

Le tableau suivant illustre le rythme de suivi d'un malade chélaté :

Tableau XXIX : Rythme de suivi d'un malade chélaté [10, 50]

	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox
Poids / taille	A chaque visite	A chaque visite	A chaque visite
Taille assise	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois
Clinique (troubles de la vision, rash, troubles digestifs...)	A chaque visite	A chaque visite	A chaque visite
Audiogramme	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans
Examen ophtalmologique	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans
NFS	-	Hebdomadaire	-
Ferritine	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois
Transaminases	3 à 6 mois	3 à 6 mois	Hebdomadaire le premier mois puis mensuel
Créatine sérique	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	A chaque visite
Protéinurie / créatinine urinaire (mg/mg)	Tous les 3 mois	-	Hebdomadaire le premier mois puis mensuel

Micro albuminurie / Créatinine urinaire	Tous les 3 mois	-	A chaque visite
Glycosurie	-	-	A chaque visite
Zinc, Cuivre, Calcium, magnésium (sang)	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans

Dans notre série, aucun malade n'a présenté ces complications, vu que ce traitement chélateur n'a été prescrit chez aucun malade. Dans l'étude de Zatlá L.^[47], un seul malade (3,7%) a présenté des diarrhées secondaires à la déféroxamine, 29,6% des malades se plaignaient des douleurs à l'injection sous-cutanée du même chélateur, 14,8% des cas ont présenté des nodules sous-cutanés aux sites d'injection. Quant à l'étude de Agouzal M.^[5], 29% des patients ont notifié des effets secondaires associés au défériprone, alors que 53% ont réclamés des effets suite à la perfusion du déféroxamine.

3. Complications secondaires à la splénectomie :

La splénectomie a pour conséquence un risque accru d'infections invasives en particulier à germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque et *Haemophilus influenzae* de type b). Le risque de pneumococcie invasive est particulièrement élevé chez les sujets thalassémiques splénectomisés. La prophylaxie anti-infectieuse comporte la vaccination antipneumococcique réalisée au moins 15 jours avant la splénectomie et une antibioprofylaxie prolongée par pénicilline V. La couverture vaccinale s'étend au méningocoque et à *Haemophilus influenzae* b. La vaccination antigrippale est préconisée chaque année. Ces mesures ne protégeant que partiellement du risque

d'infection invasive, ainsi toute fièvre élevée chez un patient thalassémique splénectomisé doit conduire à une évaluation médicale en urgence avec en règle générale, l'administration d'une antibiothérapie à visée antipneumococcique par voie parentérale après la pratique d'hémocultures. L'éducation du patient et de sa famille est primordiale en cas de splénectomie, en particulier pour le dépistage et le traitement des foyers infectieux.

VII. Prévention:

La β -thalassémie dans sa forme majeure est une maladie grave et très coûteuse. La majorité des enfants atteints de thalassémie dans le monde sont nés dans des pays à faible revenu, d'où la nécessité des programmes de prévention dans ces pays. Le Maroc a fait un grand pas en rendant gratuits les transfusions sanguines et les chélateurs du fer au profit de tous les patients économiquement démunis. Néanmoins, un programme de prévention national est indispensable pour éradiquer cette maladie [14]. Cette prévention passe tout d'abord par un dépistage des porteurs asymptomatiques, suivi d'un conseil génétique et un diagnostic prénatal [1].

1. Dépistage des hétérozygotes:

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

Au Maroc, on a eu recours à un dépistage gratuit pour arrêter la propagation de la maladie. Jusqu'à nos jours, 4000 cas ont été dépistés au niveau des lycées. Ils ont bénéficié d'un test gratuit (l'électrophorèse de l'hémoglobine) pour savoir s'ils sont porteurs d'une anomalie du gène récessif de la maladie ou pas. Des experts internationaux et nationaux se sont penchés lors d'une réunion organisée à l'initiative de l'association marocaine de thalassémie et des maladies de l'hémoglobine, sur la meilleure méthodologie à adopter pour mettre en place une stratégie de dépistage des porteurs sains du gène de la thalassémie au Maroc. Plusieurs problématiques ont été soulevées. Faut-il que cette stratégie soit nationale? Faut-il qu'elle soit régionale? Faut-il travailler uniquement sur des régions à risques de cette maladie au Maroc? Ou enfin et à cause de la contrainte budgétaire, faut-il cibler uniquement les familles à risques? C'est-à-dire à chaque fois qu'on diagnostique la thalassémie chez un malade, on fait une enquête familiale élargie, concernant les parents la fratrie et les cousins, par la réalisation d'un simple examen sanguin, l'électrophorèse de l'hémoglobine.

2. Conseil génétique:

Le principal objectif du conseil génétique est de donner aux parents toutes les informations leur permettant de faire un choix libre et éclairé, de recourir au diagnostic prénatal. La consultation de conseil génétique a lieu idéalement en binôme médecin et psychologue.

Trois situations dominant :

- demande d'information génétique de la part des personnes porteuses d'un trait Thalassémique ; tout dépistage d'un trait devrait déboucher sur une information génétique.

- demande spontanée d'un couple : savoir s'il constitue un « couple à risque » avant la conception.
- le couple est adressé en conseil génétique au moment d'une grossesse en vue d'un diagnostic prénatal; la grossesse est débutée, le risque de β -thalassémie dans sa forme grave pour le fœtus est présomptif et fondé sur des analyses antérieures et les antécédents [55].

3. Diagnostic prénatal :

Deux méthodes de prélèvement de cellules ovulaires sont utilisées à l'heure actuelle pour l'analyse génétique au cours du diagnostic prénatal. L'amniocentèse peut être pratiquée à partir de 17 semaines d'aménorrhée. Le prélèvement de villosités choriales peut être effectué entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée, soit par voie transcervicale, soit par voie transabdominale. S'il permet un diagnostic plus précoce, il semble que, jusqu'à ces dernières années, il se soit accompagné d'un taux de fausses couches secondaires légèrement plus élevé que celui de l'amniocentèse, l'écart ayant toutefois tendance à se réduire au fur et à mesure que l'expérience des opérateurs augmente. La proposition du diagnostic prénatal doit respecter la liberté des personnes intéressées et doit être faite de telle façon que les couples concernés en formulent eux-mêmes la demande en toute connaissance de cause, c'est-à-dire après avoir reçu une information complète et claire sur la maladie.

Cependant, le diagnostic prénatal peut soulever des questions d'ordre éthique qui varient d'une culture à l'autre.



Conclusion



La β -thalassémie dans sa forme majeure est une maladie grave coûteuse et handicapante, les projections à dix ans montrent qu'il sera impossible à la plupart des pays de fournir un traitement optimal à tous les malades. Cependant, la thalassémie est une maladie considérée comme évitable grâce à la mise en place de programmes de dépistage et de prévention. Souvent cités en exemple dans la littérature, Chypre, l'Italie et la Grèce ont réduit de manière significative le nombre de naissances d'enfants atteints de thalassémie. Au début des années 1980 à Chypre, la mise en œuvre d'une politique de prévention a permis d'éviter jusqu'à 95 % de naissances d'enfants atteints. Cette intervention a stabilisé le coût annuel des soins aux malades à un montant représentant une faible fraction des projections du coût sans la prévention, ce qui a permis d'améliorer nettement la qualité du traitement administré aux malades [14].

Au Maroc, la β -thalassémie est assez fréquente et constitue de ce fait un réel problème de santé publique. Sa prise en charge est confrontée à plusieurs problèmes tels que le manque de produits sanguins phénotypés, les problèmes liés au traitement par chélateurs du fer, le coût considérable de la greffe de moelle osseuse [1]. Dans notre service, le problème majeur que nos malades rencontrent réside dans la non disponibilité des chélateurs du fer en plus des difficultés liées au suivi régulier et permanent de ces patients vu leur niveau d'indigence. Devant ces problèmes et devant le nombre sans cesse croissant des cas homozygotes, une prévention efficace est donc indispensable pour pouvoir dégager les ressources nécessaires à un traitement dans de bonnes conditions des malades qui souffrent déjà de cette maladie, en particulier pour un pays émergent comme le Maroc [1, 14].

Cette prévention passe tout d'abord par un dépistage des porteurs asymptomatiques, lors des enquêtes familiales ou dans le cadre des consultations prénuptiales. Il doit être suivi d'un conseil génétique et éventuellement d'un diagnostic prénatal [1].



Résumés



Résumé

Titre: La β -thalassémie majeure chez l'enfant à l'hôpital régional de Tanger, à propos de 8 cas

Auteur: Chaymaa Guerchali

Rapporteur: Pr. Benouachane

Mots-clés: β -thalassémie, Enfant, Electrophorèse de l'hémoglobine, Transfusion sanguine, Chélation du fer.

La β -thalassémie est une maladie monogénique très fréquente de transmission autosomique récessive. A l'état homozygote, elle correspond à un déficit partiel ou total de synthèse des chaînes β de l'hémoglobine.

Notre étude rétrospective, effectuée au centre hospitalier régional de Tanger et étalée sur 5 ans, décrit 8 cas de β -thalassémie majeure nouvellement diagnostiqués.

L'âge des malades à l'admission variait entre 15 mois et 5ans 1/2 avec une moyenne de 3 ans et une prédominance féminine.

Le syndrome anémique prédomine les manifestations cliniques. Il a été observé dans 100% des cas. La splénomégalie, deuxième signe clinique majeur, est présente dans 75% des cas, viennent par la suite le dysmorphisme et le retard staturo-pondéral.

Sur le plan paraclinique, le taux d'hémoglobine variait entre 4,5 et 7,9 g/dl avec une moyenne de 6,2 g/dl. L'anémie était de type microcytaire et hypochrome chez la totalité des malades. L'électrophorèse de l'hémoglobine, faite dans tous les cas, a permis de confirmer le diagnostic.

Sur le plan thérapeutique, tous les malades ont présenté une anémie récidivante et profonde pour laquelle ils ont été hospitalisés et transfusés par des concentrés de globules rouges phénotypés, avec une fréquence moyenne estimée à une fois par mois. Cependant, aucun d'entre eux n'a bénéficié d'une thérapie chélatrice, à cause de la non disponibilité des chélateurs du fer dans notre service.

Il ressort de ce travail que la β -thalassémie est une maladie fréquente et grave avec des complications fâcheuses mais elle reste une maladie évitable grâce au dépistage et au conseil génétique.

Abstract

Title: the β -thalassemia major of children at the regional hospital of Tangier, about 8 cases

Author: ChaymaaGuerchali

Reporter: Pr. Benouachane

Keywords: β -thalassemia, Children, Hemoglobin electrophoresis, Blood transfusion, Iron chelation

The β -thalassemia is one of the most frequent monogenetic disorder that is transmitted as an autosomal recessive trait. At homozygous state, it corresponds to a total or partial deficiency of the synthesis of the β -globin chains of hemoglobin.

Our retrospective study, conducted at the regional hospital in Tangier and spread over 5 years, involves 8 cases of β -thalassemia major newly diagnosed.

The age of patients ranged from 15 months to 5 and half years with an average of 3 years and a female predominance.

The anemic syndrome predominates the clinical manifestations. It is present in all cases. The splenomegaly is the second major clinical signs, it is noted in 75% of cases, comes after that the dysmorphism and the failure to thrive.

On the paraclinical level, the rate of hemoglobin varied between 4.5 and 7.9 g/dl with an average of 6.2 g/dl, anemia was microcytic and hypochromic in all cases. Hemoglobin electrophoresis confirmed the diagnosis in all cases.

Therapeutically, all patients had a recurrent and deep anemia for which they were hospitalized and transfused monthly by packed phenotyped red blood cells. However, none of them has received chelation therapy, because of the unavailability of iron chelators in our hospital.

It can be concluded that the β -thalassemia is a common and serious disease with unfortunate complications but it stay preventable through screening and genetic counseling.

المخلص

العنوان: التلاسيميا بيتا في شكلها المتماثل عند الطفل بالمستشفى الإقليمي بطنجة بصدد تمان حالات

من طرف: شيماء الكرشالي

المشرف: الأستاذ التهامي بنوشان

الكلمات الأساسية: التلاسيميا بيتا, طفل, التحليل الكهربائي للهيموغلوبين, نقل الدم, تشطيب الحديد

التلاسيميا أو ما يسمى بفقر الدم البحري هو مرض وراثي احادي الجين متنح ولكنه شائع جدا. في شكله المتماثل، هو ناتج عن نقص جزئي أو كلي في تركيب سلاسل بيتا للهيموغلوبين.

لقد انصب بحثنا على دراسة استيعادية لثمان حالات لداء فقر الدم البحري في شكله المتماثل عند الأطفال, تم تشخيصها حديثا بالمستشفى الإقليمي بطنجة منذ فاتح يناير 2010 الى دجنبر 2014.

أوضحت هذه الدراسة أن عمر مرضانا يتراوح ما بين 15 شهرا وخمس سنوات ونصف وأن نسبة الإناث تطغى على نسبة الذكور.

فيما يخص الأعراض السريرية، فقد لاحظنا أن فقر الدم هو احدى الأعراض الأكثر تواجدا، ذلك أنه قد لوحظ عند جميع المرضى. ويمثل انتفاخ الطحال العلامة السريرية الرئيسية الثانية المسجلة عند مرضانا، حيث أنه موجود بنسبة 75 %، يأتي بعد ذلك التشوه وتأخر النمو.

على مستوى الفحوصات التكميلية، تراوحت مستويات للهيموغلوبين بين 4.5 و 7.9 غ/دل مع متوسط قدره 6.2 غ/دل، فقد لوحظ فقر الدم صغير الحجم عند جميع حالات . وقد مكن التحليل الكهربائي للهيموغلوبين من تشخيص فقر الدم البحري لجميع الحالات.

أما فيما يخص العلاج، فقد استفاد مرضانا وبشكل شهري من عمليات نقل الكريات الحمراء كل حسب فصيلته، ولكن لم يستفد أحد منهم من دواء تشطيب الحديد ذلك لعدم توفر مصلحتنا عليه.

يتضح من عملنا هذا أن فقر الدم البحري مرض منتشر مع مضاعفات سلبية خطيرة لكنه يبقى مرضا يمكن الوقاية منه من خلال الفحص والاستشارة الوراثية .



Bibliographie



- [1]. Benkirane S. Les β -thalassémies: étude de cas. *Journal de Biologie Médicale* 2013 ; 4: 1-13
- [2]. Joly P., Pindare C., Badens C. Les β -thalassémies: aspects moléculaires épidémiologiques diagnostiques et cliniques. *Ann Biol Clin* 2014; 72(6): 639-68
- [3]. Romdhane H. et al. Profil clinico-biologique et immunohématologique des patients atteints de β -thalassémie en Tunisie: à propos de 26 cas. *Transfusion clinique et biologique* 2014; 5 : 1-5
- [4]. Benkirane Agoumi N. Les hémoglobinopathies au Maroc. *Lettres à la rédaction Archives de pédiatrie* 2003; 10 : 648– 57
- [5]. Agouzal M., Quyou A., Benchekroune K., Khattab M. Aspects épidémiologiques et économiques des traitements chélateurs au centre thérapeutique de la thalassémie au Maroc. *Rev Med Brux* 2010 ; 31 : 79-87
- [6]. Gros K., Vashist M., Abrol P., Sharma S., Yadav R. β -thalassemia in India: Current Status and the Challenges ahead. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2014; 6: 28-33

- [7]. Howard Persona A., Alan Cohen R., Patricia-Jane V., Giardina Haig H., Kazazian Jr. The Changing profil of homozygous β -thalassemia : Démographey , ethnicity and age distribution of current North american patients and changes in two decades. *Pediatrics* 1996;97: 352-56
- [8]. Sylvie L., Ford V., Chitayat D. Dépistage des porteurs de thalassémie et d'hémoglobinopathies au Canada. Directive clinique commune SOGC-CCGM 2008 ; 218 : 960-71
- [9]. Harif M., Hessissen L. Quelles nouveautés dans la thalassémie. Consulté en ligne sur : www.shop.orge.ma
- [10]. Service des Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades France. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de soins Juin 2008; consulté en ligne sur : www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/thalasseemiesPNDS.pdf
- [11]. Ghazi Tadmouri O., Nazh Basak A. β -thalassémie in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin* 2001; 25(2): 227-39

- [12]. **Rochette J., Charbit Y. Deux maladies génétiques: la drépanocytose et les thalassémies, enquêtes en région parisienne. Revue européenne des migrations internationales 1990 ; 6(3) : 145-60**
- [13]. **Belhani M. Epidémiologie de la β -thalassémie homozygote en Algérie. Revue Algérienne d'Hématologie 2001; 1 : 22-28**
- [14]. **Khattab M. La thalassémie, une maladie génétique évitable. Doctinews 2013; 55. Disponible sur: www.doctinews.com/index.php/dossier/item/2111-la-thalass%C3%A9mie**
- [15]. **Thuret I. La β -thalassémie. Encyclopédie Orphanet Grand Public Juin 2008. Disponible sur : www.orpha.net/data/patho/pub/fr/Betathalassémie-FRfrPub51v01**
- [16]. **Perrimond H. β -thalassémie-manifestations cliniques. Journée Drepanocytose et β -thalassémie, société de pathologie exotique 2000 ; 2 : 92-94**
- [17]. **Cherkaoui A. La thalassémie, une maladie héréditaire très mal connu. Journal libération 2010. Disponible sur: www.libe.ma/La-thalassemie-une-maladie-hereditaire-tres-malconnue_a9487.html**

- [18]. **Giro R., De Montalembert M. Thalassémies chez l'enfant. EMC, Pédiatrie 2006 ; 4-080-A-30 : 1-9**
- [19]. **Androulla E. A propos de la thalassémie, publié par la fédération internationale de la thalassémie. 2007; 1-170**
- [20]. **[20] Agouzal M. β -thalassemia major: the Moroccan experience. Journal of Public Health and Epidemiology 2010; 2(2): 25-28**
- [21]. **Labie D., Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC, Hématologie 2005; 2 : 220–39**
- [22]. **De Montalembert M. Syndrome thalassémique. EMC, Hématologie 2008; 13-006-D-17: 1-10**
- [23]. **Tolo-Diebkilé A., Kouakou B., Méité N., N'Dhartz-Comoé E., Ayemou R. Profil épidémiologique, clinique et thérapeutique de la β -thalassémie mineure du noir africain. Revue internationale des sciences médicales, 2012 ; 14(3): 227-31**
- [24]. **Sall A., Toure A.O., Sene A. et al. Approche diagnostique par le phénotype de la β -thalassémie hétérozygote à Dakar. Cames santé 2014; 1 : 41-44**

- [25]. **Couprrie N. Les hémoglobinopathies. FC_Hémoglobinopathie 2000 ; 1-24**
- [26]. **Hadj Khelil A., Laradi S., Nabil N. and al. Paramètres biochimiques chez les β -thalassémiques. Immunoanal bio Spéc, 2001; 16 : 315-20**
- [27]. **Thuret I., Prise en charge des β -thalassémies. La revue du praticien 2014; 64 : 1132-7**
- [28]. **Cappellini M.D., Cohen A., Porter J., Taher A., Viprakasit V. Genetic basis, pathophysiology and diagnosis. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia 2014 ; 3 : 14-27**
- [29]. **Vinatier I. Recommandation pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine. Les cahiers CERBA 2006; 2 : 1-28**
- [30]. **Aguilar-Martinez P., Badens C., Bonello-Palot N. and al. Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. Ann biol clin 2010; 4 : 455-65**

- [31]. Lucile J. Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. *Hématologie pratique* 2010 ; 434 : 17-20.
- [32]. Cotton F., Vertongen F., Gulbis B. Stratégie d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique, électrophorèse capillaire et hémoglobinopathies. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2006 ; 21 : 45-50
- [33]. Bardakjian-Michau J., Dhondt J.L., Ducrocq R. and al. Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine, 2003; 61: 1-9
- [34]. Cappellini MD., Cohen A., Porter J., Taher A., Viprakasit V. Cardiac complications. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia 2014 ; 3: 98-113
- [35]. Weatherall D.J., Clegg J.B. The thalassaemia syndromes. Blackwell Science 2001; 4: 1-14
- [36]. Kouamé D.B., Dick K.R., Ouattara O. and al. Intérêts des splénectomies au cours des drépanocytoses et thalassémies majeures de l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2005 ; 18 : 333-9

- [37]. Thuret I., Pondarré C., Loundou A. and al. Complications and treatment of patients with β -thalassemia in France: results of the national registry. *Haematologica* 2010 ; 95(5): 724-32
- [38]. Centre de référence des Thalassémies et SFGM-TC Marseille. Recommandations pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans les β -thalassémies, 2011; 1-35
- [39]. Cherkaoui A. La greffe de la moelle au Maroc. La vie-éco. disponible sur: WWW.lavieeco.com/news/medecine/la-greffe-de-la-moelle-osseuse-au-maroc-17609.htm
- [40]. Thuret I., Pondarre C. Rapport d'activité 2010-Juin 2011 du centre de références des Thalassémies Marseille. 2011 ; 1-22
- [41]. Petlier C. Premier grand succès de la thérapie génique contre la β -thalassémie. *Futura-sciences* 2010 ; 1-2
- [42]. Singer ST., Wu V., Mingnacca R., Kuypers FA., Morel P., Vichinsky EP. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* 2000; 96(10): 3369-73

- [43]. Galanello R., Sanna S., Persseu L., Sollaino MC., Satta S., Eliana M., Barella S., Uda M., Usala G., Qbecasis GR., Cao A. Amelioration of Sardinian β -thalassemia by genetic modifiers. *Blood* ; 2009 ; 114: 3935-7
- [44]. Cao A., Galanella R. Beta-thalassemia. *Gene Test Review* 2010; 12(2): 61-76
- [45]. Gulbis B., Cotton F., Vertongen F. Hémoglobines anormales rares. *EMC-Hématologie* 2004 ; 13-006-D- 15: 106–14
- [46]. Thuret I. Importance de l'IRM cardiaque dans le suivi régulier des patients thalassémiques, Août 2011. Disponible en ligne sur : www.chulyon.fr/web/attached_file/IRM%20cardiaque%20IT2011.pdf?ComponentId=kmelia16&attachmentId=17249
- [47]. Zatla L., Sfaoui W., Rahal Y., Touhami H. Difficultés de la prise en charge des hémochromatoses chez les β -thalassémiques majeurs au CHU d'Oran, Algérie. *Hématologie Globules rouges et fer* 2011; 17-18
- [48]. Benchekroun S. Greffe de moelle osseuse, première conférence internationale à Casablanca. *Journal Doctinews*, 2010 ; 26 : 6

- [49]. Fleming R.E., Ponka P. Iron overload in human disease. *The New England Journal of Medicine* 2012; 366 (4); 348-59
- [50]. Rose C., Thuret I., Ernst O. Hémochromatose post-transfusionnelle. *EMC, Hématologie* 2008 ; 13-038-A-10: 1-11
- [51]. Cappellini MD., Cohen A., Piga A., Bejaoui M., Perrotta S., Agaoglu L. and al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107: 3455-62.
- [52]. Porter J., Galanello R., Saglio G., Neufeld EJ., Vichinsky E., Cappellini MD. and al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-year prospective study. *European Journal of Haematology* 2008; 80: 168-76.
- [53]. Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. *EMC-Hématologie* 2005; 13-000-R-60: 145-157.
- [54]. Courtequise E., Van Damme M., Van Eeckhout N. La β -thalassémie. *Printemps des Sciences* 2010.

- [55]. **SIF I. Diagnostic des hémoglobinopathies par électrophorèse capillaire. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie Rabat. 2013 ; 66**
- [56]. **Lehmann H. L'histoire de la thalassémie. Ann Pediatr 1985 ; 32(9) : 745-51**
- [57]. **Mahrach Y. Etude de la prévalence de la délétion alpha-thalassémique 3.7 chez les nouveau-nés de la région du nord du Maroc. Projet de fin d'étude pour l'obtention du master des sciences et technique, faculté des sciences et technique 2010**
- [58]. **Zaki M.A. Les β -thalassémies: de la physiopathologie aux attitudes thérapeutiques. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie Rabat. 2012 ; 30**

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 عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

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

التلاسييميا بيتا في شكلها المتماثل عند الطفل بالمستشفى الجهوي لطنجة بصدد ثمان حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة: شيما الكرشالي

المزودة في 08 فبراير 1989 بالعرائش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التلاسييميا بيتا - طفل - التحليل الكهربائي للهيموغلوبين - نقل الدم -
تستطيب الحديد.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد الخطاب

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: التهامي بنوشان

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي