



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 175/19

EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT CHELATEUR DU FER CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE BETA THALASSEMIE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/10/2019

PAR

Mlle. EZZAKI HOUDA

Née le 05 Mai 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Chélation du fer - β -thalassémie

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA..... Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mme. BENMILOUD SARRA..... Professeur de Pédiatrie	RAPPORTEUR
M. AMRANI HASSANI MONCEF..... Professeur d'Hématologie	JUGES
Mme. ABOURAZZAK SANA..... Professeur Pédiatrie	
Mme. BOUGUENOUCHE LAILA..... Professeur agrégée de Génétique	

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX.....	12
INTRODUCTION	14
PATIENTS ET METHODES	17
1–Type et population d’étude.....	18
2–Lieu et période d’étude.....	18
3–Critères d’inclusion et d’exclusion.....	18
4–Collecte de données	19
5–Suivi des patients	20
6–Analyse statistique	20
7–Ethique.....	21
RESULTATS :	22
I– Caractéristiques épidémiologiques :	23
A/ Fréquence :	23
B/ Age des patients :	24
C/ Sexe des patients	26
D/ Origine géographique des patients.....	27
E/Niveau socio-économique et couverture sociale	28
II– Antécédents des patients	29
III–Données cliniques :.....	30
A. Circonstances de découverte :.....	30
B. Données de l’examen clinique :.....	31
IV– Bilan paraclinique :	33
IV.1. Bilan diagnostique :	33
IV.1.1.Hémogramme	33
IV.1.2.Electrophorèse de l’hémoglobine :.....	35
IV.2.Evaluation de la surcharge en fer	35

IV.2.1. Ferritinémie et fer sérique	35
IV.2.2. Echographie abdominale :	37
IV.2.3.Echo-cardiographie :.....	38
IV.2.4. IRM T2* hépatique :.....	39
IV.2.5. Ponction biopsie hépatique (PBF) :	41
IV.3. Bilan de suivi :	41
IV.3.1. Groupage sanguin :.....	41
IV.3.2.Sérologies virales :	41
IV.3.3.Bilan phospho-calcique et vitamine D :.....	41
IV.3.4.Bilan endocrinien :.....	42
IV.3.4. IGF1	42
IV.3.5.Bilan endocrinien.....	42
V.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	42
V.1.Traitement conventionnel :.....	42
V.2. Intensification du traitement.	46
VI. Evolution et complications :.....	47
DISCUSSION.....	53
I-Rappel sur la thalassémie	54
I-1 /Epidémiologie	54
I-2/Aspects génétiques et moléculaires.....	54
I-3/Physiopathogénie.....	60
I-4/Manifestations cliniques.....	62
I-5/Manifestations biologiques	64
I-6/Manifestations radiologiques	78
I-7/Prise en charge thérapeutique	80
II-SURCHARGE EN FER OU HEMOCHROMATOSE POST -TRANSFUSIONNELLE.....	87
II-1.CLINIQUE DE L'HEMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE :	87
a. Atteinte cardiaque :	87

b. Atteinte hépatique :	89
c. Atteinte endocrinienne :	90
II-2.MOYENS D’EVALUATION DE LA SURCHARGE EN FER :	92
a. Nombre de concentrés érythrocytaires :	92
b. Marqueurs sériques :	93
c. Investigations hépatiques.....	96
d. Investigations cardiovasculaires	99
e. Super conducting quantum interference device SQUID.....	102
II-3/TRAITEMENT CHELATEUR DU FER :	102
II-3-1 /MOYENS THERAPEUTIQUES :	102
1)Thérapies conventionnelles	103
a.Déféroxamine :	103
b.Défériprone :	105
c.Déférasirox :.....	109
II-3-2.INDICATIONS.....	121
II-3-3.SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES DU TRAITEMENT CHELATEUR	123
III/Nouvelles pistes thérapeutiques.....	127
III-1 / L’hepcidine	128
III-2/L’érythroferrone.....	130
III-3/Le deferitazole	131
III-4/SP-420.....	132
III-5/L’apotransferrine.....	133
III-6/Les inhibiteurs de HIF2-alpha.....	134
III-7/Les inhibiteurs de JAK -2.....	134
III-8/Ruxolitinib	134
III-9/les pièges à ligands.....	135
III-10/Correction et prévention de l’anomalie génétique : thérapies géniques	140

CONCLUSION.....	142
RESUME	144
BIBLIOGRAPHIE.....	151
ANNEXE	172

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CFH : Concentration hépatique en fer

CG : Culot globulaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

DFO : Déféroxamine

DFP : Défériprone

DFX : Déférasirox

ECG : Electrocardiogramme

EPO : Erythropoïétine

FO : Fond d’œil

GB : Globules blancs

GR : Globules rouges

Hb : Hémoglobine

HMG : Hépatomégalie

Hte : Hématocrite

IRM : Imagerie par résonance magnétique nucléaire

NFS : Numération formule sanguine

NTD : Non transfusion dépendent

PBF : Ponction biopsie du foie

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PLQ : Plaquettes

PNN : Polynucléaires neutrophiles

RAI : Recherche d'agglutinine irrégulière

RAMED : Régime d'assistance médicale

RSP : Retard staturo-pondéral

SMG : Splénomégalie

TCMH : Teneur corpusculaire moyen d'hémoglobine

TD : Transfusion dépendant

UHOP : Unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie

VG :Ventricule gauche

VGM : Volume globulaire moyen

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatiteC

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

β -thalassémie : Béta-thalassémie

β -TI : β - thalassémie intermédiaire

β -TM: β -thalassémie majeure

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre de nouveaux cas de bêta-thalassémie par année d'étude.

Figure 2 : Répartition des patients en fonction de l'âge au moment du diagnostic.

Figure 3 : Âge actuel des patients.

Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 5 : Répartition des patients en fonction de l'origine géographique.

Figure 6 : Couverture sociale des patients.

Figure 7 : Répartition des patients selon les antécédents de consanguinité.

Figure 8 : Circonstances de découverte de la bêta-thalassémie chez les patients de notre série.

Figure 9 : Répartition des patients en fonction des données de l'examen clinique initial.

Figure 10 : Taux d'hémoglobine chez les patients.

Figure 11 : Répartition des patients en fonction de l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Figure 12 : Répartition des cas selon les données de l'échographie abdominale et pelvienne.

Figure 13 : Répartition des cas selon les données de l'échocardiographie.

Figure 14 : Répartition des patients en fonction du taux de CFH en IRM T2*.

Figure 15 : Clichés radiographiques IRM T2* du service de radiologie CHU Hassan II de Fès chez patients bêta-thalassémiques

Figure 16 : Répartition des patients en fonction du traitement chélateur.

Figure 17 : Evolution clinique des patients sous programme transfusionnel et traitement chélateur de fer.

Figure 18 : Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globines du stade embryonnaire au stade adulte.

Figure 19 : Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène de bêta et alpha globine et leurs emplacements.

Figure 20 : Arbre généalogique d'une famille dont les deux parents sont porteurs d'une mutation.

Figure 21 : Les différents types de mutations dans les bêta-thalassémies.

Figure 22 : Physiopathologie générale de la bêta-thalassémie.

Figure 23 : Photos de patient atteint de thalassémie homozygote, suivi dans notre service, diagnostiqué à l'âge de 14ans, montrant la présence de bosses frontales, un hypertélorisme, un élargissement des os malaires, et des déformations mandibulaires avec anomalies de l'implantation dentaire.

Figure 23 : Aspects hématologiques et profils d'hémoglobine fréquents dans la bêta-thalassémie.

Figure 25 : Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint de β^{+-} thalassémie homozygote.

Figure 26 : Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint de β^0 -thalassémie homozygote.

Figure 27 : Radiographie du crâne de face montrant l'aspect en poil de brosse rencontrées lors de la thalassémie majeure mal suivie.

Figure 28 : Radiographie d'un garçon de 15 ans souffrant de thalassémie majeure avec un maxillaire proéminent, un os frontal épaissi, un bord inférieur de la mandibule aminci et un sinus maxillaire partiellement effacé.

Figure 29 : Distribution dans le monde des patients bêta-thalassémiques selon le traitement reçu.

Figure 30 : Aspect histologique de la surcharge martiale hépatique.

Figure 31 : Images d'IRM T2* chez un patient de notre série suivi pour bêta-thalassémie majeure montrant une atteinte hépatique hémochromatosique.

Figure 32 : Exemples d'échocardiographie chez un patient thalassémique.

Figure 33 : Une radiographie des deux poignets montre un raccourcissement de l'ulna distal. Les os du scaphoïde présentent une orientation bilatérale anormale avec luxation scapho-lunate (flèche).

Figure 34 : IRM coronale en pondération T1 du poignet montrant un raccourcissement de l'ulna distal entraînant une déformation du poignet. La flèche pointe vers un tissu hypo-intense distal ce qui est probablement un tissu fibreux en relation avec l'articulation radio-ulnaire distal.

Figure 35: Causes de décès chez les patients atteints de bêta-thalassémie majeure.

Figure 36 : Thérapies alternatives actuelles et futures de la bêta-thalassémie majeure. Trois approches sont envisagées : réactivation du gène fœtal globine par des composés pharmacologiques injecté aux patients tout au long de leur vie, transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (HSCT) et la thérapie génique.

Figure 37 : Expression de l'hepcidine dans les hépatocytes et les macrophages en réponse à l'interaction hepcidine-ferroportine.

Figure 38 : Effet de l'hepcidine sur l'état clinique des souris bêta-thalassémiques.

Figure 39: Régulation indirecte du relargage du fer par l'erythroferrone.

Figure 40: La molécule de desferrithiocine et ses analogues de synthèse.

Figure 41: Comparaison des cinétiques d'excrétion biliaire du fer en fonction du chélateur administré.

Figure 42: L'action des pièges à GDF-11 dans la bêta-thalassémie.

Figure 43: Pourcentage de patients dépendants de la transfusion β -thalassémie (TDT) traités avec différentes doses de sotatercept qui ont permis de réduire la charge transfusionnelle de 20 %, de 33 % et de 50 % pendant 24 semaines.

Figure 44: Variation de la concentration de fer dans le foie de la bêta-thalassémie NTD (A) patients et (B) patients bêta-thalassémies TD. poids sec; LIC, concentration de fer dans le foie. Chaque cercle rempli représente la LIC de référence d'un patient; chacun ligne représente le changement le mieux enregistré de la LIC après la période de référence.

Figure 45: Thérapies géniques dans les bêta-thalassémies.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des données de l'hémogramme.

Tableau 2 : Ferritinémie maximale post-transfusionnelle chez les patients bêta-thalassémiques homozygotes

Tableau 3 : Taux de vitamine D chez les patients bêta-thalassémiques homozygotes.

Tableau 4 : Répartition des patients selon les effets secondaires.

Tableau 5 : Ferritinémie actuelle chez les patients bêta-thalassémiques homozygotes.

Tableau 6 : Evolution du taux de ferritinémie en post-transfusion puis en post-chélation.

Tableau 7 : Répartition des patients en fonction du taux de CHF initial et actuel en IRM T2* avant et après chélation

Tableau 8 : Troubles de la glycorégulation chez les patients atteints de bêta-thalassémie majeure dans différentes régions.

Tableau 9 : Résumé des paramètres mesurés dans les syndromes thalassémiques et les hémoglobinopathies.

Tableau 10 : Indications de la splénectomie dans les thalassémies majeures.

Tableau 11 : Corrélation entre les taux de ferritinémie, l'IRM hypophysaire et le taux d'IGF1.

Tableau 12 : Utilisation de la ferritine sérique pour surveiller le traitement chélateur.

Tableau 13 : Valeurs normales et pathologiques de la surcharge en fer hépatique.

Tableau 14 : effets secondaires du Déférasirox dans différentes études.

Tableau 15 : Les valeurs biochimiques après le traitement par Jadenu® chez les patients atteints de bêta-thalassémie majeure.

Tableau 16 : Surcharge hépatique en fer, ferritine sérique et hormones chez les patients atteints de bêta-thalassémie majeure avant et après le traitement par jadenu®.

Tableau 17 : Principales différences entre l'Exjade® et le Jadenu®.

Tableau 18 : Tableau comparatif des traitements chélateurs actuels.

Tableau 19 : Propriétés chimiques et pharmacologiques des chélateurs autorisés.

Tableau 20 : Distribution des patients en fonction des complications liées au traitement chélateur au Taiwan.

INTRODUCTION

La thalassémie est une hémoglobinopathie transmise selon le mode autosomique récessif. Elle représente avec la drépanocytose les anémies héréditaires les plus fréquentes au monde. Elle est caractérisée par une réduction ou absence de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globines et désignée par les chaînes déficientes : alpha-thalassémie et bêta-thalassémie. En fonction de sa sévérité, elle se répartit en thalassémie majeure, qui est une forme nécessitant plus de huit transfusions en culots globulaires par an, thalassémie intermédiaire, qui nécessite peu ou pas de transfusions, et le trait thalassémique qui se réfère aux individus hétérozygotes [1].

La prise en charge de la thalassémie homozygote nécessite essentiellement un programme transfusionnel adapté associé à une chélation en fer. Celle-ci repose sur le traitement chélateur de fer actif et sur les techniques d'imagerie par résonance magnétique permettant l'évaluation et la surveillance du fer tissulaire hépatique et myocardique [2].

Le diagnostic précoce et la surveillance rapprochée des complications offrent aux patients atteints de syndromes thalassémiques une meilleure survie et qualité de vie, et la surcharge en fer post-transfusionnelle est le principal facteur pronostique de morbidité et mortalité au cours de la thalassémie majeure.

A travers ce travail, nous allons faire le point sur l'importance du traitement chélateur dans l'hémochromatose post-transfusionnelle dans l'allongement de l'espérance de vie et surtout dans la prévention des complications cardiaques, hépatiques, et endocriniennes[3]. Pour cela, nous avons fixé comme objectifs :

- Rapporter notre expérience en matière de prise en charge des bêta-thalassémies homozygotes chez l'enfant.
- Evaluer l'impact du traitement chélateur sur l'hémochromatose post-transfusionnelle chez les patients atteints de thalassémie.

- Evaluer la tolérance et la toxicité du traitement chélateur de fer.
- Identifier les obstacles et les défis de l'administration des chélateurs de fer.
- Evaluer les bénéfices d'une chélation au long cours en terme de survie, de prévention des atteintes cardiaques, hépatiques, endocriniennes.

PATIENTS ET METHODES

1. TYPE ET POPULATION D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les enfants atteints de β -thalassémies homozygotes, colligés au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès.

2. LIEU ET PERIODE D'ETUDE :

Cette étude a été menée au sein de l'UHOP, du CHU Hassan II de Fès sur une période de 8 ans et demi allant du 1er Janvier 2011 au 1er juin 2019.

3. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

3.1. Critères d'inclusion :

Sont inclus dans cette étude :

- Enfants âgés de moins de 16 ans au moment du diagnostic.
- Diagnostic de β -thalassémie homozygote confirmé par l'électrophorèse de l'Hb et/ou par la biologie moléculaire.

3.2. Critères d'exclusion :

Ils sont exclus dans cette étude les :

- Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- Enfants dont le diagnostic de thalassémie est évoqué mais non confirmé.
- Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.
- Enfants porteurs de thalassémie hétérozygote.
- Enfants dont les parents ont refusé les transfusions et le traitement chélateur.
- Enfants dont les parents ou tuteur ont refusé de participer à l'étude.

4. COLLECTE DES DONNEES :

4.1. Source de collecte des données :

Le recueil des données a été établi à partir :

- Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- Des fiches de prescriptions médicales.
- Des fiches de bilans.
- Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- Nous avons revu les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques,

les traitements reçus, la réponse clinique et biologique, l'évolution et les complications. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, l'abandon de traitement, la perte de vue ou bien la fin de la période d'étude (Juin 2019).

4.2. Fiche d'exploitation (Annexe 1) :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan de travail. Nous nous sommes intéressés aux :

- Données générales concernant les patients: l'identité, l'âge actuel et au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique.
 - Les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques au moment du diagnostic.
 - Evaluation de la surcharge en fer.
 - Les traitements instaurés : transfusions, traitement chélateur, et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).
 - Effets secondaires.

- Les complications cardiaques, hépatiques, hématologiques, infectieuses et endocriniennes à long terme.
- L'évolution :
- Aggravation: augmentation du besoin transfusionnel, surcharge en fer, hypersplénisme.
- Décès.
- Abandon du traitement.
- Arrêt du traitement suite à une complication.

5. SUIVI DES PATIENTS :

Tous les patients bénéficient d'une consultation régulière toutes les 2 à 5 semaines, permettant d'évaluer l'état clinique et biologique, détecter les complications et ajuster le traitement.

6. ANALYSE STATISTIQUE :

Tous les paramètres ont été recueillis dans un tableau Excel (Microsoft office Excel 2010), permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, et évolutives des patients porteurs de cette affection ainsi que les complications à court et à long terme.

7. Ethique :

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients. Un consentement oral pour l'inclusion des enfants de cette étude a été obtenu des parents ou tuteurs légaux. La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude.

RESULTATS

I. Caractéristiques épidémiologiques :

A/ Fréquence :

Durant la période allant de Janvier 2011 à Juin 2019, et en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude, l'UHOP du CHU Hassan II de Fès a colligé 51 nouveaux cas d'enfants atteints de bêta-thalassémies. Notre étude retrouve une répartition inégale du nombre de patients admis dans notre formation. Le plus grand nombre d'admission a été en 2014, avec 11 nouveaux patients soit 21,6%, 8 patients ont été admis en 2013 soit 15,7%, 7 patients durant l'année 2011 soit 13,8%, 5 patients soit respectivement 9,8% ont été admis 2012, 2015 et 2016, 4 nouveaux patients ont été admis pendant 6 mois en 2019 soit 7,8%, et enfin 3 patients en 2017 et 2018 soit 5,9% chacun (Figure 1).

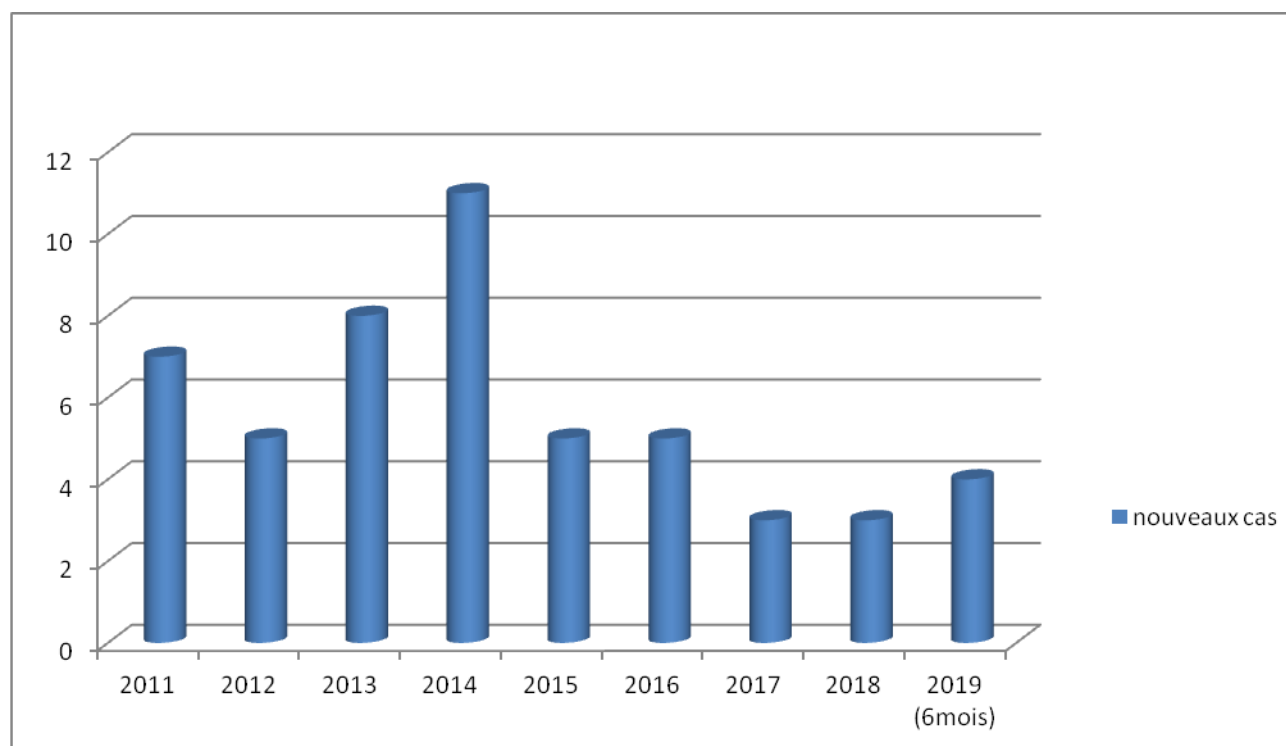


Figure 1: Nombre de nouveaux cas de bêta-thalassémies par année d'étude.

B/ Age des patients :

B.1. Age au diagnostic :

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 7 mois et 14 ans, avec une moyenne de 5,6 ans et un écart-type de 3,3 ans.

21 patients ont un âge entre 0 et 4 ans soit 41,1% des cas, parmi eux 8 patients sont âgés de moins de 2ans soit 15,6% des cas.

22 patients ont un âge entre 4 et 8 ans soit 43,1% des cas.

5 patients ont un âge entre 8 et 12 ans soit 9,8% des cas.

3 patients ont un âge entre 12 et 16 ans soit 5,9% des cas.

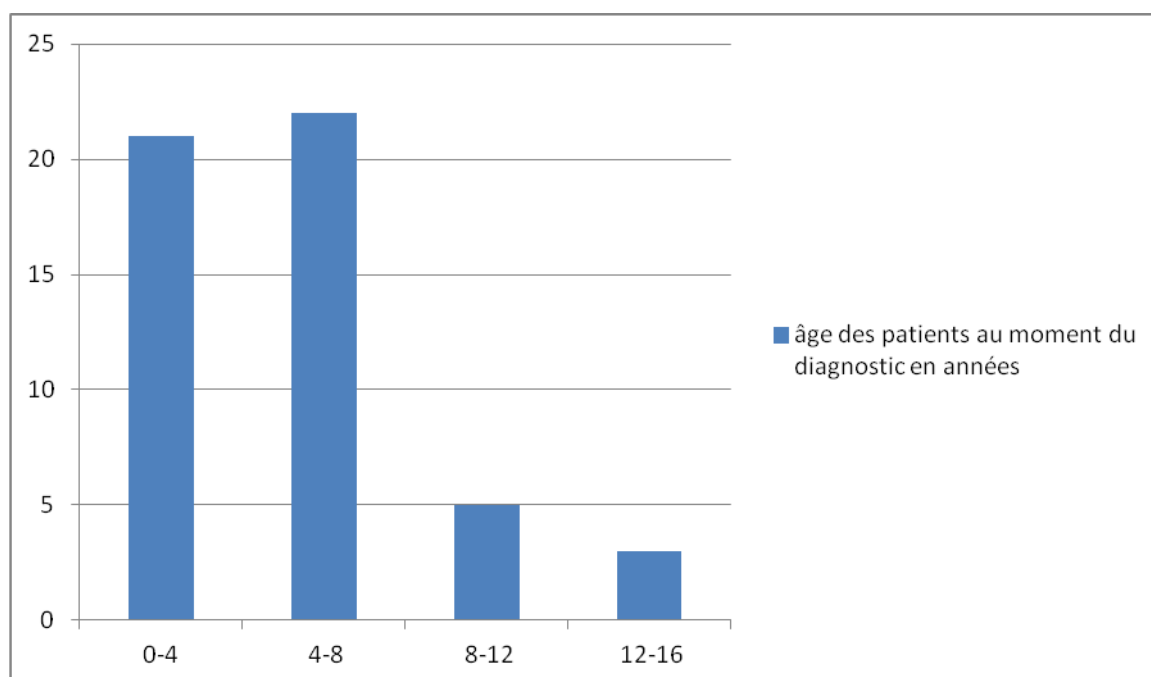


Figure 2: répartition des patients en fonction de l'âge au moment du diagnostic.

B.2. Age actuel des patients :

L'âge actuel des patients varie entre 1 et 24 ans, avec une moyenne d'âge de 10,4 ans.

8 patients ont un âge entre 0 et 4 ans, soit 15,7%.

14 patients ont un âge entre 4 et 8 ans, soit 27,5%.

10 patients ont un âge qui varie entre 8 et 12 ans, soit 19,6%.

10 patients ont un âge qui varie entre 12 et 16 ans, soit 19,6%.

8 patients ont un âge qui varie entre 16 et 20 ans, soit 15,6%.

1 patient a un âge supérieur à 20 ans soit 2%.

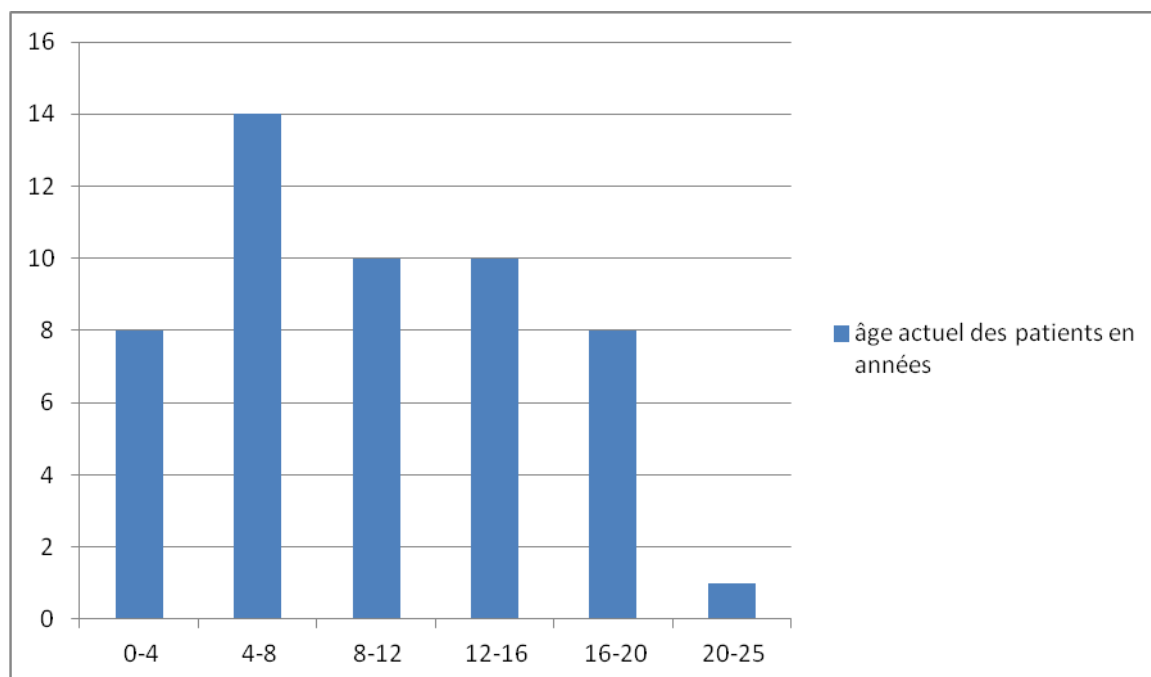


Figure 3: âge actuel des patients en années.

C/ Sexe des patients :

Les patients de notre série sont répartis en 29 filles soit 56,9% et 22 garçons soit 43,1%. On note une légère prédominance féminine avec un sex-ratio M/F de 1,33. (Figure 4)

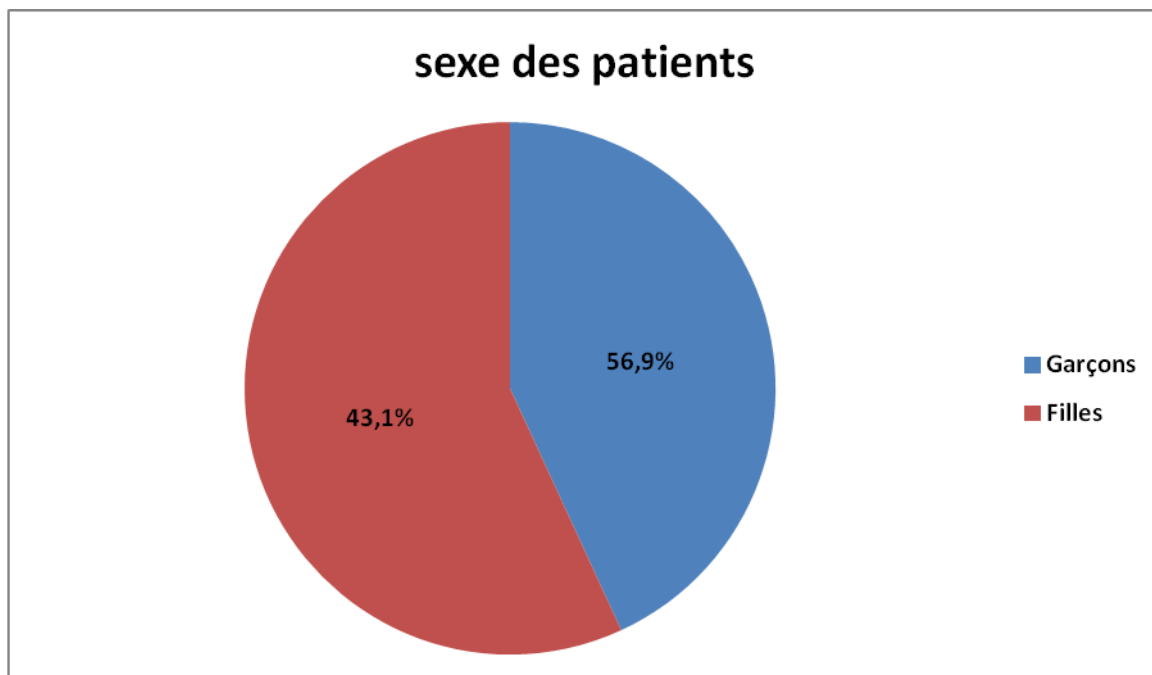


Figure 4: répartition des patients selon le sexe.

D/Origine géographique des patients :

L'origine des patients est variable (Figure 5) :

- 31 patients sont originaires de Fès, soit 60,8% des cas.
- 6 patients sont originaires de Taounat, soit 11,8% des cas.
- 3 patients sont originaires de Sefrou, soit 5,9% des cas.
- 2 patients sont originaires de Meknès, soit 3,9% des cas.
- 2 patients sont originaires de Guercif, soit 3,9% des cas.
- 1 patient est originaire d'Azerou, soit 2% des cas.
- 1 patient est originaire d'Ajdir, soit 2% des cas.
- 1 patient est originaire de Khenifra, soit 2% des cas.
- 1 patient est originaire de Nador, soit 2% des cas.
- 1 patient est originaire de Oujda, soit 2% des cas.
- 1 patient est originaire de Taza, soit 2% des cas.
- 1 patient est originaire de Ouazzane, soit 2% des cas.

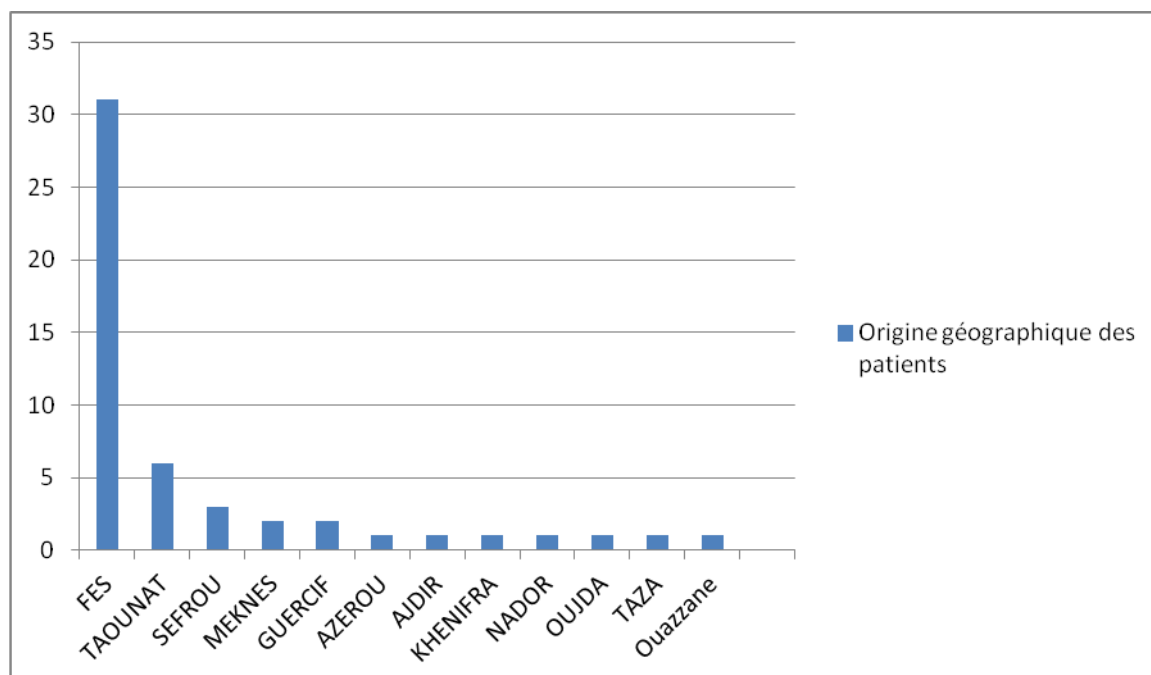


Figure 5: répartition des patients en fonction de l'origine géographique.

E/Niveau socio-économique et couverture sociale :

Dans notre série, 32 patients sont de bas niveau socio-économique, soit 80% des cas, et 8 des patients sont de classe moyenne, soit 20% des cas. 36 patients, soit 70,6% des cas ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale (RAMED), 8 patients, soit 20% des cas sont mutualistes : 4 patients, soit 7,8% des cas sont couverts par la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS), et 2 patients, soit 3,9% des cas sont couverts par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS) et 2 patients, soit 3,9% des cas sont couverts par la mutuelle des forces armées royales (FAR). 7 patients, soit 13,7% des cas n'ont aucune couverture sociale.

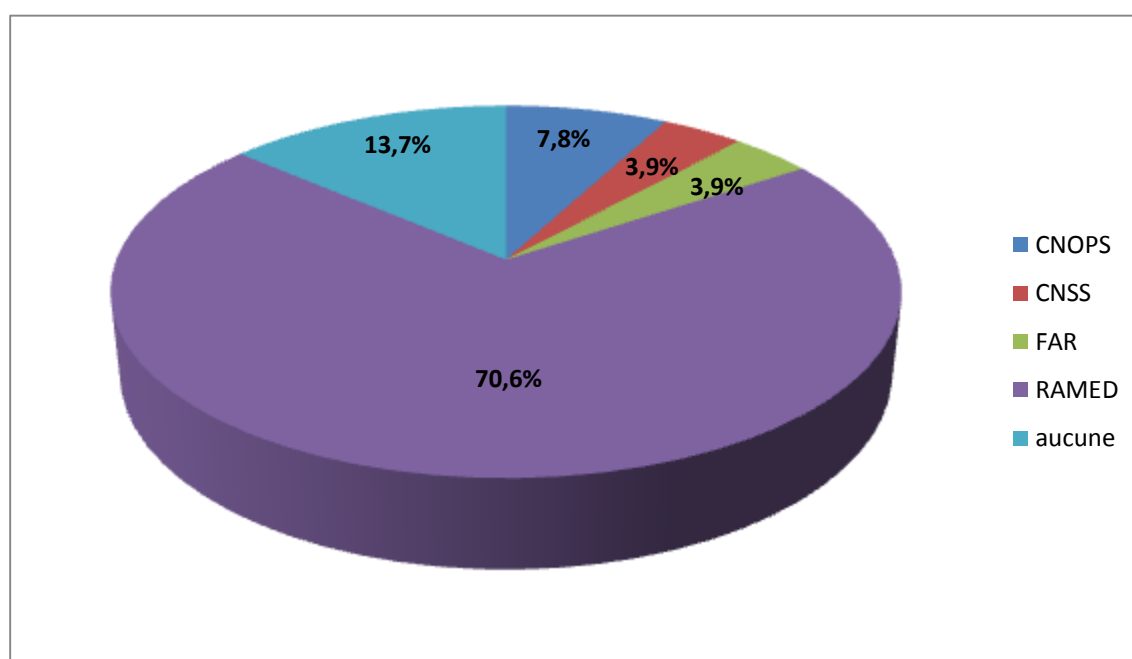


Figure 6: couverture sociale des patients.

II. Antécédents des patients :

A. Consanguinité des patients :

Parmi les antécédents familiaux des patients, nous avons noté :

25 patients n'ont pas d'antécédents de consanguinité, soit 49% des cas.

26 patients (51%) ont un antécédent de consanguinité, parmi eux :

18 patients sont issus d'un mariage consanguin de premier degré, soit 35,5%.

6 patients sont issus d'un mariage consanguin de deuxième degré, soit 11,8%.

1 patient est issu d'un mariage consanguin de 3^{ème} degré, soit 2%.

1 patient est issu d'un mariage consanguin de 4^{ème} degré, soit 2%.

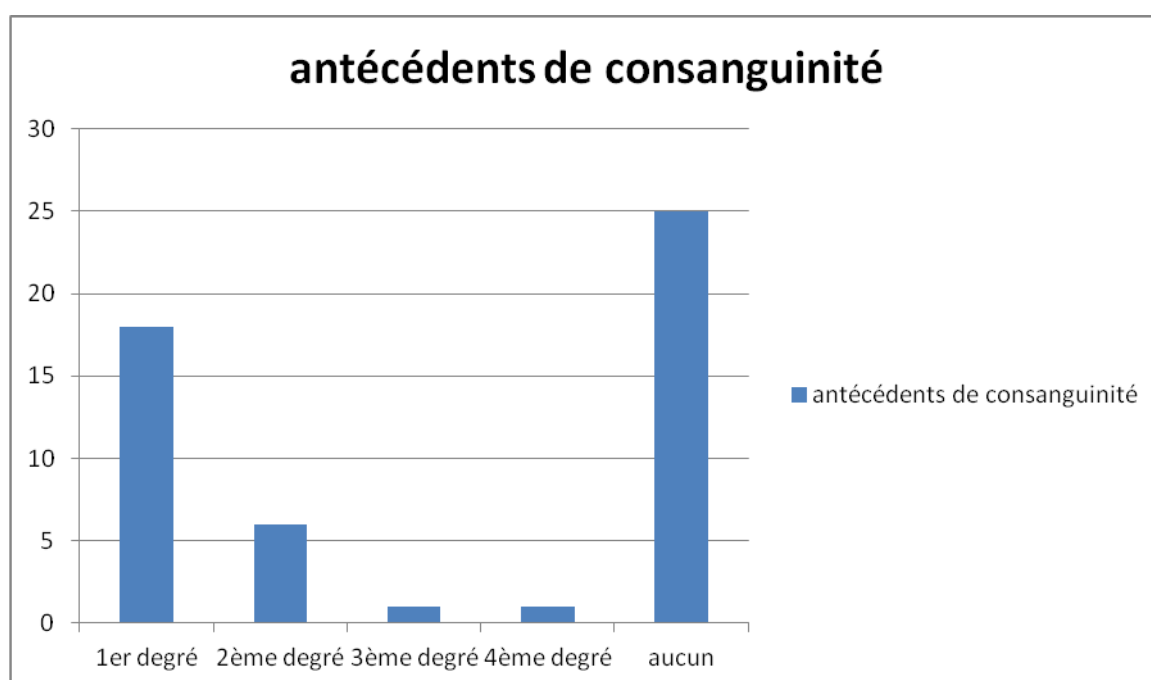


Figure 7:répartition des patients selon les antécédents de consanguinité.

B. Antécédents personnels et familiaux des patients :

Dans notre série, 33 patients n'ont aucun antécédent, soit 64,7% des cas, et 6 patients, soit 15% des cas ont des antécédents pathologiques en rapport avec la thalassémie.

- Les antécédents personnels sont dominés par :
 - Notion d'anémie hémolytique et ictère chez 4 patients. (10%)
 - Pâleur et anémie avec notion de transfusions chez 2 patients (5%).
- Les antécédents familiaux sont caractérisés par :
 - Un antécédent familial de thalassémie retrouvé dans 10 cas (19,8%).
 - Une notion d'anémie chez un membre de la famille polytransfusé chez un patient (2%).

III. Données cliniques :

A. Circonstances de découverte :

La pâleur constitue le motif de consultation le plus fréquent :

- 23 patients, soit 45,1% des cas ont une pâleur cutanéomuqueuse isolée.
- 4 patients, soit 7,9%, ont un syndrome anémique (pâleur+ asthénie).
- 8 patients, soit 15,7% des cas sont diagnostiqués suite à une distension abdominale. Cette distension a été isolée chez 5 patients soit 9,8%, et associée à une pâleur chez 3 patients soit 5,9% des patients.
- La dysmorphie faciale est un motif de consultation chez 2 patients, soit 3,9% des cas.

- 3 patients soit 5,9% ont été diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage familial.
- L'asthénie est un motif de consultation chez 2 patients, soit 3,9% des cas.
- Les autres motifs de consultation dans notre série sont représentés par l'ictère dans 3 cas (5,9%), une pâleur associée à un ictère chez 1 patient soit 2%, une pâleur associée à une infection respiratoire chez 1 patient soit 2% des cas, et une découverte fortuite chez 4 patients soit 7,8% des cas.

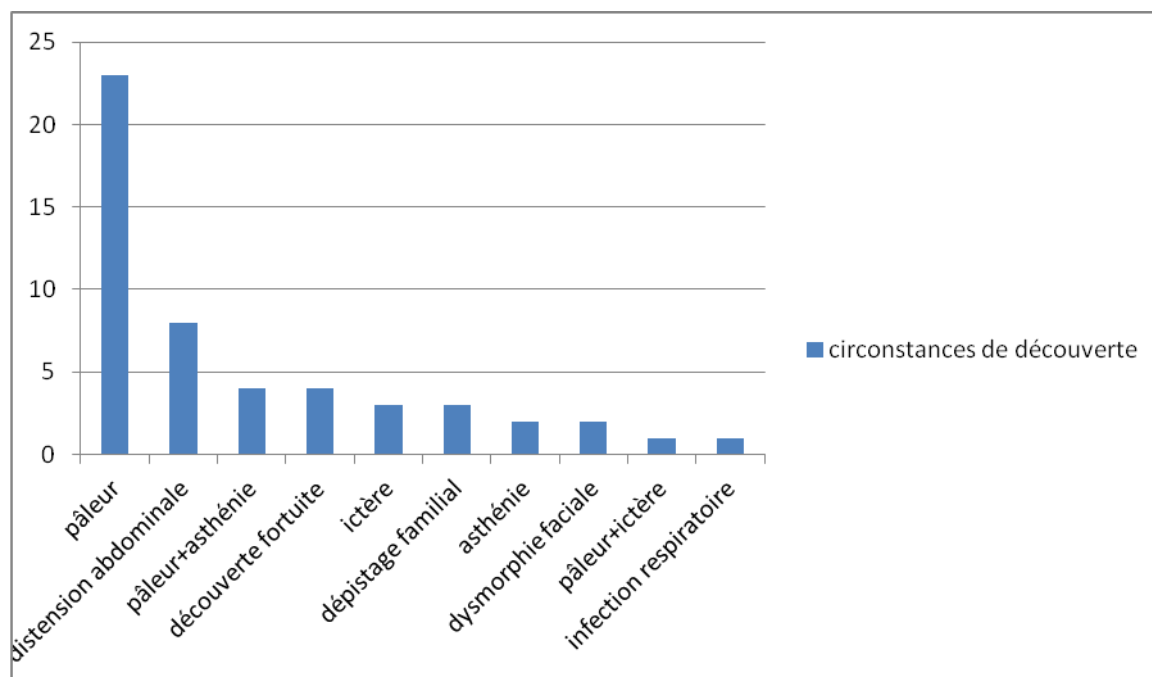


Figure 8: circonstances de découverte de la bêta-thalassémie chez les patients de notre série.

B. Données de l'examen clinique :

A l'examen clinique :

- Un retard staturo-pondéral a été présent initialement chez 23 patients soit 45,1% des cas.
- 30 patients ont présenté initialement une dysmorphie faciale soit 58,8% des cas.
- 43 patients ont présenté initialement une pâleur soit 84,3% des cas.
- 31 patients ont présenté initialement une splénomégalie soit 58,9% des cas.
- L'hépatomégalie a été présente initialement chez 9 patients soit 17,7% des cas.
- 3 patients présentent une mélanodermie soit 5,9% des cas.
- 2 patients présentent un retard pubertaire soit 5%.

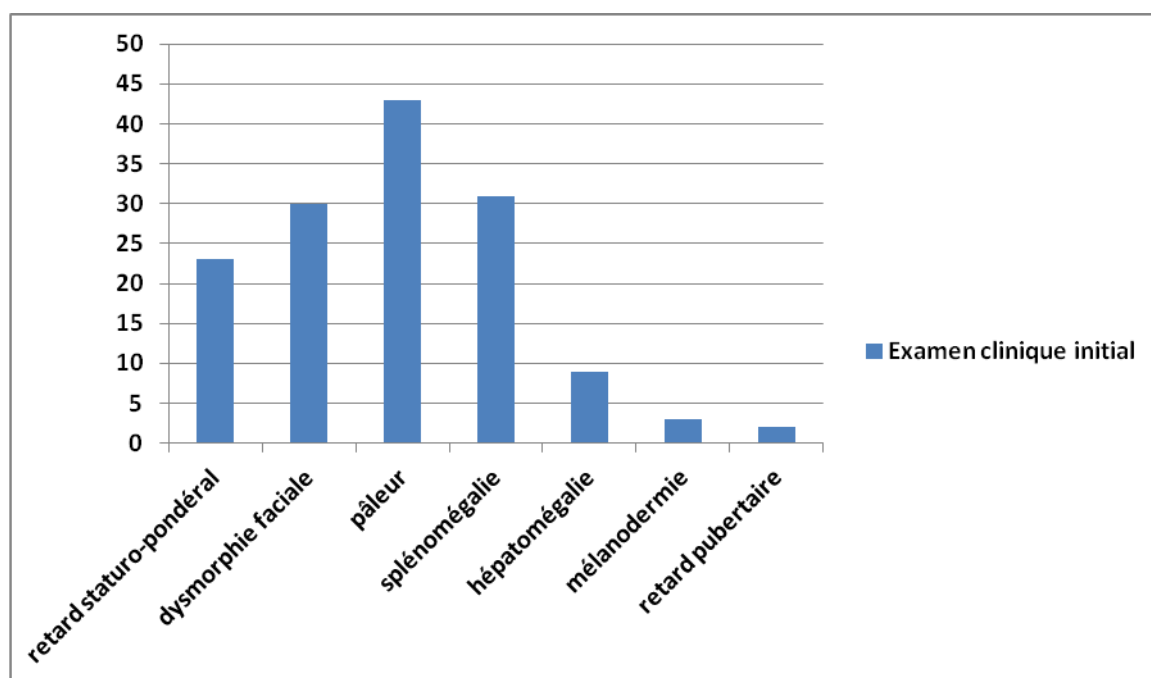


Figure 9: répartition des patients en fonction des données de l'examen clinique initial.

IV. Bilan paraclinique :

IV.1. Bilan diagnostique :

IV.1.1.Hémogramme :

a. Hémoglobine :

Les taux d'Hémoglobine (Hb) au diagnostic ont varié entre 2,9 et 12,5 g/dl avec une moyenne de 8,48 g/dl et un écart-type de 1,96 (Figure 10). 17 patients soit 33,3% ont un taux d'Hb supérieur à 9g/dl, 11 patients soit 21,6% ont un taux d'Hb entre 7 et 9 g/dl, et 23 patients soit 45,1% ont un taux d'Hb inférieur à 7g/dl.

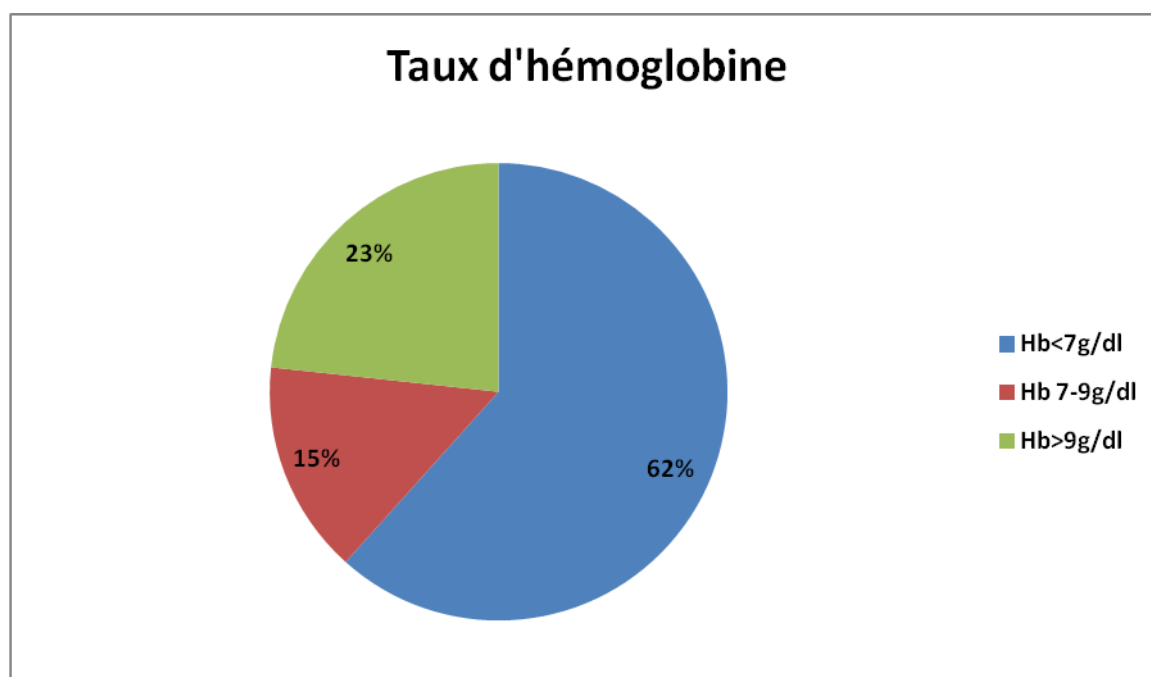


Figure10: Taux d'hémoglobine chez les patients.

b. Volume globulaire moyen et concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) :

Les valeurs du volume globulaire moyen (VGM) ont varié entre 46 et 85 μ^3 avec une moyenne de 70,6 μ^3 . Les valeurs de CCMH ont varié entre 25% et 35,6% avec une moyenne de 32,7%.

43 patients ont une anémie hypochrome microcytaire, soit 84,3% des cas.

c. Globules blancs (GB) :

Dans notre série, le taux de globules blancs a varié entre 2920 et 55800/mm³ avec une moyenne de 9674,12/mm³. Le taux de polynucléaires neutrophiles a varié entre 1200 et 10182/mm³ avec une moyenne de 4650,19/mm³.

d. Plaquettes :

Le taux de plaquettes a varié entre 58000 et 936000/mm³ avec une moyenne de 304145,10/mm³.

e. Frottis :

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

- Hypochromie avec anisocytose poikilocytose-schizocytose chez 30 patients (75%).
- Présence d'érythroblastes acidophiles circulants chez 3 patients (7,5%).
- Présence des cellules en cibles chez 1 patient (2,5%).

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des données de l'hémogramme.

	Valeur minimale	Valeur maximale	Moyenne
Taux d'Hb (g/dL)	2,9	12,5	8,48
VGM (μ^3)	46	70,6	70,6
CCMH (%)	25	32,7	32,7
Globules blancs (/mm ³)	2920	55800	9674,12
Plaquettes (/mm ³)	58000	936000	304145,10

IV.1.2.Électrophorèse de l'hémoglobine :

Elle a été réalisée chez tous les patients au moins une fois. Elle a objectivé une bêta-thalassémie hétérozygote chez 14 patients soit 27,5% , et une bêta-thalassémie homozygote chez 37 patients soit 72,6% , parmi eux 26 patients ont une β^+ thalassémie et 11 patients ont une β^0 thalassémie (Figure 11).

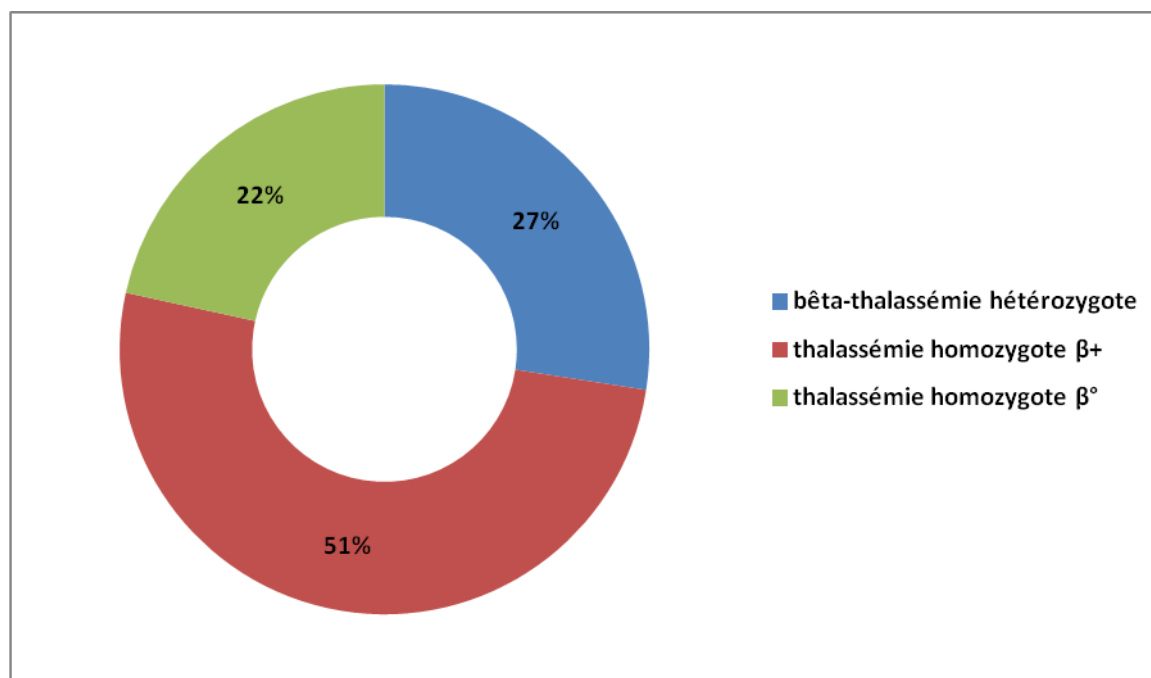


Figure 11: Répartition des patients en fonction de l'électrophorèse de l'hémoglobine.

IV.2.Evaluation de la surcharge en fer :

IV.2.1. Ferritinémie et fer sérique :

Dans notre série, tous les patients suivis pour bêta-thalassémie homozygote (37 cas) ont bénéficié de dosages réguliers de la ferritine dans le sang, soit tous les 3 mois.

La ferritinémie au diagnostic chez les patients bêta-thalassémiques homozygotes a varié entre 99 et 900 ng/ml avec une moyenne de 206,8 $\mu\text{g/l}$ et une médiane de 156 $\mu\text{g/l}$.

Au diagnostic, 7 patients, soit 18,9% des cas, ont un taux de ferritine élevée supérieur à 240 µg/l.

La ferritinémie maximale post-transfusionnelle a varié entre 285 et 9116 µg/l avec une moyenne de 1919,9 µg/l et une médiane de 1842 µg/l.

Tableau 2: Ferritinémie maximale post-transfusionnelle chez les patients bêta-thalassémiques homozygotes.

Ferritinémie post-transfusionnelle(ng/ml)	Patients bêta-thalassémiques homozygotes
<1000	9
1000–2000	7
2000–3000	5
3000–4000	3
4000–5000	6
5000–6000	2
6000–7000	1
7000–8000	1
8000–9000	2
>9000	1

IV.2.2. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 27 patients, soit 53,2% des cas.

14 patients soit 27,5% des cas ont une échographie normale.

3 patients soit 5,9% ont une splénomégalie homogène.

1 patient soit 2% des cas a une splénomégalie macronodulaire.

1 patient soit 2% des cas présente une hépatomégalie homogène avec ascite de faible abondance.

1 patient soit 2% des cas présente une discrète splénomégalie.

3 patients soit 5,9% des cas présente une hépatosplénomégalie homogène.

2 patients soit 3,9% présentent une lithiase vésiculaire.

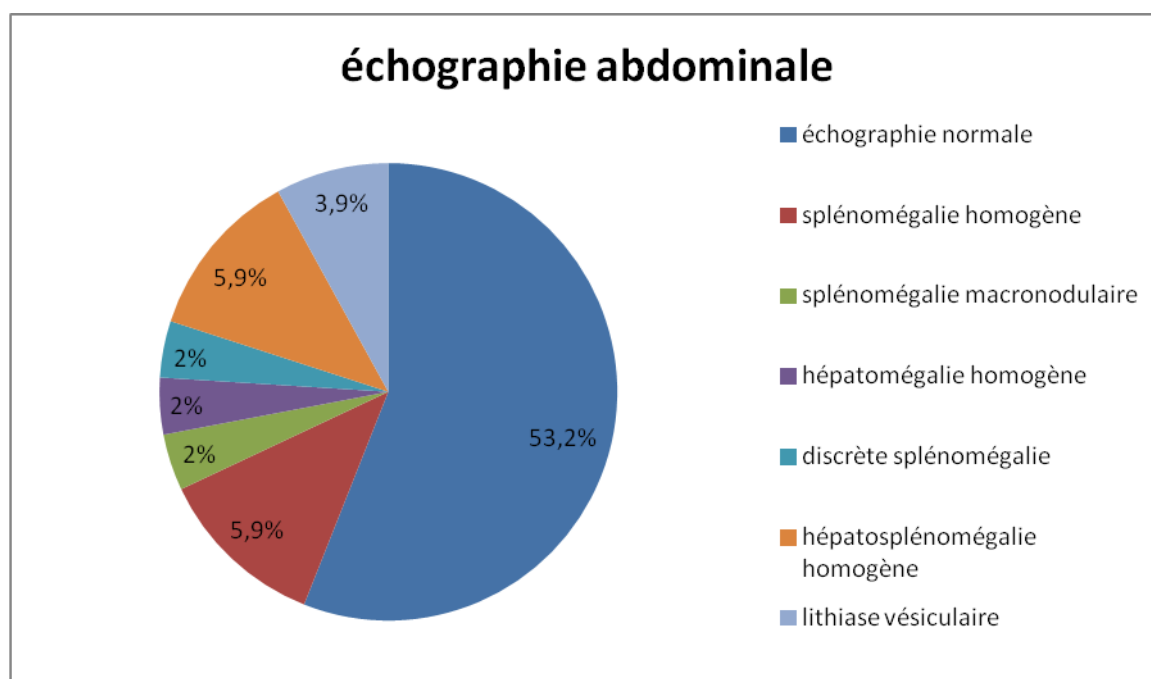


Figure 12 : répartition des cas selon les données de l'échographie abdominale et pelvienne.

IV.2.3.Echo-cardiographie :

Dans notre série, 23 patients, soit 45,3% des cas ont bénéficié d'une échographie cardiaque :

Elle est normale dans 19 cas, soit 37,3% des cas.

Elle a objectivé une dysfonction diastolique dans 1 cas, soit 2% des cas.

Elle a objectivé une hypertrophie du ventricule gauche avec un dysfonctionnement diastolique dans 1 cas, soit 2% des cas.

Elle a objectivé une légère hypertrophie du ventricule gauche à fonction systolo-diastolique conservée dans 1 cas, soit 2% des cas.

Et enfin, une légère dysfonction diastolique dans 1 cas, soit 2% des cas.

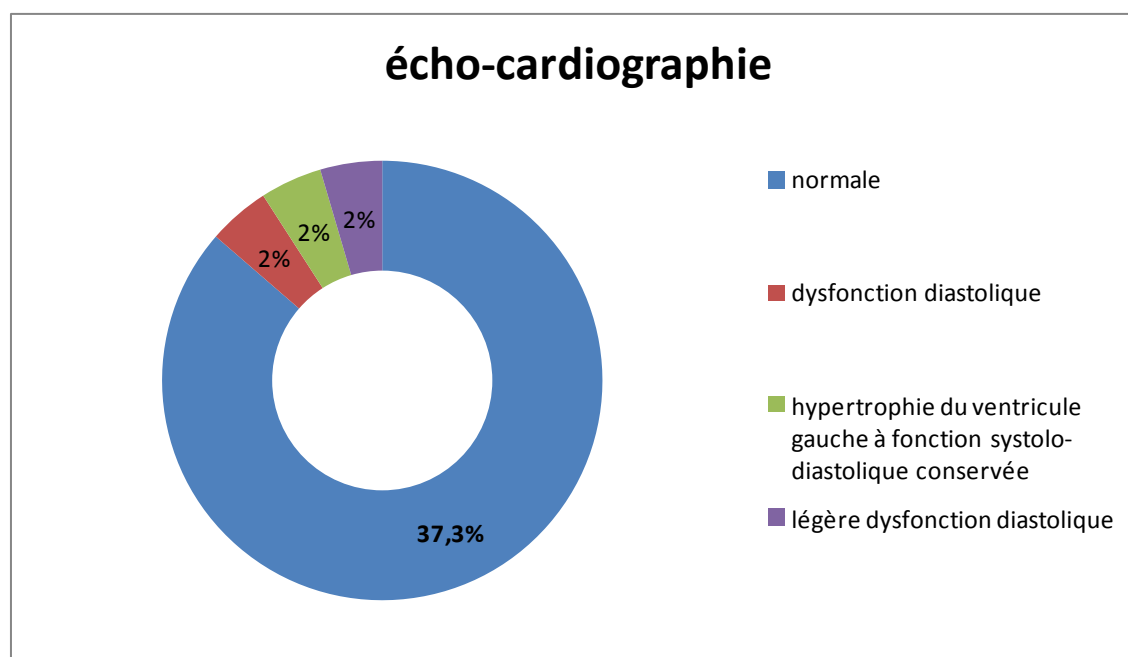


Figure 13: répartition des cas selon les données de l'échocardiographie.

IV.2.4. IRM T2* hépatique :

L'IRM T2* hépatique a été réalisée initialement chez tous les patients homozygotes, ayant totalisé 10 transfusions ou plus, elle a montré un taux de surcharge hépatique en fer entre 65 et 560 $\mu\text{mol/g}$ de poids sec, à noter que les valeurs normales sont de $\text{CHF} < 35,6 \mu\text{mol/g}$. On parle de surcharge minime lorsque le taux de CHF est compris entre 35,6 et 125 $\mu\text{mol/g}$, de surcharge modérée lorsque les taux sont compris entre 125 et 269 $\mu\text{mol/g}$, et de surcharge sévère lorsque les taux de CHF sont supérieurs à 269 $\mu\text{mol/g}$.

Le taux hépatique en fer a été inférieur à 100 $\mu\text{mol/g}$ chez 1 seul patient (2%).

Le taux de surcharge hépatique en fer a été entre 200 et 300 $\mu\text{mol/g}$ chez 6 patients (12%).

Le taux de surcharge hépatique en fer a été supérieur à 300 chez 8 patients (52,9%).

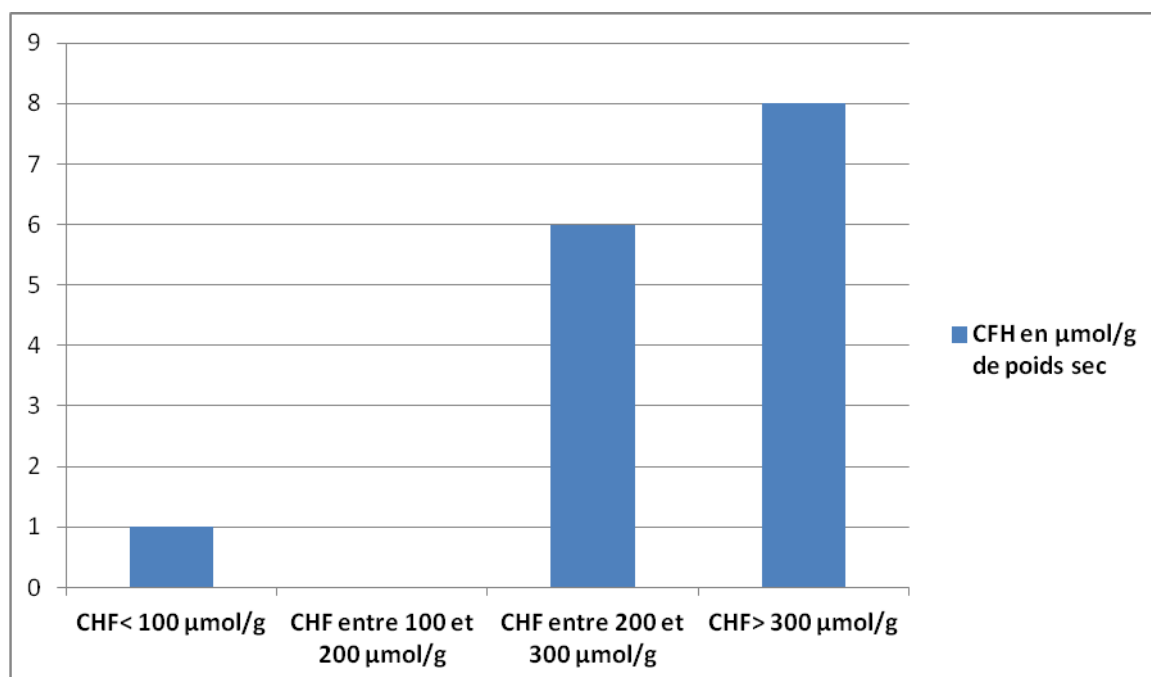
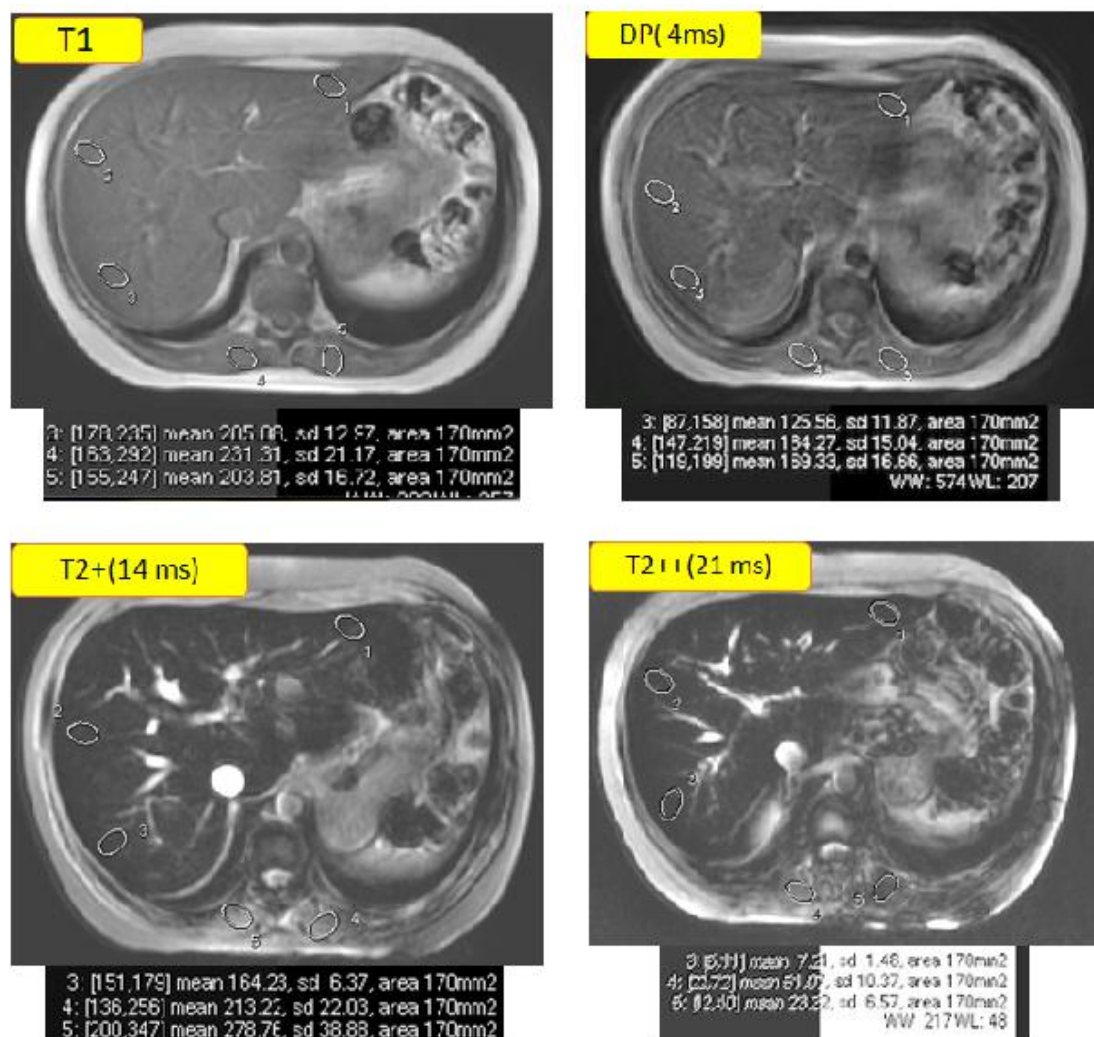


Figure 14 : Répartition des patients en fonction du taux de CHF en IRM T₂*.



RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

13 ans, b-thalassémie homozygote avec surcharge en fer.

TECHNIQUE :

Axiale EG (T₁, DP Te 4ms, T₂* 9 ms, T₂* 14 ms, T₂* 21 ms).

Le calcul de la surcharge hépatique en fer est estimé à 133+/-30 µmol/g

	Foie 1	Foie 2	Foie 3	Muscle 1	Muscle 2
T1	209	221	231	242	206
DP (4 ms)	137	139	166	183	168
T2 (9ms)	57	56	61.5	128	119
T2 + (14ms)	22	24	30	143	98
T2 ++ (21ms)	10.5	10	16	52	35.5

Figure 15 : Clichés radiographiques IRM T2* du service de radiologie CHU Hassan II de Fès chez patients bêta-thalassémiques

IV.2.5. Ponction biopsie hépatique (PBF) :

Dans notre série, une seule PBF a été réalisée lors du bilan pré-greffe, objectivant une fibrose hépatique stade F3 de Métavir.

IV.3. Bilan de suivi :

IV.3.1. Groupage sanguin :

Tous les patients homozygotes ont un groupage sanguin avec phénotypage élargi et une recherche des agglutinines irrégulières. 25% ont comme groupe sanguin B rhésus positif, 30% ont un groupe sanguin A rhésus positif, et 45% ont un groupe sanguin O, dont un est rhésus négatif, et les autres sont O rhésus positif.

IV.3.2. Sérologies virales :

Dans notre série, tous les patients, ont bénéficié des sérologies virales (HVB, HVC, HIV) qui sont renouvelées chaque 6 mois, surtout pour les malades polytransfusés. Elles sont négatives dans tous les cas.

IV.3.3. Bilan phospho-calcique et vitamine D :

Tous les patients bénéficient d'un bilan phospho-calcique annuel dans le cadre du dépistage des complications.

Aucun patient de notre série n'a présenté une perturbation de la calcémie, de la phosphorémie, et des phosphatases alcalines.

Parmi les 37 patients de notre étude, 14 ont réalisé le dosage de vitamine D, et parmi eux, 13 patients soit 35,1% ont un taux inférieur à 30 ng/ml.

Tableau 3: Taux de vitamine D chez les patients bêta-thalassémiques homozygotes.

Taux de vitamine D (ng/ml)	Patients bêta-thalassémiques homozygotes
<10	1
10-20	11
20-30	1
30-100	1

IV.3.4. IGF1 :

Parmi les 37 patients de notre étude, 12 cas ont réalisé le taux d'IGF1 qui est revenu normal pour 10 patients, et a révélé des taux abaissés chez 2 patients, avec un taux de 77ng/ml chez le premier, un taux de 61ng/ml chez le deuxième, contre des valeurs normales comprises entre 102 et 520ng/ml , les deux ont été adressés à la consultation d'endocrinologie pédiatrique ; les autres taux ont varié entre 184,69 ng/ml et 523,3 ng/ml.

IV.3.5.Bilan endocrinien :

Les bilans endocriniens ont été normaux chez tous les patients de notre travail. Tous les patients ont présenté des taux normaux de TSHus et de glycémie.

V.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

V.1.Traitement conventionnel :

a. Transfusion sanguine :

Tous les patients thalassémiques majeurs (37 cas) sont sous un programme transfusionnel toutes les 2 à 6 semaines, afin de maintenir en permanence un taux d'Hb pré-transfusionnel supérieur ou égal à 9-10 g/dl. Le produit sanguin transfusé est des concentrés globulaires phénotypés, compatibles et déleucocytés.

Parmi les 37 patients thalassémiques transfusion dépendant (TDT), 4 patients ont été mis initialement sous régime transfusionnel intensif hebdomadaire, vu leur énorme SMG. Après l'amélioration, ils sont transfusés toutes les 3 à 4 semaines.

L'Hb pré-transfusionnel a varié entre 8 et 10,8 g/dl, avec une moyenne de 8,25 g/dl. L'intervalle moyen entre les transfusions a varié entre 3 et 6 semaines, avec une moyenne de 3,5 semaines. 20 patients sont transfusés toutes les 3 semaines (39,2%), 11 patients sont transfusés toutes les 4 semaines (15,7%), 4

patients sont transfusés toutes les 5 semaines (3,9%), et 2 patients sont transfusés toutes les 6 semaines (3,9%).

Le rythme transfusionnel a varié entre 2 à 20 transfusions/an avec une moyenne de 10 transfusions/an.

b. Chélation de fer :

Dans notre série, 23 des patients, soit 62,2% des cas sont actuellement sous traitement chélateur de fer.

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

- Une ferritinémie élevée : Supérieure ou égale 1000 µg/l.
- et/ou une CFH (concentration hépatique en fer) supérieure à la valeur normale malgré une ferritinémie inférieure à 1000 µg/l.

La durée totale de chélation dans notre série est comprise entre 1 an et 8 ans avec une moyenne de 3,6 ans. Parmi eux, 11 patients (47,8%) sont sous déférasirox (DFX) Exjade* à la dose de 25 à 40mg/kg/j. 3 patients (13,1%) sont sous deux traitements chélateurs : DFX et Défériprone (DFP), vu la surcharge massive en fer, malgré la prise de DFX à la dose de 40mg/kg/j, et 9 patients (39,13%) sont sous Défériprone (DFP) (Ferriprox *).

A noter que 3 patients ont été mis initialement sous DFO, et un malade a été mis sous DFP. Après, ils ont été mis sous DFX vu sa disponibilité et sa facilité d'administration. Une patiente greffée a été mise initialement sous DFX, actuellement elle est sous saignées mensuelles à raison de 10cc/kg.

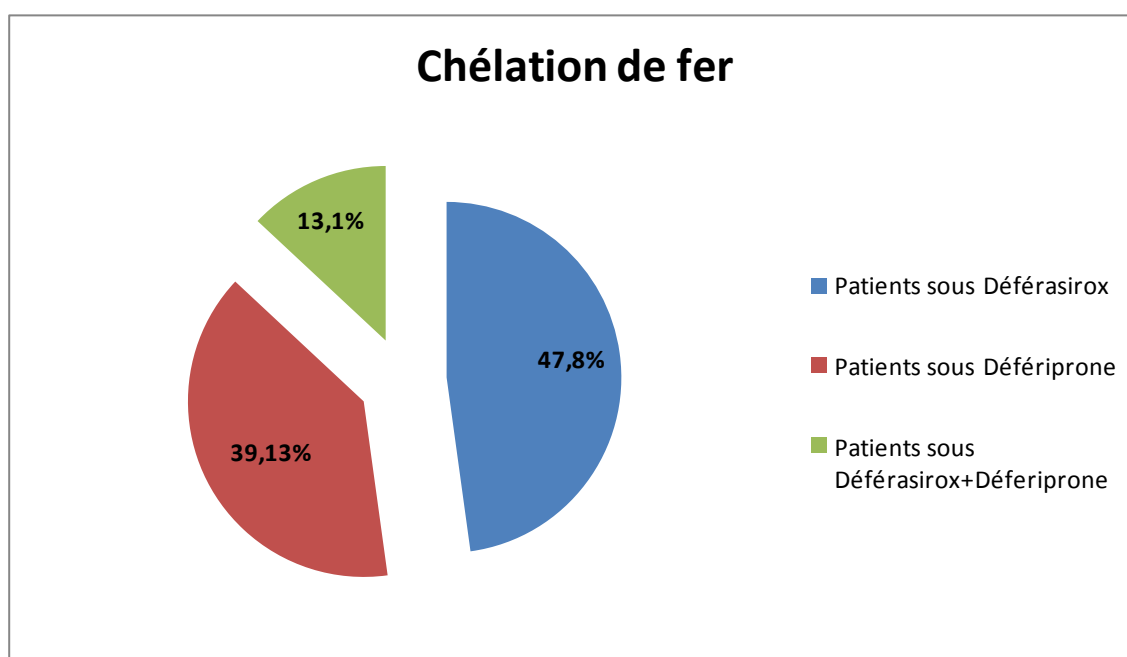


Figure 16 : Répartition des patients en fonction du traitement chélateur.

La ferritinémie pré-chélation a varié entre 285 et 9116 $\mu\text{g/l}$ avec une moyenne de 4700 $\mu\text{g/l}$. La ferritinémie actuelle varie entre 260 et 6117 $\mu\text{g/l}$, avec une moyenne de 3188,5 $\mu\text{g/l}$.

23 patients soit (45,1%) sont toujours sous traitement chélateur, 21 patients ont amélioré leurs ferritinémies, et 2 patients ont gardé une ferritinémie stationnaire, parmi eux, 2 patients sont toujours sous bithérapie (DFX+DFP).

b.2. effets secondaires :

Cinq patients (13,5%) ont présenté une toxicité hépatique après leur mise sous DFX, avec élévation des transaminases et phosphatases alcalines. Le traitement a été arrêté jusqu'à normalisation des transaminases, puis réintroduit à des doses progressives avec bonne tolérance, sauf un patient qui a gardé la cytolyse hépatique d'où un arrêt définitif du DFX, et sa mise sous DFO et DFP.

La toxicité rénale a été notée chez 9 patients (24,32%) sous DFX avec une élévation de la protéinurie qui a régressé sous prescription de boissons abondantes et arrêt provisoire du traitement.

Cinq patients ont présenté une protéinurie positive comprise entre 10 et 20mg/kg/j, une urée comprise entre 0,5 et 0,6 g/l, ce qui a nécessité l'arrêt transitoire du traitement puis sa reprise tout en insistant sur la bonne hydratation.

Cinq patients (9,8%) ont présenté une toxicité hématologique après leur mise sous DFP, avec une neutropénie qui a nécessité l'arrêt immédiat du traitement, réintroduit progressivement avec une surveillance étroite, et une bonne tolérance.

Trois patients (8,1%) ont présenté une intolérance digestive transitoire après leur mise sous DFX à type de douleurs abdominales, nausées, et ces signes ont rapidement régressé sous traitement symptomatique. Aucun patient mis sous DFP n'a présenté d'effets secondaires digestifs.

Deux patients (3,9%) ont présenté des éruptions morbiliformes prurigineuses transitoires qui se sont améliorés sous traitement antihistaminique.

Aucun patient de notre série n'a présenté d'atteinte articulaire.

Tableau 4: répartition des patients selon les effets secondaires.

Effets secondaires	Patients sous DFO	Patients sous DFX	Patients sous DFP	Pourcentage
Toxicité hépatique	0	5	0	13,5%
Toxicité rénale	0	9	0	24,32%
Toxicité hématologique	0	0	5	9,8%
Intolérance digestive	0	3	0	8,1%
Intolérance cutanée	2	0	0	3,9%
Atteinte articulaire	0	0	0	0

c. Supplémentation en acide folique :

Seuls les patients β^+ thalassémiques homozygotes sont sous acide folique, à raison de 5 mg/j, 3 à 5 jours/7. Il s'agit de 26 patients qui le prennent régulièrement.

d. Splénectomie :

Deux patients (5%) ont bénéficié d'une splénectomie, un à l'âge de 9 ans et l'autre à l'âge de 3 ans. Le premier est porteur d'une β^+ thalassémie, et le deuxième est porteur d'une β^0 thalassémie. L'indication a été une énorme SMG avec un hypersplénisme pour les deux cas. Les suites post-opératoires ont été simples. Les deux patients gardent une thrombocytose persistante pour laquelle ils sont mis sous traitement anti-agrégant plaquettaire. Ils bénéficient ainsi d'une antibioprophylaxie en plus d'une vaccination contre le méningocoque, le pneumocoque et la grippe. Le premier patient est devenu transfusion indépendant après la splénectomie, et le deuxième est toujours sous programme transfusionnel toutes les 4 semaines.

V.2. Intensification du traitement.

A. Greffe de cellules souches hématopoïétiques :

Une patiente a bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse en situation génoidentique avec une bonne évolution clinique et biologique. Le donneur est son petit frère qui présente un profil de β -thalassémie hétérozygote et un HLA identique à celui de la patiente. Actuellement, nous sommes à 6 ans de recul sans rejet de greffe, ni maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), avec stabilisation de son Hb entre 10,5 et 11,3 g/dl.

VI. Evolution et complications :

A . Evolution :

A-1.Clinique

Un retard staturo-pondéral a été présent initialement chez 23 patients soit 45,1% des cas, actuellement 7 patients (13,7%) ont un retard staturo-pondéral (RSP), répartis comme suit : 4 cas (10,8%) ont un RSP de -4DS, et 3 cas (8,1%) ont un RSP de -3DS.

30 patients ont présenté initialement une dysmorphie faciale soit 58,8% des patients, et 27 patients soit 52,9% ont actuellement une dysmorphie faciale avec un faciès asiatique.

31 patients ont présenté initialement une splénomégalie soit 58,9% des cas contre actuellement 19 patients soit 37,2% des cas qui ont une splénomégalie entre 1 et 7 travers de doigts (TDD).

L'hépatomégalie a été présente initialement chez 9 patients soit 17,7% des cas, actuellement 3 patients gardent l'hépatomégalie (6%).

3 patients présentent une mélanodermie soit 5,9% des cas.

2 patients présentent un retard pubertaire soit 5%.

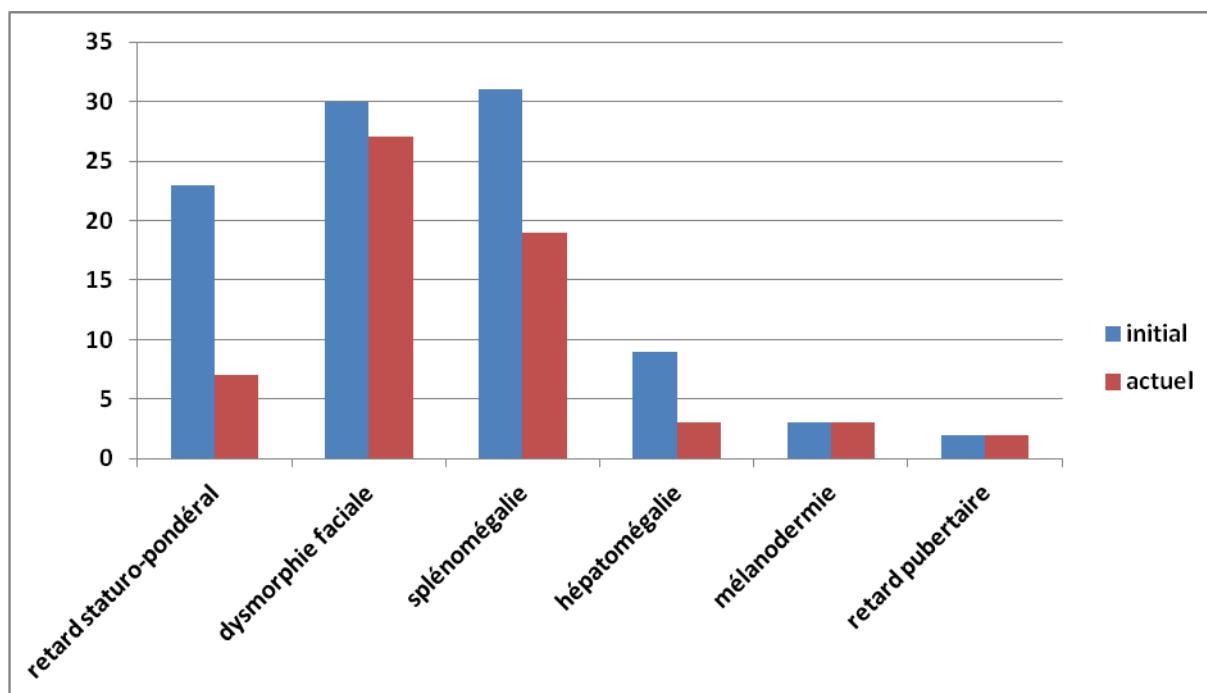


Figure 17: évolution clinique des patients sous programme transfusionnel et traitement chélateur de fer.

A-2.Ferritinémie :

La ferritinémie pré-chélation a varié entre 285 et 9116 $\mu\text{g/l}$ avec une moyenne de 4700 $\mu\text{g/l}$. La ferritinémie actuelle varie entre 260 et 6117 $\mu\text{g/l}$, avec une moyenne de 3188,5 $\mu\text{g/l}$.

Tableau 5: Ferritinémie actuelle chez les patients bêta-thalassémiques homozygotes.

Ferritinémie après chélation (ng/ml)	Ferritinémie maximale post-transfusionnelle chez les patients bêta-thalassémiques homozygotes	Ferritinémie actuelle des patients bêta-thalassémiques homozygotes sous traitement chélateur
<1000	9	10
1000–2000	7	1
2000–3000	5	11
3000–4000	3	1
4000–5000	6	0
5000–6000	2	0
6000–7000	1	0
7000–8000	1	0
8000–9000	2	0
>9000	1	0

23 patients soit (45,1%) sont toujours sous traitement chélateur, 21 patients ont amélioré leurs ferritinémies, et 2 patients ont gardé une ferritinémie stationnaire, parmi eux, 2 patients sont mis sous bithérapie (DFX + DFP)

Tableau 6 : évolution du taux de ferritinémie en post-transfusion puis en post-chélation.

	Ferritinémie initiale	Ferritinémie maximale	Ferritinémie actuelle
Minimum (µg/l)	190	285	260
Maximum(µg/l)	1400	9116	6117
Moyenne(µg/l)	1397	4700	3188,5

A-3.IRM T₂* hépatique :

L'IRM T2 hépatique réalisée chez 15 patients homozygotes a montré un taux de surcharge hépatique entre 65 et 350 µmol/g de poids sec. 1 patient a une surcharge minime (< 100 µmol/g) et 14 patients ont une surcharge sévère (> 200 µmol/g).

Sur les 15 patients, seulement 9 patients (18%) ont réalisé des IRM de contrôle afin d'estimer l'évolution de la surcharge en fer.

Parmi les 9 patients, 2 ont une CHF < 100 µmol/g soit 4% des cas.

4 patients ont une CHF entre 200 et 300 µmol/g soit 8% des cas.

3 patients ont une CHF > 300 µmol/g.

6 patients étaient sous DFX (Exjade) pour une durée de chélation de 2 à 5ans.

3 patients étaient sous DFX (Exjade) initialement puis sous DFP (Ferriprox) pour une durée de chélation de 2 à 5 ans.

Tableau 7: Répartition des patients en fonction du taux de CHF initial et actuel en IRM T2* avant et après chélation.

	IRM T ₂ * hépatique initiale ($\mu\text{mol/g}$)	IRM T ₂ * hépatique actuelle($\mu\text{mol/g}$)
patient 1	251	238
patient 2	280	250
patient 3	320	310
patient 4	320	240
patient 5	290	60
patient 6	65	60
patient 7	310	280
patient 8	330	231
patient 9	560	340

B-Complications.

B-1.Complications transfusionnelles :

Deux patients ont présenté une réaction allergique post-transfusionnelle soit 5% des cas, ils sont tous les deux porteurs d'agglutinines irrégulières. Et un cas de fièvre en rapport avec un accident immunologique, soit 2,5% des cas.

B-2.Complications hépato-biliaires :

Des lithiases vésiculaires ont été objectivées chez 2 patients, soit 5% des cas.

Elles sont asymptomatique cliniquement.

B-3.Complications cardiaques :

Dans notre étude, l'hypertrophie du VG a été notée chez 2 patients soit 3,9% des cas, l'un a une fonction systolo-diastolique conservée, et l'autre a un dysfonctionnement diastolique.

B-4. Complications endocriniennes :

Le retard staturo-pondéral a été présent initialement chez 40 patients soit 78,5% des cas, actuellement 17 patients (33,3%) ont un retard staturo-pondéral (RSP) important, répartis comme suit : 4 cas (7,9%) ont un RSP de -4DS, et 6 cas (11,8%) ont un RSP de -3DS.

B-5. Décès :

Un seul patient décédé dans un tableau d'anémie sévère vu que ses parents étaient indisciplinés et qu'ils avaient refusé le traitement.

B-6. Abandon de traitement :

Le patient originaire de Ouazzane a décidé d'abandonner le traitement ce qui a fait suite à un décès.

DISCUSSION

I. RAPPEL SUR LA THALASSEMIE

I-1. EPIDEMIOLOGIE

La bêta-thalassémie est une hémoglobinopathie fréquente. Elle représente avec la drépanocytose les anémies héréditaires les plus fréquentes au monde. Elle est fréquemment rencontrée dans les régions où le paludisme est également endémique tels les pays du pourtour méditerranéen, l'Afrique, le Moyen Orient, l'Asie centrale et le Sud de la chine ; Elle confère aux porteurs hétérozygotes de la mutation une certaine protection face à l'infection par le plasmodium falciparum [4]. Mais avec les phénomènes migratoires actuels, la mobilité de la population mondiale et les mariages consanguins, la prévalence de cette pathologie tend à augmenter progressivement et devenir une problématique de santé mondiale, nécessitant une mise en place de programmes thérapeutiques adaptés dans les pays non concernés auparavant par la bêta-thalassémie.

Au Maroc, l'épidémiologie des hémoglobinopathies reste inconnue. L'OMS estime le taux des porteurs au Maroc à 6,5%, ce qui laisserait supposer l'existence de 30.000 cas de formes majeures de thalassémie et drépanocytose au Maroc [5].

I-2. ASPECTS GENETIQUES ET MOLECULAIRES :

Evolution ontogénique des hémoglobines humaines

A l'état physiologique, plusieurs hémoglobines se succèdent au cours du développement ontogénique pour pouvoir répondre aux besoins spécifiques en oxygénation de l'embryon, du fœtus et de l'adulte [6].

L'hémoglobine A (HbA) : $\alpha_2\beta_2$, est l'hémoglobine majoritaire au stade adulte et représente plus de 97% de l'hémoglobine totale.

L'hémoglobine A2 (HbA2) : $\alpha_2\delta_2$, représente moins de 3% de l'hémoglobine totale chez l'individu normal et n'a pas de rôle physiologique. Elle a en revanche un intérêt diagnostique car elle est légèrement augmentée chez les individus hétérozygotes pour une β -thalassémie.

L'hémoglobine foetale (HbF) : $\alpha_2\gamma_2$, est majoritaire pendant la période foetale et représente encore à la naissance plus de 80% de l'hémoglobine totale; elle est progressivement remplacée par l'Hb A au cours des premiers mois de vie. La chaîne α est donc commune à toutes les hémoglobines présentes pendant la vie foetale et adulte. Dans les Hb A, A2 et F, seule la chaîne non-alpha diffère. Chaque chaîne de globine est codée par un gène différent. Ces gènes ont tous une structure similaire comprenant 3 exons et 2 introns, et un promoteur contenant, entre autres, une TATA box [7].

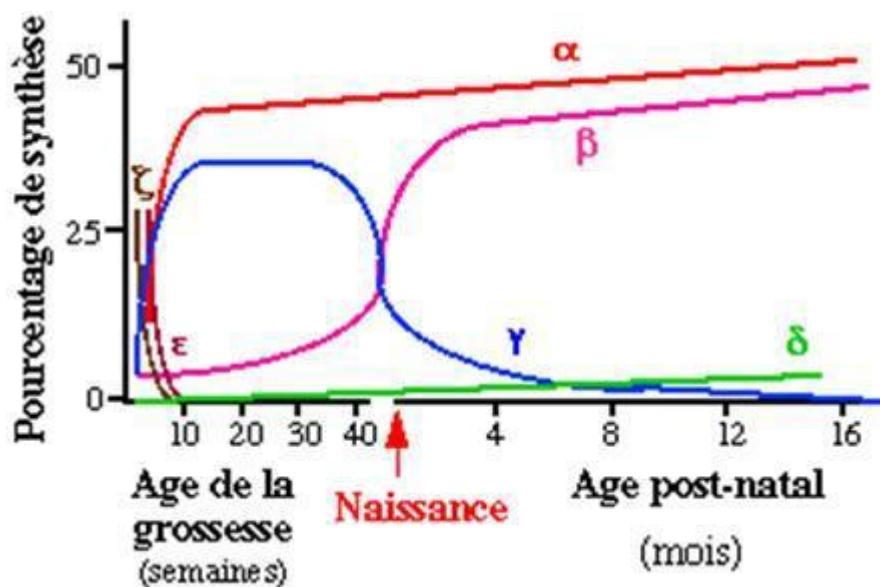
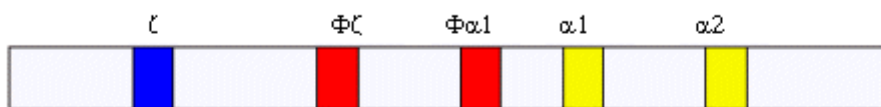


Figure 18: Sites d'érythropoïèse et expression de chaînes de globines du stade embryonnaire au stade adulte [6].

Génétique de la bêta-thalassémie

Les bêta- thalassémies sont dues à un défaut moléculaire qui touche le locus β -globine situé sur le chromosome 11. Ce locus bêta subit au cours du développement deux commutations géniques ou « switch » génique qui aboutissent à l'expression séquentielle de gènes localisés de 5' en 3', exprimés puis réprimés [8]. On parle également de cluster de gènes car ce locus est composé de 5 gènes : le gène epsilon exprimé pendant la vie embryonnaire puis les gènes $G\gamma$ et $A\gamma$ exprimés pendant la vie fœtale, et les gènes δ et β exprimés pendant la vie adulte [9].

Chromosome 16 : Groupe de type alpha



Chromosome 11 : Groupe de type bêta



Figure 19: Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène de bêta et alpha globine et leurs emplacements [9]

Transmission héréditaire

Les bêta thalassémies sont habituellement héritées dans une forme autosomique récessive. Ceci signifie que les mâles et les femelles sont affectés également car il ne concerne pas le chromosome sexuel, les deux parents doivent être des porteurs au moins d'une mutation génique pour que le trait se développe et devient évident [10].

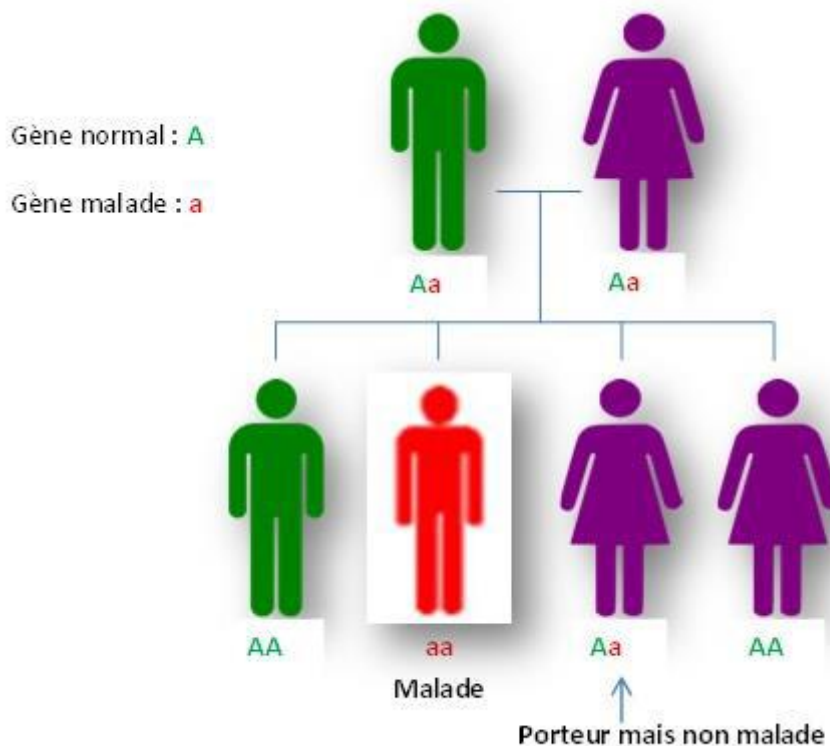


Figure 20: Arbre généalogique d'une famille dont les deux parents sont porteurs d'une mutation [10]

Si chacun des deux parents portent une mutation génique, alors 25% de leur descendance seront malade, 50% sains et 25% porteurs sains. Par contre, le risque augmente si un ou plusieurs des parents possèdent des mutations géniques supplémentaires [11].

Les bases moléculaires.

Au niveau génétique, 90% des allèles bêta-thalassémiques sont représentées par des mutations ponctuelles et des délétions ou insertions courtes inférieures à 3 bases généralement ; 10% sont des délétions larges emportant tout ou une partie du locus HBB ou du locus LCR du cluster β -globine qui gouverne la transcription des gènes. À ce jour, plus de 200 mutations ont été rapportées et sont représentatives de tous les mécanismes mutationnels décrits [12].

a/ Formes délétionnelles.

On en distingue deux types principaux, l'un relativement fréquent et l'autre extrêmement rare:

- délétions emportant le gène : elles emportent soit le gène β uniquement (β° -thal.), soit les gènes δ et β ($(\delta\beta)0$ -thal.), soit l'intégralité du cluster β -globine ($(\epsilon\gamma\delta\beta)^\circ$ -thal.) [12,13].
- délétions emportant le *locus control region* (LCR) : il s'agit de délétions plus ou moins larges qui emportent tout ou une partie de la région qui régule la transcription de l'intégralité du cluster β -globine. Les délétions décrites au niveau de la région HS3 sont les plus importantes pour la transcription du cluster β -globine puisque son absence entraîne une $(\epsilon\gamma\delta\beta)^\circ$ -thalassémie [13].

b/ Mutations ponctuelles :

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

- Mutation aboutissant à une suppression totale ou presque totale de l'expression du gène (mutation bêta $^\circ$ -thalassémique): ce sont des mutations non-sens, des insertions ou délétions entraînant un décalage du cadre de lecture ou des mutations des sites d'épissage ou du codon d'initiation [13].
- Mutations entraînant une diminution de l'expression : certaines mutations affectent des séquences régulatrices comme les séquences conservées du promoteur (TATA box, CAAT box ou motifs CACCC) ou les séquences 5' ou 3' non traduites. D'autres créent ou activent un site alternatif d'épissage [14]. Ce dernier type de mutation peut être localisé dans une région codante du gène et avoir donc 2 effets : un effet faux-sens qui va aboutir à la synthèse d'une

chaîne de globine anormale et donc à une Hb anormale, et un effet sur l'épissage (en créant ou en activant un site cryptique d'épissage) qui conduit à une diminution du niveau de production de la chaîne protéique anormale. On parlera ici de variant de l'Hb à effet thalassémiant, le plus fréquent de ces variants est l'Hb E particulièrement répandue en Asie [4,5].

- Certaines mutations siégeant dans le promoteur ou dans les régions 5' et 3' non traduites ont un effet particulièrement discret sur le niveau de synthèse de la chaîne bêta-globine. Chez l'hétérozygote, elles n'entraîneront aucune modification ni clinique ni biologique [12]. Chez l'homozygote, elles produisent un tableau classique de trait thalassémique avec microcytose, polyglobulie et élévation de l'Hb A2. Elles ne seront réellement pathogènes qu'en association avec une mutation bêta° thalassémique sur l'autre allèle et produiront un phénotype de thalassémie intermédiaire. On les appelle des mutations bêta - thalassémiques silencieuses ou mutations bêta+- thalassémiques [14].
- Des mutations bêta-thalassémiques rares ont été décrites avec une transmission dominante. Ce sont des mutations ponctuelles faux sens qui entraînent la production d'une chaîne protéique tronquée hyper instable, incapable de s'associer avec la chaîne alpha-globine normale et rapidement détruite dans l'érythroblaste. Cette destruction précoce va entraîner un certain degré de dysérythropoïèse mimant une thalassémie intermédiaire [10,15].

On peut aussi assister à des interactions des β -thalassémies avec d'autres anomalies du gène β -globine qui ont des expressions cliniques tels l'association β -thal-Hb S qui donne le syndrome drépanocytaire majeur et l'association β -thal-Hb E en raison du faible niveau d'expression de l'Hb E [15].

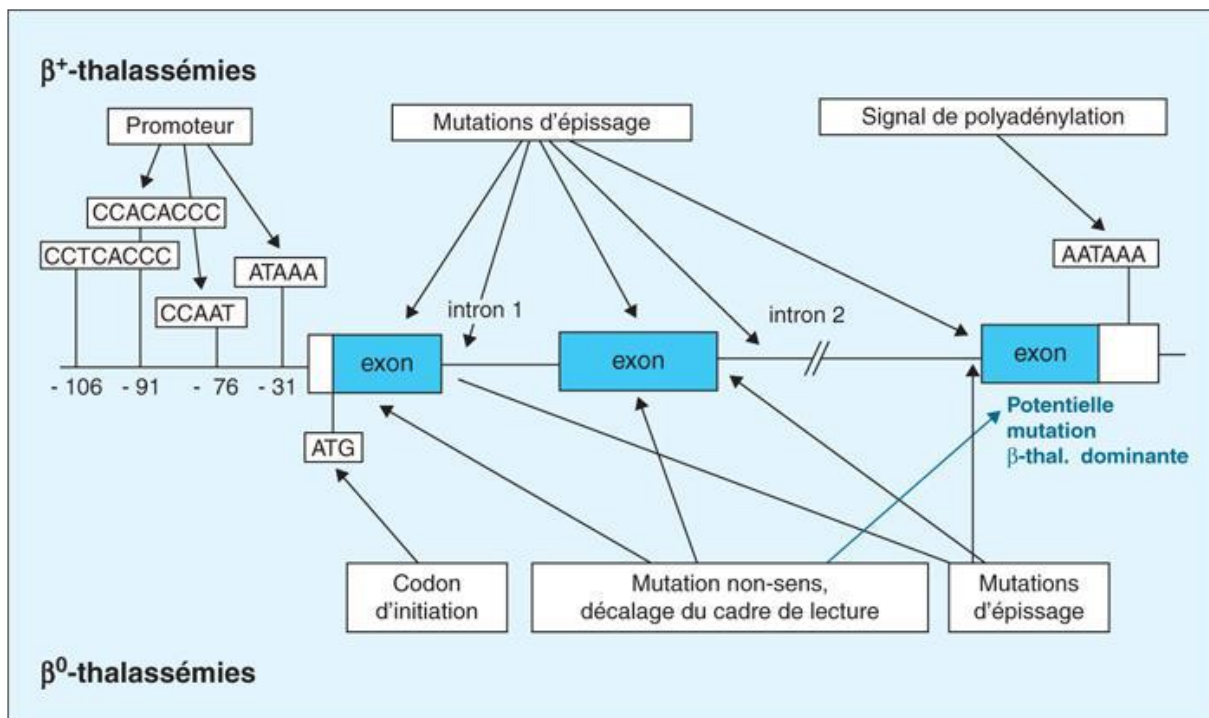


Figure 21: les différents types de mutations dans les bêta-thalassémies [14].

I-3. PHYSIOPATHOGENIE :

Le déséquilibre qui résulte des mutations ponctuelles et des formes délétionnelles, entraîne l'apparition de chaînes de globine dépareillées à l'origine, au niveau médullaire, d'une mort cellulaire prématurée ou apoptose des précurseurs de la lignée rouge dite aussi érythropoïèse inefficace. Les globules rouges (GR) pathologiques, mais viables, libérés par la moelle osseuse sont en partie détruits au niveau splénique ou directement hémolysés dans la circulation par précipitation de l'hémoglobine [16].

La combinaison de la destruction médullaire, splénique et périphérique des GR entraîne une anémie aboutissant progressivement au tableau clinique d'une thalassémie sévère [17]. Les GR altérés entrent dans la rate où ils sont capturés dans son environnement à pH bas et pauvre en oxygène. Par la suite, la splénomégalie exacerbe le trappage de GR et aggrave l'anémie. L'anémie et la faible oxygénation

des tissus entraînent une hyperproduction d'érythropoïétine par le rein qui stimule l'érythropoïèse inefficace médullaire et donne les déformations osseuses classiques retrouvées chez les patients atteints de thalassémie majeure mal prise en charge et de thalassémie intermédiaire sévère [18].

La surcharge en fer lors de l'érythropoïèse inefficace serait liée à une action inadéquate de l'hepcidine [19]. Il s'agit d'une hormone antimicrobienne qui joue un rôle majeur dans les surcharges et les déficits en fer. En situation normale, cette hormone maintient à un taux bas le fer biodisponible circulant en réduisant l'absorption intestinale du fer, en prévenant le relargage et en recyclant le fer libéré par les macrophages et les cellules du système réticulo-endothélial [20,21]

En plus de la surcharge en fer liée aux transfusions, l'érythropoïèse inefficace stimule l'absorption gastro-intestinale de fer et peut être à l'origine d'une surcharge en fer même chez des patients atteints de TI ne nécessitant pas de transfusion [22].

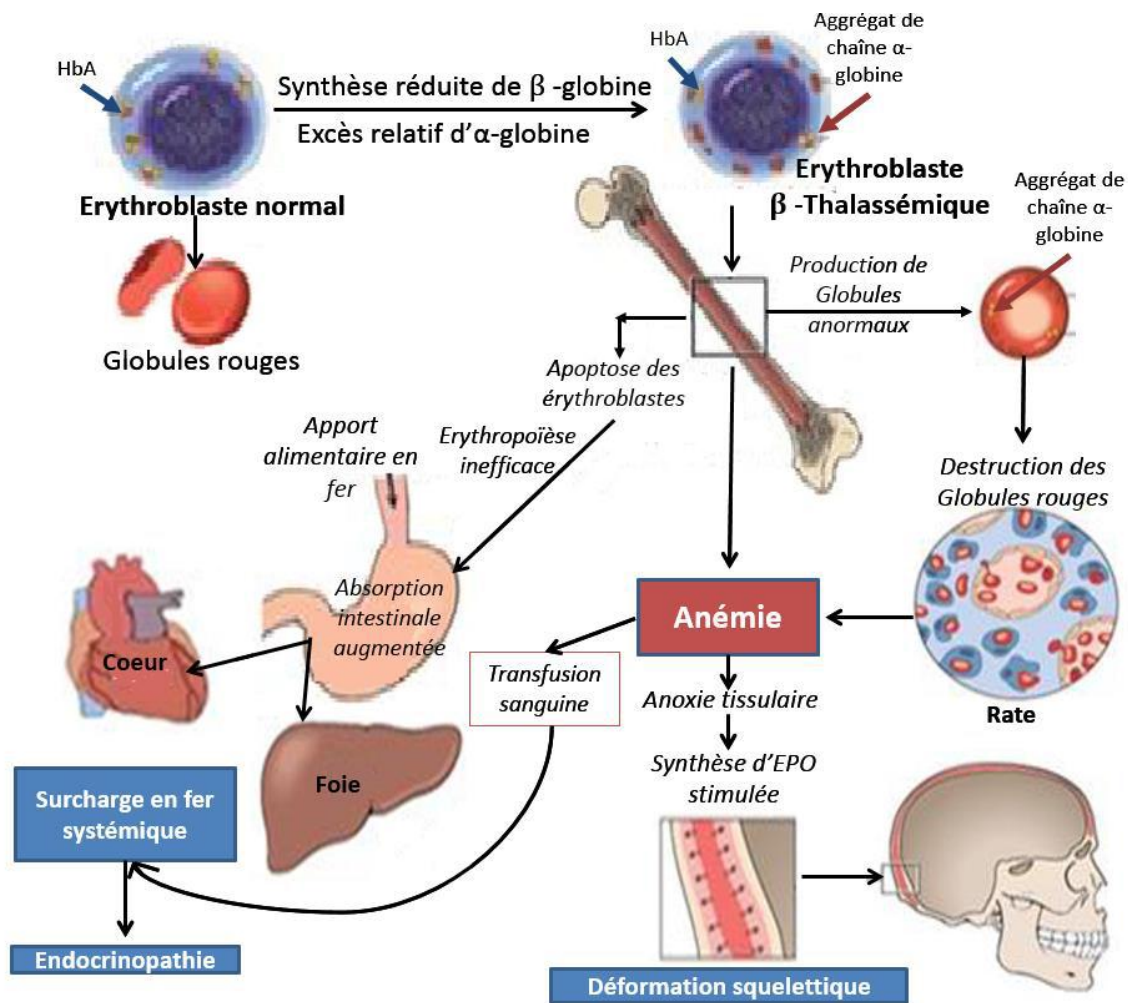


Figure 22: physiopathologie générale de la bêta-thalassémie [18].

I-4.MANIFESTATIONS CLINIQUES.

Dans le cas d'un diagnostic précoce et si l'on instaure un programme transfusionnel régulier, le développement de l'enfant est normal au moins les dix premières années. Cependant, en l'absence de prise en charge adéquate, les manifestations de la bêta-thalassémie homozygote vont se développer dès les premières années de vie [23].

Les enfants insuffisamment transfusés peuvent présenter: une pâleur cutanéomuqueuse, un ictère d'intensité variable, une distension abdominale due à l'hépatosplénomégalie, un retard de croissance staturo-pondérale, une mélanodermie, une réduction de la masse musculaire et du tissu adipeux, une fièvre

réurrence, une léthargie, une anorexie, des anomalies squelettiques en rapport avec l'expansion de la moelle osseuse hématopoïétique : bosses frontales, hypertélorisme, os malaires élargis, protrusion du maxillaire supérieur et anomalies de l'implantation dentaires [23,24].

On peut avoir aussi la survenue de nombreuses complications telles que des infections, des fractures, une carence en folates, un hypersplénisme, des ulcères de jambes [25].

En l'absence de traitement, le décès survient avant l'âge de 5 ans [23,25]. Les enfants correctement transfusés restent asymptomatiques jusqu'à l'âge de 10-11ans. Ils développeront ensuite des complications similaires à celles des adultes présentant une hémochromatose : dysfonctionnement hépatique, cardiaque, et endocrinien [26].

Si le traitement fait de transfusions et d'agents chélateurs est rapidement instauré, on peut avoir une bonne qualité de vie et une augmentation de l'espérance de vie qui rattrapent les valeurs normales [26].

Dans notre série, la circonstance de découverte la plus fréquente est la pâleur cutanéomuqueuse dans 45,1% des cas, suivie de la distension abdominale dans 15,7% des cas. Dans la série de l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat, les anomalies biologiques et les syndromes anémiques sont de loin les plus révélateurs de la maladie. Ils constituent des motifs de prescription de l'étude de l'Hb dans respectivement 41% et 21% des cas. La SMG occupe la troisième place et représente un motif de découverte de la maladie dans 14% des cas [27]. Dans une autre étude tunisienne rétrospective portant sur 36 patients thalassémiques intermédiaires, 67% des patients sont diagnostiqués après l'âge de 10 ans avec une médiane de 15 ans suite à une anémie modérée (Hb = 9,1g/dl), une dysmorphie cranio-faciale modérée (51%) et une SMG constante [28].



Figure 23: Photos d'un patient atteint de thalassémie homozygote, suivi dans notre service, diagnostiqué à l'âge de 14 ans, montrant la présence de bosses frontales, un hypertélorisme, un élargissement des os malaires, et des déformations mandibulaires avec anomalies de l'implantation dentaire.

I-5.MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

I-5-1.Diagnostic biologique et biochimique

De nombreux facteurs biologiques et biochimiques varient chez les patients atteints de bêta-thalassémie. L'anémie est une diminution de la concentration d'hémoglobine dans le sang, donc une diminution de la masse totale d'hémoglobine circulante. L'anémie des patients bêta-thalassémique est de type microcytaire. Le volume globulaire moyen (VGM) présente des valeurs inférieures à 80fL (à l'état physiologique il est compris entre 82 et 98 fL) [29]. Dans la majorité des cas, cette anémie est de type hypochrome. La teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine (TCMH) est inférieure à la valeur physiologique, soit inférieur à 27 μ g [30,31].

Dans notre expérience, 17 patients soit 33,3% ont un taux d'Hb supérieur à 9g/dl, 11 patients soit 21,6% ont un taux d'Hb entre 7 et 9 g/dl, et 23 patients soit

45,1% ont un taux d'Hb inférieur à 7g/dl. Les valeurs du volume globulaire moyen (VGM) ont varié entre 46 et 85 fL avec une moyenne de 32,7%. Les valeurs de CCMH ont varié entre 25% et 35,6%, avec une moyenne de 32,7%. 43 patients ont une anémie hypochrome microcytaire, soit 84,3% des cas.

Bilan martial

Pour les patients β -TM, la sidérémie (définie par la teneur en fer du sérum sanguin) ainsi que les réserves en fer représentée par la ferritinémie sont largement augmentées dus aux mécanismes physiopathologiques vus précédemment.

Pour les patients β -TI, la sidérémie est en général dans les valeurs physiologiques normales, mais les réserves en fer sont augmentées [31].

Dans notre série, tous les patients suivis pour bêta-thalassémie homozygote (37 cas) ont bénéficié de dosages réguliers de la ferritine dans le sang, soit tous les 3 mois. La ferritinémie au diagnostic chez les patients bêta-thalassémiques homozygotes a varié entre 99 et 900 ng/ml avec une moyenne de 206,9 ug/l et une médiane de 156 ug/l. La ferritinémie maximale post-transfusionnelle a varié entre 285 et 9116 ug/l avec une moyenne de 1919,9 ug/l et une médiane de 1842 ug/l.

Dans une étude prospective faite à l'hôpital d'Enfants de Rabat, 13% de la population ont une ferritinémie inférieure à 1000 ng/ml, et 87% ont un taux de ferritinémie supérieur à 1000 ng/ml et sont chélatés [32], dans la série tunisienne, le dosage de la ferritinémie a montré un taux moyen de 3071 ng/ml [28], ce taux a été de 3143 ng/ml dans la série chinoise [33].

a) Frottis sanguin.

Le frottis sanguin des patients β -thalassémiques peut montrer des globules rouges de taille variable (une anisocytose), et de formes variables (une poïkilocytose) [31].

Le taux d'érythroblastes est augmenté, et de manière encore plus marquée suite à une splénectomie. Au contraire, les réticulocytes affichent un taux bas comparé au degré de l'anémie. Il est également observé des inclusions dans les érythrocytes, les corps de Heinz, correspondant aux précipités d'hémoglobine. La présence de ces corps est un très bon élément d'orientation pour le diagnostic.

b) Bilan Hépatique

La surcharge hépatique en fer représente la deuxième cause de mortalité chez les patients thalassémiques surtout s'il coexiste une co-morbidité. La surcharge hépatique reste longtemps pauci-symptomatique à la fois physiquement et biologiquement et lorsqu'il existe une perturbation des enzymes hépatiques, elle est inférieure habituellement à 3 fois la normale et prédomine sur les ALAT.

Elle devient symptomatique soit lorsqu'il existe une pathologie associée (hépatite virale), soit lorsque se développe une cirrhose hépatique avec insuffisance hépato-cellulaire [34].

c) Bilan rénal :

Le stress oxydatif secondaire aux dépôts ferriques tissulaires et l'anémie chronique rendent compte de l'essentiel des lésions tissulaires rénales ; cependant, la toxicité tubulaire des chélateurs du fer, indispensables pour tenter de contrôler l'hémosidérose, peut être un facteur aggravant [35]. Les résultats des études montrent une hyperfiltration glomérulaire. Cette hyperfiltration apparaît plus précocement chez les patients atteints de bêta-thalassémie majeure que de bêta-thalassémie intermédiaire, et engendre à long terme une altération des parois capillaires et une diminution des fonctions rénales [36].

Dans notre travail, aucun cas d'insuffisance rénale n'a été remarqué, dans l'étude du CHU Annaba 2 patients sur 38 (5,3%), ont développé une insuffisance rénale à l'âge de 20 et 23 ans [37].

d) Variations ioniques :

Le calcium, le sodium et le chlore ont des taux abaissés chez les patients β -TM [35].

e) Vitamines

Les réserves en Vitamine C et Vitamine D sont considérablement appauvries chez les patients β -TM. L'acide folique (la vitamine B9) est aussi diminué (surtout chez les patients β -TI, étant consommée lors de l'érythropoïèse) [35].

f) Glycémie

L'intolérance au glucose et le diabète sont des complications peuvent se voir chez les patients surchargés en fer. Néanmoins, cette complication est aussi rencontrée chez les thalassémiques régulièrement transfusés et chélatés, ce qui suggère que d'autres facteurs sont en cause, tels qu'une affection hépatique chronique, une infection virale, la sensibilité individuelle pour le fer, ou le déficit en zinc. L'anémie chronique, les facteurs génétiques, les antécédents familiaux de diabète (en particulier des parents de premier degré) augmentent la prévalence de cette complication qui varie de 00 à 0,17 %, avec en général, sa rareté avant l'âge de 10 ans [38].

Les facteurs de risque de développement d'un diabète sont une mauvaise observance du traitement chélateur, une mise en route tardive de la chélation, les altérations hépatiques (hépatite chronique et cirrhose) [39,40].

L'installation d'un diabète proprement dit est souvent précédée d'une période d'intolérance au glucose qui est l'incapacité de sécréter une quantité appropriée d'insuline par les cellules pancréatiques en réponse à l'administration de glucose.

L'intolérance au glucose est définie par une glycémie à jeûn $< 1,26$ g/l et une glycémie comprise entre $> 1,40$ et < 2 g/l, deux heures après une charge de glucose.

La durée de cette période est variable d'un patient à un autre, et est tributaire de la qualité de la prise en charge. L'intolérance au glucose s'installe en général au cours de la deuxième décennie de la vie coïncidant ou concomitant avec le début de la puberté.

Dans les situations où un traitement chélateur intensif est institué précocement l'installation d'un diabète est exceptionnelle. En règle générale le diabète survient 3 ans après l'intolérance au glucose. Celui-ci est défini par une glycémie à jeun $> 1,26$ g/l ou $> 2,00$ g/l, deux heures après charge (ingestion de 1,75 g/kg de glucose dilué dans 250 ml d'eau). Le diabète de l'hémochromatose est différent des diabètes de type 1 et 2, la survenue du diabète est directement liée au nombre de transfusions sanguines et à la surcharge en fer hépatique. La fréquence du diabète est en nette diminution dans les pays développés surtout chez les patients en balance de fer négative [41].

Dans notre étude, aucun patient n'a présenté de trouble de glycorégulation. Une étude réalisée en Chine a inclus 44 études portant sur 1605 cas a retrouvé un diabète sucré chez 6,54% patients atteints de thalassémie majeure. La prévalence la plus élevée a été retrouvée au Moyen-Orient avec 7,90% des cas.

Tableau 8: Troubles de la glycorégulation chez les patients atteints de bêta-thalassémie majeure dans différentes régions [42].

Region	DM		IFG		IGT		EnD	
	P (%)	95% CI (%)	P (%)	95% CI (%)	P (%)	95% CI (%)	P (%)	95% CI (%)
Mediterranean coast	5.36	3.95-6.77	6.52	5.74-7.30	15.16	3.56-26.76	39.82	33.55-46.10
Middle East	7.90	5.75-10.05	27.88	18.50-37.26	7.14	0.13-14.15	36.67	31.22-42.11
Europe	6.05	2.82-9.28	NR	NR	14.01	8.56-19.45	65.98	56.61-75.35
America	12.77	7.24-18.31	NR	NR	NR	NR	27.50	24.67-30.32
Asia	6.38	2.75-10.01	18.29	5.67-30.91	9.07	4.97-13.16	55.06	44.80-65.32
Oceania	18.18	6.78-29.58	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Overall	6.54	5.30-7.78	17.21	8.43-26.00	12.46	5.98-18.94	43.92	37.94-49.89

DM: diabetes mellitus; IFG: impaired fasting glucose; IGT: impaired glucose tolerance; EnD: endocrine disorders; P: prevalence; 95% CI: 95% confidence interval; NR: not reported.

a) Analyses des hémoglobines.

Lors de la suspicion d'une β -Thalassémie, les différents types d'hémoglobine du patient doivent être déterminés et quantifiés. D'après la nomenclature des analyses de biologie médicale (NABM), un bilan standard pour identifier les différentes hémoglobines doit contenir au moins 3 tests phénotypiques parmi lesquels figure obligatoirement une électrophorèse. D'autre part, une des analyses doit permettre un dosage quantitatif de l'HbA2 [43].

L'Électrophorèse d'hémoglobine.

Cette technique engendre une séparation des protéines, ici des hémoglobines, en fonction de leur différence de charge électrique. Ils existent différents types d'électrophorèse utilisés dans le diagnostic de la β -Thalassémie.

L'électrophorèse par isofocalisation électrique permet une séparation précise des Hb en fonction d'un gradient de pH allant de 5 à 8. Présentant une haute sensibilité et une grande résolution, elle permet la séparation fine d'un grand nombre de fraction d'Hb [44].

L'électrophorèse à pH alcalin : à pH 8.6, les hémoglobines portent des charges négatives et migrent en direction de l'anode chargée positivement. L'électrophorèse capillaire est la technique la plus récente. Elle sépare les hémoglobines selon deux critères, non seulement la charge électrique mais également selon leur rapport charge/masse. Elle est reproductible et quantitative, mais coûteuse [45].

Les Chromatographies Liquides Haute Performance (HPLC)

Elles séparent les fractions d'Hb selon leurs affinités avec la colonne échangeuse d'ions et leurs vitesses de migration (Plus l'affinité est grande et plus la migration est lente). L'HPLC en phase inverse est courante, elle effectue la séparation des molécules en fonction de l'hydrophobicité [46].

Spectrophotométrie de masse

La séparation se fait selon la masse des fragments protéiques, cette technique permet le repérage des Acides aminés. L'association d'une technique par HPLC et d'une électrophorèse est utilisée classiquement.

Si après réalisation de ces trois tests aucune anomalie n'est détectée, le bilan est donc considéré comme normal, le diagnostic de β -Thalassémie n'est pas confirmé [47].

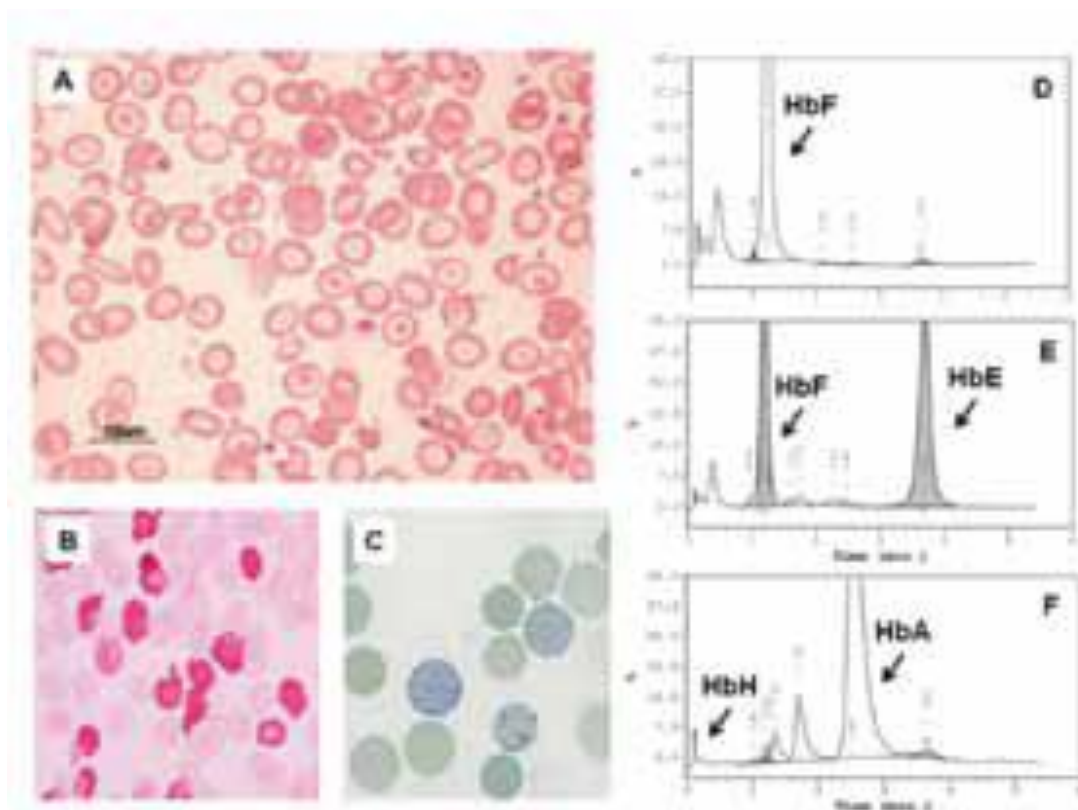
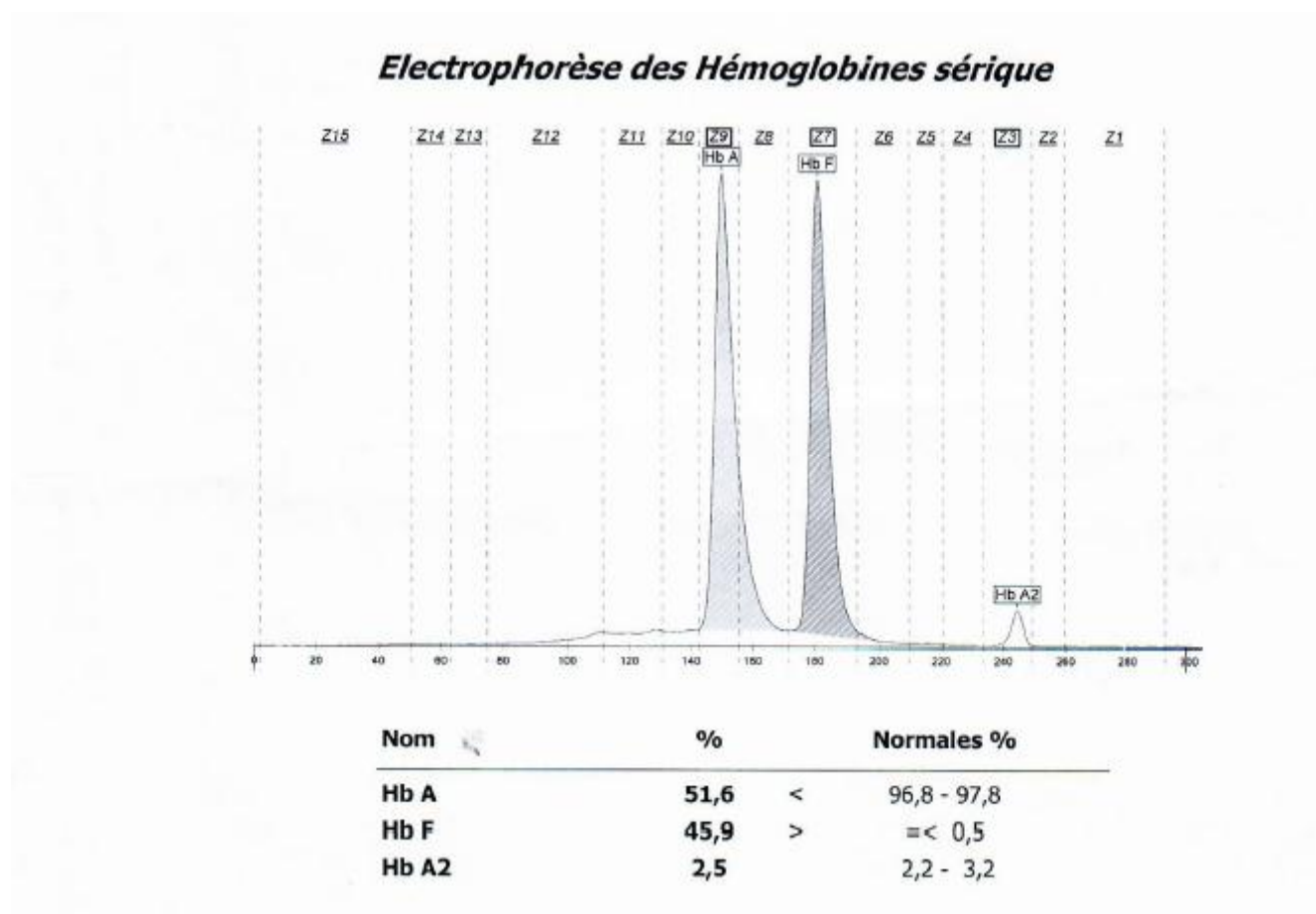


Figure 24: aspects hématologiques et profils d'hémoglobine fréquents dans les bêta-thalassémies [47].

(A) Frottis sanguins périphériques chez un patient thalassémique montrant une hypochromie, une microcytose avec anisopoikilocytose, des cellules en cible et une polychromasie. (B) Marquage des cellules-F positives dans la bêta-thalassémie. (C) Corps d'inclusion HbH chez un patients avec bêta-thalassémie. Chromatographie en phase liquide montrant des profils d'hémoglobines dans la bêta-thalassémie majeure (D), l'HbE/bêta- thalassémie (E) et l'hémoglobinoïde H (F).



Laboratoire Central d'Analyses médicales CHU HASSAN II-FES, Laboratoire d'hématologie.

Figure 25 : Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint de β^{+-} thalassémie homozygote.

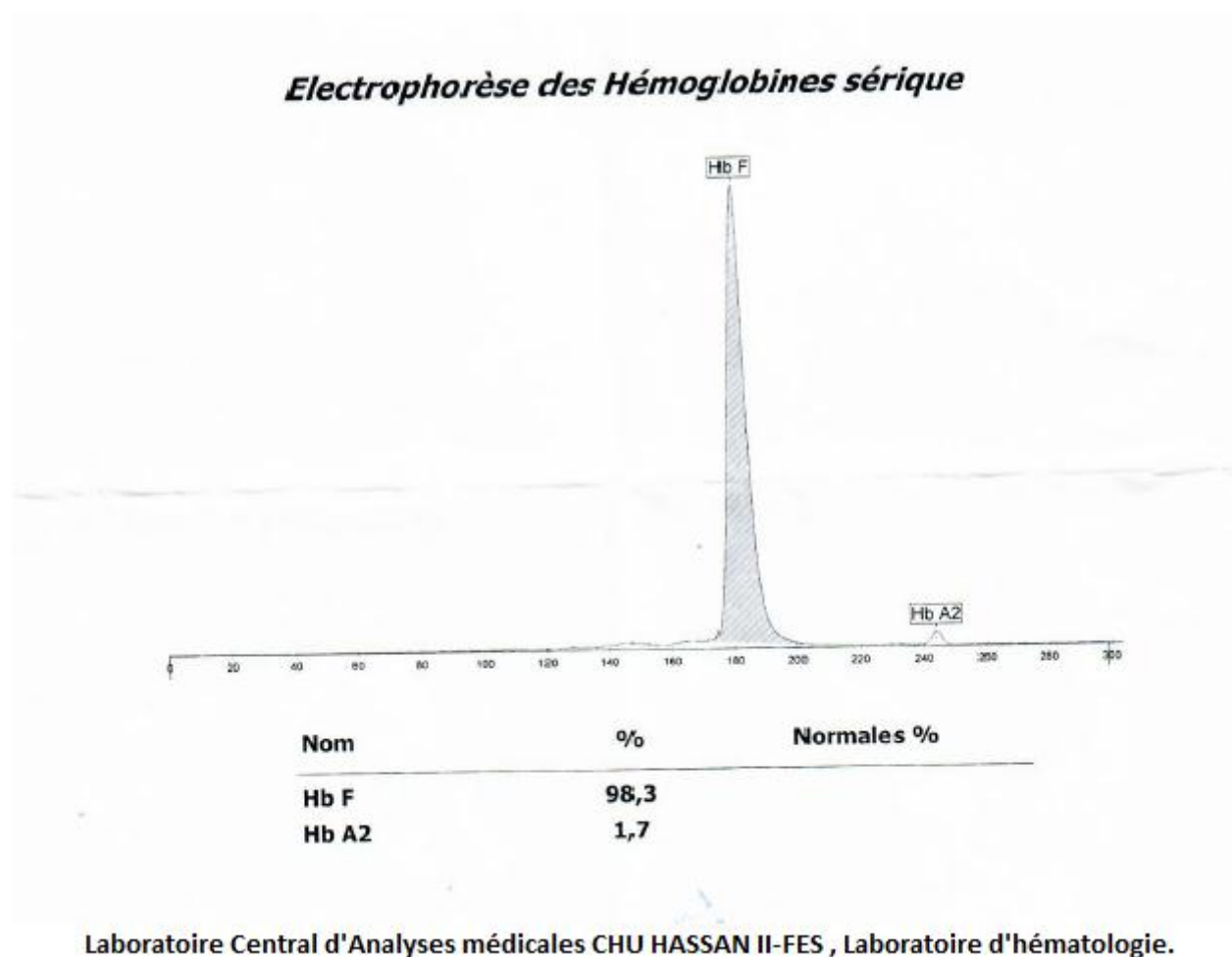


Figure 26 : Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint de β^0 -thalassémie homozygote.

Tableau 9 : Résumé des paramètres mesurés dans les syndromes thalassémiques et les hémoglobinopathies [48].

		β -thalassémie majeure	β -thalassémie intermédiaire	HbE/ β -thalassémie		HbH
Taux d'hémoglobine		<5g/dL	~7-10 g/dL	Modérée	9-12 g/dl	2,6-13,3 g/dl
				Modérément sévère	6-7 g/dl	
				Sévère	4-5 g/dl	
FROTIS SANGUIN	Taux d'hémoglobine bas	Hypochromie, microcytose, cellules en cibles				
	Hémolyse	Erythrocytes irréguliers dentelés, réticulocytes augmentés (5-10%)				
	Erythropoïèse inefficace	Erythrocytes nucléés, pointillé basophile				
	Caractéristiques spécifiques	Cellules F nombreuses Elution acide	Présences de cellules F Elution acide	Marquage DCIP (HbE) Présences de cellules F Elution acide	Corps d'inclusion HbH	
Etude de l'hémoglobine		HbF augmentée jusqu'à 100% HbA2 ↑	HbF 10-50% (jusqu'à 100%) HbA2 >4%	HbE 40-60% HbF (60-40%) ± HbA, en cas de β +-thal HbA2 ↑	HbH variable (0,8-40%) HbA2 ↓ Présence de variants α (HbCS, Hb PS...)	
Analyse de l'ADN		• Mutation communes connues β^0 et β^+ - thalassémiques avec des sets spécifiques de la population par PCR • En cas de mutations rares ou inhabituelles, séquençage direct ou analyse par array nécessaire • Les autres analyses incluent les réarrangements des gènes α et β-globine, le polymorphisme Xmn I et d'autres QTLs pour l'expression des γ-globines				PCR-gap développée pour les 7 délétions α -thal les plus fréquentes et RDB pour les mutations non délétionnelles. Pour les mutations inconnues, Southern blot ou MPLA et séquençage nécessaire

I-5-2. Analyses complémentaires.

Des tests supplémentaires sont parfois réalisés afin de confirmer le diagnostic. Notamment, la mesure des chaînes α libres en excès dans les réticulocytes s'effectue à l'aide d'une protéine qui fixe ces chaînes libres lors de leur élution dans une colonne. Cette étude permet de clarifier le diagnostic lorsque le patient présente un tableau clinique évocateur d'une β -Thalassémie mais avec un taux d'HbA2 normal (tableau présenté dans certaines β -Thalassémies intermédiaires) [49].

Par ailleurs, l'étude du ratio protoporphyrine/hème dans les érythrocytes différencie les microcytoses par carences martiales des microcytoses thalassémiques. Une augmentation de ce ratio est synonyme d'une carence martiale.

Depuis peu, ils existent des tests de stabilité de l'Hb, ou encore des méthodes de mesure de l'affinité de l'Hb pour l'oxygène qui permettent une étude fonctionnelle et une meilleure compréhension du phénotype exprimé [50].

I-5-3.Diagnostic génétique.

La caractérisation correcte de génotypes dans des supports permet de confirmer la présence d'une bêta-thalassémie. L'étude des mutations affectant les gènes passe par des méthodes sophistiquées qui analysent l'ADN. Les techniques utilisées pour la caractérisation moléculaire des anomalies de l'Hb sont les mêmes que pour l'étude de n'importe quel autre gène [44]. Les mutations ponctuelles responsables de la majorité des variants de l'Hb et de la bêta-thalassémie sont classiquement mises en évidence par séquençage du gène β -globine [51]. Le matériel de base utilisé pour l'extraction d'ADN est du sang total prélevé sur tube EDTA. D'autres méthodes en alternative au séquençage, sont aussi employées pour la recherche d'une mutation connue notamment la PCR-RFLP (Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction), la PCR en temps réel avec révélation par sondes fluorescentes spécifiques ou encore la technique Reverse dot-blot (RDB) [52].

L'HRM (High Resolution Melting), présentée comme une méthode rapide, coûteuse mais efficace d'étude du profil de dénaturation d'un amplicon. DGGE (Denaturing gradient gel electrophoresis, dHPLC (denaturing high performance liquid chromatography) et SSCP (single-strand conformation polymorphism) sont parfois utilisées pour le génotypage des mutations ponctuelles [47,48]. Les délétions bêta-thalassémiques les plus fréquentes sont identifiées par gap-PCR ou Reverse dot-blot au moyen de trousse commerciales ou par des techniques comme la QMPSF (quantitative multiplex PCR of short fragments) [53]. La PCR semi-

quantitative et la MLPA (multiplex ligation probe amplification) sont actuellement de plus en plus utilisées pour le criblage des délétions rares ou non encore décrites [50]. Les kits commerciaux de MLPA (comme ceux de MRC Holland) ciblent sélectivement les familles de gènes α et β -globine [52,53].

I-5-4-Diagnostic différentiel.

Devant le tableau de l'anémie hypochrome microcytaire, plusieurs diagnostics peuvent être évoqués. Une carence martiale, une anémie sidéroblastique, ou une anémie inflammatoire se différencient alors des β -Thalassémies par leur bilan hémoglobinique normal [52].

Elle peut également être confondue avec d'autres hémoglobinopathies proches, telles que la drépanocytose ou l' α -Thalassémie. Par ailleurs, lorsque ces autres hémoglobinopathies sont associées à la β -Thalassémie, le déséquilibre quantitatif des chaînes β et α peut être compensé. Le tableau clinique et biologique présenté alors n'est plus évocateur d'une β -Thalassémie, compliquant le diagnostic.

L'hyperthyroïdie, certains types d'anémie (mégaloblastique et dysérythropoïétique congénitale), certains traitements (les trithérapies) peuvent notamment évoquer une β -Thalassémie sur les électrophorèses et provoquer ainsi des faux-positifs [53].

Parvenir au diagnostic des différentes formes de β -Thalassémie est donc souvent complexe.

I-5-5.Diagnostic d'une bêta-thalassémie majeure homozygote.

1) Signes biologiques d'orientation

L'hémogramme est marqué par une anémie profonde :

hémoglobine nettement diminuée ($<8\text{g/dL}$) associée à une microcytose ($\text{VGM}<80\text{fL}$) et à une hypochromie ($\text{TCMH}<32\text{pg}$).

Le frottis sanguin montre des anomalies érythrocytaires signant la dysérythropoïèse : présence d'une anisopoïkilocytose avec hématies en cible, hématies présentant des ponctuations basophiles, et hématies en larmes (dacryocytes) si une splénomégalie est présente.

Face à ces anomalies, la première étape est d'effectuer le diagnostic différentiel avec les autres anémies microcytaires : notamment l'anémie par carence martiale et l'anémie inflammatoire [54].

2) Diagnostic étiologique

Etude phénotypique :

D'après les recommandations du Réseau DHOS 'Pathologie héréditaire de l'érythrocyte', l'étude de l'hémoglobine doit comporter **aux moins 3 tests phénotypiques** (comprenant au moins une technique électrophorétique) parmi ceux-ci :

- Méthodes chromatographiques : chromatographie liquide haute performance par échanges d'ions, CLHP en phase inverse des chaînes de globines.
- Méthodes électrophorétiques : iso-électrolocalisation, électrophorèse capillaire, électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin ou acide [47].
- Test spécifique : par exemple, test d'Itano si suspicion d'HbS.

Le syndrome β -thalassémique majeur s'exprime par :

- ❖ L'absence totale d'hémoglobine A
- ❖ HbF > 80% et HbA2 > 3.5%

Diagnostic génétique

Il s'agit de rechercher les mutations en cause par différentes techniques de biologie moléculaire. Les mutations recherchées vont dépendre essentiellement de l'origine ethnique du patient. En effet, les mutations retrouvées sont très variables

en fonction des régions géographiques. Pour cela, différentes techniques sont utilisables.

La biologie moléculaire présente un intérêt majeur pour le dépistage systématique des hétérozygotes dans les régions à forte prévalence. Ces dépistages sont organisés durant l'enfance, en période prémaritale ou pendant la grossesse.

De nombreuses mutations sont décrites, elles sont classées en trois groupes en fonction de la synthèse résiduelle de la chaîne bêta (β^0 , β^+ , β^{++}).

Ce sont les mutations β^0 qui, à l'état homozygote, entraînent un syndrome β -thalassémique majeur. On distingue essentiellement trois types de mutations :

- Les mutations du codon d'initiation : ATG $\rightarrow$ AGG retrouvée en Chine par exemple.
- Les mutations du site d'épissage : IVS-1-1 (T $\rightarrow$ G) retrouvée dans le bassin méditerranéen et en Asie notamment.
- Les mutations non-sens et délétions/insertions entraînant un décalage du cadre de lecture : codon 39 (C $\rightarrow$ T) retrouvée dans le bassin méditerranéen par exemple [48].

I-6. MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES :

Sur le plan radiologique, on note chez les patients mal transfusés :

- Une cardiomégalie constante correspondant à « un cœur anémique ».
- Un élargissement des espaces médullaires.
- Un amincissement des corticales.
- Une ostéoporose généralisée.
- Des réactions d'ossification perpendiculaires à la base interne réalisent l'aspect en «poil de brosse» [55].



Figure 27 : Radiographie du crâne de face montrant l'aspect en poil de brosse rencontrées lors de la thalassémie majeure mal suivie [55].



Figure 28: radiographie d'un garçon de 15 ans souffrant de thalassémie majeure avec un maxillaire proéminent, un os frontal épaissi, un bord inférieur de la mandibule aminci et un sinus maxillaire partiellement effacé [55].

I-7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.

I-7-1.Traitement conventionnel de la bêta-thalassémie.

a. Tranfusion sanguine

L'initiation des transfusions est décidée après la confirmation du diagnostic de β -Thalassémie Majeure, pour des patients présentant une anémie avec un taux d'Hb inférieur à 7g/dL depuis plus de 2 semaines. Il est préférable qu'elle soit mise en place dès l'âge de 1 an, ou au maximum avant les 3 ans du patient [56].

Selon les cas, des patients β -TI (taux d'Hb supérieur à 7g/dL) peuvent également être placés sous transfusions de façon irrégulière. Ce sont notamment les patients β -TI avec un retard de croissance, une déformation osseuse faciale, une splénomégalie ou encore des complications cardiaques. La mise en place transitoire de transfusion peut s'effectuer également lors de grossesse (nécessaire pour environ 50% des patientes β -TI enceintes), ou face à une exacerbation aigüe de l'anémie lors d'une infection. La chronicisation des transfusions peut être évoquée face une extension de moelle osseuse symptomatique, une hypertension artériopulmonaire, ou des ulcères chroniques de jambes [57].

Divers régimes transfusionnels sont possibles mais le plus classique est le passage d'un taux d'Hb prétransfusionnel de 9-10g/dL à un taux post-transfusionnel ciblé à 13-14g/dL. L'intervalle entre chaque transfusion est de 2 à 5 semaines selon les cas. Une fréquence plus élevée serait difficilement compatible avec une qualité de vie acceptable pour les patients. La quantité de sang transfusée dépend de différents facteurs, le nombre de CGR à transfuser est calculé selon la formule suivante : *Nombre de CGR*=(VST100)(Hbf-Hbi)QHbCGR

- VST : Volume Sanguin Total, en ml, calculé par des abaques selon le poids et la taille du patient.

- Hbi : Concentration initiale en Hb (g/dl) -Hbf : Concentration en Hb finale souhaitée (g/dl)
- QHbCGR : Quantité d'Hb dans chaque CGR (g) [58].

En moyenne, le volume de GR transféré ne doit pas être supérieur à 15–20ml/kg par jour. Pour mesurer l'efficacité de la transfusion, certains paramètres sont « monitorés ». Ainsi, les taux d'Hb pré et post-transfusionnel, la variation des hématocrites, la chute journalière du taux d'Hb et l'intervalle des transfusions sont relevés. Ces mesures permettent de réévaluer les besoins en GR et de déduire la quantité de fer apportée [59].

Dans notre étude, tous les patients thalassémiques majeurs (37 cas) sont sous programme transfusionnels toutes les 2 à 6 semaines, afin de maintenir en permanence un taux d'Hb pré-transfusionnelle supérieur ou égal à 9–10g/dl. Vingt patients sont transfusés toutes les 3 semaines (39,2%), 11 patients sont transfusés toutes les 4 semaines (15,7%), 4 patients sont transfusés toutes les 5 semaines (3,9%), et 2 patients sont transfusés toutes les 6 semaines (3,9%), le besoin transfusionnel moyen a été de 198,3 ml/kg/an, proche de la consommation théorique de 200ml/kg/an. En comparant ces résultats avec ceux obtenus dans l'étude tunisienne on trouve : un rythme transfusionnel moyen de 13,5 épisodes transfusionnels par an avec un intervalle de 3 semaines et 5 jours, le besoin transfusionnel moyen a été de 311 ml/kg/an, et les chiffres moyens d'Hb pré- et post- transfusionnel ont été respectivement de 7,9 et 11,7 g/dl [60]. Dans notre série, 50% des patients β -TM ont reçus entre 10 et 20 transfusions.

Dans l'étude faite au CHU Ibn Sina de Rabat portant sur les β -TM, les patients qui ont reçu 10 à 20 transfusions représentent 17% de la population thalassémique et ceux qui ont reçu plus de 20 transfusions représentent 83% [33].

Examens immunohématologiques.

Dans le cas de patients β -Thalassémiques, le phénotype érythrocytaire est déterminé plus précisément par l'analyse supplémentaire des antigènes Duffy (FY1 et FY2), Kidd (JK1 et JK2), et MNSs (MNS3 et MNS4). Une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) s'effectue aussi, 72h avant la transfusion, et évalue la présence d'éventuel anticorps (spécifiquement les anticorps du patient dirigés contre les antigènes érythrocytaires en dehors du système ABO).

Pour le traitement des β -Thalassémies, les produits sanguins labiles transfusés sont des Concentrés de Globules Rouges (CGR) déleucocytés. Un concentré de 250ml contient au minimum 40g d'hémoglobine [60].

Le protocole transfusionnel est bien précis et les produits sanguins bénéficient d'une traçabilité pointue. Chaque poche de sang est accompagnée d'une fiche nominative de distribution (FDN). Lors de leur réception, les conditions de transport sont vérifiées, notamment la continuité de la chaîne du froid, ainsi que la concordance du produit reçu par rapport au produit commandé.

Un dernier contrôle documentaire avant transfusion est effectué devant le patient. Par la vérification de son identité, de l'ordonnance, de la FDN et des résultats de groupage sanguin du patient et du produit, l'administration est sécurisée [61].

Enfin, une réaction d'agglutination entre un prélèvement capillaire du patient et la première goutte du produit à transfuser est vérifiée, elle doit être négative. Cet ultime contrôle permet de révéifier la compatibilité ABO.

b. Chélation du fer

La qualité de la chélation est l'élément majeur du pronostic vital de la maladie par la prévention des atteintes cardiaques et hépatiques hémochromatosiques [19]. La surcharge en fer est une conséquence directe des transfusions à répétition, associées à l'hyperabsorption intestinale chez les patients β -Thalassémiques, et représente un facteur de nombreuses complications [62].

La mise en place de traitements limitant l'accumulation du fer est donc primordiale. De plus, un excès de fer limité induit d'une part une diminution de la prolifération des précurseurs des globules rouges immatures, et d'autre part l'amélioration de leur maturation. Le corps humain n'ayant pas de solution physiologique pour épurer le fer, le recours aux chélateurs est l'unique moyen d'éliminer ce fer en excès, via les urines ou fèces [63]. Chez les patients β -Thalassémiques majeurs, les traitements par chélateurs sont débutés après 10 ou 20 transfusions reçues, quand le taux de ferritine atteint 1000 μ g/L [64].

Chez les patients β -Thalassémiques intermédiaires, l'emploi des chélateurs est préconisé lorsque que la concentration en fer hépatique est supérieure à 7mg de fer par gramme de foie sec. En France, selon le répertoire officiel des patients β -Thalassémiques, 41% des patients β -TI sont traités par chélateurs, qu'ils reçoivent ou non ponctuellement des transfusions [65].

Depuis la mise en place des premiers chélateurs et leurs utilisations dans la β -Thalassémie, l'espérance de vie s'est nettement allongée et le pronostic vital amélioré. Une étude a montré que pour la population β -TM née avant 1970, et ne pouvant donc bénéficier de chélation dès son plus jeune âge, seul 30% ne survivait après l'âge 20 ans. A contrario, les patients nés après 1975 présentent une survie de 100% à l'âge de 25 ans [66].

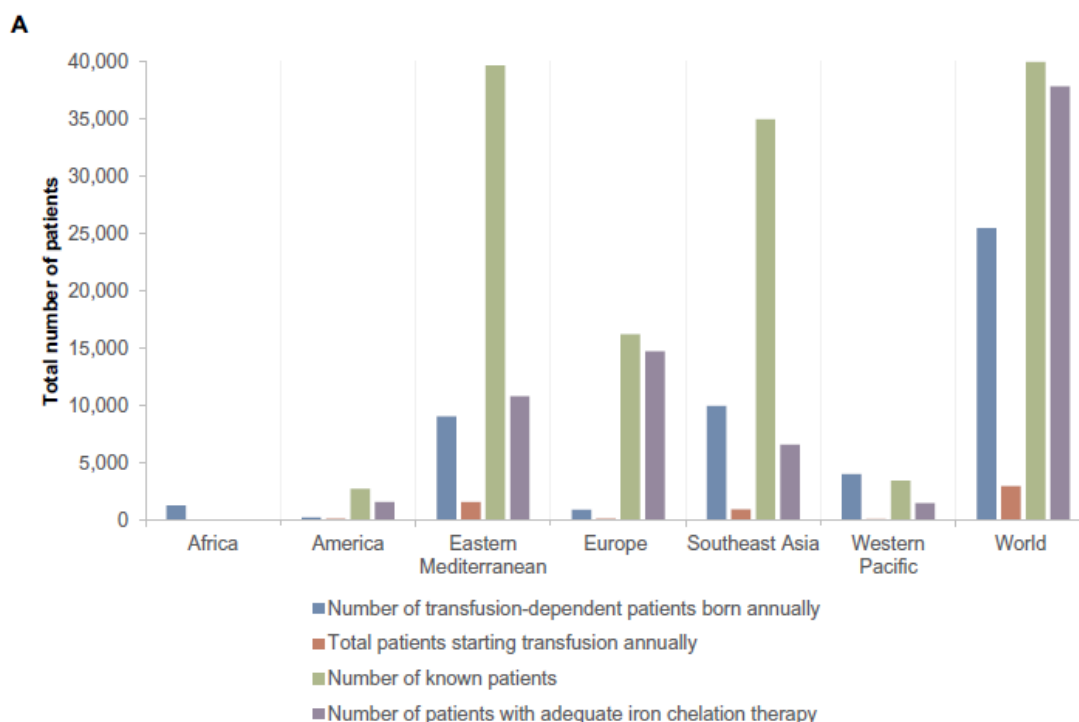


Figure 29: Distribution dans le monde des patients bêta-thalassémiques selon le traitement reçu [67]

c. Supplémentation en acide folique.

Une prise quotidienne à la dose de 5mg /j est recommandée [68].

d. Splénectomie.

Un hypersplénisme apparaît généralement entre 6 à 8 ans, les indications de la splénectomie sont :

- ✓ Des besoins transfusionnels supérieurs à 200ml/kg/an.
- ✓ Un raccourcissement de l'intervalle entre les transfusions.
- ✓ Une leucopénie ou une thrombopénie.
- ✓ Une chute du taux de l'hémoglobine.
- ✓ Une énorme splénomégalie.

Tout enfant splénectomisé doit bénéficier d'une pénicillino-thérapie quotidienne et d'une vaccination anti-pneumococcique et anti-méningococcique [69].

Tableau 10 : indications de la splénectomie dans les thalassémies majeures [69].

INDICATION	COMMENTAIRE
Augmentation des besoins transfusionnels empêchant un contrôle optimal de la surcharge martiale par traitement chélateur	• Volume transfusionnel annuel (75% de l'hématocrite) utilisé comme seuil d'une augmentation des besoins transfusionnels (200–220 ml/kg/ an) • Une alloimmunisation, une infection intercurrente ou un programme transfusionnel insuffisant doivent être éliminés
Hypersplénisme	Cytopénies
Splénomégalie symptomatique	• Symptômes associés comme des douleurs de l'hypochondre gauche ou des troubles de la satiété • Splénomégalie massive avec risque de rupture splénique

e. Prise en charge psychologique.

Les patients B thalassémiques traités optimalement peuvent aujourd'hui jouir d'une vie presque normale avec une bonne qualité de vie et une bonne santé. Selon l'OMS, la santé est définie comme un bien être physique, mental et social et non pas seulement une absence de maladie ou l'infirmité. Ainsi le personnel médical doit non seulement proposer des protocoles thérapeutiques pour soigner ces patients, mais aussi réduire dans la mesure du possible le degré d'interférence de la maladie dans la vie socio-personnelle du patient. Ceci est possible grâce à la connaissance de tous les aspects de la maladie et les effets des régimes thérapeutiques sur le mode de vie du patient. Le personnel soignant doit être capable de répondre à n'importe quelle requête émise par le patient et ses parents et apte à les aider à résoudre tous les problèmes de la vie quotidienne [70].

Mener une vie normale est la priorité la plus importante pour le patient et son entourage. Ceci inclut une intégrité socio- psycho-professionnelle, malgré la contre force qu'exerce la maladie et les différents traitements contraignant sur le patient le

menant le plus souvent à l'isolement, la stigmatisation, la marginalisation et la pression, avec comme conséquence des risques de déstabilisation de la maladie. Cette problématique de la qualité de vie de ces patients est devenue une pierre angulaire importante de la prise en charge de la B thalassémie, vu l'amélioration de la survie et la diminution des complications avec les nouvelles recommandations thérapeutiques.

Le projet de l'OMS sur la qualité de vie a été initié en 1991, il avait pour but de développer un instrument d'évaluation de la qualité de vie. Il existe plusieurs questionnaires pour évaluer la qualité de vie chez les patients souffrant de maladie chronique nécessitant des traitements contraignants tel que le WHOQOL, Le « Pedds Qol » (détail) , « the Dartmouth primary Care coopérative information short system » et « the short form health survey – SF 36 » plus récemment le « ST QOL1 », questionnaire validé et spécifique pour la qualité de vie des B thalassémiques publié en Grèce. [70].

f. Education et règles hygiéno-diététiques.

L'éducation inclut la connaissance de la maladie et de ses complications aiguës, en insistant particulièrement sur les signes d'alerte cardiaque et infectieux. Ensuite vient l'apprentissage des traitements médicamenteux : les règles d'administration des médicaments par voie orale, les auto-perfusions ; la compréhension de l'efficacité mais surtout de la toxicité des traitements. L'encouragement à l'exercice physique, une exposition solaire adéquate et l'arrêt du tabac .

La connaissance approfondie des règles nutritionnelles : l'alimentation équilibrée et diversifiée, l'apport en calcium et en vitamines E, C , folates, et limiter les aliments riches en fer [71].

II.SURCHARGE EN FER OU HEMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE :

La transfusion sanguine est la principale cause de surcharge martiale dans la thalassémie majeure, elle se produit lorsque l'apport en fer est augmenté sur une période de temps prolongée. Cette surcharge est inévitable car le corps humain ne possède pas de mécanismes d'excrétion de l'excès de fer, elle est toxique et a comme principales complications l'insuffisance cardiaque, la cirrhose, et le cancer du foie, ainsi que de multiples anomalies endocriniennes telles que le retard de croissance [72].

Un culot globulaire de 420 ml de sang de donneur contient donc environ 200 mg de fer, ou 0,47 mg/ml de sang total. L'équivalent de 100–200 ml de globules rouges purs (RBC) par kg de poids corporel par an sont transfusés. Ceci est équivalent à 116 à 232 mg de fer/kg de poids corporel/an, soit 0,32 à 0,64 mg/kg/jour. La transfusion sanguine régulière augmente donc les réserves de fer à plusieurs fois la norme jusqu'à ce qu'un traitement chélateur soit introduit [59].

II-1. Clinique de l'hémochromatose post-transfusionnelle.

Les principaux organes cibles sont le cœur, le foie, et les glandes endocrines. Des complications articulaires sont rares mais possibles.

a. Atteinte cardiaque.

La surcharge en fer cardiaque est la première cause de mortalité chez les patients atteints d'hémochromatose post-transfusionnelle. La présentation clinique est variable, on peut avoir des signes classiques tels que des râles crépitants, une dyspnée d'effort, puis une orthopnée à un stade avancé ; la turgescence jugulaire,

l'hépatomégalie et les œdèmes sont souvent les premiers signes cliniques. Cependant, l'insuffisance cardiaque liée à la surcharge en fer a la particularité de pouvoir récupérer complètement avec un traitement chélateur approprié [73].

Les dépôts de fer sur les parois cardiaques, en particulier ventriculaires, provoquent leur fragilisation, une dégénérescence et entraîne leur dysfonctionnement, ainsi qu'une perte de ses propriétés élastiques. Le degré d'atteinte cardiaque est directement proportionnel à la quantité de fer déposée dans les cellules myocardiques. Par ailleurs, une hypertrophie du muscle cardiaque est observée, le ventricule gauche étant déformé [74].

D'autre part, l'hémolyse chronique et l'érythropoïèse inefficace conduisent à une hypoxie tissulaire, la fonction cardiaque s'adapte alors pour compenser. Ainsi, les patients atteints de β -Thalassémie ont un débit cardiaque significativement augmenté, qui est lié aussi à l'hypertrophie précédemment citée [75].

La plus grosse différence entre la β -TM et la β -TI est la sévérité et la précocité de l'atteinte cardiaque. Les symptômes se manifestent en moyenne 10 ans plus tôt pour les patients atteints de β -Thalassémie majeure que pour les patients atteints de β -Thalassémie intermédiaire. Autre différence notable, la déformation cardiaque et l'augmentation volumique sont plus prononcées chez les patients β -TI [76].

L'incidence des complications cardiaques a largement diminuée depuis la mise en place des traitements chélateurs et des transfusions régulières. En 1964, 63% des patients âgés de 16 ans montraient une insuffisance cardiaque, ce taux a chuté de 30% 30 ans plus tard, et actuellement, une incidence de 9% a été reportée chez les patients mal suivis (avec un âge moyen de 12 ans). Après l'âge de 11 ans, 50% des patients subissaient des épisodes de péricardites, et la survie des patients sans traitement chélateur était estimée à trois mois après l'installation de l'insuffisance cardiaque. Aujourd'hui, avec un traitement adapté, les insuffisances cardiaques n'apparaissent que très rarement avant l'âge de 25 ans [77].

Dans notre série, 23 patients soit 45,3% des cas ont bénéficié d'une échographie cardiaque. Elle est normale dans 19 cas soit 37,3% des cas. Elle a objectivé une dysfonction diastolique dans 1 cas, soit 2% des cas. Elle a objectivé une hypertrophie du ventricule gauche à fonction systolo-diastolique conservée dans 1 cas, soit 2% des cas. Et enfin, une légère dysfonction diastolique dans 1 cas, soit 2% des cas.

Hypertension Artério-pulmonaire

Les hémoglobinopathies sont reconnues comme étant une des premières causes d'hypertension pulmonaire à travers le monde. L'hypertension artério-pulmonaire est la première cause de crise cardiaque chez les β -TI. 60% environ des patients β -TI en sont atteints, tandis qu'il a été démontré que les transfusions régulières en diminuent la fréquence chez les patients β -TM.

L'hypertension artério-pulmonaire est multifactorielle et surtout présente chez les patients ayant subi une splénectomie. Les autres facteurs de l'augmentation de la pression sont donc le dépôt de fer sur les tissus, l'hypoxie chronique et la membrane anormale des érythrocytes, ainsi et le dysfonctionnement ventriculaire gauche [78].

b. Atteinte hépatique.

L'atteinte hépatique est la seconde cause de mortalité chez les malades polytransfusés. Elle se manifeste par une fibrose progressive puis une cirrhose, dont la fréquence est estimée à 10% des patients. Ce pourcentage est en diminution du fait de la rareté actuelle des contaminations transfusionnelles par le VHB et VHC et l'amélioration du traitement chélateur. Le diagnostic repose sur la clinique et les paramètres d'imagerie et de biologie associés [79].

L'approche clinique repose sur la recherche d'une hépatomégalie, et les signes d'HTP et d'insuffisance hépatocellulaire sont généralement absents car la surcharge

hépatique ancienne et massive n'induit pas ces signes cliniques. L'imagerie est essentielle, et l'échographie un examen clé pour déterminer la morphologie et l'homogénéité du parenchyme. La biopsie hépatique est l'examen clé pour le diagnostic afin de quantifier la fibrose. Une surveillance annuelle ou bi-annuelle de l'échographie et de l'alpha-fœtoprotéine est préconisée en cas de cirrhose, d'infection par le VHB ou VHC ou en cas de surcharge en fer sévère [80].

c. Atteinte endocrinienne.

La fréquence des complications endocriniennes augmente avec l'âge, elles sont secondaires à la surcharge martiale par atteinte directe du parenchyme glandulaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypogonadisme est l'atteinte la plus fréquente et la plus précoce de la surcharge en fer, le retard pubertaire est lié principalement à une insuffisance gonadotrope, l'antéhypophysique étant sensible au stress oxydatif. Le retard statural touche le tiers des patients atteints de thalassémie majeure, on retrouve un infléchissement de la courbe staturo-pondérale lors de la puberté malgré des transfusions régulières. Il est essentiellement dû à une atteinte de l'axe somatotrope : déficit en GH, déficit hypothalamique en GH-RH, activité augmentée de la somatostatine inhibitrice, défaut de sécrétion du facteur de croissance IGF-1 [81].

La croissance staturo-pondérale doit être évaluée systématiquement tous les 6 mois à partir du diagnostic de la maladie jusqu'à ce que la taille définitive adulte soit atteinte. L'hypothyroïdie périphérique par atteinte directe du parenchyme thyroïdien, fréquente chez les patients anémiques avec chélation insuffisante, mais rare avec la prise en charge actuelle et ne survient pas avant l'âge de 10 ans. Le diabète insulino-dépendant a comme facteur de risque une mauvaise observance thérapeutique, la mise en route tardive de la chélation, et les altérations hépatiques. Il est dû à la destruction des îlots bêta du pancréas par la surcharge en fer. La

stérilité est quasi-constante chez les patients thalassémiques majeurs, mais l'amélioration du traitement chélateur a augmenté le nombre de grossesses et de paternités induites ou spontanées. L'ostéoporose touche 40 à 50% des adultes TM. Elle a comme facteurs de risque l'âge et l'hypogonadisme [82].

Dans notre série, un retard staturo-pondéral a été présent initialement chez 23 patients soit 45,1% des cas, actuellement 7 patients soit 13,7% des cas, ont un retard staturo-pondéral. Parmi les 37 patients de notre étude, 12 des cas ont réalisé le taux d'IGF1 qui est revenu normal pour 10 patients, et a révélé des taux abaissés chez 2 patients, avec un taux de 77ng/ml chez le premier, un taux de 61ng/ml chez le deuxième, contre des valeurs normales comprises entre 102 et 520ng/ml , les deux ont été adressés à la consultation d'endocrinologie pédiatrique ; les autres taux ont varié entre 184,69 ng/ml et 523,3 ng/ml.

Dans une étude réalisée en 2016 en Egypte sur 38 patients atteints de bêta-thalassémie majeure, au département d'hématologie clinique de l'hôpital du Caire afin de déterminer la corrélation entre les résultats de l'IRM hypophysaire et les taux de ferritine sérique, FSH, LH, TSH et IGF1 et leur utilité dans la prévision de l'apparition de complications endocriniennes. 15 sujets avaient un taux d'IGF abaissés significativement, un taux de ferritine sérique augmentée. En conclusion l'association de l'IRM hypophysaire et des taux d'IGF donne une valeur prédictive pour la survenue des complications endocriniennes.

Tableau 11: corrélation entre les taux de ferritinémie, l'IRM hypophysaire et le taux d'IGF1 [83].

	P/F ratio		L/M ratio		Ferritin		IGF1	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Age	-0.06	0.77	0.27	0.17	-0.14	0.49	0.33	0.1
Height	-0.22	0.91	0.28	0.16	0.15	0.45	-0.1	0.61
Hb	0.3	0.14	0.33	0.1	-0.56	0.003	0.73	0.000**
Age of chelation	-0.66	0.000**	-0.48	0.01*	-0.27	0.18	0.14	0.48
S.bilirubin	-0.23	0.26	-0.62	0.001**	0.22	0.28	-0.21	0.29
TSH	0.18	0.37	0.1	0.6	-0.23	0.24	0.21	0.31
Prolactin	-0.16	0.44	0.06	0.76	0.12	0.56	-0.04	0.82
FSH	0.69	0.00**	0.46	0.02*	0.24	0.24	0.18	0.38
LH	0.59	0.002**	0.12	0.56	-0.16	0.42	-0.11	0.59
Growth H	0.14	0.49	0.15	0.46	-0.19	0.38	-0.18	0.37
IGF1	0.008	0.97	0.31	0.12	-0.6	0.001**	1	—
Ferritin	-0.32	0.1	-0.57	0.003**	1	—	-0.6	0.001
P/F ratio	—	—	0.33	0.1	-0.32	0.1	-0.32	0.1
L/M ratio	0.33	0.1	—	—	-0.57	0.003**	-0.57	0.003**

**Correlation is significant at the 0.01 level [2-tailed].

*Correlation is significant at the 0.05 level [2-tailed].

II-2. MOYENS D'EVALUATION DE LA SURCHARGE EN FER.

L'évaluation permet de prévenir les complications organiques liées à la surcharge en fer, en guidant l'intensité du traitement chélateur.

a. Nombre de concentrés érythrocytaires :

L'importance de la surcharge martiale est corrélée au nombre de CE transfusés. Chaque CE contient environ 150 mg à 250 mg de fer. Les capacités de stockage du système réticulo-endothélial sont habituellement saturées après 20 concentrés érythrocytaires. La surcharge martiale est d'autant plus symptomatique que le nombre de concentrés administrés est important et que l'évolution est longue. Le rythme transfusionnel doit être pris en compte, puisqu'il représente un des paramètres principaux d'adaptation du traitement chélateur [84].

b. Marqueurs sériques :**b₁. Sidérémie :**

Elle n'a aucun intérêt dans ce contexte.

b₂. Coefficient de saturation de la sidérophiline :

Sa mesure est moins utile dans le suivi. Son élévation au delà de 70% suggère la présence de fer libre toxique non lié à la transferrine qui est un assortiment hétérogène de complexes de fer très toxique pour les membranes cellulaires. Chez les malades peu ou pas transfusés, il reflète bien l'hyperabsorption intestinale du fer (thalassémies intermédiaires) [85].

b₃. Ferritine :

La ferritine sérique est corrélée avec les stocks de fer de l'organisme. C'est un examen facile et peu coûteux permettant des dosages répétés. Une tendance à la baisse du taux de ferritine sérique est une preuve de diminution de la surcharge en fer dans l'organisme, mais une absence de tendance à la baisse n'exclut pas un stock de fer à la baisse. Cependant, une tendance à la croissance de la ferritine sérique implique un stock croissant de fer, mais qui peut être aussi du à une inflammation ou dommages des tissus. Aussi le tableau clinique doit être évalué dans sa globalité [86].

Les limites de la ferritinémie.

La mesure de la ferritine sérique ne prédit pas toujours avec précision la quantité de fer de l'organisme ou ses tendances d'évolution.

Chez les TM, la variation des stocks de fer de l'organisme n'est représentée que dans 57% des cas par la variabilité de la ferritine plasmatique. Cette variabilité est en partie due au fait que l'inflammation augmente la ferritine sérique, et en partie parce que la distribution du fer hépatique entre les macrophages (cellules de Kupffer) et les hépatocytes dans le foie a un impact majeur sur la ferritine

plasmatique. Une augmentation soudaine du taux de ferritine sérique doit inciter à rechercher une hépatite, d'autres infections, ou des conditions inflammatoires.

Une baisse insuffisante de la ferritine sérique malgré la chélation ne prouve donc pas nécessairement que le patient est un «non répondeur» au régime de chélation. Cela peut être due à l'inflammation qui peut augmenter la ferritine, ou parce que la relation entre la quantité de fer de l'organisme et la ferritine sérique n'est pas toujours linéaire, en particulier dans un contexte d'inflammation ou de lésions tissulaires. En complément, le fer de l'organisme peut baisser considérablement d'un point de départ élevé (par exemple une concentration en fer hépatique LIC > 30 mg/g de poids sec) avant qu'une modification de la ferritine ne survienne. En dessous de 3000 µg/L, les valeurs de ferritine sérique sont influencées principalement par les réserves de fer macrophagique, tandis qu'au-dessus de 3000 µg / L, elles sont déterminées par les pertes de ferritine par les hépatocytes. Les variations quotidiennes sont particulièrement marquées à ces niveaux. La relation entre les taux de ferritine sérique et les stocks de fer de l'organisme peut également varier en fonction du chélateur utilisé et de la durée de la chélation [87].

Tableau 12 : Utilisation de la ferritine sérique pour surveiller le traitement chélateur du fer [88].

Avantages	Inconvénients
Facile à répéter	Estimation indirecte de la quantité de fer
Peu coûteuse	Augmentée par l'inflammation
Identification des tendances possibles avec des échantillons répétés	Ne peut pas déterminer directement la balance de fer
Lien entre suivi au long court et pronostic	Réponse non linéaire à la surcharge martiale lorsque les niveaux sont élevés
Utile pour les adaptations de dose quand elle baisse	La relation entre la charge martiale et la ferritine sérique varie selon le chélateur
	La relation entre la LIC (concentration hépatique en fer) varie selon les pathologies

b4. Marqueurs biologiques de la toxicité du fer :

Le pool de fer intracellulaire, appelé **pool de fer labile** (labile iron pool : LIP), n'est dosable qu'en culture, à l'aide de sondes fluorescentes. Il intervient dans les régulations post-transcriptionnelles des protéines impliquées dans le métabolisme du fer. La lourdeur du dosage fait qu'il n'est utilisé qu'en recherche fondamentale et n'a pas d'application clinique à ce jour.

Le **fer extracellulaire** est principalement lié à la transferrine. En cas de surcharge en fer, les capacités de transport de la transferrine (sidérophiline) sont saturées et du fer libre extracellulaire toxique apparaît. Ce fer extracellulaire, non lié à la transferrine, est composé de deux pools, un pool mobilisable par la chélation et un pool pro-oxydant, dit labile (labile plasma iron : LPI).

Les méthodes de dosage de ces différentes fractions de fer libre non lié à la transferrine ne peuvent pas s'effectuer en routine. Leur valeur et leur intérêt clinique sont en cours d'évaluation [89].

La mesure de marqueurs du stress oxydatif, présent en cas de surcharge en fer, est également en cours d'évaluation clinique.

C. Investigations hépatiques

C1. Biopsie hépatique :

La biopsie hépatique a longtemps été considérée comme le “gold standard” pour l'évaluation de la surcharge martiale hépatique. Elle permet une approche quantitative par la mesure du FIH (soit par une mesure biochimique ou de nos jours par mesure spectrophotométrique). La valeur normale du FIH est $<40 \mu\text{mol/g}$ (poids de foie sec). Une valeur de FIH comprise entre 40 et 120 $\mu\text{mol/g}$, 120 et 240 $\mu\text{mol/g}$, et $>240 \mu\text{mol/g}$ peut être considérée comme mineure, modérée ou sévère. De plus, la biopsie permet d'évaluer de façon semi-quantitative des types cellulaires affectés par la surcharge. La comparaison à l'IRM de la surcharge hépatique à la surcharge splénique est une nouvelle manière d'évaluer l'implication du parenchyme et des macrophages (une surcharge splénique dominante correspond à des dépôts macrophagiques prédominants). Du fait que la biopsie hépatique est un examen invasif, elle est de moins en moins proposée pour l'évaluation de la surcharge martiale. La combinaison de la mesure de la ferritine sérique et les données de l'IRM est devenue la stratégie de choix [90].

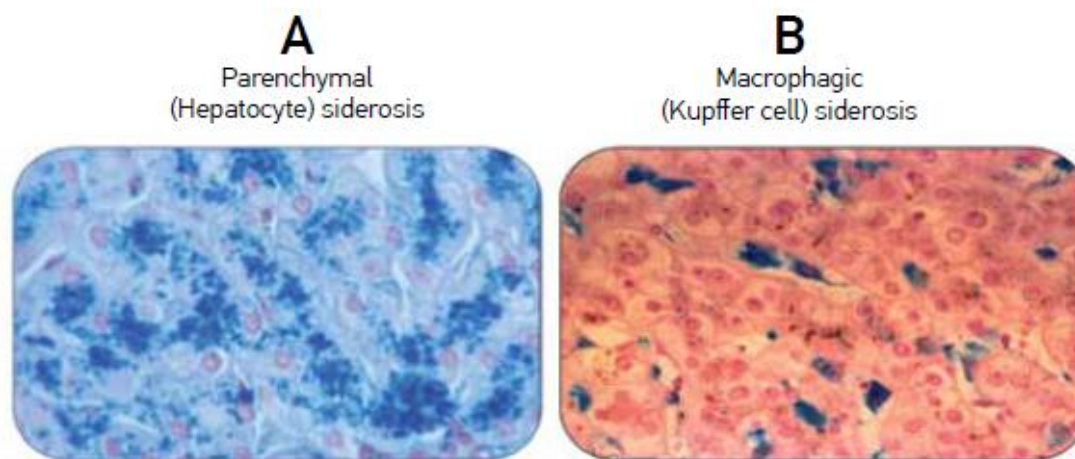


Figure 30: Aspect histologique de la surcharge martiale hépatique (en bleu par la coloration de Perls)

(A): Surcharge parenchymateuse (fer intra hépatocytaire) comme en cas de dysérythropoïèse. (B) : Surcharge macrophagique (cellules de Kupffer) observée dans la surcharge liée au transfusion [91].

Dans notre série, une seule PBF a été réalisée, lors du bilan pré-greffe, objectivant une fibrose hépatique stade F3 de Métavir.

C2. IRM hépatique :

L'imagerie par résonance magnétique en T2* est désormais la méthode non invasive la plus utilisée dans l'évaluation quantitative de la surcharge en fer tissulaire. Plusieurs études ont retrouvé une excellente corrélation chez les patients polytransfusés entre les mesures IRM de la CFH et celles obtenues par biopsie hépatique [91]. L'IRM permet également de détecter les surcharges en fer dans d'autres organes que le foie, en particulier le coeur, qui est l'organe cible principal de la toxicité du fer. Plusieurs études ont démontré qu'au-delà d'un seuil de signal en IRM de 20 ms (temps T2*), le risque de survenue d'insuffisance cardiaque hémochromatosique était nul [92].

Plusieurs études ont confirmé qu'il n'existait pas de corrélation entre le niveau de surcharge en fer dans le foie et dans le coeur, ce qui témoigne probablement d'une cinétique de chélation et d'accumulation différente selon les organes.

La mesure du T_2^* en IRM devient indispensable dans la prise en charge thérapeutique des patients thalassémiques majeurs, car elle permet d'intensifier et d'adapter le traitement chélateur [93].

Tableau 13: Valeurs normales et pathologiques de la surcharge en fer hépatique [94].

Concentration en fer	CFH (mg fe/gps)	CFH (μmol fe/gps)	R_2 (s^{-1})	R_2^* (s^{-1})	T_2^* (ms)
Normale	≤ 2	$\leq 35,6$	≤ 50	≤ 88	$\geq 11,4$
Surcharge légère	$\geq 2 - 7$	$\geq 35,6 - 125$	$\geq 50 - 100$	$\geq 88 - 263$	$\geq 3,8 - 11,4$
Surcharge Modérée	$\geq 7 - 15$	$\geq 125 - 269$	$\geq 100 - 155$	$\geq 263 - 555$	$\geq 1,8 - 3,8$
Surcharge sévère	≥ 15	≥ 269	≥ 155	≥ 555	$\leq 1,8$

Dans notre série, l'IRM T2 a été réalisée initialement chez tous les patients homozygotes, ayant totalisé 10 transfusions ou plus, elle a montré un taux de surcharge hépatique en fer entre 65 et 560 $\mu\text{mol/g}$ de poids sec. On a retrouvé une surcharge minime inférieure à 100 $\mu\text{mol/g}$ chez 1 seul patient, une surcharge modérée entre 200 et 300 $\mu\text{mol/g}$ chez 6 patients, et une surcharge sévère supérieure à 300 $\mu\text{mol/l}$ chez 8 patients.



Figure 31 : Images d'IRM T₂* chez un patient de notre série suivi pour bêta-thalassémie majeure montrant une atteinte hépatique hémochromatosique.

d. Investigations cardiovasculaires :

d.1.ECG :

Il est souvent anormal, ou avec des anomalies non spécifiques. On peut avoir des dépolarisations de l'onde T et du segment ST sur les dérivations antérieures, une modification de l'axe de l'onde T et de l'intervalle QT, parfois des signes d'hypertrophie ventriculaire.

Les anomalies étant non spécifiques, et leur réversibilité suite à la chélation imposent un monitoring ECG dès l'enfance pour détecter rapidement de nouvelles anomalies [95].

d.2.ECG d'effort :

L'épreuve d'effort permet de dépister une arythmie cardiaque et d'évaluer la capacité fonctionnelle, et la performance d'effort permet d'évaluer la capacité l'adéquation du traitement de la cardiopathie, le VO₂max et le VO₂ anaérobie sont corrélés au pronostic de la dysfonction ventriculaire [96].

d.3.Echocardiographie :

C'est un examen disponible, peu coûteux et non invasif, et la mesure du diamètre des cavités peut fournir une évaluation immédiate et rapide de la cardiopathie et son évolution. Au minimum doivent être évalués :

1. Les dimensions

- a. Ventricule gauche en diastole et en systole
- b. Diamètre et volumes auriculaires
- c. Artère pulmonaire et racine aortique
- d. Paroi ventriculaire
- e. Diamètre et volumes des ventricules droits et gauche.

2. Les fonctions

- a. FEVG par une méthode standardisée incluant les méthodes de Teicholz et de Simpson.
- b. Fonction diastolique
 - i. Doppler mitral
 - ii. Vitesse par doppler à l'anneau mitral
 - iii. Profil doppler de l'artère pulmonaire

3. Mesure des flux par doppler

- a. Vitesse du jet de régurgitation tricuspide (TRjVmax)
- b. Flux de l'artère pulmonaire, accélération et jet diastolique

4. La morphologie

- a. Structure et fonction des valves
- b. Elimination d'un thrombus auriculaire droit lorsque des voies veineuses profondes sont présentes
- c. Morphologie des cavités
- d. Présence de shunt ou de foramen ovale perméable [97].

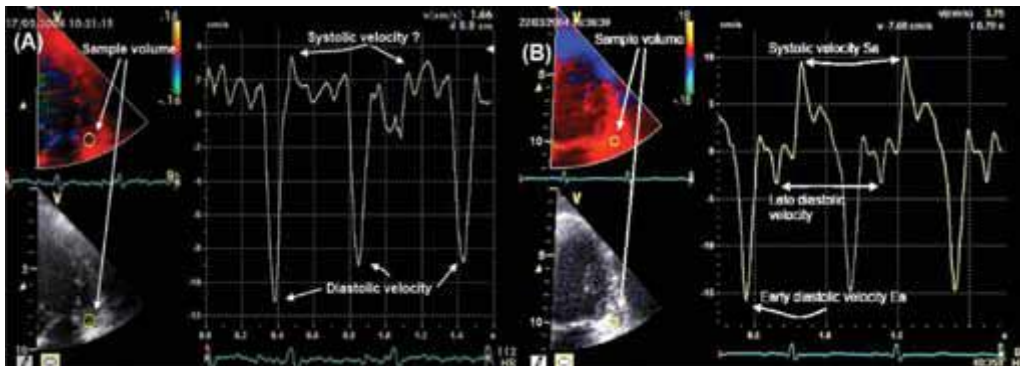


Figure 32: Exemples d'échocardiographie chez un patient thalassémique [96].

d.4.IRM cardiaque :

Il est possible de mesurer la charge tissulaire en fer de façon non invasive grâce à l'IRM. La mesure du T2 a été validée comme marqueur de la charge martiale cardiaque, c'est un paramètre de suivi standard des patients thalassémiques en programme transfusionnel, elle est réalisable à partir de l'âge de 10 ans. Le risque de développer une insuffisance cardiaque augmente avec la baisse du T2* cardiaque, en particulier lorsque les valeurs tombent en dessous de 10 ms [98].

La mesure du T2 permet d'identifier les patients à risque de développer une complication cardiaque avant même la détection de modification des paramètres par des méthodes simples non invasives telles que l'ETT [99]. Une altération même minime de la fonction cardiaque nécessite une prise en charge intensive de la surcharge en fer même si le patient est asymptomatique. Le monitoring individuel de l'efficacité de la chélation du fer est associé à l'amélioration de l'adhésion thérapeutique et donc du résultat thérapeutique. L'IRM cardiaque est l'examen de référence dans la thalassémie majeure, non seulement parce qu'il évalue la surcharge cardiaque en fer, mais aussi parce qu'il permet la détection de modifications infra-cliniques de la FEVG. Il est recommandé d'évaluer l'IRM cardiaque respectivement tous les 24, 12 ou 6 mois chez les patients à risques

cardiaques faible, standard ou élevé. Du fait de l'anémie chronique, les normes doivent être adaptées chez les patients thalassémiques et prises en compte dans l'analyse des résultats. La mesure du T2* cardiaque doit être réalisée dès que possible. Une dysfonction cardiaque survenant en l'absence d'un T2* < 20 ms doit faire évoquer d'autres diagnostics. L'IRM cardiaque avec injection de produit de contraste peut être utilisée pour dépister une myocardite [100].

e. Super conducting quantum interference device: SQUID

Il s'agit d'une technologie de susceptométrie biomagnétique qui mesure la susceptibilité magnétique des tissus par le biais d'un dispositif supraconducteur à interférences quantiques. Cette technologie est souvent appelée « SQUID », du nom de l'un des composants de cet appareil qui mesure les variations du flux magnétique.

Le fer stocké sous forme de ferritine et d'hémosidérine dans le corps humain étant le seul matériau paramagnétique d'intérêt présent, l'amplitude de la réponse paramagnétique est directement liée à la concentration en fer d'un volume tissulaire donné. La susceptométrie biomagnétique du foie permet donc de mesurer directement la charge ferrique [101].

II-3. TRAITEMENT CHELATEUR DU FER :

II-3-1. MOYENS THERAPEUTIQUES :

Il faut lier la chélation du fer à la transfusion sanguine dans l'esprit des médecins, des patients et de leur famille. La chélation est débutée lorsque la ferritinémie avoisine 1000 µg/l, soit après 10 à 20 transfusions. Son but est de maintenir des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires. Son impact est d'autant plus important que le traitement est régulièrement observé.

Ainsi, si les ferritinémies sont maintenues en permanence en dessous de 1000 µg/l, les complications cardiaques, le diabète et l'aménorrhée surviennent chez moins de 5 % des adultes [102]. Les posologies des agents chélateurs sont à adapter à l'importance des apports transfusionnels et aux objectifs du traitement qui peut être de stabiliser ou de réduire la surcharge.

1)Thérapies conventionnelles

a. Déféroxamine :

Le traitement chélateur de référence utilisé depuis plus de 45 ans est la déféroxamine (DFO) (Desferal®) [103].

a1– Mécanisme d'action :

La DFO est un agent chélateur des anions trivalents : ion ferrique et ion aluminium trivalent. L'affinité de la DFO pour les ions divalents tels que Fe^{++} , Cu^{++} , Zn^{++} , Ca^{++} est nettement inférieure.

La chélation s'effectue sur une base molaire : 1 g de DFO peut théoriquement complexer 85 mg de fer ferrique. Grâce à ses propriétés, la DFO est capable de fixer le fer libre du plasma ou des cellules pour former le complexe ferrioxamine. L'excrétion urinaire de la ferrioxamine est le reflet de la chélation du fer plasmatique, alors que l'élimination fécale reflète principalement la chélation du fer intra hépatique. L'excrétion du complexe ferrioxamine est complète [104].

a2– Posologie et modalités d'administration :

La modalité du traitement est l'injection sous-cutanée nocturne ou diurne, continue sur 08 à 12 heures, de 40 mg/kg/j durant cinq à sept jours par semaine, par l'intermédiaire d'une pompe ou d'un perfuseur portable.

En cas de menace du pronostic vital (cardiopathie sévère), le traitement par voie intraveineuse continue par l'intermédiaire d'une chambre à perfusion implantable est possible et très efficace.

La posologie standard de 50 mg/kg/j peut être portée à 100 mg/kg/j. L'efficacité du traitement chélateur par DFO sur la survie a été très largement démontrée au cours des thalassémies [105].

a3– Tolérance et toxicité :

La tolérance générale du traitement est bonne, directement liée au ratio posologie/valeur de la ferritine, sous réserve d'un dépistage précoce de ses possibles complications.

Les atteintes neurosensorielles (névrites optiques et pertes auditives sur les hautes fréquences) sont principalement décrites chez les patients peu surchargés, recevant de fortes doses, d'où la nécessité de la recherche annuelle d'une possible toxicité par l'examen du fond d'oeil et l'audiométrie. Les septicémies dues à *Yersinia enterocolitica* surviennent chez 0,7% des patients chélatés. Ce diagnostic doit être évoqué systématiquement en cas de fièvre chez un patient chélaté.

L'administration par voie veineuse à fortes doses peut entraîner une détresse respiratoire probablement liée à la génération de radicaux libres avec hypoxie et syndrome interstitiel radiologique, en particulier pour des posologies supérieures à 8 mg/kg/heure maintenues sur plus de 4 jours. Des réactions locales aux points d'injections sous-cutanées sont fréquentes. Les réactions anaphylactiques, plus rares, peuvent être traitées par désensibilisation.

La prise orale de faibles doses de vitamine C, ou plus simplement un apport alimentaire de vitamine C, augmente l'excrétion du fer.

Le problème majeur est la tolérance locale des injections sous-cutanées continues et l'observance. Un tiers des patients ne sont pas observants. De plus, parmi les patients bien observants, il persiste des décès d'origine cardiaque. C'est pour ces raisons que des chélateurs oraux ont été développés. Deux molécules bénéficient d'une expérience large : la défériprone (Ferriprox®) et le déférasirox

(Exjade®) [106].

Dans notre service, 3 patients ont été initialement mis sous DFO, ils ont ensuite été mis sous DFX vu sa disponibilité et sa facilité d'administration.

b. Défériprone :

La défériprone (DFP) (Ferriprox®), utilisée depuis 1987, a connu un développement chaotique. Elle est utilisée depuis 1994 en Inde et en Europe et bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européen en cas de contre-indication (1999) et en cas d'échec ou d'intolérance majeure à la DFO (2004) chez le patient thalassémique de plus de six ans [107] .

b₁– Mécanisme d'action :

C'est une molécule de petit poids moléculaire qui appartient à la famille des trois hydroxypyridones. Le principe actif est la DFP = 3-hydroxy-1,2-diméthylpyridin-4-one, ligand bidenté qui se lie au fer selon un rapport molaire de 3 : 1, favorisant l'excrétion du fer. Une dose de 25 mg/kg trois fois par jour étant capable d'empêcher la progression de l'accumulation de fer, telle qu'évaluée par le taux de ferritine sérique, chez les patients atteints de thalassémie dépendants des transfusions sanguines. Cependant, le traitement chélateur est susceptible de ne pas protéger contre des lésions organiques induites par le fer[108].

L'efficacité de la DFP sur la surcharge myocardique, estimée par la mesure du T2* et sur la fonction cardiaque, a été démontrée dans une étude randomisée contre DFO. Un impact positif sur la prévention de la survenue d'événements cardiaques et sur la mortalité cardiaque a également été rapporté dans une très large étude rétrospective de patients thalassémiques [109].

L'association de DFO et de DFP permet de réaliser une « hyperchélation ». Elle a particulièrement été étudiée au cours de syndromes thalassémiques. Il existe une potentialisation des deux produits par un effet « navette » (shuttle), la DFP

mobilisant plus facilement le fer de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule et la DFO le transportant plus facilement et plus largement du sérum vers l'extérieur. Cette association est proposée comme traitement de référence des patients avec forte surcharge en fer myocardique ($T2^* < 10$) [108].

b₂– Posologie et modalités d'administration :

La posologie habituelle est de 25 mg/kg, par voie orale, trois fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 75mg/kg de poids corporel. Avec la DFP, une balance négative du fer est observée dans plus de 50% des cas, qu'elle soit estimée sur la ferritinémie ou la concentration intra hépatique en fer.

Les ajustements de dose doivent être adaptés en fonction de la réponse individuelle de chaque patient et des objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la charge corporelle en fer) ; on peut ainsi atteindre des doses de 100mg/kg/j. L'interruption du traitement par DFP doit être envisagée si la ferritinémie descend au-dessous de 500 µg/l [110].

b₃– Tolérance et toxicité :

Un arrêt du traitement survient dans environ 20% des cas en raison des effets secondaires (comme pour la DFO). Il s'agit principalement de douleurs articulaires et de troubles digestifs. Les incertitudes sur le caractère potentiellement hépatotoxique ont été levées. L'incidence des neutropénies et des agranulocytoses est plus faible qu'initialement rapportée (0,5% pour 100 patients-années) mais, dépend également du rythme de surveillance : un contrôle hebdomadaire de l'hémogramme doit être systématiquement effectué. En cas d'agranulocytose le traitement par DFP est immédiatement arrêté. Sa réintroduction est contre-indiquée. La DFP peut entraîner une carence en zinc et une élévation le plus souvent transitoire des transaminases [111].

Son inconvénient majeur semble être son incapacité à enrayer le développement de la fibrose hépatique chez les malades surchargés, même lorsque la teneur hépatique en fer diminue. Toutefois des études montrent que le risque de progression de la fibrose du foie avec ce médicament n'est pas confirmé et que d'autres études sont encore nécessaires [110].

Dans notre étude, 9 patients soit 39,1% sont sous Deferiprone (Ferriprox), 5 d'entre eux, soit 9,8% des cas ont présenté une toxicité hématologique à type de neutropénie qui a nécessité l'arrêt immédiat du traitement, réintroduit, plus tard, progressivement sous surveillance étroite.

Une étude réalisée en Inde, à l'hôpital des spécialités de Mumbai entre 2014 et 2017, sur 155 patients atteints de bêta-thalassémie majeure âgés de 12 à 18 ans, a retrouvé chez 30 d'entre eux des déformations bilatérales des poignets avec déviation ulnaire. La chélation chez ces patients a été débutée à partir du taux de 1000 ug/l de ferritinémie. Aucun des patients n'avait d'antécédent de traumatisme, de dysplasie osseuse, ou de déformation osseuse. Ces patients recevaient 75mg/kg/j de Défériprone, pendant 2 à 8 ans, et 4 d'entre eux recevaient une association de DFP+DFX à une dose de 30-40mg/kg/j. Dix des patients ont présenté des arthralgies sévères aux genoux [112].

Les radiographies de ces patients ont révélé un raccourcissement ulnaire, avec une rotation de l'os scaphoïde, un raccourcissement anormal de l'ulna, avec une dislocation scapho-lunaire, avec un signe de Terry-thomas positif.



Figure 33 : Une radiographie des deux poignets montre un raccourcissement de l'ulna distal. Les os du scaphoïde présentent une orientation bilatérale anormale avec luxation scapho-lunaire (flèche) [112].

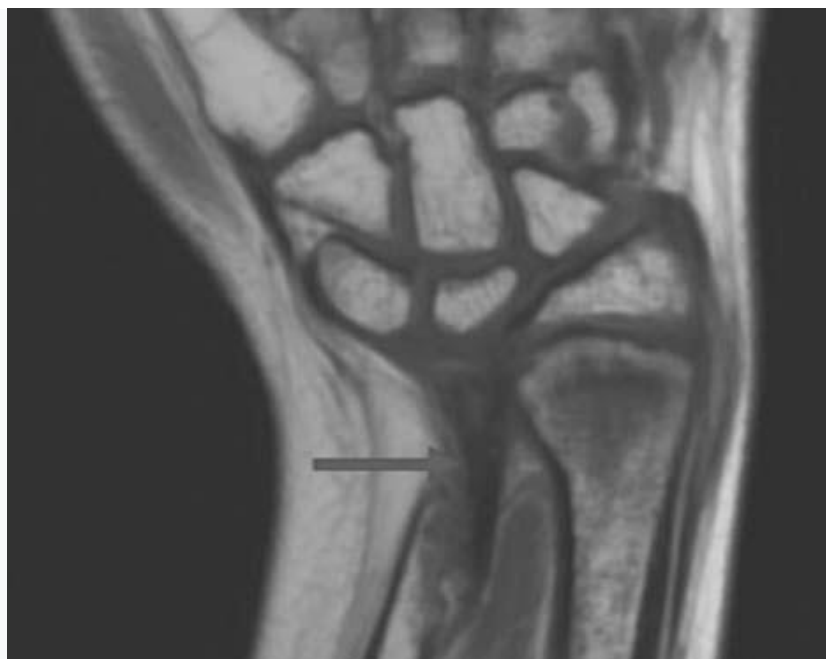


Figure 34 : IRM coronale en pondération T1 du poignet montrant un raccourcissement de l'ulna distal entraînant une déformation du poignet. La flèche pointe vers un tissu hypo-intense distal ce qui est probablement un tissu fibreux en relation avec l'articulation radio-ulnaire distal [112].

c. Déférasirox :

c.1.EXJADE

Le déférasirox (DFX) (Exjade®) est un chélateur qui appartient à la famille des hydroxyphényltriazolés et représente une nouvelle classe thérapeutique [114].

c2– Posologie et modalités d'administration :

À la posologie de 20 mg/kg à 40 mg/kg, les études randomisées contre DFO, menées chez un très grand nombre de patients thalassémiques (enfants et adultes) avec surcharge en fer sévère, ont permis de démontrer son efficacité sur la concentration intra hépatique en fer, évaluée à 12 mois, et sa sécurité d'emploi [35].

La posologie habituelle est de 25 à 30 mg/kg/j, par voie orale, en une seule prise. Le DFX bénéficie de l'autorisation de mise sur le marché en première ligne depuis septembre 2006 chez les patients thalassémiques majeurs régulièrement transfusés et âgés de plus de six ans [115].

Dans les autres indications (âge de moins de six ans, syndrome myélodysplasique, autres anémies chroniques avec transfusions répétées), il est réservé à l'échec ou à l'intolérance à la DFO. Chez les patients dont le taux de ferritine sérique a atteint l'objectif (habituellement entre 500 et 1000 µg/l), des réductions de dose par incréments de 5 à 10 mg/kg devront être envisagées afin de maintenir le taux de ferritine sérique dans la plage visée. Si la ferritine sérique tombe de manière persistante en-dessous de 500 µg/l, le traitement doit être interrompu [116].

c3– Tolérance et toxicité :

Le DFX est cliniquement bien toléré, de rares troubles digestifs ou cutanés ont été rapportés. En revanche, une augmentation de la créatinine sérique de plus de 33 % est rapportée dans 38 % des cas. La créatinine reste la plupart du temps dans les valeurs normales, l'augmentation n'est pas progressive et l'effet est en règle réversible à l'arrêt du traitement. Néanmoins, le mécanisme de cet effet indésirable

biologique n'est pas connu à ce jour. Il est recommandé de doser la créatinine sérique à deux reprises avant d'entreprendre un traitement par DFX, puis une fois par semaine au cours du premier mois, puis une fois par mois.

Une protéinurie doit être recherchée et mesurée une fois par mois. Il est également nécessaire de contrôler la fonction hépatique en mesurant les taux de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines sériques avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant le premier mois de traitement, puis tous les mois. Des cas d'insuffisance hépatique (parfois mortels) ont été signalés depuis la commercialisation du Deferasirox [117].

Dans une étude réalisée par DJ. Pennel et coll ont démontré l'efficacité de DFX à réduire la surcharge cardiaque en fer : l'étude EPIC (évaluation of patients IRON chélation with Exjade) a été menée sur un sous-groupe de patients (N=192) sur une durée d'un an. Ces patients étaient âgés d'au moins 10 ans, avec un taux en ferritine sérique > 2500 ng/l, une concentration hépatique en fer LIC > 10 mg Fe/g poids sec, recevant au moins 50 unités de sang transfusé durant leur vie, avec une FEVG, mesurée par IRM cardiaque d'au moins 56 %. Ces patients ont été divisés en 3 groupes selon la sévérité de l'atteinte cardiaque. Dans le groupe avec $T2^* > 20$ ms. (groupe de prévention), après 12 mois de traitement par DFX, la séquence $T2^*$ était de 32,5 ms par rapport à 32 ms au début de l'étude. Le niveau du fer cardiaque est resté stable avec une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 1,8 %, pour le groupe de patients (N=101) avec surcharge cardiaque légère à modérée ($T2^*$ entre 10 et < 20 ms), 68 % des patients ont retrouvé un niveau de fer cardiaque normal ($T2^* > 20$ ms), pendant l'extension de la durée de l'étude à 3 ans. Les données recueillies durant trois années de l'étude EPIC font état de diminution continue de la ferritine sérique et du fer hépatique. Dans le 3ème groupe avec sidérose cardiaque sévère ($T2^* < 10$ ms), les valeurs du $T2^*$ ont

augmenté de 7,7 à 10,5 ms. Durant la phase d'extension, 71 patients ont accompli 3 ans de traitement sous DFX avec des doses atteignant 40 mg/kg/j.

Ainsi DFX est autorisé à des doses de 40mg/g/j pour les patients ne réagissant pas de façon adéquate à des doses de 30 mg/kg/j (ex : le taux de ferritine se maintient au dessus de 2500 ng/ml et ne diminuant pas au cours du temps) [118].

D'autres études de survie ont concerné des patients avec une surcharge cardiaque ($T2^*$ entre 5 – 20 ms) et hépatique en fer, mais sans décompensation ni complications, sous DFX. On note une stabilité de la FEVG, voire amélioration de la surcharge cardiaque et aucun décès n'a été rapporté malgré l'inclusion de patients avec un grand risque de décompensation cardiaque ($T2^* = 5\text{ms}$ ou 6ms) [119].

Plusieurs études rapportent que la qualité de vie sous DFX est meilleure comparée aux autres chélateurs notamment la Déferoxamine avec une meilleure préférence à la DFX (Cappellini 2007) [120].

Dans une large étude (EPIC), la qualité de vie estimée par le score SF36 (Short from Health Survey), on remarque une meilleure qualité de vie et adhérence à la DFX par comparaison au DFO. Enfin la tolérance au traitement par DFX en 1ère intention dans le traitement de la surcharge en fer chronique post transfusionnelle au cours de la bêta thalassémie majeure est excellente [118].

L'étude randomisée prospective de phase 3 ayant inclus 586 malades atteints de β thalassémie a démontré que la prise orale de DFX (Exjade)[®] a un impact positif sur la qualité de vie quotidienne des patients [121]. Les effets secondaires cliniques les plus fréquents sont les signes gastro-intestinaux (principalement : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales) et rash cutané. Ces réactions sont souvent rapportées chez les enfants et sont dose dépendantes, résolutives même si le traitement est poursuivi.

Les effets secondaires biologiques se résument en : une augmentation de la créatinémie au-delà de la limite supérieure, résolutive spontanément le plus souvent ou se stabilisant après réduction de la dose, et une cytolyse hépatique nécessitant rarement un ajustement de doses.

Dans notre étude, 11 patients sont sous DFX (Exjade), à la dose de 25 à 40mg/kg/j. Cinq patients soit 13,5% des cas, ont présenté une toxicité hépatique avec élévation des transaminases et des phosphatases alcalines. Le traitement a été arrêté jusqu'à normalisation des transaminases, puis réintroduit à des doses progressive avec bonne tolérance, sauf un patient qui a gardé sa cytolyse hépatique avec un arrêt définitif du DFX, et sa mise sous DFO+DFP. La toxicité rénale a été notée chez 9 patients, soit 24,3% avec une augmentation de l'urée entre 0,5 et 0,6 g/l, et une augmentation de la protéinurie entre 198mg/24h et 320mg/24h, qui a nécessité l'arrêt transitoire du traitement puis sa reprise en insistant sur la bonne hydratation.

La toxicité digestive a été notée chez 3 patients, soit 8,1% des cas, avec l'apparition de nausées et de douleurs abdominales qui ont régressé sous traitement symptomatique.

Tableau 14 : Effets secondaires du Deferasirox dans différentes études.

Etudes et caractéristiques	Nausées	vomissements	Douleurs abdominales	diarrhée	Eruptions cutanées
MD. Cappillini et al (2006) [29]	15,2%	--	--	--	10,8%
A.Tahar et al (2010 et 2011) Etude Escolator 2-16 ans (n = 162) adulte > 16ans (n= 75) [122]	7,2%	8,9%	--	--	8%
DJ. Pennell et al 2009 – 10 Age moyen 20,6 +/- 7,3 [97]	3,8%	1%	4,8%	7,8%	11,5%
J. Chandra et al (2011) évaluation sur 12 mois [117]	25%	20%	--	15%	5%
A. Aycicek et al (2014) Age moyen 8,2 +/- 4,1 [147]	5,8%	--	--	14,9%	--
MS. Ejaz et al (2015) 2 groupes < 9 ans (54 %) > 9 ans (46 %) [27]	31%	15%	41%	--	--
Etude algérie Age moyen 13ans [37]	11,5%	2,3%	6,8%	2,3%	13,5%
Notre étude	8,1%				3,9%

c.2.JADENU

La nouvelle formulation DFX a été évaluée dans le cadre d'études pharmacocinétiques menées auprès de volontaires en bonne santé dans le cadre de l'étude ECLIPSE de phase II, sur une période de 24 semaines chez des patients atteints de thalassémie majeure ou de syndrome myélodysplasique [122].

En raison de la nature chronique du traitement par chélation et des conséquences néfastes de la surcharge en fer, l'adhésion du patient au traitement est une question importante. Jadenu® est une nouvelle formulation orale de comprimés de déférasirox (Exjade®) pour suspension orale. Bien que Exjade® soit un comprimé dispersible qui doit être mélangé dans un liquide et pris à jeun, Jadenu® peut être pris en une seule étape, avec ou sans repas léger pour simplifier l'administration pour le traitement des patients souffrant de surcharge chronique en fer. Cela peut améliorer considérablement l'observance thérapeutique des patients atteints de β -thalassémie majeure [123].

Douze patients adultes sélectionnés (âge moyen : 29 ans; intervalle : 15–34 ans) pour participer à l'étude. Tous les patients suivaient une transfusion régulière mensuelle de globules rouges pour maintenir leur taux d'hémoglobine pré-transfusionnelle (Hb) au moins à 9 g/dL. Ils ont suivi le traitement Exjade® (30 mg/kg par jour) pendant deux ans ou plus avant de commencer le traitement Jadenu® (14–28 mg/kg/jour). La raison pour laquelle le Deferasirox® a été remplacé par le Jadenu® était le manque de tolérance, comme l'ont décrit les patients, comme les nausées, les vomissements, la diarrhée et les maux d'estomac. La plupart d'entre eux ont également indiqué que le Deferasirox® n'était pas acceptable. Les analyses en laboratoire comprenaient l'analyse d'urine mensuelle et la mesure de leurs concentrations sériques de créatinine, de glycémie à jeun (FBG), de ferritine sérique, de phosphatase alcaline (ALP), d'alanine transférase (ALT), d'aspartate transférable (AST) et les concentrations d'albumine. La LIC a été mesurée à l'aide de Ferriscan®. La fonction thyroïdienne, la vitamine D et la parathormone sérique, avant et un an après le début du traitement par Jadenu®, ont également été évaluées [124].

Résultats : À l'exception de quelques troubles gastro-intestinaux mineurs signalés chez 3 patients atteints de bêta-thalassémie majeure qui n'ont pas nécessité l'interruption du traitement, d'autres effets secondaires n'ont pas été enregistrés pendant le traitement. Subjectivement, les patients ont signalé une amélioration de la palatabilité du Jadenu® par rapport au traitement par Exjade® chez 8 patients atteints de bêta-thalassémie majeure sur 12. On a observé une diminution non significative de la LIC mesurée par FerriScan® et des concentrations sériques de ferritine après un an de traitement avec Jadenu®. Une corrélation positive significative a été trouvée entre le niveau de ferritine sérique et la LIC mesurée par la méthode FerriScan®. Les niveaux de LIC et de ferritine sérique étaient corrélés de façon significative avec les niveaux ALT ($r = 0,31$ et $0,45$ respectivement, $p < 0,05$). Aucune corrélation significative n'a été détectée entre la LIC et d'autres paramètres biochimiques ou hormonaux [125].

Tableau 15: Les valeurs biochimiques après le traitement par Jadenu® chez les patients atteints de bêta-thalassémie majeure [123].

		Créatinine sérique	Albumine	ALP	ALT	AST	GAJ
Exjade	Moyenne	71.25	45.75	136.00	41.08	35.75	5.75
N=12	Écart-type	4.88	4.69	106.04	33.65	22.84	1.10
Jadenu	Moyenne	72.67	45.00	113.50	25.50	33.08	5.73
N=12	Écart-type	3.75	2.74	52.44	8.87	16.86	1.15
	Valeur P	0.12	0.28	0.16	0.08	0.36	0.48

Legend: ALP = phosphatases alcalines (U/L); ALT = alanine transférase (U/L); AST = aspartate transférase (U/L); GAJ = glycémie à jeun (mmol/L). Les valeurs de référence pour l'albumine et la créatinine sont les suivantes: 35–55 g/L; Femme: 0.6–1.1 mg/dL (53–97 μ mol/L) – Homme: 0.7–1.3 mg/dL (80–115 μ mol/L).

Tableau 16 : Surcharge hépatique en fer, ferritine sérique et hormones chez les patients atteints de bêta-thalassémie majeure avant et après le traitement par Jadenu ®[123] .

		LIC	SF	TSH	FT4	PTH	Vit D
Exjade	Moyenne	29.47	2716.92	2.51	12.34	25.75	14.22
N=12	Écart-type	16.01	2101.93	1.36	1.21	3.49	3.12
Jadenu	Moyenne	26.66	2552.80	2.44	12.41	26.20	19.78
N=12	Écart-type	13.48	1512.92	0.87	1.00	4.21	9.06
	Valeur P	0.31	0.36	0.41	0.40	0.13	0.09

Légende: LIC (mg/g/poids net) = concentration hépatique en fer =; SF (ng/ml) = ferritine sérique; TSH (mIU/L) = thyroéostimuline; FT4 (pmol/L) = T4 libre ; PTH (ng/mL) = parathormone sérique; Vit. D (ng/mL) = 25 OH vitamine D

Tableau 17: Principales différences entre l'Exjade® et le Jadenu®[124].

	EXJADE	JADENU
Dosage	• comprimé rond et blanc 125 mg 250 mg 500 mg	• comprimé oval pelliculé bleu 90 mg (bleu clair) 180 mg (bleu intermédiaire) 360 mg (bleu foncé)
Administration	• une fois par jour sur estomac plein 30 minutes avant le repas • dispersible dans l'eau, le jus d'orange et le jus de pomme 3.5 ml liquid for <1 g 7.0 ml liquid for ≥1 g • consommer la suspension • remettre les résidus en suspension dans une petite quantité de liquide et consommer immédiatement • les comprimés ne doivent pas être mâchés ou avalés entiers	• une fois par jour sur estomac plein ou après un repas léger (<7% fat ; ~250 calories) • avaler entier ou écraser et mélanger avec des aliments mous tels que du yaourt ou de la compote de pommes juste avant l'utilisation
Dose de départ	• surcharge en fer transfusion dépendante : 20 mg/kg/j • NTDT : 10 mg/kg/j	• surcharge en fer transfusion dépendante : 14 mg/kg/day • NTDT : 7 mg/kg/day
Titrage	• surcharge en fer transfusion dépendante : 5-10 mg/kg/j • NTDT : 5-10 mg/kg/j	• surcharge en fer transfusion dépendante : 3.5-7 mg/kg/day • NTDT : 3.5-7 mg/kg/day
Dose maximale	• surcharge en fer transfusion dépendant : 40 mg/kg/j • NTDT : 20 mg/kg/j	• surcharge en fer transfusion dépendante : 28 mg/kg/day • NTDT : 14 mg/kg/day
Ingrédients inactifs	• Lactose monohydrate (NF), crospovidone (NF), povidone (K30) (NF), sodium lauryl sulfate (NF), microcrystalline cellulose (NF), silicon dioxide (NF), magnesium stearate (NF)	• Microcrystalline cellulose, crospovidone, povidone (K30), magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, poloxamer (188) • pellicule bleue

Tableau 18 : Tableau comparatif des traitements chélateurs actuels [126].

Dovepress

Evaluation of a new tablet formulation of deferasirox

Table 2 Iron chelator properties

	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox (Exjade®)	Deferasirox (Jadenu®)
FDA approval	1968	2011	2005	2015
Administration	SQ or IV	Oral tablets	Oral tablets dissolved in liquid	Oral tablets
Dosing frequency	daily for 5–7 days/week (if SQ)	Three times a day	Once daily	Once daily
Usual initial dose in chronic iron overload ^a	SQ: daily dose of 1,000–2,000 mg or 20–40 mg/kg/day ^b IV: 40–50 mg/kg/day ^c	25 mg/kg (for a total daily dose of 75 mg/kg)	Transfusional iron overload: 20–40 mg/kg NTDT: 10–20 mg/kg	Transfusional iron overload: 14 mg/kg NTDT: 7 mg/kg
Administration with food	N/A	May be taken with or without food	Empty stomach	Empty stomach or with a low-fat meal
Common adverse effects	Infusion site reactions, gastrointestinal disturbances, renal insufficiency	Gastrointestinal disturbances, LFT abnormalities, arthralgia, neutropenia	Gastrointestinal disturbances, renal insufficiency, rash, LFT abnormalities	Gastrointestinal disturbances, renal insufficiency, rash, LFT abnormalities

Notes: ^aDosing as indicated for adult patients; ^badministered over 8 to 24 hours; ^cadministered over 8 to 12 hours for 5 to 7 days per week.

Abbreviations: SQ, subcutaneous; IV, intravenous; NTDT, non-transfusion-dependent thalassemia; LFTs, liver function tests; FDA, United States Food and Drug Administration; N/A, not applicable.

Downloaded by 93.100.100.21 on 10/05/2019

Tableau 19 : Propriétés chimiques et pharmacologiques des chélateurs autorisés [115].

composés	Déféroxamine (DFO)	Deferasirox (DFX)	Défériprone (DFP)
Poids moléculaire (daltons)	560	373	139
Affinité de fixation avec le fer (pM)	26.6	22.5	19.9
Voie et fréquence d'administration	s.c.or i.v. 8–12 heures 5 jours/semaine	Oral, 1 /jour	Oral, 3/jour
Durée de vie de la molécule non liée au fer	20–30 minutes	12–16 heures	3–4 heures
Liposolubilité	basse	élevée	Intermédiaire
Voie d'élimination du fer	Urinaire et fécale	fécale	urinaire
Seuils maximaux de la molécule libre de fer μM	7–10 (Porter 2005b)	80 (Galanello 2003)	90–450 (Kontoghiorghe 1990)
Concentration du complexe lié au fer	Le complexe reste stable (environ 7 μM) avec des doses croissantes mais la molécule non liée au fer et les métabolites augmentent (Porter 2005b)	La part du complexe plasmatique est de 10% à un état stable (Waldmeier 2010)	La concentration du complexe est corrélée à l'excrétion urinaire de fer et prédit la réponse au traitement (Aydinok 2005)
Niveau plasmatique minimum (μM) avec une prise quotidienne	0	20	0
Élimination du complexe avec fer	Urine + selles Le complexe lié au fer est éliminé plus lentement que la molécule libre	selles	urine

Métabolisme	Intrahépatique avec formation d'un métabolite B qui fixe le fer (Porter 2005b, Porter 1998)	>90% éliminés Dans les selles, 60% non métabolisés. Metabolisme principalement hépatique en glucuronides Métabolisme oxydatif par le cytochrome p450 pour < 10%. La plupart des métabolites fixe le fer (Waldmeier 2010)	Glucuronide formé dans le foie ne fixe pas le fer (Kontoghiorghe 1990)
Doses recommandées mg/kg/d	30–60 5–7 x/semaine	20–40 1 /jour	75–100 En 3 doses éparées
Efficacité de la chélation (% de la drogue qui excrète le fer)	13	27	7
Effets indésirables principaux	Ophtalmologique, auditives réactions locales, retard de croissance, allergie	Gastro-intestinaux, augmentation de la créatinine, augmentation des enzymes hépatiques	Gastro-intestinaux, arthralgie, agranulocytose/ neutropénie

II-3-2. INDICATIONS :

La molécule indiquée actuellement, en première intention, est la DFX (Exjade®). La dose initiale doit être d'autant élevée que la ferritinémie est élevée :

- < 500 µg/l DFX : 10 mg/kg/j
- 500 à 1000 µg/l DFX : 20 mg/kg/j
- 1000 à 2500µg/l DFX : 25 mg/kg/j
- 2500 à 5000 µg/l DFX : 30 mg/kg/j
- > 5000 µg/l DFX : 40 mg/kg/j
- > 10000 µg/l DFX : 40 mg/kg/j + DFP : 100 mg/kg/j [127].

Indications de la chélation intensive. [128]

Une chélation intensive ou hyper chélation peut être indiquée devant :

- ✓ Un patient avec une hémochromatose cardiaque sévère ($T_2^* < 10$ ms) et/ou un dysfonctionnement cardiaque.
- ✓ Une surcharge en fer sévère (ferritinémie > 2500 µg/l)
- ✓ Des complications endocriniennes, en particulier une intolérance au glucose [38]. Les molécules pouvant être utilisée en chélation intensive sont :
 - Un chélateur par voie orale :
 - Soit en monothérapie :
 - Déférasirox (Exjade®) : 30 à 40 mg/kg/j en une prise -
 - Défériprone (Ferriprox®) : 100 mg/kg/j en 3 prises
 - Ou mieux bithérapie :
 - Déféroxamine + Défériprone
 - Déférasirox + Défériprone
 - Un chélateur par voie injectable : DFO en perfusion intraveineuse continue : 50 à 100 mg/kg/j [144].

Les avantages de l'utilisation combinée des chélateurs de fer sont : une mobilisation des pools de fer différents ,une meilleure efficacité , une meilleure tolérance d'où une meilleure compliance du patient , une toxicité moindre par réduction des doses , et une meilleure qualité de vie [145].

Association DFO et DFX :

Plusieurs études ont évalué cette combinaison. Parmi elles, deux études prospectives ont évalué l'efficacité de cette combinaison. La première a inclus 22 patients avec des doses de 20 – 30 mg/kg/j de DFX et 35 – 50 mg/kg/j de DFO, 3 à 7 j/semaine pendant une durée de 12 mois. Il a été démontré une baisse significative de la LIC de 31% et la ferritine sérique de 24%. Seuls 6 patients avec une surcharge cardiaque sévère ont amélioré leur T2*. On note aussi une diminution de la NTBI et la LPI, avec une bonne tolérance thérapeutique [126].

La deuxième étude a concerné 60 patients avec surcharge hépatique et cardiaque sévère (T2* 5 – 10 ms), la DFX est administrée tous les jours à la dose de 20-40 mg/kg et la DFO 5j/semaine à raison de 40mg/kg/j. Les résultats de cette étude ont été publiés après une durée de 2 ans et ont démontré l'efficacité de cette association, par la baisse de ferritine sérique de 44 %, la LIC de 52 % et l'augmentation du T2* de 33 %. La FEVG est restée stable durant l'étude et la tolérance était similaire à celle de la monothérapie [147].

Association DFO et DFP :

Cette association a démontré une baisse significative de la ferritinémie chez des patients auparavant réfractaires à une monothérapie par DFP. La combinaison de ces deux chélateurs semble produire un effet additif sur l'excrétion urinaire du fer [148]. De même l'utilisation de la DFP + DFO de manière alternative a permis à certains patients ne pouvant pas recevoir des injections hebdomadaires de la DFO, de diminuer leur taux de ferritinémie ainsi que la LIC. L'efficacité de cette association sur la surcharge en fer est similaire à celle de la monothérapie par DFO sans augmentation de la toxicité des deux chélateurs [149].

D'autres études ont comparé cette association à celle de la monothérapie avec DFO chez des patients avec surcharge cardiaque : il semblerait que l'association fasse baisser de manière significative la FS et la LIC , par rapport à la monothérapie avec DFO [126].

De même, il y a une légère ascension des FEVG de 2,5 % dans la combinaison DFP + DFO par rapport à la monothérapie DFO. L'effet de cette association a été comparé à la monothérapie par DFO seul ou DFP seul : il semble avoir un effet bénéfique sur la surcharge cardiaque démontré par l'augmentation du T2* dans le groupe de patients sous DFP + DFO. En règle générale, la survie des patients sous thérapie combinée est meilleure que celle de la monothérapie par DFO [113].

II-3-3. SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES DU TRAITEMENT CHELATEUR.

Problèmes d'audition

Une perte auditive neuro-sensorielle sur les hautes fréquences, des acouphènes et une surdité peuvent se produire lorsque le DFO est administré à des doses élevées, en particulier pour les jeunes enfants dont la charge de fer est faible (Olivieri 1986), et lorsque l'indice thérapeutique est dépassé ($> 0,025$) (Porter, 1989) [152]. Un déficit sensoriel auditif mineur est réversible dans certains cas, mais une perte d'audition significative est habituellement permanente. Des acouphènes peuvent également se produire. Il est donc conseillé de faire une surveillance audiométrique annuelle, en gardant à l'esprit que les changements dus au DFO en excès sont généralement symétrique; l'asymétrie suggérant une autre pathologie.

Des contrôles annuels sont particulièrement importants chez les patients ayant des valeurs de ferritine sérique qui diminuent rapidement, ou qui sont $< 1000 \mu\text{g} / \text{L}$, ou chez les patients dont l'indice thérapeutique a été dépassé [129].

Dans notre série, aucun patient n'a présenté de complication auditive.

Retard de croissance

Le retard de croissance peut se produire si le DFO est administré à une dose trop élevée. Un autre facteur de risque est l'âge jeune au début du traitement (<3 ans) (De Virgillis 1988, Piga, 1988) [153]. La croissance reprend rapidement lorsque la dose est réduite à <40 mg/kg/jour, alors qu'elle ne répond pas à un traitement hormonal. Il est donc recommandé que les doses ne dépassent pas 40 mg/kg jusqu'à ce que la croissance ait cessé. Une surveillance régulière de la croissance est essentielle chez tous les enfants [130].

Un retard staturo-pondéral a été présent initialement chez 23 patients soit 45,1% des cas, actuellement 7 patients (13,7%) ont un retard staturo-pondéral (RSP), répartis comme suit : 4 cas (10,8%) ont un RSP de -4DS, et 3 cas (8,1%) ont un RSP de -3DS.

Modifications squelettiques

Les modifications squelettiques sont plus fréquents dans les cas de surdosage du DFO, où les patients ont un niveau de surcharge martiale faible (Gabutti 1996, Olivieri 1992, De Virgillis 1988). Des lésions osseuses similaires au rachitisme et de genu valgum peuvent être vus en association avec des changements métaphysaires, en particulier au niveau des vertèbres, donnant un tronc court disproportionné. Les caractéristiques radiographiques comprennent la déminéralisation vertébrale et un aplatissement des corps vertébraux. Les patients doivent être régulièrement surveillés car ces modifications sont irréversibles. Une surveillance attentive des courbes de croissance doit avoir lieu pour rechercher des effets toxiques possibles du DFO si une chute de la vitesse de croissance apparaît alors qu'elle n'avait pas été notée précédemment [131].

Une étude réalisée au Taiwan a montré que La surcharge en fer due aux transfusions au long cours est la principale étiologie des complications cardiaques

et la principale cause de décès au Taiwan. La défériprone a été démontré comme le chélateur le plus efficace dans la réduction des dépôts de fer myocardique. L'hypogonadisme est l'endocrinopathie la plus fréquente au Taiwan. On a retrouvé des taux élevés de diabète et d'hypogonadisme chez les adolescents [132].

Tableau 20: distribution des patients en fonction des complications liées au traitement chélateur au Taiwan [132].

Complications	Total N = 454		Age ≤ 10 years N = 119		10 Years < Age < 20 years N = 145		Age ≥ 20 years N = 190	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Arrhythmia	80	17.6	18	15.1	25	17.2	37	19.5
Congestive heart failure	86	18.9	20	16.8	29	20.0	37	19.5
Hypothyroidism	40	8.8	13	10.9	16	11.0	11	5.8
Hypoparathyroidism	9	2.0	4	3.4	3	2.1	2	1.0
Hypogonadism	105	23.1	18	15.1	53	36.6	34	17.9
Diabetes	96	21.2	20	16.8	44	30.3	32	16.8
Osteoporosis	79	17.4	17	14.3	33	22.8	29	15.3
Liver cirrhosis	75	16.5	29	24.4	25	17.2	21	11.1

Décès.

Dans notre série, un seul patient est décédé dans un tableau d'anémie sévère vu que ses parents étaient indisciplinés et qu'ils avaient refusé le traitement [133].

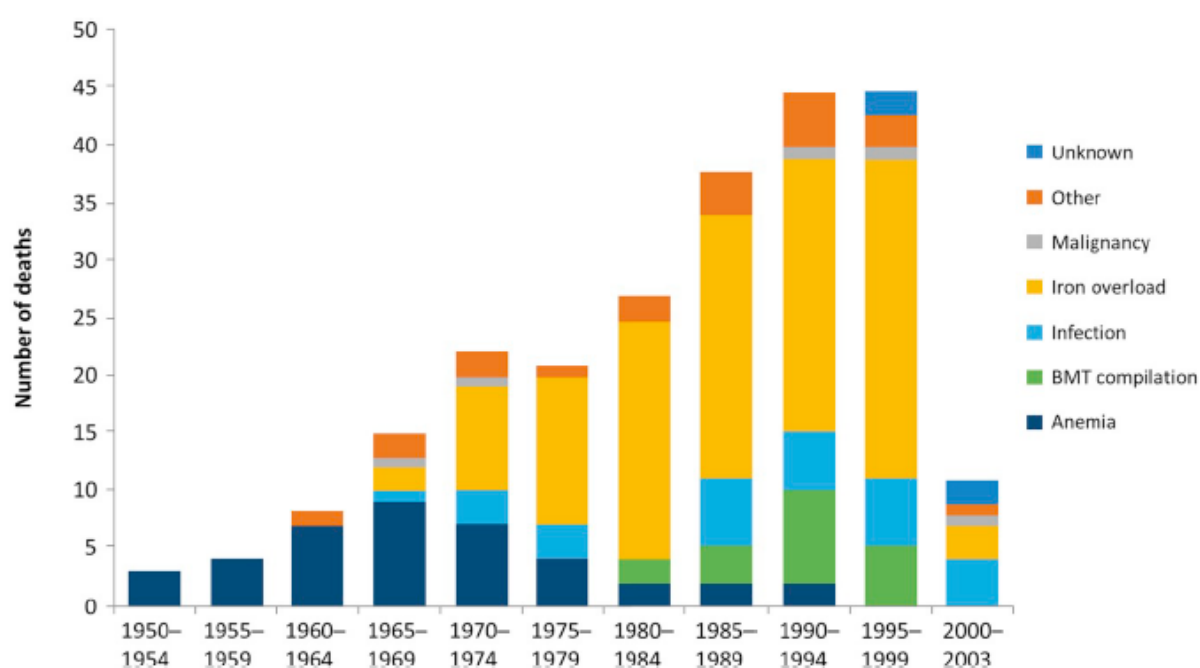


Figure 35 : Causes de décès chez les patients atteints de bêta-thalassémie majeure [133].

III–Nouvelles pistes thérapeutiques.

Les bêta-thalassémies sont un groupe de troubles génétiques fréquents résultant de la synthèse de peu ou pas de chaînes β -globine. De nouvelles approches sont en cours d'élaboration pour corriger le déséquilibre des chaînes alpha et bêta globines, pour aller au-delà de la gestion palliative de cette maladie et les complications de son traitement (p. ex., transfusion de globules rouges à vie, chélation, splénectomie), qui imposent des coûts élevés aux systèmes de santé [134].

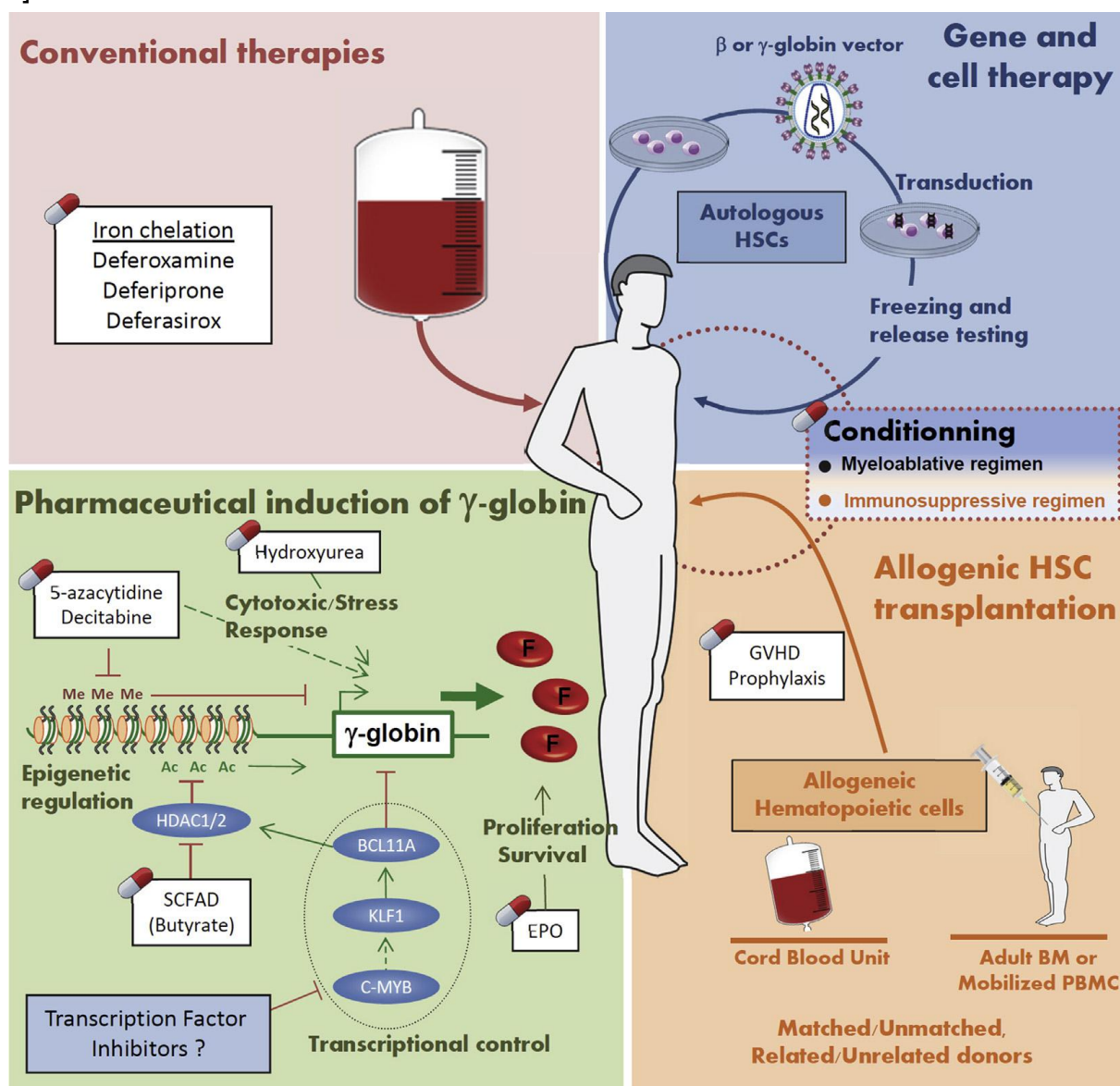


Figure 36 :Thérapies alternatives actuelles et futures de la bêta-thalassémie majeure. Trois approches sont envisagés : réactivation du gène foetal globine par des composés pharmacologiques injecté aux patients tout au long de leur vie, transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (HSCT) et la thérapie génique[135].

III-1. L'hepcidine

L'hepcidine est un petit peptide composé de 25 acides aminés, codé par un seul gène situé sur le chromosome 19. Sa synthèse s'effectue dans le foie, elle est ensuite libérée dans la circulation sanguine. L'intestin et les macrophages sont les principales cibles d'action. Elle est également exprimée dans d'autres tissus tels que les adipocytes, le myocarde, l'estomac [136].

Rôles et mécanismes d'action.

La ferroportine est le récepteur de l'hepcidine situé à la surface des entérocytes et des macrophages. C'est une protéine transmembranaire dont le rôle est l'export du fer des cellules vers le plasma. L'interaction ferroportine-hepcidine provoque l'internalisation puis la dégradation lysosomale de la ferroportine. Le fer intracellulaire est séquestré, sans moyen de transport, et lié à la ferritine. Cela diminue l'augmentation de la concentration du fer dans le sang et la saturation de la transferrine [137].

Au niveau des entérocytes, cela se traduit par l'inhibition de l'absorption intestinale du fer alimentaire. Au niveau des macrophages, le fer qui provient de la dégradation de l'hémoglobine n'est pas recyclé. C'est donc un régulateur primordial dans l'homéostasie du fer [138].

Par conséquent, si ce régulateur est absent, il y aura une augmentation de l'absorption intestinale du fer et une augmentation de son recyclage dans les macrophages. Ceci aboutit à l'accumulation du fer dans les tissus, notamment hépatiques, responsables de la surcharge en fer des patients bêta-thalassémiques[139].

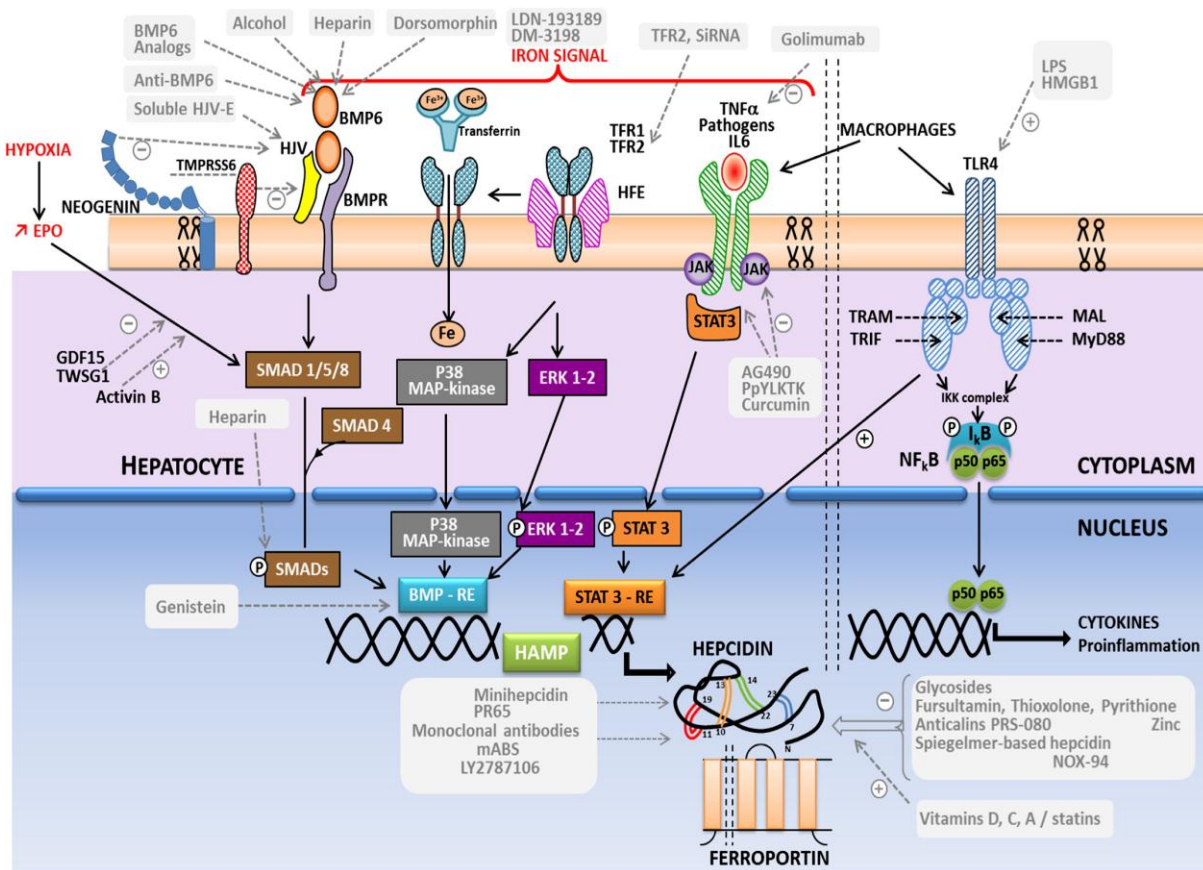


Figure 37 : Expression de l'hepcidine dans les hépatocytes et les macrophages en réponse à l'interaction hepcidine–ferroportine [137].

Place de l'hepcidine dans le traitement de la bêta-thalassémie.

Des souris saines ont été modifiées sur le plan génétique pour qu'elles expriment l'hepcidine de façon constitutive, elles ont ensuite été croisées avec des souris bêta-thalassémiques. Chez les souris bêta-thalassémiques obtenues, qui expriment le transgène de l'hepcidine, l'anémie a été améliorée et la teneur en fer des tissus a été diminuée par rapport à une souris bêta-thalassémique non transgénique. L'hypothèse est telle qu'en limitant le fer disponible pour les précurseurs érythroïdes, le taux de chaînes alpha-globines libres est diminué, la survie des globules rouges allongée, l'efficacité de l'érythropoïèse améliorée [140].

		Taux d'hepcidine	Absorption du fer	Quantité de fer dans les tissus	Erythropoïèse	Etat Clinique
Souris Témoin normal		Normal	Normale	Normale	Normale	Normal
Souris β -Thalassémique	Hepcidine transgénique	Diminué ++	Augmentée ++	En excès	Inefficace	→Anémie
		Corrigé= Normal	Normale	Normale	Améliorée	→Amélioration de l'Anémie
		Augmenté ++	Diminuée	Fer retenu dans les macrophages	Inefficace	→Aggravation de l'Anémie

Figure 38 :Effet de l'hepcidine sur l'état clinique des souris bêta-thalassémiques[135].

III-2. L'erythroferrone.

La découverte de cette hormone en 2014 a permis une meilleure compréhension du lien entre l'érythropoïèse et la régulation métabolique du fer. En condition physiologique normale, l'expression de l'erythroferrone dans la moelle osseuse est stimulée par la différenciation des érythroblastes induite par l'EPO, qui est sollicitée par un besoin accru de régénération sanguine. Sécrétée dans la circulation sanguine, l'erythroferrone est à l'origine de l'inhibition rapide de l'hepcidine, permettant la mise à disposition du fer nécessaire à la production de nouveaux globules rouges [141].

Rôle dans la bêta-thalassémie.

L'expression de l'erythroferrone est fortement augmentée en cas d'érythropoïèse inefficace. Cette hormone est responsable de la surcharge en fer secondaire à l'hyperabsorption intestinale via l'inhibition de l'hepcidine qu'elle induit. Sa régulation permettrait une absorption intestinale de fer normale, régulée par l'hepcidine. Cela serait donc un moyen de prévention primaire de la surcharge en fer dans la bêta-thalassémie [141].

Améliorer la chélation : développement de nouvelles molécules.

Afin d'apporter une réelle amélioration par rapport aux traitements chélateurs actuels, les nouveaux traitements se doivent de posséder une toxicité plus faible, surtout rénale, effet secondaire principal du déférasirox.

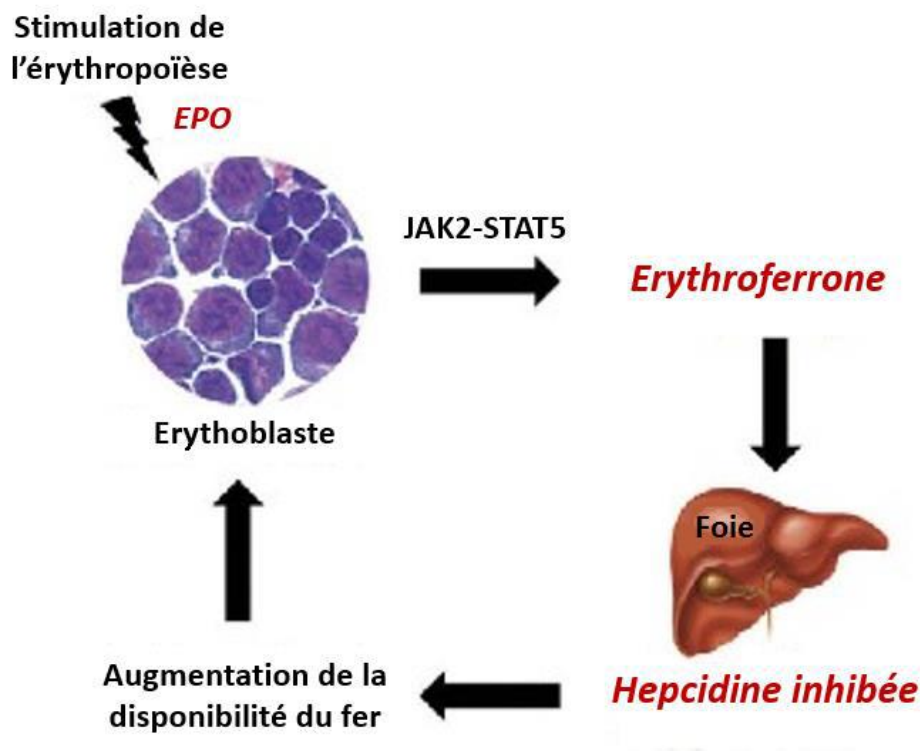


Figure 39: régulation indirecte du relargage du fer par l'erythroferrone [141].

III-3. Le deferitazole

Actuellement en phase II de recherche clinique, aucune toxicité rénale n'a encore été détectée, ni de neutropénie ou de rash. Le deferitazole mobilise le fer avec la même efficacité que le déférasirox. Le complexe qu'il forme avec le fer est suffisamment stable pour qu'il n'y ait pas de relargage de fer dans la circulation sanguine, et le complexe est éliminé dans les féces et les urines [142].

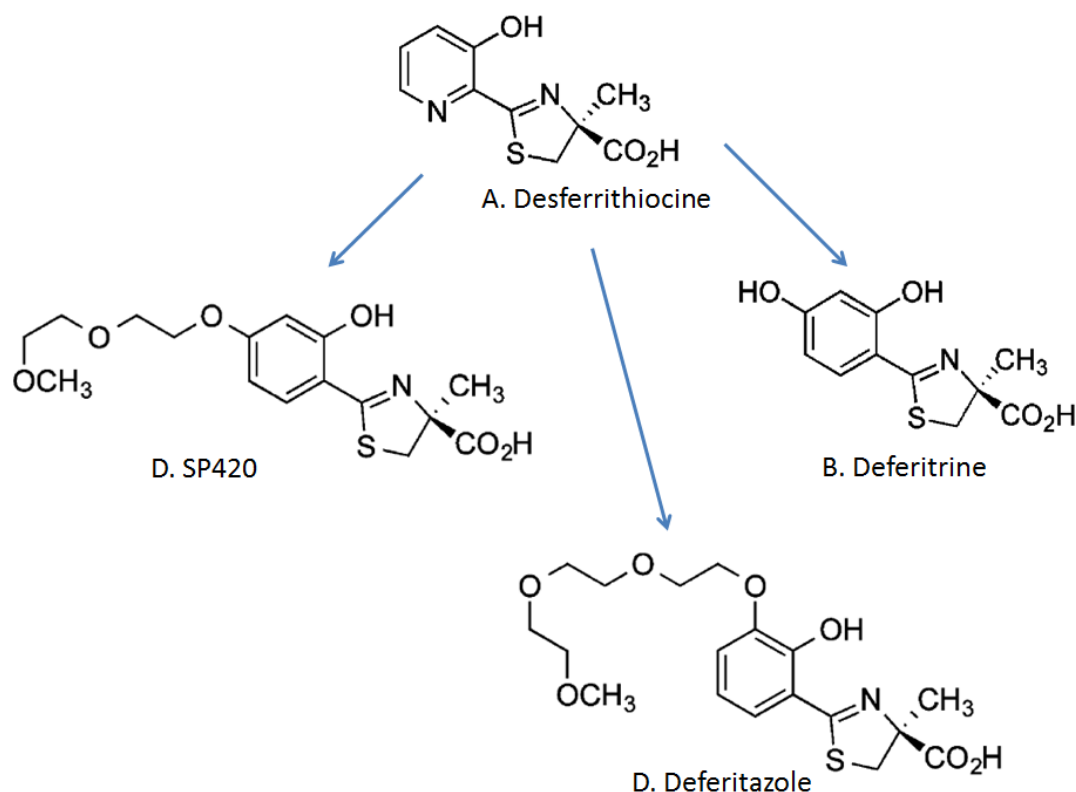


Figure 40: La molécule de desferrithiocine et ses analogues de synthèse [142].

III-4. SP-420.

Dernière molécule mise au point, ses études précliniques sur les animaux ont montré une toxicité rénale indétectable. Elle permet une forte excrétion de fer au niveau du foie, du cœur, et du pancréas. Comparée au déféritazole, le SP420 montre un meilleur profil d'efficacité en fonction de la dose, et une meilleure pénétration dans les organes cibles [143].

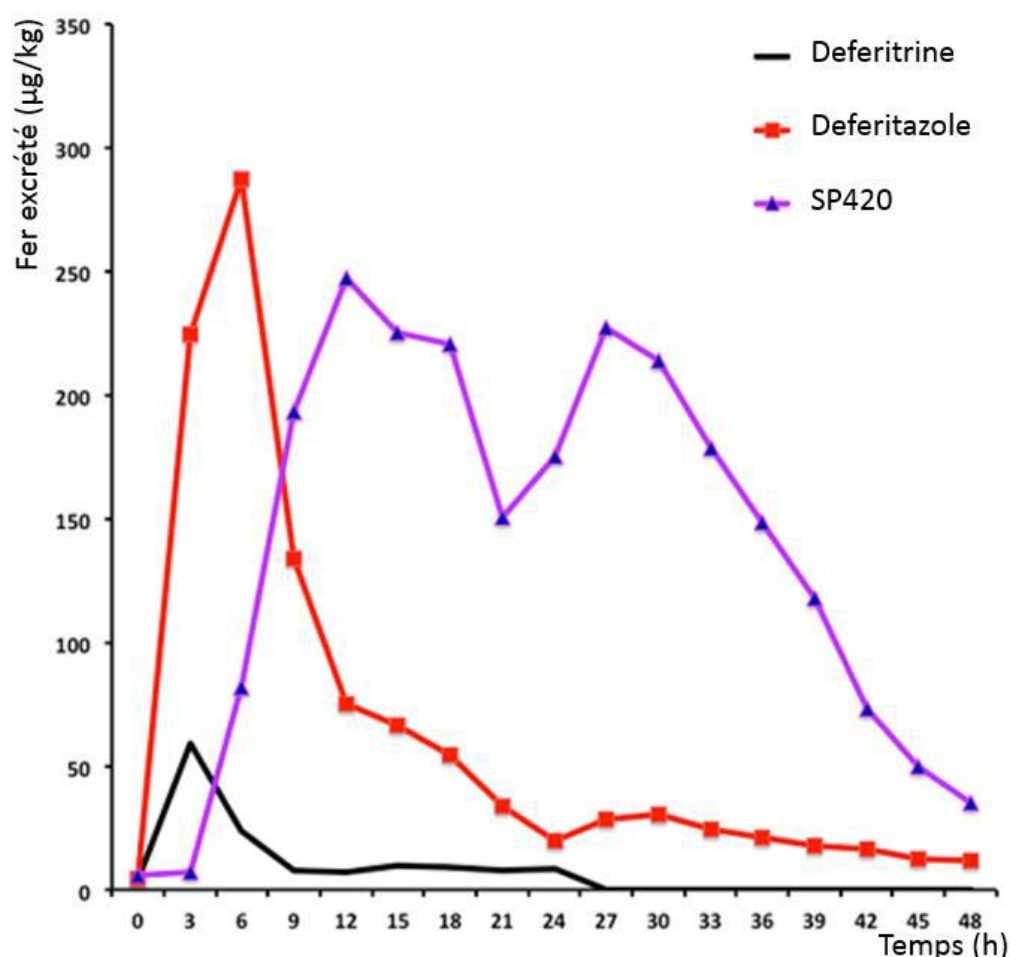


Figure 41: comparaison des cinétiques d'excrétion biliaire du fer en fonction du chélateur administré [142]

III-5. L'apotransferrine.

L'administration d'apotransferrine aux patients bêta-thalassémiques permet de diminuer et de normaliser la concentration en fer plasmatique non lié à la transferrine, augmente la durée de vie des globules rouges, et augmente la concentration en hémoglobine totale tout en diminuant la réticulocytose, la synthèse d'EPO et la splénomégalie [144].

III-6. Les inhibiteurs de HIF2-alpha.

Les Hypoxia inducible Factors (HIF) ou facteur induit par l'hypoxie sont des facteurs de transcription protéiques dont la synthèse est stimulée par l'EPO. Il provoque l'expression des gènes impliqués dans le transport du fer lié à la ferroportine, au niveau des cellules épithéliales du duodénum. Chez les souris bêta-thalassémiques, la suppression du gène codant pour HIF-alpha limite le taux de fer dans les tissus et améliore l'anémie [145].

III-7. Les inhibiteurs de JAK-2.

Rôle de JAK-2 dans la bêta-thalassémie .

Janus Kinase est une protéine de la famille des tyrosines kinases. C'est une protéine de signalisation intracellulaire qui permet la transcription des gènes en activant les STAT (signal transducers and activators of transcription) , JAK2 répond à l'EPO en exerçant un rôle dans la prolifération, différenciation et survie des précurseurs des globules rouges. Un taux d'EPO élevé est associé à une forte activité de phosphorylation de JAK2, ce qui conduit à l'augmentation du nombre de progéniteurs érythroïdes et donc à l'hématopoïèse extramédullaire [146].

III-8. Ruxolitinib.

C'est un inhibiteur spécifique de la Janus Kinase de type 2. Il est employé comme agent antinéoplasique dans les maladies myéloprolifératives. Les inhibiteurs de JAK2 se sont montrés efficaces chez les souris bêta-thalassémiques, après moins de deux semaines de traitement, il y a eu une régression totale de la splénomégalie.

Ce traitement est donc en essai chez les patients bêta-thalassémiques ayant une splénomégalie. Cet essai a pour but d'analyser les effets du ruxolitinib sur la splénomégalie, et par conséquent sur la réduction des besoins en transfusion sanguine [147].

Les inhibiteurs de JAK2 pourraient diminuer le taux de splénectomie chez les patients bêta-thalassémiques et limiter les besoins en transfusion de sang, et donc la surcharge en fer.

III-9. Les pièges à ligands

GDF-11 [56]

Le facteur de croissance GDF-11 (Growth Differentiation Factor 11) appartient à la sous-division des BMP, dans la grande famille des facteurs de croissance transformants (TGF-bêta, transforming growth factor). Il est impliqué dans le développement et la régénération des cellules souches. Il se fixe sur un récepteur transmembranaire spécifique, celui de l'activine IIA et IIB, et déclenche une cascade de signalisation qui finalement accroît la population des érythroblastes immatures. Une étude a démontré que l'expression du GDF-11 est augmentée par les ROS qu'induisent les agrégats d'alpha-globine chez les patients bêta-thalassémiques. Donc l'inhibition de l'interaction du GDF-11 avec l'activine II représente une cible thérapeutique dans la bêta-thalassémie, ce sont les pièges à ligands, qui réduisent la surproduction d'érythroblastes immatures à l'origine de la désérythropoïèse [148].

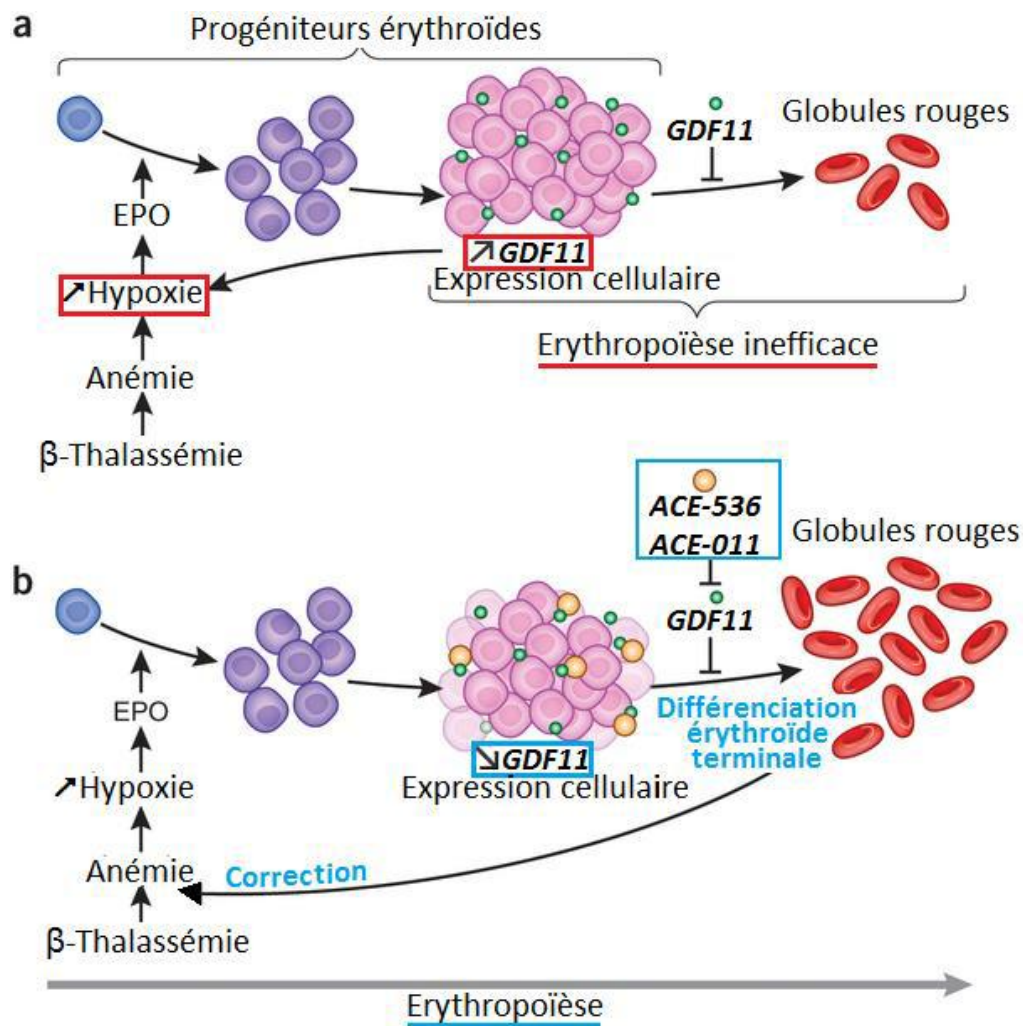


Figure 42: Action des pièges à GDF-11 dans la bêta-thalassémie [149].

a. Sotatercept.

Le sotatercept est la première protéine de fusion du récepteur de l'activine de type IIA testée. Chez la souris bêta-thalassémique, la molécule a diminué les agrégats d'alpha-globine et a corrigé l'anémie. Suite à ces résultats, le sotatercept a fait l'objet d'essais cliniques chez des patients bêta-thalassémiques majeurs et intermédiaires, traités par injection sous-cutanée à raison d'une injection toutes les 3 semaines. Les résultats ont montré que le taux d'hémoglobine augmente de façon dose-dépendante (une dose de 75mg/Kg une augmentation de 2g/dL d'hémoglobine à été notée chez la moitié des patients, et une augmentation d'1g/dL chez l'autre moitié [150]).

La charge transfusionnelle nécessaire pour les patients bêta-thalassémiques a diminué de façon dose-dépendante, jusqu'à une réduction de plus de 50% pour un tiers des patients traités à 0,75mg/kg, et l'autre tiers à montré une réduction de 20 à 50%. Comme effets indésirables, il y a eu des douleurs osseuses, des troubles du rythme cardiaque, et une thrombophlébite superficielle.

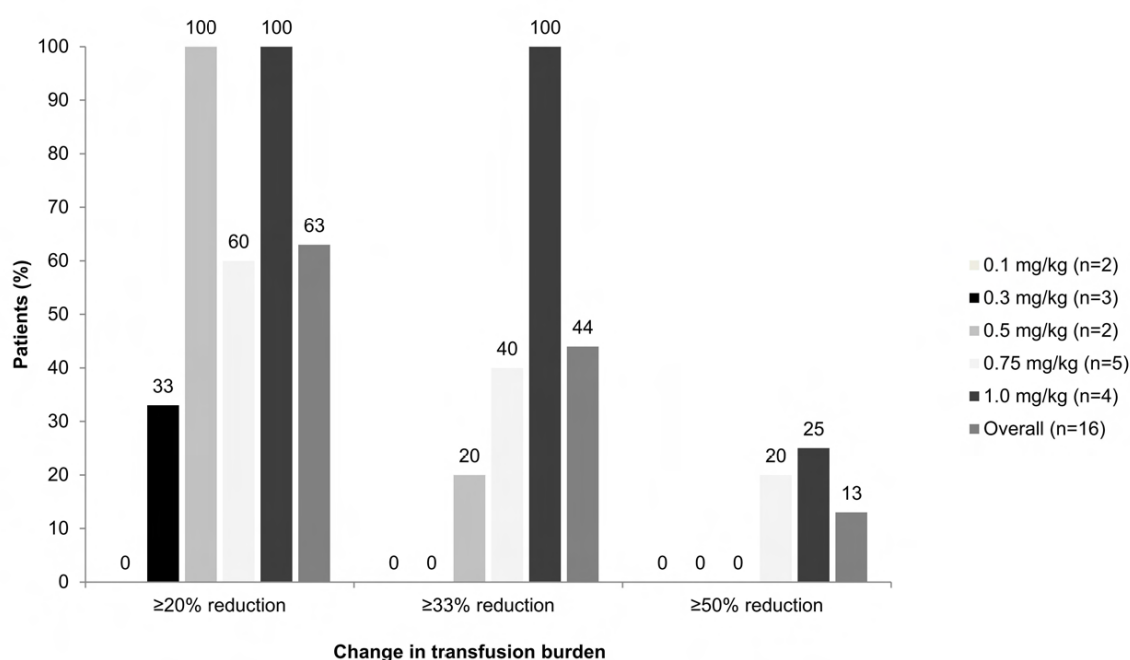


Figure 43: Pourcentage de patients bêta-thalassémiques dépendants de la transfusion (TDT) traités avec différentes doses de sotatercept qui ont permis de réduire la charge transfusionnelle de 20%, de 33% et de 50% pendant 24 semaines [150].

b. Luspatercept.

Le luspatercept agit spécifiquement sur les ligands du récepteur de l'activine de type IIB. Les résultats ont prouvé son efficacité dans l'augmentation de l'hémoglobine et la baisse des besoins transfusionnels. La molécule est actuellement en étude pour analyser la sécurité et la tolérance de la molécule à long terme, à une dose de 0,8mg/kg en sous-cutané toutes les 3 semaines [151].

Figure 4A

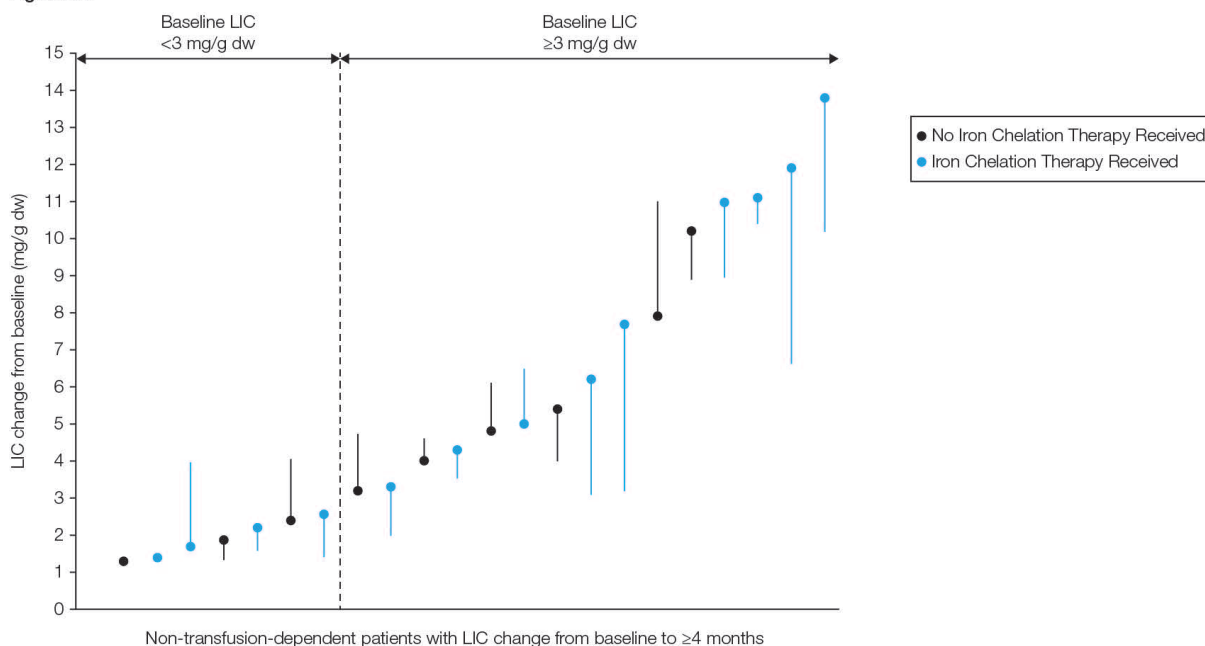


Figure 4B

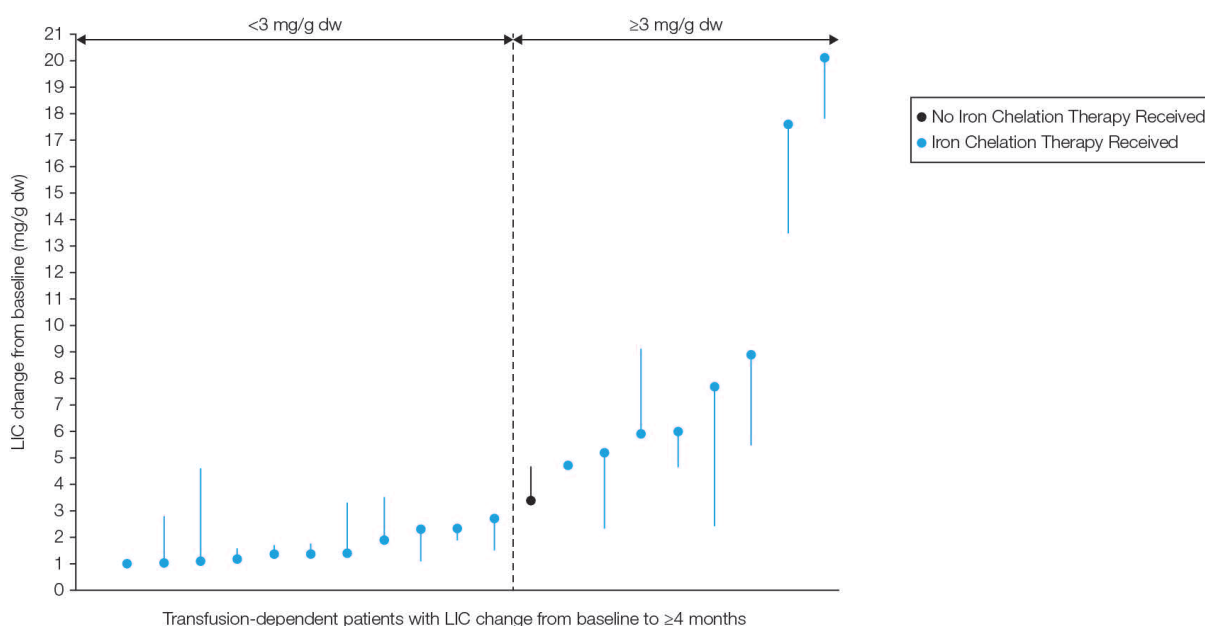


Figure 44: Variation de la concentration de fer dans le foie de la bêta-thalassémie NTD (A) patients et (B) patients bêta-thalassémies TD. poids sec; LIC, concentration de fer dans le foie. Chaque cercle rempli représente la LIC de référence d'un patient; chacun ligne représente le changement le mieux enregistré de la LIC après la période de référence [151].

c. HSP70 (Heat Shock Protein70).

HSP70 est le chaperon des protéines endommagées par les chocs thermiques, des protéines anormales ou excédentaires. C'est une protéine cytoplasmique qui migre dans le noyau afin de protéger le facteur de transcription GATA-1. Ce facteur est indispensable dans le phénomène de différenciation terminale des érythroblastes [152].

Une étude par immunocytochimie a montré que les chaînes excédentaires et libres d'alpha-globine dans le cytoplasme des érythroblastes, retrouvée chez les patients bêta-thalassémiques, séquestrent la protéine HSP70. HSP70 ne peut donc plus migrer vers le noyau, et donc ne peut plus protéger le facteur de transcription GATA-1, ce dernier est alors dégradé et la différenciation stoppée.

In vitro, HSP70 a été rétablie dans le noyau des érythroblastes des patients bêta-thalassémiques. Un vecteur à base de lentivirus modifié exprimant le gène HSP70 a été injecté dans le noyau des progéniteurs érythroïdes immatures bêta-thalassémiques. La différenciation terminale a alors été restaurée.

Ceci pourrait permettre de diminuer l'érythropoïèse inefficace et ainsi limiter les nombreuses complications de la bêta-thalassémie en créant un médicament capable de limiter la formation du complexe HSP70/GATA-1 [153].

III-10. Correction et prévention de l'anomalie génétique.

Thérapies géniques.

Les thérapies conventionnelles (transfusion et chélation) améliorent la qualité de vie et la survie des patients, mais les thérapies géniques (transplantation des cellules souches) constitue le seul traitement curatif actuel. Les critères de réussite de la transplantation sont : absence d'hépatomégalie et de fibrose portale, un traitement chélateur régulier et bien suivi, l'âge de la transplantation, la source des cellules souches et l'histocompatibilité [154].

Etapas cliniques de la thérapie génique

Prélèvement des cellules souches du patient

Les cellules souches du sang périphérique sont récoltées après une période d'hypertransfusion. Les cellules portant l'antigène CD34+ sont détectées et sélectionnées. Une partie est cryoconservée pour constituer un stock de sécurité.

La transduction du CD34+

Les cellules sélectionnées du patient sont préstimulées pendant 24 à 48h dans un milieu de culture contenant des cytokines et du sulfate de protamine.

Le vecteur est ajouté dans le milieu de culture : Le gène bêta-globine contenu dans le vecteur est intégré au génome des cellules souches hématopoïétiques du patient.

Les cellules modifiées sont comptées, lavées et cryopréservées.

Le conditionnement du patient

Le patient reçoit du busulfan pendant 4 jours avant la greffe pour une myélosuppression totale. Il est isolé en chambre stérile si son taux de neutrophiles est inférieur à 500/ μ L.

La greffe

Les CD34+ transduits sont retransfusés au patient par un catheter central avec un monitoring [155].

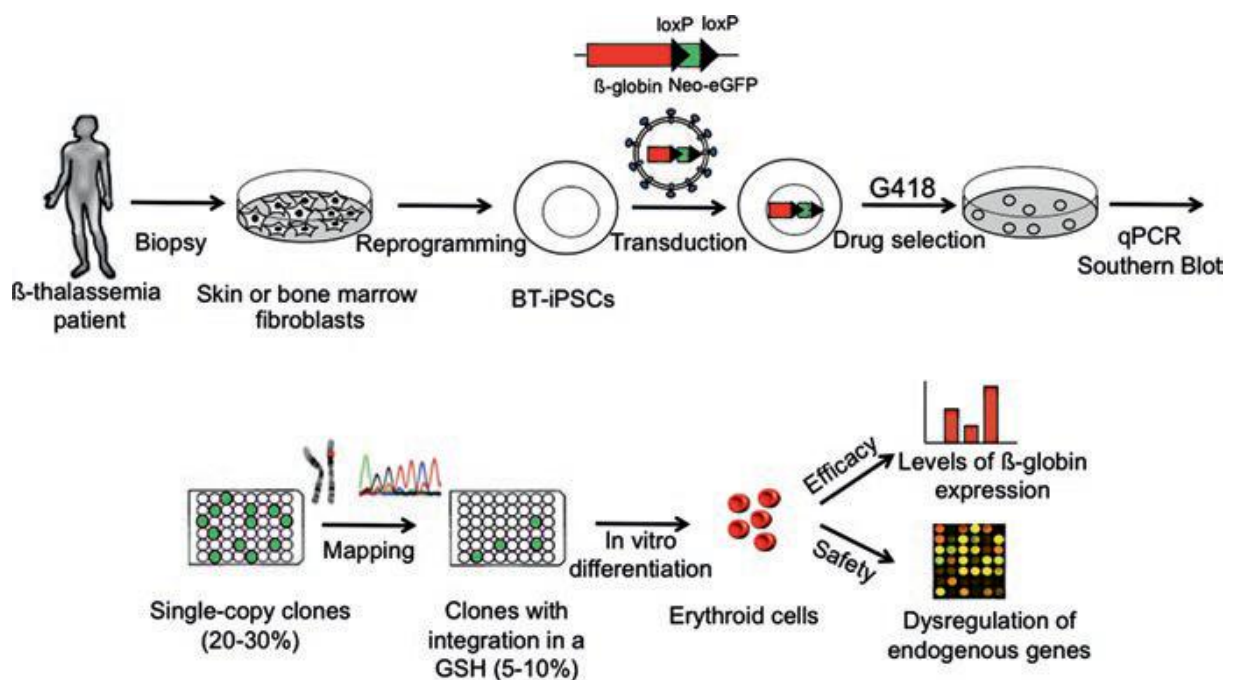


Figure 45: Thérapies géniques dans les bêta-thalassémies [155]

CONCLUSION

La bêta-thalassémie est l'une des anémies hémolytiques les plus répandues au monde. Dans sa forme majeure, elle constitue un véritable problème de santé publique. Hormis la greffe de cellules souches hématopoïétiques, qui est le seul traitement curatif de la forme majeure, sa prise en charge nécessite un suivi régulier avec un programme transfusionnel adéquat et rigoureux associé à une chélation de fer.

La surcharge en fer post transfusionnelle constante et précoce, constitue le principal facteur pronostique de morbidité et mortalité. La prise en charge cette surcharge a connu d'énorme progrès grâce au développement parallèle des chélateurs du fer actifs par voie orale et des techniques d'imagerie permettant l'évaluation et la surveillance sous traitement du fer tissulaire hépatique et surtout myocardique. Cependant malgré ces avancées, les décès par surcharge cardiaque restent fréquents même dans les pays développés.

Ainsi, le suivi du dépôt tissulaire de fer s'est récemment imposé comme critère majeur d'évaluation de l'efficacité des traitements chélateurs. Ceci a été démontré dans différentes études de survie (Grèce, Angleterre, Italie), qui proposent une intensification de la chélation de fer, soit en augmentant les doses ou en associant deux chélateurs à chaque fois que l'IRM cardiaque détecte une surcharge en fer.

Parallèlement à l'amélioration de la survie, d'autres complications liées à la surcharge en fer (pancréas, hypophyse, thyroïde, parathyroïde, surrénale, rein, os) sont une source d'une grande morbidité, d'où la nécessite une prise en charge multidisciplinaire (pédiatre, endocrinologue, orthopédiste, radiologue, psychologue, biologiste, généticien.....). Tous ces efforts déployés ont pour seul but l'augmentation de la survie sans complications liée à la surcharge en fer.

RESUME

RESUME

Les thalassémies sont des anémies hémolytiques héréditaires dont la prise en charge nécessite un suivi régulier avec un programme transfusionnel adéquat associé à une chélation du fer, et si possible, une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La surcharge en fer est le principal facteur pronostique de mortalité et de morbidité et la qualité de la chélation est l'élément majeur pronostique de la maladie.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur tous les cas de bêta-thalassémie homozygote suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de Pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 8 ans et demi allant du 1er janvier 2011 au 1er juin 2019.

Notre objectif est d'évaluer l'impact du traitement chélateur sur l'hémochromatose post-transfusionnelle chez les patients atteints de bêta-thalassémie, d'évaluer la tolérance et la toxicité de ce traitement chélateur, et d'évaluer les bénéfices d'une chélation au long cours.

Nous avons colligé durant cette période 37 cas de bêta-thalassémie homozygote âgés entre 7 mois et 14 ans, avec une moyenne de 5,6 ans, et un sex-ratio (M/F) de 1,3. Parmi eux, 26 patients ont une β^+ thalassémie et 11 patients ont une β^0 thalassémie. La surcharge initiale a été retrouvée chez 7 patients avec une ferritinémie élevée soit 18,9% des patients. L'IRM hépatique a objectivé un taux de surcharge hépatique entre 65 et 350 $\mu\text{mol/g}$. Tous ces patients sont sous programme transfusionnel régulier, 23 patients (62,2% des cas) sont actuellement sous traitement chélateur, parmi eux, 11 patients (47,8% des cas) sont sous déférasirox (Exjade), 3 patients (13,1% des cas) sont sous deux traitements chélateurs : déférasirox+défériprone vu la surcharge massive en fer, et 9 patients

sont sous Défériprone (Ferriprox) (39,13% des cas). Les effets secondaires ont été marqués par l'apparition d'une toxicité hépatique chez 5 patients (13,5% des cas) avec élévation des transaminases et des phosphatases alcalines, une toxicité rénale chez 9 patients (24,32% des cas) avec élévation de la protéinurie, 5 patients ont présenté une toxicité hématologique après leur mise sous DFP, 3 patients ont présenté une intolérance digestive transitoire après leur mise sous DFX, 2 patients ont présenté des éruptions morbilliformes prurigineuses transitoires.

L'évolution des patients a été marquée par la survenue d'un retard staturo-pondéral de -4DS chez 4 patients (10,8% des cas), et de -3DS chez 3 patients (8,1% des cas). Deux patients présentent un retard pubertaire. Parmi les 23 patients sous traitement chélateur, 21 cas ont amélioré leur ferritinémies, et 2 cas ont gardé une ferritinémie stationnaire. La moyenne de la ferritinémie chez les patients sous traitement chélateur a baissé de 6117 µg/l comme taux moyen maximal à la valeur de 3188,5 µg/l..

A la lumière de ces résultats, la thalassémie est une maladie fréquente et grave chez l'enfant avec un risque de complications mortelles, mais elle reste une maladie évitable grâce au dépistage et au conseil génétique, et un bon protocole transfusionnel associé à un traitement chélateur adéquat peuvent nettement améliorer la qualité de vie du patient.

ABSTRACT

Thalassemias are hereditary haemolytic anemias, the management of which requires regular monitoring with an adequate transfusion program associated with iron chelation and, if possible, hematopoietic stem cell transplantation. Iron overload is the main prognostic factor for mortality and morbidity and the quality of chelation is the major prognostic factor of the disease.

This work is a retrospective study on all cases of homozygous beta-thalassemia followed in the hematology-oncology unit of the Pediatric Department of CHU Hassan II of Fez, over a period of 8 years and a half from January 2011 to June 1, 2019.

Our goal is to evaluate the impact of chelation treatment on post-transfusion haemochromatosis in patients with beta-thalassemia, to evaluate the tolerance and toxicity of this chelating treatment, and to evaluate the benefits of long-term chelation.

During this period, we collected 37 cases of homozygous beta-thalassemia aged between 7 months and 14 years, with an average of 5.6 years, and a sex ratio (M / F) of 1.3. Among them, 26 patients have β^+ thalassemia and 11 patients have β^0 thalassemia. The initial overload was found in 7 patients with a high ferritinemia or 18.9% of patients. Hepatic MRI showed a liver overload rate between 65 and 350 $\mu\text{mol} / \text{g}$. All these patients are under regular transfusion program, 23 patients (62.2% of cases) are currently under chelation treatment, among them, 11 patients (47.8% of cases) are under deferasirox (Exjade), 3 patients (13, 1% of cases) are under two chelating treatments: deferasirox + deferiprone given the massive iron overload, and 9 patients are under deferiprone (Ferriprox) (39.13% of cases). Side

effects were marked by the appearance of hepatic toxicity in 5 patients (13.5% of cases) with elevated transaminases and alkaline phosphatase, renal toxicity in 9 patients (24.32% of cases) with elevation of proteinuria, 5 patients presented hematologic toxicity after they were placed on DFP, 3 patients presented a transient digestive intolerance after they were put on DFX, 2 patients presented transient pruriginous morbilliform eruptions.

The evolution of the patients was marked by the occurrence of a tumoral-weight loss of -4DS in 4 patients (10.8% of the cases), and of -3DS in 3 patients (8.1% of the cases). Two patients have a pubertal delay. Among the 23 patients on chelation treatment, 21 cases improved their ferritinemia, and 2 cases retained a stationary ferritinemia. The average ferritinemia in patients on chelation therapy decreased by 6117 $\mu\text{g} / \text{l}$ as a mean maximum rate at the value of 3188.5 $\mu\text{g} / \text{l}$.

In light of these findings, thalassemia is a common and serious disease in children with a risk of life-threatening complications, but remains a preventable disease through screening and genetic counseling, and a good transfusion protocol associated with chelation therapy. can significantly improve the quality of life of the patient.

ملخص

التلاسيميا أو ما يعرف أيضاً بفقر الدم الانحلالي الوراثي، هو خلل وراثي يصيب الخلايا الحمراء مما يستدعي مراقبة منتظمة لإدارته وذلك باستخدام برنامج نقل مناسب مرتبط بتشطيب الحديد، وإذا أمكن، زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم. يعد الحمل الزائد للحديد العامل الأكثر شيوعاً للمساعدة في التنبؤ بالوفيات والاعتلال. ومن جانب آخر، تعد جودة عملية إزالة معدن ثقيل هي العامل الرئيسي والفاصل للتنبؤ بالمرض.

في الواقع، هذا العمل عبارة عن دراسة رجعية لجميع حالات البيتا تلاسيميا في شكلها متماثل اللواقح المتتبعه بوحدة أمراض الدم بفاس على مدى 8 سنوات ونصف ابتداءً من فاتح يناير 2011 صولاً إلى فاتح يونيو 2019، وذلك داخل وحدة الأورام التابعة لقسم طب الأطفال بالمركز الاستشفائي الحسن الثاني بفاس.

هدفنا هو تقييم تأثير العلاج باستخدام عملية إزالة معدن ثقيل على ترسب الأصبغة الدموية الذي يلحق نقل الدم عند المرضى المصابين بداء البيتا تلاسيميا. إضافة إلى ذلك، هدفنا لا يقتصر على ما سبق ذكره وإنما أيضاً تقييم قدرة الاحتمال والقدرة السمية للعلاج الكيميائي، وكذا تقييم فوائد تشطيب الحديد على المدى الطويل.

خلال هذه الفترة، تم جمع 37 حالة من حالات البيتا تلاسيميا متماثلة اللواقح، والمتراوحه أعمارهم بين 7 أشهر و 14 سنة بمعدل 5,6 سنوات والنسبة بين الجنسين بلغت 1,3. وشملت هذه الحالات 26 مريضاً مصاباً بتلاسيميا β^+ بينما 11 مريضاً آخر يعاني من التلاسيميا β^0 ، فتم العثور على الحمل الزائد الأولي عند 7 مريض، أي ما يعادل 18,5% من الحالات، وذلك بنسبة مرتفعة من الحديد المخزن في الأنسجة.

بالاستناد إلى التصوير بالرنين المغناطيسي للكبد، أظهرت النتائج معدل حمل زائد للكبد بقيم متراوحه بين 65 و 350 ميكرو مول/جم.

بالرجوع إلى مجموع الحالات، نجد أن جميع هؤلاء المرضى يخضعون لبرنامج نقل منتظم، حيث أن 23 مريضاً منهم (26,2% من الحالات) يخضعون حالياً للعلاج عن طريق عملية تشطيب الحديد ومن ضمنهم 11 مريض (47,8% من الحالات) يتلقون العلاج بأخذ جرعات ديفيرازيروكس (إكسجاد)، و 3 مريض (13,1% من الحالات) يخضعون لعلاجين لتشطيب الحديد وهما على التوالي ديفيرازيروكس وديفيربيرون، وذلك نظراً للحمل الزائد والمفرط للحديد.

وموازاتاً مع ذلك، نجد التسع مريض المتبقيين (39,13% من الحالات) يتلقون العلاج بأخذ ديفيربيرون (فيربيروكس). للأسف، نتاجاً للعلاج المتلقى، ظهرت آثار جانبية تتمثل في نشوء تسمم كبدي عند 5 مريض (13,5% من الحالات) مع ارتفاع في معدلات أنزيمات الكبد المعروفة بترانزأميناز وارتفاع في الفوسفاتاز القاعدي، وكذا ظهور تسمم كلوي مصحوب بارتفاع البروتينات البولية عند 9 مريض (24,32% من الحالات)، بينما أسفرت هذه الاختبارات عن ظهور سمية على مستوى الدم بعد الخضوع ل DFP عند 5 مريض. وبالتوازي مع الحالات السابق ذكرها، يعاني 3 مريض من اضطرابات عابرة في الجهاز الهضمي، والتي ظهرت عند إخفاءهم ل DFX. كما يعاني في الآن ذاته مريضان من طفح جلدي عابر مسبب للحكة.

تطوّر حال المرضى تميز بحدوث فقدان وزن بلغ **4DS-** عند 4 مرضى (8,10% من الحالات)، وبلغ **3DS-** عند 3 مرضى (1,8% من الحالات)، بينما اتسمت حالة مريضين آخرين بنشوب تأخير في البلوغ. في صفوف الحالات 23 الذين خضعوا للعلاج بعملية تشطيب الحديد، تحسن مخزون الحديد في المصل بالنسبة لـ 21 مريض، بينما ظل مخزون الحديد ثابتاً عند الشخصين المتبقين.

وكنتيجة، نستنتج انخفاض متوسط مستوى الفريتتين في الدم مما يشير إلى فقدان الحديد من $16117 \mu\text{g}$ كأقصى معدل متوسط إلى حدود قيمة $13188 \mu\text{g}$.

في ضوء النتائج المكتسبة مما سبق، نستشف أن التلاسيميا تبقى مرضاً شائعاً وخطيراً عندما يمسّ الأطفال مما يجعلهم معرضين للإصابة بمضاعفات قد تهدد حياتهم إذا لم يتم الفحص المرفوق بالاستشارة الوراثية، بالإضافة إلى إخضاعه لبروتوكول نقل جيد مرتبط بعملية تشطيب الحديد قصد تحسين جودة حياة المرضى.

REFERENCES

1. Hessissen L, Harif M. Quelles nouveautés dans la thalassémie. Annales de Médecine et de thérapeutique 2010, volume 2, N°1
2. Yardumian A, Telfer P, Darbyshire P. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 2nd Edition 2008
3. Girot R, De Montalembert M. Thalassémies chez l'enfant. EMC Pédiatrie 2006 ; 4-080-A-30.
4. Khattab M. La thalassémie: une maladie génétique évitable. Docti-news, Mai 2013, N° 55.
5. Cherkaoui A. La thalassémie, une maladie héréditaire très mal connue. Libération, 6 mars 2010.
6. Perez Vincent. Beta thalassémie: Généralités et étiologie. Mémoire de Biochimie PCEM 2,2003.
7. Maria-Domenica Cappellini. Guidelines for the clinical management of thalassemia. 2 revised edition. 2008, November.
8. P. Joly, C. Pondarre, Cathérine Badens. Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Ann Biol Clin. 2014;72(6):639-68.
9. Gènes de la globine ; drépanoctose – thalassémie, Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 9 Aout 2016. [En ligne]. Disponible sur <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/GenHemoglobID30014FS.html>. Consulté le 20 septemebre 2016.
10. N. Bonello-Palot, C. Badens, Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la bêta-thalassémie, revue méditerranéenne de génétique humaine, Avril 2010, 1 : 1-10.

11. Porter J. Pathophysiology of iron overload. Hematology/oncology clinics, 2005 ; 19 : 7– 11
12. Kearney SL, Nemeth E, Neufeld EJ, et al. Urinary hepcidin in congenital chronic anemia. Pediatr Blood Cancer 2007; 48(1): 57–63.
13. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and upregulation of ferroportin. Blood 2007; 109(11): 5027–35.
14. OMS. Rapport du secrétariat : Thalassémies et autres hémoglobinopathies. Document EB 118/5, 11 mai 2006.
15. De Montalembert M. Syndromes thalassémiques. EMC Hématologie 2008, 13–006–D–17.
16. Weatherall DJ, Clegg JB. Historical perspectives: the many and diverse routes to our current understanding of the thalassaemias. 4th edition. Oxford (England): Blackwell Science; 2001.
17. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. 4th edition. Oxford (England)Blackwell Science; 2001
18. Perez Vincent. Beta thalassémie: Généralités et étiologie. Mémoire de Biochimie PCEM 2,2003.
19. Galanello R, Cao A. Relationship between genotype and phenotype. Thalassemia intermedia. Ann N Y Acad Sci 1998;850:325–33.
20. Origa R, Galanello R. Pathophysiology of beta thalassaemia. Pediatr Endocrinol Revi 2011;8:S263–70.
21. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis 2010;5:11.

22. Viprakasit V. Alpha-thalassaemia: From Clinical and Molecular Diagnosis to Bedside Management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;7:11–21.
23. Telfer P, Coen PG, Christou S, and al. Survival of medically treated thalassemia patients in cyprus trends and risk factors over the period 1980 – 2004. Haematologica 2006, 91 ; 9 : 1187 – 1192.
24. P. S. Rani et S. Vijayakumar, Beta thalassemia, Mini review, International Journal of Pharmacology Research, 2013, 3(12): 71–79.
25. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires: guide affection de longue durée. Juin 2008.
26. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: Data from the UK Thalassaemia Register. Lancet 2000; 355: 2051–2.
27. R. YACOUBA ISSAKA, La Bêta-thalassémie : Étude d'une cohorte de cas colligés au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV)– Rabat, thèse de pharmacie 2015.
28. R. Hafsia, N. Ben Salah, E. Hafhouf, F. Belakhal, E. Gouider, W. El Borgi, B. Meddeb, La beta thalassémie intermédiaire : à propos de 36 cas, La tunisie Medecale –2010, Vol 88(02) : 102–104.
29. Capillini MD, Cohen A, Porter J. and al Guidelines for the management of transfusion dependant thalassemia (TDT) 3RD Edition Nicosia, Cyplus 2014.
30. V. Siguret, J-P. Andreux. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies par analyse du phénotype. Ann Biol Clin (Paris). 1997;55(2):103-12.
31. M. De Montalembert. Syndromes thalassémiques. EMC Hématologie 2008, 13–006–D–17. 19. Marengo–Rowe AJ. The thalassemias and related disorders. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2007; 20(1): 27–31.

32. M .Agouzal¹, A .Quyo¹, K . Benchekroune et M . Khattab, Aspects épidémiologiques et économiques des traitements chélateurs au centre thérapeutique de la thalassémie au maroc, revue Med Brux– 2010
33. XL.Yin, ZK. Wu, YY.He, et al, Treatment and complications of thalassemia major in Guangxi, Southern China. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Dec, 15;57(7):1174–1178.
34. Lai ME, Origa R, Dangou E, et al. Naturel history of hepatitis C in thalassemia major : a long term prospective study. *Eury Heamatol* 2013 ; 90 : 501 – 7.
35. El Kholy M. Adrenal disorders in the Ludhiana Booklet Growth and endocrine complication in thalassemia. *Endo Thal* 2013. Press. Ludhiana, 2013
36. P. Kontessis, D. Myapoulou–Symvoulidis, A. Symvoulidis, I. Kontopoulou–Griva, Renal involvement in sickle cell–beta thalassemia. *Nephron*. 1992, 61:10–5.
37. A. Djenouni, F.Grifimbahlouli, Prise en charge des β – tahalasssémies majeures,CHU Annaba, [En ligne]. Disponible sur : http://www.hematologiedz.com/download/cong1_03.pdf. Consulté le 10 juin 2015.
38. Guirat Dhouib N, Hassouna R, Ouedimi M, and al Diabète et Béthalassemie majeure. *J. Endoc* 2014 75; 311–312
39. De Sanctis V, Soliman A, Yassin M. IRM overload and glucose métabolism in sujet with B–thalassemia major. *An overview, curr diabetes rev* 2013b; 9; 332 – 341
40. A. Leen Ang, P. Tzoulis, E. Prescott, History of myocardial iron loading is astrong risk factor for diabetes mellitus and hypogonadism in adult with betathalassemia major. *European journal of haematology*. Fev 2014, 92(13): 229–236.

41. S. Swaminathan, V. Fonseca, M. G. Alam, The role of iron in diabetes and its complications, *Diabetes care*. Mars 2007, 30(17):1926–1933.
42. **Ketong Lai, Guifeng Huang, Li Su2 & Yunyan He** 1Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China.2School of Public Health of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China. Correspondence and requests for materials should be addressed to Y.H., 19 april 2017
43. D. N Greene, A. L Pyle, Comparaison of Sébia Capillarys Flex capillary electrophoresis with the BioRad Variant II high pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413:1232-1238.
44. J. Traeger-Synodinos, CL. Hartevelde, M. Petrou, R. Galanello, P. Giordano, EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2014, 1-12.
45. P. S. Rani et S. Vijayakumar, Beta thalassemia, Mini review, *International Journal of Pharmacology Research*, 2013, 3(12): 71–79.
46. D. N Greene, A. L Pyle, Comparaison of Sébia Capillarys Flex capillary electrophoresis with the BioRad Variant II high pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413:1232-1238
47. D. N Greene, A. L Pyle, Comparaison of Sébia Capillarys Flex capillary electrophoresis with the BioRad Variant II high pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413:1232-1238.

48. J. Traeger-Synodinos, CL. Hartevelde, M. Petrou, R. Galanello, P. Giordano, EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2014, 1-12.
49. N. Couque et M. De Montalembert, Diagnostic d'une hémoglobinopathie, *Feuillets de Biologie*, Mars 2013, 311 : 5-18.
50. Martinez, C. Badens, N. Bonnelo-Palot. Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. *Annal Biol Clin*. 2010; 68(4):455-464.
51. Muhlestin JB. Cardiac abnormalities in hemochromatosis hemachromotosis : genetics, pathophysiology, diagnostis and traitement. Cambridge university press ; 2000 : 297- 310.
52. A. Amato, P. Giordano. Screening and genetic diagnosis of hemoglobinopathies in Southern and Nortern Europe: two examples. *Blood revue*. 2009, 1(1).
53. Gènes de la globine ; drépanoctose - thalassémie, *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 9 Aout 2016. [En ligne]. Disponible sur : <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/GenHemoglobID30014FS.html>. Consulté le 20 septemebre 2016.
54. P. S. Rani et S. Vijayakumar, Beta thalassemia, Mini review, *International Journal of Pharmacology Research*, 2013, 3(12): 71-79.
55. J. Bahram et S. Nasser, «Craniofacial manifestations of Beta-thalassemia major,» *Oral Surgery, Oral Medecine, Oral Pathology and Oral Radiology*. Janv 2015,119(11): 33-40.
56. Wood JC, Mo A, Gera A, et al. Quantitative computed tomography assessment of transfusional iron overload. *Brj Haematol* 2011 ; 153 : 780 - 5.

57. Wood JC. Diagnosis and management of transfusion iron overload : the role of imaging. *Amj Hematol* 2007 ; 82 : 1132 – 5
58. I. Thuret, Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires. *Transfusion clinique et biologique*. Novembre 2014. 21(14) :143–149.
59. I. Thuret, Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires. *Transfusion clinique et biologique*, Nov 2014, 21(14) :143–149.
60. De Montalembert M. Transfusion des patients atteints d'hémoglobinopathies. *Tran Clin Biol* 2000; 7 : 553–8.
61. Capillini MD, Cohen A, Porter J. and al Guidelines for the management of transfusion dependant thalassemia (TDT) 3RD Edition Nicosia, Cyplus 2014.
62. E. Voskaridou, D. Christoulas et E. Terpos, Successful chelation therapy with the combination of deferasirox and deferiprone in a patient with thalassemia major and persisting severe iron overload after single-agent chelation therapies. *British Journal of Haematology*. Mai 2011, 154(15): 654–656.
63. EA.Hamed, NT. El-Melegy. Renal functions in pediatric patients with betathalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. 2010 May.25; 36–39.
64. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires: guide affection de longue durée. Juin 2008.
65. A. Adly, D. Toaima, N. Mohamed, Subclinical renal abnormalities in young thalassemia major and intermedia patients and its relation to chelation therapy. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. Oct 2014. 15(14): 369–377.
66. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011; 118 : 3479–87

67. Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia worldwide. *Ann Ny Acad science* 2005 ; 1054 : 18 – 24
68. Schier SL, Angelucci A. New strategie in the treatement of the thalassemias. *Ann Rev Med* 2005 ; 56 : 157 – 71
69. Piga A, Serra M, Longo F, Folmi G, and al.
Changing patterns of splenectomy in transfusion dependant thalassemia patients.
Am J hématol 2011; 86 : 808–10
70. Benhadi F, Badiée Z, Habarani P , and al. Psychological aspects in children and adolescents with major thalassemia : A case – control study *Iran J pediatri* 2015 ; 25 (5) : e 322
71. Noetzli Claster S, Wood JC, Noetzli L, and al. Nutritional deficiencie in iron overloaded patients with hemaglobinopathies. *Am J Hématol* 2009 ; 84 : 344 – 48.
72. Tomba M, sergis A, kanaris C and al. Endocrine complications in patients with thalassemia major. *Pediatr Endocrinol rew* 2007 ; 5 : 642 – 648.
73. Wood JC, Origa R, Agus A, and al. On set of cardiac iron looding in pediatric patients with thalassemia major. *Haematologica* 2008 ; 93 (6) : 917 – 920.
74. S. Z. Sayed, B. A. Aly, A. El-Hakim, *et al.*, «The early cardiac involvement in patients with β -thalassemia major,» *The egyptian heart journal*, vol. 65, n°13, p. 243–249, Sept 2013.
75. Kolnagou A, Economides C, Eracleous E, and al. Low serum ferritin levels are misleading for detecting cardiac iron overload and increase the risk of cardiomyopathy in thalassemia patients : the importance of cardiac iron overlod monitoring using magnetic resonance imaging T2 or T2*` *Hemoglobin* 2006 ; 30 : 219 – 927

76. Wood JC, Claster S, Carson S, and al. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassemia major. *Br J Haematol* 2008 ; 141 : 891 – 94
77. Krimastinos DT, Toutouzas PK, Vyssoulis GP, and al. Iron overload and left ventricular performance in beta thalassemia. *Acta cardiol* 1984 ; 39 : 29–40.
78. Singer ST, Kuypers FA, Style T and al. Pulmonary hypertension in thalassemia : association with platelet activation and hyperoagulable state. *Am J Hématol* 2006 ; 81 : 670 – 05.
79. Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, and al. Longitudinal analysis of heart and liver iron thalassémie major. *Blood* 2008 : 112 : 2973 – 8.
80. Anderson LJ Holden S, Davis B, and al. T2* – star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *EUR Heart J* 2001 ; 22 : 2171 – 9
81. M. Reza Safarinejad, «Evaluation of Semen Quality, Endocrine profile and hypothalamus–pituitary–testis axis in male patients with homozygous B thalassemia major,» *The journal of urology*, vol. 179, n°16, p. 2327–2332, Juin 2008.
82. Guirat Dowib N, Thraya S, Ouedimi M et col. Les conséquences endocriniennes de la bêta thalassémie majeure. *Annal Endocrinol* 2014 ; 77 : 332 – 335.
83. Amany A. Mousa, Mohamed Ghonem, El hadidy M. Elhadidy, Emad Azmy, Magda Elbackry, Azza A. Elbaiomy, Rasha R. Elzehery, Gehan A. Shaker & Omyma Saleh (2016):
Iron overload detection using pituitary and hepatic MRI in thalassemic patients having short stature and hypogonadism, *Endocrine Research*, DOI: 10.3109/07435800.2015.1068796

84. Khalilian MR, Moghaddar R, Enami – Moghdam A. and al.
Evaluation of the correlation between echo cardiographic funding and serum ferritin in thalassemia major patients. *Global Heart sci* 2016 ; 8 (12) : 190 196
85. Wood JC. Diagnosis and management of transfusion iron overload : the role of imaging.
Amj Hematol 2007 ; 82 : 1132 – 5
86. S. Gardenghi, «Hepcidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in β -thalassemic mice,» *The journal of Clinical Investigation*, vol. 120, n°112, p. 4466–4477, Dec 2010.
87. Adamkiewicz TV, Abboud MR, Paley C, et al. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. *Blood* 2009;114:4632–8.
88. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455–62. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusiondependent anemias. *Haematologica* 2010;95:557–66.
89. Gosriwatana I, Loreal O, Lu S, et al. Quantification of non-transferrin-bound iron in the presence of unsaturated transferrin. *Anal Biochem* 1999;273:212–20.
90. Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, et al. Variability in hepatic iron concentration measurement from needlebiopsy specimens. *Journal of Hepatology* 1996;25:172–7.

91. Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:17–21.
92. De Sanctis V, Soliman A, Yassin M.
IRM overload and glucose métabolism in sujet with B–thalassemia major. An overview, *curr diabetes rev* 2013b; 9; 332 – 341
93. A. Quatre, A. Jacquier, P. Petit, *et al.*, «Surveillance de la surcharge en fer myocardique par IRM : utilisation de l'IRM cardiaque combinée à l'IRM hépatique dans une cohorte de patients thalassémiques polytransfusés,» *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, vol. 95, n°111, p. 1055–1059, Nov 2014.
94. M. Bejaoui. Guide de prise en charge des syndromes thalassémiques. Première édition Juin 2014 : 162.
95. S. Z. Sayed, B. A. Aly, A. El-Hakim, *et al.*, «The early cardiac involvement in patients with β –thalassemia major,» *The egyptian heart journal*, vol. 65, n°13, p. 243–249, Sept 2013.
96. Tocco F, Crisafulli A, Melis F, et al. Exercise capacity and cardiovascular changes in patients with beta– Thalassaemia major. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26:31922.
97. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular Function and Treatment in beta–Thalassemia Major: A Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:281–30.

98. A. Quatre, A. Jacquier, P. Petit, *et al.*, «Surveillance de la surcharge en fer myocardique par IRM : utilisation de l'IRM cardiaque combinée à l'IRM hépatique dans une cohorte de patients thalassémiques polytransfusés,» *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, vol. 95, n°111, p. 1055–1059, Nov 2014.
99. Kirk P, Roughton M, Porter JB, and al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complication in thalassemia major. *Circulation* 2009 ; 120 : 1961 – 68.
100. Pepe A, Positano V, Capra M, et al. Myocardial scarring by delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance in thalassaemia major. *Heart* 2009;95:1688–93.
101. Fisher R, Longo F, Nielsen P, and al. Monitoring long-term efficacy iron chelation therapy by deferiprone and deferrioxamine in patients with B-thalassemia major : Application of squid biomagnetic liver. *Bj haematol* 2003 ; 121 : 938 – 948
102. Elarfy M, Wali Y, Tony S, et al. Comparison of two combination iron chelation regimes, Defriprone and Deferosirox versus Deferiprone and Deferoxamine, in pediatric patients with B-thalassemia major (Abstract). *Blood* 2013 ; 22 : 559.
103. Documents laboratories : deferroxamine Desferal (laboratoire Novartispharma SAS). Défériprone ferriproxse® (laboratoire apotex europe LTD) ; Deferasirox Exjade (Laboratoire Novartis Europharm Limites).
104. Borgna-Pignattic C, Cohen A. Evaluation of a new method of administration of the iron chelating agent Deferoxamine *J. pédiatr* 1997 ; 130 : 86 – 8
105. Elarfy M, Wali Y, Tony S, et al. Comparison of two combination iron chelation regimes, Defriprone and Deferosirox versus Deferiprone and Deferoxamine, in pediatric patients with B-thalassemia major (Abstract). *Blood* 2013 ; 22 : 559.

106. Aydinok Y, Kamis A, Cappellini MD, and al. Deferosirox Deferoxamine Combination therapy reduces cardiac iron with rapid liver iron removal after 24 months in patients with severe transfusional iron overload (Hypercon) (Abstract). *Haematologica* 2014 ; 99 : 229
107. Borgna Pignattic C, Cappellini MD, and al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone treated patients with thalassemia major *Blood* 2006 ; 107 : 3733 – 7
108. Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al. Cardiac and hépatic iron and ejection fraction in thalassemia major : multicentre prospective comparaison of combined deferiprone and deferoxamine therapy against deferiprone or deferoxamine monothérapie. *Journal of cardio vascular magnetic resonance : official journal of the Society cardio vascular magnetic resonance* 2013 ; 15 : 1
109. Tanner MA, Galanello R, Dessi C. A randomized placebo, controlled, double, blind trial of the affect of combined therapy with de deforoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major usin cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007 ; 115 : 1876 – 8
110. P. J. Schmidt, T. Racie, M. Westerman, *et al.*, «Combination therapy with a Tmprss6 RNAi-therapeutic and the oral iron chelator deferiprone additively diminishes secondary iron overload in a mouse model of beta-thalassemia intermedia,» *American Journal of Hematology*, vol. 90, n°14, p. 310–313, Avril 2015.
111. Berdoukas V, Farmaki K, Carson S, et al. Treating thalassemia major-related iron overload: the role of deferiprone. *J Blood Med* 2012;3:119–29.

112. Wrist Deformity in Children and Adolescents with β -thalassemia on Orallron Chelation Therapy RASHID H MERCHAN, AMEYA KULKARNI, PEZAD N DOCTOR, AMITKUMAR CHOUDHARI AND DEEPAK P PATKAR From Departments of Pediatrics and Radiology, Nanavati Super Speciality Hospital, Vile Parle East, Mumbai, Maharashtra, India. 15 januar 2019.
113. Documents laboratories : deferoxamine Desferal (laboratoire Novartispharma SAS). Défériprone ferriproxse® (laboratoire apotex europe LTD) ; Deferasirox Exjade (Laboratoire Novartis Europharm Limites).
114. Deugnier Y, Turlin B, Ropert M, et al. Improvement in liver pathology of patients with beta – thalassemia treated with Deferasirox for at least 3 years. Gastro enterology 2011 ; 141 : 1202–11.
115. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglul, and al.
Prospective évaluation of patient reported out comes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patient with thalassemia.
Clin ther 2007 ; 29 : 909 – 17
116. Merchant R, Ahmed J, Krishnam P, and al. Efficacy and safety of Deferasirox for reducing total body and cardiac iron in thalassemia Indian pediater 2012 Apr ; 49 (4) : 281–5
117. Chandra J, Chandary H, Pemde H, and al.
Sefety and efficacy of Deferasirox in multi transfused Indian children with B thalassemia.
Ann Trop paediatr 2011 ; 31 (1) : 47 – 51.
118. Cappellini MD, Porter DJ, El B.
Tailoring iron chélation by iron in take and serum ferritin : the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion dependant anemias
Haematologica 2010 ; 95 (4) : 557 – 566.

119. Galanello R, Piga A, Eoni GL, and al.

Phase 2 clinical evaluation of deferasirox (Exjade, ICL 670), a once daily oral chelating agent, in pediatric with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2006 ; 91: 13007 – 12

120. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, and al.

Iron chelation with deferasirox in adults and pediatric patients with thalassemia major : efficacy and safety during 5 years follow-up. *Blood* 2011 ; 118 : 884 – 893

121. Merchant R, Ahmed J, Krishnam P, and al. Efficacy and safety of Deferasirox for reducing total body and cardiac iron in thalassemia Indian pediatric 2012 Apr ; 49 (4) : 281–5

122. Taher AT, Origa R, Perrotta S, Kourakli A, Ruffo GB, Kattamis A, Goh AS, Cortoos A, Huang V, Weill M, Merino Herranz R, Porter JB. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am J Hematol.* 2017;92:420–428. <https://doi.org/10.1002/ajh.24668>
PMid:28142202

123. Novartis Pharmaceuticals Corporation . Highlights of prescribing information: JADENU®. New Jersey, US: Novartis; 2015. [Accessed January 7, 2016]. Available from:
<http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/jadenu.pdf>

124. Shah NR. Advances in iron chelation therapy: transitioning to a new oral formulation. *Drugs in Context* 2017; 6: 212502. DOI: 10.7573/dic.212502.

125. Porter J, Bowden DK, Economou M, Troncy J, Ganzer A, Habr D, Martin N, Gater A, Rofail D, Abetz-Webb L, Lau H, Cappellini MD. Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in β -Thalassemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial. *Anemia*. 2012;2012:297641. <https://doi.org/10.1155/2012/297641>
126. Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al.
Cardiac and hépatic iron and ejection fraction in thalassemia major : multicentre prospective comparaison of combined deferiprone and deferoxamine therapy against deferiprone or deferoxamine monothérapie. *Journal of cardio vascular magnetic resonance : official journal of the Society cardio vascular magnetic resonance* 2013 ; 15 : 1
127. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, and al.
Iron chelation with deferasirox in adults and pedaitr patients with thalassemia major : efficacy and safety during 5 years follow-up. *Blood* 2011 ; 118 : 884 – 893
128. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa G, and al.
Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassemia major.
Par J Haematol 2010 ; 148 ; 466 – 75
129. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa G, and al.
Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassemia major.
Par J Haematol 2010 ; 148 ; 466 – 75
130. Tomba M, sergis A, kanaris C and al. Endocrine complications in patients with thalassemia major. *Pediatr Endocrinol rew* 2007 ; 5 : 642 – 648.

131. Tomba M, sergis A, kanaris C and al. Endocrine complications in patients with thalassemia major. *Pediatr Endocrinol rew* 2007 ; 5 : 642 – 648.
132. Survival and complication rates in patients with thalassemia major in Taiwan 1 Division of Pediatric General Medicine, Department of Pediatrics, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan July 2016
133. Ceci A, baiardi P, and al. Risk foctors for death in patients with beta thalassemia major : results of a case–control study. *Heamatologica* 2006 ; 90 : 1420 – 1421
134. J. Arezes et E. Nemeth, «Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches,» *International Journal of Laboratory Hematology*, vol. 37, n°11, p. 92–98, Mars 2015.
135. P. J. Schmidt, T. Racie, M. Westerman, *et al.*, «Combination therapy with a Tmprss6 RNAi–therapeutic and the oral iron chelator deferiprone additively diminishes secondary iron overload in a mouse model of beta–thalassemia intermedia,» *American Journal of Hematology*, vol. 90, n°14, p. 310–313, Avril 2015.
136. V. Gaun , B. Patchen, J. Volovetz, *et al.*, «A chemical screen identifies small molecules that regulate hepcidin expression,» *Blood Cells, Molecules and Diseases*, vol. 53, n°14, p. 213–240, Mars 2014
137. A. Zhen, N. Nguyen , Y. Gibert, *et al.*, «The small molecule, genistein, increases hepcidin expression in human hepatocytes,» *Hepatology*, vol. 58, n°14, p. 1315–1325, 2013.
138. L. Viatte et S. Vaulont, «L'hepcidine, une histoire de fer au coeur du foie,» *Hématologie*, vol. 13, n°13, p. 165–176, 2007.

139. G. C. Preza, P. Ruchala, R. Pinon, *et al.*, «Minihepcidins are rationally designed small peptides that mimic hepcidin activity in mice and may be useful for the treatment of iron overload,» *The journal of clinical investigation*, vol. 121, n°112, p. 4880–4888, Nov 2011.
140. S. Vaulont et D. Labie, «Les beta-thalassémies, espoirs thérapeutiques de l'hepcidine,» *Médecine science*, vol. 27, n°15, p. 473–475, Mai 2011.
141. L. Kautz, G. Jung, E. Valore, *et al.*, «Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism,» *Nature genetics*, vol. 46, n°17, p. 678–684, 2014
142. R. C. Hider, X. Kong, V. Abbate, *et al.*, «Deferitazole, a new orally active iron chelator,» *The Royal Society of Chemistry*, vol. 44, p. 5197–5204, Fev 2015.
143. Sideris Pharmaceuticals, «Safety and Pharmacokinetic Study of Escalating Doses of SP-420, an Iron Chelator, in Patients With β -Thalassemia,» Fev 2015. [En ligne]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02274233?term=sp420&rank=1>. [Accès le 15 Mai 2015].
144. S. Rivella, «Beta-Thalassemias : paradigmatic diseases for scientific discoveries and development of innovative therapies,» *Haematologica*, vol. 100, n°14, p. 418–428, Janv 2015.
145. E. Anderson, M. Taylor, S. Ramakrishnan, *et al.*, «Intestinal HIF2 α promotes tissue-iron accumulation in disorders of iron overload with anemia,» *Proceeding of the National Academy of sciences of the USA*, vol. 110, n°150, p. 4922–4930, Dec 2013
146. Novartis Pharmaceuticals, «Study of Efficacy and Safety of INC424 in Regularly Transfused Patients With Thalassemia,» 25 Avril 2015. [En ligne]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02049450?term=jak+2+thalassemia&rank=1>. [Accès le 20 Mai 2015].

147. Toronto research chemicals inc, «Products for innovativ research,» 2014. [En ligne]. <http://www.trc-canada.com/Structures/D228670.png>. [Accès le 26 avril 2015].
148. M. Dussiot, T. Maciel, A. Fricot, *et al.*, «An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoeisis in Beta–Thalassemia,» *Nature Medecine*, vol. 20, p. 398–407, Mars 2014.
149. R. N. Suragani, S. Cadena, S. Cawley, *et al.*, «Transforming growth factor–B superfamily ligand trap ACE–536 corrects anemia by promoting late–stage erythropoiesis,» *Nature Medicine*, vol. 20, p. 408–414, Mars 2014.
150. Celgene Corporation, «Study to Determine the Safety and Tolerability of Sotatercept (ACE–011) in Adults With Beta(β)– Thalassemia,» Sept 2014. [En ligne]. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01571635?term=ACE–011+thalassemia&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01571635?term=ACE-011+thalassemia&rank=1). [Accès le 21 Mai 2015].
151. M. Dussiot, T. Maciel, A. Fricot, *et al.*, «An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoeisis in Beta–Thalassemia,» *Nature Medecine*, vol. 20, p. 398–407, Mars 2014.
152. J.–B. Arlet, J.–A. Ribeil, F. Guillem, *et al.*, «HSP70 sequestration by free α –globin promotes ineffective erythropoiesis in β –thalassaemia,» *Nature*, vol. 514, p. 242–246, Oct 2014.
153. J.–B. Arlet, «Rôle d'HSP70 dans l'érythropoïèse inefficace des β –thalassémies majeures,» *Médecine/Sciences*, vol. 31, p. 9–11, Fev 2015.
154. C. Zuccato, L. Breda, F. Salvatori, *et al.*, «A combined approach for β –thalassemia based on gene therapy–mediated adult hemoglo–bin (HbA) production and fetal hemoglobin (HbF) induction,» *Annals of hematology*, vol. 91, n°18, p. 1201–1213, Mars 2012.

155. G. Karponi, N. Psatha, C. W. Lederer, *et al.*, «Plerixafor+G-CSF-mobilized CD34+ cells represent an optimal graft source for thalassemia gene therapy,» *American Society of Hematology*, n°12015, p. 1–15, Juin 2015.

ANNEXE



FICHE D'EXPLOITATION

Evaluation de la réponse au traitement chélateur du fer chez les patients atteints de thalassémie

*Date :

*IP :

*Identité

*Nom et prénom :

*Sexe :

féminin :

Masculin

*Date de naissance :

*Téléphone :

*Région :

urbain

Rural

*Niveau socio-économique :

Indigent :

Payant :

Mutualiste :

*Date de diagnostic :

*Âge au diagnostic :

*Consanguinité :

*Fratricité :

*Antécédents :

Personnels :

Familiaux :

*Cas similaires dans la famille :

*Circonstances de découverte :

–Dépistage :

–Pâleur :

–Splénomégalie :

–Dysmorphie :

***Examen clinique :**

- Poids : Initial : (DS) Actuel : (DS)
- Taille : Initiale : (DS) Actuelle : (DS)
- Dysmorphie faciale : Au diagnostic : Actuelle :
- Examen abdominal :
- Splénomégalie : Initiale : (TDD) Actuelle : (TDD)
- Hépatomégalie : Initiale : (FH) Actuelle : (FH)
- Examen cutanéomuqueux :
- Pâleur cutanéomuqueux : Initiale : Actuelle :
- Ictère : Initial : Actuel :
- Teinte de mélanodermie : Oui Non
- Examen cardiovasculaire :
- Examen pleuropulmonaire :
- Examen de la cavité buccale :
- Examen neurologique :
- Examen ostéoarticulaire :
- Examen des aires ganglionnaires :
- Examen des OGE : Stade pubertaire de Tanner :
- Ménarches :

***Bilan biologique**

- Hémogramme : Initial :

Hb : VGM : CCMH : TCMH :

Pq: Gb: PNN: Lym:

Taux de réticulocytes :

- Ferritinémie : Au diagnostic : En début de chélation : Actuelle :
- Fer sérique :
- Groupage et phénotype érythrocytaire: RAI : Test de Coombs direct :
- Electrophorèse de l'Hb : HbA1 : HbA2 : HbF :
HbS : HbC :
- Etude génétique :
- Bilan hépatique : GOT : GPT : GGT : PAL :

Bilirubine T Bilirubine D Bilirubine I

Haptoglobine : LDH

- Urée : Créatinine :

Prise en charge :**Programme transfusionnel :**

- Hb : pré-transfusionnelle : post-transfusionnelle :
- Délai entre les transfusions : Initial : Actuel :

***Traitement chélateur :**

- Date de début :

Indication :

Molécule :

Posologie journalière : Initiale : Actuelle : Maximale :

- Toxicité :

–Hépatique :

–Rénale : créatinine : protéinurie :

–Auditive :

–Oculaire :

–Hématologique :

- Intolérance :

–Digestive

–Cutanée

–Articulaire

***Acide folique :**

***Splénectomie :**

- Date :

- Indication :

- Suites post-splénectomie :

***Grefe de moelle osseuse :**

- Date :

- Donneur :

- Suivi post-grefe :

- Durée de suivi :

***Complications de la surcharge martiale :**

***IRM hépatique T2* :**

- 1^{ère} IRM hépatique : Date : CHF :

–A 1 an :

–A 2 ans :

–A 3 ans :

- Actuelle :

- IRM de contrôle : Date : CHF :

***Audiométrie :**

***Examen ophtalmologique :**

***ECG :** Date : Troubles de repolarisation :

***ETT :** Date : initiale : Actuelle :

***1^{ère} IRM T2* myocardique :** Date :

***IRM T2* myocardique actuelle :**

***Glycémie :**

***Bilan thyroïdien :**

***IGF1 :**

***Vitamine D :**

***Evolution :**

- Date des dernières nouvelles :
- Durée de suivi :
- Statut aux dernières nouvelles :
- Décès : âge :
- Abandon du malade :
- Transfusion arrêtée : Indication :
- Traitement chélateur arrêté : Indication :
- Malade toujours sous traitement chélateur : Molécule : Dose :

***Complications à long terme :**

- Retard staturo-pondéral :
- Diabète :
- Retard pubertaire :
- Cirrhose hépatique :
- Atteinte cardiaque :
- Hypogonadisme :
- Hypothyroïdie :
- Hypoparathyroïdie :

تقييم الاستجابة للعلاج بعملية تشطيب الحديد عند المرضى المصابين بداء البيتاتلاسيما

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2019/10/15

من طرف

الانسة هدى الزاكي

المزدادة في 1993/05/05 فاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

تشطيب الدم - البيتاتلاسيما

اللجنة

الرئيس	السيد المصطفى حيدة
	أستاذ في علم أمراض الأطفال
المشرف	السيدة بنميلود سارة
	أستاذة في علم أمراض الأطفال
أعضاء	السيد منصف عمراني حسني
	أستاذ في علم الدم
	السيدة سناء أبورزاق
	أستاذة مبرزة في علم أمراض الأطفال
	السيدة ليلى بوكروش
	أستاذة مبرزة في علم الوراثة