



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 237/16

**PROFIL EPIDEMIO-CLINIQUE, BIOLOGIQUE,
THERAPEUTIQUE ET EVOLUTIF DE LA THALASSEMIE
CHEZ L'ENFANT**

**Expérience de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès
(à propos de 40 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/11/2016

PAR

Mme. Lahlou Sarra

Née le 14 Juillet 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Enfant - Thalassémie - Anémie - Hémolyse - Hémochromatose

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. BENMILOUD SARRA.....
Professeur agrégé de Pédiatrie

RAPPORTEUR

M. ATMANI SAMIR.....
Professeur de Pédiatrie

M. KHATTALA KHALID.....
Professeur agrégé de Chirurgie pédiatrique

JUGES

Mme. BOUBBOU MERYEM.....
Professeur agrégé de Radiologie

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION	11
RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE	14
A. HEMOGLOBINE NORMAL.....	15
B. BASES MOLECULAIRES DES THALASSEMIES	19
C. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA THALASSEMIE	23
D. CONSEQUENCES CLINIQUES	27
PATIENTS ET METHODES	29
1. Type et population d'étude	30
2. Lieu et période d'étude	30
3. Critères d'inclusion et d'exclusion	30
4. Collecte des données.....	31
5. Suivi des patients.....	32
6. Analyse statistique	32
7. Ethique.....	32
RESULTATS	33
I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES	34
II. ANTECEDANTS DES PATIENTS	39
III. MANIFESTATIONS CLINIQUES	41
A. Circonstances de découverte.....	41
B. Données de l'examen clinique.....	42
IV. BILAN PARACLINIQUE	44
1. Bilan diagnostique	44
2. Bilan de retentissement	47

3 Bilan de suivi	52
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	53
V.1. Traitement conventionnel	53
a. Transfusion sanguine	53
b. Chélation du fer	54
c. Supplémentation en acide folique	56
d. Splénectomie.....	57
V-2 : Intensification du traitement	57
a. Traitement par hydroxyurée	57
b. Greffe des cellules souches hématopoïétiques	57
VI. EVOLUTION – COMPLICATIONS.....	58
TABLEAU RECAPITULATIF.....	61
DISCUSSION	78
I. HISTORIQUE	79
II. EPIDEMIOLOGIE	80
III. MANIFESTATIONS CLINIQUES	84
A. Circonstances de découverte.....	84
B. Symptômes cliniques	85
IV. BILAN PARACLINIQUE	89
A. Bilan diagnostique	89
B. Bilan radiologique	98
C. Bilan initial	99
D. Bilan de suivi	100
V. FORMES CLINIQUES	108
A. Thalassémie homozygote	108
1/ Thalassémie majeure	108

2/ Thalassémie intermédiaire	109
B. Thalassémie hétérozygote	109
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	110
VI.1. Traitement conventionnel	110
a. Transfusion sanguine	110
b. Chélation du fer	112
c. Supplémentation en acide folique	125
d. Splénectomie	126
e. Autres thérapeutiques	127
VI.2. Greffe des cellules souches hématopoïétiques	128
VI.3. Nouvelles pistes thérapeutiques	130
VI.4. Prise en charge psychologique	147
VI.5. Éducation thérapeutique, règles hygiéno-diététiques	148
VII.CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL	149
VIII.EVOLUTION- COMPLICATIONS	152
VIII.1. Evolution	152
VIII.2. Complications	154
IX. Suivi des patients :	167
CONCLUSION	178
RESUMES	180
BIBLIOGRAPHIE	186
ANNEXES	204

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'hépatite C
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 : Structure de l'hémoglobine.

FIGURE 2 : Site de l'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte.

FIGURE 3 : Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène de bêta et alpha globine et leurs emplacements.

FIGURE 4 : Physiopathologie générale de la thalassémie.

FIGURE 5 : Nombre de cas de thalassémie par année d'étude.

FIGURE 6 : Répartition des patients selon l'âge du diagnostic de la thalassémie.

FIGURE 7 : Répartition des patients selon le sexe.

FIGURE 8 : Répartition des cas selon leur origine géographique.

FIGURE 9 : Répartition des cas selon la couverture sociale des patients.

FIGURE 10 : Antécédents de consanguinité chez les patients.

FIGURE 11 : Circonstances de découverte de la thalassémie chez les patients.

FIGURE 12 : Répartition des malades en fonction des données de l'examen clinique

FIGURE 13 : Photos des patientes thalassémiques, suivies dans notre service, non transfusées initialement régulièrement.

FIGURE 14 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

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

FIGURE 16 : Répartition des cas selon les données de l'échographie abdominale et pelvienne.

FIGURE 17 : Images d'IRM T₂* (T1, 4ms, 9ms, 14 ms, 21ms) chez un patient thalassémique homozygote montrant un taux de surcharge hépatique en fer estimée à 70+/-30 µmol/g.

FIGURE 18 : Images d'IRM T₂* (T1, 4ms, 9ms, 14 ms, 21ms) chez un patient thalassémique homozygote montrant un taux de surcharge hépatique en fer estimée à $> 350 \mu\text{mol/g}$.

FIGURE 19 : Patients thalassémiques suivis au sein de notre service, en train d'être transfusés.

FIGURE 20 : Répartition de la β -thalassémie dans le monde.

FIGURE 21 : Photos d'une patiente atteinte de β -thalassémie homozygote montrant un faciès thalassémique.

FIGURE 22 : Photo d'un patient bien suivi, dans notre service, avec programme transfusionnel régulier depuis l'âge de 6 mois montrant une discrète dysmorphie faciale (front bombant).

FIGURE 23 : Aspect du sang périphérique d'une β -thalassémie homozygote.

FIGURE 24 : Photo-lame montrant l'aniso-poïkilocytose (A) ; hypochromie et microcytose (A') (Frottis sanguins/Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV)

FIGURE 25 : Electrophorèse de l'hémoglobine d'un patient atteint de β^+ thalassémie homozygote.

FIGURE 26 : Electrophorèse de l'hémoglobine d'un patient atteint de β^0 -thalassémie homozygote.

FIGURE 27 : Electrophorèse de l'hémoglobine d'un patient atteint de β -Thalassémie hétérozygote.

FIGURE 28 : Radiographie du crâne de face montrant l'aspect en poil de brosse rencontré lors de la thalassémie majeure mal prise en charge.

FIGURE 29 : Image d'IRM T₂* montrant une atteinte hépatique hémochromatosique chez un patient thalassémique homozygote.

FIGURE 30 : Relation entre la concentration sérique de ferritine, l'importance et les conséquences de la surcharge en fer.

FIGURE 31 : Image d'IRM T₂* montrant une atteinte hépatique hémochromatosique chez un patient thalassémique homozygote.

FIGURE 32 : Interaction ferroportine-hepcidine et son impact sur la régulation du fer.

FIGURE 33 : Régulation indirecte du relargage du fer par l'érythroferrone.

FIGURE 34 : La molécule de desferrithiocine et ses analogues de synthèse.

FIGURE 35 : Comparaison des Cinétiques d'excrétion biliaire du fer chez des rats non surchargés en fer en fonction du chélateur administré.

FIGURE 36 : Action des pièges à GDF-11 sur la physiopathologie de la β -thalassémie.

FIGURE 37 : Protocole clinique de la thérapie génique.

FIGURE 38 : Déformation mandibulaire chez un patient β -thalassémique majeure.

FIGURE 39 : Antibioprophylaxie chez les patients splénectomisés.

FIGURE 40 : Fiche de suivi mensuelle des patients thalassémiques du service.

FIGURE 41 : Fiche de suivi annuelle des patients thalassémiques du service.

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : Répartition des patients selon les types d'anémie.

TABLEAU 2 : Effets secondaires du traitement chélateurs.

TABLEAU 3 : Valeurs biologiques des différents paramètres pris en compte dans le diagnostic des β -thalassémies.

TABLEAU 4 : Tableau comparatif des chélateurs du fer.

TABLEAU 5: Indications de la splénectomie dans la thalassémie majeure

TABLEAU 6 : Résultats préliminaires des essais cliniques de Phase II dans la β -Thalassémie pour le Sotatercept et le Luspatercept : Effet de la dose sur le taux d'hémoglobine et sur les besoins transfusionnels.

TABLEAU 7 : Bilan des essais menés sur 7 patients β -thalassémiques majeures avec le LentiGlobinTM BB305.

TABLEAU 8 : Devenir des patients dans notre étude et d'autres séries.

TABLEAU 9 : Immunoprophylaxie chez les patients splénectomisés

TABLEAU 10 : Types des suivis et leurs fréquences.

INTRODUCTION

La thalassémie est une maladie génétique de transmission autosomique récessive. Elle est caractérisée par la diminution ou l'absence de production de l'une des chaînes de globine normale, à l'origine d'une anémie hémolytique chronique. Elle représente avec la drépanocytose les anémies héréditaires les plus fréquentes au monde [1]. Elle atteint surtout les personnes originaires du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient, d'Asie et d'Afrique noire. Au Maroc, elle présente un problème de santé publique vu sa fréquence et ses difficultés de traitement. Non prise en charge, elle entraîne le décès des malades dans l'enfance.

Depuis plus de trente ans, le duo transfusion-chélateur constitue la base des traitements symptomatiques actuellement recommandés. Contraignants pour le patient, ils ne permettent pas toujours de contrôler la surcharge en fer induite par la pathologie et les transfusions à répétition. Cette surcharge en fer est délétère pour de nombreuses fonctions organiques, et est ainsi un facteur de comorbidité. A l'heure actuelle, seule la greffe de cellules souches hématopoïétiques permet une guérison complète de la β -thalassémie, elle n'est malheureusement pas envisageable pour tous les patients. Face à ce constat d'impasse thérapeutique, de nombreuses recherches ont été entreprises depuis plus de 10 ans afin d'améliorer la prise en charge des patients, de diminuer les contraintes liées aux traitements chroniques actuels, et de tendre vers un accès à la guérison pour tous les patients atteints de β -thalassémie.

Notre travail est une étude portant sur tous les enfants atteints de β -thalassémies, puisque les α thalassémies sont très rares dans le bassin méditerranéen, colligés au sein de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique (UHOP) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès, sur une période de 5 ans, allant de Janvier 2011 à Janvier 2016. Les objectifs de notre travail sont :

- Rapporter notre expérience en matière de prise en charge de la thalassémie chez l'enfant.

- Analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques thérapeutiques et évolutives des patients porteur d'une thalassémie.
- Evaluer les complications à court et à long terme.
- Soulever les difficultés de prise en charge.
- Etablir un protocole de prise en charge des patients adapté à notre contexte.

RAPPEL

PHYSIOPATHOLOGIQUE

A. Hémoglobine normale :

1. Structure de l'hémoglobine : [2]

L'hémoglobine (Hb) est le principal composant du globule rouge (GR), et a pour fonction essentielle de transporter l'oxygène des poumons aux tissus. Elle est formée de quatre molécules d'hème et de quatre chaînes de globine. L'hème est une porphyrine qui contient un atome de fer. C'est grâce à elle que l'Hb fixe l'oxygène lors du passage des hématies dans les poumons et le délivre aux tissus. La globine est un ensemble de quatre chaînes polypeptidiques avec pour chaque molécule d'Hb, quatre chaînes, identiques deux à deux, soit α_2 et β_2 pour l'HbA qui est le constituant principal de l'Hb chez l'adulte sain.

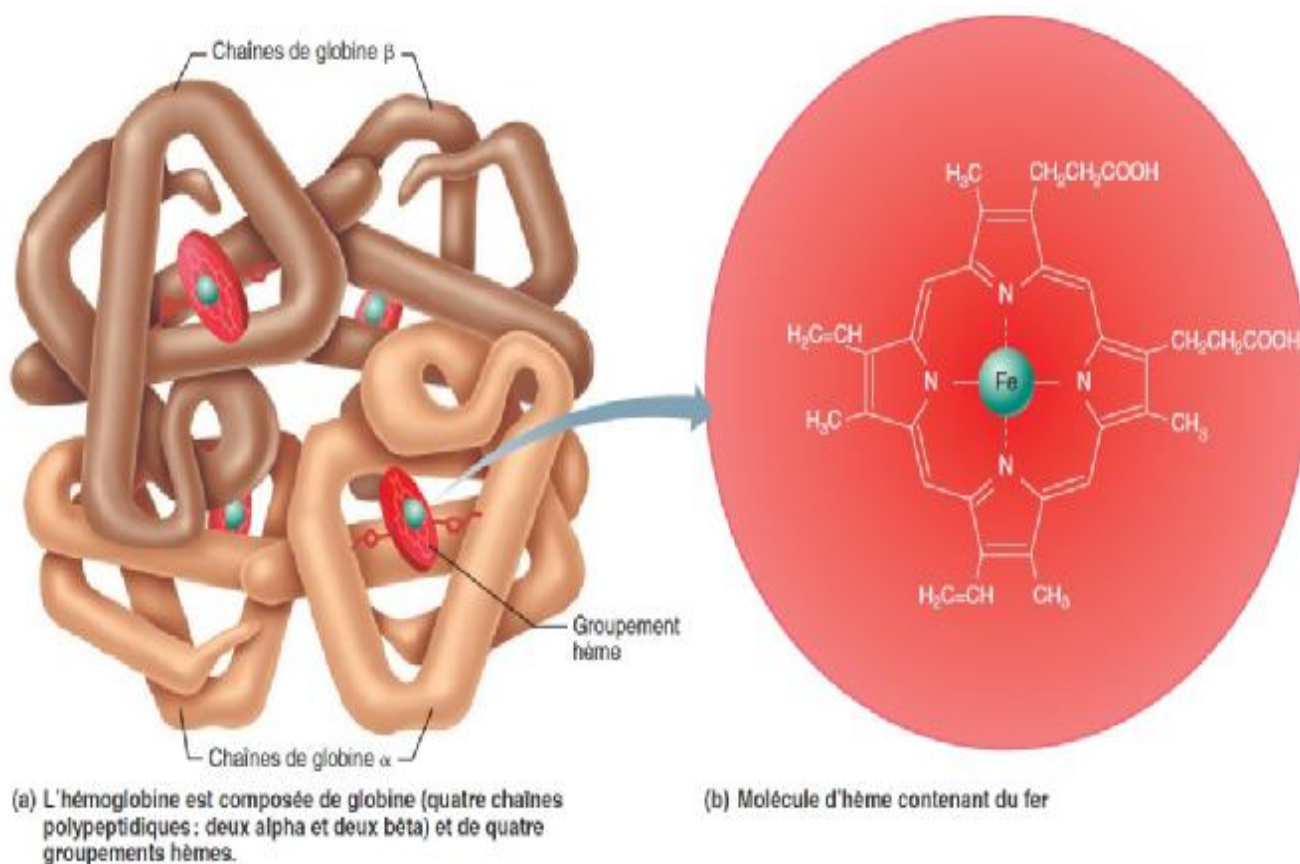


Figure 1 : Structure de l'hémoglobine [3].

2. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines :

L'assemblage des chaînes de globines est à l'origine de différents types d'Hb [4]. Deux chaînes α (ζ ou α) s'apparient systématiquement à deux chaînes non α (ϵ , γ , δ , ou β) et permettent la production successive de diverses Hb présentes à chaque stade de vie. De même, la proportion relative des Hb évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse au cours des étapes successives de la vie (Figure 2).

ü Chez l'embryon :

L'érythropoïèse a lieu dans le sac vitellin et les GR contiennent totalement des Hb embryonnaires. Deux types de chaînes alpha (ζ puis α) et de deux chaînes de type β (ϵ et γ) coexistent. Ces diverses sous-unités permettent de réaliser les trois Hb de l'embryon [4,6]:

- Gower 1 ($\zeta_2 \epsilon_2$).
- Gower 2 ($\alpha_2 \epsilon_2$).
- Portland ($\zeta_2 \gamma_2$).

ü Chez le fœtus :

L'érythropoïèse se déroule au niveau du foie et de la rate. Cette période fœtale débute à partir de la 6^{ème} semaine et on observe une synthèse d'Hb fœtale ou Hb F ($\alpha_2 \gamma_2$). A ce stade le taux de l'Hb F est faible, puis entre la 8^{ème} et 10^{ème} semaine son taux s'élève jusqu'à 90% [5,7]. C'est aussi à partir de ce moment que commence la synthèse d'Hb adulte A ($\alpha_2 \beta_2$) et de l' Hb A2 ($\alpha_2 \delta_2$) avec des taux faibles. A noter que durant les périodes de vie intra-utérine, le cluster α -globine subit une seule commutation ou Switch pendant le développement ($\zeta \rightarrow \alpha$), alors que le cluster β en subit deux ($\epsilon \rightarrow \gamma$) pendant la vie embryonnaire puis de $\gamma \rightarrow \beta$ qui s'achève vers l'âge de 6 à 12 mois [2,6,7].

ü A la naissance et chez l'adulte :

La synthèse des Hb se poursuit dans la moelle osseuse. Chez le nouveau-né, on retrouve principalement l'Hb F avec un taux avoisinant les 85% [7], de l'Hb A et de l'Hb A2 avoisinant 0,3 à 0,7% [8]. Chez l'adulte (au-delà de 2 ans), il ne subsiste plus d'Hb F (<1 %) et sa production reste limitée à une population restreinte « les cellules F ». Les GR sont constitués essentiellement de l'Hb A avec un taux voisin de 97%, associée aux Hb dites minoritaires notamment l'HbA2 et l'Hb F (Figure 2).

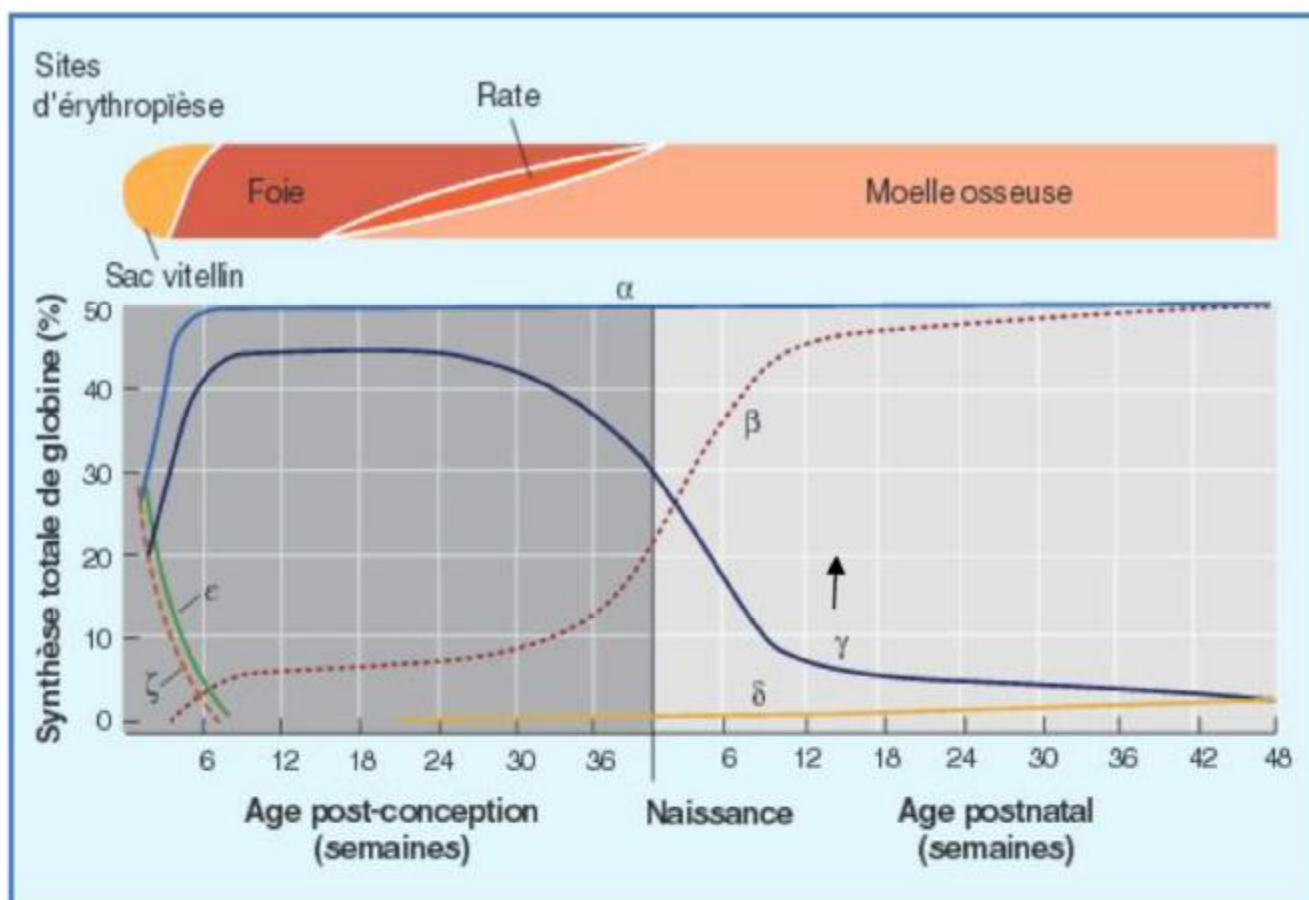


Figure 2: Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade Embryonnaire au stade adulte [2].

3. Gènes des globines :

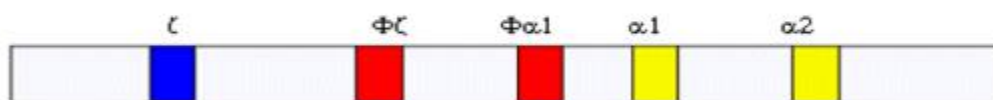
3.1. Structure et famille des gènes de globine :

Les gènes de globine α et β sont relativement petits, respectivement de 1,8 kb et 1,2 kb et leur structure est pratiquement identique (trois exons séparés par deux introns) [5, 7,9]. Cependant le second intron étant plus long que le premier dans la famille des gènes β globine. Les gènes de la globine (et de la myoglobine du muscle) représentent une famille de gènes. L'ancêtre commun a plus de 500 millions d'années. Des duplications du gène ancêtre se sont succédées, et des mutations sur chacun des gènes ont assurés une certaine diversité. Parmi ces gènes dupliqués, beaucoup sont fonctionnels, ils vont entre eux se répartir la tâche à accomplir au sein de l'individu, d'autres ne le sont pas car ils codent pour des protéines non fonctionnelles, ils sont appelés pseudogènes [10].

3.2. Localisation des gènes de l'Hb :

Les gènes de la famille alpha sont situés dans la région distale du chromosome 16 et ceux de la famille bêta sur le chromosome 11. La famille alpha comporte trois gènes fonctionnels. La famille bêta en compte cinq: un gène embryonnaire (epsilon), deux gènes fœtaux (gamma) et deux gènes adultes (bêta et delta) [11].

Chromosome 16 : Groupe de type alpha



Chromosome 11 : Groupe de type bêta

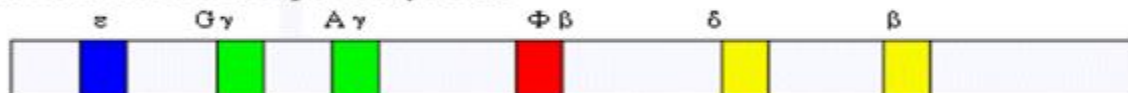


Figure 3 : Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène de bêta et alpha globine et leurs emplacements [11].

B. Bases moléculaires des thalassémies [12] :

Si le tableau clinique des thalassémies est relativement homogène, les bases moléculaires en sont extrêmement variées. Plus de 300 mutations affectant l'expression des gènes de globine ont été rapportées à ce jour, les trois-quarts concernant le locus bêta -globine.

1. Alpha-thalassémie :

a/ Formes délétionnelles :

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

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

b/ Mutations ponctuelles :

Des mutations ponctuelles peuvent également être à l'origine d'une inactivation d'un des deux gènes et siègent le plus souvent dans le gène HbA2. Plusieurs d'entre elles affectent les sites d'épissage, donneur ou accepteur, et entraînent une absence

totale de production de chaîne alpha-globine par le gène altéré. D'autres affectent le signal de polyadénylation du gène alpha2 et ont une expression assez sévère.

c/ Corrélation génotype / phénotype :

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

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

2. Bêta- thalassémies:

a/ Formes délétionelles :

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

b/ Mutations ponctuelles :

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

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

- Certaines mutations siégeant dans le promoteur ou dans les régions 5' et 3' non traduites ont un effet particulièrement discret sur le niveau de synthèse de la chaîne bêta-globine. Chez l'hétérozygote, elles n'entraînent aucune modification ni clinique ni biologique. Chez l'homozygote, elles produisent un tableau classique de trait thalassémique avec microcytose, polyglobulie et élévation de l'Hb A2. Elles ne seront réellement pathogènes qu'en association avec une mutation bêta⁰-thalassémique sur l'autre allèle et produiront un phénotype de thalassémie intermédiaire. On les appelle des mutations bêta - thalassémiques silencieuses ou mutations bêta+ + - thalassémiques.
- Des mutations bêta-thalassémiques rares ont été décrites avec une transmission dominante. Ce sont des mutations ponctuelles 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.

c/ Corrélation génotype / phénotype :

Il existe une corrélation assez forte entre le type de mutation bêta-thalassémique qui conditionne le niveau de perturbation de la synthèse de la chaîne protéique et la sévérité clinique. L'effet d'une mutation sur le niveau d'expression du gène dépend de sa nature et de sa localisation. Les mutations bêta-thalassémiques sont schématiquement classées en bêta⁰, bêta+, bêta+ + ou selon un retentissement décroissant sur le niveau d'expression du gène. Les mutations localisées dans le promoteur ou dans les introns sont en principe moins délétères que les mutations non-sens ou les mutations localisées sur les sites consensus d'épissage ou encore les délétions emportant l'ensemble du gène.

En règle générale, l'hétérozygote bêta-thalassémique ou porteur sain n'est pas symptomatique, il présente seulement les modifications érythrocytaires typiques (pseudo polyglobulie et microcytose) et une élévation modérée de l'HbA2 (entre 4 et 7%). Chez l'homozygote ou l'hétérozygote composite, les deux allèles sont mutés ; on observe alors, en fonction de la combinaison des effets des deux mutations, un continuum de sévérité allant de formes silencieuses jusqu'à la thalassémie majeure.

C. Physiopathologie de la thalassémie :

Physiologiquement, les globines β et α sont synthétisées en quantité équivalente, afin qu'une globine en particulier ne soit pas excédentaire après formation du tétramère $\alpha_2\beta_2$ de l'HbA. Lorsque le taux de chaînes β est nul ou diminué, l'équilibre est rompu, un excès proportionnel de chaîne α est donc observé. Ce déséquilibre engendre alors une cascade de conséquences :

1. Conséquences primaires de la β -thalassémie :

1.1. Conséquences d'un faible taux ou d'une absence de globines β :

- Une anémie microcytaire hypochrome [13] :

Une diminution de la masse totale d'Hb intra-érythrocytaire est donc observée, en réponse au manque de globine β . L'anémie est microcytaire car le volume globulaire moyen (VGM) est diminué. La teneur corpusculaire moyenne en Hb (TCMH) étant aussi abaissée, l'anémie est qualifiée d'hypochrome.

- Une augmentation de l'HbF [14, 15,16] :

Pour compenser, les GR des patients β -thalassémiques contiennent de HbF à un taux supérieur à la normale. Cette Hb a une affinité supérieure à celle de l'HbA1 pour l'O₂ : cela provoque une hypersécrétion d'érythropoïétine (EPO), qui elle-même

stimule l'érythropoïèse (jusqu'à 30 fois la normale chez un sujet homozygote). L'érythropoïèse excessive s'effectue alors dans des sites ectopiques, tels que le foie, les reins, les glandes surrénales, et para vertébrales, ce qui peut provoquer des compressions médullaires. On observe des déformations squelettiques progressives dues à l'augmentation du volume occupé par l'érythropoïèse au niveau des os. Cet effet d'hyperplasie érythroïde provoque une forte baisse de la synthèse d'hepcidine, l'hormone régulant l'absorption intestinale du fer, par un phénomène encore méconnu. Des études avancent cependant l'hypothèse que l'augmentation de l'EPO est responsable de l'inhibition de l'hepcidine. Ce faible taux d'hepcidine provoque entre autre une augmentation du relargage du fer par les macrophages du système réticulo-endothélial.

1.2. Conséquences de l'excès de chaîne de globines α [17,18] :

- L'érythropoïèse inefficace :

Les chaînes α en excès s'associent entre elles, formant un tétramère α_4 . Instable et dénaturé, il s'oxyde et son hème est alors sous forme ferrique (Fe^{3+}). Ce tétramère précipite au niveau du cytoplasme des érythroblastes, altérant leurs membranes et provoquant leur apoptose de façon prématurée. L'érythropoïèse est alors inefficace, dite dysérythropoïèse: le stade érythrocyte n'est pas atteint, les GR matures ne sont pas produits.

- L'hémolyse :

Lorsque les chaînes α insolubles sont contenues dans des GR circulants, elles forment alors des hémichromes, qui précipitent sous la forme de corps de Heinz. Ces derniers provoquent l'hémolyse des GR qui sont détruits de manière précoce dans la rate. Cette hémolyse engendre également une libération de lipides à effet procoagulant et prothrombotique. La dysérythropoïèse et l'hémolyse sont deux mécanismes qui participent à l'aggravation de l'anémie microcytaire hypochrome.

2. Conséquences secondaires de la β -thalassémie [13, 19] :

Outre l'anémie précédemment décrite, les complications de la β -thalassémie sont nombreuses et varient selon divers facteurs. En effet, selon le type de traitement, notamment les éventuelles transfusions sanguines, les patients présentant des β -thalassémie majeure (β -TM) ou des β -thalassémie intermédiaire (β -TI) peuvent montrer des complications sensiblement différentes selon leur génotype. Un facteur principal et commun de la plupart des complications est la surcharge en fer. Ces complications sont responsables de plus de 50% des décès des patients.

2.1. La surcharge en fer [17, 20,21]:

Cette surcharge est la conséquence de trois faits : L'érythropoïèse fortement stimulée bien qu'inefficace, couplée à l'hémolyse, ainsi que l'absorption intestinale excessive observée chez les malades. Cependant, l'origine de la surcharge en fer est aggravée par des facteurs différents entre les patients β -TM et les patients β -TI. Concernant les patients β -TI non transfusions dépendant (NTD), la surcharge en fer est liée à l'augmentation de l'absorption intestinale due à la forte diminution du taux sérique d'hépcidine. Chez les patients β -thalassémiques transfusion dépendant (β -TDT), l'hépcidine ne présente pas de taux particulièrement diminué. Le fer est distribué préférentiellement au système réticulo-endocytaire, stimulant la synthèse de ferritine et sa libération dans la circulation sanguine. La surcharge en fer apparaît beaucoup plus rapidement chez les patients β -TM polytransfusés que chez les patients β -TI. Les patients β -TM transfusés régulièrement reçoivent un taux de fer vingt fois supérieur à l'apport recommandé (jusqu'à 500 mg de fer apporté par litre de sang transfusé). A l'état physiologique normal pour un homme adulte, l'apport alimentaire journalier recommandé est de 15 mg, seulement entre 1.5 mg et 3 mg sont absorbés. Pour les patients β -TI, l'absorption représente environ 0,1mg de fer par kilo par jour, soit 7mg de fer absorbé par jour pour un homme adulte, deux fois

plus que la normale. Le fer en tant qu'élément essentiel joue un rôle central dans de nombreux processus physiologiques, une perturbation de son homéostasie entraîne donc de sévères complications.

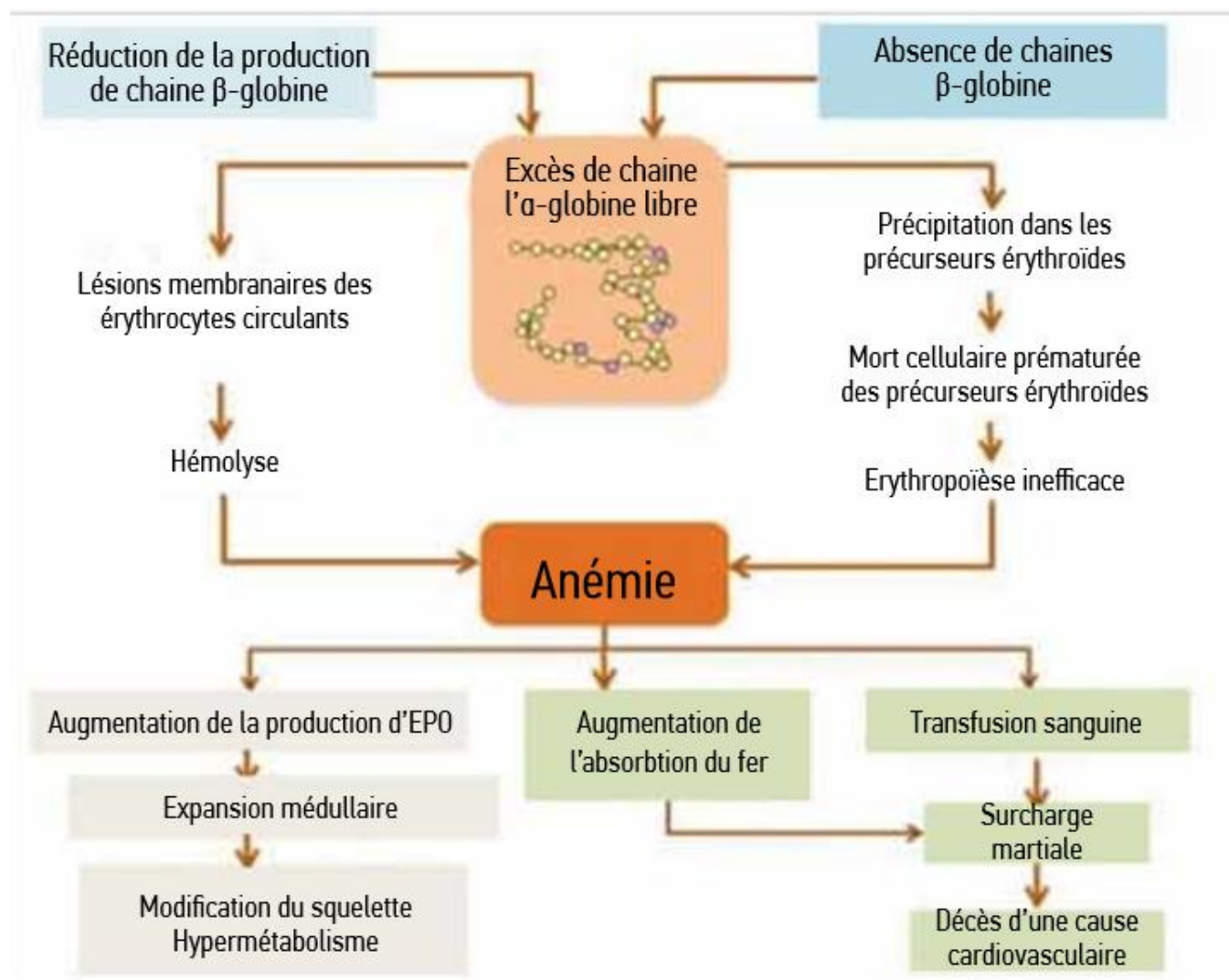


Figure 4 : Physiopathologie générale de la β -thalassémie [22].

D. Conséquences cliniques :

v Alpha-thalassémie [23] :

Il existe quatre formes cliniques de gravité croissante en fonction du nombre de gènes altérés :

Gènes alpha altérés	Forme d'alpha thalassémie
1 gène	Pas de manifestations cliniques : Forme silencieuse
2 gènes	Pas de symptômes la plupart du temps. Parfois légère anémie, sans conséquence sur la santé : Forme mineure.
3 gènes	Hémoglobinose H : anémie de sévérité variable : Forme intermédiaire.
4 gènes	Forme sévère, mortelle in utero : anémie profonde.

v Bêta thalassémie [24] :

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

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

- * Retard de croissance important, mortalité accrue avant deux ans en l'absence de transfusions.
- * Déformations osseuses progressives par expansion des espaces intramédullaires (secondaire à l'érythropoïèse excessive), aspect particulier des os : facies mongoloïde, et à l'imagerie une voûte crânienne en « poils de brosse ».
- * Splénomégalie (SMG) et hépatomégalie (HMG) de plus en plus volumineuses, avec hypersplénisme important.
- * Complications liées à l'hémochromatose apparaissant vers 8 – 10 ans.

* S'ils n'ont pas été transfusés de manière adéquate, un bon nombre d'enfants meurent avant la puberté.

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

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

Dans la β -thalassémie intermédiaire : Les symptômes sont donc beaucoup moins importants que dans l'anémie de Cooley. L'anémie est moins importante et assez bien tolérée par les malades. Les signes apparaissent plus tardivement, après l'âge de deux ans (parfois beaucoup plus tard) et les personnes atteintes n'ont théoriquement pas besoin de transfusions sanguines, en tous cas pas tous les mois comme dans les formes majeures. Cependant, l'anémie peut s'aggraver brutalement, en cas d'infection par exemple, et nécessiter alors une transfusion. Les calculs biliaires sont fréquents. Les enfants atteints de cette forme atténuée de bêta-thalassémie ont une croissance normale, une puberté parfois retardée mais complète. La SMG est très fréquente. Lorsqu'elle est volumineuse, une sensation de lourdeur ou d'inconfort ressemblant à un poids dans le ventre peut apparaître [4].

Dans la β -thalassémie mineure : Généralement, cette forme n'a pas de conséquence sur la santé, puisque l'autre gène est capable de compenser l'anomalie et de fabriquer suffisamment de chaîne bêta pour produire un taux d'Hb normal ou proche de la normale [4].

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 -thalassémie, 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 5 ans allant de Janvier 2011 à Janvier 2016.

3. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

3.1. Critères d'inclusion :

Tous les enfants âgés de moins de 16 ans au moment du diagnostic et dont le diagnostic de β -thalassémie a été confirmé par l'électrophorèse de l'Hb.

3.2. Critères d'exclusion :

Ils sont exclus dans cette étude les :

- o Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- o Enfants dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé par l'électrophorèse de l'Hb.
- o Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.

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, la perte de suivi ou bien la fin de la période d'étude (Janvier 2016).

4.2. Fiche d'exploitation :

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, il s'agit de : 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.
- Le traitement instauré :
 - ▼ Type : transfusions, traitement chélateur, et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).
 - ▼ Effets secondaires.
- L'évolution :
 - ▼ Rémission clinique et biologique.

- ▼ Aggravation : augmentation du besoin transfusionnel, surcharge en fer, hypersplénisme.
- ▼ Décès.

5. SUIVI DES PATIENTS :

Tous les patients bénéficient d'une consultation régulière toutes les 3 à 4 semaines, permettant d'évaluer l'état clinique et biologique.

6. ANALYSE STATISTIQUE :

Tous les paramètres ont été recueillis dans un tableau Excel (Microsoft office Excel 2007), permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, et évolutives des patients porteurs de cette affection ainsi que les complications à court 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 au janvier 2016, et en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude, l'UHOP du CHU Hassan II de Fès a colligé 40 nouveaux cas d'enfants atteints de thalassémie. 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 12 nouveaux patients, soit 30%, 8 patients, soit 20% des cas, ont été admis en 2011, 6 patients, soit 15% des cas, ont été admis en 2012, en 2013 on a admis 7 patients, soit 17,5% des cas, 5 nouveaux cas de thalassémie ont été admis en 2015, soit 12,5%, et 2 nouveaux cas, soit 5% ont été admis en 2016 (figure 5).

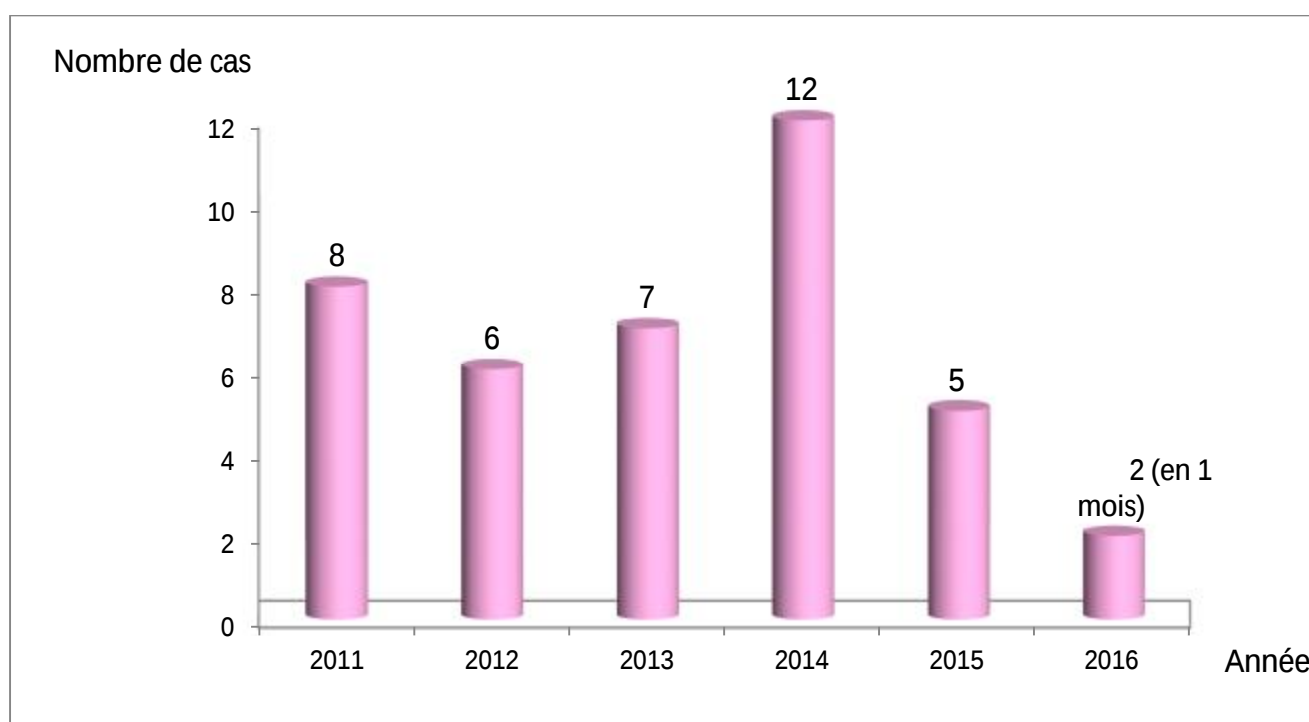


Figure 5 : Nombre de nouveaux cas de thalassémie par année d'étude.

B. Age des patients :

B.1. Age au diagnostic (Figure 6) :

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 7 mois et 15 ans, avec une moyenne de 4,9 ans, la médiane est de 8,6 ans et l'écart type est de 12,4 ans.

- 20 patients ont un âge entre 0 et 4 ans, soit 50% des cas, parmi eux 9 patients (22,5%) sont âgés moins de 2 ans.
- 10 patients ont un âge entre 4 et 8 ans, soit 25% des cas.
- 8 patients ont un âge entre 8 et 12 ans, soit 20% des cas.
- 2 patients ont un âge entre 12 et 16 ans, soit 5% des cas (Figure 6).

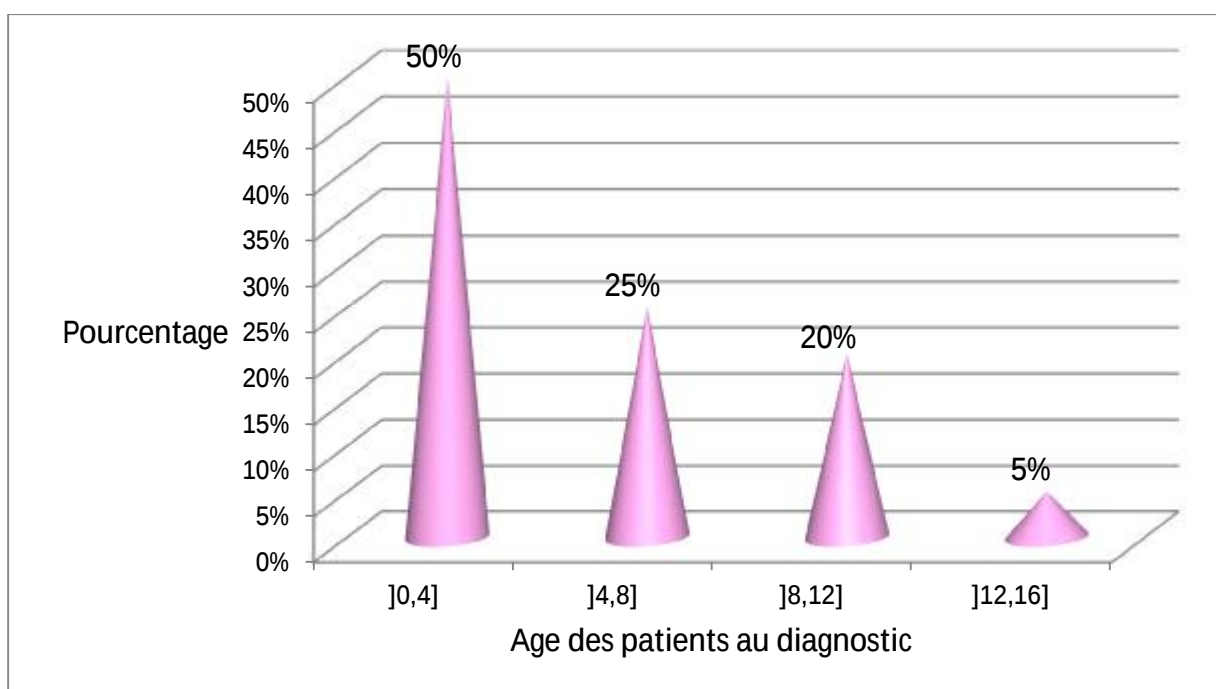


Figure 6: Répartition des patients selon l'âge du diagnostic de la thalassémie.

B.2. Age actuel des patients :

L'âge actuel des patients varie entre 3 et 20 ans, avec une moyenne d'âge de 9,9 ans et un écart type de 4,6.

- 3 patients ont un âge entre 0 et 5 ans, soit 7,5% des cas.
- 17 patients ont un âge entre 5 et 10 ans, soit 42,5% des cas.
- 12 patients sont âgés entre 10 et 15 ans, soit 30% des cas.
- 7 patients sont âgés entre 15 et 20 ans, soit 17,5% des cas.

C. Sexe des patients :

Les patients de notre série sont répartis en 15 garçons (37,5%), et 25 filles (62,5%). On note une prédominance féminine avec un sexe ratio M/F de 0,6 (Figure 7).

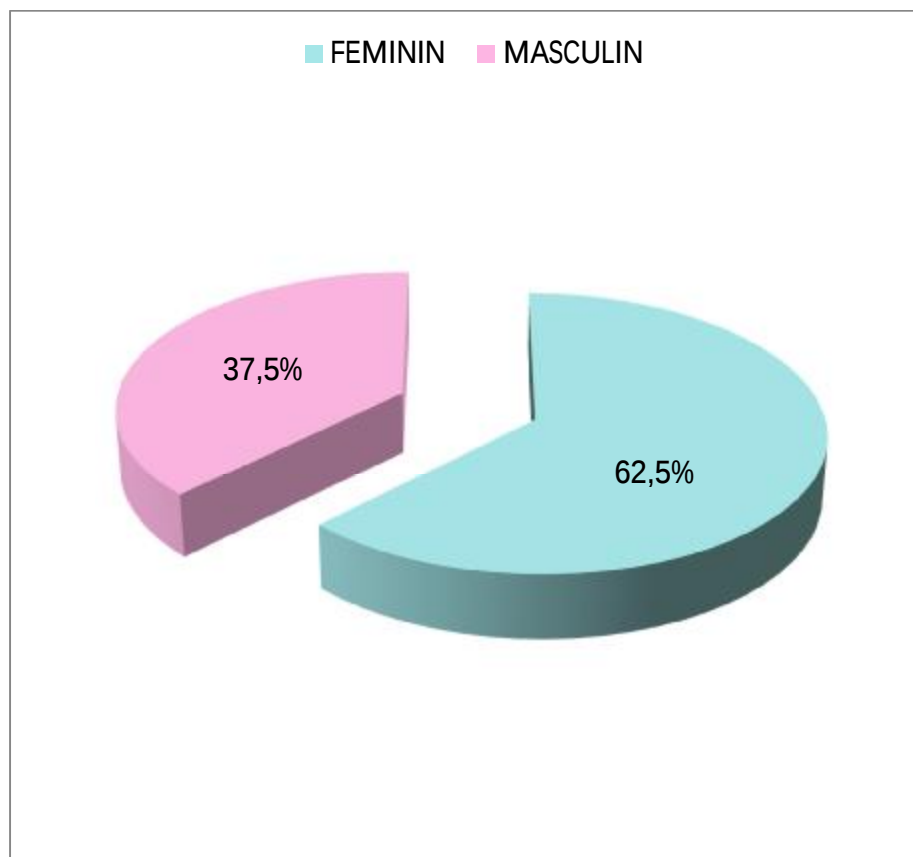


Figure 7: Répartition des patients selon le sexe.

D. Origine géographique des patients :

L'origine des patients est variable (Figure 8) :

- 22 patients sont originaires de Fès et ses régions, soit 55% des cas.
- 3 patients sont originaires de Séfrou, soit 7,5% des cas.
- 4 patients sont originaires de Meknès, soit 10% des cas.
- 4 patients sont originaires de Taounate, soit 10% des cas.
- 2 patients sont originaires de Guercif, soit 5% des cas.
- 1 patient est originaire de Nador, soit 2,5% des cas.
- 1 patient est originaire de Oujda, soit 2,5% des cas.
- 1 patient est originaire de Taza, soit 2,5% des cas.
- 1 patient est originaire d'Azerou, soit 2,5% des cas.
- 1 patient est originaire de khenifra, soit 2,5% des cas.

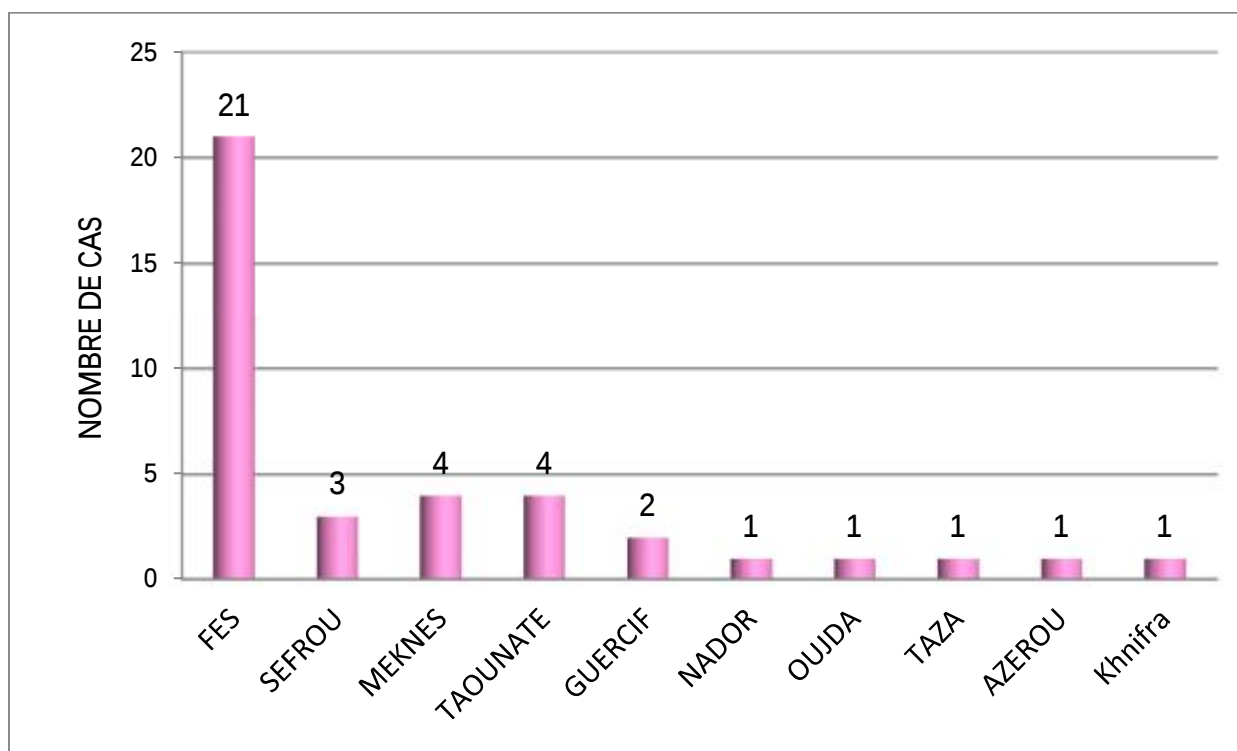


Figure 8 : Répartition des cas selon leur origine géographique.

E. Niveau socio-économique et couverture sociale :

Dans notre série, 32 patients sont de bas niveau socio-économique, soit 80% des cas, et 8 patients sont de classe moyenne, soit 20% des cas. 27 patients, soit 67,5% des cas ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale (RAMED) et 8 patients, soit 20% des cas sont mutualistes : 4 patients, soit 10% des cas sont couverts par la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS), 2 patients, soit 5% des cas sont couverts par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS) et 2 patients, soit 5% des cas sont couverts par la mutuelle des forces armées royales (FAR). 5 patients, soit 12,5% des cas n'ont aucune couverture sociale (Figure 9).

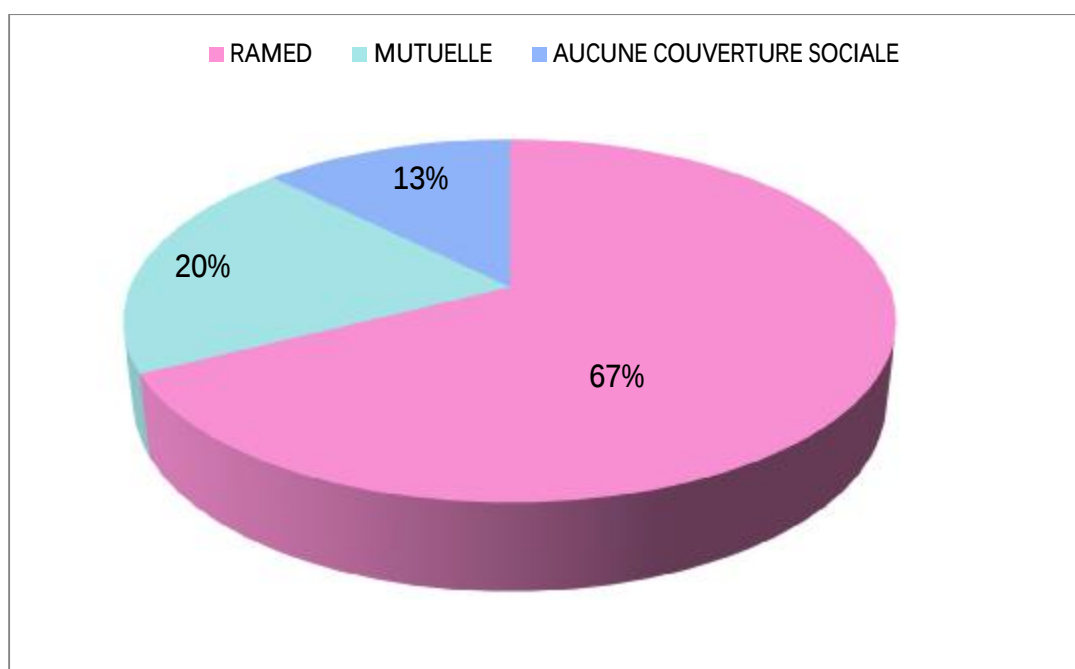


Figure 9 : Couverture sociale des patients.

II. Antécédents des patients :

A. Consanguinité des patients (Figure 10) :

Parmi les antécédents familiaux des patients, nous avons noté:

- Ø 19 patients n'ont pas d'antécédents de consanguinité, soit 47,5% des cas.
- Ø 21 patients (52,5%) ont un antécédent de consanguinité parmi eux :
 - 7 patients sont issus d'un mariage consanguin de 2ème degré, soit 17,5% des cas.
 - 14 patients sont issus d'un mariage consanguin de premier degré, soit 35% des cas.

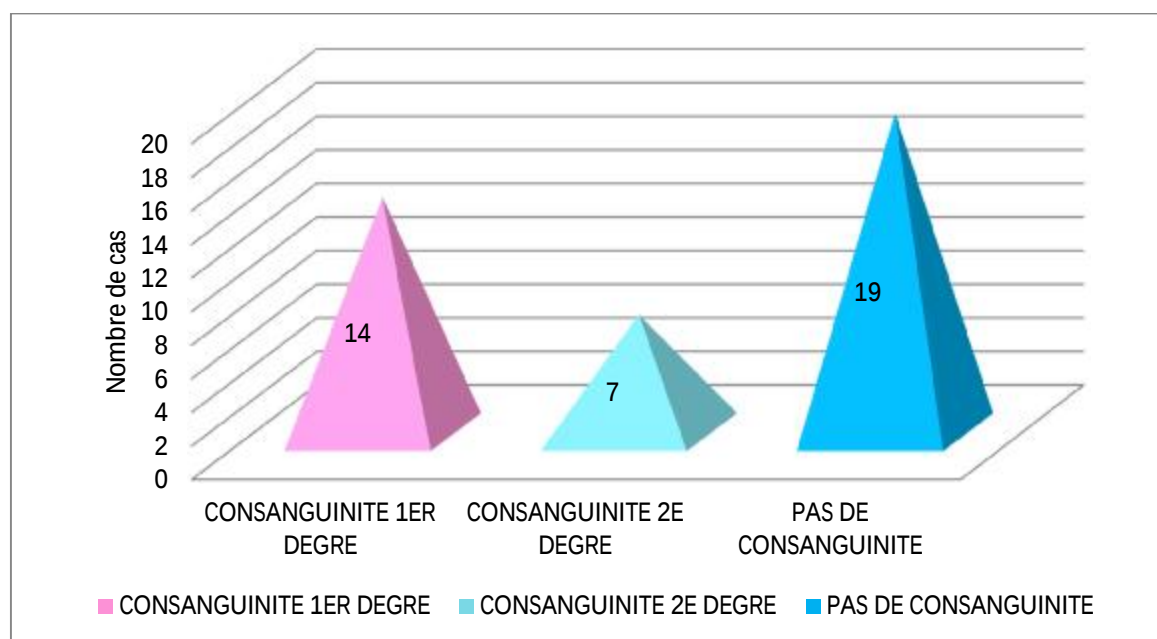


Figure 10 : Répartition des patients selon les antécédents de consanguinité.

B. Antécédents personnels et familiaux des patients :

Dans notre série, 28 des patients n'ont aucun antécédent, soit 70% des cas, et 6 patients, soit 15% 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 9 cas (22,5%).
- Une notion de décès d'une sœur suite à une thalassémie chez un patient (2,5%).
- Une notion d'anémie chez un membre de la famille polytransfusé chez un patient (2,5%).

III. DONNEES CLINIQUES :

A. Circonstances de découverte (Figure 11) :

La pâleur constitue le motif de consultation le plus fréquent :

- 18 patients, soit 45% des cas ont une pâleur cutanéomuqueuse isolée.
- 9 patients, soit 22,5% des cas ont un syndrome anémique (pâleur + asthénie).
- 7 patients, soit 17,5% des cas sont diagnostiqués suite à une distension abdominale. Cette distension a été isolée chez 4 patients (10%), associée à une pâleur chez 2 patients (5%), et associée à une asthénie chez un seul patient (2,5%).
- L'asthénie a été un motif de consultation chez 2 patients soit 5% des cas.
- Les autres motifs de consultation dans notre série sont représentés par l'ictère dans 2 cas (5%), la dysmorphie faciale chez une patiente, soit 2,5% des cas, et le dépistage suite à une dysmorphie faciale chez une autre patiente (2,5%).

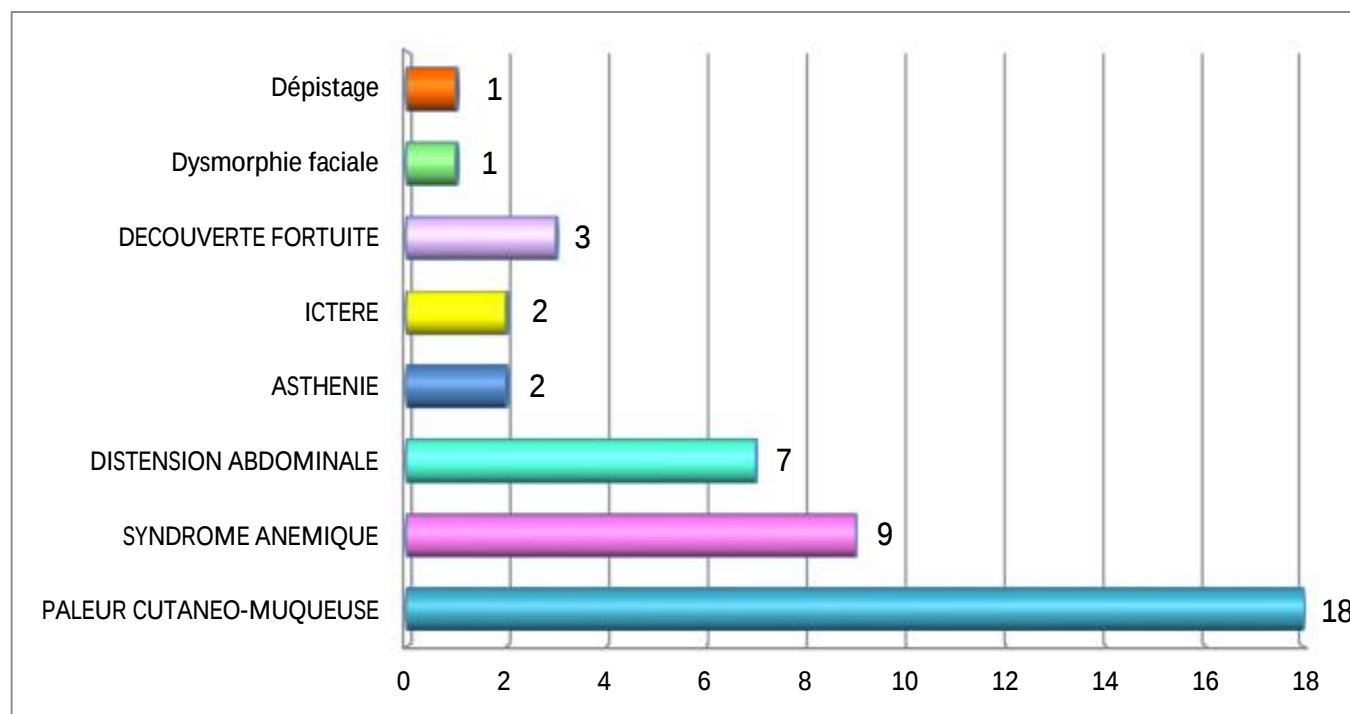


Figure 11 : Circonstances de découverte de la thalassémie chez les patients de notre série.

B. Données de l'examen clinique :

A l'examen clinique (Figure 12) :

- 8 patients (20%), ont un retard staturo-pondéral (RSP) important, répartis comme suit : 5 cas (12,5%) ont un RSP de -3DS, et 3 cas (7,5%) ont un RSP de -4 DS.
- 22 patients (55%) ont une dysmorphie faciale avec un faciès asiatique.
- 30 patients (75%) ont une pâleur cutané-muqueuse.
- Chez 28 patients (70%) la SMG initiale a varié entre 2 et 7 travers de doigts (TDD), actuellement, elle est entre 1 et 7 TDD.
- L'HMG a été présente initialement chez 10 patients (25%), actuellement 3 patients gardent l'HMG.
- 3 patients ont une mélanodermie (7,5%).
- 2 patients ont un retard pubertaire (5%).

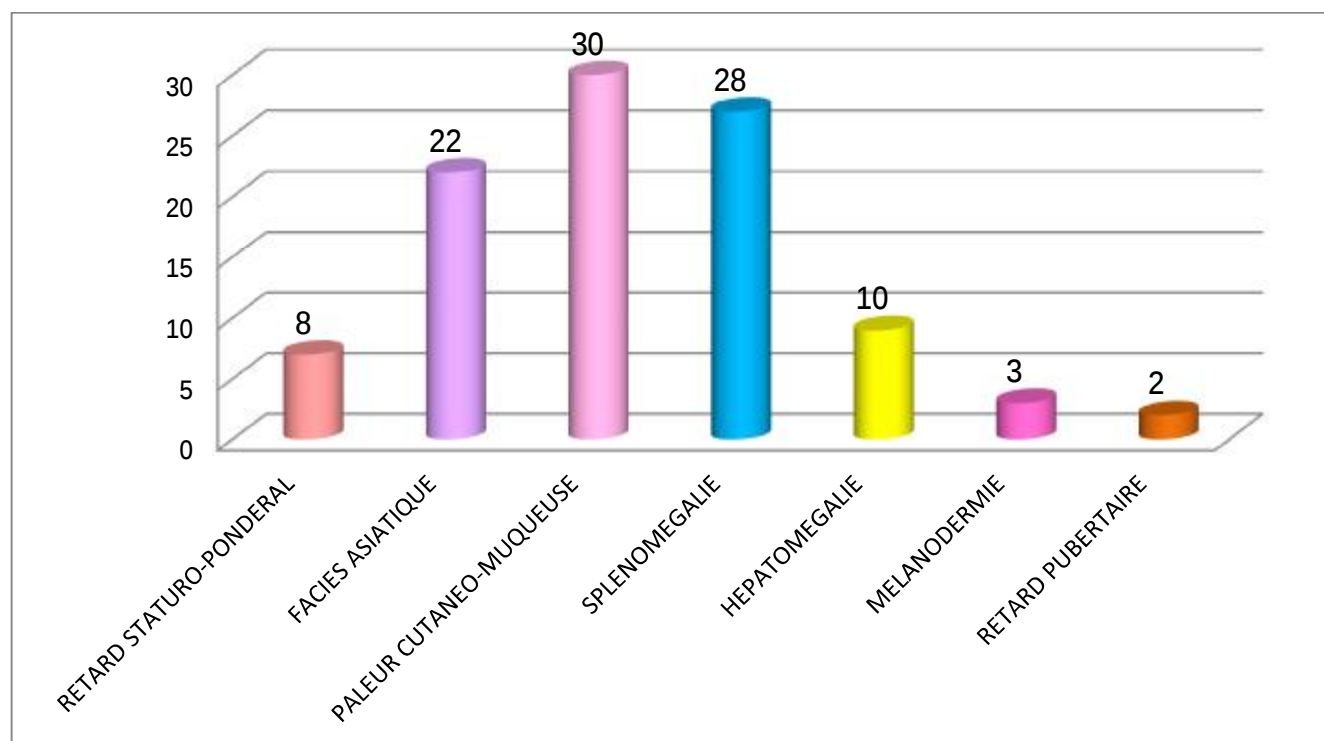


Figure 12: Répartition des patients en fonction des données de l'examen clinique.



Figure 13: Photos de patientes thalassémiques, suivies dans notre service, non transfusées initialement régulièrement, montrant la présence de bosses frontales, un hypertélorisme et un élargissement des os malaires.

IV. BILAN PARACLINIQUE :

IV.1. Bilan diagnostique :

IV.1. 1. Hémogramme :

a. Hémoglobine :

Les taux d'Hb au diagnostic ont varié entre 2,3 et 10,8 g/dl avec une moyenne de 7,3 g/dl. La médiane est de 8,2 g/dl avec un écart-type de 2,4 (figure 14). 41% des patients ont un taux d'Hb inférieur à 7 g/dl, 28,2% ont un taux d'Hb entre 7 et 9 g/dl et 30,8% ont un taux d'Hb supérieur à 9 g/dl.

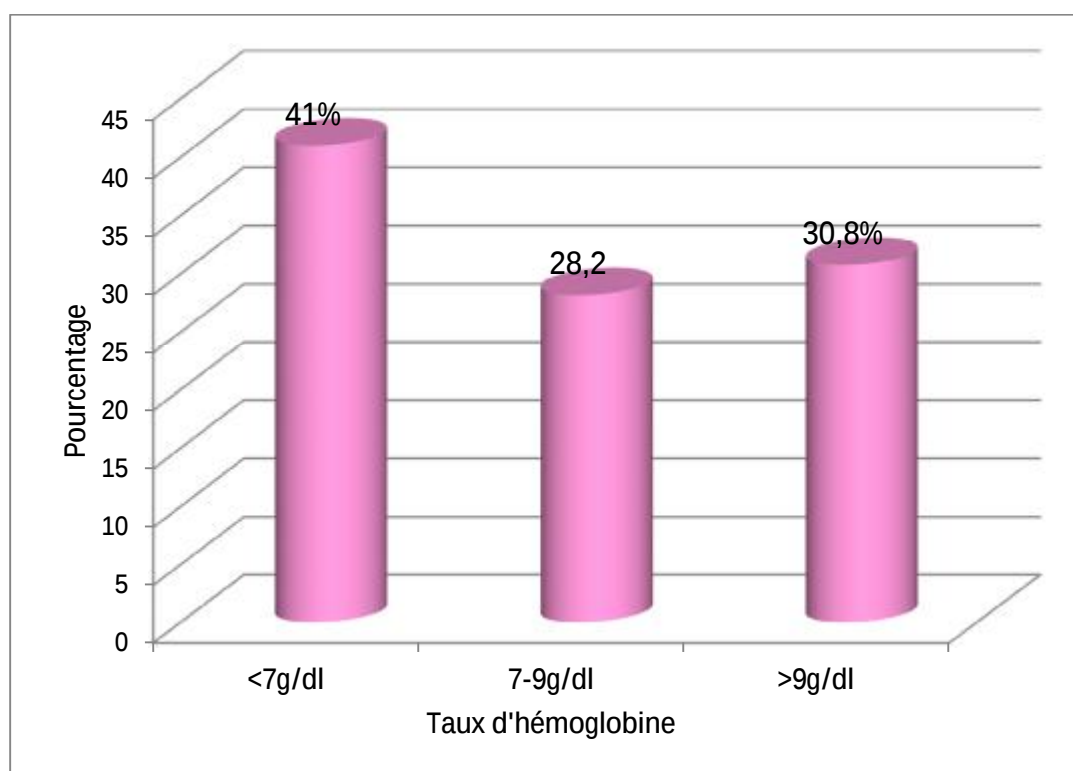


Figure 14 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine au diagnostic.

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

Les valeurs du VGM ont varié entre 27,3 et 82,2 μ^3 , avec une moyenne de 63,9 μ^3 . Les valeurs du CCMH ont varié entre 25% et 38% avec une moyenne de 31%.

- Trente-sept patients ont une anémie hypochrome microcytaire, soit 92,5% des cas.
- trois Patients ont une anémie normochrome normocytaire, soit 7,5% des cas.

Tableau 1 : Répartition des patients selon les types d'anémie.

Type d'anémie	Nombre de cas	Pourcentage
Hypochrome microcytaire	37	92,5%
Normochrome normocytaire	3	7,5%

c. Globules Blancs (GB) :

Dans notre série, le taux des GB a varié entre 3600 et 26670/mm³ avec une moyenne de 9531,6/mm³. Le taux de polynucléaires a varié entre 1860 et 11734/mm³, avec une moyenne de 4587,8/mm³.

d. Plaquettes:

Le taux de plaquettes a varié entre 21400/mm³ et 553000/mm³ avec une moyenne de 255005/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%).

IV.1.2. ELECTROPHORESE D'HEMOGLOBINE :

Elle a été réalisée chez tous les patients au moins une fois. Elle a objectivé une β -thalassémie hétérozygote chez 16 patients (soit 40%), et une β -thalassémie homozygote chez 24 patients (soit 60%), parmi eux 14 patients sont des β^+ et 10 patients sont des β^0 (Figure 15).

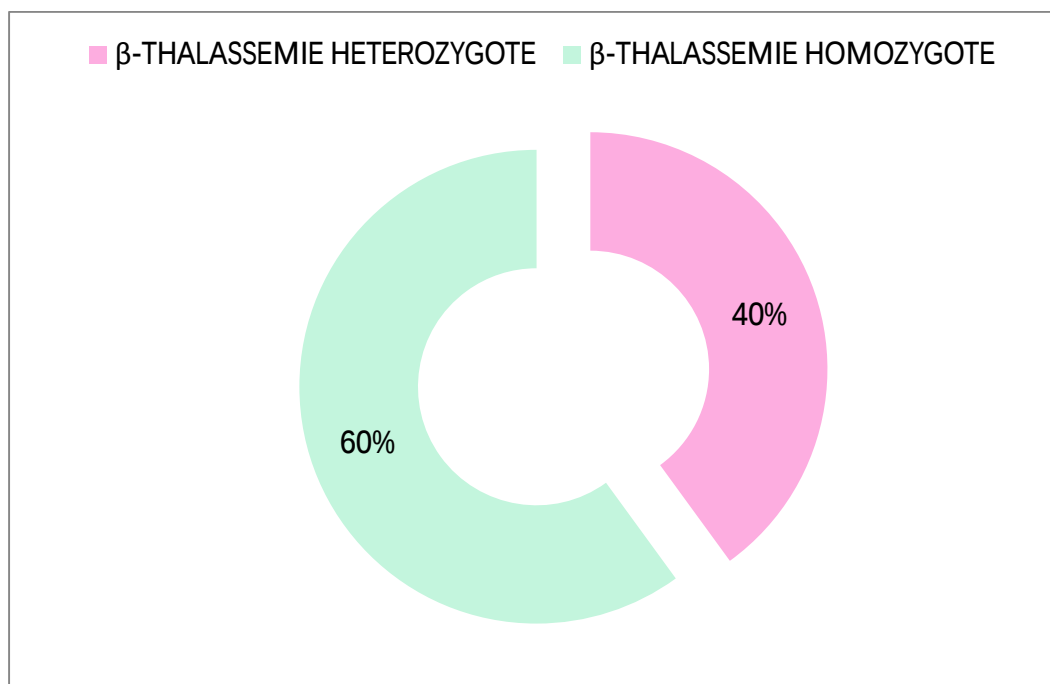


Figure 15: Répartition des patients en fonction du type de la thalassémie.

IV.1.3. Biologie moléculaire :

Aucun patient de notre travail n'a bénéficié de cet examen, car il n'est pas disponible.

IV.2. Bilan de retentissement :

IV.2.1. Ferritinémie et fer sérique :

Dans notre série, 39 patients ont bénéficié d'un dosage de la ferritine dans le sang, soit 97,5% des cas. La ferritinémie au diagnostic a varié entre 3,8 et 4705 ng/ml, avec une moyenne de 526,3 ng/ml, et une médiane de 203,8 ng/ml.

- 14 patients, soit 35% des cas, ont un taux de ferritine élevée supérieur à 240 ng/ml.
- 2 patients (5%), ont une ferritinémie basse inférieure à 12 ng/ml, en rapport avec une carence martiale.
- 23 patients, soit 57,5% des cas, ont un taux de ferritine normal entre 12 et 240 ng/ml

Dans notre série, 10 patients ont bénéficié d'un dosage du fer sérique, soit 25% des cas. Le taux du fer a varié entre 0,7 et 71,5 mg/l.

IV.2.2. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 11 patients, soit 27,5% des cas (Figure 16).

- 2 patients, soit 18,1% des cas, ont une échographie normale.
- 3 patients, soit 27,3% des cas ont une SMG.
- 3 patients, soit 27,3% des cas ont une SMG et une HMG homogène.
- 2 patients, soit 18,1% des cas ont une vésicule biliaire multi-lithiasique.
- 1 patient, soit 9% des cas a une HMG avec ascite de faible abondance.

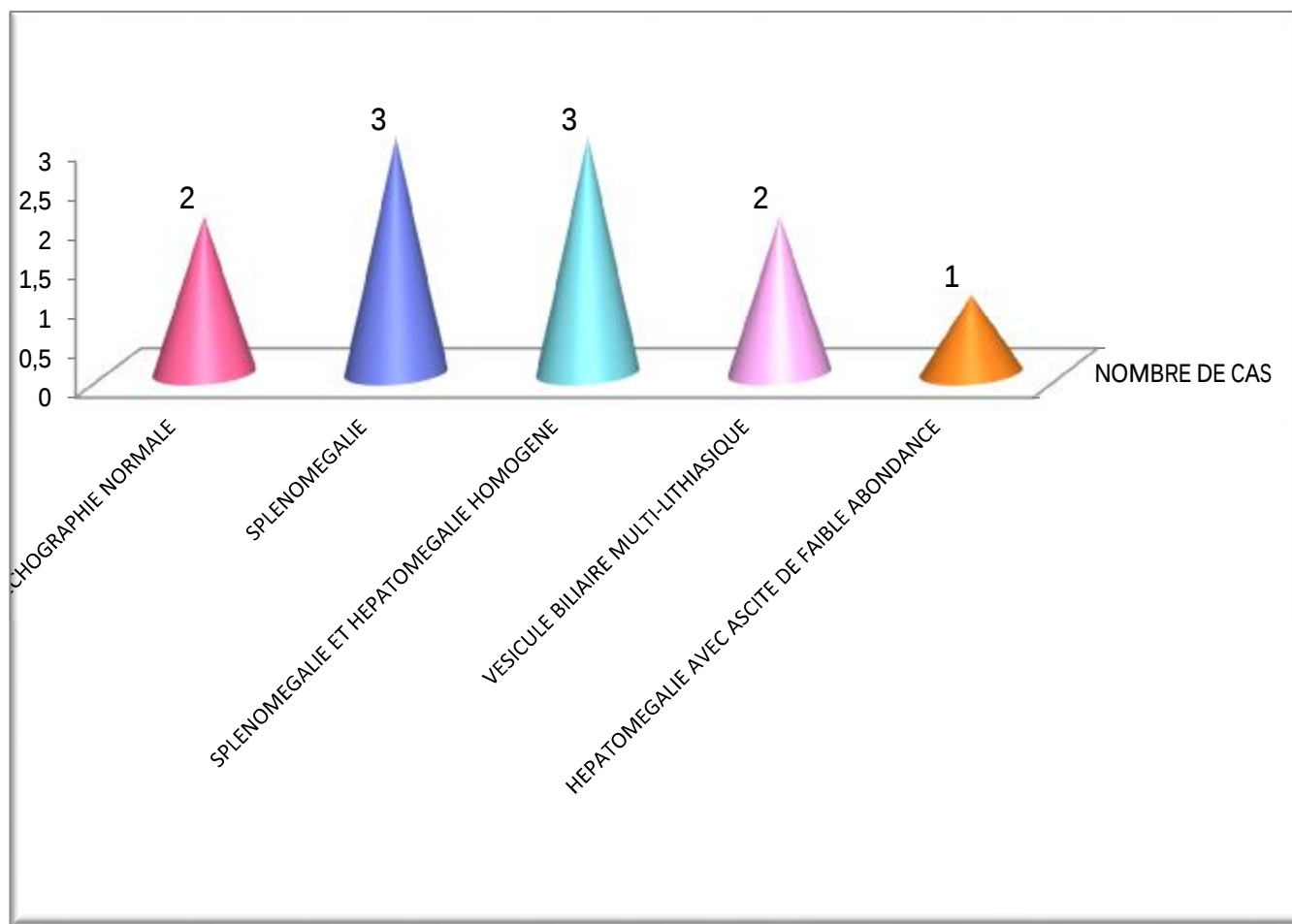


Figure 16: Répartition des cas selon les données de l'échographie abdominale et pelvienne.

IV.2.3. Echo-cardiographie :

Dans notre série, 12 patients, soit 30% des cas, ont bénéficié d'une échographie cardiaque:

- Elle a été normale dans 8 cas, soit 66,7% des cas.
- Elle a objectivé une dysfonction diastolique dans 1 cas (8,3%).
- Elle a objectivé une légère Hypertrophie du ventricule gauche (VG) avec une fonction systolo-diastolique conservée chez 2 patients (16,7%).
- Une hypertrophie du VG, et un dysfonctionnement diastolique important chez un seul patient (8,3%).

IV.2.4. IRM T2* hépatique :

L'IRM T2* hépatique a été réalisée 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.

- Le taux de surcharge hépatique en fer a été inférieur à 100 $\mu\text{mol/g}$ chez 2 patients (15,4%).
- Le taux de surcharge hépatique en fer a été entre 100 et 200 $\mu\text{mol/g}$ chez un seul patient (7,7%).
- Le taux de surcharge hépatique en fer a été entre 200 et 300 $\mu\text{mol/g}$, chez 3 patients (23%).
- Le taux de surcharge hépatique en fer a été supérieur à 300 chez 7 patients (53,8%).

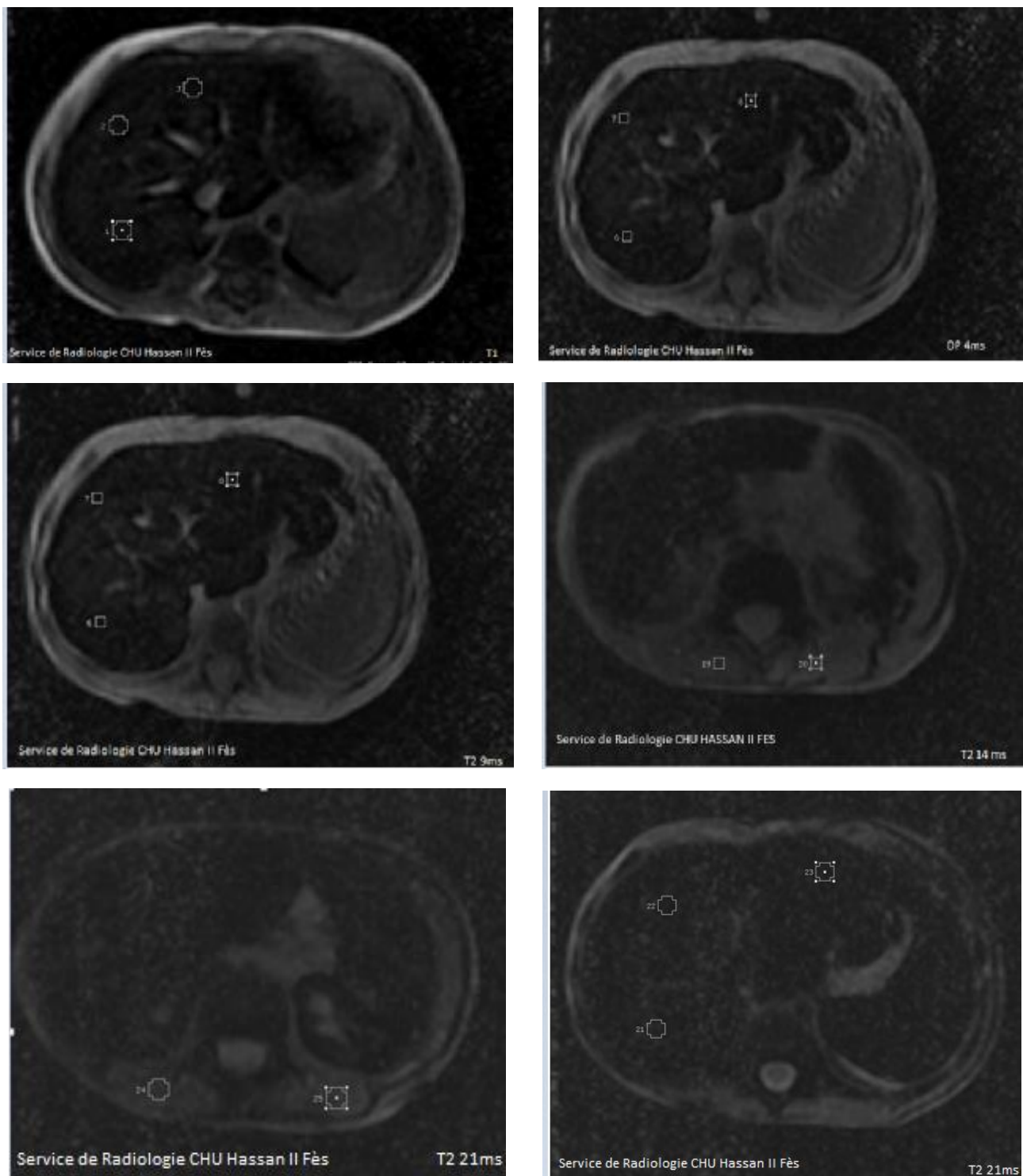


Figure 17: Images d'IRM T₂* (T1, 4ms, 9ms, 14 ms, 21ms) chez un patient thalassémique homozygote montrant un taux de surcharge hépatique en fer estimée à 70+/-30 $\mu\text{mol/g}$.

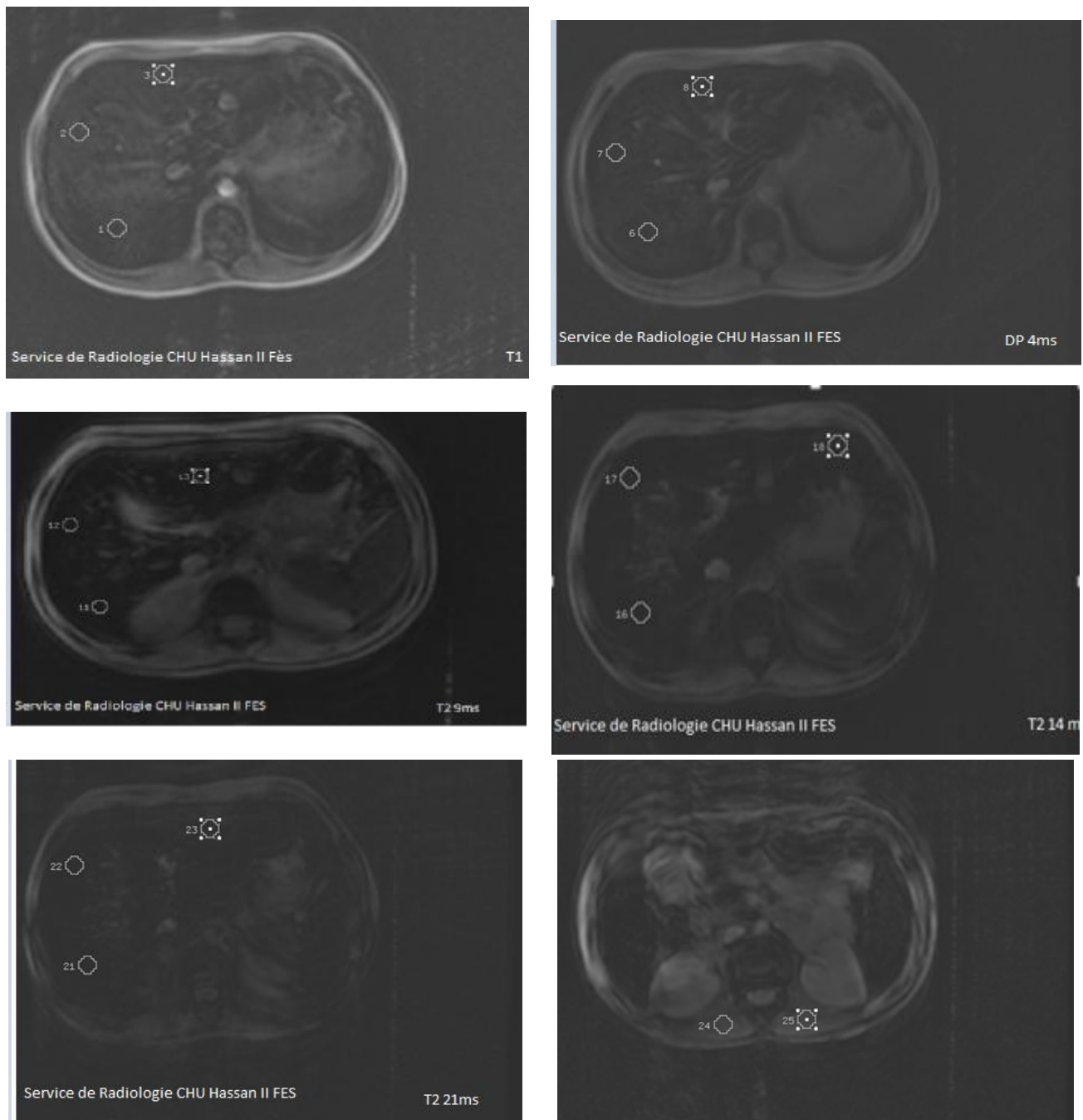


Figure 18 : Images d'IRM T₂* (T1, 4ms, 9ms, 14ms, 21ms) chez un patient thalassémique homozygote montrant un taux de surcharge hépatique en fer estimée à > 350 $\mu\text{mol/g}$.

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 malades polytransfusés 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 :

Aucun patient de notre série n'a présenté une perturbation du bilan phospho-calcique.

IV.3.4. Bilan endocrinien :

Les bilans endocriniens ont été normaux chez tous les patients de notre travail.

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

V.1. Traitement conventionnel :

a. Transfusion sanguine :

Tous les patients thalassémiques majeurs (24 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 à 10 g/dl. Sauf deux patients qui sont des thalassémiques non dépendants des transfusions (NTDT).

- Parmi les 22 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 2 à 3 semaines.
- L'Hb pré-transfusionnel a varié entre 6 et 10,5 g/dl, avec une moyenne est de 8,5 g/dl.
- L'intervalle moyen entre les transfusions a varié entre 2 semaines et 8 semaines, avec une moyenne de 4 semaines. 2 patients (9%) sont transfusés chaque deux semaines, 12 patients (54,5%) sont transfusés chaque 3 semaines, 3 patients (13,7%) sont transfusés chaque 4 semaines, et 5 patients (22,7%) sont transfusés chaque 6 à 10 semaines.
- Le rythme transfusionnel moyen a varié entre 4 et 23 transfusions/an avec une moyenne de 12 transfusions/an.
- Les autres patients ayant une thalassémie hétérozygote ont en général une Hb autour de 9 à 10 g/dl. Ils sont sous surveillance clinique et biologique. trois patients hétérozygotes ont nécessité une seule transfusion avant d'être admis chez nous.

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



Figure 19 : Patients thalassémiques suivis au sein de notre service, en train d'être transfusés.

b. Chélation du fer :

Dans notre série, 14 des patients, soit 58,3% des cas sont actuellement sous traitement chélateur de fer. Parmi eux, 6 patients (42,8%) sont sous déférasirox (DFX) Exjade* à la dose de 25 à 40 mg/kg/j pour les polytransfusés, et 10 à 15 mg/kg/j pour les NTDT. Sept patients (50%) sont sous deux traitements chélateurs : DFX et Défériprone (DFP), vu la surcharge massive en fer, malgré la prise de DFX à la dose de 40 mg/kg/j. et un patient (7,2%) est sous DFP et Déféroxamine (DFO).

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.

La ferritinémie pré-chélation chez ces patients a varié entre 381,8 et 4776 µg/l, avec une moyenne de 2366,3 µg/l. La ferritinémie actuelle a varié entre 338 et 6117 µg/l, avec une moyenne de 2186 µg/l. 11 patients (78,6%) sont toujours sous traitement chélateur : 6 patients (42,8%) ont amélioré leurs taux de ferritine, 5 patients (35,7%) ont gardé une ferritinémie stationnaire, et 3 patients (21,4%) ont augmenté leurs ferritinémies, parmi eux, 7 patients (50%) sont mis actuellement sous bithérapie (DFX + DFP), et un patient (7,1%) est mis sous DFO + DFP. Le traitement chélateur a été arrêté chez une patiente (7,1%) suivie pour β -thalassémie intermédiaire, après 08 mois de chélation, vu que le taux de ferritinémie a baissé à 380 µg/l et la CHF sur l'IRM hépatique de contrôle était à 60 µmol/g.

La durée totale de chélation dans notre série est comprise entre 9 mois et 7 ans, avec une moyenne de 3,7 ans.

b.1. Indications :

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

- Une ferritinémie élevée : Supérieure ou égale 1000 µg/l.
- et / ou une CFH supérieure à la valeur normale malgré une ferritinémie inférieure à 1000 µg/l.

b.2. Effets secondaires (Tableau 2) :

Quatre malades (28,6%), ont présenté une toxicité hépatique après leur mise sous DFX, avec élévation des transaminases et des phosphatases alcalines. Le traitement a été arrêté jusqu'à normalisation des transaminases, puis réintroduit à des doses progressives avec bonne tolérance, sauf un patient ayant 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 4 patients (28,6%) :

- Un patient (7,14%) a présenté une légère élévation de la protéinurie, qui a régressé sous prescription de boissons abondantes.

- Trois patients (21,4%) ont présenté une protéinurie positive comprise entre 10 et 17 mg/kg/j, avec 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. Parmi eux, un patient (7,14%) a gardé une protéinurie permanente d'où l'arrêt définitif du DFX.

Tolérance digestive et cutanée :

- Trois patients (21,4%) ont présenté des éruptions morbiliformes prurigineuses, transitoires, qui se sont améliorées sous traitement antihistaminique.
- Quatre patients (28,6%) ont présenté une intolérance digestive transitoire après leur mise sous DFX : un patient a présenté des douleurs abdominales, et 3 patients (21,4%) ont présenté des nausées, ces signes ont rapidement régressé sous traitement symptomatique.

Aucun patient mis sous DFO et DFP n'a présenté d'effets secondaires.

Tableau 2 : Effets secondaires du traitement chélateur (DFX).

Effets secondaires	Nombre de patients	Pourcentage
Toxicité hépatique	4	28,6%
Toxicité rénale	4	28,6%
Intolérance digestive	4	28,6%
Intolérance cutanée	3	21,4%

c .Supplémentation en acide folique :

Seuls les patients β^+ thalassémiques homozygotes sont sous acide folique, à raison de 5 mg/j, 5 jours/7 (vu qu'ils ne sont pas transfusés régulièrement). Il s'agit de 14 patients (35%).

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 et le pneumocoque.

V.2. Intensification du traitement

A. Traitement par hydroxyurée :

Dans notre série, une seule patiente (2,5%) a été mise sous hydroxyurée (hydréa*) avant l'allogreffe pour réduire la dysérythropoïèse extra-médullaire.

B. Greffe des cellules souches hématopoïétiques :

Une patiente a bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse en situation géno-identique 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 3 ans de recul sans rejet de greffe, ni maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), avec stabilisation de son Hb entre 9,4 et 11,3 g/dl.

VI. Evolution-complications

A. Evolution :

Dans notre série, 32 patients sont toujours vivants, soit 80% des cas. Parmi ces patients :

- Vingt-huit patients (70%) avaient une SMG initiale qui a varié entre 1 et 7 TDD, la SMG a régressée chez 19 patients (47,5%), elle est restée stable chez 8 patients (20%), son volume a augmenté chez un seul patient (2,5%) en passant de 5 TDD à 7 TDD.
- L'HMG a été présente initialement chez 10 patients, soit 25% des cas, elle a régressée chez 7 patients (17,5%), et 3 patients (7,5%) gardent toujours leur HMG.
- La ferritinémie est réalisée tous les 3 mois, pour suivre l'évolution de la surcharge en fer et d'adapter mieux le traitement chélateur. Chez les patients sous traitement chélateur, il y a eu une amélioration du taux de ferritine chez 6 patients (42,8%), 5 patients (35,7%) ont gardé une ferritinémie stationnaire et 3 patients (21,4%) ont augmenté leurs ferritinémies.
- L'IRM hépatique T₂* de contrôle est réalisée tous les ans chez les patients sous traitement chélateur bien conduit ; elle a montré l'amélioration de la concentration hépatique en fer (CFH) dans tous les cas, sauf 1 seul patient qui a une thalassémie intermédiaire et dont la CFH a passé de 280 à 310 $\mu\text{mol/g}$, d'où l'augmentation de la dose du traitement chélateur (DFX) de 13 mg/kg/j à 20 mg/kg/j.
- treize patients, soit 32,5% des cas ont développé des complications en rapport avec la surcharge en fer : à type de RSP chez 10 patients (76,9%), un dysfonctionnement diastolique et hypertrophie du ventricule gauche (VG) chez 3

patients (23,7%), des lithiases vésiculaires chez 2 patients (5%), une thrombocytose post splénectomie chez 2 patients (15,4%).

- Aucun cas de notre série n'a présenté un diabète ou une perturbation hormonale.
- Une rémission complète de la maladie chez la patiente greffée (2,5%).
- Un patient, soit 2,5% des cas est décédé à l'âge de 18 mois. Dans un tableau d'anémie sévère avec intolérance hémodynamique (parents indiscipliné).
- Sept patients de notre série, soit 17,5% des cas ont été perdus de vue.

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. Surcharge en fer :

Dans notre série, tous les patients polytransfusés, soit 60% des cas, ont présenté une surcharge post-transfusionnelle avec un taux de ferritinémie supérieur à 1000 ng/ml. L'IRM T2* hépatique a été réalisée chez 13 patients homozygotes (52,5%), objectivant une surcharge sévère > 200 $\mu\text{mol/g}$ chez 10 patients (76,9%).

B.3. Complications hépato-biliaires :

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

B.4. Complications cardiaques :

Dans notre étude, l'hypertrophie du VG a été notée chez 3 patients (7,5%), dont 2 ont une dysfonction diastolique et le 3ème a une fonction systolo-diastolique conservée.

B.5. Complications endocriniennes :

Le RSP a été retrouvé chez 7 patients (17,5%), et le retard pubertaire chez 2 patients (5%). Aucun patient n'a présenté de troubles du métabolisme phospho-calcique, ni de diabète, ni une perturbation hormonal.

TABLEAU

RECAPITULATIF

	Année D'admission	Sexe	Origine géographique	Age au diagnostic	ATCD Personnels et familiaux	Motif de consultation	Manifestations cliniques
Cas 1	2014	F	Fès	1 an	Patiente suivie à rabat d l'âge de 1 an pour thalassémie. Parents + frère bête thalassémie hétérozygote + petite sœur bête thalassémie homozygote.	Pâleur	HMG.
Cas 2	2010	M	Fès	11 mois	Mère et grand-mère asymptomatiques. Consanguinité 1er degré.	Pâleur cutanéomuqueuse	SMG à 1 TDD
Cas 3	2012	M	Mekrès	9 ans	Thalassémie chez cousin paternelle Consanguinité 1er degré.	Pâleur	Pâleur, ictère, SMG à 5 TDD
Cas 4	2012	F	Fès	6 ans	RAS	Pâleur cutanéomuqueuse	Pâleur
Cas 5	2013	M	Fès	9 ans	Thalassémie chez un cousin paternelle	Dépistage	Pâleur

Cas	Hémoglobine – réticulocyte- Ferritine	Electrophorèse d'hémoglobine	Echographie abdominale- Echographie cardiaque	IRM T2* hépatique :	Traitement	Evolution
Cas 1	-----	HbA1: 5, 5% HbA2 3% HbF: 91, 5% β+thalassémie homozygote	Echo- abdominale: Calculs vésiculaires Echo-cœur : normale	CHF à 560+/- 50 μmol /g	Transfusion + Traitement chélateur arrêté en 2013 GSH le 03/06/2013 à partir de son frère Saignées mensuelles à raison de 10 cc/kg	Rémission complète
Cas 2	Hb : 8 4 g/dl , VGM : 51 μ3 CCMH : 31. 8%	HbA1: 93, % HbA2 5, 5% HbF: 0, 6% β- thalassémie Hétérozygote	-----	-----	-----	Per du de vue
Cas 3	Hb : 7, 2g/dl , VGM : 69 μ3 CCMH : 31. 8%	HbA1: 0% HbA2 6, 1% HbF: 93, 9% β°-thalassémie homozygote	Echo- abdominale: SMG.	-----	Transfusion chaque 3 semaines DFX	Stable
Cas 4	Hb : 8 7g/dl , VGM : 66, 1 μ3 CCMH : 31, 4% Réticulocyte: 39400/mm3 Ferritine : 119, 62ng/ ml	HbA1: 51, 2% HbA2 5, 2% HbF: 43, 6% β+thalassémie Homozygote	Echo- abdominale: SMG	-----	Acide folique	Stable
Cas 5	Hb : 9, 8g/dl , VGM : 57μ3 CCMH : 34% Ferritine : 119, 62ng/ ml	HbA1: 94, 2% HbA2 5, 8% HbF: 0% β- thalassémie Hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Stable

	Année D'admission	Sexe	Origine Géographique	Age au diagnostic	ATCD Personnels et familiaux	Motif de consultation	Manifestations cliniques
Cas 6	2012	F	Fès	8ans	Thalassémie chez sœur	Asthénie	SMG à 6 TDD
Cas 7	2013	M	Guercef	2ans	Consanguinité 3 ^{ème} degré.	Dilatation abdominale	Pâleur, dysmorphie, ictère, SMG à 5TDD, HMG.
Cas 8	2014	M	Oujda	2ans	Thalassémie chez père	Pâleur + asthénie	Pâleur
Cas 9	2013	F	Taoudite	6 ans	cousin paternellesui vie pour anémie, jamais transfusée.	Pâleur cutanéomuqueuse	-----
Cas 10	2011	M	Guercef	9 ans	RAS	Pâleur	Dysmorphie, Pâleur, HMG, SMG à 4 TDD

Cas	Hémoglobine – réticulocyte- Ferritine	Electrophorèse d'hémoglobine	Echographie abdominale- Echographie cardiaque	IRM T2* hépatique :	Traitement	Evolution
Cas 6	Hb : 10,4 g/dl , VGM : 61,6 μ 3 CCMH : 30,6 Ferritine : 93,9 ng/ ml	HbA1: 95% HbA2 3,2% HbF: 1,8% β -thalassémie Hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Stable
Cas 7	Hb : 6,1 g/dl , VGM : 65,3 μ 3 CCMH : 31,4 Ferritine : 209,7 ng/ ml	HbA1: 5,4% HbA2 3,1% HbF: 91,5% β +thalassémie homozygote	Echo- abdominale : HSMG homogène	-----	Transfusions Chaque deux semaines	Décédé
Cas 8	Hb : 7,5 g/dl , VGM : 57,3 μ 3 CCMH : 32,5	HbA1: 51,2% HbA2 5,2% HbF: 43,6% β +thalassémie homozygote	Echo- abdominale : SMG	-----	Acidofolique	Perdu de vue
Cas 9	Hb: 10,4 g/dl , VGM: 61,1 μ 3 CCMH: 32,9 Ferritine : 197,6 ng/ ml .	HbA1: 90,1% HbA2 5,6% HbF: 4,3% β -thalassémie hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Perdu de vue
Cas 10	Hb: 10 g/dl , VGM: 69 μ 3 CCMH: 31 Ferritine : 233,57 ng/ ml	HbA1: 94% HbA2 3,8% HbF: 2,2% B+thalassémie hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Stable

	Année D'admission	Sexe	Origine Géographique	Age au diagnostic	ATCD Personnels et familiaux	Motif de consultation	Manifestations cliniques
Cas 11	2012	F	Fès	10 ans	RAS	Pâleur	SMG à 2TDD
Cas 12	2014	M	Fès	10 ans	RAS	Pâleur	Pâleur ; SMG à 3 TDD
Cas 13	2010	F	Fès	2 ans et 7 mois	Consanguinité 1er degré Petit frère atteint de thalassémie majeure	Pâleur + asthénie	Pâleur , dysmorphie; SMG à 6 TDD ; mélanodermie.
Cas 14	2010	M	Fès	7 ans	consanguinité 2ème degré	Pâleur cutané - muqueuse	Pâleur, dysmorphie, SMG à 5 TDD, sub-ictère
Cas 15	2013	F	Séfrou	3 ans et 9 mois	Consanguinité 1er degré. Cousine paternelle suivie pour thalassémie	Dysmorphie faciale	Pâleur, dysmorphie, SMG à 2 TDD

Cas	Hémoglobine – réticulocyte- Ferritine	Electrophorèse d'hémoglobine	Echographie abdominale- Echographie cardiaque	IRM T2* hépatique :	Traitement	Evolution
Cas 11	Hb : 9,4 g/dl , VGM : 58 μ 3 CMH : 33% Ferritine : 67,2 ng/ml	HbA1: 91,9% HbA2 6,4% HbF: 1,7% β -thalassémie Hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Perdu de vue
Cas 12	Hb: 6,6 g/dl , VGM: 59 μ 3 CCMH : 31,6% Réticulocyte: 2375/mm3 Ferritine: 300 ng/ml	HbA1: 90% HbA2 85% HbF: 1,5% β -thalassémie hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Perdu de vue
Cas 13	Hb: 29 g/dl , VGM: 66 μ 3 CCMH : 32%	HbA1: 0% HbA2 21% HbF: 97,9% β -thalassémie homozygote	-----	IRM T2* hépatique : CHF à 310 +/- 50 μ mol /g	Transfusion chaque 3 semaines DFX	Perdu de vue
Cas 14	Hb: 9 g/dl , VGM : 74,3 μ 3 CCMH : 28% Ferritine: 114 ng/ml	HbA1: 0% HbA2 1,5% HbF: 985% β -thalassémie homozygote	Echo-abdominale : lithosevésiculaire Echo-cœur : légère altération de la fonction diastolique	CHF > 20 μ mol /g	Splénectomie le 05/07/2007 Transfusion chaque 3 semaines, Désféral en 2013 puis DFX	Allo-immunisation RSP Retard pubertaire
Cas 15	Hb: 82 g/dl , VGM : 69,2 μ 3 CCMH : 2% Ferritine: 336,3 ng/ml	HbA1: 21% HbA2 1,3% HbF: 96,6% β +thalassémie homozygote	-----	IRM T2* hépatique : CHF à 20 +/- 50 μ mol /g	Transfusion chaque 3 semaines, DFX+ DFP	Stable

	Année D'admission	Sexe	Origine Géographique	Age au diagnostic	ATCD Personnels et familiaux	Motif de consultation	Manifestations cliniques
Cas 16	2011	F	Nador	3,5 ans	Consanguinité 2ème degré	Pâleur + distension abdominale	Dysmorphie, pâleur, SMG à 6TDD
Cas 17	2011	M	Fès	1 an	ictère néonatal, Mère anémique. Consanguinité 1er degré.	Pâleur	Dysmorphie, pâleur, SMG à 4TDD
Cas 18	2011	F	Fès	12 ans	Consanguinité 1er degré Frère atteint de béta thalassémie.	Pâleur	Dysmorphie, pâleur, sub-ictère, SMG à 6TDD.
Cas 19	2011	M	Azrou	3 ans	consanguinité 2ème degré	Distension abdominale	Dysmorphie, pâleur, SMG à 7TDD, HMG, mélanodermie.
Cas 20	2012	M	Taza	6 ans	Consanguinité 1er degré, sœur thalassémique décédée suite à une surcharge cardiaque en fer.	Pâleur	Dysmorphie, pâleur, ictère, SMG à 7TDD.

Cas	Hémoglobine – réticulocyte- Ferritine	Electrophorèse d'hémoglobine	Echographie abdominale- Echographie cardiaque	IRM T2* hépatique :	Traitement	Evolution
Cas 16	Hb : 3,8 g/ dl , VGM : 73,8 μ3 CCMH : 35,5% Ferri ti ne : 301,5 rg/ ml	HbA1: 0% HbA2: 1,5% HbF: 98,5% β°-thal assémi e homozygote.	Echo-cœur : Légère hypertrophie VG à fortiori systol o-di astol i que conservée.	IRM T2* hépatique : CHF à 330 +/- 50 μmol /g	Transfusion chaque 3 semaines DFX+DFP	Stable
Cas 17	Hb : 9,3 g/dl , VGM : 67 μ3 CCMH : 33,2% Ferri ti ni ti ale : 636,6 rg/ ml	HbA1 : 0% HbA2 1,3% HbF: 98,7% β°-thal assémi e homozygote	Echo abdominale : SMG	IRM T2* hépatique : CHF à 20 +/- 50 μmol /g IRM T2* hépatique de contrôle : CHF à 60 +/- 30 μmol /g	Transfusion chaque 3 semaines, DFX+DFP	Stable
Cas 18	Hb : 23 g/dl , VGM : 65,7 μ3 CCMH : 33,1% Ferri ti ne : 189,93 rg/ ml	HbA1: 0% HbA2 2,4% HbF: 97,6% β°-thal assémi e homozygote	Echo-cœur : Normale	IRM T2* hépatique : CHF à 65 +/- 36 μmol /g	Transfusion DFX	Stable
Cas 19	Hb : 3,8 g/dl , VGM : 74,8 μ3 CCMH : 29,9% Ferri ti ne : 1755 rg/ ml	HbA1: 0% HbA2 2,6% HbF: 97,4% β°-thal assémi e homozygote	Echo abdominale : SMG homogène Echo-cœur : hypertrophie VG, bonne fonction systolique VG, dysfonctionnement diastolique important	-----	Transfusion chaque 3 semaines, DFP+ DFO	Stable
Cas 20	Hb : 4,5 g/dl , VGM : 73,8 μ3 CCMH : 35,5% Ferri ti ne : 125,3 rg/ ml	HbA1: 0% HbA2: 1,5% HbF: 98,5% β°-thal assémi e homozygote	Echo-cœur : Normale	IRM T2* hépatique : CHF à 300 +/- 50 μmol /g	Transfusion chaque 3 semaines DFX+ DFP	réactions allergiques aux transfusions

	Année D'admission	Sexe	Origine Géographique	Age au diagnostic	ATCD Personnels et familiaux	Motif de consultation	Manifestations cliniques
Cas 21	2013	F	Fès	5 ans	Consanguinité 2ème degré	Distension abdominale	Dysmorphie, pâleur, SMG à 7 TDD.
Cas 22	2012	F	Oulad jamaa	3 ans	Consanguinité 1er degré.	Distension abdominale	Dysmorphie, pâleur, sub-ictère ; SMG à 6 TDD.
Cas 23	2013	F	Séfrou	2,5 ans	Consanguinité 1er degré Maladie cœliaque sous RSG	Distension abdominale + asthénie	Dysmorphie, pâleur, sub-ictère, SMG à 6 TDD.
Cas 24	2011	M	Taounate	8 mois	Ictère néonatal	Distension abdominale+ asthénie.	pâleur
Cas 25	2014	M	Fès	11 ans	RAS	Pâleur	Pâleur, dysmorphie.

Cas	Hémoglobine – réticulocyte- Ferritine	Electrophorèse d'hémoglobine	Echographie abdominale- Echographie cardiaque	IRM T2* hépatique :	Traitement	Evolution
Cas 21	Hb : 4, 5 g/dl VGM : 75 μ 3 CCMH : 31, 9% Ferritine initiale : 3061, 9 μ g/ml	HbA1 : 11, 2% HbA2 2% HbF: 8, 8% β^+ thalassémie homozygote	Echographie abdominale : HSMG homogène Echo-cœur : Normale	IRM T2* hépatique : CHF à 310 +/- 50 μ mol /g	Transfusion chaque 3 semaines DFX+DFP	Stable
Cas 22	Hb : 6, 6 g/dl , VGM : 81, 8 μ 3 CCMH : 31, 3% Ferritine : 700, 85 μ g/ml	HbA1: 0% HbA2 1, 7% HbF: 98 3% β^0 - thalassémie homozygote	Echo-cœur : Normale	IRM T2* hépatique : CHF à 330 +/- 30 μ mol /g	Transfusion chaque 4 semaines , DFX	Stable
Cas 23	Hb : 8 8 g/dl , VGM : 78 6 μ 3 CCMH : 33% Ferritine initiale : 4541 μ g/ml	HbA1: 7, 9% HbA2 2 1% HbF: 90% β^+ thalassémie homozygote	Echo- abdominale : Normale	IRM T2* hépatique : CHF à 330 +/- 30 μ mol /g IRM T2* hépatique de contrôle : CHF à 240 +/- 30 μ mol /g	Transfusion chaque 3 semaines DFX+ DFP	Allo- immunisation
Cas 24	Hb : 9 g/dl , VGM : 73 3 μ 3 CCMH : 32 7% Ferritine initiale : 152 μ g/ml	HbA1 : 44, 9% HbA2 2% HbF: 52 7% β^+ thalassémie homozygote	Echo-cœur : Normale	IRM T2* hépatique : CHF à 320 +/- 30 μ mol /g IRM T2* hépatique de contrôle : CHF à 240 +/- 30 μ mol /g	Splénectomie à l'âge de 3 ans Transfusion chaque 4 semaines DFX	Hypersplénisme
Cas 25	Hb : 8 4 g/dl , VGM : 62 4 μ 3 CCMH : 32% Ferritine initiale : 180 μ g/ml	HbA1 : 65, 5% HbA2 5, 2% HbF: 2, 3% β^+ thalassémie homozygote	Echo-cœur : Normale	-----	Acide folique Transfusions avec un intervalle moyen de 10 semaines	Stable

	Année D'admission	Sexe	Origine Géographique	Age au diagnostic	ATCD Personnels et familiaux	Motif de consultation	Manifestations cliniques
Cas 26	2014	F	Fès	3 ans	RAS	Syndrome anémique	Pâleur
Cas 27	2015	M	Fès	7 mois	consanguini té 2ème degré	Distension abdominale	Dysmorphie, pâleur, SMG à 3TDD
Cas 28	2015	F	Khnéfra	3 ans	RAS	Pâleur	Dysmorphie, pâleur
Cas 29	2014	M	Taounate	7 ans	Opérée pour hernie inguinale	Syndrome anémique	RAS
Cas 30	2015	F	Meknès	1an	Consanguini té 1 ^{er} degré.	Ictère	RAS

Cas	Hémoglobine – réticulocyte- Ferritine	Electrophorèse d'hémoglobine	Echographie abdominale- Echographie cardiaque	IRM T2* hépatique :	Traitement	Evolution
Cas 26	Hb : 8,9 g/dl VGM : 57,7 µ3 CCMH : 30,2% Ferritine initiale : 1,5 mg/ml	HbA1 : 94,6% HbA2 : 4,9% HbF : 0,5% β-thalassémie Hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Stable
Cas 27	Hb : 6,3 g/dl, VGM : 72,8 µ3 CCMH : 32,6% Ferritine initiale : 907 mg/ml	HbA1 : 4% HbA2 : 3,2% HbF : 55,8% β+thalassémie homozygote	-----	-----	Transfusions avec intervalle moyen de 6 semaines Acide folique	Stable
Cas 28	Hb : 5,5 g/dl, VGM : 46 µ3 CCMH : 2% Ferritine initiale : 282 mg/ml	HbA1 : 95,5% HbA2 : 4,5% HbF : 0% β-thalassémie Hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Perdu de vue Retard SP
Cas 29	Hb : 10,8 g/dl, VGM : 64 µ3 CCMH : 30% Ferritine initiale : 118 mg/ml	HbA1 : 93,2% HbA2 : 5,2% HbF : 1,6% β-thalassémie Hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Perdu de vue
Cas 30	Hb : 9,3 g/dl, VGM : 60 µ3 CCMH : 32% Ferritine initiale : 885 mg/ml	HbA1 : 90,4% HbA2 : 5,5% HbF : 4,1% β-thalassémie Hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Stable

	Année D'admission	Sexe	Origine Géographique	Age au diagnostic	ATCD Personnels et familiaux	Motif de consultation	Manifestations cliniques
Cas 31	2014	F	Taounate	4 ans	Ictère cholestatique Consanguinité 1er degré Décès de deux sœurs	Ictère	Dysmorphie ; pâleur, subictère SMG à 2 TDD, HMG
Cas 32	2014	F	FES	5 ans	thalassémie homozygote chez cousine paternelle + anémie chez la grand- mère	Dépistage	Pâleur, Subictère
Cas 33	2015	F	Fès	3 ans	Sœur suivie pour thalassémie ayant bénéficiée d'une GCSH	Dépistage	Dysmorphie, pâleur, SMG à 1 TDD
Cas 34	2015	F	Oulad jammam	13 ans	Consanguinité 1er degré.	Syndrome anémique	Dysmorphie
Cas 35	2014	M	Fès	1an	tante paternelle suivie pour thalassémie	Syndrome anémique	Dysmorphie, pâleur, SMG à 2 TDD

Cas	Hémoglobine – réticulocyte- Ferritine	Electrophorèse d'hémoglobine	Echographie abdominale- Echographie cardiaque	IRM T2* hépatique :	Traitement	Evolution
Cas 31	Hb : 3 g/ dl , VGM : 69 μ 3 CCMH : 32% Ferritine initiale : 188,19 ng/ml	HbA1 : 0% HbA2 3, 2% HbF: 96, 8% β^0 -thalassémie Homozygote	Echo- abdominale : HMG homogène avec ascite de faible abondance	-----	Transfusions chaque 3 semaines	Stable
Cas 32	Hb : 7,7g/dl , VGM : 75 μ 3 CCMH : 34% Ferritine : 108,2ng/ml	HbA1 : 1, 3% HbA2 1, 2% HbF: 97, 5% β -thalassémie hétérozygote	-----	-----	Transfusions chaque 5 semaines	Stable Retard SP
Cas 33	Hb : 3,64 g/dl , VGM : 71 μ 3 CCMH : 31% Ferritine initiale : 56,42ng/ml	HbA1 : 51% HbA2 5, 2% HbF: 43, 8% β^+ thalassémie homozygote	-----	-----	Acide folique	Stable Retard SP
Cas 34	Hb : 9,9 g/dl , VGM : 66 μ 3 CCMH : 38% Ferritine initiale : 20 ng/ml	HbA1 : 32% HbA2 3, 8% HbF: 64, 2% β^+ thalassémie homozygote	-----	-----	Acide folique	Retard SP
Cas 35	Hb : 10,8g/dl , VGM : 70,6 μ 3 CCMH : 34%	HbA1 : 76, 5% HbA2 2, 6% HbF: 20, 6% β^+ thalassémie homozygote	Echo-abdominale : Normale	-----	Transfusions chaque 5 semaines DFX	Stable

	Année D'admission	Sexe	Origine Géographique	Age au diagnostic	ATCD Personnels et familiaux	Motif de consultation	Manifestations cliniques
Cas 36	2014	F	Meknès	5 ans	Suivie pour drépanocytose depuis 2013	Référée de l'hôpital de Meknès pour drépanocytose	Dysmorphie, pâleur, SMG à 2TDD
Cas 37	2014	F	FES	1 an et 3 mois	Consanguinité 1er degré	Syndrome anémique	Pâleur, SMG à 3TDD
Cas 38	2014	F	Fès	15 ans	Anémie chez la mère.	Asthénie	Pâleur
Cas 39	2016	F	Fès	2 ans et 4 mois	RAS	Pâleur	Dysmorphie, SMG à 1 TDD
Cas 40	2016	M	Fès	1 an	tante paternelle suivie pour thalassémie	Syndrome anémique	Dysmorphie, pâleur, SMG à 2 TDD

Cas	Hémoglobine – réticulocyte- Ferritine	Electrophorèse d'hémoglobine	Echographie abdominale- Echographie cardiaque	IRM T2* hépatique :	Traitement	Evolution
Cas 36	Hb : 7,5 g/dl , VGM : 72 μ 3 CCMH : 30% Ferritine initiale : 15,9 μ g/ml	HbA1: 94, 2% HbA2 3, 5% HbF: 2 3% β -thalassémie hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Stable
Cas 37	Hb : 8 2g/dl , VGM : 59 μ 3 CCMH : 38% Ferritine initiale : 28 μ g/ml	HbA1: 94, 1' HbA2 2 7% HbF: 3, 2% β -thalassémie hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Stable
Cas 38	Hb : 9 g/dl , VGM : 57 μ 3 CCMH : 31, 8% Ferritine initiale : 3, 63 μ g/ml	HbA1: 93, 3% HbA2 5% HbF: 1, 7% β -thalassémie Hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Stable
Cas 39	Hb : 6, 5 g/dl , VGM : 72 μ 3 CCMH : 38% Réticulocyte 150000 Ferritine initiale : 386, 63 μ g/ml	HbA1: 51, 6% HbA2 2 5% HbF: 45, 9% β +thalassémie Homozygote	-----	-----	Transfusions Chaque 4 semaines Acide folique	Stable
Cas 40	Hb : 10, 1 g/dl , VGM : 64 μ 3 CCMH : 32% Ferritine initiale : 71, 98 μ g/ml	HbA1 : 92 1% HbA2 5, 2% HbF: 2 7% β -thalassémie Hétérozygote	-----	-----	Surveillance	Stable

DISCUSSION

I. HISTORIQUE:

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

Dans les années 1800, VON JAKSCH découvre à Prague une anémie non leucémique chez un enfant de 14 mois porteur d'une SMG et qui mourut avant l'âge de deux ans [25].

En 1925, la thalassémie a été décrite aux Etats-Unis, à Détroit, par deux pédiatres, Cooley et Lee [26].

Le terme thalassémie pour désigner une anémie fut introduit par WHIPPLE et BRAD-FORD en 1932. Aux Etats-Unis, VALENTINE et NEEL, en 1944 et 1948 ont rapproché les différentes observations des chercheurs et ont donné la description classique de thalassémie à hérédité mendélienne hétérozygote et homozygote, telle que nous la connaissons aujourd'hui [25].

HALDANE, en 1949 pensait que la microcytose causée par la thalassémie était bénéfique pour les gens souffrant de malnutrition ou de maladies infectieuses, comme le paludisme. En 1959, INGRAM et STRETTON suggérèrent l'existence de deux types de thalassémies : la thalassémie α et la thalassémie β [25].

DEISSEROTH a démontré que les gènes pour les deux types de chaînes étaient sur différents chromosomes. FESSAS trouve que ce sont les chaînes libres α ou β qui lèsent les GR et causent l'hémolyse [25].

LIE-INJO LUAN ENG a découvert en Indonésie l'hydropsie fœtale à Hb Bart's (γ_4).

Nous arrivons aux dernières années quand le repérage des gènes a permis d'explorer les cas de thalassémie non seulement au niveau des symptômes cliniques, des paramètres hématologiques, des études de familles, de la source même de la

maladie : séquence et structure de l'ADN. C'est l'époque que nous vivons actuellement.

II. EPIDEMIOLOGIE [27, 28, 29, 30] :

Le terme thalassémie provient du grec 'thalassa', la mer, et de 'haema' le sang, en référence à la localisation des premiers cas. En effet, La β -thalassémie est à l'origine prévalente dans les pays du pourtour méditerranéen (Sardaigne, Chypre, Grèce), mais est également très présente en Inde (près de 20 millions de personnes concernées par les mutations), en Asie centrale, dans le sud de la Chine, au Moyen-Orient. L'incidence moyenne dans le monde, représentative du nombre de nouveaux cas par an, est de 1 personne atteinte sur 100000 [29].



Figure 20 : Répartition de la thalassémie dans le monde [31].

A l'instar de la drépanocytose, une autre hémoglobinopathie, la β -thalassémie est fréquemment rencontrée dans les régions où le paludisme est également endémique. En effet, les modifications érythrocytaires engendrées par ces pathologies attribuent aux porteurs hétérozygotes de la mutation une certaine protection face à l'infection par le *Plasmodium falciparum*. Une théorie montre une diminution de l'adhérence entre les cellules affectées par le parasite et les cellules endothéliales, ce qui minimise les inflammations micro-vasculaires habituellement manifestées dans le paludisme. Une autre hypothèse avance que le cycle de reproduction du parasite est perturbé chez les patients β -thalassémiques, limitant la prolifération du parasite dans l'organisme. Avec les phénomènes migratoires actuels et la mobilité croissante de la population mondiale, cette pathologie à l'origine endémique voit sa prévalence progressivement augmentée dans d'autres régions. Elle s'est propagée depuis le bassin méditerranéen à tout le territoire européen, américain (nord et sud), australien. Cette pathologie représente donc un problème de santé publique grandissant, et nécessitent une prise de conscience suivie d'une mise en place de programmes thérapeutiques adaptés dans les pays auparavant non concernés par les β -thalassémies.

En Europe, la fréquence de la thalassémie varie beaucoup. Elle est très présente en Italie et en Grèce, et très rare en Europe du Nord et en France, en particulier, où l'incidence est de 1 sur 100 000 naissances. Grâce aux plans nationaux maladies rares et à la mise en place de centres de référence et de registres, les connaissances sur la répartition des patients thalassémiques sur le territoire français, leurs modalités de prise en charge et leur état de santé ont considérablement progressé ces dernières années [32].

En France, Chaque année, 5 à 10 nouveaux cas de β -TM ou β -TI, sont découverts. En 2014, 570 patients ont été répertoriés en France, dont 70% ont été

atteints de la forme majeure. La prévalence estimée, correspondant au nombre de cas dans la population française à un instant, a été de 0,5/100000 personnes. Pour comparaison, cette prévalence est similaire à celle de l'Allemagne ou de la Belgique, et est un peu plus faible que celle enregistrée en Angleterre. En Algérie, sa fréquence est de 2%.

Le Maroc est classé en 28ème position à l'échelle mondiale relativement aux pourcentages des sujets porteurs de la bêta-thalassémie (3%) ainsi qu'au nombre annuel des femmes enceintes porteuses de la bêta-thalassémie (12.000). Selon la répartition de l'organisation mondiale de la santé (O.M.S), le Maroc est en 10ème classe dans la région de la Méditerranée orientale en ce qui concerne les conceptions de la β -TM [33].

A. Répartition selon l'âge et le sexe :

Depuis Janvier 2011 jusqu'au Janvier 2016, soit une période de 5 ans, 40 malades ont été pris en charge dans l'UHOP du CHU Hassan II de Fès. Tous ces cas sont β -thalassémiques, puisque les α -thalassémiques sont très rares dans le bassin méditerranéen [36]. L'âge moyen au diagnostic de ces patients est de 4,9 ans, avec des extrêmes allant de 7 mois à 15 ans. Dans l'étude faite au CHU Farhat-hachet de Sousse en Tunisie, la moyenne d'âge a été de 9 ans (extrêmes : 2-17 ans) [34], l'âge des patients varie de 2 à 13 ans avec une moyenne de 5 ans à la région d'El-Oued d'Algérie [35], par contre, dans l'étude réalisée au CHU de Yaoundé au Cameroun, l'âge moyen des malades a été de 3,7 ans. Les âges extrêmes ont été de 6 mois et 14 ans [36]. La β -thalassémie est donc une maladie à révélation pédiatrique.

Les patients de notre série sont répartis en 15 garçons et 25 filles avec un sexe ratio M/F de 0,6. Une prédominance masculine a été retrouvée dans les études

faites au CHU Ibn Sina de Rabat, celle faite au CHU de Annaba, avec un sexe ratio respectivement de 1,4 et de 1,2, on trouve les mêmes résultats pour les études faites au CHU Farhat-hachet de Sousse en Tunisie et au CHU de Yaoundé au Cameroun [33,34,36,37]. La prédominance masculine ne peut pas être expliquée une relation entre le sexe et la maladie puisque la transmissions de cette affection est autosomique récessive, c'est à dire qu'elle touche les deux sexes de façon égale.

B. Consanguinité :

Dans notre série, 21 patients, soit 52,5% des cas ont des antécédents familiaux de consanguinité, dont 17,5% de 2ème degré et 35% de premier degré. Ceci rejoint les résultats de l'étude qui a été faite à la région d'El-Oued d'Algérie avec 68% de cas de consanguinité. Par ailleurs seulement 23% des patients de l'étude du CHU Annaba qui ont un antécédent de consanguinité [35,37]. La consanguinité seule, ne semble pas être la cause principale de la thalassémie mais elle augmente la probabilité de l'apparition de la maladie. Sa fréquence élevée dans les pays du Maghreb est expliquée par la fréquence élevée des mariages consanguins dans ces régions.

Le nombre d'enfants thalassémiques dans une famille peut avoir des répercussions significatives sur la prise en charge des malades. Plus il y a d'enfants malades, plus les charges sont élevées, plus il y a de décès. Dans notre étude, 6 patients, soit 15% des cas avaient un autre membre dans la fratrie atteint de thalassémique. Dans l'étude faite au CHU de Annaba on note 39,5% des cas dans la fratrie [37].

III. Manifestations cliniques :

A. Circonstances de découverte :

Les situations amenant à rechercher une hémoglobinopathie sont multiples [38,39], il s'agit essentiellement de :

Ø Signes clinico-biologiques:

- Une pâleur, un ictère, une hépato-splénomégalie, une asthénie, un essoufflement des céphalées, des acouphènes, des vertiges;
- Une anomalie de l'hémogramme, le plus souvent une anémie, une microcytose.

Plus rarement une cyanose ou une pseudo polyglobulie.

Ø Découverte fortuite lors du dosage de l'Hb A1c dans le cadre du suivi du diabète.

Ø Dépistage néonatal.

Ø Enquête familiale (suivi d'une hémoglobinopathie connue).

Ø Dépistage systématique chez une personne appartenant à une ethnie dite « à risque » (Afrique sub-saharienne, Afrique du Nord, Bassin méditerranéen, Antilles, Asie, Moyen-Orient et Proche-Orient).

La circonstance de découverte la plus retrouvée dans notre série a été le syndrome anémique (77,5%), suivi par la pâleur (75%), et la distension abdominale (17,5%). 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 [40]. 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 [41].

B. Symptômes cliniques :

1. Syndrome anémique :

Les sujets atteints d'une β -thalassémie hétérozygote sont bien portants. Ils n'ont pas de signes cliniques d'anémie. En cas de β -thalassémie homozygote, c'est la profondeur de l'anémie et l'importance des besoins transfusionnels, qui permettent de classer les thalassémies en forme majeure (anémie de Cooley) ou intermédiaire [42].

Ø Forme majeure : en l'absence du traitement, les signes cliniques apparaissent chez le nourrisson [43]. La pâleur est constante, associée rarement à un ictère conjonctival. L'asthénie dépend du degré de l'anémie.

Ø Formes intermédiaires : l'expression clinique va de l'absence de manifestation clinique jusqu'à une dépendance transfusionnelle. Le plus souvent, le tableau est celui d'une anémie hémolytique modérée (pâleur, hépatosplénomégalie).

Dans les deux types de thalassémie, ces chaînes défailantes rendent l'Hb incapable de remplir ses fonctions. Il en résulte une anémie qui se traduit par une pâleur, une grande fatigabilité, parfois des vertiges et des essoufflements. La gravité des signes est variable selon la maladie. Dans notre étude 77,5% des cas qui avaient un syndrome anémique. Dans une étude chinoise portant sur 231 patients le syndrome anémique a été trouvé chez 55,4% des cas, ce taux a été de 67% dans une série tunisienne portant sur 36 cas de thalassémie intermédiaire, et de 66,6%, dans une autre étude Belge [42,44,45].

2. Dymorphie :

Les anomalies morphologiques dépendent du degré de l'anémie, puisqu'elles sont la conséquence de l'inflation érythroïde. L'hyperplasie des os plats de la face confère aux enfants un aspect asiatique: les os malaires sont élargis, la base du nez est aplatie, il existe un hypertélorisme, une protrusion du maxillaire supérieur. Le crâne peut prendre un aspect en tour, avec des bosses dans les régions frontales et occipitales. Des anomalies de l'implantation dentaire sont fréquentes, entraînant des troubles de l'articulé dentaire [46]. La dymorphie est plus marquée chez les patients pris en charge tardivement et chez ceux qui bénéficient d'un programme transfusionnel irrégulier, alors qu'elle est plus discrète lorsque la prise en charge thérapeutique est précoce.

Dans notre travail, la dymorphie est présente dans 55% des cas, au CHU Farhat-hachet de Sousse en Tunisie 23% ont une dymorphie faciale, cette dymorphie a été importante chez 31,5% des cas; modérée chez 54,4% des cas et discrète chez 14,2% des patients du CHU Annaba [34,37].



Figure 21: Photos d'une patiente atteinte de β -thalassémie homozygote, prise en charge tardivement, montrant un faciès thalassémique.



Figure 22 : Photo d'un patient bien suivi, dans notre service, avec programme transfusionnel régulier depuis l'âge de 6 mois montrant une discrète dysmorphie faciale (front bombant).

3. Ictère :

Les hémoglobinopathies héréditaires, hémoglobinoses et thalassémies, font partie des facteurs étiopathogéniques de l'ictère. La pâleur est constante au cours de la thalassémie majeure, associée fréquemment à un ictère conjonctival dû à l'hémolyse chronique [23,47]. Dans notre série, l'ictère est présent dans 17,5% des cas.

4. Hépto-splénomégalie :

Une hépto-splénomégalie s'installe progressivement au cours des premiers mois de la vie. Elle peut acquérir un volume considérable et déformer l'abdomen. L'hypertrophie splénique s'accroît avec le temps, du fait de l'érythropoïèse ectopique, de l'érythrophagocytose, et parfois chez les patients plus âgés, suite à une hypertension portale. Dans notre série, la SMG est notée chez 70% des cas, une HMG est présente chez 25% des patients. Au CHU de Annaba, 83% des patients ont une SMG, et dans la série du CHU Farhat-hachet de Sousse en Tunisie on note 92,3% de cas de SMG [34, 37, 42].

IV. BILAN PARACLINIQUE :

A. Bilan diagnostique :

A.1. Techniques de diagnostic phénotypique :

A.1.1. Bilan hématologique :

Hémogramme :

L'Hémogramme est un examen essentiel mettant en évidence un éventuel dysfonctionnement de la moelle osseuse ou des perturbations dites "périphériques". Il est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie hémoglobinique. Il s'effectue à distance de toute transfusion. Par ailleurs, le frottis sanguin, précieux outil de diagnostic cytologique permet de déceler les anomalies morphologique (taille, forme, coloration, inclusions) des hématies [48,49].

Les porteurs hétérozygotes de la β -thalassémie présentent classiquement un taux corpusculaire moyen d'hémoglobine (TCMH) bas, un VGM diminué et une augmentation du taux d'HbA2 associé à un taux d'Hb normal, bas ou légèrement augmenté. Le frottis sanguin montre des anomalies morphologiques érythrocytaires moins sévères que chez les sujets atteints. Il n'y a habituellement pas d'érythroblastes circulants.

La β -thalassémie majeure est caractérisée par un taux d'Hb <7 g/dl, un VGM >50 fl et <70 fl et un TCMH >12 pg et <20 pg.

La thalassémie intermédiaire est caractérisée par un taux d'Hb entre 7 et 10 g/dl, un VGM entre 50 et 80 fl et une TCMH entre 16 et 24 pg. Les individus atteints présentent une microcytose, une hypochromie, une anisocytose, une poikilocytose, des cellules en cible et des érythroblastes circulants. Le nombre d'érythroblastes circulants (érythrocytes nucléés) est corrélé à la sévérité de l'anémie et augmente après la splénectomie. En général, ces anomalies de morphologie et les caractéristiques des

érythrocytes sont communes aux différents types de thalassémies de même que les interactions avec des variants de l'Hb comme les HbE/ β -thalassémies [22].

Dans notre étude, les taux d'Hb au diagnostic ont varié entre 2,3 et 10,8 g/dl avec une moyenne de 7,3 g/dl.

Ø Chez les patients β -thalassémiques homozygotes : Le taux d'Hb a varié entre 2,3 et 9,9 g/dl, avec une moyenne de 6,4 gdl.

- 60% des cas, ont un taux d'Hb inférieur à 7 g/dl.
- 40% des cas, ont un taux d'Hb entre 7 et 9,9 g/dl.

Ø Chez les patients β -thalassémiques hétérozygotes : Le taux d'Hb a varié entre 6 et 10,8 g/dl, avec une moyenne de 8,6 gdl.

- 18% des cas, ont un taux d'Hb inférieur à 7 g/dl
- 82% des cas, ont un taux d'Hb entre 7 et 9,9 g/dl.

Le taux d'Hb a varié entre 5,4 et 12,6, avec une moyenne de 10 g/dl dans une série turque portant sur 105 cas de β -thalassémie, ce même taux a été retrouvé dans une autre étude allemande. Et dans une étude faite au CHU Batna en Algérie le taux moyen d'Hb a été de 6,9 g/dl chez les patients β -TM, et de 12,4 chez les patients β -TI [48,50,51].

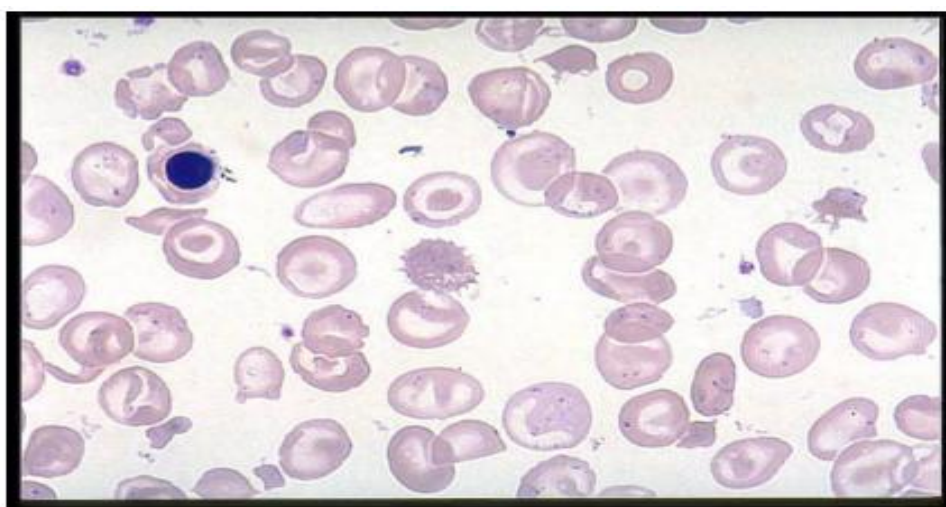
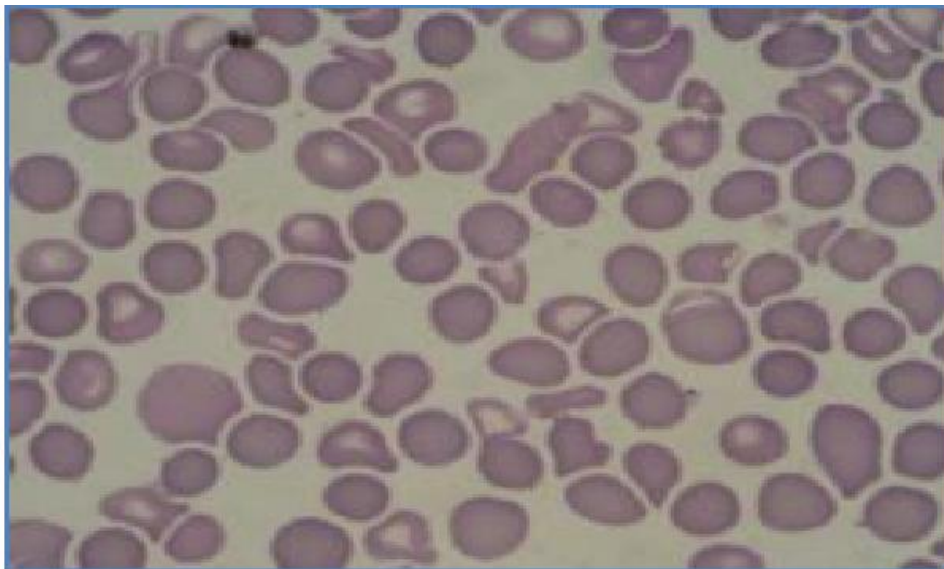
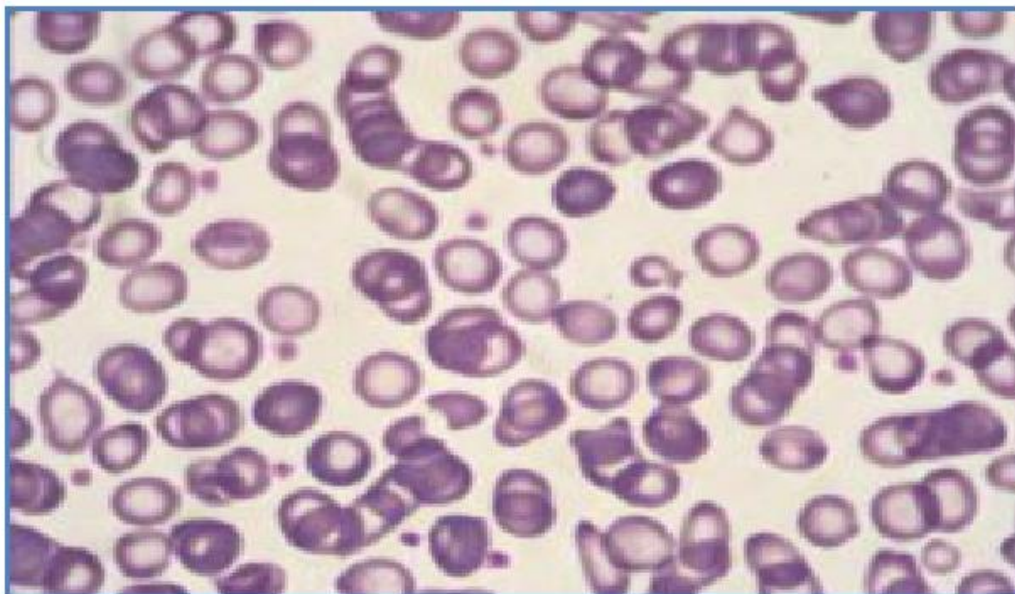


Figure 23 : Aspect du sang périphérique d'une bêta-thalassémie homozygote [1].



(A)



(A')

Figure 24: Photo-lame montrant l'aniso-poïkilocytose (A) ; hypochromie et microcytose (A') (Frottis sanguins/Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV) [40].

Myélogramme :

Peu utile au diagnostic. Il montrerait une grande hyperplasie érythroblastique (60 à 90% d'érythroblastes), avec dysérythropoïèse objectivée par la présence d'une région claire dans le cytoplasme des érythroblastes, correspondant à la chaîne α

précipitée (cet excès de chaîne α favorise l'apoptose). Les histiocytes macrophages sont nombreux et surchargés en fer [24].

A.1.2. Explorations biochimiques :

a/ Electrophorèse de l'hémoglobine :

L'étude de l'Hb par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou par électrophorèse doit être pratiquée avant toute transfusion. Elle permet le diagnostic de la β -TM : le pourcentage de l'HbF est constamment très augmenté pour l'âge : 50 à 98%. Dans la maladie de Cooley, l'HbA est absente (β^0 -thalassémie), alors que dans les formes intermédiaires, il existe une sécrétion basse de l'HbA (1 à 70%) (β^+ -thalassémie). Le pourcentage de l'HbA₂ est souvent légèrement élevé (3 à 5%) [48].

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.

L'électrophorèse à pH alcalin: à pH 8,6, les Hb portent des charges négatives et migrent en direction de l'anode chargée positivement.

L'électrophorèse capillaire: est la technique la plus récente. Contrairement aux électrophorèses classiques, Elle sépare les Hb selon deux critères, non seulement la charge électrique mais également selon leur rapport charge/masse. Coûteuse, son intérêt réside dans le fait qu'elle est reproductible et quantitative [52].

Il faut rappeler que l'interprétation du taux d'Hb A₂ peut comporter plusieurs pièges qu'il est capital de garder à l'esprit pour éviter de poser un diagnostic erroné [7]. En effet, une augmentation d'Hb A₂, en l'absence de microcytose, est observée en cas de trouble thyroïdien, de carence en folates et/ou en vitamine B12 [8,50], ou

en cas de traitement anti-rétroviraux. Si l'enquête étiologique est négative et que l'Hb A2 reste augmentée, un trait bêta-thalassémique pourra être évoqué et confirmé par analyse moléculaire. Une diminution de l'Hb A2 est observée au cours de la carence martiale, qui ne doit pas exclure une β -thalassémie et requiert de renouveler l'étude de l'Hb si la microcytose persiste après l'avoir corrigée [52,53].

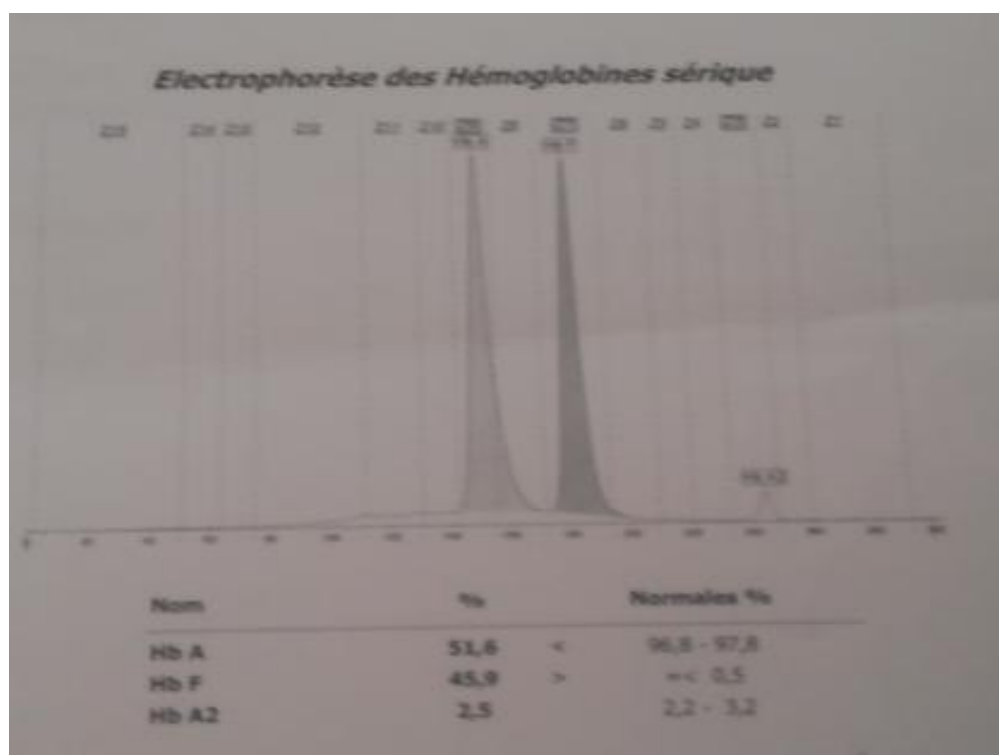


Figure 25 : Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint de β^+ -thalassémie homozygote.

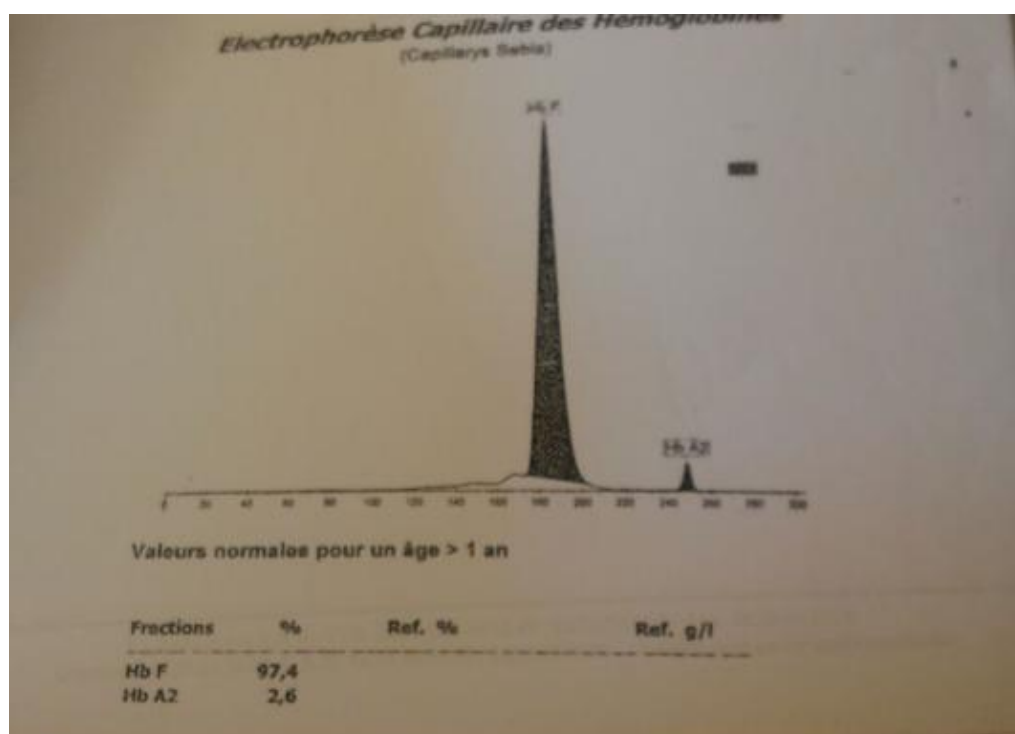


Figure 26 : Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint de β^0 -thalassémie homozygote.

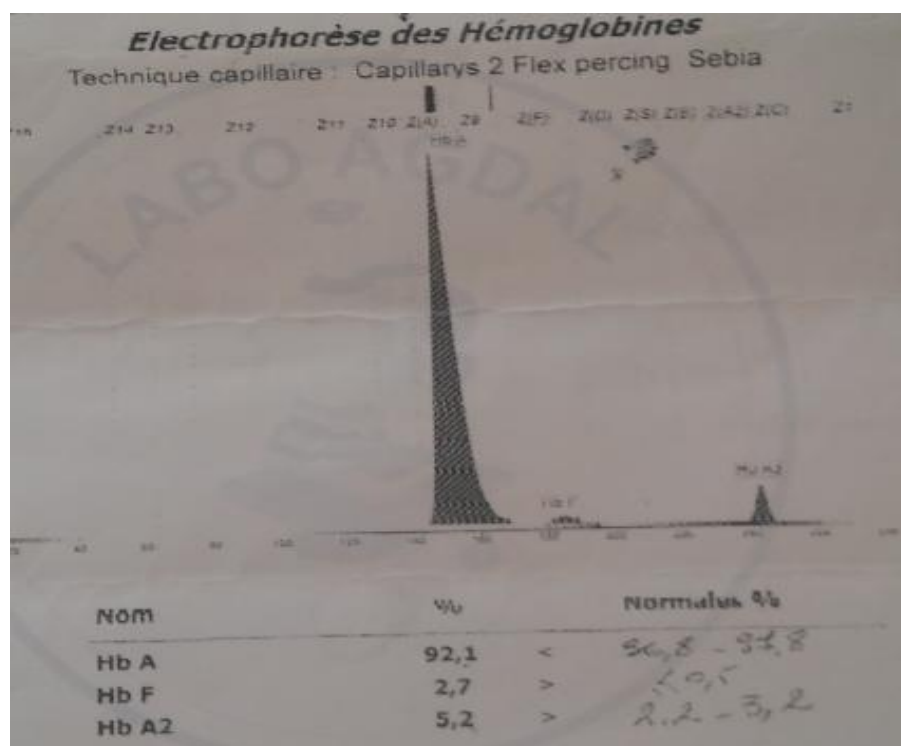


Figure 27 : Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint d'une β -thalassémie hétérozygote.

b/ Technique chromatographique :

L'utilisation d'une méthode chromatographique permet l'identification et la quantification précise des Hb [54]. En effet, il est recommandé d'utiliser comme premier test l'électrophorèse capillaire automatisée ou la HPLC par échange de cations [55]. Beaucoup d'études ont montré que les deux méthodes conviennent mieux pour le dépistage des hémoglobinopathies [56]. Par ailleurs, l'étude de l'Hb par chromatographie liquide haute performance (HPLC) doit être pratiquée avant toute transfusion.

c/ Spectrophotométrie de masse :

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

d/ Analyses complémentaires [52] :

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 -TI). 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.

Tableau 3 : Valeurs biologiques des différents paramètres pris en compte dans le diagnostic des β -thalassémies [52].

		Témoin non malade	β -Thalassémie Majeur	β -Thalassémie Intermédiaire	β -Thalassémie Mineure
Hémogramme	<u>Hb</u> (g/dl)	13 -17	$x < 5-7$	7-10	$x > 10$
	<u>VGM</u> (fL)	80 -100	50 - 70	60-70	60 – 70
	<u>TCMH</u> (pg)	27 - 32	12 - 20	29-31	20 – 22
	<u>Fer</u> (mg/L)	0,55 - 1,65	Élevée	Normale	Normale
	<u>Ferritine</u> (μ g/L)	20 - 310	>1000	Élevée	Normale
Hémoglobines	<u>HbA</u> (%)	97	Absente ou très faible	30-90	87 – 96
	<u>HbA2</u> (%)	2,5	3,5 - 7	>3,5	3,5 - 7,5
	<u>HbF</u> (%)	0,5 - 1	90>	7 - 7 0	0,5 – 4

Dans notre série, 24 patients, sont atteints d'une β -thalassémie homozygote, parmi eux 14 ont une forme β^+ TM (58,3%), 10 patients ont une forme β^0 TM (41,6%), et 16 patients ont une β -thalassémie hétérozygote (40%). Ceci rejoint les résultats du CHU d'Oran d'Algérie avec un taux de 59,2% pour la forme majeure, une prédominance de la forme homozygote a été trouvé aussi dans une étude faite au CHU de Batna en Algérie avec un taux de 82,3%, ce taux a été de 17,7% pour la forme hétérozygote. En France métropolitaine, à travers une étude qui a permis de recenser 73 patients, 60 cas de β -TM (82,2%), 13 cas de β -TI (17,8%) [48,57,58].

e/Autres examens biochimiques :

Les troubles cliniques et biologiques qui sont engendrés par les syndromes thalassémiques sont variables selon l'importance du déficit de synthèse de la globine. Ces troubles sont responsables de la perturbation des paramètres hématologiques et biochimiques. La bilirubine non conjuguée et les LDH sont augmentées, et l'haptoglobine est effondrée du fait de l'hémolyse chronique. L'hypersidérémie et l'hyperferritinémie sont constantes, même en l'absence de transfusion, du fait de l'hyperabsorption intestinale du fer secondaire à la dysérythropoïèse. La résistance globulaire osmotique est augmentée. Le Test de Kleihauer, c'est la résistance de l'Hb F à la dénaturation acide ou alcaline, montre une répartition hétérogène de l'HbF dans les hématies [58].

A.2. Techniques du diagnostic génotypique :

La caractérisation correcte de génotypes dans des supports permet de confirmer la présence d'une bêta-thalassémie. L'étude des mutations affectant les gènes passe par des méthodes sophistiquées qui analysent l'ADN. Les techniques utilisées pour la caractérisation moléculaire des anomalies de l'Hb sont les mêmes que pour l'étude de n'importe quel autre gène [55]. 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 [53]. 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) [58].

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 utilisée pour le génotypage des mutations ponctuelles [58,59]. 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) [9]. 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 [53]. Les kits commerciaux de MLPA (comme ceux de MRC Holland) ciblent sélectivement les familles de gènes α et β -globine [9,60].

B. Bilan radiologique :

Les signes radiologiques font partie intégrante du tableau des anémies de l'enfant, en dehors des hémopathies malignes. Parmi ces signes, les manifestations osseuses peuvent être très significatives, notamment dans les anomalies de l'Hb représentées par les différentes formes de thalassémie et la drépanocytose. Leur importance dépend de la précocité et de l'intensité du traitement transfusionnel. Sur le plan radiologique on note chez les patients mal transfusés :

- Ø Un élargissement des espaces médullaires.
- Ø Un amincissement des corticales.
- Ø Une ostéoporose généralisée.
- Ø Des réactions d'ossification perpendiculaires à la base interne réalisent l'aspect en «poil de brosse» (Figure 25) [1].



Figure 28 : Radiographie du crâne de face montrant l'aspect en poil de brosse rencontrées lors de la thalassémie majeure mal suivie [61].

C.Bilan initial [62] :

Il comporte avant la première transfusion :

- Examen du frottis sanguin (morphologie érythrocytaire) et compte des réticulocytes.
- Détermination du groupe sanguin ABO RH, du phénotype érythrocytaire étendu (RH, KEL1, FY, JK, MNS3 et MNS4) et recherche d'agglutinines irrégulières.
- Étude de l'Hb par HPLC ou par électrophorèse.
- Ferritinémie.
- Sérologie CMV.
- Les sérologies VIH, VHC, VHB.

Au cours des premiers mois de prise en charge :

- Étude moléculaire des mutations bêta-thalassémiques.
- Typage HLA intrafamilial.

L'étude familiale comportera l'hémogramme, l'étude de l'Hb, et la ferritinémie.

D. Bilan de suivi :

1. Hémogramme :

L'hémogramme doit être demandé avant chaque consultation pour évaluer les besoins transfusionnels du patient, selon la formule suivante :

$$(\text{Hb désirée} - \text{Hb mesurée}) \times \text{Poids (kg)} \times 3 / \text{taux d'hématocrite de l'unité transfusée} = \text{Volume à transfuser (mL)} \text{ [22].}$$

Il est souhaitable de mesurer l'Hb avant et après toute transfusion, pour apprécier l'efficacité des transfusions. Si cela est impossible, il faut mesurer l'Hb aussi souvent que possible, une fois/semaine, tous les 15 jours, ou avant chaque transfusion [22].

2. Evaluation de la surcharge en fer :

a/ Ferritinémie :

La mesure de la ferritine reste le moyen le plus simple et le moins coûteux pour estimer la surcharge en fer. La corrélation avec le stock en fer est bonne, sous réserve de respecter deux conditions : éliminer les causes connues pour perturber un dosage ponctuel (inflammation, hépatopathie, cancer) et se fonder sur plusieurs valeurs successives dans le temps. Par ailleurs, il est bien décrit qu'au cours des thalassémies intermédiaires, la mesure de la ferritine sérique sous-estime très notablement la concentration intra-hépatique en fer [63]. Au cours des thalassémies majeures, des valeurs répétées à plus de 2500 ng/ml ont été rapportées comme facteur de risque de mortalité et de morbidité [64].

Concernant notre expérience, la ferritinémie est réalisée régulièrement pour tous les malades, (97,5% des cas), ce qui permet d'adapter le traitement chélateur. Le taux de la ferritinémie initiale a varié entre 3,8 et 1226 ng/ml, avec un taux moyen de 645,2 ng/ml, parmi eux 17,5% ont une ferritinémie initiale supérieure à 1000 ng/ml, et 35% des patients ont actuellement une ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml. Dans la série française 6% des patients ont un taux de ferritinémie entre 1000 et 2500 ng/ml, par contre dans une étude prospective faite à l'hôpital du jour au Service d'Hémo-Oncologie de l'Hôpital d'Enfants de Rabat, Seuls 13% de la population ont un taux de ferritine < 1.000 ng/ml alors que 87% ont un taux de ferritine > 1.000 ng/ml et sont ainsi chélatés et dans la série tunisienne, le dosage de la ferritinémie a montré un taux moyen de 3071 ng/ml, ce taux a été de 3143 ng/ml dans la série chinoise [33,34, 44].

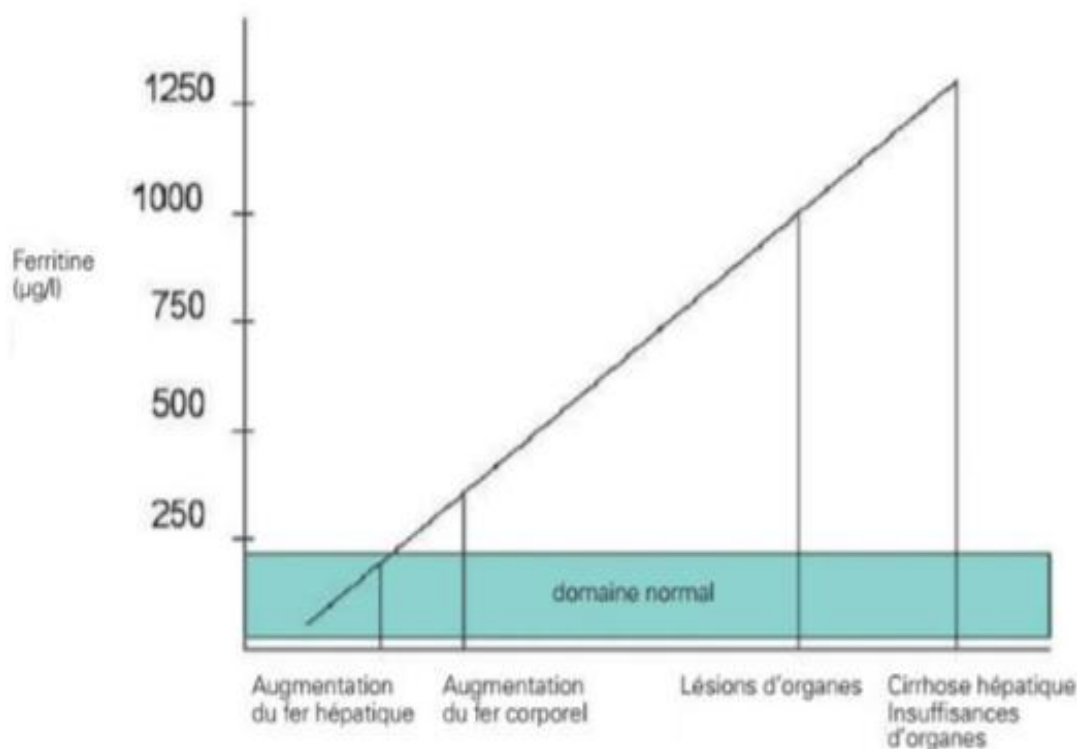


Figure 29 : Relation entre la concentration sérique de ferritine, l'importance et les conséquences de la surcharge en fer [64].

b/ Ponction biopsie du foie (PBF) [65] :

Le foie étant le principal organe de stockage du fer dans l'organisme, la méthode la plus spécifique et la plus précise pour évaluer la surcharge en fer post-transfusionnelle consiste à mesurer directement la concentration en fer intra-hépatique (Liver iron concentration ou LIC) sur un échantillon prélevé par PBF. Les résultats sont exprimés en milligrammes de fer par poids sec de foie. Cet examen présente l'avantage de permettre à la fois une évaluation quantitative et qualitative de la surcharge en fer. C'est la méthode de référence pour établir le diagnostic de fibrose ou de cirrhose hépatique. Cependant, cette méthode invasive est douloureuse et non dénuée de risques. Il est recommandé de ne pas la pratiquer plus d'une fois par an. Actuellement, grâce au développement des techniques d'évaluation de la surcharge hépatique en fer par l'imagerie par résonance magnétique T2* (IRM T2*), nous n'avons plus besoin du recours à la PBF.

Dans notre étude, la PBF a été réalisée chez une seule patiente, objectivant une fibrose stade F3 de Métavir.

c/ IRM T2* [65] :

L'IRM donne également une évaluation précise de la quantité de fer aux niveaux hépatique et cardiaque. Cette technique non invasive est basée sur la mesure du signal IRM qui diminue proportionnellement à la concentration en fer dans l'organe. Cette technique est, à ce jour, validée pour la mesure de la concentration hépatique en fer. La quantification du fer intra-myocardique par IRM est aussi un examen en cours de validation. Elle repose essentiellement sur la mesure d'un paramètre baptisé T2* (T2 « étoile » ou T2 «star »). Il a été établi que le temps de relaxation T2* est inversement proportionnel à la concentration tissulaire en fer. Un T2* inférieur à 10 ms traduit une concentration en fer myocardique considérée comme élevée et témoigne d'une surcharge sévère. Il a également été démontré qu'au-delà d'un seuil de 20 ms du

temps T2*, le risque de survenue d'insuffisance cardiaque hémochromatosique était nul [65]. Plusieurs études ont retrouvé une excellente corrélation chez les patients polytransfusés entre les mesures IRM de la concentration hépatique en fer (CFH) et celles obtenues par biopsie hépatique [66,67]. D'autres études ont confirmé qu'il n'existait pas de corrélation entre le niveau de surcharge en fer dans le foie et dans le cœur, ce qui témoigne probablement d'une cinétique de chélation et d'accumulation différente selon les organes [68]. La mesure du T2* en IRM devient indispensable dans la prise en charge thérapeutique des patients thalassémiques majeurs, car elle permet d'intensifier et d'adapter le traitement chélateur.

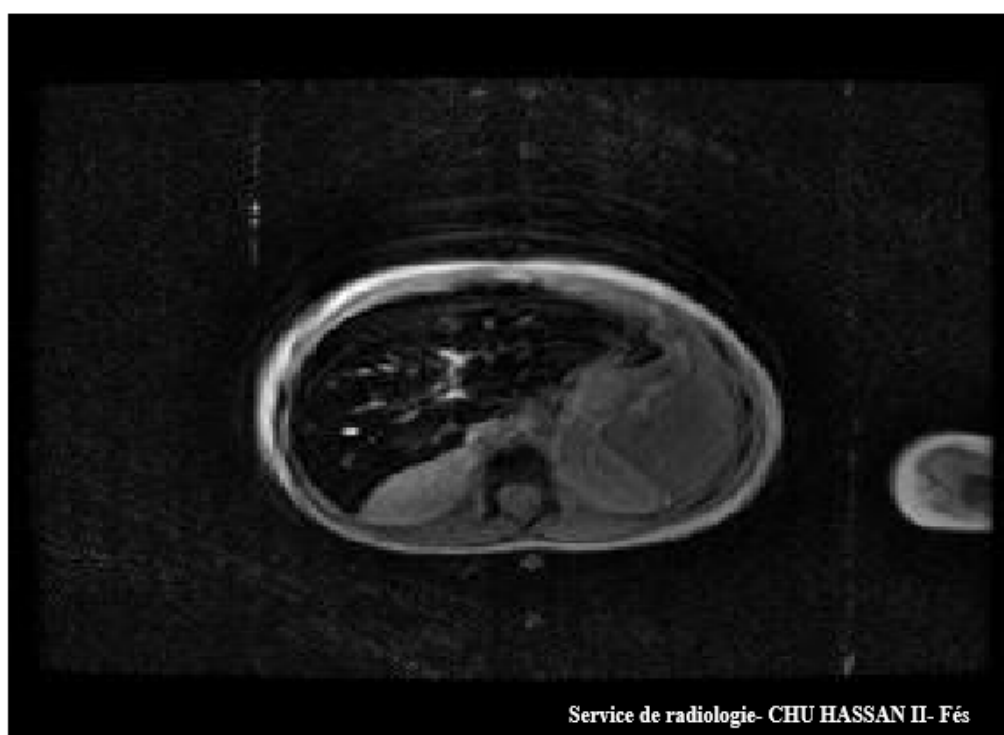


Figure 30: Images d'IRM T₂* chez un patient de notre série montrant une atteinte hépatique hémochromatosique chez un patient thalassémique homozygote.

Dans notre étude, l'IRM T₂* hépatique a été réalisée chez tous les patients homozygotes, et elle est contrôlée tous les ans. Elle a montré un taux de surcharge hépatique en fer entre 65 et 560 $\mu\text{mol/g}$ de poids sec. Un seul patient a une surcharge minimale ($< 100 \mu\text{mol/g}$), et 11 patients ont une surcharge sévère ($> 200 \mu\text{mol/g}$). L'IRM (T₂*) cardiaque est non disponible chez nous.

Tableau 4: Valeurs seuils de la CFH obtenues par IRM T₂* et PBF [69].

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	$\leq 1,8$

gps : gramme de poids sec ; Fe : Fer ; CFH : concentration hépatique en fer

d/ Echocardiographie (ECG) [22]:

L'échocardiographie constitue l'examen clé du diagnostic de la fonction diastolique en cas de surcharge en fer de localisation cardiaque, L'ECG est souvent anormal, mais ces anomalies sont la plupart du temps non spécifiques. 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 et parfois des signes d'hypertrophie ventriculaire droite sont observés. Plus rarement, une modification de l'onde p évoque une hypertrophie auriculaire. Un bloc de branche de premier degré

et des troubles de la conduction peuvent être observés mais les atteintes plus sévères restent rares. Les anomalies ECG étant non spécifiques et leur réversibilité suite à la chélation du fait n'étant pas établie, il est important de monitorer l'ECG dès l'enfance afin de détecter l'installation de nouvelles anomalies.

Lorsque des anomalies ECG apparaissent, il est nécessaire de compléter les investigations afin d'en préciser la cause. En particulier lorsque les anomalies ventriculaires droites qui évoquent potentiellement une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'HTAP est une complication fréquente de la thalassémie intermédiaire. Dans la thalassémie majeure, elle est plus rare et est souvent iatrogène suite à des embolies sur des voies veineuses non anticoagulées.

Dans notre série, l'ECG est demandée annuellement chez nos patients à la recherche d'un retentissement cardiaque par l'étude de la fonction diastolique. Elle a objectivé une atteinte de la fonction diastolique chez 2 patients, dont un a une thalassémie homozygote majeure avec ferritinémie à 3482 µg/l, et l'autre a une forme intermédiaire avec une ferritinémie à 700 µg/l.

e/ Méthode SQUID (Superconducting quantum interference device) :

Cette méthode, qui repose sur les propriétés magnétiques du fer contenu dans la ferritine et l'hémosidérine, permet d'évaluer de manière non invasive la quantité de fer présente dans le foie. La mesure peut être répétée plus fréquemment que la PBF. Cependant c'est une méthode peu utilisée car l'appareil est très coûteux et nécessite un entretien soigneux pour donner des résultats reproductibles. L'utilisation de cette technique est également limitée par le fait que seuls 4 centres dans le monde sont équipés pour réaliser ce type de mesure [65].

3. Autres bilans

a/ Sérologies virales :

Les sérologies virales sont indispensables surtout chez les patients polytransfusés. Dans notre étude, les sérologies d'hépatites virales B et C et HIV sont faites systématiquement tous les 6 mois. Elles sont négatives chez tous les patients.

b/ Bilan hépatique [22] :

Le diagnostic de l'atteinte hépatique repose à la fois sur la clinique et les paramètres biologiques et d'imagerie associés. L'approche clinique est la première étape par la recherche d'une HMG (taille et consistance). Il faut garder en mémoire le fait que la surcharge hépatique en tant que telle même ancienne et massive n'induit pas de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire. En conséquence les signes d'hypertension portale (HTP) ou d'insuffisance hépatocellulaire sont habituellement absents (même en cas de vraie cirrhose liée à la surcharge martiale). Les paramètres biochimiques sont utiles dans deux domaines. Premièrement, ils permettent l'évaluation fonctionnelle de la fonction hépatique et doit être demandé chaque trois mois. Si la surcharge martiale est significative, une augmentation modérée des transaminases (moins de 2 à 3 fois la normale) pourra se voir en l'absence d'insuffisance hépatique (Taux de prothrombine TP normal) et de cholestase (phosphatase alcaline, gamma-glutamyltransférase et bilirubine conjuguée normaux). Deuxièmement pour évaluer la morphologie. Quand une cirrhose est suspectée, des paramètres biochimiques comme le dosage de l'acide hyaluronique, peuvent être considéré bien que leur valeur diagnostique reste incertaine. Quand le carcinome hépatocellulaire (CHC) est suspecté (en cas de cirrhose en particulier en cas d'altération de l'état général et de cholestase biologique), le taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) doit être dosé en sachant qu'une valeur normale n'exclut pas le diagnostic.

c/ Bilan rénal :

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

4. Bilan annuel :

La surveillance régulière et précoce de la surcharge en fer permet d'indiquer puis d'adapter au mieux le traitement chélateur. On dispose de plusieurs méthodes :

- ▼ Evaluation du programme transfusionnel : Hb moyenne pré et post transfusion, nombre de transfusions reçues, volume transfusé (ml/kg/an).
- ▼ Bilan biochimique : Zincémie, calcémie, phosphorémie, PAL, natrémie, kaliémie, protidémie, albuminémie, LDH, GOT, GPT, GGT, Bilirubine.
- ▼ Bilan endocrinien : Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à partir de l'âge de 8 ans, TSH, FT4 à partir de l'âge de 5 ans.

Chez la fille à partir de l'âge de 12 ans : FSH, LH, Œstradiol, âge osseux.

Chez le garçon à partir de l'âge de 14 ans : FSH, LH, Testostérone, âge osseux, PTH.

- ▼ Toxicité du traitement chélateur : hémogramme, bilan hépatique, bilan rénal.
- ▼ Examen ophtalmologique
- ▼ Audiométrie
- ▼ Echographie abdominale
- ▼ Sérologies virales (Hépatite B et C, HIV)
- ▼ Echocardiographie avec évaluation de la fonction diastolique
- ▼ IRM (T₂*) hépatique et cardiaque.

V. FORMES CLINIQUES DES β -THALASSEMIES :

A. Thalassémie homozygote

La β -thalassémie à l'état homozygote est incontestablement la plus grave des anémies hémolytiques congénitales puisque, laissée à son évolution naturelle, elle conduit au décès dans 90% des cas.

1/ Thalassémie majeure (β^0/β^0) :

Anciennement appelée maladie de Cooley, la bêta thalassémie majeure (TM) présente une anémie sévère. Les signes cliniques apparaissent chez l'enfant entre 1 et 5 ans. La pâleur est constante, associée fréquemment à un ictère conjonctival dû à l'hémolyse chronique. Une hépato-splénomégalie s'installe progressivement. Elle peut atteindre un volume considérable et déformer l'abdomen, du fait de l'érythropoïèse ectopique. La volumineuse SMG a plusieurs conséquences néfastes, notamment une gêne abdominale, une infiltration plasmatique et une destruction exagérée des GR aggravant l'anémie. L'hyperplasie des os plats de la face confère aux enfants un aspect asiatique (malaires élargis, base du nez aplatie, protrusion du maxillaire supérieur). Au niveau du crâne, on peut observer un aspect en « Tour », avec des bosses dans les régions frontales et occipitales. On observe également un RSP. Des arthralgies sont fréquentes chez les adolescents et les adultes. Les articulations les plus touchées sont les chevilles, les genoux puis les hanches. Chez l'adulte, l'ostéoporose est responsable de douleurs osseuses atteignant électivement le rachis. Les enfants, et dans une moindre mesure les adultes, atteints de β -thalassémie sévère sont très sensibles aux infections surtout en cas de splénectomie [4,52,70].

2/ Thalassémie intermédiaire (TI) (β^0/β^+ ou β^+/β^+) :

Le tableau clinique est relativement hétérogène. L'anémie est modérée, le plus souvent avec aggravation possible au décours d'une infection ou d'une grossesse. On la découvre plus tardivement que la β -thalassémie majeure. Les mêmes signes cliniques sont retrouvés mais la croissance staturo-pondérale s'effectue ici normalement. La SMG habituelle dans ces formes de thalassémies, peut évoluer vers l'hypersplénisme et rendre compte de besoins transfusionnels, d'une leucopénie et/ou d'une thrombopénie qui seront corrigés par la splénectomie. Le taux d'Hb des patients thalassémiques intermédiaires est spontanément supérieur à 8 g/dl [58].

B. Thalassémie hétérozygote :

Les sujets atteints d'une β -thalassémie hétérozygote sont bien portants. En effet, le gène β non muté est capable de compenser l'anomalie en fabriquant suffisamment de chaînes β pour produire un taux d'Hb normal ou proche de la normale. C'est ainsi que, les individus atteints de ce type de pathologie ne présentent souvent pas de signe d'anémie. Exceptionnellement, une SMG peut être palpée.

Biologiquement, le taux d'Hb est normal ou peu diminué (10 à 13 g/dl), la microcytose et l'hypochromie sont modérées, avec une augmentation du nombre des GR sans augmentation de la masse globulaire réalisant une pseudo-polyglobulie et la réticulocytose est normale ou peu élevée. Le frottis sanguin montre une hypochromie, une anisocytose et une poïkylocytose. Sur l'électrophorèse de l'Hb, on note l'élévation de l'HbA2 (> 3,3%). L'HbF est normale ou discrètement augmentée. Les mesures d'HbA2 requièrent une analyse par HPLC. Il est classique de considérer que l'élévation de l'HbA2 peut être masquée par une carence en fer sévère et qu'une électrophorèse de l'Hb n'est interprétable que si les stocks martiaux sont normaux. Aucune précaution ou traitement particulier n'est à envisager chez les sujets porteurs d'un

trait thalassémique. La seule démarche utile est l'enquête familiale, afin d'identifier les couples dont les deux membres seraient porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote et de leur proposer un conseil génétique [71].

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

VI.1. Traitement conventionnel :

a. Transfusion sanguine :

a.1. Patients concernés_:

L'initiation des transfusions est décidée après la confirmation du diagnostic de β -TM, pour des patients présentant une anémie avec un taux d' Hb inférieur à 7 g/dL depuis plus de 2 semaines. Il est préférable qu'elle soit mise en place dès l'âge de 1 an. Selon les cas, des patients β -TI (donc avec un taux d'Hb supérieur à 7 g/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 SMG 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 aiguë de l'anémie lors d'une infection. La chronicisation des transfusions peut être évoquée face une extension de moelle osseuse symptomatique, une hypertension artério-pulmonaire, ou des ulcères chroniques de jambes [16,72].

a.2. Intérêt de la transfusion :

La correction de l'anémie, la diminution de l'érythropoïèse et le rééquilibrage de l'absorption intestinale du fer sont les principaux buts des transfusions. Les transfusions régulières permettent non seulement de réduire les effets de l'hémolyse mais préviennent également de l'hypoxie chronique. Les transfusions sont

nécessaires tout au long de la vie du patient β -TM. Dans le cas de β -TI, les transfusions permettent de réduire le risque d'hypertension pulmonaire. De plus, les transfusions régulières diminuent considérablement le problème d'hypercoagulabilité et le taux de splénectomie pour ces patients. Lorsqu'il est instauré, ce traitement n'est pas nécessairement régulier et peut être seulement ponctuel : lors d'aggravation aigue de l'anémie du patient β -TI par exemple.

a.3. Régime transfusionnel :

Divers régimes transfusionnels sont possibles mais le plus classique est le passage d'un taux d'Hb Pré-transfusionnel de 9 à 10 g/dL à un taux post-transfusionnel ciblé à 14-15 g/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. En moyenne, le volume de GR transféré ne doit pas être supérieur à 15-20 ml/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 [17,73].

Dans notre travail, le rythme transfusionnel moyen a été de 10,7 épisodes transfusionnels par an avec un intervalle de 3 semaines, le besoin transfusionnel moyen a été de 198,3 ml/kg/an, proche de la consommation théorique de 200 ml/kg/an [34]. L'Hb pré-transfusionnel a été de 8,5 g/dL. 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 [34].

b. Chélation du fer

b.1. Place du traitement chélateur :

La surcharge en fer est une conséquence directe des transfusions à répétition, associées à l'hyperabsorption intestinale chez les patients β -thalassémiques. Elle représente un facteur de nombreuses complications notamment hépatiques, cardiaques et endocriniennes. 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 GR 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. Chez les patients β -TM, les traitements par chélateurs sont débutés après 10 à 20 transfusions reçues, quand le taux de ferritine atteint 1000 $\mu\text{g/L}$. 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% survivaient après l'âge 20 ans. A contrario, les patients nés après 1975 présentent une survie de 100% à l'âge de 25 ans.

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].

Chez les patients β -TI, l'emploi des chélateurs est préconisé lorsque que la concentration en fer hépatique est supérieure à 7 mg 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. Dans notre travail, 20% des patients β -TI sont sous traitement chélateurs [16, 57,74].

b.2. Les molécules disponibles :

Le chélateur idéal doit satisfaire aux critères suivants : avoir une affinité haute et spécifique avec le fer sous forme Fe^{3+} , un haut pouvoir chélateur, un faible taux de métabolisation, une bonne pénétration cellulaire, pas de redistribution du fer, une toxicité relativement faible, et enfin une bonne biodisponibilité par voie orale. Il doit être efficace sur la diminution effective du taux de fer et ainsi instaurer une balance martiale négative. Un faible coût, pour être disponible et utilisé dans les pays en voie de développement où la maladie est endémique, pourrait être un autre critère à prendre compte [17, 75,76].

b.2.1. La Déféroxamine (DFO) [77,78,79] :



Naturellement produite par *Streptomyces pilosus*, la DFO (Desferal®) de synthèse, découvert il y a plus de 30 ans, est le premier chélateur utilisé dans la β -thalassémie. Avec le recul de ces nombreuses années d'utilisation et toutes les données recueillies à son sujet, la DFO est le traitement de référence en matière de chélation dans l'indication de la β -thalassémie.

v Posologie et mode d'administration :

L'administration se fait par voie sous-cutanée, en perfusion grâce à une pompe. Elle dure entre 5 et 8 heures par nuit, 5 à 7 jours par semaine, à une posologie de 40 à 50 mg/kg/j. Ce mode d'administration contraignant ne favorise pas une observance totale de la part des patients, les exposant aux nombreuses complications de la surcharge en fer et notamment aux cardiopathies. La supplémentation du patient en vitamine C (à une posologie de 150 à 200 mg/j par voie orale, chez l'adulte) permet d'augmenter l'excrétion du complexe. L'administration chez les enfants de moins de 3 ans est possible mais nécessite une surveillance accrue.

v Effets secondaires :

Les plus courants effets secondaires sont neurosensoriels, il s'agit essentiellement de troubles auditifs ou visuels (une rétinopathie). Ces complications sont réversibles à l'arrêt des perfusions de DFO. Des problèmes de croissance chez le jeune enfant ont été observés, avec une atteinte des cartilages vertébraux et de l'épiphyse. Des mycoses causées par certains champignons de la famille des mucoraceae sont favorisées par la DFO. Par ses propriétés de sidérophore, elle fournit le fer directement au champignon qui peut ainsi aisément se multiplier. Ces mucos-mycoses, développées le plus souvent par des patients diabétiques, sont angio-invasives : dans les cas les plus graves, parfois mortels, des nécroses tissulaires ont été rapportées suite à la thrombose des vaisseaux adjacents. La pompe de perfusion est par ailleurs un vecteur d'infections bactériennes multiples. Des réactions allergiques peuvent également survenir au niveau de cet accès veineux central, de type brûlure, érythème, ou prurit [80,81].

Dans notre série, deux patients (14,3%) seulement ont été mis sous DFO. Elle a été administrée par voie sous cutanée chez l'un des deux patients et par voie intraveineuse chez le 2ème patient. Dans la série Algérienne du CHU Annaba, 52,6%

des patients sont sous DFO, administré chez 36,8% par voie intramusculaire, et 15,8% en sous cutanée. Dans la série de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, 27% des patients suivis ne prennent pas le DFO régulièrement parce que le traitement est chronique et lourd. En France, 20 à 40% des patients ne sont pas compliants avec la DFO pour la même raison [33, 37,57].

v Surveillance du traitement :

Le traitement peut être ajusté suite au résultat du contrôle de l'excrétion du fer sur 24 heures. Une quantité de fer excrétée quotidiennement à hauteur de 0,5 mg/kg suffit généralement pour que l'équilibre martial soit négatif.

b.2.2. La Défériprone [82]

La Défériprone (DFP) (Ferriprox®), a obtenu une AMM dans le traitement de la surcharge en fer des patients β -Thalassémiques en 1999.

v Posologie et mode d'administration :

Une forme orale a pu être formulée pour cette molécule lipophile de petit poids moléculaire. Elle s'administre 3 fois par jour, à un dosage de 75 à 100 mg/kg/j. Le traitement est administré chez les enfants à partir de l'âge de 6 ans, cependant avec une surveillance renforcée pour les patients âgés de 6 à 10 ans. La molécule étant tératogène, la DFP doit être arrêté pendant une grossesse.



v Effets secondaires :

Les effets les plus classiques et bénins sont les nausées, vomissements, douleurs abdominales, ainsi qu'une coloration brune des urines. Un patient sur 100 peut présenter une agranulocytose, et environ 5% des patients présentent une baisse plus modérée des neutrophiles. Ces graves effets secondaires nécessitent l'arrêt immédiat et définitif du traitement, requérant une substitution.

v Surveillance du traitement :

Un dosage des globules blancs doit être effectué une fois par semaine afin de détecter l'apparition d'une éventuelle agranulocytose (polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \text{ g/l}$), réversible en règle générale à l'arrêt du traitement, surtout présent en début de traitement, est de l'ordre de 0,5 pour 100 patients-année. En cas d'agranulocytose le traitement par DFP est immédiatement arrêté. Sa réintroduction est contre-indiquée. La surveillance régulière de la concentration plasmatique du Zn^{2+} est recommandée, un apport doit être fourni au patient en cas de déficit avéré.

Afin d'évaluer l'efficacité du traitement, la ferritine sérique doit être dosée tous les trimestres. Des ajustements de doses peuvent alors être nécessaires en fonction des objectifs thérapeutiques déterminés initialement. Un dosage de la ferritinémie inférieur à $500 \mu\text{g/L}$ est sujet à une interruption des prises de DFP.



b.2.3. Le Déférasirox [83] :

Le Déférasirox (DFX) (Exjade®) a obtenu son AMM en 2006 dans le traitement des β -thalassémies. Sa spécialité Exjade® est la seule des 3 molécules à être classée parmi les médicaments orphelins en Europe. Il est actuellement recommandé comme traitement de première intention en raison de sa commodité et sa facilité d'emploi.

v Posologie et mode d'administration :

L'administration en une seule prise par jour, possible grâce à la longue demi-vie de la molécule, représente l'avancée considérable qu'apporte ce traitement vis-à-vis des deux autres molécules. La dose efficace pour établir un équilibre négatif du fer est de 20 à 30 voire 40 mg/kg/j.

v Effets secondaires :

Les effets secondaires les moins graves sont des troubles gastro-intestinaux. Les patients présentent aussi parfois des rashes cutanés qui disparaissent à l'interruption du traitement. Des réactions d'hypersensibilités ont été rapportées, ainsi que des affections hématologiques de type neutropénie, thrombopénie, une aggravation de l'anémie, ou encore une pancytopénie.

Une augmentation de plus de 30% de la créatininémie a été observée pour un tiers des patients, un autre tiers a montré une augmentation inférieure à 30%. Le mécanisme de cette augmentation n'a pas été clairement élucidé mais semble être dose-dépendant. Les transaminases hépatiques peuvent également montrer une élévation progressive pour 2% des patients. Une audition diminuée et un cristallin opacifié sont également deux effets indésirables rapportés.

v Surveillance du traitement :

Deux dosages successifs de la créatininémie sont réalisés avant la mise en route du traitement, puis la créatininémie et la clairance de la créatinine sont dosées une fois par semaine pendant le premier mois, et ensuite une fois par mois. Une

augmentation de la créatininémie supérieure à 33% nécessite un arrêt temporaire du traitement. La protéinurie doit également être surveillée tous les mois, l'arrêt du traitement est discutable si les marqueurs de la fonction rénale tubulaire montrent des taux anormaux de façon prolongée. La surveillance mensuelle du taux des transaminases est recommandée. Si l'origine de ces taux anormaux n'est pas attribuable à une cause tierce, le traitement doit être interrompu. Un examen ophtalmologique et un test auditif doivent être réalisés tous les ans. Enfin, l'efficacité du traitement est jugée par un contrôle de la ferritinémie une fois par mois. Les résultats de tous ces tests peuvent donc conduire à un ajustement (possible tous les 3 à 6 mois) ou à un arrêt du traitement.

Tableau 5 : Tableau comparatif des chélateurs du fer [22].

COMPOSÉS	Déféroxamine (DFO)	Deferasirox (DFX)	Défériprone (DFP)
Concentration du complexe lié au fer	Le complexe reste stable (environ 7 μ M) 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 comblée à l'excrétion urinaire de fer et prédit la réponse au traitement (Aydinok 2005)
Niveau plasmatique minimum (μ M) 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. Métabolisme 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 (Pour plus de détails voir Annexe 2)	Ophtalmologique, auditives réactions locales, retard de croissance, allergie	Gastro-intestinaux, augmentation de la créatinine, augmentation des enzymes hépatiques	Gastro-intestinaux, arthralgie, agranulocytose/ neutropénie

b.3.Bithérapies:

Les thérapies combinées offrent une alternative pour les patients dont la surcharge en fer n'est pas suffisamment maîtrisée avec une monothérapie, en leur induisant un équilibre martial négatif. Il a été montré que la bithérapie DFO/DFX a un effet plus important sur les espèces ferriques libres plasmatiques, et nécessite une surveillance moins stricte comparée à la combinaison DFO/DFP qui s'avère plus toxique. Les bithérapies permettent également de diminuer la fréquence des perfusions de DFO en compensant par la médication orale, ce qui améliore la qualité de vie des patients [84].

Combinaison de DFX et DFO : L'expérience avec cette combinaison est relativement limitée. Deux études prospectives ont évalué cette combinaison. Dans la première, 22 patients ont été étudiés sur 12 mois avec du DFX à la dose de 20-30 mg/kg/j en plus du DFO à la dose de 35-50 mg/kg sur 3-7 jours/semaine. La médiane de LIC a diminué de 31% et la ferritine médiane de 24%. L'ensemble des 6 sujets ayant un fer cardiaque élevé ont montré des améliorations de l'IRM en terme de signal T2*. La tolérance a été cohérente avec celle observée précédemment avec des traitements individuels. Une plus grande étude prospective a examiné 60 patients avec une surcharge hépatique et cardiaque sévère (T2* cardiaque 5-10 ms). Ces patients ont reçu du DFX 20-40 mg/kg/j, 7 jours par semaine, plus le DFO à la dose de 40 mg/kg, 5 jours par semaine pour ≥ 8 h/j. Les résultats à 2 ans ont montré une diminution de 52% en terme de LIC, et une augmentation du T2* cardiaque de 33%. L'amélioration de la mT2* a été plus grande chez les patients ayant à l'inclusion une LIC < 30 que ceux > 30 mg/g de poids sec. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est restée stable au cours de l'étude. La tolérance a été cohérente avec celle observée avec les régimes de monothérapie [22].

Combinaison de DFX et DFP : L'expérience de la combinaison de ces deux médicaments est actuellement encore plus limitée. Un seul cas clinique dans la littérature suggère que c'est un régime efficace. Une étude a rapporté cette utilisation combinée chez 16 patients pour une période maximale de 2 ans avec une diminution de la charge totale de fer de l'organisme évaluée selon les estimations du taux de la ferritine sérique, de la LIC et du T2* à l'IRM. L'incidence des événements indésirables était mineure comparée à la toxicité associée à la monothérapie de chaque médicament. Aucune nouvelle apparition de complications liées à la surcharge en fer n'a été mise en évidence, avec inversion de la dysfonction cardiaque chez 2 patients sur 4 et une augmentation significative de la FEVG moyenne. Plus récemment, les

résultats préliminaires d'un essai randomisé de plus grande envergure ont été présentés en comparant cette combinaison avec la monothérapie par DFP. Chez 96 patients en Egypte, deux régimes combinés ont été comparés sur 1 an: DFP 75 mg/kg en deux doses fractionnées a été donné dans les deux régimes et combinés avec soit DFX 20 mg/kg une fois par jour, ou la nuit du DFO à 40 mg/kg. Les paramètres tels que le LIC, et mT2* se sont nettement améliorés dans les deux groupes et aucun effet indésirable grave n'a été signalé au cours de l'étude dans les deux groupes de traitement. Les auteurs ont rapporté une amélioration de la qualité de vie chez un plus grand nombre de patients dans le bras contenant DFX, que ceux traités avec le DFO. Ces résultats sont encourageants, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier la tolérance de ce traitement, et pour déterminer comment il pourrait être utilisé plus efficacement et en toute sécurité. Les doses optimales et la fréquence d'administration de chaque médicament doivent également être déterminées, avec des variations possibles en fonction du degré de la surcharge en fer, hépatique ou cardiaque, globale [22].

b.4.Recommandations officielles [22]:

Stratégie Thérapeutique standard pour obtenir un équilibre de la balance du fer : L'octroi des licences individuelles de chaque chélateur, spécifiées dans chaque pays où le traitement est prescrit devrait être utilisé comme un guide initial sur le moment où commencer le traitement et à quelle dose. Les doses standards de premières lignes sont discutées en détail ci-dessus, et dépendent en partie de la vitesse d'apport en fer associé à la transfusion. Débuter la chélation avant que la surcharge s'installe, ou que des dommages irréversibles existent est essentielle au succès. Avec le DFO, la chélation a été souvent maintenue jusqu'à ce que la ferritine sérique atteigne 1000 µg/L, en raison de la crainte de toxicité, à des niveaux de fer faible dans l'organisme, sur la croissance, les oreilles et les yeux. Il se peut que pour

de nouveaux régimes de chélation, le traitement puisse être débuté plus tôt, cependant, les informations sont limitées à l'heure actuelle. Dans la pratique, le moment exact de l'initiation de la chélation est actuellement en fonction des licences et des autorités réglementaires, ce qui entraîne quelques différences entre les pays. Si un patient est en échec de son traitement de première ligne, l'ajustement de la dose et l'amélioration de l'observance du traitement (pratique ainsi que le soutien psychologique) sont les prochaines étapes sur lesquelles il faut travailler. Si cela échoue, l'ajustement du régime de chélation peut être alors discuté, selon les circonstances dont certaines sont décrites ci-dessous.

Surcharge en fer trop élevée ou en augmentation– la stratégie thérapeutique de sauvetage : Si la surcharge en fer est établie en conséquence d'un retard au démarrage du traitement chélateur, d'un dosage inadéquat, d'une mauvaise observance ou à cause d'une mauvaise réponse à une monothérapie, un traitement de sauvetage est nécessaire comprenant un ou plusieurs des éléments suivants:

- ▼ Augmentation de la dose du chélateur.
- ▼ Augmentation de la fréquence du chélateur (amélioration de l'observance, ou amélioration des conseils de prescription).
- ▼ Changement de chélateur.
- ▼ Rotation ou combinaison de chélateurs.

Légère augmentation du fer cardiaque ($T2^*$ 10-20 ms) – Stratégie thérapeutique de sauvetage pour éliminer le fer cardiaque : Les monothérapies par DFO, DFP ou DFX sont toutes efficaces pour réduire le fer myocardique, mais ont besoin d'être données sans interruption et à des doses adéquates pour des effets optimaux. Le risque immédiat d'insuffisance cardiaque est faible, à condition que le patient reste sous traitement chélateur sans interruption. La monothérapie quotidienne régulière à des doses optimales pourra généralement diminuer le fer myocardique, mais la

normalisation du fer cardiaque peut prendre plusieurs années de traitement homogène et un suivi séquentiel du T2* est nécessaire. La monothérapie par DFX est habituellement efficace. Des travaux récents montrent que le DFX est efficace pour améliorer le T2* pour des LIC variables. Si l'impératif est de le faire diminuer aussi rapidement que possible, une monothérapie à forte dose par DFP (> 90 mg/kg) ou des doses régulières de DFP en combinaison avec le DFO standard 5 jours par semaine doit être utilisé, plutôt que le DFO seul 5 jours par semaine en Sous cutané. Le DFX n'a pas été comparé directement avec le DFP soit seul ou soit en combinaison avec le DFO. Si il n'y a aucune tendance à l'amélioration en T2* avec le DFO, ou une monothérapie par DFP ou DFO, la combinaison DFP + DFO doit être envisagée.

T2* cardiaque < 10 ms – Traitement de sauvetage pour la surcharge cardiaque :
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. Toutefois, si un traitement chélateur continu est donné, l'insuffisance cardiaque peut être évitée même avant que le T2* ne soit corrigé. Cela a été montré pour le DFO administré sur 24h en continu, pour une forte dose de DFX dans une population où le T2* a été entre 6-10 ms, et chez les patients traités avec des régimes de combinaison variés (DFO + DFP, le DFO + DFX). Les patients avec un $T2^* \leq 6$ ms, sont un groupe à risque très élevé de développer une insuffisance cardiaque. Ce groupe n'a pas été évalué intensivement au cours d'études interventionnelles (car nécessite d'attendre des gens souffrant d'insuffisance cardiaque). Il y a une certaine expérience du traitement de ces patients avec le DFO + DFP, mais les essais randomisés n'ont pas inclus les patients atteints ayant des valeurs de $T2^* < 8$ ms. En l'absence de comparaisons formelles avec d'autres régimes, la combinaison du DFO (donné aussi souvent et aussi continue que possible) avec le DFP à des doses standard est recommandée. La monothérapie par DFX à des doses > 30 mg/kg/j a également été démontrée comme étant efficace pour

les patients ayant un $T2^* > 5$ ms et une fonction cardiaque normale. Si les patients ont également des niveaux élevés de fer dans l'organisme tout comme le fer cardiaque, il est important que le traitement chélateur réduise également le fer corporel total.

Patients ayant une insuffisance cardiaque : Si le traitement chélateur est pris régulièrement, l'insuffisance cardiaque clinique est maintenant rare. La correction de l'insuffisance cardiaque nécessite un traitement continu par DFO qui peut entraîner une amélioration de la fonction cardiaque après quelques semaines de traitement. Ce résultat ne sera pas obtenu dans tous les cas, mais si ce traitement est commencé dès l'apparition de l'insuffisance cardiaque, il est habituellement efficace. L'ajout de DFP dans ces circonstances peut être bénéfique, même si une petite étude comparative randomisée n'a pas montré de différence avec ou sans DFP. Une fois la régression de l'insuffisance cardiaque démontrée cliniquement, et à l'IRM myocardique ou l'échocardiographie, la poursuite de la même stratégie thérapeutique est recommandée jusqu'à ce que le $T2^*$ cardiaque s'améliore pour un $T2^*$ au-dessus de 8 ms. En fonction du $T2^*$ de départ, cela peut prendre jusqu'à un an. La clé du succès est l'introduction au bon moment de l'intensification et le maintien du traitement intensif après que l'insuffisance cardiaque soit corrigée.

Dans notre série, la molécule utilisée en première intention est la DFX. La dose est de 10 à 15 mg/kg/j pour les patients NTD, et 25 à 40 mg/kg/j pour les polytransfusés. L'association de 2 chélateurs : DFX + DFP est administrés chez 7 patients (50%) vu la surcharge massive en fer. L'association du DFO + DFP est administrée chez un patient (7,1%).

La répartition des patients thalassémiques du CHU Ibn Sina de Rabat selon le médicament chélateur pris montre que [33] :

- 3% des cas, prennent le DFX.
- 1% des cas, prennent le DFO.
- 9% des cas, prennent la DFP.
- 13% des cas, prennent simultanément le DFO et DFX.
- 74% des cas, prennent le DFO.

c. Supplémentation en acide folique :

L'acide folique intervient dans l'érythropoïèse, qui est accélérée en cas de thalassémie. Donc, une prise quotidienne d'acide folique est recommandée chez les β^+ thalassémiques et indéfinie à la dose de 5 mg/j. Dans notre travail, 30% des patients sont sous acide folique, ils sont tous des β^+ thalassémiques.

d. Splénectomie :

d.1. Place de la splénectomie [16] :

La physiopathologie de la β -thalassémie entraîne une augmentation de la fonction de filtre macrophagique de la rate, provoquant son augmentation volumique. Chez les patients β -thalassémiques, une splénectomie permet de réduire l'importance de l'anémie, en limitant la destruction massive et anticipée des GR. Cette opération est également effectuée en vue de la réduction ou de l'arrêt des transfusions lorsqu'elles sont occasionnelles. La splénectomie était donc très couramment indiquée chez les patients β -TI il y a encore 10 ans, lorsqu'un hypersplénisme était avéré (donc face à l'association d'une thrombopénie, d'une neutropénie et d'une SMG).

Aujourd'hui, avec les alternatives possibles et le risque non négligeable de complications, les splénectomies ne sont plus proposées de façon aussi systématique au patient β -TI. Son indication est plus stricte, elle est destinée essentiellement aux

patients âgés de plus 5 ans, avec un important hypersplénisme et une SMG palpable, pour qui les traitements par chélation et transfusion ne sont pas adaptés. Chez les patients β -TM, la splénectomie est rarement indiquée. Elle est principalement suggérée afin de réduire les besoins transfusionnels pour un patient nécessitant plus de 200 mL/kg/an de concentrés globulaires (CG), ou également lors d'un hypersplénisme flagrant.

Tableau 6: Indications de la splénectomie dans la thalassémie majeure [25].

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

Dans notre série, deux patients, soit 5% des cas, ont été splénectomisés suite à un hypersplénisme, contre 46,1% dans la série tunisienne et 3,4% au CHU Annaba d'Algérie [34,37].

d.2. Conséquences de la splénectomie [85] :

Avec une fonction de purification représentée principalement par un rôle immunitaire, la rate est considérée comme un organe secondaire du système immunitaire. D'une part, elle produit les lymphocytes B, responsables de l'immunité

spécifique et persistante. D'autre part, elle permet l'immunité dite 'innée' en étant le siège de la phagocytose des bactéries, et en produisant les activateurs du complément. La splénectomie induit donc une immunodépression, en modifiant notamment la réponse inflammatoire face à l'agression de bactéries ou de parasites. Le risque de contracter certaines infections bactériennes est donc augmenté. Les bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* de type b, ou encore *Neisseria meningitidis*) sont responsables d'une infection fulminante, de type bactériémie à foyer pharyngé provoquant un tableau de choc septique, et une mortalité de 50 à 70% dans les 2 jours. Nommées OPSI' (Overwhelming Post Splenectomy Infection), ces infections ne sont pas prévisibles et peuvent survenir de nombreuses années après la splénectomie. D'autres infections bactériennes sont aussi favorisées après une splénectomie par les bactéries *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, sans être aussi graves que les OPSI. Enfin, le paludisme et les babésioses sont les parasitoses pour lesquelles les patients splénectomisés sont plus sensibles.

e. Autres thérapeutiques :

v Erythropoïétine :

En l'absence d'études contrôlées randomisées, la place de l'EPO dans les β -thalassémies est actuellement imprécise. Une amélioration de l'anémie est obtenue chez certains patients atteints principalement de TI avec l'hydroxyurée et/ou l'EPO. Leur prescription, seule ou en association, est du domaine du spécialiste et s'effectue hors AMM, de préférence dans le cadre d'études contrôlées. Dans notre série, aucun patient n'a été traité par l'Erythropoïétine.

v Inducteurs de l'hémoglobine fœtale ou Hydroxyurée :

L'induction pharmacologique de la synthèse d'Hb fœtale par l'hydroxyurée, l'érythropoïétine ou les dérivés des butyrates, prescrits seuls ou en association, a

permis chez quelques patients atteints de β -TI, voire de thalassémie majeure, une augmentation significative du taux d'Hb et/ou un sevrage transfusionnel. La réponse à l'hydroxyurée est inconstante, probablement du fait de la variabilité des doses utilisées et de l'intervention de nombreux facteurs génétiques. L'hydroxyurée, à la dose de 10 mg/kg/j, semble à ce jour une alternative intéressante pour les patients présentant une thalassémie intermédiaire. Elle entraîne une augmentation de l'Hb F de l'ordre de 30%, une élévation modeste du taux d'Hb, une baisse modérée de la bilirubine et de la réticulocytose [86].

Dans notre étude, une seule patiente a été mise sous hydroxyurée (hydréa*) avant l'allogreffe, pour réduire la dysérythropoïèse extra-médullaire.

VI.2. Greffe des cellules souches hématopoïétiques [86] :

La greffe est actuellement le seul traitement curatif de la maladie, sous réserve de la disponibilité d'un donneur HLA identique intra-familial. Le risque vital lié à la procédure de greffe, les séquelles du conditionnement (en particulier les risques de stérilité féminine liés au busulfan) qui viennent s'ajouter à celles induites par l'hémochromatose, l'éventualité d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique doivent être discutés avec les patients et leurs familles. Les probabilités de survie varient avec les caractéristiques des patients greffés. Dans une analyse de 222 enfants de moins de 16 ans, transplantés entre 1983 et 1988, la probabilité de survie sans maladie est de 75% à un an et est diminuée en cas d'antécédents de chélation non optimale, d'HMG et de fibrose portale. Les analyses ultérieures retiendront ces trois facteurs de risque pour la définition des groupes pronostiques. À dix ans de la greffe, les chances de survie sans thalassémie sont de 85% pour les enfants appartenant à la classe 1 (sans HMG et sans fibrose portale). Les décès liés à la greffe et les rejets du greffon sont plus fréquents chez les patients adultes ou ceux présentant une

hépatopathie d'origine hémochromatosique ou virale. Les différentes préparations à la greffe comportent une association de busulfan par voie orale et de cyclophosphamide, administrés à des doses variables. Des perfusions de sérum antilymphocytaire peuvent être adjointes afin de favoriser la prise du greffon. La prévention de la maladie du greffon contre l'hôte est assurée par cyclosporine prescrite pendant un an, seule ou associée à des injections de méthotrexate. Chez les patients de classe 3 (HMG, fibrose portale et chélation irrégulière), la survie après greffe est améliorée par une diminution des doses de cyclophosphamide, mais le taux de rejet augmente. Au total, la greffe des cellules souches hématopoïétiques s'est avérée une thérapeutique curative efficace pour les enfants thalassémiques bien chélatés, indemnes d'hépatopathie et disposant d'un donneur intrafamilial HLA-identique.

Dans notre travail, une seule patiente a bénéficié d'une greffe de la moelle osseuse à l'âge de 10 ans à partir de son frère. Parmi les 249 malades β -TM de la série française, 42 patients soit 17% ont été greffés [57]. Dans une étude Danoise portant sur 26 cas de β -TM, 8 patients ont été greffés soit 30,8% des cas [57,87].

VI.3. NOUVELLES PISTES THERAPEUTIQUES :

VI.3.1. Amélioration de la prise en charge de la surcharge en fer :

De nombreuses pistes sont explorées afin de limiter la surcharge en fer, en agissant sur son absorption, ou en optimisant son élimination. La découverte de nouveaux régulateurs du métabolisme du fer permettent d'identifier de nouveaux sites d'actions thérapeutiques potentiels et de multiplier les opportunités de traitements.

- Prévenir la surcharge en fer : induire l'hépcidine

L'hépcidine est un petit peptide composé de 25 acides aminés, codé par un seul gène situé sur le chromosome 19. La synthèse de cette hormone s'effectue dans le foie, elle est ensuite libérée dans la circulation sanguine. L'intestin et les macrophages sont ses deux principales cibles d'actions. L'hépcidine est également exprimée dans d'autres tissus, tels que les adipocytes, le myocarde, et l'estomac, y exerçant des rôles secondaires encore méconnus [96,97].

- Rôles et mécanismes d'action [88] :

Le récepteur de l'hépcidine est la ferroportine, située à la surface des entérocytes et des macrophages. La ferroportine est une protéine transmembranaire responsable de l'export du fer depuis les cellules vers le plasma. L'interaction ferroportine-hépcidine provoque l'internalisation puis la dégradation lysosomale de la ferroportine. Le fer intracellulaire est alors séquestré, sans moyen de transport et lié à la ferritine, ce qui limite l'augmentation de la concentration en fer dans le sang et la saturation de la transferrine. Au niveau des entérocytes, cela se traduit par l'inhibition de l'absorption intestinale du fer alimentaire. Au niveau des macrophages, le fer provenant de la dégradation de l'Hb n'est pas recyclé. Par ces deux rôles, cette hormone hyposidérémiante se place donc comme un régulateur primordial dans l'homéostasie du fer. Par conséquent, si ce régulateur négatif est absent, il est observé

une augmentation de l'absorption intestinale du fer ainsi qu'une augmentation de son recyclage au sein des macrophages. Ces phénomènes conjugués aboutissent à l'accumulation du fer dans les tissus, notamment hépatiques, responsable en partie de la surcharge martiale dont sont atteints les patients β -thalassémiques.

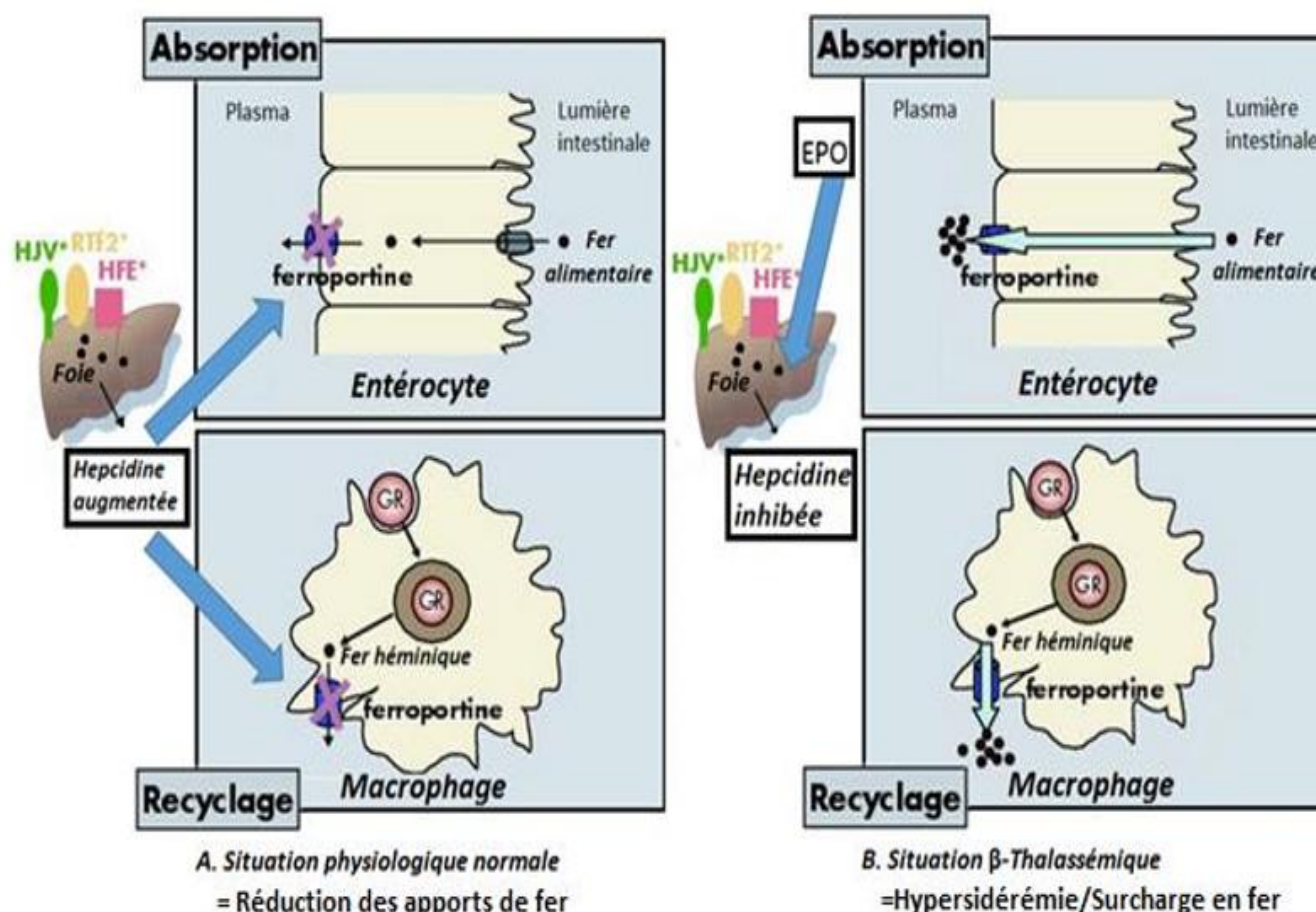


Figure 31: Interaction ferroportine-hepcidine et son impact sur la régulation du fer [89].

L'érythroferrone :

La découverte de cette hormone peptidique en 2014 est la clé d'une meilleure compréhension du lien entre l'érythropoïèse et la régulation métabolique du fer. En condition physiologique normale, l'expression de l'érythroferrone dans la moelle osseuse hématopoïétique est stimulée par la différenciation des érythroblastes (dans la moelle osseuse et la rate) induite par l'EPO, cette dernière étant sollicitée par un besoin accru de régénération sanguine (lors d'une importante hémorragie par

exemple). D'après des analyses expérimentales, l'expression de l'érythroferrone est multipliée par dix seulement quatre heures après une injection d'EPO [88]. Secrétée dans la circulation sanguine, l'érythroferrone est à l'origine d'une inhibition rapide de l'hepcidine, permettant la mise à disposition du fer nécessaire à la production de nouveaux GR. Les récepteurs de l'érythroferrone intervenant dans la régulation de l'expression de l'hepcidine nécessitent des études supplémentaires pour être clairement identifiés [16,90].

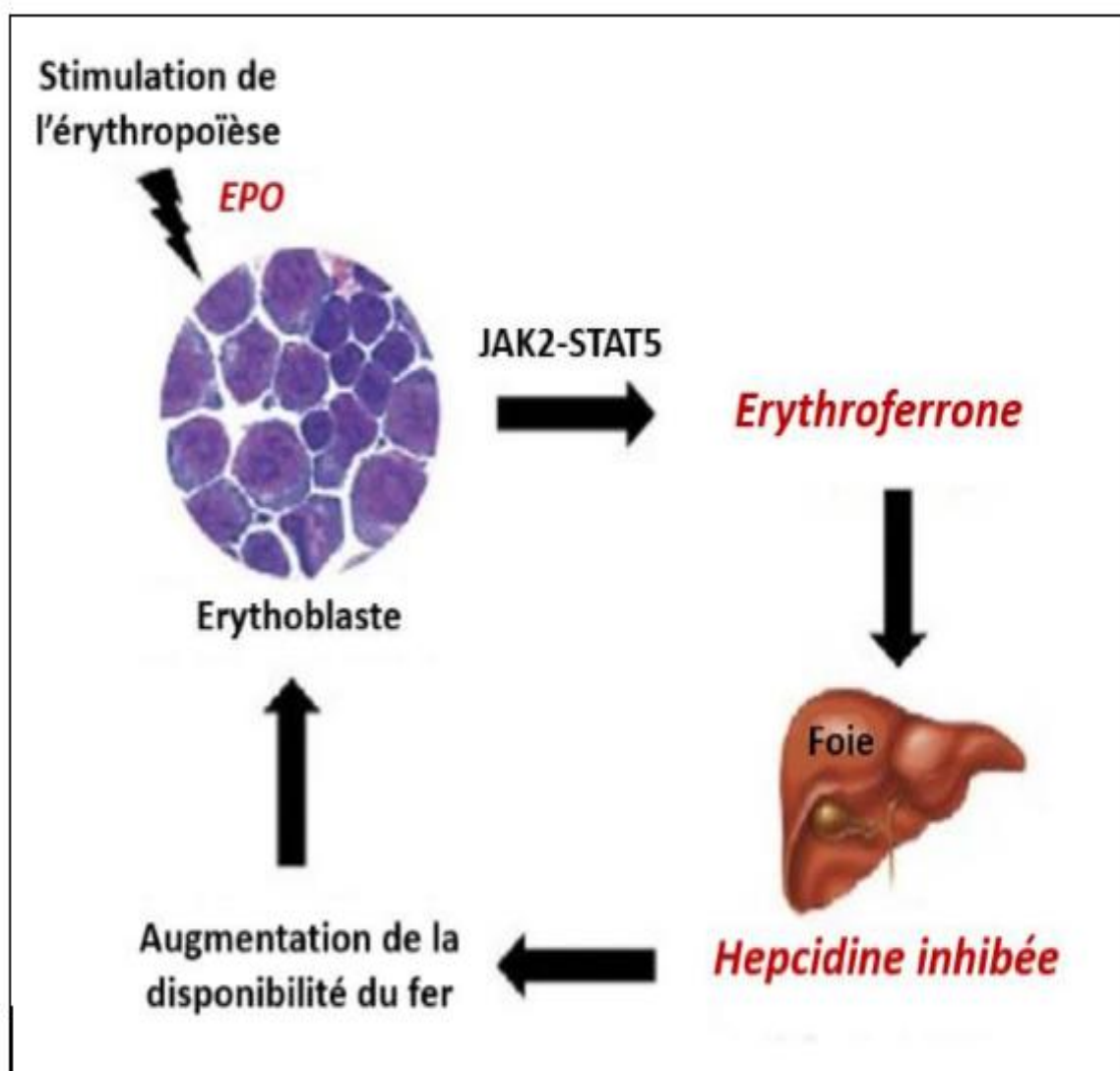


Figure 32 : Régulation indirecte du relargage du fer par l'érythroferrone [90].

Rôle de l'érythroferrone dans la β -thalassémie [91] :

Des études sur des souris β -TI ont prouvées que l'érythroferrone a une expression fortement augmentée dans ces conditions physiopathologiques, stimulée par l'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. La régulation négative de l'expression de l'érythroferrone permettrait une absorption intestinale du fer normale, activement régulée par l'hepcidine. Cela représenterait donc un moyen de prévention primaire de la surcharge en fer dans la β -thalassémie, avec un intérêt d'autant plus important dans la forme intermédiaire. Des recherches sont actuellement entreprises par un laboratoire pour développer un moyen thérapeutique ciblant précisément l'érythroferrone.

VI.3.2. Améliorer la chélation par développement de nouvelles molécules :

Afin d'apporter une réelle amélioration par rapport aux traitements chélateurs existants, les nouveaux chélateurs se doivent de posséder une toxicité plus faible, d'améliorer les capacités excrétoires du fer et bien sûr de faciliter la compliance au traitement par une administration orale. La toxicité rénale, effet secondaire présentée par l'actuel DFX, est un grand axe d'amélioration de ces recherches. La desferrithiocine est un chélateur isolé de la bactérie *Streptomyces antibioticus*. Les premiers essais avec la molécule avaient démontrés une forte capacité à extraire le fer, mais également une forte toxicité à faible dose. De nombreux analogues de synthèse ont été mis au point et testés à différentes échelles, en vue de conserver les mêmes capacités chélatrices, et de limiter la toxicité [85, 92, 93].

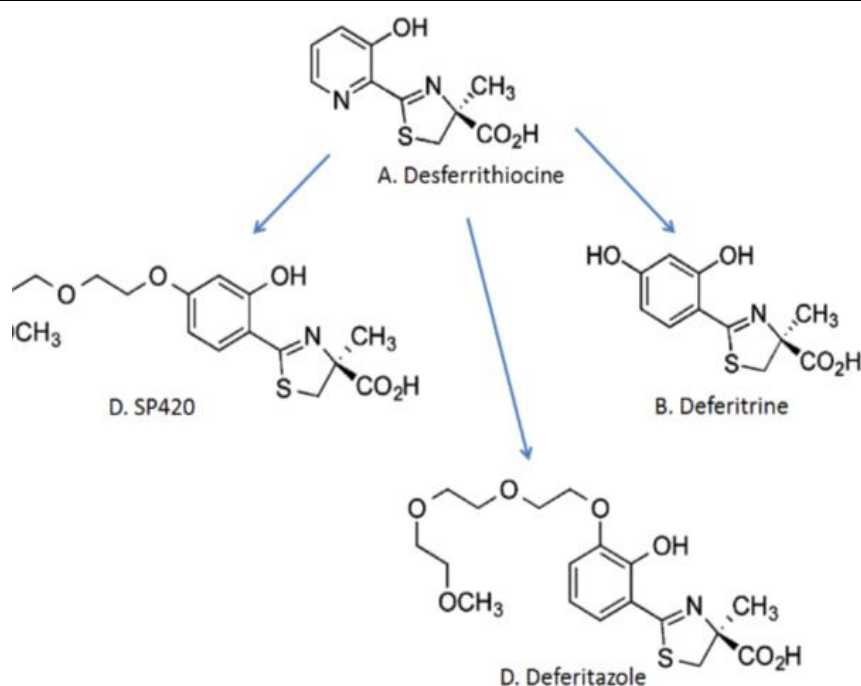


Figure 33 : La molécule de desferrithiocine et ses analogues de synthèse [92,93].

- La Deferitrine : un premier échec [92, 94]

La deferitrine est le premier agoniste de la desferrithiocine à avoir été testé chez l'Homme. Les résultats de l'étude devaient permettre de comparer l'effet de ce nouveau chélateur sur l'équilibre martial des patients β -thalassémiques transfusés et en surcharge, par rapport aux effets de la molécule de référence, la DFO. La phase I de l'essai clinique, avec une administration orale journalière unique de 15 mg/kg, avait montré des résultats très prometteurs, autant sur les plans de l'efficacité, supérieure à celle de la DFO à ce stade, que de la sécurité. Mais l'essai a été stoppé en phase I/II, lorsque la dose journalière a été doublée. Après 4 à 5 semaines de traitement à une dose de 25 mg/kg/jour, certains patients présentaient des taux élevés d'azote uréique et de créatinine dans le sang, ainsi qu'une altération importante des tubules rénaux proximaux démontrant une néphrotoxicité non acceptable de la molécule.

- Le Deferitazole (FBS0701 ou SPD602):

Actuellement en phase II de recherche clinique, aucune toxicité rénale n'a été encore détectée pour cette molécule (la toxicité rénale du DFX était déjà connue à ce même stade de recherche), ni de neutropénie ou de rash. Une bonne tolérance et des propriétés pharmacocinétiques favorables ont été déterminées lors de la première phase. Le deferitazole mobilise le fer avec une efficacité similaire au DFX, molécule la plus employée actuellement. Par ailleurs, 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 ensuite par les fèces et l'urine [95].

- SP-420

Dernière molécule mise au point, ses études précliniques sur les animaux ont démontrées une toxicité rénale indétectable chez les rats comparée à la toxicité de la deferitine. De plus, elle permet une forte excrétion du fer non seulement au niveau du foie mais également du cœur et du pancréas. Comparé au déféritazole, le SP-420 montre un meilleur profil de l'efficacité en fonction de la dose, et une meilleure pénétration dans les organes cibles. Une étude de phase I est en cours de recrutement, elle aura pour but d'étudier d'une part l'efficacité du produit par l'administration de dose ascendante, et d'autre part de confirmer sa sécurité chez les patients β -thalassémiques adultes [93,96].

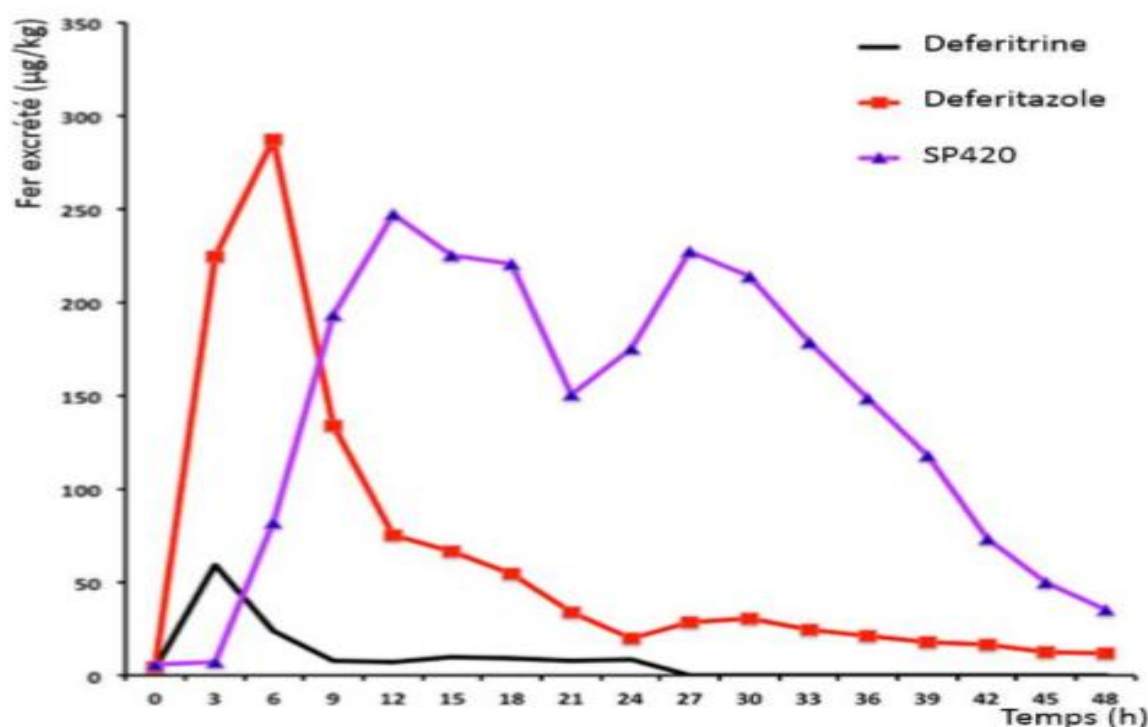


Figure 34 : Comparaison des Cinétiques d'excrétion biliaire du fer chez des rats non surchargés en fer en fonction du chélateur administré (dose du chélateur de 300 µmol/kg) [93].

VI.3.3. Correction de l'anémie [97] :

L'érythropoïèse inefficace et l'anémie secondaire entraînent de sévères comorbidités et aggravent l'état clinique du patient. Développer des traitements visant les voies de signalisation dépendantes de l'EPO peut être bénéfique pour les patients β -thalassémiques, en corrigeant ainsi la cause primaire de l'anémie.

VI.3.3.1. Les inhibiteur de Jak2 : INC424 [16]

- Jak2, son rôle dans la β -Thalassémie

Janus Kinase 2 (JAK 2) est une protéine de la famille des tyrosines kinases. Grâce à l'ATP (Adénosine TriPhosphate), elle transfère un groupe phosphate au niveau du domaine de la tyrosine des molécules ciblées. JAK2 est une protéine de signalisation intracellulaire permettant au final la transcription de gènes en activant

les STAT (signal transducers and activators of transcription). JAK2 répond à l'EPO en exerçant un rôle dans les processus de prolifération, différenciation et survie des précurseurs des GR. Chez les modèles murins β -TM, il a été démontré qu'un taux élevé d'EPO est associé à une forte activité de phosphorylation de JAK2. Cela conduit à l'augmentation du nombre de progéniteurs érythroïdes et finalement à l'hématopoïèse extra-médullaire.

- INC424 (ruxolitinib) [98] :

Le ruxolitinib est un inhibiteur spécifique de la Janus Kinase de type II (il existe 4 types de Janus kinase). Il est déjà employé comme agent antinéoplasique, pris par voie orale, dans des maladies myéloprolifératives. Les inhibiteurs de JAK 2 se sont montrés efficaces chez les souris β -TM pour qui les SMG ont été inversées rapidement. Après moins de deux semaines de traitements, leur rate avait retrouvé une taille normale.

Ce traitement est donc actuellement en phase II d'essai clinique chez les patients β -TM ayant une SMG. Cet essai a pour but d'analyser les effets du ruxolitinib sur la réduction du volume de la rate, et également sur la réduction des besoins en transfusion sanguine. Contrairement aux protocoles employant le ruxolitinib en oncologie, le traitement dans la β -thalassémie est de courte durée, les administrations de ruxolitinib sont arrêtées lorsque le volume de la rate est revenu à la normale, ce qui limite les effets secondaires de cet antinéoplasique (son principal effet indésirable est la thrombopénie et l'aggravation possible de l'anémie).

En conclusion, les inhibiteurs de JAK2 tel que le ruxolitinib pourraient diminuer le taux de splénectomie chez les patients β -thalassémiques (autant majeures que mineures), et également limiter les besoins en transfusions sanguines, et par conséquent la surcharge en fer.

VI.3.3.2. Les pièges à ligands :

- GDF-11, son rôle dans la β -thalassémie [99]

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- β , pour Transforming Growth Factor). GDF-11 est notamment impliqué dans le développement et la régénération des cellules souches. Cette protéine est synthétisée en quantité plus importante dans le sang avant l'âge adulte. En se fixant sur un type de récepteurs transmembranaires spécifiques, ceux de l'activine II (IIA et IIB), le GDF11 déclenche une cascade de signalisation qui accroît la production des érythroblastes non matures et non capables de se différencier. Une étude a démontré que l'expression du facteur de croissance GDF-11 est augmentée par les ROS qu'induisent les agrégats d' α -globine chez les patients β -thalassémiques. L'inhibition de l'interaction entre le GDF-11 et le récepteur à l'activine II représente donc une cible thérapeutique dans la β -thalassémie, celle de molécules surnommées 'pièges à ligand', permettant de réduire la surproduction d'érythroblastes immatures à l'origine de la dysérythropoïèse.

- Les molécules [97, 100] :

Les pièges à ligands sont des 'protéines de fusion' : elles sont formées par la liaison entre le domaine extracellulaire du récepteur à l'activine II modifié et un fragment Fc d'un IgG1 humain. Cette protéine de fusion va se lier à GDF-11, au niveau du locus où le facteur de croissance devrait se fixer sur le récepteur membranaire physiologique. Ce piège à ligand empêche donc GDF-11 de se fixer sur son récepteur et de déclencher la production d'érythroblastes immatures.

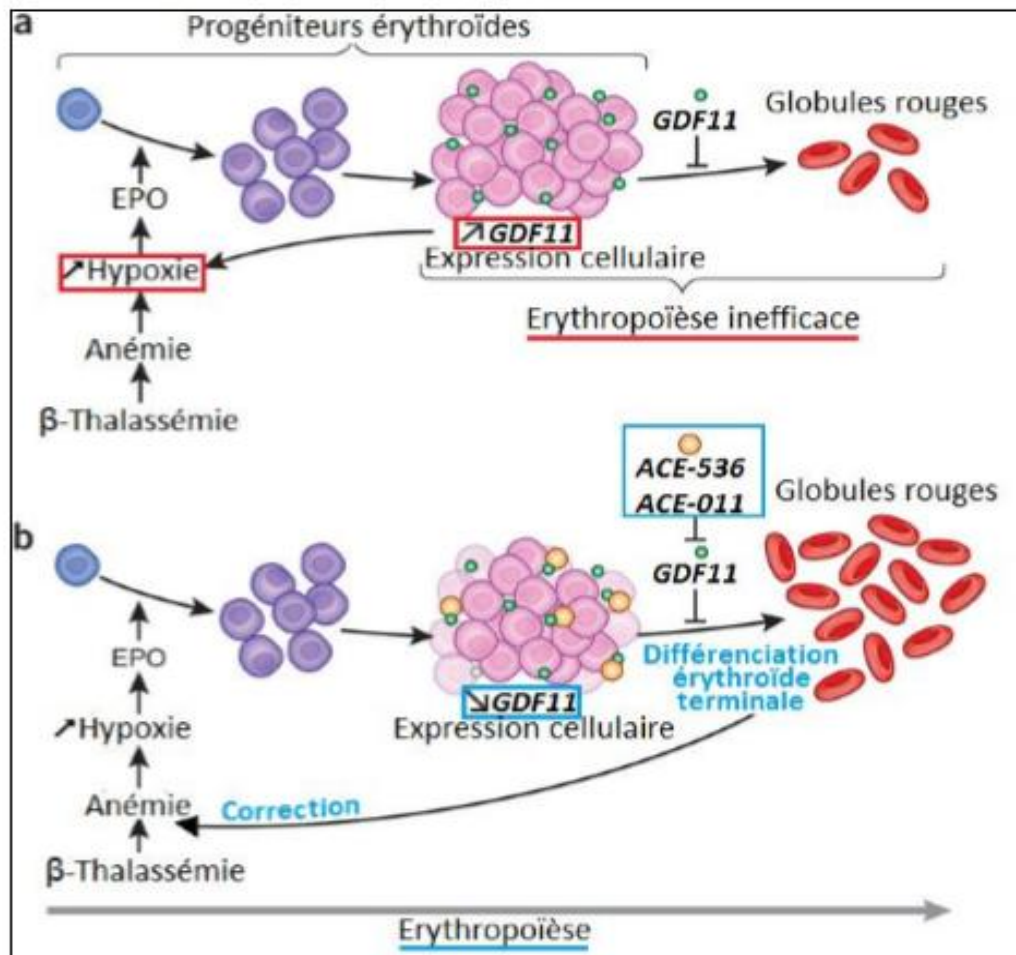


Figure 35 : Action des pièges à GDF-11 sur la physiopathologie de la β -thalassémie [101].

Deux molécules 'pièges à GDF-11' ont été mises au point et interviennent dans la régulation des dernières étapes de la maturation et différenciation des précurseurs érythroïdes :

a. Sotatercept (ACE-011) [102, 103] :

Le sotatercept est la première protéine de fusion du récepteur de l'activine de type IIA testée. Chez la souris β -TM, la molécule a diminué les agrégats d' α -globine et a corrigée l'anémie. Suite à ces résultats positifs, ce médicament fait l'objet actuellement d'essai clinique chez des patients β -TM et β -TI, traités par injection sous cutanée 1 fois toutes les 3 semaines. Les résultats de la phase I ont montrés que le taux d'Hb a été augmenté de façon dose-dépendante (à une dose de 75 mg/kg, une augmentation de 2 g/dL d'Hb pour la moitié des patients traités a été notée, et une augmentation d'au moins 1g/dL pour l'autre moitié). La charge transfusionnelle nécessaire pour les patient β -TM a diminuée également de façon dose dépendante (jusqu'à une réduction des besoins de plus de 50% pour un tiers des patients traités à 0,75 mg/kg, un autre tiers a montré une réduction d'entre 20 et 50% de ses besoins en CGR). Une bonne tolérance a été montrée dans ce premier essai. Les effets indésirables ressentis ont été de type douleur osseuse, trouble du rythme cardiaque et thrombophlébite superficielle. La phase IIa en cours étudie la sécurité et la tolérance du traitement à long terme, pour des doses augmentées progressivement de 0,1 mg/kg jusqu'à 1,5 mg/kg.

b. Luspatercept (ACE-536) [104,105] :

Cette molécule agit spécifiquement sur les ligands du récepteur de l'activine de type IIB. Les résultats intermédiaires ont également prouvés son efficacité via l'augmentation du taux d'Hb et la baisse des besoins transfusionnels. La molécule est actuellement en étude étendue de phase II, pour analyser la sécurité et la tolérance de la molécule à long terme, à une dose de 0,8 mg/kg en sous-cutanée toutes les 3 semaines.

Tableau 7 : Résultats préliminaires des essais cliniques de Phase II dans la β -thalassémie pour le Sotatercept et le Luspatercept [100] : Effet de la dose sur le taux d'Hb et sur les besoins transfusionnels.

	Degré d'augmentation du taux d'Hb	Pourcentage de Patients présentant une augmentation d'Hb			
	Dose de Sotatercept(mg/kg)	0,1	0,3	0,5	0,75
Effet des protéines de fusion sur l'augmentation du taux d'hémoglobine	>1,0g/dl	0%	67%	83%	100%
	>2,0g/dl	0%	0%	33%	50%
	Dose de Luspatercept(mg/kg)	0,2	0,4	0,6	0,8
	>1,0g/dl	33%	67%	100%	67%
	>2,0g/dl	0%	0%	20%	33%

	Dose de Sotatercept(mg/kg)	0,1	0,3	0,5	0,75
	Taux de réduction des besoins transfusionnels	Pourcentage de Patients présentant une réduction des besoins en CGR			
Effet des protéines de fusion sur la réduction des besoins transfusionnels	>20%	0%	33%	50%	67%
	>50%	0%	0%	0%	33%
	Dose de Luspatercept(mg/kg)	0,2	0,4	0,6	0,8
	Taux de réduction des besoins transfusionnels	*	*	1 patient: 78,5%	3patients: 66,7% 66,7% 69,8%

VI.3.3. Correction et prévention de l'anomalie génétique :

VI.3.3.1. Thérapie génique [106] :

Aujourd'hui, la seule possibilité reconnue de traiter définitivement la β -thalassémie est de recourir à la greffe allogénique de moelle osseuse. Mais cette approche est limitée par la disponibilité de donneur compatible pour seulement 25% des patients et le risque significatif de réaction de greffon contre l'hôte. La thérapie génique pourrait alors représenter une alternative pour traiter définitivement l'hémoglobinopathie en cas d'impossibilité de recourir à un donneur pour une greffe allogénique, en offrant la possibilité d'une greffe autologue : les propres cellules souches hématopoïétiques du patient sont génétiquement modifiées avant de lui être réinjectées. Ainsi, l'addition du gène β -Globine par un vecteur et son intégration chromosomique dans les cellules souches hématopoïétiques du patient est une approche de choix, grâce à des éléments de régulation génétiques appropriés contenus dans le vecteur. Les virus ont la capacité d'intégrer leur propre matériel génétique dans les cellules humaines, ils représentent donc de potentiels vecteurs* pour ce type de thérapie. Le principe général est d'ôter au virus les séquences génétiques responsables de son caractère pathologique, le rendant inoffensif, et de lui supprimer la capacité de se reproduire. Enfin, Le gène à visée thérapeutique vient remplacer ces séquences. Les obstacles à cette thérapie étant la nécessité d'améliorer l'efficacité du transfert de gène, réguler et maintenir l'expression du gène introduit et insérer le gène dans un site non-oncogénique. Cependant, des transferts de gènes de globines ont été effectués avec succès dans des cellules hématopoïétiques humaines et de primates.

VI.3.3.2. Etapes cliniques de la thérapie génique :

a. Le prélèvement des cellules souches du patient :

Après une période d'hypertransfusion, les cellules souches du sang périphérique du patient sont récoltées. Parmi elles, les cellules portant l'antigène CD34+ sont détectées et sélectionnées. Une partie de ces CD34+ est cryoconservée pour constituer un stock de sécurité.

b. La transduction des CD34+ :

Les cellules sélectionnées du patient sont préstimulées pendant 24 à 48h dans un milieu de culture contenant des cytokines (SCF, IL-3, Flt-3L et TPO) et du sulfate de protamine. Le vecteur est ajouté dans le milieu de culture : Le gène β -globine contenu dans le vecteur est intégré au génome des cellules souches hématopoïétiques du patient. Les cellules modifiées obtenues sont comptées, lavées et cryopréservées. Les tests de contrôle précités sont réeffectués sur les cellules obtenues, les cellules ne sont transférées au patient seulement lorsque tous les résultats sont obtenus et conformes.

c. Le conditionnement du patient :

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

d. La greffe des CD34+ :

Les CD34+ transduites du patient lui sont retransfusées par un cathéter central, durant 20 minutes, pendant que les signes vitaux du patient sont monitorés.

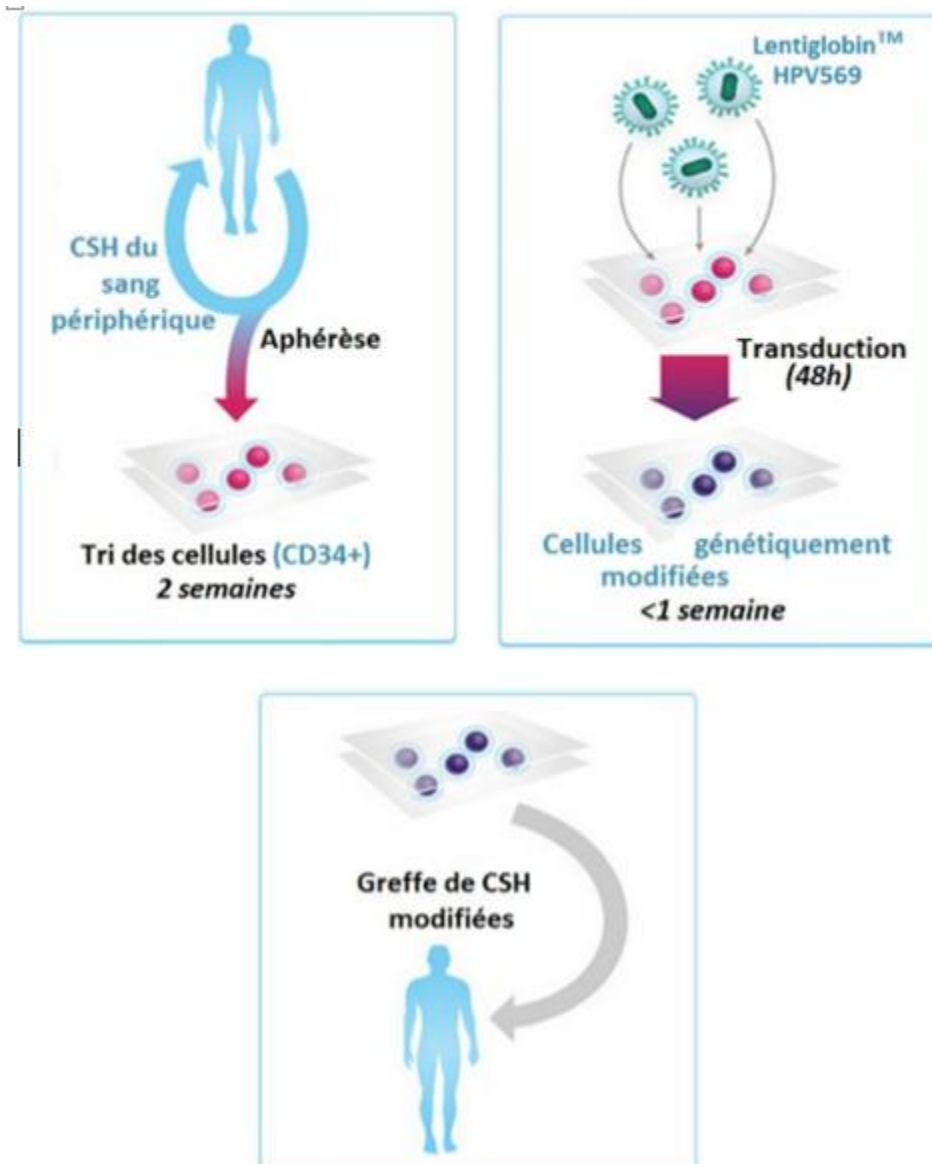


Figure 36 : Protocole clinique de thérapie génique [107].

VI.3.3.3. Etude clinique:

La phase I/II de l'étude est en cours afin d'analyser la faisabilité, la sécurité et l'efficacité du LentiGlobinTM BB305 dans le traitement de patients β -Thalassémiques majeurs. Cette étude a été conçue pour tester ce vecteur sur 15 patients, en suivant pendant deux ans après. La transplantation son efficacité et les potentiels effets indésirables. L'étude concerne des patients âgés de 18 à 35 ans, transfuso-dépendants. (Deux études similaires sont menées simultanément, une aux Etats-Unis, et une en France) [108, 109].

Historique de l'étude :

- Décembre 2013 : 1er patient français à bénéficier d'une greffe autologue avec le LentiGlobinTMBB305.
- Mars 2014 : 1er patient américain inclus dans l'essai.
- Mai 2015 : Discussion avec les affaires réglementaires de la FDA et de l'EMA pour faire entrer le LentiGlobinTMBB305 dans les programmes respectifs d'accélération des démarches d'obtention d'AMM. Les études sur les populations pédiatriques et adolescentes sont en cours d'approbation par les Autorités de Santé. Pour les Américains, l'étude sur la population pédiatrique ne pourra débuter que dans 1 ou 2ans, nécessitant un recul plus important sur l'effet du vecteur.

Tableau 8 : Bilan des essais menés sur 7 patients β -thalassémiques majeures avec le LentiGlobinTM BB305 [110].

Vecteur	LentiGlobin TM HPV569		LentiGlobin TM BB305						
Patient	X	Y	1102	1104	1106	1107	1108	1201	1202
Age/Sexe/ Origine	18/M France	22/F France	18/F USA	21/F Thaï- lande	20/F Pakistan	26/F Austra- lie	18/F/ USA	18/F Syrie	16/M France
VCN dans les CD34+ transduits	0.6	0.3	1.1	0.7	1.5	1	0.9	1.5	2.1
Quantité de CD34+ greffés (x10 ⁶ /kg)	4.9	4.3	6.5	5.4	13.5	15	7.9	8.9	13.6
Besoin en Transfusion avant greffe (ml/kg/an)	X	X	137	153	197	223	144	139	188
Production des neutrophiles (prise de la greffe)	J+29	J+20	J+17	J+18	J+29	J+14	NA	J+13	J+15
HbA ^{187Q} /Hb totale (%)	30	5	44.2	2.8	70.8	3.5	-	70 ¹ 69.5 ²	71.6 ¹ 75.8 ²
HbA ^{187Q} /Hb totale (g/dL)			3,8/8,6	0,27/9,8	6,8/9,6	0,34/9,6	-	7,7/11,0 ¹ 7,3/10,5 ²	9,6/13,4 ¹ 9,7/12,8 ²
Transfusion indépendance	Oui J+1an	Non	Oui	Oui	-	-	-	Oui j+10j	Oui j+12j
Effet secondaire	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS
Délai Greffe- dernier résultat (en mois)	60	25	6	3	<3	1	<1	12s	9
								15	15 ²

VI.4. Prise en charge psychologique :

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

Une aide à l'observance du traitement chélateur prescrit au long cours et des discussions fréquentes sur ses enjeux dans l'évolution de la maladie sont indispensables. Ni le bénéfice du traitement, ni les conséquences néfastes de son interruption ne sont ressentis immédiatement. La relation de confiance et la circulation des informations entre les soignants, le patient et sa famille doivent favoriser le partage de la responsabilité de la bonne conduite du traitement chélateur. Les motifs de mauvaise observance seront régulièrement discutés. L'enfant sera impliqué tôt dans la participation à son traitement afin de préparer la période de l'adolescence, où le risque de mauvaise observance thérapeutique est particulièrement important. Plus particulièrement, les modalités d'administration de DFO (voie parentérale, perfusions prolongées quasi quotidiennes) retentissent sur la qualité de vie des patients, leurs activités physiques et leur sommeil, provoquent au point d'injection des douleurs et parfois des lésions cutanées, et rappellent sans cesse l'existence de la maladie. L'équipe soignante a également en charge de proposer des solutions pratiques telles que l'utilisation d'un matériel de perfusion plus léger ou silencieux, un nouveau type d'aiguille, une meilleure rotation des sites d'injection, des mesures susceptibles d'améliorer l'observance. L'utilisation actuellement plus large des chélateurs actifs par voie orale, jugés plus pratiques à l'administration et plus satisfaisants par les patients, devrait concourir aussi à son amélioration. Les

associations participent également à l'éducation et au soutien du patient et de sa famille. Une prise en charge médico-sociale est indiquée.

La transition entre l'équipe pédiatrique et celle qui prendra en charge le patient devenu adulte sera planifiée à l'avance et prendra en compte la maturité physique et psychologique du patient. Elle sera précédée d'une période de familiarisation avec la nouvelle structure d'accueil et les nouveaux soignants. L'organisation de consultation et de réunion communes aux pédiatres et médecins d'adultes permet, en plus de la communication écrite des principaux éléments du dossier médical, un temps d'échange oral en présence du patient. De même, les relais infirmier, social et psychologique seront formalisés [111].

VI.5. Éducation thérapeutique, règles hygiéno-diététiques :

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

- Ø La connaissance de la maladie, de ses complications chroniques et aiguës (signes d'alerte cardiaque et infectieux en particulier).
- Ø L'apprentissage des traitements médicamenteux : règles d'administration des médicaments administrés par voie orale, auto-perfusions pour l'administration sous-cutanée de la DFO, si le patient le souhaite.
- Ø La compréhension des indicateurs de suivi, d'efficacité et de toxicité des traitements.
- Ø L'encouragement à l'exercice physique, à une exposition solaire adéquate, à l'arrêt du tabac.
- Ø La connaissance des règles nutritionnelles : l'alimentation est équilibrée et diversifiée, apportant calcium, vitamine E, vitamine C, folates, et limitant les aliments très riches en fer [112].

VII. CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL :

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

Le diagnostic prénatal de la thalassémie est réalisable depuis le début des années 1970, conséquence des progrès des techniques de prélèvement de matériel génétique et de la biologie moléculaire. Deux méthodes de prélèvement de cellules ovulaires sont utilisées à l'heure actuelle pour l'analyse génétique. L'amniocentèse peut être pratiquée à partir de 17 semaines d'aménorrhée. Dans le cas où le fœtus est révélé porteur de la maladie de l'Hb, l'amniocentèse conduit à une interruption tardive de la grossesse. Le prélèvement de villosités choriales peut être effectué entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée, soit par voie transcervicale, soit par voie transabdominale. S'il permet un diagnostic plus précoce, il semble que, jusqu'à ces dernières années, il se soit accompagné d'un taux de fausses couches secondaires légèrement plus élevé que celui de l'amniocentèse, l'écart ayant toutefois tendance à se réduire au fur et à mesure que l'expérience des opérateurs augmente. Le diagnostic biologique prénatal des β -thalassémies est délicat car il existe de très nombreuses mutations responsables de la maladie. C'est pourquoi l'idéal en la matière est d'avoir le temps d'étudier à l'avance la famille ou le couple à risque, pour savoir les anomalies biologiques à rechercher. Le diagnostic précoce est ainsi fait dans les meilleures conditions puisqu'on connaît les mutations impliquées dans le couple et que les

techniques d'analyse directe sont alors possibles. Quand ce n'est pas le cas, le diagnostic chez le fœtus repose à l'heure actuelle sur les techniques d'électrophorèse en gel dénaturant. La mise en évidence d'une anomalie de migration en gradient dénaturant atteste une mutation dont la nature est déterminée ultérieurement par séquençage direct ou par comparaison avec des témoins dont la lésion moléculaire est identifiée [111].

A l'échelle nationale un dépistage a été réalisé en 2005 sur 1000 naissances dans 3 maternités, Rabat-Souissi, Larache et Tétouan a donné un taux allant de 3 à 9% de porteurs de la maladie [113].

La thalassémie est une maladie considérée comme évitable grâce à la mise en place de programme de dépistage et de prévention. Au Maroc, la principale difficulté pour les patients réside dans l'accessibilité aux soins (distance) et aux traitements chélateurs, coûteux. Pour permettre une meilleure prise en charge des patients, le ministère de la santé a mis en place un plan d'action national de lutte contre les maladies héréditaires de l'Hb qui vise la généralisation de leur prise en charge. Ce plan est doté d'une enveloppe de 18 millions de dirhams destinés à l'approvisionnement en produits sanguins et médicaments et à la création de structures de prise en charge régionales. Actuellement, les patients thalassémiques disposent de transfusions sanguines gratuites. Les chélateurs du fer sont disponibles dans les principaux hôpitaux prenant en charge cette maladie.

Le fait de disposer d'un diagnostic et d'un traitement conduit inévitablement à une augmentation cumulée du nombre de malades ayant besoin de soins. L'accroissement de l'espérance de vie de ces derniers vient également s'ajouter au coût général des soins par malade, qui peut avoir des répercussions financières graves pour les pays, surtout pour ceux disposant de ressources limitées. Les projections à dix ans montrent qu'il sera impossible à la plupart des pays de fournir un traitement

optimal à tous les malades. Une prévention efficace est donc indispensable pour pouvoir dégager les ressources nécessaires pour le traitement dans de bonnes conditions des malades qui souffrent déjà de cette maladie. Par exemple, au début des années 1980 à Chypre, la mise en œuvre d'une politique de prévention a permis d'éviter jusqu'à 95% des naissances d'enfants atteints de thalassémie. Cette intervention a stabilisé le coût annuel des soins aux malades à un montant représentant une faible fraction des projections du coût sans la prévention, ce qui a permis d'améliorer nettement la qualité du traitement administré aux malades. Toutes les composantes de la prévention et du traitement doivent être examinées ensemble, les initiatives existantes doivent être soutenues et les services introduits progressivement en commençant par les régions où ils sont le plus faciles à mettre en place [114].

VIII. EVOLUTION- COMPLICATIONS

VIII.1. EVOLUTION :

L'évolution naturelle chez les sujets non pris en charge pendant la petite enfance est marquée par une hépato-splénomégalie. Non traitée, la maladie évolue spontanément vers le décès dans un tableau d'anémie parfois aggravé par des infections intercurrentes [115]. Ainsi, le principal objectif du traitement de formes majeures est de corriger l'anémie et de freiner l'érythropoïèse inefficace par un régime transfusionnel adapté, pour assurer à la fois une croissance staturo-pondérale et une vie normale.

Toutefois, les transfusions régulières entraînent une allo-immunisation érythrocytaires et aggravent la surcharge en fer (hémochromatose) qui peut entraîner de multiples complications : affections cardiaques, hépatiques et endocriniens (hypogonadisme, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, diabète...). La prise en charge de l'hémochromatose est donc l'élément clé dans le pronostic [116].

Dans notre étude, 32 patients, soit 80% des cas, sont vivants et stables sur le plan clinique, avec un cas de rémission complète de la maladie après la greffe des cellules souches hématopoïétiques, 7 cas (22,5%), ont été perdu de vue, et 1 cas est décédé à l'âge de 18 mois dans un tableau d'anémie sévère avec intolérance hémodynamique, suite à une mauvaise observance thérapeutique et un refus de suivi. Dans l'étude faite au CHU Ibn Sina, 2 patients ont été décédés, L'un suite à une insuffisance cardiaque et l'autre suite à un diabète. Dans l'étude du CHU Annaba, 25 sur 38 patients (65%) sont vivants et stables, et 9 cas sont décédés par défaillance multiviscérale (23,7%), au CHU d'Oran, seulement 33% des cas qui sont vivants et suivis, 14 cas perdu de vue (51,8%), et 14,8% de cas sont décédés (tableau 9).

Tableau 9: Devenir des patients dans notre étude et d'autres séries.

	Notre étude	CHU Ibn Sina Rabat	CHU Annaba	CHU d'Oran, Algérie
Décès	1 cas Age du décès : 18 mois Cause : Anémie sévère avec intolérance hémodynamique	2 cas Cause : Un patient à cause du diabète et l'autre suite à une insuffisance cardiaque.	9 cas. Age moyen du décès : 17 ans Causes : défaillance multiviscérale.	4 cas Cause : complications multi viscérales : 2 d'insuffisances cardiaques, 1 insuffisance cardiaque+DID+encéphalopathie hépatique, 1 hépatite C plus insuffisance hépatique.
Perdus de vue	7	—	4 cas	14
Vivants- suivis	32	—	25	9 cas Age actuel moyen : 23,4 ans (18 à 26 ans)
Nombre total des patients	40	—	38	27

VIII.2. COMPLICATIONS :

A. Complications transfusionnelles [117] :

v Principaux accidents immunologiques de la transfusion sanguine :

- Les réactions immuno-hématologiques :

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

- L'incompatibilité protéique.
- L'œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel.
- L'allo-immunisation anti-leuco plaquettaire.
- La "réaction de greffon contre l'hôte" post-transfusionnelle.
- Les réactions allergiques.

v Principaux accidents non immunologiques de la transfusion :

- Accidents infectieux :

Ces infections peuvent être dues :

- Ø Transmission de maladies virales : Par des virus connus (virus d'hépatite B et C, VIH).
- Ø Infection bactérienne par contamination bactérienne du produit sanguin transfusé.
- Ø Transmission de parasitoses : paludisme.

- Accidents de surcharge :

Ces accidents sont représentés essentiellement par :

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

Concernant les complications liées aux transfusions, 5% des patients colligés de notre étude ont présenté une réaction allergique, 2,5% des cas ont présenté une fièvre en rapport avec un accident immunologique, et 5% des cas ont développé une allo-immunisation et sont porteurs d'agglutinines irrégulières. Dans la série Algérienne, 7,9% des cas ont développé l'hépatite virale C, 2,6% des cas ont développé l'hépatite virale B, et 21% de cas une allo-immunisation [37].

B .Complications hépatiques et biliaires [58] :

Le foie est l'organe principal de stockage physiologique du fer. C'est le premier organe cible. Toute surcharge en fer s'accompagne d'une augmentation de la concentration en fer intra-hépatique. La toxicité hépatique du fer s'exprime sous la forme d'une nécrose hépatocytaire, d'une fibrose hépatique pouvant évoluer vers une cirrhose et un cancer du foie. Le degré de surcharge et le délai d'exposition sont 2 facteurs qui participent à cette évolution. Les infections virales, notamment par le virus de l'hépatite C, constituent un facteur aggravant. Après l'atteinte cardiaque, l'atteinte hépatique est la seconde cause de mortalité chez les patients atteints de surcharge en fer post-transfusionnelle.

Pour notre série, deux patients (5%) qui ont présenté des calculs biliaires pigmentaires.

C. Complications cardiaques [58] :

L'hémosidérose cardiaque constitue la première cause de mortalité chez les patients atteints de surcharge en fer posttransfusionnelle. Cet événement peut survenir après une dizaine d'années de transfusions mensuelles régulières. Les lésions histologiques de la surcharge en fer sont caractérisées par des dépôts de fer dans les cellules myocardiques, notamment ventriculaires, les voies de conduction et le péricarde. La fibrose est constante et massive. L'expression clinique de l'atteinte cardiaque peut revêtir différents aspects : poussées de péricardite, myocardite, hypertrophie ventriculaire, troubles de la conduction. Aujourd'hui, les complications cardiaques rendent compte d'au moins 70% des décès dans la thalassémie majeure. En raison de la gravité de cette complication, les patients soumis à des transfusions répétées doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque régulière avec les méthodes les plus précises telles que la mesure de la fraction d'éjection systolique, l'échocardiographie. L'utilisation de l'IRM cardiaque permet également de suivre l'évolution de la surcharge en fer intra myocardique [33].

Dans notre contexte, l'estimation du retentissement de l'hémochromatose sur le cœur ne se fait que par l'échocardiographie, vu la non disponibilité de l'IRM T₂* cardiaque. Parmi nos patients thalassémiques homozygotes, deux ont une atteinte de la fonction diastolique. Par contre 6% des patients ont eu des complications cardiaques selon une étude épidémiologique effectuée au sein du service d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Ibn Sina de Rabat. Ce taux a été de 19,2% dans la série tunisienne, 15% dans la série française, et 53% au CHU Annaba [33, 37, 57].

Une chélation efficace semble le seul moyen pour éviter cette complication fatale. Dans l'étude de N.Oliveri, une ferritinémie inférieure à 2500 ng/ml était un facteur prédictif de survie sans atteinte cardiaque [33].

- Hypertension Artério-pulmonaire [118] :

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.

D. Complications endocriniennes :

Parmi les endocrinopathies secondaires à la surcharge en fer dans la β -thalassémie, l'hypogonadisme et le diabète sont les deux principales causes de morbidité pour le patient. Par ailleurs, une surcharge en fer au niveau du myocarde est fortement associée avec l'occurrence de l'hypogonadisme (67%) et du diabète (41%). La fréquence de ces endocrinopathies augmente avec l'âge, mais n'est pas influencée par le genre sexuel [121, 122].

Ø Hypogonadisme [10] :

L'hypogonadisme est la plus commune des endocrinopathies chez les patients thalassémiques. Dans la β -TM, la surcharge en fer atteint directement le parenchyme glandulaire ainsi que l'axe hypothalamo-hypophysaire. La glande pituitaire, sécrétant les hormones sexuelles, est sensible au stress oxydatif consécutif à cette accumulation ferrique. Une diminution de la sécrétion des hormones gonadotropiques (LH, hormone lutéinisante et FSH, hormone folliculostimulante) est donc observée, sans doute causée par une perte de réponse sélective de la zone sécrétrice : elle est

moins sensible à la stimulation par la GnRH (Gonadotrophine Release Hormone). Cet hypogonadisme est donc qualifié d'hypogonadotrope.

- Chez les hommes [119, 122]:

Chez les patients β -TM homozygotes, 3 cas sur 4 montrent un hypogonadisme hypogonadotrope. Un retard de croissance est courant, dû à des faibles taux d'hormones IGF 1 et IGFB-3. La puberté est parfois arrêtée de manière précoce. Les taux de LH et FSH sont significativement abaissés, ainsi que le taux de testostérone par rapport aux taux physiologiques normaux. D'autre part, le sperme de ces patients est produit en quantité moins importante, et les spermatozoïdes ont une mobilité diminuée. Le volume testiculaire est divisé par deux par rapport à la population masculine normale. De nombreux patients présentent donc des problèmes de fertilité.

- Chez les femmes [123, 124]:

La surcharge en fer se traduit également par un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire : un retard de puberté se manifeste par un retard de développement mammaire et une aménorrhée à 16 ans (27% des filles), avec des problèmes ovariens se traduisant principalement par un manque d'ovulation spontanée. Les taux de LH, FSH et œstradiol sont significativement diminués par rapport à la population normale.

La mise en place d'une chélation efficace dans l'enfance a permis de diminuer l'incidence du retard pubertaire, qui concerne actuellement encore 15% des patients suivis. La chélation ne permet cependant pas d'assurer des fonctions gonadiques normales à long terme, un hypogonadisme secondaire est souvent développé (dans un cas sur deux).

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

à termes sans problème. Pour certains couples, une thérapie hormonale est nécessaire afin d'induire l'ovulation ou la spermatogénèse. L'observance des traitements chélateurs à l'adolescence est un facteur clé pour augmenter les chances de procréation par la suite. Mais une grossesse n'est pas sans risque, trois facteurs principaux sont à prendre en compte devant un désir de grossesse : Des problèmes cardiaques avérés chez la future mère, des problèmes hépatiques, et bien sûr le risque de transmission de la mutation à la descendance. En effet, le cœur ayant une activité augmentée en moyenne de 30% durant une grossesse classique, l'issue peut être dramatique chez les patientes présentant déjà une insuffisance cardiaque. La fréquence des transfusions sanguines doit être adaptée et augmentée durant cette période, afin de maintenir un taux d'Hb à 10 g/dL. Autre perturbation liée à l'hypogonadotrophie, les patients β -TM présentent une taille moyenne inférieure à celle de la population générale dans 25% des cas. Le retard statural concerne un patient sur trois. Ces complications hypogonadiques sont rencontrées moins fréquemment chez les patients β -TI, et leur fertilité est plus rarement atteinte.

Ø Atteinte thyroïdienne [11] :

D'aggravation progressive, l'hypothyroïdie périphérique se manifeste par un taux de Thyroxine sérique diminué et une augmentation de l'hormone thyroïdienne et est provoquée par une dégradation directe du parenchyme thyroïdien par les dépôts de fer. Jusqu'à 10% des patients en sont atteints, un chiffre largement abaissé depuis la mise en place efficace des chélations.

Ø Hypoparathyroïdie [11,125] :

L'hypoparathyroïdie se manifeste par un faible taux de PTH (parathormone), un faible taux de calcium (Ca) (inférieur à 2,1 mmol/L, associé à une hypercalciurie), tandis que la concentration en phosphore (P) est significativement augmentée par rapport aux valeurs physiologiques. Elle survient dans la deuxième décennie des

patients β -TM, avec une incidence de 13%. Outre son implication secondaire dans le métabolisme osseux via les variations des concentrations de calcium et phosphore, l'hypoparathyroïdisme peut être responsable de diverses manifestations neurologiques, comme la tétanie, des sensations de paresthésies, des spasmes musculaires. Ces effets neurologiques ont encore été peu étudiés chez les patients β -thalassémiques.

Ø Diabète [11,19] :

Le mécanisme exacte de l'induction du diabète par la surcharge en fer reste incertain, trois facteurs clés ressortent néanmoins : un déficit en insuline, une insulino-résistance ainsi qu'un dysfonctionnement hépatique. Des études chez l'animal ont montré qu'un stress oxydant ainsi qu'un excès en fer induisent l'apoptose des cellules pancréatiques productrices d'insuline, les îlots de Langerhans, entraînant une diminution de leur capacité sécrétoire. Chez les patients β -TM, c'est la résistance à l'insuline qui est significativement augmentée, engendrant une intolérance au glucose. Chez les β -TM ayant des transfusions régulières, cette intolérance au glucose apparaît après l'âge de 10 ans. Sur une étude de 80 patients β -TM, presque 20% présentaient un diabète et 8,5% une intolérance au glucose. (Alors qu'elle était de 59% en 1975, cette baisse étant due à l'efficacité des traitements chélateurs actuels). L'évolution depuis le stade d'intolérance au glucose au diabète avéré avec une insulino-dépendance s'effectue au cours d'une période d'une durée moyenne de 3 ans. Une chélation mise en place tardivement, un traitement mal observé, ou des hépatites chroniques sont les facteurs de risque du développement du diabète chez les patients thalassémiques.

Pour conclure, une majorité des complications présentées par le patient β -thalassémique est due à la surcharge en fer. Un suivi régulier de chacune de ces

manifestations physiopathologiques doit donc être mis en place, permettant de surveiller l'évolution de la maladie.

Dans notre étude, 8 patients ont un retard statural soit 20% des cas, et 2 (5%) ont un retard pubertaire. Dans l'étude épidémiologique réalisée au niveau de plusieurs centres hospitaliers en Algérie on trouve : 52,3% de retard statural et 18% de retard pubertaire. Dans celle effectuée au sein du service d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Ibn Sina de Rabat, 4% des patients ont développé une hypoparathyroïdie et 9% ont développé un diabète. La complication endocrinienne la plus fréquente dans la série tunisienne a été l'hypothyroïdie trouvée dans 34,6% des patients, et le retard pubertaire dans 50% des cas [33,34,126].

La réalisation de tests dynamiques et d'un dépistage précoce en milieu endocrinologue est indispensable afin de dépister les atteintes endocriniennes débutantes (intolérance au sucre, hypothyroïdie fruste) et d'intensifier le traitement chélateur [127].

E. L'ostéoporose [128] :

Les déformations osseuses ont été les premiers symptômes répertoriés lorsque la maladie a été décrite les premières fois par le Docteur Cooley. Ce dernier a décrit des changements osseux particuliers, donnant aux patients une apparence 'mongoloïde', dû à un élargissement des os de la face et du crâne et un aplatissement de la racine nasale.

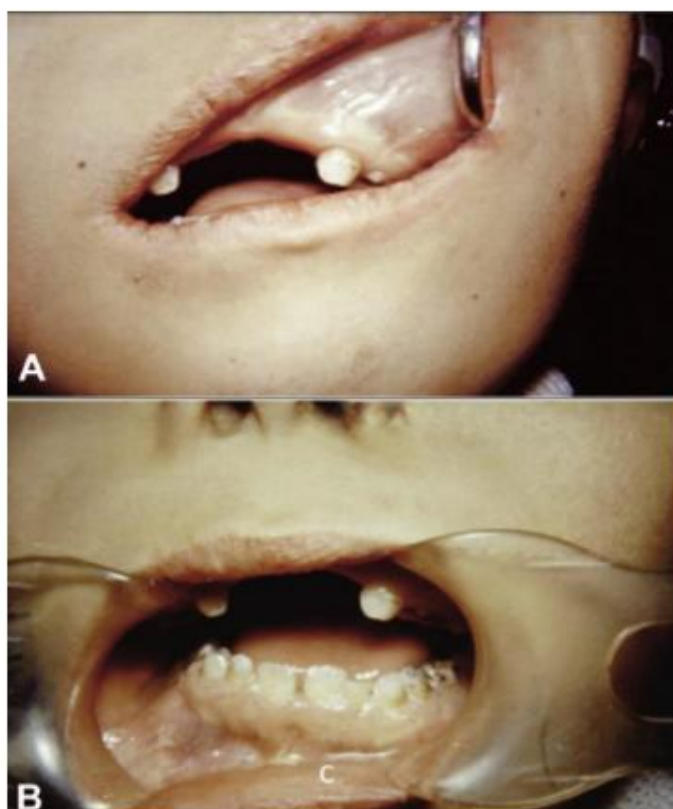


Figure 37: Déformation mandibulaire chez un patient β -TM [129].

Aujourd'hui, les recherches sont bien avancées sur le déséquilibre du renouvellement osseux chez les β -TM, et de telles malformations ne sont que très rarement observées grâce aux traitements actuels. Cependant, les anomalies telles que l'ostéoporose, l'ostéopénie, les fractures et les complications spinales continuent à être observées. L'ostéoporose et l'ostéopénie représentent, encore aujourd'hui malgré des traitements adéquate en place, une cause de morbidité chez les enfants comme les adultes et ce chez les deux genres sexuels. Chez les patients β -TM traités, la fréquence d'ostéoporose reportée est de 40 à 50% des cas.

L'ostéoporose chez les patients résulte de nombreux facteurs acquis :

- o L'expansion de la moelle osseuse successive à l'érythropoïèse inefficace cause une interruption mécanique de la formation osseuse, entraînant une fragilité osseuse et un risque de distorsion élevé.
- o Les faibles taux d'hormones sexuelles liés à l'hypogonadisme ont également des conséquences osseuses. Les taux abaissés d'œstrogène et de progestérone diminuent l'inhibition des ostéoclastes, tandis que le faible taux de testostérone diminue la stimulation directe de la prolifération et différenciation des ostéoblastes. (Les patients β -TM atteints d'ostéoporose ont un taux élevé de marqueurs de résorption osseuse (N-télopeptides de collagène type 1) dans les urines.
- o Les déficits en vitamine C et en 25-vitamine-D (le taux est inférieur à 27nmol/L chez un patient présentant un déficit, entre 27 et 75nmol/L lorsqu'il présente une insuffisance, alors que le taux recommandé se situe entre 75 et 175nmol/L) observés chez les patients β -TM sont également délétères pour le métabolisme osseux. Un déficit en vitamine C augmente les risques fracturaires tandis que le déficit en vitamine D affecte son rôle direct sur la régulation des ostéoclastes et des ostéoblastes.

F. Complications rénales :

Les thalassémies, peuvent se présenter sous plusieurs formes ; seules les formes les plus graves se compliquent d'atteintes viscérales multiples [130]. Les atteintes rénales, plus rares, ressemblent à celles des patients drépanocytaires, mais à moindre degré, sans évolution vers l'insuffisance rénale dans la plupart des cas, à moins qu'elle soit associée à une drépanocytose [131]. 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'hémossidérose, peut être un facteur aggravant [132]. Les résultats des études montrent une hyperfiltration glomérulaire. Cette hyperfiltration apparaît plus précocement chez les patients β -TM que β -TI, et engendre à long terme une altération des parois capillaires et une diminution des fonctions rénales [133].

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].

G. Complications ophtalmologiques et auditives :

Les patients peu surchargés recevant de fortes doses de DFO sont exposés aux atteintes neurosensorielles auditive (perte auditive sur les hautes fréquences, acouphènes) et visuelle (atteinte rétinienne ou du nerf optique) [15]. Un audiogramme et un FO annuels sont indiqués, l'électrorétinogramme étant proposé en cas de diabète associé ou de chélation intensifiée. Ces effets secondaires, s'ils sont détectés précocement, sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement.

H. Complications thrombo-emboliques [134, 135, 136] :

Un état d'hypercoagulabilité décrit chez les patients thalassémiques augmentent le risque d'accident thromboemboliques veineux (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) et artériels (ischémie transitoire ou accidents vasculaire cérébral) par rapport à la population générale. Cette hypercoagulabilité est due à de nombreux facteurs, et les patients β -TI splénectomisés sont particulièrement concernés.

Des études sur l'activité plaquettaire des patients β -thalassémiques montrent que la durée de vie de leurs plaquettes est diminuée. En parallèle, une agrégation plaquettaire chronique anormale a été confirmée. En effet, la P-selectin, un marqueur de l'activation plaquettaire, est augmentée sur les plaquettes normales des patients thalassémiques. Les agrégats plaquettaires sont donc plus fréquents dans la circulation sanguine, d'autant plus chez les patients splénectomisés. D'un autre côté, les inhibiteurs de la coagulation, les protéines C et S sont significativement diminuées chez les patients atteints de β -TM. Ce double phénomène provoque une élévation du risque thrombotique. Par ailleurs, un déséquilibre des phospholipides constituant la membrane des GR entraîne une génération anormale de thrombine. Une adhérence plus forte de la membrane des érythrocytes aux parois vasculaires est également décrite, due à l'altération des cellules endothéliales. Enfin, le taux de NO (monoxyde d'azote) élevé chez les patients conduit à une vasoconstriction.

Aucune complication thrombo-embolique n'a été diagnostiquée chez les patients de notre travail.

I. Autres complications :

Complications infectieuses :

Pour les patients β -thalassémiques, les infections représentent la deuxième cause de mortalité. Elles sont surtout secondaires aux traitements (notamment la splénectomie, les transfusions).

Aucune complication infectieuse n'a été trouvée chez les patients de notre série.

Complication neuropsychologique :

Les effets neuropsychologiques, complication secondaire de la pathologie sont essentiellement dues à l'hypoxie chronique, la surcharge en fer, l'expansion de moelle osseuse et certains traitements chélateurs. Les IRM montrent des dépôts de fer notamment dans le putamen, le cortex, le noyau caudé. Cependant, les études menées sont non conclusives concernant l'implication de la pathologie au regard des troubles cognitifs parfois présentés par les patients en vieillissant. (En effet, avec l'allongement de l'espérance de vie des patients thalassémiques, ces troubles ne diffèrent pas significativement par rapport à ceux présentés dans la population générale). La perturbation du métabolisme du glucose, due à la surcharge en fer au niveau du pancréas, est un facteur additionnel non négligeable ayant des répercussions sur le système nerveux central et périphérique [137, 138,139].

Hématopoïèse extra-médullaire :

Phénomène surtout identifié dans les cas de β -TI, l'hématopoïèse extra-médullaire est rencontrée dans près de 1 cas sur 5 entre 20 et 30 ans, et 1 sur 3 après 30 ans. L'érythropoïèse étant inefficace, le tissu hématopoïétique s'étend hors de la moelle osseuse sous forme tuméroides. Une déformation osseuse peut alors être observée. Lorsque ces tumeurs se localisent près de la moelle, elles causent parfois des compressions médullaires. Selon les nerfs compressés, on peut observer des troubles visuels, ou des troubles moteurs et sensitifs, allant parfois jusqu'à la paraplégie, la perturbation des sphincters et l'impotence. Dans 90% des cas rapportés, la compression se situait au niveau du rachis thoracique, soit au niveau de l'espace épidual, soit dans la vertèbre même, compressant la moelle. Ces cas de compression médullaire sont plus rares chez les patients atteints de β -TM puisque les transfusions régulières limitent l'hématopoïèse extra-médullaire [140, 141,142].

IX. Suivi des patients :

IX.1. Suivi des bêta-thalassémies :

a. Objectifs :

Les principaux objectifs du suivi sont :

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

b. Suivi clinique et paraclinique des complications de la maladie :

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

v Suivi des complications cardiaques :

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

récentes susceptibles de dépister l'atteinte cardiaque à un stade pré symptomatique, la mesure du T2* par IRM, reflet de la surcharge en fer myocardique, est la plus prometteuse. La majorité des patients développant une atteinte cardiaque ont une valeur de T2* témoignant d'une surcharge cardiaque en fer sévère. Cet examen, s'il est localement disponible et validé, est recommandé dans le suivi des patients TM chélatés : son rythme de réalisation n'est pas encore bien défini, mais il est proposé de le faire tous les 1 ou 2 ans à partir de l'âge de 10-12 ans.

v Suivi des complications hépatiques et biliaires :

Le bilan hépatique est réalisé tous les 3 mois. Il est recommandé d'évaluer la CFH par PBF ou IRM tous les 2 ans et la fibrose hépatique. L'élastométrie (Fibroscan) est en cours d'évaluation chez les patients thalassémiques. L'échographie biliaire à titre systématique peut être proposée à partir de l'âge de 6 ans puis tous les 2 ans. Une surveillance annuelle ou biannuelle de l'échographie hépatique par un échographiste référent en hépatologie et de l'alpha-fœtoprotéine est préconisée en cas de cirrhose, d'infection active par le VHC ou le VHB ou de surcharge en fer sévère, dans le cadre du dépistage des hépatocarcinomes. En cas de cirrhose, la recherche par endoscopie de varices œsophagiennes ou gastriques est effectuée. En cas de traitement par interféron, une surveillance, en particulier des complications hématologiques, thyroïdiennes, rétinienues et psychiatriques, est indiquée.

v Suivi endocrinien :

La croissance staturo-pondérale doit être évaluée systématiquement tous les 6 mois à partir du diagnostic de la maladie et jusqu'à ce que la taille définitive adulte soit atteinte. La taille est mesurée debout et assis. Tout RSP justifie des explorations complémentaires : recherche systématique d'une intolérance au gluten, d'une tubulopathie ou insuffisance rénale, dosage d'IGF1 et recherche d'un déficit en GH en plus de l'âge osseux, du bilan thyroïdien et du dosage du zinc réalisés dans le bilan

annuel. Un déficit en GH doit être confirmé par deux tests de stimulation et de sécrétion de GH. Ces tests doivent être couplés à une étude de la sécrétion des autres stimulines antéhypophysaires. Lorsque le retard statural est proche de la puberté, une évaluation de la fonction gonadique doit être réalisée.

Le stade pubertaire selon Tanner sera systématiquement évalué tous les 6 mois à partir de 10 ans et pendant toute la puberté. L'existence d'un retard pubertaire, défini par l'absence de démarrage pubertaire à 13 ans chez la fille et 14 ans chez le garçon, ou la constatation d'un arrêt du développement pubertaire justifient des explorations complémentaires, à la recherche en particulier d'une insuffisance gonadotrope : dosage sanguin d'estradiol ou de testostérone couplé soit à un dosage urinaire des 24 heures des gonadotrophines (FSH et LH) soit à l'évaluation de la réponse des gonadotrophines à la stimulation par la gonadolibérine. Le suivi clinique et biologique sera poursuivi à l'âge adulte pour dépister une insuffisance gonadique secondaire (aménorrhée secondaire, impuissance, infertilité).

La recherche d'une intolérance au glucose, comprenant un contrôle de la glycémie à jeun et de la glycosurie tous les 3 à 6 mois et des tests oraux (hyperglycémie provoquée per os), est systématique à partir de la puberté ou à partir de 10 ans en présence d'antécédents familiaux de diabète (grade B). Chez les patients thalassémiques polytransfusés, le dosage de l'HbA1c n'est pas approprié. L'évaluation des fonctions thyroïdiennes est effectuée annuellement à partir de l'âge de 10 ans et plus régulièrement en cas d'hypothyroïdie substituée. La fonction parathyroïdienne est évaluée tous les 3 à 6 mois à partir de l'âge de 10 ans par un dosage de la calcémie et de la phosphorémie. Le dosage de la PTH est demandé en cas de calcémie basse ou, pour plusieurs équipes, une fois par an de manière systématique à partir de 10 ans.

v Suivi osseux :

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

v Suivi de l'observance du traitement chélateur :

L'observance a un impact majeur sur la survie des patients et elle sera très régulièrement abordée par les différents intervenants médicaux et paramédicaux à l'occasion des consultations, et lors de la communication des résultats évaluant l'importance de la surcharge en fer. Son suivi peut s'appuyer sur des documents de type agenda, tenu par le patient. En cas de difficultés à la prise médicamenteuse on cherchera à en établir les causes afin de tenter d'y apporter une solution : consultations d'observance, renforcement de la prise en charge psychologique, modification des modalités d'administration ou du type d'agent chélateur prescrit, intervention d'une infirmière à domicile pour l'administration de la DFO.

c. Suivi paraclinique de la surcharge en fer :

La surveillance régulière et précoce de la surcharge en fer permet d'indiquer puis d'adapter au mieux le traitement chélateur. On dispose de plusieurs méthodes :

Le suivi régulier des ferritinémies, au minimum tous les 3 mois, est l'élément biologique le plus utilisé en pratique courante pour évaluer l'importance de la surcharge en fer et surveiller régulièrement l'efficacité du traitement chélateur. Une valeur unique de ferritinémie n'est pas informative, de nombreux facteurs autres que la surcharge martiale augmentant ses valeurs (hémolyse, inflammation et hépatopathies aiguës ou chroniques). L'obtention de valeurs autour de 1 000 µg/l ou moins est l'objectif du traitement chélateur. C'est aussi le seuil recommandé pour débiter le traitement chélateur du fer. Des valeurs répétées de ferritinémies à moins

de 500 µg/l exposent aux risques de toxicité des agents chélateurs et peuvent nécessiter l'adaptation du traitement chélateur.

La détermination de la CFH par IRM T2*. La CFH peut être utilisée pour déterminer la posologie du traitement chélateur et suivre son efficacité. Un traitement chélateur optimal la maintient entre 3,2 et 7 mg/g de foie sec, le seuil de 7 mg/g étant retenu car n'entraînant pas de lésions tissulaires chez les hétérozygotes pour l'hémochromatose génétique. Lorsqu'elle dépasse 15 mg, elle devient un facteur de risque d'atteinte cardiaque et expose à l'aggravation de la fibrose hépatique. La PBF reste un geste invasif pour un suivi régulier, et la CFH peut être faussée en cas de cirrhose ou de prélèvement insuffisant. Certaines équipes préconisent sa réalisation tous les 2 ans, mais la disponibilité de l'IRM pour la détermination et le suivi des CFH en limite aujourd'hui la pratique. La mesure de la CFH par susceptométrie biomagnétique du foie ou SQUID est un outil de suivi fiable, mais très peu d'appareils sont disponibles dans le monde et aucun en France. Les mesures de CFH par SQUID converties en mg/g de foie sec sont plus faibles que celles obtenues par PBH et sous-estiment donc la surcharge hépatique.

d. Suivi paraclinique des effets indésirables du traitement chélateur :

Les patients peu surchargés recevant de fortes doses de DFO sont exposés aux atteintes neurosensorielles auditive (perte auditive sur les hautes fréquences, acouphènes) et visuelle (atteinte rétinienne ou du nerf optique). Un audiogramme et un FO annuels sont indiqués, l'électrorétinogramme étant proposé en cas de diabète associé ou de chélation intensifiée. Ces effets secondaires, s'ils sont détectés précocement, sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement. La surveillance comporte également, chez l'enfant, le suivi de la taille assise et les radiographies osseuses tous les 2 ans, en particulier de la colonne vertébrale face et profil à la recherche d'une toxicité du DFO sur la croissance. Un index thérapeutique [dose

quotidienne de DFO en mg/kg (dose par perfusion x nombre de jours de traitement ÷ 7) sur la ferritinémie en µg/l] n'excédant pas 0,025 a été établi pour la prévention des complications auditives. Les complications rénales sont rares. L'hémogramme est le principal élément de surveillance d'un patient sous DFP et son contrôle hebdomadaire est recommandé. Le risque d'agranulocytose (polynucléaires neutrophiles < 0,5 G/l), réversible en règle générale à l'arrêt du traitement, surtout présent en début de traitement, est de l'ordre de 0,5 pour 100 patients-année. 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.

Sous traitement par DFX, la créatinine et la clairance calculée de la créatinine sont régulièrement contrôlées. Une augmentation modérée de la créatinine est fréquente en début de traitement répondant en règle générale à la diminution des doses. Une surveillance mensuelle de la créatinine, des transaminases et de la protéinurie est recommandée. Les effets indésirables du DFX ont été essentiellement évalués à court terme et lors d'études contrôlées, compte tenu de l'AMM récente de ce médicament.

IX.2. Suivi des patients splénectomisés [142] :

La prophylaxie des infections bactériennes est assurée par des recommandations vaccinales strictes ainsi qu'une antibiothérapie préventive.

Ø Les vaccinations :

Les vaccins suivants sont à effectuer minimum 15 jours avant une splénectomie programmée (ou dans les 30 jours suivants une opération en urgence): vaccins anti-pneumocoque, anti-haemophilus, anti-méningocoque, anti-typhoïde, et antigrippe. Les rappels doivent être scrupuleusement surveillés.

Tableau 10 : Immunoprophylaxies chez les patients splénectomisé [25].

VACCIN	DELAI	COMMENTAIRE
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Au moins deux semaines avant la splénectomie, puis tous les 3-5 ans.	- Taux de protection de 70-85% - La réponse immunologique est mauvaise chez les enfants de moins de deux ans.
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	Au moins deux semaines avant la splénectomie, puis tous les 3-5 ans.	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	Au moins deux semaines avant la splénectomie, puis tous les 3-5 ans.	-
Virus de l'Influenza	Annuel	Afin de prévenir la survenue d'un épisode fébrile nécessitant une évaluation et un surveillance intensive chez un patient splénectomisé
* Les enfants vaccinés avant l'âge de deux ans doivent être re-vaccinés à l'âge de deux ans. * Les patients splénectomisés avant la vaccination contre le pneumocoque bénéficient malgré tout de la vaccination post-splénectomie. * Ces vaccins peuvent être réalisés de façon concomitante à différents sites d'injection.		

Ø L'Antibiothérapie préventive :

Ce traitement permet de réduire de 84% les infections pneumococciques dans les années suivant l'opération, et d'atténuer le portage sain des bactéries. Les patients splénectomisés pendant l'enfance vont avoir au minimum 5 ans d'antibioprophylaxie à base de pénicilline ou d'érythromycine, contre 2 ans pour les patients opérés à l'âge adulte. Limiter l'apparition de résistance par l'usage d'antibiotiques à spectres étroits est donc essentiel.

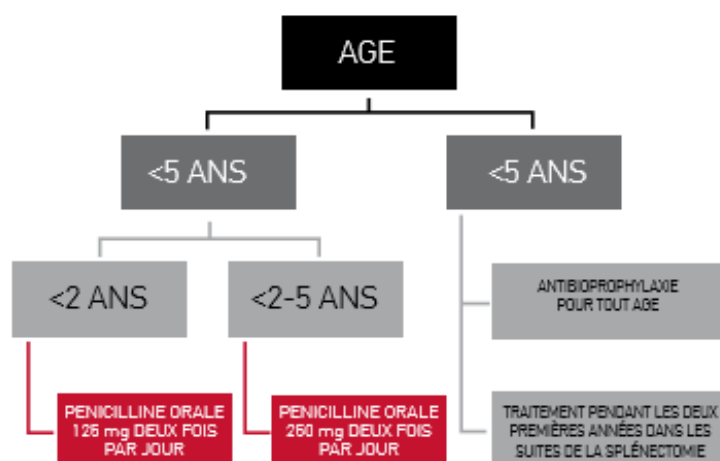


Figure 38 : Antibioprophylaxie chez les patients splénectomisés [25].

IX.3. Suivi post-greffe :

Ø Suivi immédiat :

Dans les jours suivant la greffe, suite aux traitements d'immunosuppression du conditionnement, le patient doit être isolé en secteur stérile afin de limiter tout risque d'infection, jusqu'à ce qu'il retrouve des fonctions immunitaires, un taux de globules blancs suffisant. La période d'hospitalisation est d'une durée variable : prend fin lorsque le bilan sanguin est favorable, que l'appétit remonte alors que les troubles digestifs ont diminués, et enfin que le patient ne présente pas d'hyperthermie [143, 144].

- Prévention de la Maladie du Greffon contre l'hôte (MGVH) [145] :

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

Le traitement préventif immunosuppresseur est à base de ciclosporine, préservant l'hématopoïèse mais inhibant les lymphocytes quiescents. La ciclosporine est parfois associée au méthotrexate, molécule antinéoplasique à action cytostatique. Débuté 2 jours avant la greffe, ce traitement doit ensuite être poursuivi plusieurs mois (au minimum 6 mois, puis continué 3 mois à doses dégressives avant l'arrêt total). Les effets secondaires fréquents de la ciclosporine sont une augmentation de la tension artérielle, une paresthésie, une hypertrichose, des gencives gonflées, ou encore l'apparition d'œdèmes.

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

- Rejet du greffon :

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

- Réduction de la surcharge martiale :

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

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

La ferritine n'est pas toujours un bon indicateur du suivi de la surcharge en fer la première année post-greffe, en effet, des inflammations concomitantes telle que la MGVH peuvent provoquer une élévation parallèle du taux de ferritine. Il faut donc se fier aux résultats d'IRM pour mieux évaluer la surcharge en fer résiduelle.

- Maladie veino-occlusive [146] :

Le busulfan utilisé pour le conditionnement ainsi que la β -thalassémie en elle-même sont 2 facteurs de risques distincts de maladie veino-occlusive. Cette affection est liée à l'obstruction des veines hépatiques, dégradant alors les fonctions du foie. Un traitement préventif est donc recommandé pour certains patients identifiés à risque, et dans cette indication seul le Defitelio© (défibrotide), médicament orphelin, a été démontré comme efficace. Cet antithrombotique atypique agit en augmentant le potentiel fibrinolytique au niveau des endothéliums et en offrant une protection cellulaire à ces derniers. Plus de 15% des patients β -thalassémiques présentent une maladie veino-occlusive après une greffe.

CONCLUSION

La thalassémie est l'une des anémies hémolytiques héréditaires les plus fréquentes au monde. Au Maroc, elle présente un problème de santé publique vue sa fréquence et ses difficultés de prise en charge. Cette hémoglobinopathie fait actuellement l'objet de nombreuses recherches afin de mettre au point des traitements qui modifieraient de façon conséquente les habitudes thérapeutiques, en diminuant leurs contraintes. Ils permettraient ainsi l'amélioration de la qualité de vie des patients au quotidien.

Les signes cliniques sont très variables, allant de l'affection inapparente à des formes avec anémie très sévère. Cette maladie peut entraîner une série de complications liées soit à la maladie elle-même notamment le retard de croissance et les déformations osseuses, ou une mortalité accrue liée à la surcharge en fer post transfusionnelle en particulier au niveau du cœur, du foie et des glandes endocrines, d'où la persistance d'une morbidité et d'une mortalité élevées chez les adolescents et les adultes dont la qualité de vie reste médiocre.

La prise en charge des patients atteints de thalassémie majeure a bouleversé leur pronostic en terme de mortalité et de morbidité. Le traitement standard est basé sur les transfusions de CG et la chélation du fer. La greffe des cellules souches hématopoïétiques reste actuellement le seul traitement curatif de la maladie. Le régime transfusionnel systématique et la qualité de chélation restent l'élément majeur du pronostic vital de la maladie.

L'amélioration de l'observance du traitement chélateur prescrit au long cours, et le développement d'un programme de prévention reposant sur l'éducation sanitaire, la diminution des mariages consanguins, le dépistage des hétérozygotes, le conseil génétique, et le dépistage anténatal de la maladie sont probablement les voies principales conduisant à l'amélioration de la survie des patients thalassémiques.

RESUMES

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 des cellules souches hématopoïétiques. La surcharge en fer constitue le principal facteur pronostique de mortalité et de morbidité et la qualité de chélation reste l'élément majeur du pronostic vital de la maladie.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur tous les cas de β -thalassémies suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de Pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 5 ans, allant de Janvier 2011 à Janvier 2016. Notre objectif est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de la thalassémie à travers les patients de notre étude.

Nous avons colligé durant cette période 40 cas de β thalassémies âgés entre 7 mois et 15 ans avec une moyenne de 7,1 ans et un sexe ratio (M/F) de 0,6. Les parents sont consanguins dans 52,5% des cas. Les enfants ont un antécédent familial de thalassémie dans 22,5% des cas. Le motif de consultation est dominé par la pâleur dans 18 cas (45%), le syndrome anémique dans 9 cas (22,5%), la distension abdominale dans 7 cas (17,5%), et l'asthénie dans 2 cas (5%). La dysmorphie typique de la thalassémie est présente chez 22 patients (55%), la splénomégalie chez 28 patients (70%), et le retard staturo-pondéral chez 8 patients (20%). L'électrophorèse de l'hémoglobine a objectivé une β -thalassémie hétérozygote dans 16 cas (40%) et une β -thalassémie homozygote dans 24 cas (60%). Dix patients (25%) sont des β^0 -thalassémies et 14 patients (35%) sont des β^+ thalassémies. La ferritinémie est élevée chez 14 patients (35%). L'IRM hépatique T₂* a objectivé une surcharge hépatique en fer dans 13 cas (51,2%). Tous les patients homozygotes sont sous programme

transfusionnel régulier, quatorze patients (58,3%) sont sous traitement chélateur, et un patient a bénéficié d'une allogreffe des cellules souches hématopoïétiques avec une bonne évolution. La surveillance régulière des patients a permis L'arrêt du traitement chélateur chez une patiente (2,5%) après 08 mois de chélation. 6 patients (42,8%) ont amélioré leurs taux de ferritine, 3 patients (21,4%) ont gardé une ferritinémie stationnaire et 5 patients (35,7%) ont augmenté leur ferritinémie. Un patient (2,5%) est décédé à l'âge de 18 mois.

A la lumière de ces résultats, la thalassémie est une maladie fréquente et grave chez l'enfant avec un risque de complications parfois mortelles, mais elle reste une maladie évitable grâce au dépistage et au conseil génétique.

ABSTRACT

Thalassemias are an hereditary hemolytic anemia. Their treatment requires regular monitoring with adequate transfusion program associated with iron chelation, and if possible, bone marrow transplantation. Iron overload is the main prognostic mortality and morbidity factor; the quality of chelation remains the essential prognosis factor of the disease.

This is a retrospective study of all cases of thalassemia in Hematology-Oncology Pediatric department of University Hospital Hassan II of Fez, over a period of 5 years (from January 2011 to January 2016). Our aim is to study the epidemiological, clinical, paraclinical, treatment and outcome of our patients.

We collected during this period 40 cases of thalassemia aged from 7 months to 14 years with an average of 4.9 years. The sex ratio (M/F) was 0.6. Parents were consanguineous in 52.5% of cases. Children had a family history of thalassemia in 22.5% of cases. The reason for consultation was dominated by pallor (18 cases), anemic syndrome (9 cases), abdominal distension (7 cases), and asthenia (2 cases). The typical dysmorphic thalassemia was present in 22 patients (55%), splenomegaly in 28 patients (70%) and stature delay in 8 patients (20%). The hemoglobin electrophoresis objectified homozygous beta-thalassemia in 24 cases (60%), with 10 patient β^0 and 14 patient β^+ thalassemia, and heterozygous thalassemia in 16 cases (40%). Ferritin at diagnosis ranged from 23 to 4903 mg/l. A liver MRI T₂ * was performed in all homozygous patients; it objectified rate of liver iron concentration (LIC) between 65 and 560 $\mu\text{mol/g}$. Echocardiography showed an abnormal diastolic function in 2 patients.

All homozygous patients had a regular transfusion program. 14 patients received chelation therapy (58.3%). One patient received an allogeneic bone marrow

transplantation. Regular monitoring allowed to stop chelation in one patient. Four patients improved their ferritin, 3 others kept a steady serum ferritin and 5 patients had their ferritin increased. One patient died at the age of 18 months.

In light of these results, sickle cell anemia is a common and serious disease in children with risk of life-threatening complications, but it is preventable through screening and genetic counseling.

مطلق

الاشديما وتسمى أيضا فوالدم البحري، هي عبارة عن فقودم انحلالي وراثي، يتط لبلاج هو افة بمدة منظمة مع
و نامج نقل دم كاف طبافة إلى استلاب الدم، وزر الفخنا الح عظمي إن كل ذلك ممكنا يشك الدم يدال متوكم عا ولا ئيسيا في
ل تفا مع عدل ولفيات، وتعتبر حصة لية استلاب الدم عضل ولسا سدا في تفا عمق سطا عمر.

هذالبحث هو عبارة عن دراسة اعتمدت على جميع حالات البلاشيميا التي تم علاجها بوحدة طبلات فال قسم أمراض الدم والأورام بالمولدزستشفاي الحسناثاني بفلسو ذلك على مدى خمس سنوات منذ يناير 2011 إلى يناير 2016 بهدف من خلاله دراسة المظاهر البنية لفرق الدم البحري، أعطله سريرية مضاعفاته، وعلاجه.

تمكنا من جمع 40 حالة من موزلا بيلاشيديما تتراوح أعمارهم ما بين 7 شهور و 15 سنة بمعدل متوسط 4,9 سنوات، ونسبة الجنس هي 0,6، نجد زواج القوالب نسبة 52,5% من الحالات أغلبها سلتا دي هم أقرب مصابون بموزلا الشديما بنسبة 22,5% من الحالات أغلبها بنتان نجهن ظاهرا نسبة كل الشعوب كل ولأ سلب سلتا شل فالت بييع ند 18 حالة (45%)، ملازمة قوالدم في 9 حالات (22,5%)، تفاق البطن في 7 حالات (17,5%)، والوهند حالاتين (5%). عند الفحص السريري اوضح وجود التواء لممير لالاسيديمي عند 22 حالة (55%)، تضخم الطحال عند 28 حالة (70%)، وفقر في نمو الطول والوزن عند 8 مريض (20%) فيما مكافصالي هو بائي لهيولوجيا من تشخيص 24 حالة (60%) بيلاشيديما متماثلا لوا نح، و 16 حالة (40%) يلاشديميتخالفوا نح. توحيحت سد باله فيتند التشخيص ما بين 23 و 4903 مغ/لتر. وبين الفحص بلالنا نمغ ناظريسي تفانعد بالهد يدالك بدني ما بين 65 و 560 كيلو مول / غرام من الوزن الجاف. بيد نماظ هو الفحص بالصطلقة لبى اخلالا في تمدد الة لبعند مريضين (5%). يخضع المريض الى ذئع عاين من مرض الايديما المتماثلا لوا نح إلى نقل دم منتظم. 14 مريض (58,3%) قطلائهم مستحلبات للحديد، وقد خضع مريض واحد (2,5%) لزراعة الخاط اعظمي. الامور قبلية منتظمة للمرضى مكنت من وقف العلاج عند مريضتين هما ديليش هو عنم ليلية لتشيط . وتحدثت سد باله فيتند عند 6 مريض (42,8%) وبقيت في نفس المسمى عند 3 مريض (21,4%)، ينملات فعند 5 مريض 35,7%. توفي مريض واحد (2,5%) في سن 18.

على ضوء هذا يمكننا أن نأخذ القول بأن قول الأدم البحري يشكل داء خطيرا وكثيرا لا نتشرب في صفوف الأوطاف واليعرض لاحتمال حدوث مضاعفات قد تكون مميتة في بعض الأحيان، لكنه يبقى مضمنا يمكن فاد يفضله الكشف في مستشفى الرائدة.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. R. Girot , M. De Montalembert, Thalassémies chez l'enfant. EMC Pédiatrie 2006 ; 4-080-A-30.
- [2]. P. Joly, C. Pondarre, Cathérine Badens. Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Ann Biol Clin. 2014;72(6):639-68.
- [3]. Chabi L, Tatiana O. Hémoglobinoase C: étude de cohorte réalisée au laboratoire de biochimie et de toxicologie de l'hôpital militaire Mohamed V- Rabat. Thèse de pharmacie, 2014.
- [4]. A. Eleftheriou. A propos de la thalassémie. Fédération Internationale de la thalassémie. 2007; 170.
- [5]. A. Panja, T. Ghosh, A. Basu. Genetics of Thalassemia in India population. Journal of community nutrition and health. 2012;1(1);39-46.
- [6]. H. Wajcman. L'hémoglobine: structure et fonction. EMC hématologie. 2005;2:145-57
- [7]. R. de Girot, I. Thuret, C. Pondarré. La thalassémie chez l'enfant. 2013;12.
- [8]. L. Jeanne. Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. REV Option bio, 2010, 21(434):17-20.
- [9]. D. Greene, C. Vaugn,. Advances in detection of hemoglobinopathies. Clinica Chimica Acta. 2015, 439:50-7.
- [10]. Gènes de la globine ; drépanocytose – thalassémie, Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 9 Août 2016. [En ligne]. Disponible sur : <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/GenHemoglobinID30014FS.html>. Consulté le 20 septembre 2016.

- [11]. Génétique de l'hémoglobine, dynamique cellulaire (biotic), 2012. [En ligne]. Disponible sur : <http://accres.ens-lyon.fr/accres/ressources/dyna/adn-du-genotype-au-phenotypxxe/le-phenotype-drepanocytaire/comprendre/genetique-de-lhemoglobine/>. Consulté le 9 septembre 2015.
- [12]. 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.
- [13]. Haute Autorité de Santé, «Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires : Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare,» Saint-Denis La Plaine, 2008.
- [14]. S. Vaulont, L'hepcidine, la grande dame du fer. Actualités néphrologiques, p. 223-227, 2006.
- [15]. D. Ashby , D. Gale, M. Busbridge, Erythropoietin Administration In Humans Causes A Marked And Prolonged Reduction In Circulating Hepcidin. Haematologica, Mars 2010, 95(13): 505-508.
- [16]. I. Thuret, Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires. Transfusion clinique et biologique, Nov 2014, 21(14) :143-149.
- [17]. P. S. Rani et S. Vijayakumar, Beta thalassemia, Mini review, International Journal of Pharmacology Research, 2013, 3(12): 71-79.
- [18]. P. Joly, C. Pondarre et C. Badens, Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Annales de biologie Clinique, Dec 2014, 72(16) :639-668.
- [19]. I. Thuret, C. Pondarré et A. Loundou, Complications And treatment of patients with β -thalassemia in France: Results of the national registry Haematologica, Mai 2010, 95(15): 724-729.

- [20]. K. Musallam, M. Cappellini, J. Wood et A. Taher, Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. Blood review, 2012, n°11: 16-19.
- [21]. S. Swaminathan, V. Fonseca, M. G. Alam, The role of iron in diabetes and its complications, Diabetes care. Mars 2007, 30(17):1926-1933.
- [22]. MD. Cappellini, A. Cohen, J. Porter, A. Taher, V. Viprakasit, Recommandations pour la prise en charge des thalassémies dépendantes des transfusions (TDT). 3^{ème} édition, 2014.
- [23]. La bêta-thalassémie. Encyclopédie orphanet grand public. 2008,16.
- [24]. Les syndromes thalassémiques, laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers, Nov 2015, [En ligne]. Disponible sur : <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/87-les-syndromes-thalassemiques>. Consulté le 4 Mars 2016.
- [25]. P. Yameogo, Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une Alpha thalassémie au centre médical SAINT CAMILLE DE OUAGADOUGOU, mémoire de l'école doctorale régionale du RA-Biotech, Nov 2009.
- [26]. L.-C. BRUMPT et J.-F. PAYS, La thalassémie bêta zéro eurasiatique et les migrations mongoles. Communication présentée à la séance du 27 février 1988 de la Société française d'Histoire de la Médecine.
- [27]. D. Weatherall, Single gene disorders or complex traits: lessons from the thalassaemias and other monogenic diseases. British medical journal, Nov 2000. 321(17269):1117-1120.

- [28]. S. Glushakova, A. Balaban, P. McQueen, Hemoglobinopathic erythrocytes affect the intraerythrocytic multiplication of plasmodium falciparum in vitro. Clinical infectious diseases, Mars 2014, p 1100-1109.
- [29]. P. Aguilar Martinier, M. Angastiniotis, A. Eleftheriou, Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives. Orphanet Journal of rare diseases, Juil 2014, 9(197): 2-7.
- [30]. N. Marchi, S. Pissard, M. Cliquennois, Confirmation of a founder effect in a Northern European population of a new β -globin variant: HBB:c.23_26dup (codons 8/9 (+AGAA)) European Journal of Human Genetics, Dec 2014, 263: 1-3.
- [31]. P. Vincent. Beta thalassémie: Généralités et étiologie. Mémoire de Biochimie PCEM 2, 2003.
- [32]. N. Bonello-Palota, M. Cerinoa, P. Jolyb et C. Badensa, Les thalassémies en 2016, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2016 - N°481 // 6.
- [33]. 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.
- [34]. H. Romdhane, H. Amara, S. Abdelkefi, N. Souyeh, T. Chakroun, I. Jarrey, Profil clinico-biologique et immunohématologique des patients atteints de beta thalassémie en Tunisie : à propos de 26 cas, Transfusion clinique et biologique 2014.
- [35]. L. BEDIR, Prévalence de la thalassémie dans la wilaya d'el oued, Mémoire de fin d'études, 2006.

- [36]. I. Nsangou, J. M. Kasia, J. D. Kemfang, A. T. Womga, W. Mbacham, J. M. Tang, S. M. Sosso, T. Asonganyi, et L. Kaptue Noche, Les β -thalassémies de l'enfant camerounais : étude de la symptomatologie en fonction des différentes formes biologiques, Clinics in Mother and Child Health.2012, 9.
- [37]. A. Djenouni, F.Grifimbahlouli, Prise en charge des β - tahalasssémies majeures, CHU Annaba, [En ligne]. Disponible sur : http://www.hematologie-dz.com/download/cong1_03.pdf. Consulté le 10 juin 2015.
- [38]. N. Couprie. Les hémoglobinopathies. Formation continue. Laboratoire Marcel Mérieux. 2000.
- [39]. F. Loiseleur. Exploration d'une hémoglobinopathie. Centre de compétence des maladies rares du globule rouge. 2012.
- [40]. 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.
- [41]. 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 Medicale – 2010, Vol 88(02) : 102-104.
- [42]. Syndromes thalassémiques EMC n 13-006-D-17.
- [43]. S. Gardenghi, Hcpidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in β -thalassemic mice. The journal of Clinical Investigation. Dec 2010, 120(112): 4466-4477.
- [44]. J.P De Caluwe, C. Van Risseghem, A. Van Melsen, Beta-Thalassemies Mineures Parmi la population Belge. Acta Clinica Belgica, Journal International de Médecine clinique, 1987 ; 42(5) : 336-341.

- [45]. 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.
- [46]. R. Girot, M. de Montalembert. Syndromes thalassémiques. In : Schaison G, Baruchel A, Leblanc T éd. *Hématologie de l'enfant*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1995 : 109-117.
- [47]. M. Diatewat, C. Makelet. LLF. Dzilar, S. Nzingoulaz, L'ictère et la bêta-thalassémie chez les enfants congolais à Brazzaville, 1994.
- [48]. K. Belhadi. Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna. Mémoire de magister en Biologie. 2011.
- [49]. R. de Girot. Diagnostic biologique des maladies génétiques de l'hémoglobine. *Journée de Biologie Clinique*. 2012.
- [50]. SS.Yalçın, S.Unal , F.Gümrük F, K.Yurdakök . The validity of pallor as a clinical sign of anemia in cases with beta-thalassemia. *Turk J Pediatr*. 2007 Oct-Dec;49(4):408-412.
- [51]. H. Cario, K. Stahnke, S .Sander, E. Kohne, Epidemiological situation and treatment of patients with thalassemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassemia study. *Ann Hematol*. 2000 Jan;79(1):7-12.
- [52]. N. Couque et M. De Montalembert, Diagnostic d'une hémoglobinopathie, *Feuillets de Biologie*, Mars 2013, 311 : 5-18.
- [53]. P. Martinez, C. Badens, N. Bonnelo-Palot. Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. *Annal Biol Clin*. 2010; 68(4):455-464.

- [54]. 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.
- [55]. A. Amato, P. Giordano. Screening and genetic diagnosis of hemoglobinopathies in Southern and Northern Europe: two examples. Blood revue. 2009, 1(1).
- [56]. 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.
- [57]. C. Badens, M. L. North, D. Lena-Russo, Les béta thalassémies en France Métropolitaine, Presse Med 2003, 32 :1016-1021.
- [58]. DJ. Weatherall, JB. Clegg. Historical perspectives: the many and diverse routes to our current understanding of the thalassaemias. 4th edition. Oxford (England): Blackwell Science; 2001.p 3–62.
- [59]. T. Prajantasen, S. Fucharon, G. Fucharon. High resolution melting analytical platform for rapid prenatal and postnatal diagnostic of betathalassemia common among Southeast Asian population. Clinica Chimica Acta. 2015,441:56-62.
- [60]. V. Siguret, J-P. Andreux. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies par analyse du phénotype. Ann Biol Clin (Paris). 1997;55(2):103-12.
- [61]. 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.
- [62]. HAS / Service des Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades Juin 2008.

- [63]. MD. Cappellini, A. Cohen, A. Piga, M. Bejaoui, S. Perrotta, L. Agaoglu, A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006; 107: 3455-3462.
- [64]. J. Porter, R. Galanello, G. Saglio, EJ. Neufeld, E. Vichinsky, MD. Cappellini, Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008; 80: 168-176.
- [65]. R. Girot, La surcharge en fer et ses complications, *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 20 (2007) 45–51.
- [66]. GM. Brittenham, DG. Badman. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003, 101: 15-9.
- [67]. PD. Jensen. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol*. 2004,124: 697-711.
- [68]. PD .Jensen, FT. Jensen, T. Christensen, JL. Nielsen, J. Ellegaard. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood* 2003, 101: 91-96.
- [69]. M. Bejaoui. Guide de prise en charge des syndromes thalassémiques. Première édition Juin 2014 : 162.
- [70]. P. Aubry. Thalassémie Actualités 2014. *Medecine Tropical*. 2014; 5.
- [71]. E. Vichinsky, E. Macklin, J. Waye, Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease. *Pediatrics* 2005, 116(6): 818–825.
- [72]. A. Taher, A. Radwan et V. Viprakasit, When to consider transfusion therapy for patients with non transfusion-dependent thalassemia, *Vox Sanguinis*. Jan 2015, 108(11): 1-10.
- [73]. M. Tazerout, Manuel d'aide à la formation en transfusion sanguine, Coordination Régionale d'Hémovigilance, Toulouse, 2008.

- [74]. A. Ronson et C. Hershko, Les progrès dans le traitement chélateur du fer. Rev Hématologie. Oct 2008,14(15) : 378-384.
- [75]. R. Girot, I. Hagège, J.-F. Deux, Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues). Rev Hématologie. 2006,12(13) : 181-193.
- [76]. M. Ruivard, Les chélateurs du fer : quand et comment les utiliser chez l'adulte ?. La Revue de médecine interne. 2013, vol. 34, p. 32-38, 2013.
- [77]. Novartis Pharmaceuticals, Deferoxamine mesylate for injection. FDA, Stein, 2011.
- [78]. Novartis Pharma SAS, Résumé des caractéristiques du produit, Mars 2013. [En ligne]. Disponible sur : <http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0220039.htm>. Consulté le 05 Avril 2015.
- [79]. A. Fazary, Deferoxamine B from Streptomyces pilosus; Bioproduction, Characterization, Complexation, and Biodegradation Studies. Bioengineering Conference Proceeding. Nov 2014, 95(15): 87-93.
- [80]. O. Bausset, C. Darles, J.-B. Morvan, Mucormycose rhino-cérébral à Rhizopus oryzae : à propos d'un cas, Immuno-analyse et Biologie spécialisée. Avril 2011, 26(12) : 82-86.
- [81]. W. Cheng-Hsiu, Y. Chao-Ping, L. Chi-Chun, W. Wei, and C. Yi-Hsing, Deferoxamine retinopathy: spectral domain-optical coherence tomography findings. BMC Ophthalmology, Juin 2014.
- [82]. Apotex Europe, Annexe1 - Résumé des caractéristiques du produit, Aout 2009. [En ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000236/WC500022050.pdf. Consulté le 05 avril 2015.

- [83]. Novartis pharma SAS, Annexe 1 - Résumé des caractéristiques du produit – Exjade, Aout 2011. [En ligne].Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR__Product_Information/human/000670/WC500033925.pdf. Consulté le 10 Janv 2015.
- [84]. 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.
- [85]. T. Ferry, «Journée en Traumatologie - Prévention des infections après splénectomie,» Université de Lyon, Lyon, 2014.
- [86]. I. Thuret, Prise en charge thérapeutique des patients atteints de thalassémie majeure, .Journée "Drépanocytose et β -thalassémie",Société de pathologie exotique, mercredi 13 décembre 2000, Paris.
- [87]. A. Jung A, KM. Main, .E. Scheibel, et al, Beta-thalassemia major in children and adolescents in Denmark. Ugeskr Laeger. 2002 Dec 2;164(49):5803-6.
- [88]. L. Rochette, A. Gudjoncik, C. Guenancian, The iron-regulatory hormone hepcidin : a possible therapeutic target. Pharmacology & Therapeutics. 2015, 146(14): 35-52.
- [89]. L. Viatte et S. Vaulont, L'hepcidine, une histoire de fer au coeur du foie. Rev Hématologie. 2007, 13(13) :165-176.
- [90]. D. Labie, L'érythroferrone, un régulateur de l'homéostasie du fer. Rev Hématologie. Aout 2014, 20(14) : 198-199.
- [91]. R. Hider, Recent developments centered on rally active iron chelators. Thalassemia reports. Mars 2014, 4(12): 19-27.

- [92]. R. Bergeron, J. Wiegand, J. McManis, Desferrithiocin: A search for clinically effective iron chelators. *Journal of Medicinal Chemistry*, sept 2014, 55(122): 9259-9291.
- [93]. Genzyme, Iron Balance Study of DFO and GT56-252 in Patients with transfusional Iron Overload Secondary to Beta-thalassemia. Mai 2015. [En ligne]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00069862?term=gt56-252&rank=1>. Accès le 10 Mai 2015.
- [94]. R. C. Hider, X. Kong, V. Abbate, Deferitazole, a new orally active iron chelator. *The Royal Society of Chemistry*. Fev 2015, 44: 5197-5204.
- [95]. Sideris Pharmaceuticals, Safety and Pharmacokinetic Study of Escalating Doses of SP-420, an Iron Chelator, in Patients With β -thalassemia. Fev 2015. [En ligne]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02274233?term=sp420&rank=1>. Consulté le 15 Mai 2015.
- [96]. L. Breda et S. Rivella, Modulators of Erythropoiesis: Emerging Therapies for Hemoglobinopathies and Disorders of Red Cell Production. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2014, 28(12): 375-386.
- [97]. Novartis Pharmaceuticals, Study of Efficacy and Safety of INC424 in Regularly Transfused Patients with Thalassemia. 25 Avril 2015. [En ligne]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02049450?term=jak+2+thalassemia&rank=1>. Consulté le 20 Mai 2015.
- [98]. HAS, Commission de la transparence - Jakavi – Avis, 9 Janv 2013. [En ligne]. Disponible sur : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/jakavi_ins__avis2_ct12530.pdf. Consulté le 26 Mai 2015.

- [99]. M. Dussiot, T. Maciel, A. Fricot, An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in Beta-Thalassemia. *Nature Medicine*. Mars 2014, 20 : 398-407.
- [100]. Celgene Corporation et Acceleron Pharma Inc, Présentation, à l'occasion du 19ème congrès annuel de l'Association européenne d'hématologie, d'études évaluant des programmes de pièges à ligands pour le récepteur de l'activine visant à traiter la bêta-thalassémie. European Hematology Association Congress, Milan, 2014.
- [101]. R. F. Paulson, Targeting a new regulator of erythropoiesis to alleviate anemia. *Nature Medicine*. Avril 2014, 20: 334-335.
- [102]. Celgene Corporation, «Study to Determine the Safety and Tolerability of Sotatercept (ACE-011) in Adults With β -Thalassemia. 2014. [En ligne]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01571635?term=ACE-011+thalassemia&rank=1>. Consulté le 21 Mai 2015.
- [103]. G. Courtois, Du nouveau sur l'anémie des thalassémies. Novembre 2014. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.cnrs.fr/insb/recherche/parutions/articles2014/g-courtois.html>. Consulté le 22 Mai 2015.
- [104]. Acceleron Pharma, ACE-536 Extension Study - Beta Thalassemia. Novembre 2014. [En ligne]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268409?term=ACE-536+Extension+Study++Beta+Thalassemia&rank=1>. Consulté le 17 Mai 2015.
- [105]. R. N. Suragani, S. Cadena, S. Cawley, Transforming growth factor-B superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nature Medicine*. Mars 2014, 20: 408-414.

- [106]. L. HESSISSEN, M. HARIF, Quelles nouveautés dans la thalassémie ?. Annales de médecine et de thérapeutique. Janvier 2010, 2(1) : 14 – 24.
- [107]. Bluebirdbio, What is gene therapy, Janv 2012. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.bluebirdbio.com/patientsfamilies/gene-therapy/>. Consulté le 30 Mai 2015.
- [108]. Bluebirdbio, A study evaluating the safety and efficacy of the LentiGlobin® BB305 drug product in Beta-Thalassemia major subjects. Mai 2015. [En ligne]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01745120?term=lentiviral+vector+thalassemia&rank=3>. Consulté le 22 Juin 2015.
- [109]. Bluebirdbio, A study evaluating the efficacy and safety of LentiGlobin BB305 drug product in Beta-Thalassemia major and Sickle Cell Disease, Janvier 2015. [En ligne]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151526?term=bb305&rank=3>. Consulté le 22 Juin 2015.
- [110]. E. Chevet, Nouvelles pistes thérapeutique dans la β -thalassémie. Thèse de pharmacie, 2015.
- [111]. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires: guide affection de longue durée. Juin 2008. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/thalasseemiesPNDS.pdf>. Consulté le 5 Janvier 2016.
- [112]. B. Modell, M. Khan, M. Darlison. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: Data from the UK Thalassaemia Register. Lancet. 2000, 355: 2051-2052.

- [113]. A. Cherkaoui, La thalassémie une maladie héréditaire mal connue. 6 Mars 2010.
[En ligne]. Disponible sur : http://www.libe.ma/La-thalassemie-une-maladie-hereditaire-tres-mal-connue_a9487.htm. Consulté le 24 Janvier 2016.
- [114]. OMS. Rapport du secrétariat : Thalassémies et autres hémoglobinopathies.
Document EB 118/5, 11 mai 2006.
- [115]. A. Atefi, F. Binesh, A. Hashemi, M. Aminorroaya. Seroprevalence of herpes simplex 1, 2 IgG antibodies in patients with beta-thalassemia in a major tertiary care hospital located in Yazd, Iran. Iran J Pediatr Hematol Oncol. 2014, 4(2):64-67.
- [116]. HK. Dhawan, V. Kumawat, N. Marwaha, R. Sharma, S. Sachdev, D. Bansal, Alloimmunization and autoimmunization in transfusion dependent thalassemia major patients: Study on 319 patients. Asian J Transfus Sci.2014, 8(2):84-8.
- [117]. S. EL Sayed, A. Abou Taleb, H. Mahmoud, Percutaneous excretion of iron and ferritin (through Al-hijamah) as a novel treatment for iron overload in beta-thalassemia major, hemochromatosis and sideroblastic anemia. Medical Hypotheses. 2014, 83:238-246.
- [118]. Transfusion sanguine et produits dérivés du sang indications, complications. Hémovigilance, [En ligne]. Disponible sur : http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/ECN/Hemato/178_UMVF-TransfusionSanguine.pdf. Consulté le 15 mai 2016.
- [119]. S. Srihirun, N. Tanjararak et S. Chuncharunee, Platelet hyperactivity in thalassemia patients with elevated tricuspid regurgitant velocity and the association with hemolysis. Thrombosis research. Oct 2014, 135:121-26.
- [120]. 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. Juin 2008, 179(16): 2327-2332.

- [121]. A. Leen Ang, P. Tzoulis, E. Prescott, History of myocardial iron loading is a strong risk factor for diabetes mellitus and hypogonadism in adult with beta thalassemia major. *European journal of haematology*. Fev 2014, 92(13): 229-236.
- [122]. M. Vogiatzi G., E. Macklin, F. Trachtenber, Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *British Journal of Haematology*. Juil 2009, 146(15): 546-556.
- [123]. H. Al-Rimawi, M. Jallad, Z. Amarin et R. Al Sakaan, Pubertal evaluation of adolescent boys with β thalassemia major and delayed puberty. *Fertility and Sterility*. Oct 2006, 86(14): 886-890.
- [124]. H. Al-Rimawi, M. Jallad, Z. Amarin, Hypothalamic-pituitary-gonadaal function in adolescent females with beta-thalassemia major. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Mars 2005, 90(11): 44-47.
- [125]. S. Tuck M, Fertility and pregnancy in Thalassemia Major. *Annals of the New-York Academy of of sciences*. Janv 2006, 1054: 300-307.
- [126]. C. Borgna-Pignatti, M.D. Cappellini, P. DE Stefano, et al, survival and complications in Thalassemia, *ANNALS of the New York Academy of Sciences*, Nov 2005, 1054:40-47.
- [127]. N. Angelopoulos, A. Goula, G. Rombopoulos, Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2006, 24: 138-145.
- [128]. R. Haidar, K. Musallam, A. Taher, Bone disease and skeletal complications in patients with beta thalassemia major. *Bone*. 2011, 48(13):425-432.

- [129]. J. Bahram et S. Nasser, «Craniofacial manifestations of Beta-thalassemia major,» Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. Janv 2015,119(11): 33-40.
- [130]. P. Rémy, V. Audard, F. Galactères, Rein et hémoglobinopathies, néphrologie et thérapeutique.12 (2) 117-129.
- [131]. P. Kontessis, D. Myapoulou-Symvoulidis, A. Symvoulidis, I. Kontopoulou-Griva, Renal involvement in sickle cell-beta thalassemia. Nephron. 1992, 61:10-5.
- [132]. EA.Hamed, NT. El-Melegy. Renal functions in pediatric patients with beta-thalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. 2010 May.25; 36-39.
- [133]. 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.
- [134]. S. Srihirun, N. Tanjararak et S. Chuncharunee, Platelet hyperactivity in thalassemia patients with elevated tricuspid regurgitant velocity and the association with hemolysis. Thombosis research. Janvier 2015, 135(1):121-126.
- [135]. I. Panigrahi et S. Agarwal, Thromboembolic complications in β -thalassemia: beyond the horizon. Thrombosis research. 2007, 120(16):783-789.
- [136]. A. R. Cohen, R. Galanello, D. J. Pennell, MJ. Cunningham, E.Vichinsky, Thalassemia. American Society of Hematology: 14-34, 2004.
- [137]. D. Zafeiriou et M. Economou, Neurological complications in beta-thalassemia. Brain and development. 2006; 28(18): 477-481.
- [138]. P. Nemtsas, M. Amaoutoglou, V. Perifanis, Neurological complications of beta-thalassemia. Annals of hematology. 2015; 94(18): 1261-1265.

- [139]. P. S. Rani et S. Vijayakumar, Beta thalassemia, Mini review. International Journal of Pharmacology Research. 2013; 3(12): 71-79.
- [140]. I. Thuret, Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires. Transfusion clinique et biologique. Novembre 2014. 21(14) :143-149.
- [141]. G. Varlet, N. Oka, K. Drogba, et al, Bêta-thalassémie intermédiaire compliquée d'une compression médullaire. Neurochirurgie. Avril 2010 ; 56(14) : 315-323.
- [142]. Centre de référence des Thalassémies et SFGM-TC, Recommandations pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans les bêta-thalassémies. 2011. [En ligne]. Disponible sur : http://www.chulyon.fr/web/attached_file/Recommandations%20doc%20final%20oct%202011.pdf?ComponentId=kmelia1_6&attachmentId=17466. Consulté le 15 Mai 2015.
- [143]. S. Pisu, Reassessing the approach to informed consent: the case of unrelated hematopoietic stem cell transplantation in adult thalassemia patients. Philosophy, Ethics, and humanities in medicine. Aout 2014; 9(11): 9-13.
- [144]. Novartis Pharma S.A.S, Résumé des caractéristiques du produit – Néoral. 2011. [En ligne]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197414.htm>. Consulté le 25 Avril 2015.
- [145]. Vidal, DEFITELIO 80 mg/ml sol conc à diluer p perf. Mars 2015. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.vidal.fr/Medicament/defitelio-135808-pharmacodynamie.htm>. Consulté le 24 Avril 2015.

ANNEXES

Annexe 1



FICHE D'EXPLOITATION

Profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de la Thalassémie chez l'enfant

Date : IP :

1) Identité :

Nom et prénom : Date de naissance :

Sexe :

Age au moment du diagnostic : Age actuel :

Fratrerie : Scolarité :

Sécurité sociale : RAMED " CNOPS " CNSS " FAR
" Autres :

Origine géographique :

Milieu : Urbain " Rural "

2) Circonstances de découverte :

Pâleur cutanéomuqueuse " Ictère " syndrome anémique "

SMG " HMG " Dysmorphie "

Découverte fortuite " Autres :

3) Antécédents :

Personnels :

▼ Médicaux :

Ictère "

Anémie "" Age :

Hémolyse ""

Notion de transfusions "" Age : Nombre de transfusions :

Pâleur : ""

Statut vaccinal :

Lithiase vésiculaire ""

Autres :

v Chirurgicaux :

- Opéré Oui "" Non ""

Motif de chirurgie :

v Familiaux :

Consanguinité : Oui "" Non "" degré :

Cas similaires : anémie dans la famille "" Transfusion dans la famille ""

Autres :

4) Histoire de la maladie :

-Délai début de la symptomatologie-consultation :

- Malade vu par un autre médecin avant :

Généraliste ""

Pédiatre ""

Transféré d'un autre centre ""

Autres :

5) Examen clinique initial :

-Examen général :

Asthénie : Oui "" Non ""

Pâleur :	Oui "	Non "
Ictère :	Oui "	Non "
Dysmorphie faciale :	Oui "	Non "
TA :	FC :	FR:
T :		
Poids : (DS)	Taille : (DS)	PC : (DS)
-Examen abdominal :	HMG : FH	SMG : TDD
Autres :		
-Examen cardio-vasculaire :		
-Examen pleuro pulmonaire :		
-Examen de la cavité buccale :		
-Examen neurologique :		
-Examen ostéo-articulaire :		
-Examen cutanéomuqueux :		
-Teinte de mélanodermie	Oui "	Non "
- Pâleur "	Ictère "	
-Examen des aires ganglionnaires :		
-Examen des OGE :		

Stade pubertaire :

6) Examens complémentaires :

- Bilan biologique :

1) Hémogramme :	Hb :	VGM :	CCMH :
TCMH :			
	TCMH :	GB :	PNN :
			PLQ:
Taux de réticulocyte :		Ferritinémie :	initiale :
actuelle :			

Fer sérique :

2) Groupage et phénotype érythrocytaire : RAI : Test
de coombs direct :

3) Electrophorèse d'Hb : HbA1 HbA2 HbF

4) Bilan hépatique : GOT GPT GGT PAL

Bilirubine T Bilirubine D Bilirubine I

5) Haptoglobine : LDH :

6) Urée : Créatinine :

7) Sérologies : CMV HVB HVC HIV

8) Biologie moléculaire :

- Bilan radiologique :

1) Radiographie du thorax :

2) Radiographie du crane :

3) Radio du rachis :

4) Echo-cœur :

5) Echo abdomino-pelvienne :

6) IRM T2* myocardique :

7) IRM T2* hépatique :

8) Prise en charge thérapeutique :

-Hospitalisation : Oui " Non
..

Motif :

Durée :

-Transfusions : Oui " Non "

Délai entre les transfusions :

Nombre de culots globulaire(CG) :

Type : Sang phénotypé " Déleucocyté " Compatible "

Hb pré transfusionnelle moyenne :

Hb post transfusionnelle moyenne :

-Chélateurs de fer :

Oui " Non " nombre :

Type : Posologie :

Mode d'administration : Durée :

Age de début : DDT :

Férretinémie de début : Ferretinémie actuelle :

-Hydroxyurée (hydréa) :

Oui " Non "

Posologie : Durée :

-Supplément folique :

Oui " Non "

Type : Posologie :

Durée :

- Splénectomie :

Oui " Non "

Age de l'intervention :

Cause de splénectomie :

ATB post splénectomie : Oui " Non "

Type :

- Vaccination :

Oui "

Non "

- Anti PNO : "

Anti Hib "

Grippe "

Anti-

MNO "

-Greffe des cellules souches hématopoïétiques :

Oui "

Non "

-Age au moment de la greffe :

- Donneur :

-Indication :

- Evolution après la greffe :

v Durée de suivi :

v Dysmorphie :
"

Stable "

Amélioration "

Aggravation

v Poids actuel : (DS)

v Taille actuelle : (DS)

v Stade pubertaire :

v SMG :

v HMG :

9) Complications :

a) Les complications transfusionnelles :

- Les réactions allergiques : oui "

non "

-Allo-immunisation : oui "

non "

-Les réactions fébriles immédiates : oui "

non "

-Infections :

HIV "

HVB "

HVC "

- Surcharge en fer :

Ferritinémie (au chélation) :

IRM T2* hépatique :

Echo –cœur :

-Autres :

b) Les complications hépatiques et biliaires :

GOT (Actuels) : (*N) GPT : (*N)

Gamma GT : (*N) PAL : (*N)

Sérologies :

Lithiase vésiculaire :

c) Les complications cardiaques :

-ECG :

-Echo-cœur : FE : Contractilité : Autres :

-IRM T2 cardiaque :

d) Les complications endocriniennes :

-Diabète : Oui "" Non ""

Type :

-Retard staturo-pondéral : Oui "" Non ""

-Hypothyroïdie : Oui "" Non ""

- Retard pubertaire : Oui "" Non ""

- Anomalie phospho-calcique : Oui "" Non ""

f) Les complications rénales :

-Fonction rénale : Urée : Créatinine :

-Protéinurie de 24H :

-Micro-albuminurie :

-Echo rénale :

g) Les complications infectieuses :

h) Les complications ophtalmologiques :

-Examen ophtalmologique :

i) Les complications auditives :

- Perte auditive sur les hautes fréquences : oui " non
 ..

- Acouphène : oui " non
 ..

- Audiogramme :

k) Les complications thromboemboliques :

-Déficit moteur : oui " non "

-Crise convulsive : oui " non "

-Accidents vasculaires cérébrales : oui " non "

-TDM :

- thrombose veineuse profonde : oui " non "

- Echo- doppler :

- Autres :

l) Autres complications :

m) Dépistage :

- Dépistage chez les parents :

- Dépistage des frères :

Annexe 2

Tableau 10: Types des suivis et leurs fréquences.

Paramètres explorés	Fréquences du suivi	Comment ? Pourquoi ?
Evaluation des apports en fer	A chaque transfusion	Calcul de la quantité de fer reçue en fonction du volume sanguin qui vous a été transfusé
Evaluation des besoins en chélation	Trimestrielle	Pour ajuster la dose du chélateur, en fonction des apports en fer. En fonction du chélateur prescrit, un suivi particulier est mis en place (examen visuel et auditif possible)
Croissance et développement sexuel	Semestrielle (enfant)	Dosage sanguin des hormones sexuelles, Examen clinique
Densité osseuse	Annuelle	Une imagerie à rayon X vérifie analyse le contenu minéral des os
Fonction hépatique	Trimestrielle	Dosage sanguin des transaminases, permet de repérer des lésions ou infections au niveau du foie
Dosage de la ferritine sérique	Trimestrielle	Mesure les réserves en fer (dosage sanguin)
Diabète(1) Thyroïde(2) Métabolisme calcique(3)	Annuelle (chez les adultes)	(1) Test au glucose (Dosage du sucre dans le sang 1h après la prise orale de 50g de glucose) (2) Dosages sanguins de trois hormones (TSH, Thyroxine libre, TRH), (3) Dosage sanguin du calcium et du phosphore
Fer hépatique	Annuelle (à partir de 8ans)	Echographie abdominale pour détecter les zones de stockage du fer
Fer cardiaque	Annuelle (à partir de 8ans)	Mesure de la quantité de fer au niveau du cœur, par imagerie médicale, l'IRM
Fonction cardiaque	Annuelle (à partir de 8ans)	Le rythme du cœur est analysé par un électrocardiogramme. Son volume, sa morphologie et ses battements sont vérifiés par une échographie

Annexe 3



Unité d'hémo-oncologie



Fiche de surveillance mensuelle des patients thalassémiques

Nom et prénom :

DDN :

Age :

IP :

Type de thalassémie :

Date						
Poids						
Taille						
Hb pré-transfusionnelle						
Hb post-transfusionnelle						
Pq						
GB						
PNN						
Ferritine						
Bilan hépatique						
Fonction rénale						
Protéinurie de 24h/ micro albuminurie						
Clairance de la créatinine						
RAI et anticorps						
CG à transfuser						
Réactions transfusionnelles						
Traitement chélateur						
Dose						
Toxicité						
Intolérance						
Commentaires particuliers						

Figure 39: Fiche de suivi mensuelle des patients thalassémiques du service.

Annexe 4



Unité d'hémo-oncologie



Fiche de surveillance annuelle des patients thalassémiques

Nom et prénom : DDN : Age :

IP : Diagnostic :

Date de début du traitement chélateur :

Types de molécules utilisées :

Date	Janvier 2014	Janvier 2015	Janvier 2016
Poids moyen annuel			
Hb pré-transfusionnelle moyenne de l'année			
Hb post-transfusionnelle moyenne de l'année			
Hématocrite du sang transfusé			
Ferritine actuelle			
Glycémie			
Clairance de la créatinine			
Bilan hépatique			
Examen ophtalmologique			
Audiométrie			
Sérologies : HVB, HVC, HIV			
TSH, T3, T4			
FSH, LH			
Testostérone, œstradiol			
Echocardiographie			
IRM T ₂ *			
Traitement chélateur			
Dose actuelle			
Quantité totale annuelle de CG transfusés en ml/an			
Commentaires particuliers			

Figure 40 : Fiche de suivi annuelle des patients thalassémiques du service.