

Année : 2020

Thèse N° 220

# Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la thalassémie dans la région du sud du Maroc

---

## THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04 / 12 / 2020

PAR

**Mlle. Houda Souidi**

Née Le 31 Juillet 1994 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

## MOTS- CLES :

Thalassémie– Marrakech–anémie–complications

---

## JURY

**Mr. M. Chakour**

Professeur d'Hématologie

**PRESIDENT**

**Mr. I. TAZI**

Professeur d'Hématologie clinique

**RAPPORTEUR**

**Mr. M. Ait Ameur**

Professeur d'hématologie biologique

**Mr. A. Boukhira**

Professeur de biochimie–Chimie

**JUGES**



*Au moment d'être admise à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

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

*Les médecins seront mes frères.*

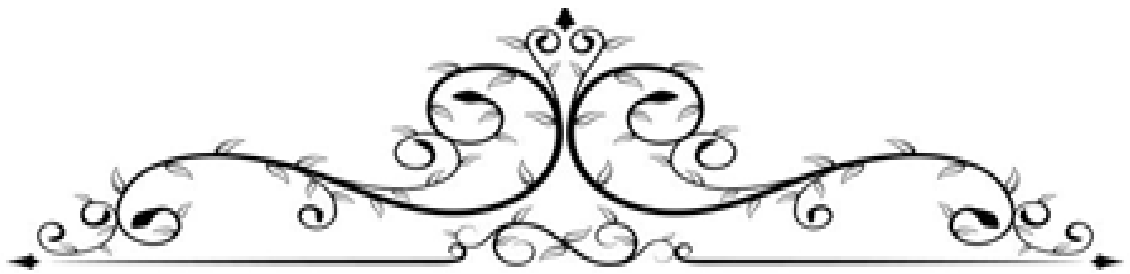
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

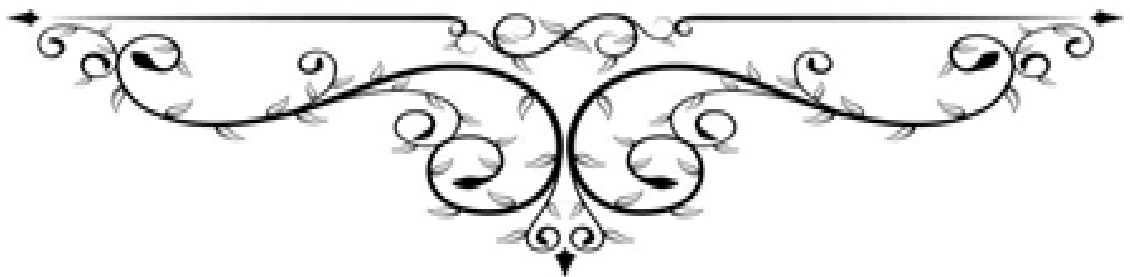
*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**



# ***LISTE DES PROFESSEURS***



# MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

## **ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

### Professeurs de l'enseignement supérieur

| Nom et Prénom          | Spécialité                               | Nom et Prénom            | Spécialité               |
|------------------------|------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ABKARI Imad            | Traumato- orthopédie                     | FAKHIR Bouchra           | Gynécologie- obstétrique |
| ABOU EL HASSAN Taoufik | Anesthésie- réanimation                  | FINECH Benasser          | Chirurgie – générale     |
| ABOUCHADI Abdeljalil   | Stomatologie et chir<br>maxillo faciale  | FOURAIJI Karima          | Chirurgie pédiatrique    |
| ABOULFALAH Abderrahim  | Gynécologie- obstétrique                 | GHANNANE Houssine        | Neurochirurgie           |
| ABOUSSAIR Nisrine      | Génétique                                | GHOUNDALE Omar           | Urologie                 |
| ADALI Imane            | Psychiatrie                              | HACHIMI Abdelhamid       | Réanimation médicale     |
| ADERDOUR Lahcen        | Oto- rhino- laryngologie                 | HAJJI Ibtissam           | Ophtalmologie            |
| ADMOU Brahim           | Immunologie                              | HAROU Karam              | Gynécologie- obstétrique |
| AGHOUTANE El Mouhtadi  | Chirurgie pédiatrique                    | HOCAR Ouafa              | Dermatologie             |
| AISSAOUI Younes        | Anesthésie - réanimation                 | JALAL Hicham             | Radiologie               |
| AIT AMEUR Mustapha     | Hématologie Biologique                   | KAMILI El Ouafi El Aouni | Chirurgie pédiatrique    |
| AIT BENALI Said        | Neurochirurgie                           | KHALLOUKI Mohammed       | Anesthésie- réanimation  |
| AIT BENKADDOUR Yassir  | Gynécologie- obstétrique                 | KHATOURI Ali             | Cardiologie              |
| AIT-SAB Imane          | Pédiatrie                                | KHOUCHANI Mouna          | Radiothérapie            |
| ALAOUI Mustapha        | Chirurgie-<br>vasculaire<br>péripherique | KISSANI Najib            | Neurologie               |

|                                  |                                         |                               |                                       |
|----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| AMAL Said                        | Dermatologie                            | KOULALI IDRISSEI Khalid       | Traumato- orthopédie                  |
| AMINE Mohamed                    | Epidémiologie- clinique                 | KRATI Khadija                 | Gastro- entérologie                   |
| AMMAR Haddou                     | Oto-rhino-laryngologie                  | KRIET Mohamed                 | Ophtalmologie                         |
| AMRO Lamyae                      | Pneumo- phtisiologie                    | LAGHMARI Mehdi                | Neurochirurgie                        |
| ANIBA Khalid                     | Neurochirurgie                          | LAKMICH Mohamed Amine         | Urologie                              |
| ARSALANE Lamiae                  | Microbiologie -Virologie                | LAOUAD Inass                  | Néphrologie                           |
| ASMOUKI Hamid                    | Gynécologie- obstétrique                | LOUHAB Nisrine                | Neurologie                            |
| ATMANE El Mehdi                  | Radiologie                              | LOUZI Abdelouahed             | Chirurgie – générale                  |
| BAIZRI Hicham                    | Endocrinologie et maladies métaboliques | MADHAR Si Mohamed             | Traumato- orthopédie                  |
| BASRAOUI Dounia                  | Radiologie                              | MANOUDI Fatiha                | Psychiatrie                           |
| BASSIR Ahlam                     | Gynécologie- obstétrique                | MANSOURI Nadia                | Stomatologie et chiru maxillo faciale |
| BELKHOU Ahlam                    | Rhumatologie                            | MAOULAININE Fadl mrabih rabou | Pédiatrie (Neonatalogie)              |
| BEN DRISS Laila                  | Cardiologie                             | MATRANE Aboubakr              | Médecine nucléaire                    |
| BENCHAMKHA Yassine               | Chirurgie réparatrice et plastique      | MOUAFFAK Youssef              | Anesthésie - réanimation              |
| BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan      | Chirurgie - générale                    | MOUDOUNI Said Mohammed        | Urologie                              |
| BENHIMA Mohamed Amine            | Traumatologie - orthopédie              | MOUFID Kamal                  | Urologie                              |
| BENJILALI Laila                  | Médecine interne                        | MOUTAJ Redouane               | Parasitologie                         |
| BENZAROUEL Dounia                | Cardiologie                             | MOUTAOUAKIL Abdeljalil        | Ophtalmologie                         |
| BOUCHENTOUF Rachid               | Pneumo- phtisiologie                    | MSOUGGAR Yassine              | Chirurgie thoracique                  |
| BOUKHANNI Lahcen                 | Gynécologie- obstétrique                | NAJEB Youssef                 | Traumato- orthopédie                  |
| BOUKHIRA Abderrahman             | Biochimie - chimie                      | NARJISS Youssef               | Chirurgie générale                    |
| BOUMZEBRA Drissi                 | Chirurgie Cardio- Vasculaire            | NEJMI Hicham                  | Anesthésie- réanimation               |
| BOURRAHOUAT Aicha                | Pédiatrie                               | NIAMANE Radouane              | Rhumatologie                          |
| BOURROUS Monir                   | Pédiatrie                               | OUALI IDRISSEI Mariem         | Radiologie                            |
| BOUSKRAOUI Mohammed              | Pédiatrie                               | OULAD SAIAD Mohamed           | Chirurgie pédiatrique                 |
| CHAFIK Rachid                    | Traumato- orthopédie                    | QACIF Hassan                  | Médecine interne                      |
| CHAKOUR Mohamed                  | Hématologie Biologique                  | QAMOUSS Youssef               | Anesthésie- réanimation               |
| CHELLAK Saliha                   | Biochimie- chimie                       | RABBANI Khalid                | Chirurgie générale                    |
| CHERIF IDRISSEI EL GANOUNI Najat | Radiologie                              | RADA Noureddine               | Pédiatrie                             |

|                          |                                         |                             |                           |
|--------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| CHOULLI Mohamed Khaled   | Neuro pharmacologie                     | RAIS Hanane                 | Anatomie pathologique     |
| DAHAMI Zakaria           | Urologie                                | RAJI Abdelaziz              | Oto-rhino-laryngologie    |
| DRAISS Ghizlane          | Pédiatrie                               | ROCHDI Youssef              | Oto-rhino- laryngologie   |
| EL ADIB Ahmed Rhassane   | Anesthésie- réanimation                 | SAIDI Halim                 | Traumato- orthopédie      |
| EL ANSARI Nawal          | Endocrinologie et maladies métaboliques | SAMKAOUI Mohamed Abdenasser | Anesthésie- réanimation   |
| EL BARNI Rachid          | Chirurgie- générale                     | SAMLANI Zouhour             | Gastro- entérologie       |
| EL BOUCHTI Imane         | Rhumatologie                            | SARF Ismail                 | Urologie                  |
| EL BOUIHI Mohamed        | Stomatologie et chir maxillo faciale    | SORAA Nabila                | Microbiologie - Virologie |
| EL FEZZAZI Redouane      | Chirurgie pédiatrique                   | SOUMMANI Abderraouf         | Gynécologie- obstétrique  |
| EL HAOURY Hanane         | Traumato- orthopédie                    | TASSI Noura                 | Maladies infectieuses     |
| EL HATTAOUI Mustapha     | Cardiologie                             | TAZI Mohamed Illias         | Hématologie- clinique     |
| EL HOUDZI Jamila         | Pédiatrie                               | YOUNOUS Said                | Anesthésie- réanimation   |
| EL IDRISSI SLITINE Nadia | Pédiatrie                               | ZAHLANE Kawtar              | Microbiologie - virologie |
| EL KARIMI Saloua         | Cardiologie                             | ZAHLANE Mouna               | Médecine interne          |
| EL KHAYARI Mina          | Réanimation médicale                    | ZAOUI Sanaa                 | Pharmacologie             |
| EL MGHARI TABIB Ghizlane | Endocrinologie et maladies métaboliques | ZIADI Amra                  | Anesthésie - réanimation  |
| ELFIKRI Abdelghani       | Radiologie                              | ZOUHAIR Said                | Microbiologie             |
| ESSAADOUNI Lamiaa        | Médecine interne                        | ZYANI Mohammed              | Médecine interne          |
| FADILI Wafaa             | Néphrologie                             |                             |                           |

#### Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom     | Spécialité                                                              | Nom et Prénom        | Spécialité                                |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------|
| ABIR Badreddine   | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale                               | EL OMRANI Abdelhamid | Radiothérapie                             |
| ADARMOUCH Latifa  | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) | FAKHRI Anass         | Histologie- embryologie cytogénétique     |
| AIT BATAHAR Salma | Pneumo- phtisiologie                                                    | IHBIBANE fatima      | Maladies Infectieuses                     |
| ALJ Soumaya       | Radiologie                                                              | KADDOURI Said        | Médecine interne                          |
| ARABI Hafid       | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle                         | LAHKIM Mohammed      | Chirurgie générale                        |
| ARSALANE Adil     | Chirurgie Thoracique                                                    | LAKOUICHMI Mohammed  | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale |

|                          |                                    |                          |                                          |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|
| BELBACHIR Anass          | Anatomie-<br>pathologique          | MARGAD Omar              | Traumatologie -orthopédie                |
| BELBARAKA Rhizlane       | Oncologie médicale                 | MLIHA TOUATI<br>Mohammed | Oto-Rhino - Laryngologie                 |
| BELHADJ Ayoub            | Anesthésie -<br>Réanimation        | MOUHSINE Abdelilah       | Radiologie                               |
| BENALI Abdeslam          | Psychiatrie                        | NADER Youssef            | Traumatologie - orthopédie               |
| BENJELLOUN HARZIMI Amine | Pneumo- phtisiologie               | OUBAHA Sofia             | Physiologie                              |
| BOUZERDA Abdelmajid      | Cardiologie                        | RBAIBI Aziz              | Cardiologie                              |
| BSISS Mohamed Aziz       | Biophysique                        | SAJIAI Hafsa             | Pneumo- phtisiologie                     |
| CHRAA Mohamed            | Physiologie                        | SALAMA Tarik             | Chirurgie pédiatrique                    |
| DAROUASSI Youssef        | Oto-Rhino -<br>Laryngologie        | SEDDIKI Rachid           | Anesthésie - Réanimation                 |
| EL AMRANI Moulay Driss   | Anatomie                           | SERGHINI Issam           | Anesthésie - Réanimation                 |
| EL HAOUATI Rachid        | Chirurgie<br>Cardio-<br>vasculaire | TOURABI Khalid           | Chirurgie<br>réparatrice et<br>plastique |
| EL KAMOUNI Youssef       | Microbiologie Virologie            | ZARROUKI Youssef         | Anesthésie - Réanimation                 |
| EL KHADER Ahmed          | Chirurgie générale                 | ZEMRAOUI Nadir           | Néphrologie                              |
| EL MEZOUARI El Moustafa  | Parasitologie<br>Mycologie         |                          |                                          |

#### Professeurs Assistants

| Nom et Prénom       | Spécialité                                               | Nom et Prénom      | Spécialité                               |
|---------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|
| ABDELFETTAH Youness | Rééducation<br>et<br>Réhabilitati<br>on<br>Fonctionnelle | ELOUARDI Youssef   | Anesthésie réanimation                   |
| ABDOU Abdessamad    | Chiru Cardio<br>vasculaire                               | EL-QADIRY Rabiyy   | Pédiatrie                                |
| ABOULMAKARIM Siham  | Biochimie                                                | ESSADI Ismail      | Oncologie Médicale                       |
| ACHKOUN Abdessalam  | Anatomie                                                 | FDIL Naima         | Chimie de Coordination<br>Bio- organique |
| AIT ERRAMI Adil     | Gastro-entérologie                                       | FENNANE Hicham     | Chirurgie Thoracique                     |
| AKKA Rachid         | Gastro - entérologie                                     | HAJHOUJI Farouk    | Neurochirurgie                           |
| ALAOUI Hassan       | Anesthési<br>e -<br>Réanimat<br>ion                      | HAJJI Fouad        | Urologie                                 |
| AMINE Abdellah      | Cardiologie                                              | HAMMI Salah Eddine | Médecine interne                         |
| ARROB Adil          | Chirurgieréparatrice<br>et plastique                     | Hammoune Nabil     | Radiologie                               |
| ASSERRAJI Mohammed  | Néphrologie                                              | HAMRI Asma         | Chirurgie Générale                       |
| AZIZ Zakaria        | Stomatologie et<br>chirurgie maxillo<br>faciale          | JALLAL Hamid       | Cardiologie                              |

|                     |                                       |                        |                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| BAALLAL Hassan      | Neurochirurgie                        | JANAH Hicham           | Pneumo- phtisiologie                                                    |
| BABA Hicham         | Chirurgie générale                    | LAFFINTI Mahmoud Amine | Psychiatrie                                                             |
| BELARBI Marouane    | Néphrologie                           | LAHLIMI Fatima Ezzahra | Hématologie clinique                                                    |
| BELFQUIH Hatim      | Neurochirurgie                        | LAHMINE Widad          | Pédiatrie                                                               |
| BELGHMAIDI Sarah    | OPhtalmologie                         | LALYA Issam            | Radiothérapie                                                           |
| BELLASRI Salah      | Radiologie                            | LAMRANI HANCH Asmae    | Microbiologie-virologie                                                 |
| BENANTAR Lamia      | Neurochirurgie                        | LOQMAN Souad           | Microbiologie et toxicologie environnementale                           |
| BENNAOUI Fatiha     | Pédiatrie                             | MAOUJOUR Omar          | Néphrologie                                                             |
| BENZALIM Meriam     | Radiologie                            | MEFTAH Azzelarab       | Endocrinologie et maladies métaboliques                                 |
| BOUTAKIOUTE Badr    | Radiologie                            | MILOUDI Mohcine        | Microbiologie - Virologie                                               |
| CHAHBI Zakaria      | Maladies infectieuses                 | NASSIH Houda           | Pédiatrie                                                               |
| CHETOUI Abdelkhalek | Cardiologie                           | NASSIM SABAH Taoufik   | Chirurgie Réparatrice et Plastique                                      |
| CHETTATI Mariam     | Néphrologie                           | OUMERZOUK Jawad        | Neurologie                                                              |
| DAMI Abdallah       | Médecine Légale                       | RAGGABI Amine          | Neurologie                                                              |
| DARFAOUI Mouna      | Radiothérapie                         | RAISSI Abderrahim      | Hématologie clinique                                                    |
| DOUIREK Fouzia      | Anesthésie-réanimation                | REBAHI Houssam         | Anesthésie - Réanimation                                                |
| EL- AKHIRI Mohammed | Oto- rhino- laryngologie              | RHARRASSI Isam         | Anatomie-patologique                                                    |
| EL AMIRI My Ahmed   | Chimie de Coordination bio- organique | ROUKHSI Redouane       | Radiologie                                                              |
| EL FADLI Mohammed   | Oncologie médicale                    | SALLAHI Hicham         | Traumatologie-orthopédie                                                |
| EL FAKIRI Karima    | Pédiatrie                             | SAYAGH Sanae           | Hématologie                                                             |
| EL GAMRANI Younes   | Gastro-entérologie                    | SBAAI Mohammed         | Parasitologie-mycologie                                                 |
| EL HAKKOUNI Awatif  | Parasitologie mycologie               | SEBBANI Majda          | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| EL HAMZAOUI Hamza   | Anesthésie réanimation                | SIRBOU Rachid          | Médecine d'urgence et de catastrophe                                    |
| EL KHAOUI Amine     | Chirurgie pédiatrique                 | WARDA Karima           | Microbiologie                                                           |
| ELATIQI Oumkeltoum  | Chirurgie réparatrice et plastique    | ZBITOU Mohamed Anas    | Cardiologie                                                             |
| ELBAZ Meriem        | Pédiatrie                             | ZOUIZRA Zahira         | Chirurgie Cardio-vasculaire                                             |
| ELJAMILI Mohammed   | Cardiologie                           |                        |                                                                         |



# ***DÉDICACES***



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

*Marcel Proust.*



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

*Je dédie cette thèse ...*



الله

{اللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم  
سلطانك}

*Le tout-puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin, je vous dois ce que j'étais, ce que je suis, et ce que je serais Inch'allah, qu'il guide toujours mes pas pour le reste de mon existence, Soumission Louanges et remerciements, pour votre clémence et miséricorde.*

### ***A mon admirable maman Khadija***

*A toi qui es mon pilier, ma confidente, ma complice,  
l'incarnation même de la force et de l'amour, celle qui me  
comprend mieux que personne, l'éducatrice qui m'a accompagnée  
par sa sagesse lors de mes premiers pas dans la vie et qui  
continue à m'inspirer et à illuminer mon monde par sa radiance.  
Ta présence est une bénédiction sans pareil, que Dieu te préserve,  
je t'aime maman.*

### ***A mon cher père Azzeddine***

*Ton soutien dévoué et tes affectueux sentiments à mon égard  
sont irremplaçables, Les mots ne pourront jamais exprimer la  
profondeur de mon respect, ma reconnaissance, mon amour ainsi  
que la profonde admiration que j'ai envers ton ingéniosité et ta  
grandeur d'esprit.*

*Puisses-tu avoir une longue vie pleine de santé et de bonheur*

### ***A ma petite sœur adorée Kawtar***

*A l'une des personnes les plus talentueuses et attentionnées que  
je connaisse, je ne te répéterai jamais assez à quel point je suis  
heureuse de t'avoir dans ma vie, les moments de partages que j'ai  
avec toi sont d'une jouissance infinie.*

*Je te dédie ce travail par lequel je conclus un parcours médical  
que tu t'apprêtes à commencer et pour lequel je te souhaite plein  
de succès. Tu peux compter sur mon soutien sœurlette.*

*A la mémoire de ma tendre grand-mère maternelle Soufia et de  
ma douce sœur Yasmine*

*Je vous rends hommage par ce travail, vous êtes parties trop tôt  
mais les souvenirs de votre délicatesse et des précieux moments  
passés avec vous sont aussi éternels que l'amour que je vous  
porte.*

*A tous mes amis et collègues en particulier : Naoual, Salma,  
Joël, Sara, Houda, Ouïjdane, Meryem, Rajaa et Hasna.*

*Merci pour votre amitié  
et pour les moments agréables que nous avons passés ensemble.  
Je vous souhaite une vie pleine de succès et un avenir brillant.*

*Au personnel du Service d'hématologie clinique du Centre  
Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech*

*A Madame Professeur Fatima Ezzahra Lahlimi*

*A qui j'exprime ma très sincère reconnaissance pour son aide  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde estime.*

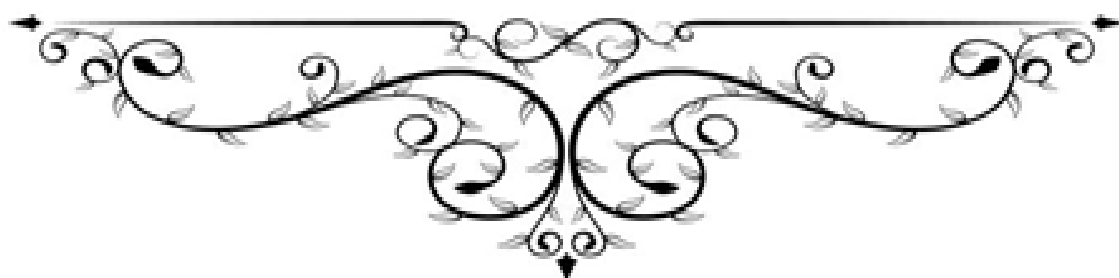
*A toutes les personnes que j'aurai involontairement omis de citer*

*A tous ceux qui ont marqué ma vie de près ou de loin*

*A tous les malades atteints de Thalassémie*



# ***REMERCIEMENTS***



A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MONSIEUR  
LE PROFESSEUR ILLIAS TAZI

*C'est avec grand enthousiasme que je me suis dirigée vers vous avec l'ambition de bénéficier de votre encadrement, je me suis beaucoup réjouie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. J'ai eu la chance de faire un stage dans votre service en tant qu'externe, à l'issue duquel j'ai été très marquée par votre grande expertise et dévotion en tant que médecin et formateur, ce qui m'a transmis une fascination pour l'incroyable discipline qu'est l'hématologie.*

*Je vous remercie également pour l'amabilité et la bienveillance avec lesquelles vous m'avez reçue.*

*Veillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon respect.*

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR  
LE PROFESSEUR MOHAMED CHAKOUR

*Vous me faites un grand honneur en acceptant aimablement la présidence du jury*

*Veillez trouver dans ce travail cher maître, l'expression de ma gratitude, ma reconnaissance et mon infini respect.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR  
MUSTAPHA AIT AMEUR

*Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous me faites  
en acceptant de juger ce travail.  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon  
grand respect.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR  
ABDERRAHMANE BOUKHIRA

*Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous me faites  
en acceptant de juger ce travail.  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon  
grand respect.*



# **ABRÉVIATIONS**



### Liste des abréviations

|          |                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------|
| ATB      | : Antibiothérapie                                      |
| Anti PNO | : vaccination antipneumococcique                       |
| Anti-HIB | :vaccination contre l'Haemophilus influenzae de type b |
| AVC      | : accident vasculaire cérébral                         |
| CCMH     | : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine   |
| CFH      | : Concentration hépatique en fer                       |
| CG       | : Culot Globulaire                                     |
| CHU      | : Centre Hospitalier Universitaire                     |
| CIVD     | : coagulation intravasculaire disséminée               |
| CMV      | : Cytomégalovirus                                      |
| CNT      | : Cellules Nucléées Totales                            |
| CSP      | : Cellules Souches Périphériques                       |
| DDB      | : Dilatation Des Bronches                              |
| DFO      | : Déféroxamine                                         |
| DFP      | : Défériprone                                          |
| DFX      | : Déférasirox                                          |
| DS       | : Déviation standard                                   |
| EBMT     | : European Group for Blood and Marrow Transplantation  |
| ECG      | : Electrocardiogramme                                  |
| EPO      | : Erythropoïétine                                      |
| FC       | : Fréquence Cardiaque                                  |
| FDR      | : Facteur de Risque                                    |
| FES      | : Fraction d'éjection systolique                       |
| FEVG     | : la fraction d'éjection ventriculaire gauche          |
| FR       | : Fréquence Respiratoire                               |
| FSH      | : hormone folliculo-stimulante                         |
| FT4      | : thyroxine libre                                      |
| GB       | : Globules blancs                                      |

|        |                                               |
|--------|-----------------------------------------------|
| GH     | : L'hormone de croissance                     |
| GOT    | : Glutamate Oxaloacétate Transaminase         |
| GPT    | : Glutamate Pyruvate Transaminase             |
| GR     | : Globules rouges                             |
| Hb     | : Hémoglobine                                 |
| HEM    | : Hématopoïèse Extramédullaire                |
| HF     | : composant haute fréquence                   |
| HMG    | : Hépatomégalie                               |
| HMIM V | : L'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V |
| HRV    | : variabilité de la fréquence cardiaque       |
| HU     | : hydroxyurée                                 |
| IRM    | : Imagerie par résonance magnétique nucléaire |
| LH     | : hormone lutéinisante                        |
| MGVH   | : Maladie du Greffon Versus Hôte              |
| MNI    | : mononucléose infectieuse                    |
| NTD    | : Non transfusion dépendant                   |
| OGE    | : organes génitaux externes                   |
| OMS    | : L'Organisation mondiale de la santé         |
| PAL    | : Phosphatases Alcalines                      |
| PBH    | : Ponction biopsie hépatique                  |
| PCR    | : Réaction en chaîne par polymérase           |
| PLQ    | : Plaquettes                                  |
| PNN    | : Polynucléaires neutrophiles                 |
| PTH    | : parathormone                                |
| PXE    | : Pseudoxanthoma Elasticum                    |
| HGPO   | : hyperglycémie provoquée per os              |
| RAI    | : Recherche d'agglutinine irrégulière         |
| RAMED  | : Régime d'assistance médicale                |
| RSP    | : Retard staturo-pondéral                     |
| SAL    | : Sérum Anti-Lymphocytaire                    |

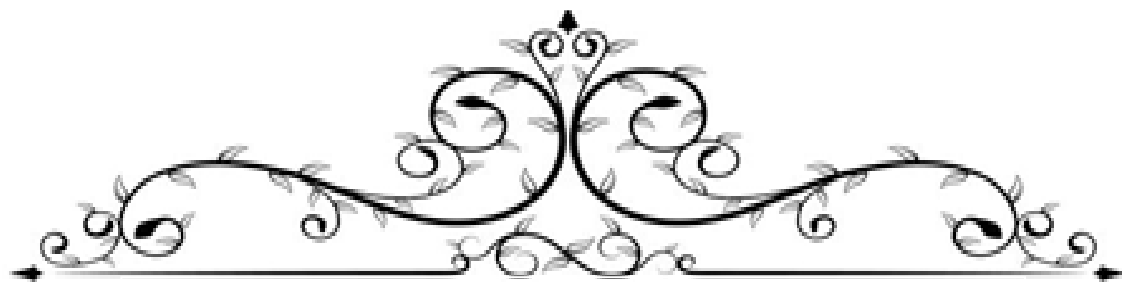
|                                         |                                            |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| SC                                      | : Sous Cutanée                             |
| SMG                                     | : Splénomégalie                            |
| SP                                      | : Sang Placentaire                         |
| TCD                                     | : Test de Coombs Direct                    |
| TCMH                                    | : Teneur corpusculaire moyen d'hémoglobine |
| TDM                                     | : Tomodensitométrie                        |
| TDT                                     | : Thalassémie dépendante des transfusions  |
| TF                                      | : Transfusion sanguine                     |
| TGF                                     | : Facteur de Croissance Transformant       |
| TSH                                     | : thyroostimuline                          |
| USD                                     | : Dollar des Etats-Unis                    |
| VB                                      | : Vésicule biliaire                        |
| VGM                                     | : Volume globulaire moyen                  |
| VHB                                     | : Virus de l'hépatite B                    |
| VHC                                     | : Virus de l'hépatite C                    |
| VIH                                     | : Virus de l'immunodéficience humaine      |
| <b>β-thalassémie : Béta-thalassémie</b> |                                            |
| <b>β-TI</b>                             | : β- thalassémie intermédiaire             |
| <b>β-TM</b>                             | : β-thalassémie majeure                    |



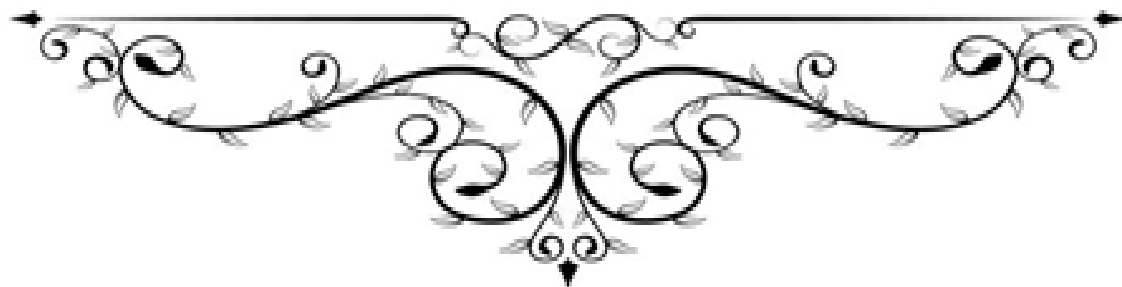
# ***PLAN***



|                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------|------------|
| <b>INTRODUCTION</b>                                         | <b>1</b>   |
| <b>PATIENTS ET METHODES</b>                                 | <b>4</b>   |
| <b>RESULTATS</b>                                            | <b>7</b>   |
| <b>I. Profil épidémiologique</b>                            | <b>8</b>   |
| 1. Fréquence                                                | 8          |
| 2. Origine géographique des patients                        | 8          |
| 3. Répartition des patients selon le sexe                   | 9          |
| 4. Niveau socio-économique et couverture sociale            | 9          |
| <b>II. Antécédents des patients</b>                         | <b>10</b>  |
| 1. Consanguinité des patients                               | 10         |
| 2. Antécédents personnels et familiaux des patients         | 11         |
| <b>III. Données cliniques</b>                               | <b>11</b>  |
| 1. Age des patients au moment du diagnostic                 | 11         |
| 2. Circonstances de découverte                              | 11         |
| <b>IV. Données de l'examen clinique</b>                     | <b>12</b>  |
| <b>V. Bilan Paraclinique</b>                                | <b>13</b>  |
| 1. Bilan diagnostic                                         | 13         |
| 2. Bilan de suivi et de retentissement                      | 16         |
| <b>VI. Prise en charge thérapeutique</b>                    | <b>19</b>  |
| 1. Traitement conventionnel                                 | 19         |
| 2. Intensification du traitement                            | 22         |
| <b>VII. Evolution- complications</b>                        | <b>24</b>  |
| 1. Évolution                                                | 24         |
| 2. Complications                                            | 24         |
| 3. Dépistage                                                | 26         |
| <b>DISCUSSION</b>                                           | <b>27</b>  |
| <b>I. Rappel</b>                                            | <b>28</b>  |
| 1. Histoire de la thalassémie                               | 28         |
| 2. Physiopathologie de la thalassémie                       | 28         |
| <b>II. Discussion des Résultats de notre étude</b>          | <b>37</b>  |
| 1. Sur le plan épidémiologique                              | 37         |
| 2. Sur le plan clinique                                     | 41         |
| 3. Sur le plan paraclinique                                 | 44         |
| 4. Sur le plan thérapeutique                                | 53         |
| 5. Conseil génétique, diagnostique prè-s-natal et Dépistage | 80         |
| 6. Evolution-complications :                                | 81         |
| <b>Conclusion</b>                                           | <b>103</b> |
| <b>Résumés</b>                                              | <b>106</b> |
| <b>Annexes</b>                                              | <b>112</b> |
| <b>Bibliographie</b>                                        | <b>121</b> |



# ***INTRODUCTION***



Les thalassémies, (du grec thalassa : mer/ émie haima: relatif au sang), constituent un groupe d'anémies hémolytiques chroniques héréditaires de présentation clinique variable, elles ont été isolées initialement chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen [1].

Les thalassémies sont dues à la diminution ou à l'absence de synthèse d'une des chaînes protéiques Alpha ou Bêta d'hémoglobine, ce sont les maladies monogéniques les plus répandues dans le monde [2]. Elles sont majoritairement transmises selon un mode autosomique récessif (à l'exception d'un sous-groupe d'allèles de  $\beta$  thalassémie qui ont une transmission autosomique dominante) [3]. Les sujets hétérozygotes sont généralement asymptomatiques, tandis que les sujets homozygotes ou hétérozygotes composites sont exposés à des complications sévères. La bêta thalassémie est l'hémoglobinopathie la plus répandue dans le Bassin méditerranéen, au Moyen-Orient et en Asie. L'alpha thalassémie grave est fréquente en Asie du Sud-Est .Toutefois, les migrations mondiales croissantes ont introduit les thalassémies dans de nombreuses régions où elles n'étaient pas à l'origine endémiques. [4]

Le diagnostic biologique des malades et des porteurs est réalisé par un Hémogramme et une étude du profil électrophorétique ou chromatographique des différentes fractions de l'hémoglobine .Étant donné les limites de l'indication de la greffe de moelle et les faibles progrès de la thérapie génique, la transfusion, associée à la chélation du fer, reste le traitement de référence dans la thalassémie.

Au Maroc, La thalassémie présente un problème de santé publique du fait de la complexité de sa prise en charge et des difficultés associées à un traitement lourd et coûteux. Sans traitement, elle entraîne le décès des malades dans l'enfance. Dans notre contexte, peu de données sont disponibles sur cette pathologie d'où l'intérêt de notre étude qui a comme objectif d'étudier le profil épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutif des patients thalassémiques au Sud du Maroc, sur une période allant de Janvier 2003 à Décembre 2019.

Les objectifs de notre travail sont :

- Objectif principal:

Analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients porteurs d'une thalassémie en région de Marrakech Haouz et sud du Maroc.

- Objectifs secondaires:

- Soulever les difficultés de prise en charge.
- Etablir un protocole de prise en charge adapté à notre contexte.



***PATIENTS ET MÉTHODES***



## **I. Patients :**

### **1. Type et Population d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les patients atteints de thalassémies suivis au sein du Service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 17 ans allant de Janvier 2003 à Décembre 2019.

### **2. Critères d'inclusion et d'exclusion:**

#### **2.1 Critères d'inclusion :**

Tous les patients dont le diagnostic de thalassémie a été confirmé par l'électrophorèse de l'Hb.

#### **2.2 Critères d'exclusion :**

Cette étude exclut les :

- Patients dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé par l'électrophorèse de l'Hb.
- Patients suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.
- Dossiers inexploitable

## **II. Méthodes :**

### **1. Collecte des données :**

#### **1.1 Source de collecte des données :**

Le recueil des données a été établi à partir :

- ❖ Des dossiers des patients sous forme papier
- ❖ 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.

### 1.2 Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été établie (Voir Annexe 1) pour chaque patient comprenant le plan de travail. Nous nous sommes intéressés aux :

- o 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.

- o 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

- o L'évolution :

- ❖ Rémission clinique et biologique.

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

### 2. Analyse statistique :

Les données ont été saisies sur le logiciel « Microsoft Office Excel 2010 » et analysées à l'aide du logiciel « IBM SPSS Statistics ». Les analyses statistiques descriptives, ont fait appel au calcul des effectifs et des pourcentages pour les variables qualitatives et au calcul de moyennes pour les variables quantitatives.

### 3. Éthique :

Le recueil des données a été fait avec respect de l'anonymat et après avoir obtenu l'accord verbal des patients.



## ***RÉSULTATS***



## I. Profil épidémiologique

### 1. Fréquence :

Durant la période allant de Janvier 2003 à Décembre 2019, et en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude, le service d'hématologie du CHU Mohammed VI à Marrakech a colligé 61 cas de patients atteints de thalassémie. Notre étude retrouve une répartition inégale du nombre de patients admis dans notre formation :

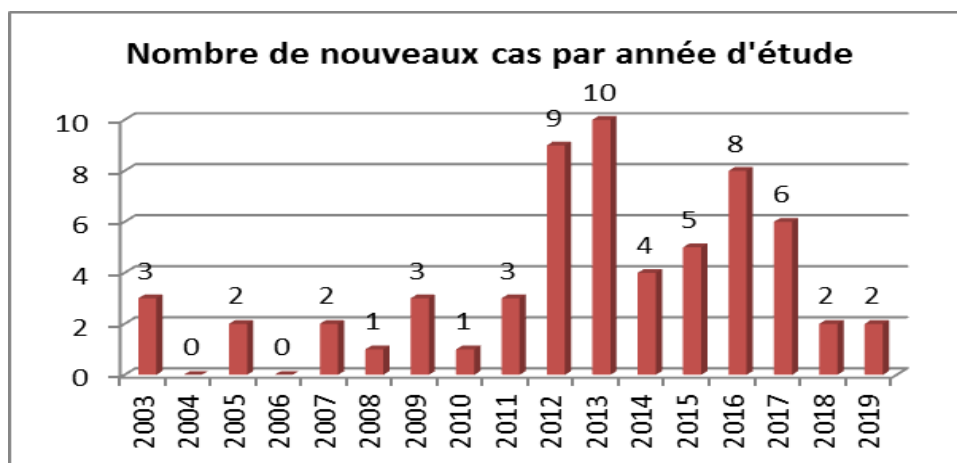


Figure 1: Répartition des patients selon l'année de recrutement

### 2. Origine géographique des patients:

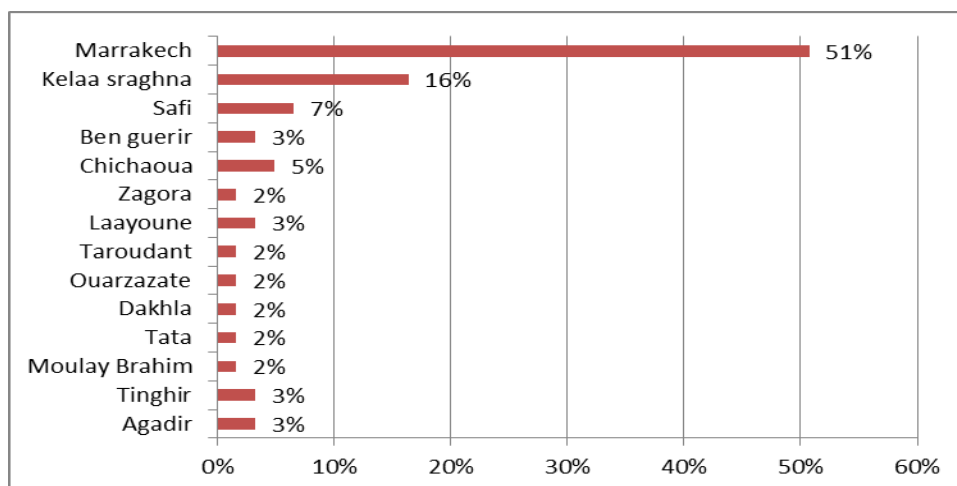


Figure 2: Répartition des patients selon l'origine géographique

### **3. Répartition des patients selon le sexe :**

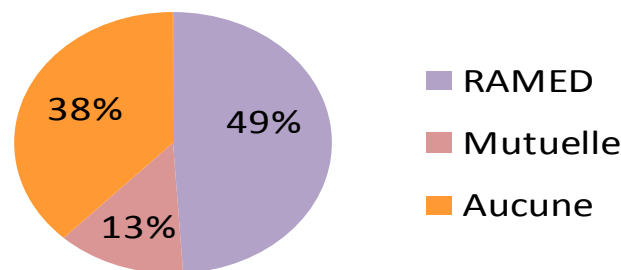
Les patients de notre série sont répartis en 29 hommes (48 %), et 32 femmes (52%). sexe ratio M/F de 0,9 :

### **4. Niveau socio-économique et couverture sociale :**

Dans notre série :

- 30 patients, soit 49% des cas ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale (RAMED)
- 8 patients, soit 13% des cas sont mutualistes
- 2 patients, soit 3% des cas sont couverts par la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS)
- 4 patients, soit 7% des cas sont couverts par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS)
- 2 patients, soit 3% des cas sont couverts par la mutuelle des forces armées royales (FAR).
- 23 patients, soit 38% des cas n'ont aucune couverture sociale

□



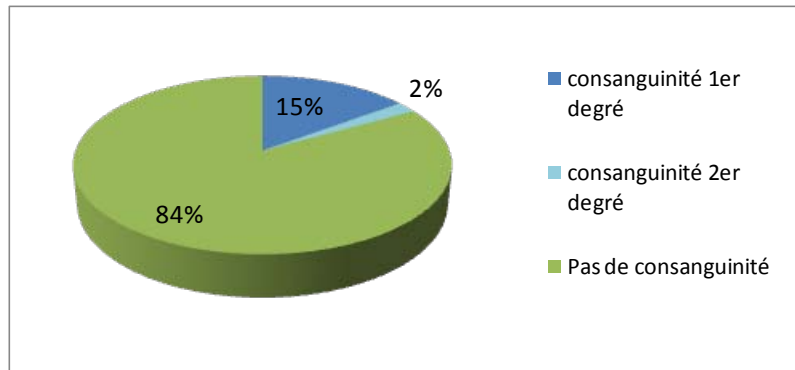
**Figure 3 : Couverture sanitaire des patients**

## **II. Antécédents des patients :**

### **1. Consanguinité des patients :**

- ❖ 51 patients n'ont pas d'antécédents de consanguinité, soit 84% des cas.

- ❖ 10 patients (17%) ont un antécédent de consanguinité parmi eux :
- ✓ 9 patients sont issus d'un mariage consanguin de 1er degré, soit 15% des cas.
- ✓ 1 patient est issu d'un mariage consanguin de 2ème degré, soit 2% des cas



**Figure 4: Antécédents de consanguinité des patients**

## **2. Antécédents personnels et familiaux des patients :**

Dans notre série, 51 des patients n'ont aucun antécédent, soit 84% des cas, et 10 patients, soit 16 %, ont des antécédents pathologiques en rapport avec la thalassémie:

➤ **Les antécédents personnels sont dominés par :**

o Une Notion de transfusions chez 7 patients (11%).

o **Les antécédents familiaux sont caractérisés par :**

- o Un antécédent familial de thalassémie retrouvé dans 3 cas (5%) dont :
  - Un patient ayant un cousin suivi pour  $\beta$  -thalassémie homozygote
  - Une patiente avec une sœur porteuse d'une  $\beta$ -thalasso-drépanocytose
  - Un patient ayant un frère et une sœur porteurs d'un trait thalassémique.

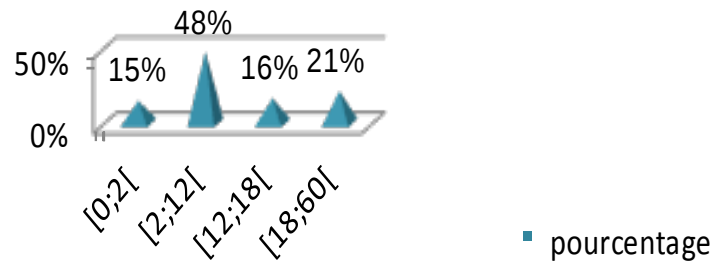
## **III. Données cliniques**

### **1. Age des patients au moment du diagnostic:**

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 7 mois et 54 ans avec une moyenne de 10 ans et un écart-type de 12 ans.

□

### Age des patients au moment du diagnostic

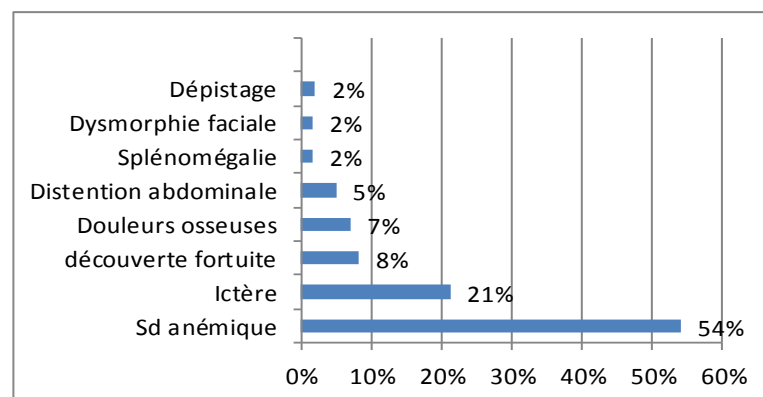


**Figure 5 : Age des patients au moment du diagnostic**

## 2. Circonstances de découverte:

Le Syndrome anémique constitue le motif de consultation le plus fréquent

- o 33 patients, soit 54 % des cas ont un syndrome anémique (pâleur + asthénie).
- o 3 patients, soit 5% des cas ont été diagnostiqués suite à une distension abdominale
- o 13 patients, soit (21%) des cas ont un syndrome anémique + ictère
- o Découverte fortuite chez 5 patients (8%)
- o Les autres motifs de consultation dans notre série sont représentés par la dysmorphie faciale chez une patiente, soit 2% des cas, le dépistage suite à une enquête familiale chez 1 patients (2%), douleurs osseuses chez 4 patients (soit 7%) et suite à une splénomégalie isolée chez un seul patient (soit 2%).

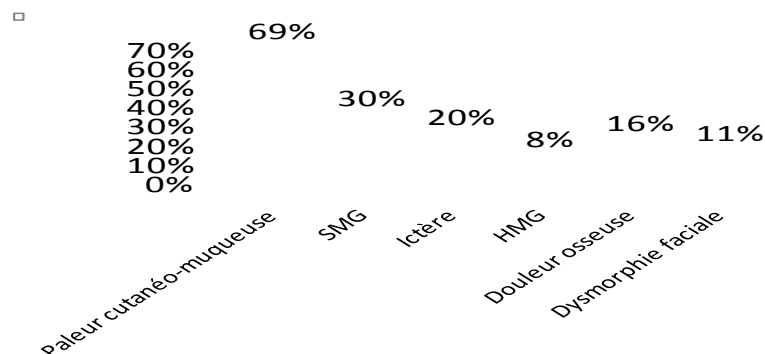


**Figure 6: Motifs de consultations chez les patients de notre série**

#### IV. Données de l'examen clinique :

Le tableau clinique était polymorphe :

- o 42 patients (69%) ont une pâleur cutanéomuqueuse.
- o 18 patients (30%) ont une SMG
- o Un ictère cutanéomuqueux a été objectivé chez 12 patients (20%)
- o 5 patients (8%) ont une HMG
- o 7 patients (11%) A une dysmorphie faciale avec un faciès asiatique.
- o 10 patients ont des douleurs osseuses de moyennes et grandes articulations (16%)



**Figure 7: Répartition des patients selon les données de l'examen clinique**

#### V. Bilan Paraclinique :

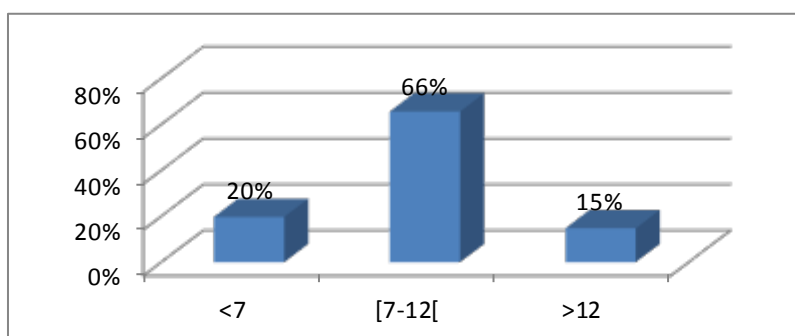
##### 1. Bilan diagnostic :

##### 1.1 Hémogramme :

##### a) Hémoglobine :

Les valeurs d'hémoglobine au diagnostic ont varié entre 3,2 et 15,8 g/dl avec une moyenne de 9,1 g/dl et un écart-type de 2,8g/dl.

- 20% des patients ont un chiffre d'Hb inférieur à 7 g/dl
- 66% ont un chiffre d'Hb entre 7 et 12 g/dl
- 15% ont un chiffre d'Hb supérieur à 12 g/dl.



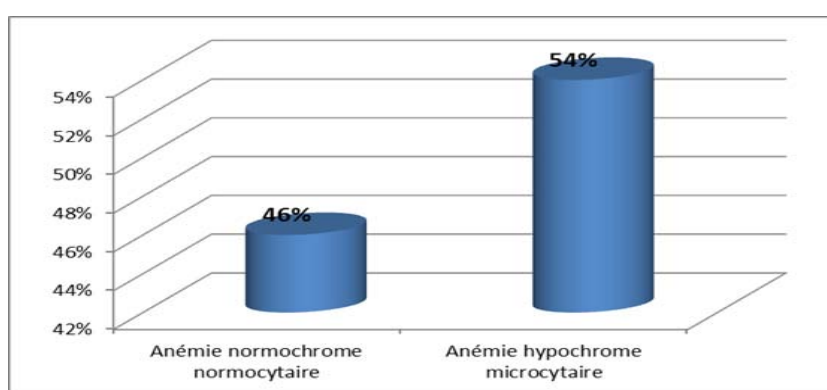
**Figure 8: Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine au moment du diagnostic**

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

- Les valeurs du VGM ont varié entre 51 et 100  $\mu^3$ , avec une moyenne de 74  $\mu^3$ .
- Les valeurs du TCMH ont varié entre 16 et 35 pg avec une moyenne de 28,3 pg.

**Tableau I: Résultats des paramètres hématologiques selon le profil phénotypique de la thalassémie**

| Moyenne des paramètres hématologiques | Groupe étiologique           |                                    |                              |                                       |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
|                                       | $\beta$ -thalassémie majeure | $\beta$ -thalassémie intermédiaire | $\beta$ -thalassémie mineure | Association thalassémie-drépanocytose |
| Hb (g/dl)                             | 7,2                          | 7,1                                | 12,28                        | 7,8                                   |
| VGM $\mu^3$                           | 76                           | 79                                 | 69,2                         | 79,6                                  |
| TCMH pg                               | 25,88                        | 27                                 | 28,7                         | 28                                    |



**Figure 9: Répartition des patients selon le type d'anémie**

**b) Globules Blancs (GB) :**

Dans notre série, le chiffre des GB a varié entre 3920 et 35200/mm<sup>3</sup> avec une moyenne de 12182/mm<sup>3</sup> et le chiffre de polynucléaires a varié entre 1892 et 17010/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne de 5722/mm<sup>3</sup>.

**c) Plaquettes:**

La valeur des plaquettes a varié entre 20000/mm<sup>3</sup> et 524000/mm<sup>3</sup> avec une moyenne de 333013 /mm<sup>3</sup>.

**d) Frottis sanguin :**

Le frottis sanguin a été réalisé chez 34 (56%) patients et a objectivé les aspects suivants:

- Des hématies cibles chez 14 patients (41%)
- Une microcytose chez 6 patients (18%)
- Une anisopoikilocytose chez 7 (21%) patients
- Présence de drépanocytes chez 17 (50%) patients

**1.2 Bilan d'hémolyse :**

Réalisé chez 9 patients, soit 15% :

- La valeur de la Bilirubine libre a varié entre 4,5 et 51,5 (mg/L) avec une moyenne de 20,17 mg/L
- Le taux de LDH a varié entre 147 et 804 (UI/L) avec une moyenne de 341,6 mg/L
- Le taux d'haptoglobine a varié entre 0,3 et 1,8 (g/L) avec une moyenne de 0,86 g/L

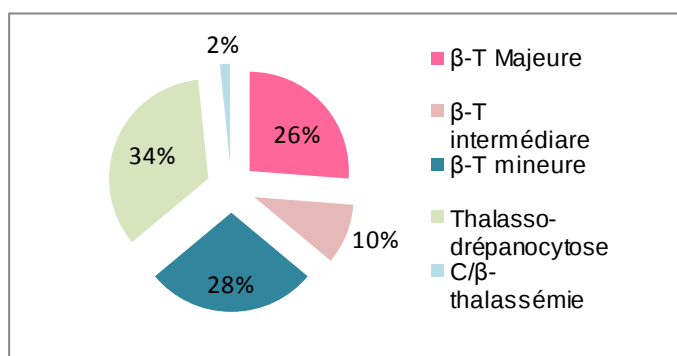
**1.3 Électrophorèse d'hémoglobine:**

Elle a été réalisée chez tous les patients au moins une fois. Elle a permis la confirmation du diagnostic de  $\beta$ -thalassémie mineure (également appelée hétérozygote ou trait thalassémique) chez 17 patients (soit 28%), de  $\beta$ -thalassémie homozygote ou hétérozygote composite chez 22 patients (36%) ainsi que des formes composites hémoglobinoase S-  $\beta$ -thalassémie chez 21 patients (34%) et une hémoglobinoase C-bêta-thalassémie chez un patient (2%).

Note : Le profil électrophorétique qui reflète les génotypes homozygote/hétérozygote composite correspond aux phénotypes de la  $\beta$ -thalassémie intermédiaire et de la  $\beta$ -thalassémie Majeure ici la différenciation se fait selon la sévérité du tableau clinique.

**Tableau II: Répartition des patients de notre série selon le profil phénotypique de la thalassémie**

| Profil phénotypique                       | Nombre de Patients | Pourcentage |
|-------------------------------------------|--------------------|-------------|
| Thalassémie Majeure                       | 16                 | 26%         |
| Thalassémie Intermédiaire                 | 6                  | 10%         |
| Trait thalassémique                       | 17                 | 28%         |
| Association thalassémie-<br>Drépanocytose | 21                 | 34%         |
| Hémoglobine C-bêta-thalassémie            | 1                  | 2%          |



**Figure 10: Répartition des patients en fonction du type de la thalassémie**

**Tableau III: Valeurs des différentes fractions de l'hémoglobine selon le type de thalassémie**

|                         | Groupe étiologique    |                             |                       |                                         |                    |                       |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Paramètres biochimiques | β-thalassémie majeure | β-thalassémie intermédiaire | β-thalassémie mineure | Association β-thalassémie-drépanocytose | C-bêta-thalassémie | Valeurs de références |
| Hb A (%)                | 33,49                 | 69,21                       | 93,49                 | 21,28                                   | 0                  | 96,5 à 99             |
| Hb A2 (%)               | 3,01                  | 3,14                        | 3,98                  | 3,18                                    | 5,1                | < 3,5                 |
| Hb F (%)                | 69,76                 | 24,69                       | 5,67                  | 14,08                                   | 3,3                | < 2                   |
| Hb S (%)                | ---                   | ---                         | ---                   | 63,22                                   | ---                | —                     |
| Hb C (%)                | ---                   | ---                         | ---                   | ---                                     | 87                 | —                     |

#### 1.4 Biologie moléculaire

Aucun patient de notre travail n'a bénéficié de cet examen car non disponible

## 2. Bilan de suivi et de retentissement :

### 2.1 Ferritinémie et fer sérique :

La Ferritinémie au diagnostic a varié entre 4,81 et 4415 ng/ml, avec une moyenne de 831 ng/ml.

**Tableau IV: Valeurs de la ferritinémie chez les patients de notre série d'étude**

| Valeurs de ferritinémie ng/ml | <12 | 12 ≤ Fr ≤ 240<br>(valeur de référence) | >240 |
|-------------------------------|-----|----------------------------------------|------|
| Effectifs                     | 2   | 14                                     | 34   |
| Pourcentage (%)               | 4   | 28                                     | 68   |

**Tableau V: Moyenne de la Ferritinémie en fonction du type de la thalassémie**

|                                     | β- thalassémie majeure | β- thalassémie intermédiaire | β- thalassémie mineure | Association thalassémie-drépanocytose |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| Moyenne de la ferritinémie en ng/ml | 1609                   | 1031                         | 487                    | 929                                   |

Note : Le dosage de la ferritine est réalisé par les patients à titre externe, idéalement il doit s'effectuer de manière répétée, et est à considérer avant toute transfusion, ce qui est difficile à appliquer dans notre contexte par manque de moyens.

Dans notre série, 6 patients ont bénéficié d'un dosage de fer sérique, soit 10% des cas. Le taux du fer a varié entre 0,6 et 90 mg/l avec une moyenne de 35,3 mg/l.

## 2.2 Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 23 patients, soit 38% des cas.

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

| Résultats de l'échographie abdominale | Normale | SMG | HMG | HMG+SMG | VB multi-lithiasique | Cholécystite alithiasique |
|---------------------------------------|---------|-----|-----|---------|----------------------|---------------------------|
| Nombre de cas                         | 5       | 6   | 2   | 4       | 5                    | 1                         |
| Pourcentage%                          | 22      | 26  | 9   | 17      | 22                   | 4                         |



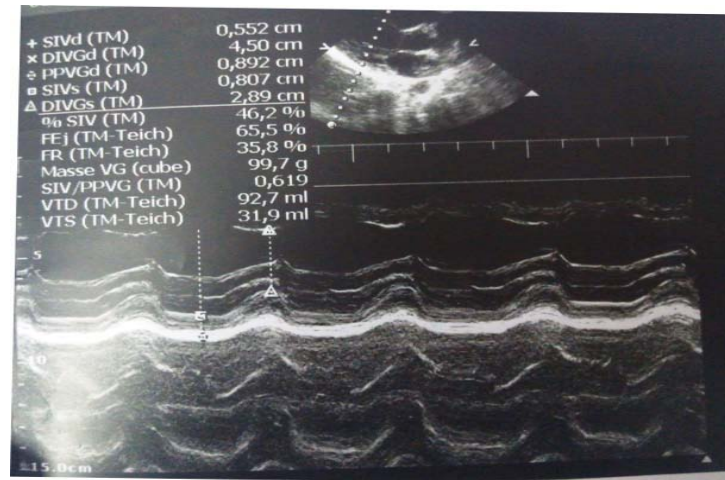
Figure 11: échographie abdomino-pelvienne réalisée chez une de nos patientes montrant une splénomégalie homogène



Figure 12: échographie abdomino-pelvienne chez la même patiente ayant mis en évidence la présence de micro-lithiases au niveau de la vésicule biliaire

### 2.3 Echocardiographie :

Dans notre série, 12 patients, soit 19% des cas, ont bénéficié d'une échographie cardiaque qui revient normale dans tous les cas.



**Figure 13: Echocardiographie réalisée chez l'un de nos patients ne montrant pas d'anomalies**

### 2.4 IRM cardiaque :

Faite chez une seule patiente, soit (2%), objectivant l'absence de surcharge cardiaque

### 2.5 IRM hépatique :

Réalisée chez une seule patiente montrant une surcharge modérée

### 2.6 Scintigraphie osseuse :

Réalisée chez une patiente avec une bêta-thalasso-drépanocytose ayant présenté une douleur intense au niveau de la hanche et du membre inférieur gauche, elle a mis en évidence un foyer d'hyperhémie modérée en regard du tiers sup du fémur gauche.

### 2.5TDM abdomino-pelvienne :

Réalisée chez un patient avec suspicion d'hématome **hépatique** montrant une collection sous capsulaire du segment V du foie au contact de la VB, lésion tissulaire du segment IV du foie

### 2.8 Sérologies virales :

Dans notre série, les sérologies virales (HVB, HVC, HIV) ont été réalisées chez 15 patients (24%), elles sont renouvelées chaque 6 mois, surtout pour les malades polytransfusés, Les résultats ont été négatifs dans tous les cas.

### 2.9 Bilan hépatique :

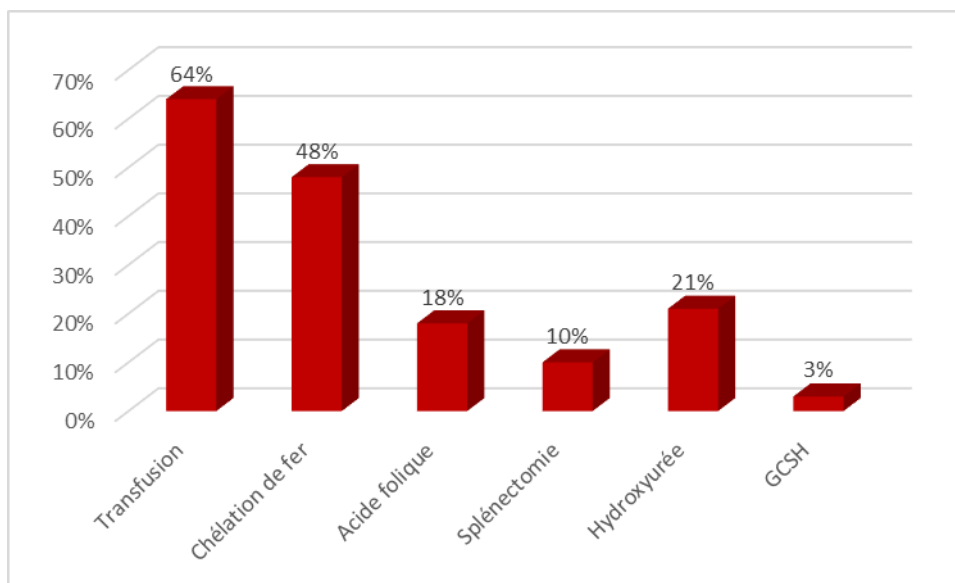
- Les valeurs du GOT ont varié entre 11 et 69 U/L, avec une moyenne de 38,98 U/L.
- Les valeurs du GPT ont varié entre 6 et 99 U/L, avec une moyenne de 32,87 U/L.
- Les valeurs du PAL ont varié entre 60 et 1484 U/L, avec une moyenne de 93,63 U/L.

- 6 patients ont une augmentation modérée des transaminases soit (12%) des cas.

#### **2.10 Bilan rénal:**

Les bilans rénaux réalisés objectivent un taux d'Urée variant entre 0,1 et 0,23 g/l avec une moyenne de 0,32 g/l; et de créatinine entre 4 et 51 mg/l avec une moyenne de 9,13 mg/l

## **VI. Prise en charge thérapeutique :**



**Figure 14: Distribution des patients selon le traitement reçu**

### **1. Traitement conventionnel :**

#### **1.1 Transfusion sanguine :**

Dans notre série, 39 patients (soit 64%) ont reçu une ou plusieurs transfusions, dont une partie est ponctuelle à l'occasion d'une aggravation aiguë de l'anémie.

Tous les patients ayant une thalassémie majeure, 12 patients thalasso-drépanocytoses sont sous un programme transfusionnel régulier, les patients thalassémiques intermédiaires reçoivent des transfusions occasionnelles et le reste des porteurs de l'association thalassémie-drépanocytose (6) sont sous surveillance clinique et biologique.

Parmi nos patients transfusion dépendant (TDT), les patients admis en urgence sont mis sous régime transfusionnel intensif hebdomadaire (en cas de splénomégalie importante), après amélioration, le rythme transfusionnel est de 2 à 3 semaines.

Les patients ayant une thalassémie hétérozygote ont en général une Hb autour de la normale, ils sont sous surveillance clinique et biologique.

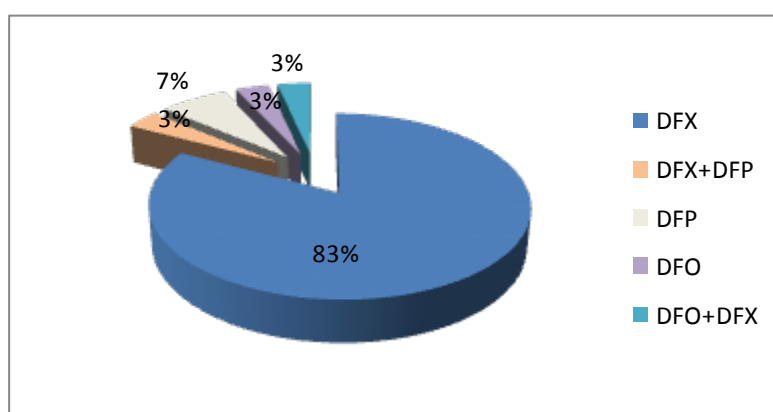
**Tableau VII: Caractéristiques de la transfusion dans la population d'étude**

| Type de thalassémie                                | Th. Majeure               | Thalasso-drépanocytose  |
|----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Nombre de cas sous programme transfusionnel        | 16                        | 12                      |
| Pourcentage (%)                                    | 100                       | 66                      |
| Hb pré-transfusionnel (g/dl)                       | 2-6<br>(moyenne:4,64)     | 5,9- 7<br>(moyenne:6,4) |
| Intervalle moyen entre les transfusions (/semaine) | 2S- 6S<br>(moyenne:4,47S) | 4S-12S<br>(moyenne:8S)  |

Dans notre formation les produits transfusés sont des CG phénotypés.

### **1.2 Chélation du fer :**

Dans notre série, le traitement chélateur a été indiqué chez 29 des patients (parmi les 39 patients transfusés), soit 75% des cas, précisons que le coût des médicaments et les fréquentes ruptures de stock au service sont responsables d'une discontinuité du traitement avec une mauvaise observance estimée à 42%, les patients sous traitement chélateur sont répartis comme suivant :



**Figure 15: Répartition des patients selon le traitement chélateur reçu**

- 24 patients (83%) sont sous déférasirox (DFX) (Exjade\*) per os, à la dose de 25 à 30 mg/kg/j pour les polytransfusés, et 10 à 15 mg/kg/j pour les non dépendants des transfusions (NTDT).
- Un seul patient (3%) est sous l'association : déférasirox (DFX) + Défériprone (DFP)
- 2 patients (7%) ont été mis sous DFP seul.

- Un seul patient (3%) a été mis initialement sous DFO, après il a été mis sous DFX vu sa facilité d'administration.
- Une seule patiente (3 %) était mise sous association DFO + DFX en pré-greffe pour obtenir une ferritinémie inférieure ou égale à 1500ng/ml.
- ✓ La ferritinémie pré-chélation a varié entre 126 et 4830 µg/l, avec une moyenne de 2039,7 µg/l.
- ✓ La ferritinémie actuelle a varié entre 200 et 2226 µg/l, avec une moyenne de 1030,7 µg/.
- La durée totale de chélation dans notre série est comprise entre 6 mois et 7 ans, avec une moyenne de 2,17 ans.
- Indications :

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

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

**1.3 Supplémentation en acide folique :**

- 11 patients (soit 18%) sont sous acide folique, à raison de 5 à 15mg/j, 5 jours/7

**1.4 Splénectomie :**

- Une splénectomie a été effectuée chez 6 patients (10%), répartis comme suivant :

**Tableau VIII: Répartition des cas de splénectomie dans notre série d'étude**

|       | Age de l'intervention (ans) | Type de $\beta$ -thalassémie | Vaccination (anti HIB, anti PNO, grippe, anti HVB) | Cause de la splénectomie          | Résultat d'anapath                                                                                      | Antibioprophylaxie |
|-------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Cas 1 | 3 ans                       | Thalasso-drépanocytose       | faite                                              | énorme SMG avec un hypersplénisme | Hémossidérose splénique sur rate congestive sans signes de malignité ou de spécificité                  | Mise en place      |
| Cas 2 | 16 ans                      | Intermédiaire                | faite                                              | énorme SMG avec un hypersplénisme | Rate congestive+ rate surnuméraire                                                                      | Mise en place      |
| Cas 3 | 8 ans                       | Majeure                      | faite                                              | énorme SMG avec un hypersplénisme | Rate congestive+ rate surnuméraire                                                                      | Mise en place      |
| Cas 4 | 9 ans                       | Intermédiaire                | faite                                              | énorme SMG avec un hypersplénisme | rate fibro congestive, ganglions réactionnels du hile, absence de signes de malignité ou de spécificité | Mise en place      |
| Cas 5 | 9 ans                       | Majeure                      | faite                                              | énorme SMG avec un hypersplénisme | Rate congestive+ rate surnuméraire                                                                      | Mise en place      |
| Cas 6 | 17 ans                      | Drépano-thalassémie          | faite                                              | énorme SMG avec un hypersplénisme | Rate congestive+ surnuméraire                                                                           | Mise en place      |

## **2. Intensification du traitement :**

### **2.1 Traitement par hydroxyurée :**

13 patients (soit 21 %) ont été mis sous hydroxyurée (hydréa\*) à raison de 5 à 15 mg/kg/jr, pendant une durée moyenne de 6 mois, dont 7 patients sont porteurs d'une Bêta-thalasso-drépanocytose, 3 patients avec tableau de thalassémie intermédiaire et un patient thalassémique majeure.

4 patients sont sous simple surveillance

6 reçoivent des transfusions occasionnelles

Le traitement a été interrompu chez 3 patients

Effets secondaires:

Nous n'avons pas observé de toxicité hématologique ni de syndrome infectieux au cours du traitement

## 2.2 Greffe des cellules souches hématopoïétiques :

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

**Tableau IX: Caractéristiques des patients greffés dans notre centre**

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

- Il est question d'une allogreffe de moelle osseuse prélevée à partir d'un donneur compatible au bloc opératoire par des ponctions dans les os du bassin, sous anesthésie générale.
- Le régime de conditionnement a consisté en un protocole associant Le protocole associant le Busulfan, Cyclophosphamide et Thiotepa.
- La durée moyenne d'hospitalisation pour greffe a été de 52,5 jours.
- Une neutropénie a été objectivée chez les patients greffés, avec une durée moyenne de 25,5 jours (le nombre de jours à compter de jour J0 nécessaire à la récupération de 500 polynucléaires neutrophiles par mm<sup>3</sup>)
- Une maladie veino-occlusive du foie est survenue chez 1 patient à J15 en post greffe.
- 1 patient ré-hospitalisé après sa sortie pour infection à CMV
- Le rejet pour les 2 patients a été noté dans un délai moyen de 100 jours

✂ **Évolution :**

Une rémission partielle a été observée chez les deux patients, avec une nette diminution des besoins transfusionnels et des traitements chélateurs correspondant à un profil clinique de thalassémie intermédiaire.

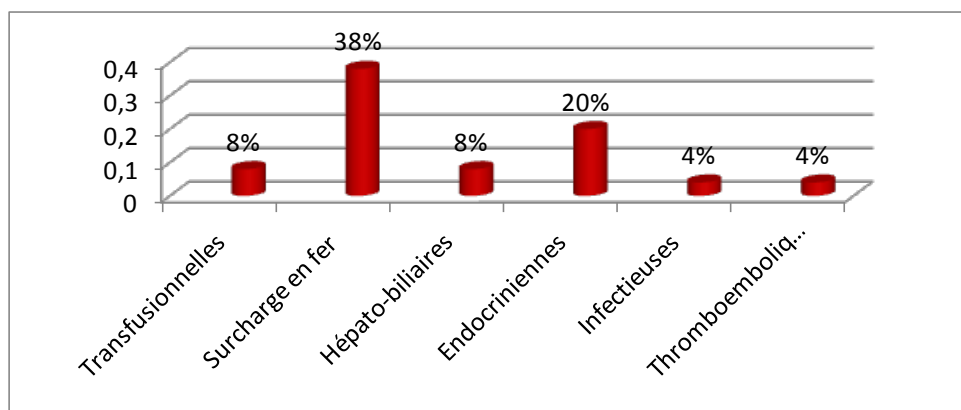
## **VII. Evolution– complications :**

### **1. Évolution :**

54 patients sont toujours vivants, soit 88% dont :

- 14 patients (soit 26%) sont sous surveillance clinique, biologique et aucun traitement n'était nécessaire.
- 13 patients (soit 24%) ont reçu des transfusions espacées, avec stabilisation de leur état et sans avoir de complications.
- 25 patients (soit 46%) sont sous régime transfusionnel intensif
- Rejet du greffon chez 2 patients (soit 4%), mais amélioration du tableau clinique avec diminution des besoins transfusionnels et des traitements chélateurs.
- 7 patients de notre série, soit 11% des cas ont été perdus de vue, par manque de contact, il est difficile d'affirmer avec certitude la survenue d'éventuels décès parmi eux.

### **2. Complications**



**Figure 16: Les principales complications observées dans notre série**

- 5 soit 8% des patients ont présenté des complications transfusionnelles :
  - Une positivité de RAI a été retrouvée chez 3 patients soit 5%
  - Un épisode de fièvre est survenu en post-transfusionnel chez un patient soit 2%
  - Aucun accident infectieux n'a été documenté notamment pas d'infections virales
- 38% des cas (19 patients), ont présenté une surcharge post-transfusionnelle avec un taux de ferritinémie supérieur à 1000 ng/ml.
- Des Complications hépatobiliaires ont été retrouvées chez 7% des cas :
- Des lithiases vésiculaires ont été objectivées chez 4 patients dont deux patients opérés pour cholécystectomie le reste sont asymptomatiques.
- Dans notre étude aucune complication cardiaque n'a été documentée.
- Des Complications endocriniennes sont présentes chez 16% des patients:
- Diabète de type 2 chez 2 patients, soit 3%.
- Retard statural retrouvé chez 5 patients soit 8%
- Retard pubertaire chez 3 patients soit 5%
- Des complications infectieuses ont été objectivées chez 4% des patients
- Une toux sèche avec fièvre a été notée chez un patient (2%)
- Une infection à hépatite A avec IGM positive chez un seul patient (2%)
- Complications thromboemboliques :
  - Une thrombophlébite du sinus latéral gauche avec atteinte parenchymateuse pariétale gauche confirmée par IRM est survenue chez un patient (2%).
  - Une thrombose étendue du tronc spléno-mésaraïque et du tronc porte associée à une circulation collatérale a été notée en post-splénectomie chez une patiente (2%)

**Tableau X : Principales complications enregistrées dans notre série**

| Complications        | Transfusionnelles |                    | Surcharge | L .V | Endocriniennes |                 |                 | Infections | Throm<br>boses |
|----------------------|-------------------|--------------------|-----------|------|----------------|-----------------|-----------------|------------|----------------|
|                      | RAI<br>positive   | Episode<br>fébrile |           |      | DT             | R .<br>statural | R<br>pubertaire |            |                |
| <b>NBR de cas</b>    | 3                 | 1                  | 19        | 4    | 2              | 5               | 3               | 2          | 2              |
| <b>Pourcentage %</b> | 5                 | 2                  | 38        | 7    | 3              | 8               | 5               | 4          | 4              |

### 3. Dépistage :

Un dépistage (par électrophorèse d'Hb et hémogramme) a été fait chez la fratrie et les parents de 9 patients soit 15 % des cas, dont les résultats sont comme suivant :

- Un parent porteur asymptomatique de la  $\beta$ -thalassémie chez 5 patients (10%)
- Une thalassémie a été détectée parmi les membres de la fratrie chez 3 patients (6%).
- Une Hémoglobinoase C Hétérozygote détectée chez deux membres de la fratrie chez un patient ayant une thalassémie intermédiaire (2%)
- Un parent porteur d'une drépanocytose hétérozygote retrouvé chez deux patients (4%)



## ***DISCUSSION***



## **I. Rappel**

### **3. Histoire de la thalassémie[136]**

Le terme thalassémie a été inventé en 1932 par George Hoyt Whipple (1878–1976) de l'université de Rochester à New York.

En 1889, Rudolf Von Jaksch (1855–1947) à Vienne, avait distingué une forme d'anémie chronique qu'il appela "anaemia leucaemic infantum," survenant dans la petite enfance et associée à une hépatosplénomégalie, une leucocytose et des anomalies dans la taille et la forme des globules rouges, avec des degrés d'anémie variables. Ce trouble est devenu connu sous le nom d'« anémie de von Jaksch », il engloba plus tard un groupe hétérogène de maladies, y compris l'anémie inflammatoire, l'anémie associée au paludisme et aux infections parasitaires, l'anémie attribuée à la malnutrition, et les anémies congénitales.

Malgré la prévalence de l'anémie de von Jaksch au Sud de l'Europe, ce fut un médecin Américain Thomas Benton Cooley (1871–1945), qui a différencié pour la première fois l'unique syndrome connu sous le nom de "l'anémie de Cooley" le séparant de l'entité plus large constituée des troubles inclus dans l'anémie de von Jaksch. Cooley avait observé que même les enfants Italiens et Grecs de Detroit ne souffrant d'aucune malnutrition et qui vivaient loin des zones palustres, souffraient d'un trouble associant une hépatosplénomégalie, une anémie, un ictère, ainsi qu'un aspect caractéristique causé par l'élargissement du crâne et des os de la face. Il présenta une série historique de patients atteints de ce syndrome devant La société Américaine de pédiatrie en 1925, qui fut publiée en 1927 où Cooley nommait ce trouble « l'anémie méditerranéenne » plus tard, d'autres auteurs ont commencé à l'appeler l'anémie de Cooley.

### **4. Physiopathologie de la thalassémie**

Les bases moléculaires des thalassémies 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.

#### **2.1 Les Alpha-thalassémies : [11] [15]**

Les  $\alpha$ -thalassémies sont caractérisées par une production réduite ou absente de chaînes de l' $\alpha$ -globine, ces chaînes alpha sont synthétisées par 2 paires de gènes situés sur la 16ème paire de chromosomes : chaque chromosome possède deux gènes (HBA1 et HBA2 contigus), rendant le

mécanisme des alpha-thalassémies plus complexe par rapport aux bêta-thalassémies, l'expression clinique dépend du nombre de gènes inactivés. [11]

#### **2.1.1 Bases moléculaires :**

##### **a) Formes délétionnelles :**

Les alpha-thalassémies sont dues dans la majorité des cas à des délétions, schématiquement, deux types de délétions sont retrouvés dans le locus alpha-globine :

- Les délétions alpha(0)-thalassémiques : Ces délétions, emportant les 2 gènes alpha-globine en cis, sont appelées « délétions de type 1 » ou « délétions alpha(0) 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 inter génique 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, soit à la création d'un gène de fusion hybride alpha1/alpha2 fonctionnel, dans ce type de délétion, une production de chaîne alpha - globine persiste à un niveau assez élevé (70% de la production de chaîne alpha-globine total) [11] [15]

##### **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. [11]

#### **2.1.2 Corrélation génotype-phénotype :**

- L'existence d'une délétion unique d'un gène de l' $\alpha$ -globine thalassémie délétionnelle résulte à un état de porteur asymptomatique. L'absence d'un des gènes de l' $\alpha$ -globine à l'état hétérozygote n'a pas de conséquences cliniques : absence d'anémie et paramètres érythrocytaires normaux. [11]
- Le trait  $\alpha$ -Thalassémique: Les individus possédants deux gènes  $\alpha$ -globines fonctionnels résiduels. [11]
- L'Hémoglobinoïde H: Des anomalies de trois gènes des globines délétionnelle ou non-délétionnelle pour conséquence l'hémoglobinoïde H. Elle est habituellement caractérisée par une anémie hémolytique modérée, une splénomégalie et des crises hémolytiques aiguës en réponse

aux infections et aux agents oxydants. En général, les patients avec une hémoglobinose H non délétionnelle présentent des atteintes plus sévères que les patients avec atteinte délétionnelle. L'analyse biochimique de l'hémoglobine révèle la présence de l'hémoglobine H (5 à 30%), Il s'agit d'une hémoglobine anormale formée de quatre chaînes bêta.

- L'hydrops foetalis de Bart qui correspond à l'absence des quatre gènes de l' $\alpha$ -globine est le tableau clinique le plus sévère d' $\alpha$ -thalassémie avec une anémie foetale profonde et une mort foetale. De plus des complications maternelles sévères peuvent s'associer telle la prééclampsie, une hémorragie, une dystocie chez les femmes enceintes d'un hydrops foetalis de Bart. [15]

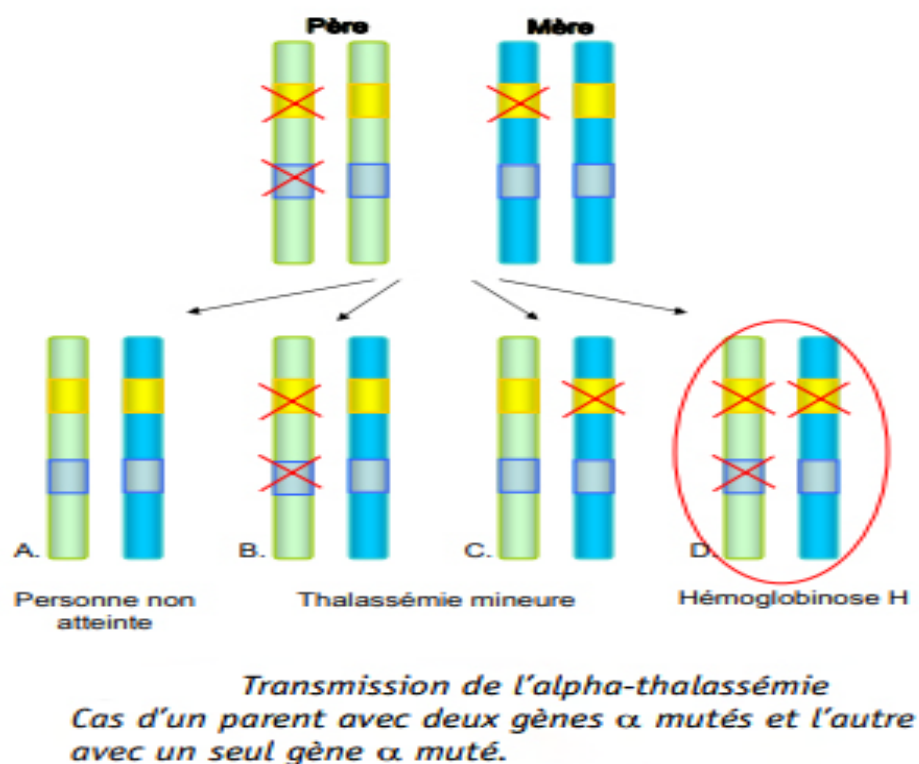
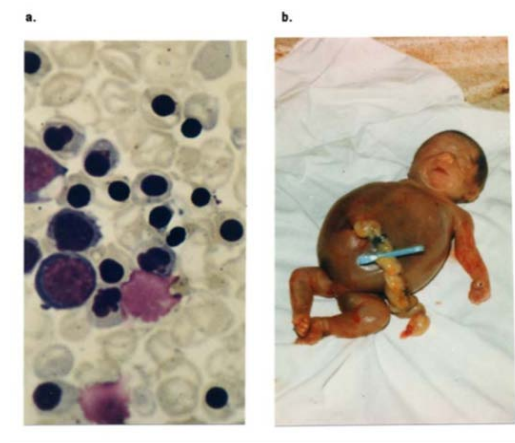


Figure 17: Mode de transmission des alpha-thalassémies [13]



**Figure 18: Manifestations de l'hydrops fœtal : a : sang périphérique montrant des précurseurs érythrocytaires immatures, une microcytose avec poïkilocytose b : Nourrisson mort-né [14]**

## **2.2 Les Bêta-thalassémies : [11] [16]**

### **2.2.1 Bases moléculaires :**

#### **a) Les mutations ponctuelles :**

Les bêta-thalassémies sont dues dans la grande majorité des cas à des mutations ponctuelles. Ces mutations peuvent être responsables de :

- $\beta(0)$ -thalassémie aboutissant à l'absence totale d'expression des chaînes  $\beta$ -globine
- $\beta(+)$ -thalassémie responsable d'une diminution de l'expression des chaînes  $\beta$ -globine. [11]

**(Voir Annexe 2)**

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. [11]

#### **b) Les formes délétionnelles**

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 bêta(0)-thalassémie, de delta-bêta-thalassémie ou de gamma-delta-bêta-thalassémie [11]

### 2.2.2 Corrélation génotype phénotype :

La  $\beta$ -thalassémie comprend trois formes principales :

- **la thalassémie majeure** qui est parfois nommée « anémie de Cooley » ou « anémie Méditerranéenne » : Les sujets atteints sont homozygotes ou hétérozygotes composites, Elle survient habituellement dans les premiers mois de vie avec une anémie microcytaire sévère, un ictère modéré et une hépato-splénomégalie. Les enfants atteints ont un retard de croissance staturo-pondéral et présentent une pâleur progressive. Les anomalies osseuses incluent des déformations des os longs, des membres inférieurs ainsi qu'un facies particulier : le facies thalassémique (saillie des bosses frontales, dépression de l'arête du nez et hypertrophie maxillaire). En l'absence de mise en route d'un programme transfusionnel, les patients thalassémiques majeurs décèdent habituellement dans les premières années de vie. [16]
- **La thalassémie intermédiaire** : Les sujets sont majoritairement homozygotes ou hétérozygotes composites, elle est évoquée chez les individus présentant un tableau clinique moins marqué ,survenant à un âge plus tardif et sans dépendance aux transfusions, quoique des manifestations sévères peuvent également survenir entraînant un retard de croissance et des déformations osseuses, les patients avec une forme intermédiaire sont également à risque d'une surcharge martiale secondaire à l'augmentation de l'absorption digestive du fer et non aux transfusions comme il est le cas chez les patients TM. [16]
- **La thalassémie mineure** aussi appelée « trait -thalassémique », « porteur -thalassémique » ou  $\beta$ « -thalassémie hétérozygote » : Les formes mineures sont majoritairement hétérozygotes et le profil clinique est asymptomatique [11] [16]

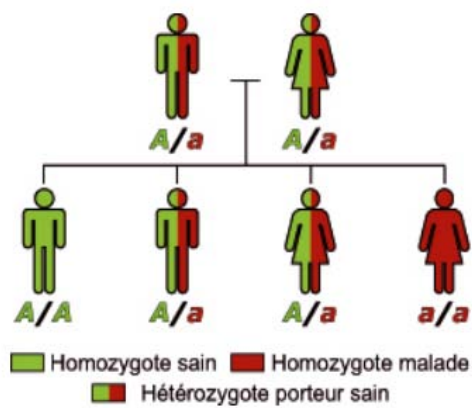


Figure 19: Schéma simplifié du mode de transmission autosomique récessif [17]

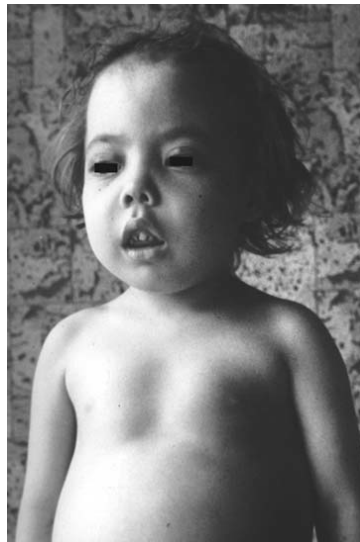


Figure 20: Enfant atteint d'une thalassémie majeure. On note le volume important du crâne, les déformations de la région malaire, l'implantation anormale des dents et le ventre déformé par une hépatosplénomégalie [18]

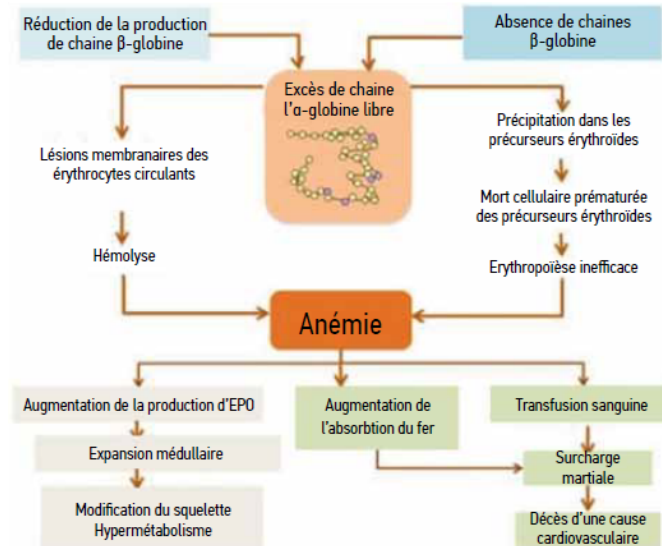
2.2.3 Physiopathologie des principaux signes hématologiques et cliniques : [16]

Dans la  $\beta$ -thalassémie, on rencontre un déficit/absence de production des chaînes.  $\beta$ -globine avec une accumulation relative de chaînes  $\alpha$ -globines. Ce qui a pour conséquences directes la diminution de la production d'hémoglobine et le déséquilibre de la synthèse des chaînes des globines. Chez les porteurs sains, cette diminution de production de l'HB se manifeste par la réduction de la concentration intracellulaire d'HB et du volume globulaire moyen une légère polyglobulie peut également être observée, les conséquences cliniques qui en résultent sont minimales.

Le déséquilibre de production des chaînes de globines a des conséquences importantes sur les précurseurs érythrocytaires ce qui aboutit au final à leur destruction précoce et massive à la fois dans la moelle osseuse mais aussi dans les sites extra-médullaires. Cette érythropoïèse inefficace est la caractéristique principale de la thalassémie.

La contribution de l'hémolyse périphérique dans l'anémie est moins importante dans la forme majeure que dans la forme intermédiaire, elle survient quand les chaînes  $\alpha$ -globines insolubles induisent des lésions membranaires des érythrocytes circulants.

La première réponse à l'érythropoïèse inefficace et à l'anémie est l'augmentation de la production d'érythropoïétine aboutissant à une hyperplasie érythroïde dont les conséquences potentielles sont une majoration de la splénomégalie, des déformations osseuses et squelettiques, une ostéoporose et dans certains cas le développement de masses extra médullaires. Les patients présentant une thalassémie majeure non-traitée ou sous-traitée ont un retard de croissance résultant de l'anémie, mais aussi du surcroît de charge sur le métabolisme imposée par l'expansion des lignées érythroïdes. L'anémie peut induire une hypertrophie cardiaque et dans certains cas une insuffisance cardiaque. L'érythropoïèse inefficace est aussi associée à une augmentation de l'absorption du fer, via principalement une augmentation de l'absorption intestinale consécutive à une inhibition de la synthèse d'hepcidine. L'hepcidine est un peptide de 25 acides aminés synthétisé par le foie qui joue un rôle central dans l'homéostasie martiale [16]. La physiopathologie des  $\beta$ -thalassémies est résumée dans le schéma suivant :



**Figure 21: Conséquences de l'excès de production des chaînes d'α-globines libres dans la β-thalassémie [16]**

#### 2.2.4 Formes composites :

##### a) Drépanocytose composite hétérozygote S/β thalassémie : [19]

L'étude de l'hémoglobine décèle un fort pourcentage de fraction S associé à un certain pourcentage d'hémoglobine F et à une augmentation de l'hémoglobine A2 et l'absence (Sb(0)thal) ou la présence (Sb(+)thal) d'hémoglobine A.

Le phénotype S-bêta thalassémique 0 (SB0) est une forme rare de la drépanocytose résultant d'une hétérozygotie sur le gène de la chaîne bêta de globine associant un allèle drépanocytaire S (S) et un allèle bêta-thalassémique, ce dernier aboutissant à l'absence de synthèse d'une des chaînes bêta. Il représente moins de 5 % des patients drépanocytaires majeurs. Sa sévérité est considérée comme proche de celle du phénotype homozygote SS. Toutefois, les patients SB0 ont rarement été étudiés de façon indépendante et leurs spécificités cliniques et biologiques sont mal connues. La thalassémie impacte sur les Drépanocytes induisant une microcytose, une hypochromie et parfois l'élévation de l'hbF ce qui a pour conséquence une diminution de la fréquence des hémolyses et une légère augmentation du taux d'hémoglobine, cependant ces effets ne sont pas accompagnés par une réduction des événements vaso-occlusifs, le phénotype clinique de la Sβ+-thalassémie (Sβ+) est très variable et dépend du taux de production des chaînes A corrélé à différentes mutations.

Le risque de confondre une S/ $\beta$  thalassémie avec un diagnostic différentiel notamment d'association Drépano- $\alpha$  thalassémie ou trait drépanocytaire est important, d'où l'importance de l'étude moléculaire.

**b) L'association  $\beta$  thalassémie-hémoglobine E : [16]**

L'HbE est l'hémoglobine anormale la plus commune en Asie du Sud Est avec une fréquence de portage jusqu'à 50% de la population dans certaines régions. La prévalence est aussi élevée sur le sous-continent indien (Inde, Pakistan, Bangladesh, Sri Lanka).

L'association entre l' HbE et la  $\beta$ -thalassémie qui est commune en Asie du Sud Est, a des manifestations cliniques variables allant de la thalassémie intermédiaire à des formes sévères de thalassémie majeure dépendante de la transfusion. Trois catégories de tableaux cliniques sont observées:

- HbE/ $\beta$ -thalassémie mineure: Ce tableau est observé chez environ 15% des cas en Asie du Sud Est. Ce groupe de patient maintient un taux d'Hb entre 9 and 12 g/dl et ne développe pas de problèmes cliniques majeurs à un âge précoce. Certains patients peuvent présenter un retard de croissance, une surcharge martiale et des complications similaires aux patients TNDT.
- HbE/ $\beta$ -thalassémie modérément sévère: La majorité des patients HbE/ $\beta$ -thalassémique s'intègre dans cette catégorie. Le taux d'Hb reste aux alentours de 6-7 g/dl et les signes cliniques sont ceux de la  $\beta$ -thalassémie intermédiaire ou TNDT. Les transfusions ne sont pas nécessaires sauf en cas d'aggravation de l'anémie lors d'un épisode infectieux. La surcharge martiale est possible.
- HbE/ $\beta$ -thalassémie sévère: Le taux d'Hb peut descendre jusqu'à 4-5 g/dl. Les patients de ce sous-groupe présentent des symptômes similaires à ceux de la  $\beta$ -thalassémie majeure et sont traités comme les patients avec une TDT.

**c) La double hétérozygotie C/ $\beta$  thalassémie : [21]**

La prévalence de cette forme n'est pas connue mais elle est principalement retrouvée dans les populations africaines, L'expression clinique est variable pouvant aller des formes asymptomatiques de découverte fortuite à des manifestations sévères. Les investigations hématologiques révèlent toujours une microcytose et une hypochromie. Le frottis sanguin montre des cristaux caractéristiques d'HbC aux bords droits et parallèles, des cellules cibles, et des cellules irrégulièrement contractées montrant des signes de thalassémie tels qu'une microcytose.

d) La Delta-Bêta-Thalassémie : [22]

La delta-bêta thalassémie est caractérisée par une synthèse diminuée ou nulle des chaînes de delta- et bêta-globine et une augmentation compensatoire de l'expression de la gamma-globine fœtale, elle est plus commune en Italie et en Grèce, Sur le plan clinique les patients présentent un tableau de Bêta-thalassémie intermédiaire, mais un phénotype Majeur peut être rencontré.

## **II. Discussion des Résultats de notre étude :**

### **1. sur le plan épidémiologique**

#### **1.1 Distribution et incidence**

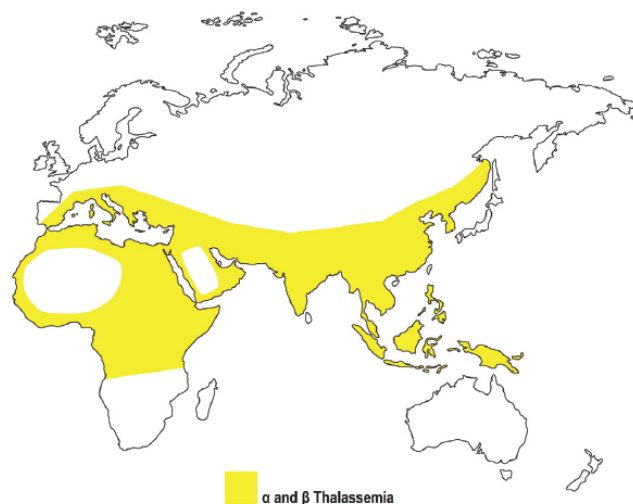
Le terme Thalassémie provient du grec 'Thalassa', la mer, et de 'Haema' le sang, en référence à la localisation des premiers cas. En effet, La  $\beta$ -Thalassémie est à l'origine prévalente dans les pays du pourtour méditerranéen (Corse, Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord) mais elle est également répandue dans les Antilles, le Moyen-Orient, le Sud et l'Est de l'Asie (Chine, Inde, Viêt-Nam, Thaïlande) et dans certaines régions d'Afrique [23] On observe que les thalassémies sont endémiques dans les zones impaludées, résultat d'une certaine protection conférée par le trait thalassémique vis-à-vis de l'infection par le Plasmodium Falciparum, mais les mécanismes biologiques à la base de cette protection sont insuffisamment élucidés [2] Cependant la migration et l'immigration des populations a été à l'origine de changements démographiques et actuellement, les patients thalassémiques et les porteurs hétérozygotes sont retrouvés partout dans le monde [24] [25] En Europe, La  $\beta$ -Thalassémie est très présente en Italie et en Grèce, dont les prévalences les plus importantes sont observées à Chypre et en Sardaigne avec respectivement 14% et 12% de porteurs hétérozygotes dans la population [12] elle est par contre rare en Europe du Nord et en France, en particulier, où l'incidence est de 1 sur 100 000 naissances . 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'O.M.S., le Maroc est en 10ème classe dans la région de la Méditerranée orientale en ce qui concerne les conceptions de la bêta-thalassémie majeure [26] La première étude sur la prévalence des hémoglobines anormales réalisée en 2007 par Agouti et al [27] précise que le spectre de mutations du gène  $\beta$ -thalassémique, non étudié

dans ce travail, se situe entre 1,5 à 3 %. Nous précisons que d'après la présente étude, que les sujets atteints de bêta-thalassémie sont principalement originaires de: Marrakech (51 %), Kelaâ (16%), Safi (7%).

Très peu de données sont disponibles sur l'épidémiologie de l'alpha-thalassémie en Afrique du Nord, cependant une étude marocaine a été réalisée pour la première fois entre 2015 et 2016 dans 3 hôpitaux provinciaux de Tanger, Tétouan et Larache au Nord du Maroc, elle consistait en une opération de dépistage parmi 1658 nouveau-nés sur prélèvements de sang ombilical en utilisant des techniques de biologie moléculaire, parmi eux 16 cas d'alpha thalassémie ont été détectés définissant 8 génotypes [10] Ces résultats préliminaires suggèrent une sous-estimation de la prévalence de l'alpha-thalassémie au Maroc par manque de dépistage et de moyens diagnostics.

Les registres nationaux, multinationaux ou régionaux de thalassémie sont d'importants outils pour la planification et la prévention des thalassémies, ils englobent des informations relatives aux patients et à la qualité des soins, plusieurs pays à travers le monde en disposent dont les états unis, la France, l'Italie, l'Iran, l'Arabie saoudite, cependant aucun registre n'a été identifié en Afrique ou en Amérique du Sud. [28]

L'Absence de registre au Maroc et le manque de diagnostic entravent l'exactitude des données dont on dispose sur la thalassémie, en effet le nombre de patients communiqué par les différents services prenant en charge cette pathologie dans notre pays est largement sous-estimé.



**Figure 22: Distribution géographique des thalassémies dans le monde [29]**

### 1.2 Répartition selon l'âge et le sexe :

Durant la période allant de Janvier 2003 à Décembre 2019, soit une période de 17 ans, et en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude, 61 patients  $\beta$ -thalassémiques ont été pris en charge au service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, aucun cas d'  $\alpha$ -thalassémie n'a été enregistré, l'âge des patients a varié entre 7 mois et 54 ans avec une moyenne de 10 ans. Le tableau suivant reprend le résultat de notre étude en le comparant avec d'autres séries :

**Tableau XI: Comparaison de différentes séries d'étude selon l'âge des patients au moment du diagnostic**

| Série d'étude                     | Extrêmes d'âge  | Age moyen/an |
|-----------------------------------|-----------------|--------------|
| CHU Farhat-hachet<br>Tunisie [31] | 2 ans - 17 ans  | 9            |
| CHU Hédi Chaker Tunisie<br>[32]   | 3 mois - 4 ans  | 1            |
| Algérie [33]                      | 2 mois - 9 ans  | 2,7          |
| Cameroun [30]                     | 6 mois - 14 ans | 3,7          |
| Italie [34]                       | 2 mois - 65 ans | 30,21        |
| Notre série                       | 7 mois-54 ans   | 10           |

Ces différences entre les séries s'expliquent par les variations phénotypiques de la thalassémie incluses dans les différentes études, les thalassémies majeures et intermédiaires sont en général diagnostiquées durant l'enfance, tandis que les formes hétérozygotes, très présentes dans notre série et dans l'étude Italienne peuvent être diagnostiquées à n'importe quel âge.

Les patients de notre série sont répartis en 29 sujets de sexe masculin (48%) et 32 de sexe féminin (52%) avec un sexe ratio M/F= 0,9. De même une prédominance féminine a été retrouvée pour l'étude faite au CHU Hassan II de Fès et en Italie avec un sexe ratio M/F respectivement de 0,6 et 0,9 [34] [35] , une prédominance masculine a été retrouvée dans les études faites au CHU Ibn Sina de Rabat, celle faite par Maaloul en Tunisie, avec un sexe ratio respectivement de 1,4 et de 1,9 [32] [36], on trouve les mêmes résultats pour les études faites au CHU Farhat-hachet de

Sousse en Tunisie, au CHU de Yaoundé au Cameroun et dans la région de Bejaia en Algérie avec des sex-ratio observés respectivement de (1,36),( 1,6) et (2,1) [31], [30], [33].

La transmission autosomique récessive de la thalassémie prédit une répartition égale entre les deux sexes, nous soulignons la contribution du mode de recrutement des malades et de l'effectif pour expliquer cette discordance entre les séries.

Il faut préciser que divers facteurs influencent les données épidémiologiques dans les différentes études tel que le mode de recrutement des malades ou les circonstances de diagnostic voir l'effectif variable, de plus au Maroc on ne procède pas à un dépistage systématique de la thalassémie chez les populations cible , nous ne disposons pas non plus d'un registre permettant de recenser les cas d'hémoglobinopathies pour permettre des comparaisons avec les séries étudiées dans différents sites du pays quant à l'âge, le sexe ou encore l'origine ethnique des patients.

### **1.3 Consanguinité :**

La consanguinité, quel que soit son degré, augmente le risque de transmission des maladies génétiques.

Dans notre série, 10 patients, soit 17% des cas ont des antécédents familiaux de consanguinité, dont 15% de premier degré et 2% de 2ème degré. Dans les études faites dans la région d'El-Oued d'Algérie [37] ; CHU Hassan II de Fès [35] CHU Hédi Chaker en Tunisie [32] et CHU Khelil Amarane en Algérie [33]. Le taux de consanguinité a respectivement été de 68% ; 52,5% ; 65,6% et 35,5% .

## **2. Sur le plan clinique :**

### **2.1 Circonstances de découverte**

Les situations amenant à rechercher une thalassémie sont multiples

[38] [39] il s'agit essentiellement de :

- 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, ou une pseudo polyglobulie.
- Dépistage néonatal.

- Enquête familiale.
- Dépistage systématique chez une personne appartenant à un groupe ethnique prédisposé
  - La circonstance de découverte la plus retrouvée dans notre série a été le syndrome anémique (54%), suivi de L'ictère (21%), la distension abdominale a été révélatrice dans 5% des cas.
  - Dans la série de l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat, les anomalies Biologiques et les syndromes anémiques ont été les plus révélateurs de la maladie. Ils ont constitué les 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 [36]
  - Dans une étude menée au CHU HASSAN II de Fès les motifs suivant ont été relatés: Syndrome anémique (77,5%), Pâleur (75%), distension abdominale (17,5%) [35]
  - 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 [40]

## 2.2 Examen clinique :

### a) Sd anémique :

Les sujets atteints d'une  $\beta$ -thalassémie hétérozygote sont généralement des porteurs sains et présentent rarement des signes cliniques d'anémie. En cas de  $\beta$ -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. [2]

- Forme majeure : en l'absence du traitement, des manifestations cliniques sévères sont présentes dès la petite enfance et chez le nourrisson [41].
- Formes intermédiaires : le tableau clinique est souvent celui d'une anémie hémolytique modérée, l'évolution vers une dépendance transfusionnelle est possible.
  - Dans notre étude 54% des cas qui avaient un syndrome anémique.
  - A Fès ce taux s'élevait à 77,5%.

- 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.

[35] [42] [40]

#### b) Hépatosplénomégalie

L'hépatomégalie est liée à une hématopoïèse extra médullaire accrue, les patients polytransfusés peuvent développer une hépatomégalie ou une hépatite chronique due à la surcharge en Fer.

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. [2]

Dans notre série, la SMG est notée chez 30% des cas, une HMG est présente chez 8% des patients ce qui ne rejoint pas complètement la littérature et ceci est due à la fréquence des formes hétérozygotes dans notre série, tandis que les autres études sont focalisées sur la thalassémie Majeure et intermédiaire.

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

**Tableau XII: comparaison de la fréquence de l'hépatosplénomégalie chez nos patients avec d'autres séries**

| Etude | CHU Fès<br>[35] | CHU Hédi<br>Chaker<br>Tunisie<br>[32] | CHU Farhat<br>hachet en<br>Tunisie [31] | Algérie<br>[33] | Notre étude |
|-------|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|-------------|
| SMG   | 70%             | 38,5%                                 | 92%                                     | 83,8%           | 30%         |
| HMG   | 25%             | -----                                 | 15,38%                                  | 41,9%           | 8%          |

#### c) Dysmorphie :

L'érythropoïétine stimulée par l'anémie est responsable d'une prolifération massive de précurseurs de globules rouges dans la moelle osseuse, cette stimulation de la moelle osseuse

entraîne des déformations touchant principalement les os de la tête et de la face. Les anomalies morphologiques dépendent donc du degré de l'anémie [43] L'hyperplasie des os plats de la face confère aux enfants un faciès mongoloïde comprenant :

un élargissement des os malaires, aplatissement de la base du nez, hypertélorisme, une protrusion du maxillaire supérieur avec présence des bosses dans les régions frontales et occipitales. Des anomalies de l'implantation dentaire sont fréquentes, entraînant des troubles de l'articulé dentaire [43]. Une prise en charge précoce et un programme transfusionnel adéquat permettent d'éviter la survenue de ces déformations.

Dans notre travail, la dysmorphie est présente dans 11% des cas, au CHU de Fès elle a été observée chez 55% des patients au CHU Farhat-hachet de Sousse en Tunisie et en Algérie, 23% et 22,6% des patients ont respectivement une dysmorphie faciale [35] [31] [33]

Ces Déformations doivent être identifiées lors de la prise en charge bucco-dentaire hospitalière des patients thalassémiques. Nous avons donc un rôle dans le suivi de ces patients, dans l'éradication des foyers infectieux potentiellement graves chez des sujets souvent fragilisés, et des précautions à prendre avant tout acte chirurgical en raison des risques liés éventuellement à leurs traitements (par exemple, traitement par Biphosphonates) [44]

### **3. Sur le plan paraclinique**

#### **3.1 Bilan diagnostique :**

##### **3.1.1 Techniques de diagnostic phénotypique :**

Les techniques actuelles d'étude de l'hémoglobine (Hb) permettent un diagnostic facile des bêta-thalassémies.

L'étude phénotypique doit comprendre, au moins une technique séparative permettant de différencier les hémoglobines en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques : électrophorèse ou chromatographie.

Les conditions pré analytiques doivent être bien connues et maîtrisées. Le prélèvement de choix pour l'étude de l'hémoglobine est un échantillon sanguin recueilli sur EDTA. Le prélèvement doit être frais ou peut, à défaut, être conservé à +4°C pendant une semaine au maximum. L'interprétation des résultats nécessite un certain nombre de renseignements complémentaires :

données hématologiques (résultat de la numération sanguine avec indices érythrocytaires voire analyse du frottis), bilan martial (ferritinémie), notion éventuelle de transfusion. [45]

a) **Bilan hématologique :**

- **NFS:**

Une étude de l’NFS est le premier examen paraclinique à considérer, il permet d’une part, de suspecter le diagnostic d’une thalassémie et d’autre part d’en donner les caractéristiques, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) et l’hématocrite (Ht). Ainsi que les caractéristiques de la lignée leucocytaire. [46]

o **Bêta-thalassémie hétérozygote :**

Les porteurs hétérozygotes de la  $\beta$ -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, une légère polyglobulie peut également être observée. [18]

o **La  $\beta$ -thalassémie majeure** est caractérisée par un taux d’Hb  $<7$  g/dl, un VGM  $>50$  fl

o t  $<70$  fl et un TCMH  $>12$  pg et  $<20$  pg. [17]

o **La  $\beta$ -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. [17]

o **La double hétérozygotie S/ $\beta$ +** :l’anémie est souvent associée à une microcytose avec hypochromie (Hb entre 9 à 12 g/dl). Le frottis sanguin révèle la présence de nombreux drépanocytes [19]

o **C-bêta-thalassémie :**

Les investigations hématologiques révèlent toujours une microcytose et une hypochromie [21]

Notre étude a objectivé les résultats suivants :

- Chez les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie hétérozygote : Le taux d’Hb a varié entre 10,4 et 14,5 avec une moyenne de 12,28
- Chez les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie Majeure : Le taux d’Hb a varié entre 4 et 10,3 avec une moyenne de 7,2

- Chez les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie Intermédiaire le taux d'Hb a varié entre 3,2 et 10,6 avec une moyenne de 7,1
- Chez les patients composite S/  $\beta$  thalassémie : le taux d'Hb a varié entre 4,3 et 11 avec une moyenne de 7,8 .

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

**Tableau XIII: comparaison entre différentes études selon les valeurs d'hémoglobine des patients**

| Etude                   | Fès<br>[35] | Turquie<br>[47] | Allemagne<br>[48] | Algérie<br>[33] | Tunisie<br>[32] | Notre<br>étude |
|-------------------------|-------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Valeurs d'<br>Hb (g/dl) | 2,3–10,8    | 5,4–12,6        | 5,4–12,6          | 5–12            | <8              | 3,2–15,8       |
| Moyennes<br>Hb (g/dl)   | 7,3         | 10              | 10                | 7,5             | –               | 9,1            |

Nos résultats sont globalement concordants avec ceux de la littérature

**b) Bilan martial :**

l'hypersidérémie est une élévation pathologique du taux sérique du fer et l'hyperferritinémie reflète l'augmentation des réserves en fer. Ces deux anomalies sont retrouvées chez les patients  $\beta$ -TM et ce, indépendamment de la notion de transfusion, elles sont conséquentes à l'hyperabsorption intestinale du fer secondaire à la dysérythropoïèse,

Pour les patients  $\beta$ -TI, la sidérémie est en général dans les valeurs physiologiques normales, mais la ferritinémie est augmentée [16].

Dans notre série, la ferritinémie au diagnostic chez les patients bêta-thalassémiques homozygotes a varié entre 4,81 et 4415 ng/ml, avec une moyenne de 831 ng/ml. 6 patients ont fait un dosage de fer sérique, soit 10% des cas. Le taux du fer a varié entre 0,6 et 90 mg/l avec une moyenne de 35,3 mg/l.

Dans une étude prospective faite à l'hôpital d'Enfants de Rabat, 13% de la population ont une ferritinémie inférieure à 1000 ng/ml, et 87% ont un taux de ferritinémie supérieur à 1000 ng/ml et sont chélatés [26]., Au CHU de Fès La ferritinémie au diagnostic a varié entre 3,8 et 4705 ng/ml, avec une moyenne de 526,3 ng/ml [35]. Dans une étude tunisienne réalisée aux services d'hématologie clinique et biologique à l'Hôpital Aziza Othmana Tunis, le dosage de la ferritinémie

a montré un taux moyen de 3071 ng/ml [40], ce taux a été de 3143 ng/ml dans Une série chinoise [42].

c) **Myélogramme**

Cet examen n'est pas demandé en routine, son apport diagnostique étant faible. Il montre une grande hyperplasie érythroblastique, avec dysérythropoïèse mise en évidence par la présence d'une région claire dans le cytoplasme des érythroblastes, correspondant à la chaîne  $\alpha$  précipitée. Les histiocytes macrophages sont nombreux et surchargés en fer [5].

d) **Etude de l'hémoglobine : [49] [50]**

La séparation, l'identification et la quantification des différentes hémoglobines par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou par électrophorèse permettent le Diagnostic de la  $\beta$ -thalassémie : le pourcentage de l'HbF est de règle élevé par rapport à l'âge : 50 à 98%. Dans la maladie de Cooley (génotype  $\beta^0/\beta^0$ ), l'HbA est absente et le taux d'HbA<sub>2</sub> est variable, alors que dans les formes intermédiaires (génotype  $\beta^0/\beta^+$  ou  $\beta^+/\beta^+$ ), il existe une sécrétion basse de l'HbA (1 à 70%) Le pourcentage de l'HbA<sub>2</sub> est souvent légèrement élevé (3 à 5%), l'association  $\beta$  thalasso-drépanocytose est caractérisée par la présence de l'hémoglobine anormale S à un taux prédominant (55–90 %) associée à une élévation du taux de l'hémoglobine F (5–15 %) et à une augmentation de l'hémoglobine A<sub>2</sub>(4–6%), L'hbA peut être soit absente ou présente (1–25 %) selon le génotype (S  $\beta^0$ thal) ou (S $\beta^+$ thal). Une étude de l'hémoglobine doit être effectuée avant la transfusion, cette dernière peut induire l'interprétation du profil électrophorétique en erreur par persistance de l'HbA post-transfusionnelle jusqu'à 3 mois [49].

- **Electrophorèse : [49] [50] [132]**

Le principe des méthodes électrophorétiques repose sur la migration, dans un champ électrique, d'un hémolysât d'hématies lavées. Les Hb, chromoprotéines amphotères, se déplacent alors en fonction de leur charge, leur taille, leur composition en aminoacides, de la force ionique, du pH du tampon et de la nature du support.

Il existe différents types d'électrophorèses utilisées dans le diagnostic de la  $\beta$ -thalassémie :

- **L'électrophorèse par isofocalisation électrique:** Utilise un haut voltage permettant 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. [49]

• **L'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin:** à pH 8,6, les Hb portent des charges négatives et migrent (pour une durée d'environ 20 minutes) en direction de l'anode chargée positivement, c'est une technique standard, manuelle et simple à réaliser sur différents supports d'acétate de cellulose. Les Limites et inconvénients de cette technique sont :

- Migration longue
- Un tracé normal ne veut pas forcément dire une absence d'hémoglobinopathie, Une Hb anormale pouvant présenter le même tracé de migration que l'hémoglobine A
- Une mauvaise séparation des hémoglobines A et F [132].

• **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. L'utilisation en routine de l'électrophorèse capillaire a révolutionné le diagnostic des hémoglobinopathies. Les autres techniques comme l'électrophorèse à pH alcalin sont désormais dépassées. Néanmoins la Chromatographie Liquide à Haute Pression ou CLHP, méthode de référence pour la quantification des hémoglobines F et A2 a toujours sa place [50]

En dehors des hémoglobinopathies, plusieurs situations pathologiques peuvent induire une variation du taux d'Hb A2 , il est donc impératif de les prendre en considération lors du raisonnement diagnostique.[18] Par exemple, 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 [51] [52] ou en cas de traitement anti-rétroviraux. Si l'enquête étiologique est négative et que l'HbA2 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  $\beta$ -thalassémie et requiert de renouveler l'étude de l'Hb si la microcytose persiste après l'avoir corrigée. [50] [53]

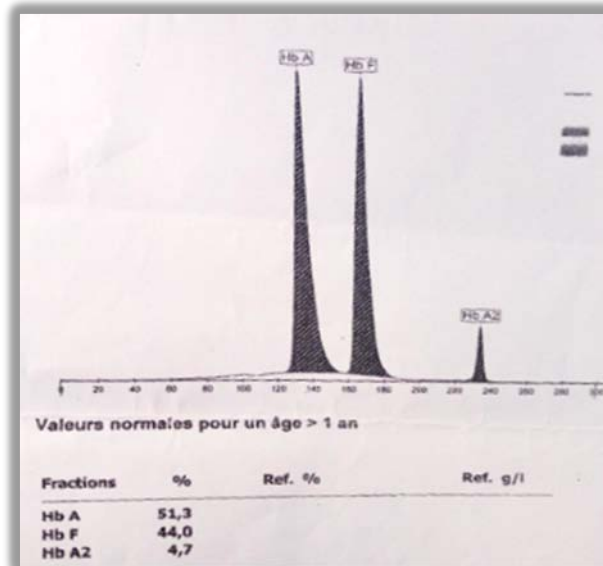


Figure 23: Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint d'une  $\beta$ - thalassémie  
Homozygote

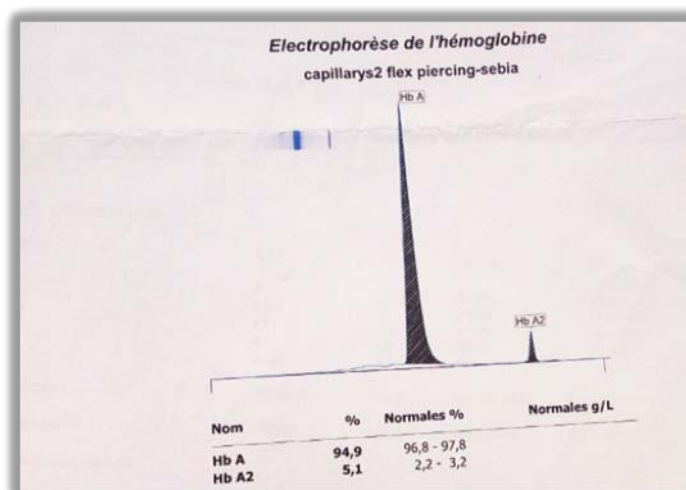
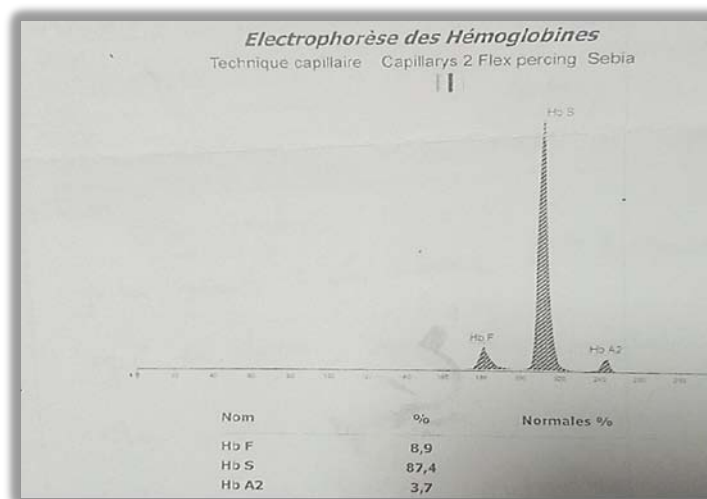


Figure 24: Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint d'une  $\beta$ - thalassémie  
hétérozygote



**Figure 25: Electrophorèse de l'Hb d'un patient de notre étude atteint d'une Bêta-thalassémie hétérozygote composite S/ $\beta$ +**

**- Chromatographie liquide à haute pression (CLHP) [133]**

La chromatographie est une technique de séparation analytique au cours de laquelle un échantillon est entraîné par un liquide, constituant la phase mobile, à travers une colonne remplie d'une phase stationnaire. La différence de solubilité des hémoglobines entre ces 2 phases va permettre leur séparation, chacune étant plus ou moins retenue par la phase stationnaire et ayant donc un temps de rétention ( $t_R$ ) caractéristique qui lui est propre.

**Avantages de la CLHP**

L'intérêt, quel que soit le système choisi, est actuellement :

- D'être très performante avec une bonne séparation des différentes fractions d'hémoglobine dans le mélange analysé.
- De doser spécifiquement les fractions Hb A I c, Hb F et Hb A2. Le dosage de l'Hb F est linéaire de 0,5 à 100 % ; ce qui constitue un avantage certain par rapport aux techniques classiques.
- De nécessiter un volume faible d'échantillon. Cette propriété permet en particulier son utilisation dans le dépistage néonatal de la drépanocytose.
- De fournir des résultats dans un délai rapide (moins de 15 minutes).

Dans la présente étude, on observe un pourcentage élevé de la forme hétérozygote de la  $\beta$ -thalassémique 28%

Ce résultat s'explique par le mode de transmission autosomique récessive de la maladie, un couple à risque formé par deux conjoints porteurs hétérozygotes a une probabilité de 25% d'avoir un enfant avec un génotype homozygote, tandis que la probabilité d'avoir un enfant porteur du trait thalassémique est de 50%. Le profil de nos sujets correspond à celui d'une autre étude effectuée en Iran et à ceux d'une étude cohorte faite à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V (HMIMV)-Rabat [54] [36] qui montre que les porteurs du trait  $\beta$ -thalassémique prédominent par rapport aux sujets avec  $\beta$ -thalassémie majeure.

Il faut noter que le taux de Thalassémie hétérozygotes reste sous-estimé dans notre étude du fait de son phénotype souvent asymptomatique et de l'absence de dépistage.

Un dépistage systématique néonatal devrait donc être envisagé dans les zones endémiques.

L'association thalasso-drépanocytose est très présente dans notre série (34%), par contre les autres formes hétérozygotes composites se font rares (1 seul patient (2%) porteur d'une C/ $\beta$ 0-thalassémie et aucun cas de D/ $\beta$ -thalassémie ou de E/  $\beta$ -thalassémie.

Dans une série de Rabat les formes hétérozygotes ont été diverses (S/ $\beta$ +-thalassémie (3%), D/ $\beta$ 0-thalassémie (4%) et C/ $\beta$ +-thalassémie (7%) [36]

Dans une étude menée en 2018 au sein hôpital militaire Avicenne de Marrakech, CHU Mohammed VI de Marrakech et le centre régional de transfusion sanguine d'Agadir le taux de thalassémie-drépanocytose a été de de 18% [55]

**e) Autres examens biochimiques : [16].**

➤ Bilan d'hémolyse

Le bilan d'hémolyse peut être perturbé avec :

- Augmentation de la bilirubine libre et les LDH
- Effondrement de l'haptoglobine (hémolyse intramédullaire, et plus modérément splénique)
- Hyper réticulocytose : augmentation des réticulocytes

**3.1.2 Techniques du diagnostic génotypique :**

L'avènement de la biologie moléculaire a permis de détailler la classification des bêta-thalassémies, la grande majorité des  $\beta$  -thalassémies est due à des mutations ponctuelles, des micros délétions ou des insertions de nucléotides qui s'étendent sur tout le gène  $\beta$ .

Les mutations ponctuelles responsables de la majorité des variantes de l'Hb et de la bêta-thalassémie sont classiquement mises en évidence par séquençage du gène  $\beta$ -globine [53]. Le matériel de base utilisé pour l'extraction d'ADN est du sang total prélevé sur tube EDTA. [56]

Les délétions bêta-thalassémiques les plus fréquentes sont identifiées par gap-PCR ou Reverse dot-blot [57].

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].

La caractérisation moléculaire est utile voire nécessaire pour le conseil génétique de couples à risque et pour affirmer ou infirmer un diagnostic cliniquement suspecté.

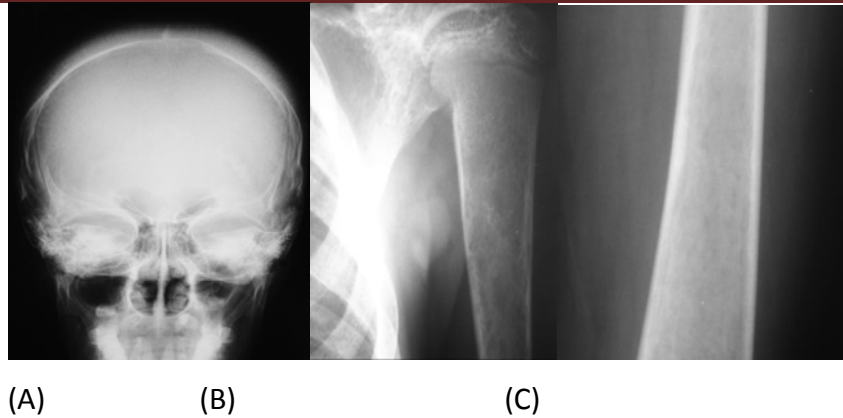
Dans notre série aucun patient n'a fait d'étude génétique en raison de son indisponibilité, par contre dans une récente étude tunisienne, La biologie moléculaire a été réalisée dans 42,3 % des cas. Les mutations les plus rencontrées étaient la mutation  $\beta$ -thalassémique IVS (1\_110) homozygote et la mutation thalassémique codon 39 homozygote [32].

### **3.2 Bilan radiologique :**

L'hyperplasie de la moelle érythropoïétique entraîne les effets suivant :

- Un élargissement des espaces médullaires.
- Un épaississement de la voûte crânienne lui donnant un aspect en poils de brosse
- Un amincissement des corticales.
- Une ostéoporose généralisée.
- Des fractures pathologiques

Ces anomalies sont évitées chez les malades bien transfusés, par conséquent les manifestations radiologiques de la thalassémie se font de plus en plus rares. [18]



**Figure 26: Aspects radiologiques de la Bêta-thalassémie évoluée : Aspect en poil de brosse au niveau du crâne (A), radiographie standard de la partie supérieure de l'humérus gauche (B) et du fémur Gauche (C) chez le même patient montrant un amincissement des corticales avec une clarté due à l'élargissement des espaces médullaires [58]**

### **3.3 Bilan initial : [59]**

- 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.

## **4. Sur le plan thérapeutique :**

Le traitement actuel de la BTM comporte deux volets :

- le traitement curatif : la greffe de cellules souches hématopoïétiques est actuellement le seul traitement curatif de la BTM, avec de très bons résultats chez l'enfant disposant d'un donneur HLA identique intrafamilial.

- le traitement qui vise à corriger l'anémie et éviter la surcharge en fer par l'association au long cours des transfusions et de la chélation.

#### 4.1 Traitement conventionnel

##### a) Transfusion sanguine : [18]

La décision de mise en route d'un régime transfusionnel après confirmation du diagnostic de Thalassémie est déterminée en plus de la cinétique du taux d'Hb de base, par la tolérance de l'anémie en termes de complications et de qualité de vie.

- le diagnostic d'une thalassémie majeure implique des transfusions régulières à vie, la décision d'initier les transfusions peut être prise devant un niveau d'hémoglobine  $<7$  g/dl à 2 reprises et à plus de 2 semaines d'intervalle (hors autres causes d'anémie incluant l'infection) [66] La transfusion doit être aussi envisagée quand des troubles de la croissance sont manifestes avec des déformations cranio faciales ou squelettiques importantes, ainsi qu'en cas de fractures ou d'Hématopoïèse extra-médullaire significative. [16]
- Pour les thalassémies intermédiaires les transfusions ne sont indiquées qu'en cas d'aggravation aigues symptomatiques. Jusqu'à récemment, la TI était perçue comme une maladie peu sévère et la mise en route des TF régulières n'était le plus souvent proposée qu'après splénectomie lors de la survenue de complications cliniques [60] [61] À l'âge adulte, des TF régulières sont le plus souvent proposées en cas de tumeur hématopoïétique extra-médullaire symptomatique, de complication thrombotique, d'HTAP, d'ulcère chronique de jambe. Actuellement, à la lumière des récentes études, qui montrent les bénéfices du régime transfusionnel régulier en termes de réduction des complications, On suggère l'introduction d'un support transfusionnel plus précocement dans les TI les plus sévères [61] Il faut également préciser que le risque d'allo-immunisation est plus important dans les TI que dans les TM, les TF étant débutées après l'âge de 1-3ans ou pendant la grossesse [62] [63].
- Dans la bêta-thalassémie mineure, le pronostic est généralement bon et le besoin en transfusion est occasionnel voir absent.
- Il est recommandé d'utiliser chez les patients TI comme TM des CGR déleucocytés phénotypés au minimum dans les systèmes Rhésus et Kell et de pratiquer un phénotype érythrocytaire élargi aux systèmes Kidd ,Duffy ,MNSs avant la première transfusion [64]

### - Régimes transfusionnels :

Divers régimes transfusionnels sont possibles mais le plus classique est le passage d'un taux d'Hb pré-transfusionnel de 9 à 10g/dL à un taux post-transfusionnel ciblé à 13-14g/dL.

L'intervalle entre chaque transfusion est de 2 à 5 semaines selon les cas. En tenant compte des répercussions sur la qualité de vie d'un intervalle trop court [16]

Pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la transfusion, certains paramètres sont surveillés. 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. Les valeurs d'Hb pré et post-transfusionnels doivent être rapportées aux quantités transfusées. L'hémoglobine post-transfusionnelle ne doit pas être supérieure à 14-15 g / dl car des valeurs d'hémoglobine plus élevées entraînent un risque d'hyperviscosité et d'AVC [16] Une consommation annuelle de l'ordre de 150 à 200 ml/kg maintient normalement le taux d'Hb moyen proche de 12g/dl, quand elle est supérieure à 200 ml/kg/an, doit faire rechercher la cause de l'inefficacité transfusionnelle. Elle est liée le plus souvent à un hypersplénisme, l'apparition d'un anticorps anti-érythrocytaire peut aussi se traduire par une majoration des besoins [65] [18]

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

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

**Tableau XIV: comparaison des données de la transfusion de notre série avec d'autres études**

| Etude                                      | CHU Hassan II<br>Fès<br>[35] | Algérie<br>[33] | hôpital Farhat<br>Hachet Tunisie<br>[31] | Notre étude          |
|--------------------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------------------|----------------------|
| Rythme transfusionnel moyen /an            | 10,7 épisodes                | 12 épisodes     | 13 épisodes                              | <i>6,33 épisodes</i> |
| Intervalle moyenne entre deux transfusions | 3 semaines                   | 4 semaines      | 3 semaines et 5 jours                    | 6 semaines et 4jours |
| Hb pré-transfusionnelle g/ dl              | 8,5                          | 6               | 7,9                                      | 6                    |

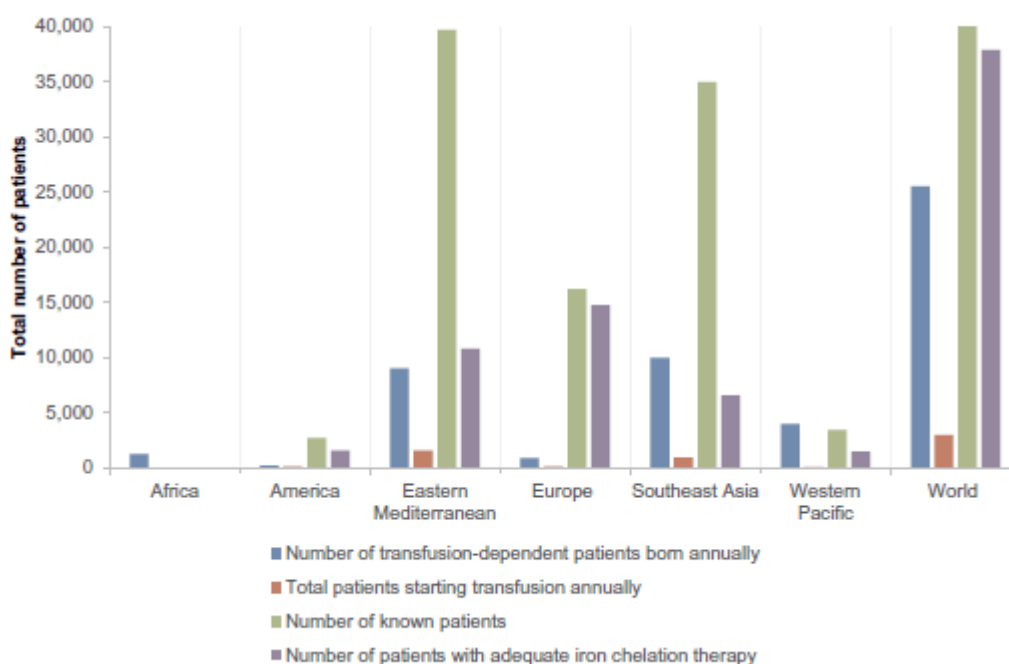
La discordance de nos résultats avec ceux de la littérature s'explique par les cas de composite thalassémie-drépanocytose chez qui le rythme transfusionnel par an est lent.

**- Approvisionnement en culots globulaires :**

Plusieurs pays dans lesquels la thalassémie est endémique ont mis en œuvre des stratégies pour améliorer les dons de sang et les services de transfusion sanguine. En Turquie, un programme réussi visant à augmenter le nombre de donneurs de sang pour les patients atteints de thalassémie a été lancé en 1998, permettant aux donneurs de donner du sang spécifiquement pour les patients atteints de thalassémie [6]. Aux Maldives, le Centre national de thalassémie dispose d'une banque de sang destinée spécifiquement aux patients atteints de thalassémie [9]. En 1990, le Ministère omanais de la santé a lancé une campagne nationale de collecte et de rémunération locales, qui a conduit à l'autosuffisance des approvisionnements en sang en moins d'un an [7]. Bien que des politiques de transfusion sanguine puissent être présentes dans les pays d'endémie dotés de ressources suffisantes, l'accès des patients provenant de pays en voie de développement aux transfusions sanguines est entravé, Parmi les divers obstacles, on peut citer l'inefficacité des services, la variabilité des normes de qualité et le manque d'infrastructures et de soutien politique [66].

Dans notre contexte les pénuries en culots globulaires sont fréquentes, et il y a souvent recours à des dons de sang auprès des membres de la famille ou chez des donneurs volontaires pour répondre à la demande devant l'absence de stratégie nationale adéquate spécifique aux besoins transfusionnels des patients thalassémiques.

En vue de remédier à ce manque, Il faut encourager le don du sang afin d'assurer un approvisionnement suffisant et sécurisé.



**Figure 27: Distribution dans le monde des patients bêta-thalassémiques selon le traitement reçu**

[66]

**b) La chélation du fer : [67] [68] [69]**

La qualité de la chélation est l'élément majeur du pronostic vital de la maladie par la prévention des atteintes cardiaques et hépatiques secondaires à l'hémochromatose.

La surcharge en fer est une conséquence directe des transfusions à répétition, associées à l'hyperabsorption intestinale chez les patients  $\beta$ -Thalassémiques, et représente un facteur de nombreuses complications.

La mise en place de traitements limitant l'accumulation du fer est donc primordiale. Le corps humain n'étant pas physiologiquement équipé pour épurer le fer, le recours aux chélateurs est l'unique moyen d'éliminer l'excès de fer, via les urines ou fèces.

- Chez les patients  $\beta$ -Thalassémiques majeurs, les traitements par chélateurs sont débutés après 10 ou 20 transfusions reçues, quand le taux de ferritine atteint 1000 $\mu$ g/L.
- Chez les patients  $\beta$ -Thalassémiques intermédiaires, l'emploi des chélateurs est préconisé lorsque que la concentration en fer hépatique est supérieure à 7mg de fer par gramme de foie sec.

- Depuis la mise en place des premiers chélateurs et leurs utilisations dans la  $\beta$ -Thalassémie, l'espérance de vie s'est nettement allongée et le pronostic vital amélioré. Leur impact est d'autant plus important que le traitement est régulièrement observé.

Trois médicaments ont une AMM dans le traitement de la surcharge transfusionnelle des patients thalassémiques [59] :

❖ **La déféroxamine (DFO) :**

Pendant plus de 40 ans la déféroxamine a été le seul traitement chélateur efficace disponible [68]

✓ **Mécanisme d'action :**

La DFO (Desferal® ) est un agent chélateur des anions trivalents : ion ferrique et ion aluminium trivalent. La chélation s'effectue sur une base molaire : 1 g de DFO peut théoriquement complexer 85 mg de fer ferrique. Grâce à ses propriétés, la DFO est capable de fixer le fer libre du plasma ou des cellules pour former le complexe ferrioxamine.

L'excrétion urinaire de la ferrioxamine est le reflet de la chélation du fer plasmatique, alors que l'élimination fécale reflète principalement la chélation du fer intra hépatique. L'excrétion du complexe ferrioxamine est complète [70]

✓ **Posologie et modalités d'administration :**

Son administration standard est la perfusion sous cutanée (SC) de 8 à 12 heures, réalisée en ambulatoire de jour ou de nuit par pompe portable ou infuseur, 5 à 7 jours par semaine à la dose moyenne de 40 mg/kg/jour.

✓ **Tolérance et toxicité : [72]**

Le traitement est généralement bien toléré, mais un monitoring avec dépistage des possibles complications s'avère nécessaire.

Le risque de survenue d'atteintes neurosensorielles (névrites optiques et pertes auditives sur les hautes fréquences) impose la recherche annuelle d'une possible toxicité par l'examen du fond d'oeil et l'audiométrie.

Les septicémies dues à *Yersinia enterocolitica* surviennent chez 0,7% des patients chélatés. Ce diagnostic doit être évoqué systématiquement en cas de fièvre chez un patient chélaté. [16] L'administration par voie veineuse à fortes doses peut entraîner une détresse respiratoire avec

hypoxie et syndrome interstitiel radiologique, en particulier pour des posologies supérieures à 8 mg/kg/heure maintenues sur plus de 4 jours. Des réactions locales aux points d'injections sous-cutanées sont fréquentes. Les réactions anaphylactiques, plus rares, peuvent être traitées par désensibilisation.

Un apport en vitamine C est habituellement préconisée à une dose de 2–3mg/j par voie orale pendant les jours d'infusion, elle permet d'augmenter l'excrétion du fer de jusqu'à 30% [71]

Le mode d'administration du DFO génère un problème d'observance. Les chélateurs oraux ont été développés dans la perspective d'éliminer cette contrainte. [72]

✓ **Surveillance du traitement :**

A des niveaux de ferritine bas, la dose de DFO doit être réduite et les toxicités surveillées, La concentration hépatique en fer a été récemment préconisée comme une alternative plus fiable à la ferritine sérique pour des faibles niveaux de charge en fer de l'organisme [16]

Dans notre étude la DFO a été utilisée chez seulement 6% des patients sous traitement chélateur, On observe une mauvaise compliance à ce traitement chronique et contraignant, d'autant plus que le niveau socio-économique de la plupart des patients ne leur permet pas de se procurer une pompe personnelle.

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 compliant avec la DFO pour la même Raison [26] [73]

❖ **La défériprone :**

La chélation orale par défériprone (DFP) (Ferriprox®, comprimé pelliculé), est disponible depuis 1987, elle bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européen depuis (1999) en cas de contre-indication et en cas d'échec ou d'intolérance majeure à la DFO (2004) mais n'a été approuvée par la FDA aux états unis qu'en 2011 chez le patient thalassémique de plus de six ans [74][75]

C'est une molécule lipophile de petit poids moléculaire qui appartient à la famille des hydroxypyridinones, Le principe actif est la DFP = 3-hydroxy-1,2-diméthylpyridin-4-one, ligand

bidenté qui se lie au fer selon un rapport molaire De 3 : 1, favorisant l'excrétion du fer. Une dose de 25 mg/kg trois fois par jour étant capable d'empêcher la progression de l'accumulation de fer, telle qu'évaluée par le taux de ferritine sérique, chez les patients atteints de thalassémie dépendants des transfusions sanguines [76] [77]

La DFP peut être associée à la DFO pour renforcer l'effet chélateur par excrétion urinaire.

Une hypothèse de potentialisation de l'effet des deux produits par un effet « navette » (shuttle) a été proposée : la DFP mobilisant plus facilement le fer de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule et la DFO le transportant plus facilement et plus largement du sérum vers l'extérieur. Cette association est proposée comme traitement de référence des patients avec forte surcharge en fer myocardique ( $T2^* < 10$ ) [76]

Un éventuel effet cardio protecteur de la DFP est à prendre en considération, une étude randomisée menée en Italie sur 167 patients avec une thalassémie majeure a démontré la supériorité de l'association DFP+DFO par rapport à la DFO seule dans la réduction de la surcharge myocardique, ainsi que dans l'amélioration de la fonction cardiaque [78]

✓ **Posologie et modalités d'administration :**

La posologie habituelle est de 25 mg/kg, par voie orale, trois fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 75mg/kg de poids corporel

Les ajustements de dose doivent être adaptés en fonction de la réponse individuelle de chaque patient et des objectifs thérapeutiques, on peut ainsi atteindre des doses de 100mg/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 arrêtée pendant la grossesse, l'interruption du traitement par DFP doit être envisagée si la ferritinémie descend au-dessous de 500 µg/l. [79]

✓ **Tolérance et toxicité ;**

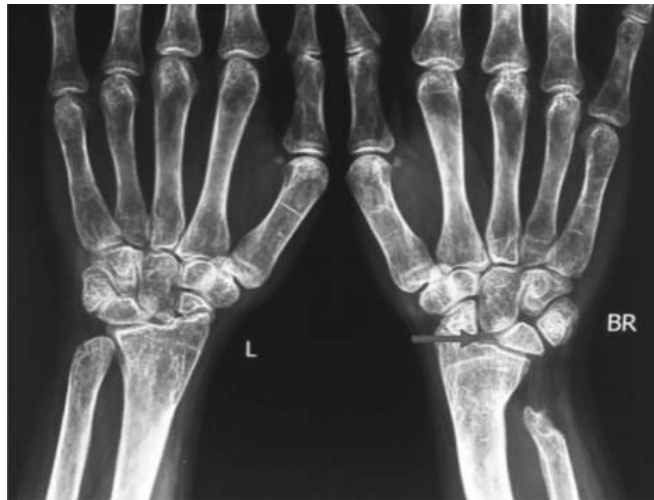
Des douleurs articulaires ainsi que des troubles digestifs (nausées, vomissements, irritations gastriques) peuvent survenir à la suite du traitement. Un patient sur 100 peut présenter une agranulocytose, et environ 5% des patients présentent une baisse plus modérée des neutrophiles: ce qui impose un contrôle hebdomadaire systématique de l'hémogramme. 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 [80]

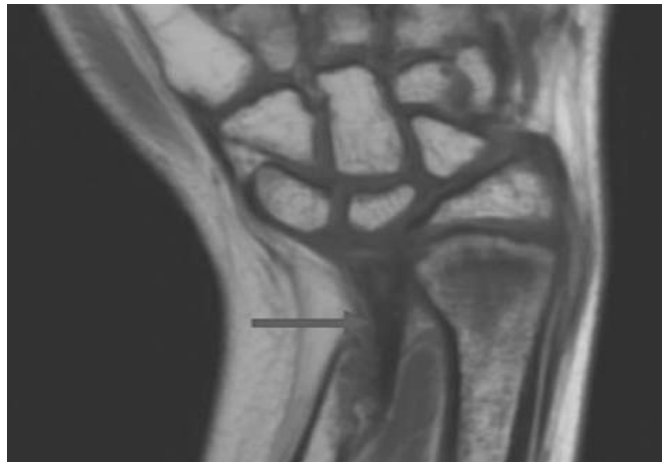
- Dans notre étude, 7% des patients chélatés ont été mis sous Deferiprone (Ferriprox), Un seul patient (3%) avait été traité par association Deferasirox+Deferiprone.
- Dans une étude menée au sein du service d'onco-hématologie et l'hôpital des enfants de Rabat en 2010, un taux de 22% de non-compliance au traitement chélateur par DFP a été attribué à la forme galénique du médicament : Difficulté à ingérer la gélule avec contrainte de la prise 3 fois par jour [26]
- Dans l'étude d'Ezzaki Houda Au CHU Hassan II de Fès 39,1% des patients sont sous Deferiprone (Ferriprox), 5 d'entre eux, soit 9,8% des cas ont présenté une toxicité hématologique à type de neutropénie qui a nécessité l'arrêt immédiat du traitement, réintroduit, plus tard, progressivement sous surveillance étroite. [81]

Une étude réalisée en Inde, à l'hôpital des spécialités de Mumbai entre 2014 et 2017, sur 155 patients atteints de bêta-thalassémie majeure âgés de 12 à 18 ans, a retrouvé chez 30 d'entre eux des déformations bilatérales des poignets avec déviation ulnaire. La chélation chez ces patients a été débutée à partir du taux de 1000 ug/l de ferritinémie. Aucun des patients n'avait d'antécédent de pathologie ostéo-articulaire. Ces patients recevaient 75mg/kg/j de Défériprone, pendant 2 à 8 ans, et 4 d'entre eux recevaient une association de DFP+DFX à une dose de 30-40mg/kg/j. Dix des patients ont présenté des arthralgies sévères aux genoux [82]

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



**Figure 28: Une radiographie des deux poignets montre un raccourcissement de l'ulna distal. Les os du scaphoïde présentent une orientation bilatérale anormale avec luxation scapho-lunaire (flèche) [82]**



**Figure 29: IRM coronale en pondération T1 du poignet montrant un raccourcissement de l'ulna distal entraînant une déformation du poignet. La flèche pointe vers un tissu hypo-intense distal ce qui est probablement un tissu fibreux en relation avec l'articulation radio-ulnaire distal [82]**

❖ **Déférasirox :**

Le déférasirox (DFX) (Exjade) représente une nouvelle classe thérapeutique, il bénéficie de l'autorisation de mise sur le marché depuis septembre 2006 chez les patients thalassémiques majeurs régulièrement transfusés et âgés de plus de six ans, le déférasirox est actuellement recommandé comme Traitement de première intention en raison de sa commodité et sa facilité d'emploi [82]

Il est depuis 2007 le traitement chélateur le plus utilisé en France (71%) [84]

**Posologie et modalités d'administration :**

La posologie habituelle est de 25 à 30 mg/kg/j, par voie orale, Il présente l'avantage d'une demi-vie longue est peut donc être administré en une seule prise

✓ **Tolérance et toxicité :**

Le DFX est cliniquement bien toléré, de rares troubles digestifs ou cutanés ont été rapportés, Une augmentation de la créatinine sérique de plus de 33 % est néanmoins rapportée dans 38 % des cas. [16] La créatinine reste la plupart du temps dans les valeurs normales, l'augmentation est de règle résolutive ou se stabilise après réduction de la dose. Néanmoins, le mécanisme de cet effet indésirable biologique n'est pas connu à ce jour. [16] Il est recommandé de doser la créatinine sérique à deux reprises avant d'entreprendre un traitement par DFX, puis une fois par semaine au cours du premier mois, puis une fois par mois. Une protéinurie doit être recherchée et mesurée une fois par mois. Il est également nécessaire de contrôler la fonction hépatique en mesurant les taux de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines sériques avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant le premier mois de traitement, puis tous les mois. Des cas d'insuffisance hépatique (parfois mortels) ont été signalés depuis la commercialisation du Deferasirox [85]

L'étude randomisée prospective de phase 3 menée par la FDA en 2006 ayant inclus 586 malades atteints de  $\beta$  thalassémie avait démontré que la prise orale de DFX (Exjade)<sup>®</sup> a un impact positif sur la qualité de vie quotidienne des patients [86]

Les effets secondaires cliniques les plus fréquents sont les signes gastro-intestinaux (principalement : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales) et rash cutané. Ces réactions sont souvent rapportées chez les enfants et sont dose dépendantes, résolutive même si le traitement est poursuivi. [87]

La nécessité d'un traitement Chélateur au long court et la lourde morbidité de la surcharge en fer, font de l'adhésion des patients à la thérapie un facteur décisif. Jadenu <sup>®</sup> est une nouvelle formulation du deferasirox en comprimé pelliculé qui a été développée dans l'objectif de faciliter la prise du traitement par les patients en raison de la mauvaise palatabilité (mauvais goût) et des modalités de prise contraignantes de la forme dispersible. Il présente les avantages de pouvoir :

-être pris avec un repas léger ou à jeun. Le délai entre l'administration du médicament et la prise alimentaire n'est plus obligatoire, comme c'est le cas avec EXJADE comprimé dispersible (administration à jeun au moins 30 minutes avant un repas) ;

-être écrasé et administré dans une petite quantité de nourriture non solide (yaourt ou compote de pomme) chez les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés en entier. [88]

- Dans notre étude, le DFX (Exjade), est de loin le chélateur le plus utilisé à la dose de 25 à 30mg/kg/j chez 83% des patients transfusés, ce qui est en concordance avec les séries de Fès, France, Italie et Tunisie, sources : [35][84][34][32]

#### ❖ Les bithérapies :

Les thérapies combinées peuvent être considérées lorsque la surcharge en fer n'est pas suffisamment contrôlée par une monothérapie, 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. Les bithérapies permettent également de diminuer la fréquence des perfusions de DFO en alternant avec la prise orale, ce qui est apprécié en matière de qualité de vie [89]

**Tableau XV: Tableau comparatif des chélateurs du fer [16]**

| COMPOSÉS                                                            | Déféroxamine (DFO)                                                                                                                               | Deferasirox (DFX)                                                                                                                                                                                                         | Défériprone (DFP)                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Concentration du complexe lié au fer                                | Le complexe reste stable (environ 7 µM) avec des doses croissantes mais la molécule non liée au fer et les métabolites augmentent (Porter 2005b) | La part du complexe plasmatique est de 10% à un état stable (Waldmeier 2010)                                                                                                                                              | La concentration du complexe est comélie à l'excrétion urinaire de fer et prédit la réponse au traitement (Aydinok 2005) |
| Niveau plasmatique minimum (µM) avec une prise quotidienne          | 0                                                                                                                                                | 20                                                                                                                                                                                                                        | 0                                                                                                                        |
| Elimination 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 (Kontoghiorghes 1990)                                                  |
| Doses recommandées mg/kg/d                                          | 30-60<br>5-7 x/semaine                                                                                                                           | 20-40<br>1/jour                                                                                                                                                                                                           | 75-100<br>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                                                              |

Nous surlignons qu'une discontinuité du traitement avec une mauvaise observance sont estimées à 42% dans notre série, principalement à cause des ruptures de stock des médicaments chélateurs au service, 49% de nos patients sont bénéficiaires du RAMED ce qui les rend dépendants de la disponibilité du traitement au sein du CHU.

**c) Supplémentation en Acide folique : [90] [91]**

L'acide folique (vitamine B9) intervient dans l'érythropoïèse, qui est accélérée en cas de Thalassémie. Une supplémentation quotidienne en acide folique est donc recommandée à la dose de 1 à 5 mg/j.

Bien que l'importance de la supplémentation en acide folique dans la drépanocytose soit bien documentée dans la littérature, son importance dans la thalassémie majeure et intermédiaire n'a pas été suffisamment évaluée. Dans une étude de Mojtahedzadeh, et Al en Iran, 28 patients ont été évalués pour la supplémentation en acide folique et il a été constaté que 29 à 68 % des patients avaient une carence en acide folique [90]

La prise d'acide folique s'avère être beaucoup plus importante chez les patients ayant une Bêta thalassémie intermédiaire non transfusés que dans les thalassémies majeures. En effet, Les patients traités par un régime transfusionnel intensif développent rarement une carence en folates, contrairement à ceux qui sont sous des schémas de transfusion moins soutenus comme il en est le cas chez les patients avec une T.I dont le taux de renouvellement des globules rouges est plus élevé.

Parmi les effets controversés de la supplémentation en acide folique documentés dans la drépanocytose, On Note son potentiel à masquer une carence en vitamine B12 qui pourrait être associée à des dysfonctionnements neuropsychiatriques. Cette situation pourrait être également observée en cas de thalassémie chez les patients qui prennent quotidiennement de l'acide folique. À ce titre, au moins une évaluation annuelle du taux de vitamine B12 est recommandée chez ces patients en prévention des complications d'une éventuelle carence. [91]

Dans notre travail, 18% des patients sont sous acide folique à raison de 5 mg/j

**d) Calcium et Vitamine D**

Le calcium et la vitamine D sont des suppléments couramment prescrits aux patients thalassémiques en prévention de l'ostéoporose à laquelle ils sont particulièrement exposés.

---

Une fréquence élevée de carence en vitamine D chez les enfants thalassémiques pourraient s'expliquer par la surcharge en fer hépatique Une exposition moindre au soleil et une activité physique diminuée due aux contraintes de la pathologie.

La vitamine D et la supplémentation en calcium sont recommandées pour tous les patients à une dose de 2000UI/jour .Il est également suggéré que les niveaux de vitamine soient surveillés tous les 6 mois chez les patients thalassémiques

. Une alimentation riche en calcium, incluant lait, fromage et poissons gras est également recommandée. [92]

**e) L'hydroxyurée : [93]**

Il a été rapporté dans la littérature une augmentation significative du taux d'HbF permettant parfois un sevrage transfusionnel chez des thalassémiques intermédiaires traités par l'hydroxyurée (hydréa). [93]

L'HU est un antimitotique inhibiteur de la ribonucléotide réductase utilisé dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs, son mécanisme d'action dans la bêta-thalassémie homozygote consiste à augmenter la production d'hémoglobine fœtale par réactivation des gènes gamma dans le mécanisme n'est pas encore élucidé, ainsi le déséquilibre des chaînes de globines peut être amélioré par :

- La synthèse des chaînes gamma qui sont capable de neutraliser les chaînes alpha
- Une réduction de l'érythropoïèse inefficace [93]

Il est important de surveiller les signes de toxicité de l'hydroxyurée, en particulier en surveillant la leucopénie. En outre, l'inconfort gastro-intestinal et l'hyperpigmentation ou d'autres changements de la peau peuvent être associés à l'utilisation de l'hydroxyurée et doivent être étroitement surveillés

Dans notre étude 13 patients (soit 21 %) ont été mis sous hydroxyurée (hydréa\*) à raison de 5 à 15 mg/kg/jr, pendant une durée moyenne de 6 mois sans survenue de complications biologiques.

Dans une étude faite au CHU Sétif en ALGÉRIE sur 40 patients, 30% des patients ont un sevrage transfusionnel et une réponse partielle chez 15% des cas [94]

#### f) La splénectomie :

La physiopathologie de la  $\beta$ -Thalassémie entraîne une hyper sollicitation de la rate, provoquant son augmentation volumique. La splénectomie dans la  $\beta$ -thalassémie majeure dépendante de la transfusion permet la diminution de la destruction érythrocytaire avec réduction des besoins transfusionnels et par conséquent le contrôle de la surcharge martiale au long cours [95] [96] Cependant, les programmes transfusionnels actuels permettent un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel plus adéquat et ont considérablement réduit l'incidence de la splénomégalie et de la splénectomie. [16] La probabilité d'une intervention chirurgicale dans les 10 premières années de vie était de 57, 22, 6 et 7%, chez les patients thalassémiques nés dans les années 1960, 1970, 1980 et 1990 [97]

Toutes les recommandations s'accordent pour recommander aux cliniciens une attitude conservatrice et à restreindre l'indication de la splénectomie à certaines indications du fait de la majoration des risques thromboemboliques, d'hypertension artérielle pulmonaire ainsi que d'infections après splénectomie [98] La splénomégalie induite par une insuffisance des apports transfusionnels avec un taux d'hémoglobine trop bas peut être réversible. Avant d'envisager la splénectomie dans cette indication, le patient doit recevoir un programme transfusionnel adapté pendant plusieurs mois avant d'être réévalué. [16]

La splénectomie doit être évitée chez les enfants de moins de 5 ans du fait du risque significativement plus élevé de sepsis fulminant post-splénectomie.

**Tableau XVI: Indications de la splénectomie dans les thalassémies majeures [16]**

| INDICATION                                                                                                               | COMMENTAIRE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Augmentation des besoins transfusionnels empêchant un contrôle optimal de la surcharge martiale par traitement chélateur | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume transfusionnel annuel (75% de l'hématocrite) utilisé comme seuil d'une augmentation des besoins transfusionnels (200–220 ml/kg/ an)</li> <li>• Une alloimmunisation, une infection intercurrente ou un programme transfusionnel insuffisant doivent être éliminés</li> </ul> |
| Hypersplénisme                                                                                                           | Cytopénies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Splénomégalie symptomatique                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptômes associés comme des douleurs de l'hypochondre gauche ou des troubles de la satiété</li> <li>• Splénomégalie massive avec risque de rupture splénique</li> </ul>                                                                                                            |

Dans notre étude, une splénectomie a été réalisée chez 6 patients soit 10% des cas pour hypersplénisme à un âge > 5 ans, un seul patient porteur d'une Drépano-thalassémie était âgé de 3 ans au moment de l'intervention il avait un hypersplénisme, une SMG importante et présentait fréquemment des épisodes d'anémie mal tolérés. Tous les patients splénectomisés ont bénéficié, en préopératoire, d'une vaccination anti-pneumocoque et en postopératoire d'une antibiothérapie prophylactique.

En comparant ces résultats avec ceux obtenus dans une série tunisienne on trouve 46,1% de patients splénectomisés [31], contre 5% dans la série de Fès [35] et 48,9% dans Une série française [84]

Pour expliquer cette divergence de nos résultats par rapport à d'autres séries, il est à prendre en compte que les études mentionnées ont été réalisées exclusivement chez des patients ayant un diagnostic de thalassémie Majeure et n'incluent pas les autres profils étiologiques.

➤ **Procédés chirurgicaux**

Il existe actuellement 4 approches pour réaliser une splénectomie : la splénectomie totale par voie ouverte, par voie laparoscopique, la splénectomie partielle et la réduction splénique par embolisation tissulaire. [16]

La splénectomie partielle a pour objectif de conserver une fonction immunologique tout en réduisant le degré d'hypersplénisme [99] Du fait du manque d'essais randomisés, aucune conclusion ne peut être apportée sur l'efficacité de la splénectomie partielle en comparaison de la splénectomie complète [100] La splénectomie totale expose à plus de risque infectieux alors que la splénectomie partielle expose à une récurrence de l'hypersplénisme par augmentation du volume de la rate restante. Dans certains cas, la mise en évidence d'anomalies des voies biliaires conduira à une cholécystectomie dans le même temps que la splénectomie.

L'appendicectomie réalisée dans le même temps opératoire pourrait permettre de distinguer Ultérieurement l'infection par *Yersinia enterocolitica* de l'appendicite aiguë.

La splénectomie peut être aussi l'opportunité de réaliser une biopsie hépatique pour une évaluation histologique de la surcharge martiale hépatique [16]

### **Les conséquences de la splénectomie : [16]**

Les complications péri-opératoires comprennent : saignements, atélectasies et abcès sous phréniques.

La thrombose post-opératoire est fréquente en association à une numération plaquettaire pouvant atteindre 1.000.000 à 2.000.000/mm<sup>3</sup>. Toutes les guidelines recommandent la prophylaxie péri-opératoire pour prévenir les incidents thrombotiques en cas de thrombocytose.

L'aspirine faible dose (80 mg/kg/jour) peut être utilisée chez les patients présentant une thrombocytose et l'anticoagulation chez les patients ayant des antécédents thromboemboliques ou d'autres facteurs de risque.

Les principaux effets secondaires de la splénectomie sont les sepsis, la thrombophilie,

L'hypertension artérielle pulmonaire et la surcharge martiale.

Dans la présente étude une thrombose étendue du tronc spléno-mésaraïque et du tronc porte associé à une circulation collatérale a été notée en post-splénectomie chez une seule patiente (2%)

Dans une étude Tunisienne [32] 7,7% ont présenté des complications thromboemboliques secondaires à la splénectomie.

#### **➤ Les complications infectieuses :**

La splénectomie induit une immunodépression, en modifiant la réponse inflammatoire face à l'agression de bactéries ou de parasites.

Le risque de contracter certaines infections bactériennes est 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. [16]

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. [101]

#### Suivi des patients splénectomisés : [101]

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

#### ✓ Les vaccinations [16]

Les vaccins suivants sont à effectuer minimum 15 jours avant l'ablation programmée de la rate (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.

#### ✓ 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 [101]

Les patients splénectomisés pendant l'enfance vont avoir au minimum 5 ans d'antibioprophylaxie à base de pénicilline ou d'érythromycine, contre 2ans pour les patients opérés à l'âge adulte. Limiter l'apparition de résistance par l'usage d'antibiotiques à spectres étroits est donc essentiel [101]

**Tableau XVII: Immunoprophylaxies chez les patients splénectomisés [16]**

| VACCIN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DELAI                                                                | COMMENTAIRE                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Au moins deux semaines avant la splénectomie, puis tous les 3-5 ans. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Taux de protection de 70-85%</li> <li>La réponse immunologique est mauvaise chez les enfants de moins de deux ans.</li> </ul>                      |
| <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                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Afin de prévenir la survenue d'un épisode fébrile nécessitant une évaluation et un surveillance intensive chez un patient splénectomisé</li> </ul> |
| <p>* Les enfants vaccinés avant l'âge de deux ans doivent être re-vaccinés à l'âge de deux ans.<br/>           * Les patients splénectomisés avant la vaccination contre le pneumocoque bénéficient malgré tout de la vaccination post-splénectomie.<br/>           * Ces vaccins peuvent être réalisés de façon concomitante à différents sites d'injection.</p> |                                                                      |                                                                                                                                                                                           |

#### **4.2 Greffe des cellules souches hématopoïétiques :**

Les CSH du patient  $\beta$ -Thalassémique à l'origine de l'érythropoïèse inefficace, générant la cascade de complications, sont remplacées par les CSH du donneur, permettant ainsi l'érythropoïèse normale chez le patient et donc la synthèse de globules rouges sains. Cette production d'érythrocytes normaux offre une solution curative pour l'anémie hémolytique dont souffre le patient, et permet de se libérer de la dépendance aux transfusions, tout en lui épargnant les nombreuses complications de la surcharge en fer. Cette procédure est aujourd'hui un traitement largement appliqué pour obtenir la guérison définitive de la thalassémie majeure [16]

Au cours des dernières années, un certain nombre de facteurs y compris de meilleures prophylaxies contre la maladie du greffon contre l'hôte, un traitement plus efficace de l'infection à cytomégalovirus, l'amélioration des techniques d'asepsie, des typages HLA plus précis et l'évolution de l'antibiothérapie systémique, ont conduit à une amélioration remarquable des résultats de procédure de transplantation de moelle osseuse [16], avec obtention d'une guérison de la thalassémie pour 80% à 90% des sujets.

Une greffe des cellules souches hématopoïétiques est à considérer chez tout enfant atteint d'une TM avec disponibilité d'un donneur potentiel.

Pour les  $\beta$ -TI, la greffe est envisageable lorsque l'anémie s'est aggravée et que le patient se dirige vers une dépendance certaine aux transfusions. La greffe peut également s'imposer lorsque les transfusions ne sont pas régulières mais que le patient  $\beta$ -TI fait face à une impasse transfusionnelle, ou encore suite à un échec de la splénectomie, du traitement par hydroxyurée. [134]

##### **➤ Stratification du risque : [102] [103] [104] [105]**

Dans les années 80, lorsque la déféroxamine était encore le seul traitement chélateur disponible, le groupe de Pesaro a développé un système pronostique permettant de prédire l'issue de la transplantation chez les patients de moins de 17 ans [102] [103] Ce schéma pronostique comportait trois variables toutes liées à la surcharge en fer:

1. Qualité de chélation reçue au cours de la vie avant la transplantation (régulière vs irrégulière).

2. Hépatomégalie (définie comme plus de 2 centimètres au-dessous du rebord costal).

3. La présence d'une fibrose hépatique pré-transplantation, telle que déterminée par l'examen anatomo-pathologique d'une biopsie hépatique.

Ces variables permettent de stratifier les patients en trois groupes: les patients de classe I pour lesquels il n'y avait aucun des facteurs de risque défavorables, classe II pour lesquels un ou deux facteurs de risque défavorables étaient présents, et de classe III quand les 3 facteurs étaient présents.

Au cours de la dernière décennie, presque tous les centres de transplantation ont suivi cette classification simple pour prédire les risques et les avantages de la GCSH dans la thalassémie et effectué la GCSH dans les premières années de la vie avant que des complications liées au fer ne se soient développées [104] Bien que cette classification fonctionne bien, il y a des limites lorsqu'elle est appliquée à des patients qui ont été mal chélatés. Pour ces patients à haut risque, une approche fondée sur l'âge (au-dessus ou au-dessous de 7 ans) et la taille du foie (plus ou moins de 5 centimètres au-dessous du rebord costal) semble discriminer des catégories de risque avec une corrélation avec l'évolution [105] Chez les adultes le risque de complications liées à la greffe est plus élevé, dû à un stade avancé de la maladie le taux de survie sans thalassémie est estimé à 62 % avec le protocole actuel de traitement et un taux de mortalité lié à la greffe de 25%. La littérature est pauvre en données exclusifs à l'adulte thalassémique en matière de GCSH. [16]

**Tableau XVIII: Probabilité attendue de survie globale et de survie sans thalassémie dans les suites de greffe de cellules souches hématopoïétiques pour une TM [16]**

| CLASSE   | SURVIE GLOBALE | SURVIE SANS THALASSEMIE |
|----------|----------------|-------------------------|
| Classe 1 | 95%            | 90%                     |
| Classe 2 | 85%            | 80%                     |
| Classe 3 | 75-80%         | 65-70%                  |
| Adulte   | 70-75%         | 75%                     |

➤ **Donneurs:** [16] [102] [103]

➤ La greffe indiquée pour les patients  $\beta$ -Thalassémiques est de type allo génique : les CSH injectées proviennent d'un donneur autre que le patient lui-même, par opposition aux greffes autologues.

La compatibilité la plus élevée est retrouvée dans les membres de la fratrie du patient (probabilité de 25% d'être géno-identique selon la compatibilité HLA), à condition qu'il ne soit pas porteur d'un gène pathologique.

Etant donné que la plupart des patients atteints de thalassémie n'ont pas de donneur géno-identique dans leur fratrie, il y a un intérêt à utiliser des donneurs alternatifs, ainsi il est possible d'avoir recours à un donneur HLA-compatible non apparenté (appelé « phéno-identique ») mais La principale limite de cette approche est l'expérience limitée, avec quelques centaines de patients transplantés à l'échelle mondiale. La distribution des registres de donneurs est également limitée principalement aux pays industrialisés et aux donateurs caucasiens, du fait des coûts importants de ces greffes et de l'établissement de nouveaux registres de donneurs.

Les greffes en ayant recours à des donneurs non apparentés de sang de cordon placentaire ou encore des donneurs apparentés haplo-identiques sont en cours d'expérimentation.

La compatibilité donneur/receveur ainsi que le choix final du donneur sont déterminés par les médecins transplantologues. La détermination du système HLA de chacun est effectuée via de nombreux test de dépistages moléculaires, notamment par la comparaison des gènes exprimant les antigènes HLA situés sur les surfaces cellulaires.

En revanche, les groupes sanguins du donneur et du receveur n'ont pas besoin d'être identiques. [134]

➤ **Greffon :**

Les cellules pour les greffes de CSH peuvent provenir de sources différentes, dans le cas du traitement des thalassémies on retient principalement :

– La moelle osseuse : Lors d'un prélèvement médullaire, le donneur est ponctionné, sous anesthésie générale, dans les crêtes iliaques postérieures et, si besoin, dans les crêtes iliaques antérieures et le sternum, la moelle est ensuite transfusée au receveur qui a reçu le conditionnement de greffe. [135]

Selon les données de l'EBMT en 2008, plus de 80% des greffes chez les TM ont été réalisées à partir d'un greffon médullaire et reste encore la source préférée ces dernières années. [16]

–le sang placentaire :

Le sang placentaire qui reflue du cordon ombilical après l'accouchement contient un nombre significatif de cellules souches. Celles-ci peuvent être récoltées sans aucun dommage pour la mère ni pour l'enfant et congelées en vue d'une greffe ultérieure. [135]

En raison du faible nombre de cellules souches par greffon, ce type de transplantation est pratiqué principalement chez des enfants. [106]

➤ **Le conditionnement : [108]**

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.

➤ **La transplantation : [134]**

Elle consiste en l'Injection des CSH sous forme de suspension cellulaire via cathéter central en plusieurs heures durant lesquels il est nécessaire de monitorer la température, la tensions artérielle et de surveiller l'éventuelle apparition de signes d'état de choc, d'urticaire, ou d'essoufflement qui pourraient correspondre à une réaction immunitaire aigue du patient contre le greffon.

Physiologiquement, les CSH saines injectées traversent la moelle osseuse du receveur et s'y implantent. Elles débutent la production de nouvelles cellules sanguines dans les 2 à 4 semaines suivantes.

Au Service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech, les patients thalassémiques greffés sont au nombre de 2 (3%), Il s'agit d'une allogreffe de moelle osseuse prélevée à partir d'un membre de la fratrie, les deux interventions ont été marquées par un échec avec néanmoins une rémission partielle marquée par une nette diminution des besoins transfusionnels et des traitements chélateurs correspondant à un profil clinique de thalassémie intermédiaire.

Dans la série de Fès une seule patiente a été greffée (2,5%) avec observation d'une bonne évolution clinique et biologique à 3 ans en post greffe [35], Dans une série Tunisienne La greffe de moelle osseuse a été réalisée chez un seul patient à l'âge de 9 ans, elle s'est soldée par un rejet chronique. [32]

La fréquence de réalisation d'une greffe de moelle osseuse demeure insuffisante chez nos patients par manque de donneurs compatibles ainsi que des moyens logistiques et économiques, le taux d'échec important peut être dû à une surcharge importante en fer au moment de la greffe.

➤ **Comparaison de l'apport de la GCSH versus le traitement conventionnel :**

La possibilité d'un rétablissement complet après GCSH doit être examinée parallèlement aux progrès réalisés au cours des dernières décennies en matière d'optimisation de thérapie transfusionnelle et chélation du fer, avec les améliorations qui en découlent en matière de qualité de vie de survie.

Dans une étude menée dans un centre en Italie [137] ayant inclut 516 enfants et adultes atteints de Bêta-thalassémie, les taux de survie globale et le taux de survie sans thalassémie ont été comparés entre un groupe de patients ayant bénéficié d'une GCSH et un groupe sous traitement conventionnel (la transfusion sanguine couplée à la chélation ), chez les patients transplantés, la survie globale et la survie sans thalassémie étaient respectivement de 82,6 % et de 77,8 %, par rapport à un taux de survie global de 85,3 % chez les patients sous traitement conventionnel. Il faut surligner que le risque cumulé de mortalité lié à la transplantation (13,8 %) était semblable à la probabilité de décès suivant les complications cardiovasculaires chez les patients sous traitement conventionnel (12,2 %). Cependant, la qualité de vie chez les patients transplantés est similaire à celle de la population normale et meilleure que chez les patients sous transfusion et chélation à vie.

**4.3 Coût du traitement :**

Les soins médicaux des sujets thalassémiques rentrent dans un processus complexe, multidisciplinaire et coûteux qui nécessite des unités dédiées et expérimentées, Le coût de la prise en charge de la thalassémie varie selon les pays, selon le journal l'économiste, les transfusions, médicaments chélateurs ainsi que les bilans biologiques et radiologiques coûteraient à titre indicatif entre 8.000 et 12.000 DH/mois [109] d'autant plus que beaucoup de patients de notre

étude résident hors Marrakech et nécessitent un déplacement au CHU, ce qui implique des frais de transport et d'hébergement supplémentaires.

Dans une étude Italienne, les coûts moyens étaient de 1242€ / patient / mois, dont 55,5% était attribuée à la chélation du fer, et 33,2% aux transfusions [110] le coût de la transplantation peut varier considérablement à travers le monde, et est d'environ 20.000 USD en Inde, par exemple [111] Lorsque l'on considère les coûts combinés très importants de la transfusion sanguine tout au long de la vie, la chélation et la gestion des complications pour des soins optimaux de la thalassémie (qui dépassent clairement les ressources de santé disponibles dans la plupart des pays non industrialisés), la transplantation est certainement une option rentable si une expertise adéquate existe, même dans les pays en voie de développement [16]

#### **4.4 Prise en charge psychologique:**

Etant une maladie chronique laissant une part importante à l'autogestion, un support psychologique semble être adapté à la prise en charge de la thalassémie, il y a cependant peu de données publiées à ce sujet. Une revue Cochrane de 2001 sur les thérapeutiques psychologiques dans la thalassémie [112] établit une mise à jour en 2001 et conclut à l'absence de consensus sur la mise en place de psychothérapies spécifiques pour le traitement de la thalassémie. Une seule étude interventionnelle non randomisée publiée en 2009 a évalué la thérapie cognitive et comportementale familiale pour optimiser l'adhésion thérapeutique à la chélation [113]

Il est nécessaire d'identifier les besoins spécifiques à chaque étape de la prise en charge :

- Au moment du diagnostic, le soutien psychologique aux parents devrait inclure : [16]
  - ✓ La mise à disposition des informations nécessaires sur la thalassémie.
  - ✓ La possibilité de poser des questions et de partager les inquiétudes.
  - ✓ L'occasion de rencontrer les parents d'enfants thalassémiques plus âgés, permettant d'améliorer le support social et la confiance tout en diminuant les sentiments d'impuissance.
  - ✓ Au début des transfusions qui est un geste invasif générateur d'anxiété chez les enfants et leurs parents, Le fait de fournir des informations sur la procédure à venir et de donner un rôle au parent (par exemple distraire l'enfant) permettrait de réduire l'anxiété parentale et ainsi aurait un impact positif sur l'enfant.

Lors de la mise en place du traitement chélateur, les parents doivent être encouragés à développer des routines quotidiennes visant à améliorer l'adhésion au traitement en minimisant plusieurs des problèmes associés à la difficulté d'adhérence thérapeutique (oubli, conflit autour de la prise du traitement...)

- la scolarité des enfants thalassémiques peut être sévèrement impactée par les absences fréquentes dues aux rendez-vous médicaux et aux transfusions, les parents devraient être encouragés à informer l'école sur la pathologie de leur enfant et discuter des stratégies de soutien à l'enfant lors des absences.

Le support psychologique se doit d'être adapté à l'âge du patient en accordant une attention particulière à la phase de transition des soins pédiatriques vers les soins de médecine adulte par

L'organisation de consultations et de réunions communes aux pédiatres et médecins d'adultes permettant, en plus de la communication écrite des principaux éléments du dossier médical, un temps d'échange oral en présence du patient [59]

#### **4.5 La thérapie génique: [114]**

Bien qu'elle puisse constituer un traitement curatif pour la thalassémie, la greffe allogénique de la moelle osseuse est cependant limitée par la disponibilité d'un donneur compatible ainsi qu'un risque significatif de réaction de greffon contre l'hôte ou de rejet. La thérapie génique s'avère alors être une alternative prometteuse 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 par modification génétique des propres cellules hématopoïétiques du patient à travers un vecteur. Les virus ont la capacité d'intégrer leur matériel génétique dans les cellules humaines (phénomène de transduction), ils représentent donc des vecteurs de choix après avoir été privés de leur capacité de reproduction et la suppression des séquences génétiques responsables du caractère pathologique. Le but du transfert de gènes de la globine est de restaurer la capacité des propres cellules souches hématopoïétiques du sujet thalassémique à générer des globules rouges avec une teneur en hémoglobine normale.

##### **➤ Procédé thérapeutique : [114]**

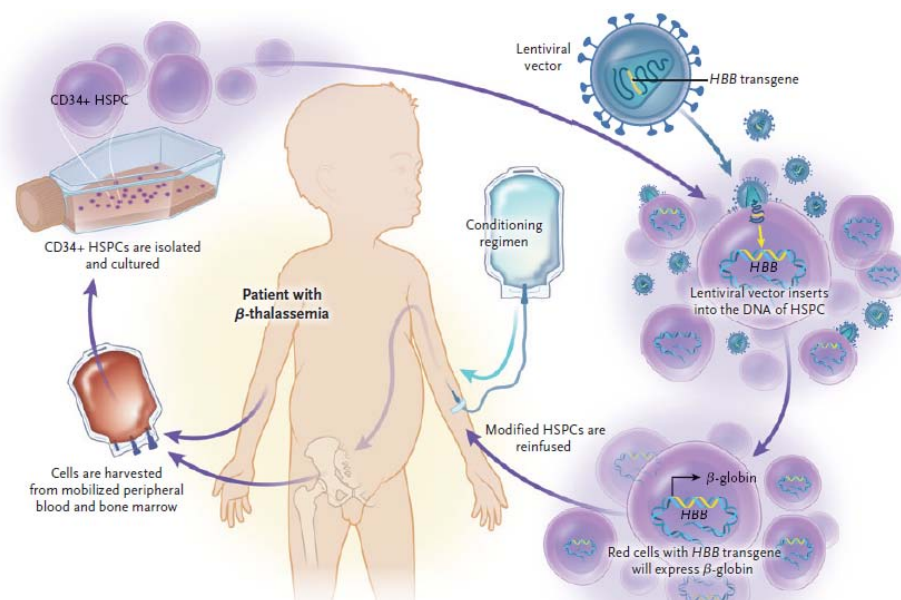
-Après une période d'hyper transfusion, les CSH sont prélevées parmi elles, les cellules portant l'antigène CD34+ sont détectées et sélectionnées. Ces cellules sont ensuite mises en

culture dans un milieu contenant des cytokines (SCF, IL-3, Flt-3L et TPO) et du sulfate de protamine.

–une copie normale du gène de la bêta-globine est intégrée dans le génome des CSH du patient. Ce gène est transporté par un vecteur lentiviral dérivé du VIH inactivé.

–Le conditionnement du patient se fait par un traitement de Busulfan pendant 4 jours avant la greffe afin de provoquer une myélosuppression totale.

–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 30: Schéma montrant le protocole expérimental de la thérapie génique dans le cas de la**  
**bêta-thalassémie [114]**

➤ **Essais cliniques récents: [115]**

Récemment en 2016 et 2017, BlueBird BIO a respectivement lancé les deux premiers essais cliniques phase III :

HGB-207 pour les patients avec un génotype non-  $\beta^0/\beta^0$  et HGB-212 pour les patients ayant un génotype  $\beta^0 / \beta^0$  ou une mutation IVS-I-11035. Le premier inclut 15 patients adultes et adolescents avec 8 patients pédiatriques, Le second prévoit de recruter environ 15 patients

adultes, adolescents et pédiatriques. En Juin 2019 (lors du Congrès de l'association européenne d'hématologie), 20 patients ont été traités dans l'étude HGB-207 et 11 dans l'étude HGB-212

. Dans l'essai HGB-207, 4 sur 5 patients non-  $\beta^0/\beta^0$  les patients sont en sevrage transfusionnel pendant une durée médiane de suivi de 13,6 mois, et de 13 des 14 patients non-  $\beta^0/\beta^0$  en surveillance pendant au moins 3 mois sont en sevrage transfusionnel à 3 mois du suivi. Le Premier patient  $\beta^0/\beta^0$  dans l'étude HGB-212 a été déclaré indépendant de la transfusion vers la fin de 2017 et, lors du Congrès de l'association européenne d'hématologie en 2019, 5 patients supplémentaires sont en sevrage transfusionnel à 3 mois de transfusions selon les dernières données de l'étude (5 à 16 mois après le traitement).

Dans une autre étude clinique de phase I/II menée en Italie en 2015, et financée par la fondation téléthon 3 adultes avec un génotype  $b0/b+$  (la moyenne d'âge a été de 33 ans) et 6 enfants ( $\beta^+/\beta^+$   $n=3$ ;  $\beta^0/\beta^+$   $n=1$ ;  $\beta^0/\beta^0$   $n=2$ ) avec une moyenne d'âge de 9 ans) ont été traités, les besoins transfusionnels chez les adultes ont été réduits à 28 mois du suivi, 3 sur 4 patients pédiatriques dont un avec un génotype  $\beta^0/\beta^0$  ont présenté une indépendance aux transfusions à 18 mois en post infusion, le patient chez qui l'indépendance transfusionnelle n'a pas été atteinte présente un génotype  $B0/B0$ .

#### **Historique de l'évolution de la Thérapie génique dans les hémoglobinopathies : [16]**

**2000:** Preuve de concept de guérison chez la souris  $\beta$ -thalassémique par transfert de gène de globine dans les cellules souches hématopoïétiques

**2001:** Extension au modèle murin  $S/\beta$  thalassémie

**2003:** Extension à un modèle murin de thalassémie  $\beta^0$

**2007:** Approbation de la RAC (Rembinant DNA Advisory Commitee) pour l'essai clinique de New York pour les patients thalassémiques au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ou MSKCC.

**2007:** Premier patient traité dans l'essai de Paris à l'hôpital Necker

**2007-2009:** Amélioration du titre du vecteur et de la production pour éviter la fabrication de lot spécifique à un patient (MSKCC)

**2009-2011:** Etude de mobilisation de cellules  $CD34^+$  chez les patients thalassémiques (MSKCC, GPH)

**2010:** Indépendance transfusionnelle obtenue chez le patient 2 atteint de thalassémie  $\beta E$  à Necker grâce à un vecteur codant pour une  $\beta$ -globine, associée à la production d'HbF et une expansion clonale non leucémique

**2011:** Essai de transfert du gène de globine du MSKCC soumis à la FDA

**2012:** Approbation de l'application par l'IND (Investigational New Drug)

Premier patient traité aux US (MSKCC)

**2013:** 6 patients thalassémiques traités dans le monde, incluant 3 thalassémies  $\beta E$  (Necker) et 3 patients ayant une  $\beta$ -thalassémie majeure (MSKCC)

#### **4.6 Qualité de vie et Règles hygiéno-diététiques : [16]**

Une approche multidisciplinaire des soins doit inclure la reconnaissance du besoin d'intégration sociale.

Le médecin référent doit être en mesure de fournir des conseils sur des questions relatives au mode de vie.

L'activité physique doit être encouragée, mais les comorbidités et les spécificités de chaque patient doivent être identifiées. L'ergométrie et l'évaluation cardiovasculaire peuvent être nécessaires en fonction de l'activité proposée.

Les rendez-vous médicaux devraient être flexibles et prendre en considération les contraintes du patient, tels que leur scolarité et leur travail.

Assurer la liaison avec les enseignants et les employeurs permet d'offrir une meilleure compréhension de la pathologie et de sa gestion.

La surveillance régulière de la croissance est nécessaire et les facteurs nutritionnels tels que les défauts d'apport calorique et les carences en oligo-éléments doivent être considérées en cas de retard de croissance. L'avis d'un diététicien peut être utile à cet égard.

La restriction en fer alimentaire est recommandée chez les patients avec un régime transfusionnel peu intensif avec de faibles taux d'hémoglobine pré-transfusionnel.

Les suppléments en calcium et en vitamine D sont recommandés pour tous les patients à une dose de 2000 UI, avec une surveillance des taux de vitamine D tous les 6 mois. Une alimentation riche en calcium est également recommandée (par le lait, poissons, fromages, etc.).

Une supplémentation en acide folique de 1 mg à 5mg/jour est recommandée.

Une alimentation riche en aliments à forte teneur en vitamine E, tels que les œufs et les huiles végétales est recommandée.

L'utilisation prolongée de suppléments exige des recherches plus poussées.

Les suppléments de vitamine C sont recommandés, en association à des perfusions de Desferrioxamine à une dose de 2–3 mg/kg/jour, si la carence est prouvée.

Les soins dentaires de routine sont indispensables pour tous les patients atteints de thalassémie. La mise en place de transfusions sanguines adéquates dès un âge précoce pourra prévenir les déformations maxillaires et réduire le besoin d'interventions orthodontiques.

La consommation d'alcool, de tabac et l'abus de substances sont à proscrire.

### **5. Conseil génétique, diagnostique prè̀s-natal et Dépistage : [4] [116]**

La prévention de la thalassémie repose sur l'identification des sujets à risque par le biais de programmes de dépistage des porteurs ou par l'examen des antécédents familiaux et par la communication d'informations suffisantes sur le risque et les possibilités qu'on a de le réduire. Une caractéristique particulière de La bêta-thalassémie est la possibilité d'identifier les porteurs sains grâce à des tests sanguins peu coûteux et précis. [4] Par conséquent, les couples de porteurs peuvent être dépistés et informés du risque génétique avant d'avoir des enfants. Les modalités d'une prévention efficace de la thalassémie ont désormais été mises en évidence dans de nombreux pays à l'aide de divers programmes de dépistage des porteurs. Par exemple, à Chypre, en Grèce, en Italie et en République islamique d'Iran, le dépistage prénuptial de la thalassémie est une pratique courante [4]

Le diagnostic prénatal de la thalassémie par analyse de l'ADN des villosités chorales ou des amniocytes est réalisable depuis le début des années 1970, conséquence des progrès des techniques de prélèvement de matériel génétique et de la biologie moléculaire [116]

Dans notre étude, le dépistage des porteurs sains avec un test biochimique simple et peu coûteux (hémogramme et électrophorèse d'hémoglobine) a été fait chez la fratrie et les parents de 9 patients soit 18 % des cas, mais cela reste insuffisant pour une approche optimale visant la prévention de la thalassémie.

## **6. Evolution-complications :**

### **6.1 Évolution**

Non traitée, la survenue du décès survient suite des complications de la maladie, dans les pays occidentaux Les infections deviennent la première cause de décès du fait en partie de la réduction significative du nombre de décès liés aux pathologies cardiaques associées à la surcharge martiale [117] Le principal objectif du traitement des formes majeures est donc 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 la surcharge en fer devient inévitable (hémochromatose) entraînant de multiples complications: (insuffisance cardiaque, cirrhose, un cancer du foie, un retard de croissance et de multiples anomalies endocriniennes.). Parce que le fer est également nécessaire à des fins physiologiques essentielles, un défi clé de ce traitement est d'équilibrer le rapport bénéfice risque de la chélation [118]

#### **❖ Dans notre étude :**

- 54 Patients sont toujours vivants soit 88%
- 14 patients (soit 26%) sont sous surveillance clinique, biologique et aucun traitement n'était nécessaire
- Un rejet du greffon a été la conséquence des deux greffes de la moelle osseuse effectuées (4%).
- 13 patients (soit 24%) ont reçu des transfusions espacées, avec stabilisation de leur état et sans avoir des complications.
- 25 patients (soit 46%) sont sous régime transfusionnel intensif
- 7 cas (11%), ont été perdus de vue

Le tableau suivant compare nos résultats à ceux d'autres séries d'études :

**Tableau XIX: Comparaison de l'évolution de la Thalassémie dans différentes séries d'études**

| Etude              | CHU HASSAN II de Fès [35]                                                               | Service d'Hémo-Oncologie de L'hôpital d'Enfants de Rabat [26]                            | CHU hédi Chaker Tunisie [32]                                   | Notre étude |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------|
| Perdus de vue      | 22,5%                                                                                   | ---                                                                                      | ---                                                            | 11%         |
| Rémission complète | 2,5% chez 1 patient greffé                                                              | ---                                                                                      | ---                                                            | 0           |
| Décès              | 1 cas<br>Age du décès : 18 mois<br>Cause : Anémie sévère avec intolérance hémodynamique | deux patientes sont décédées à cause du diabète et une autre par insuffisance cardiaque. | 4 patients décédés dont 3 suite d'une hémochromatose cardiaque | 0           |
| Vivant-suivis      | 80%                                                                                     | ---                                                                                      | 24%                                                            | 88%         |
| Nombre total       | 40                                                                                      | 89                                                                                       | 26                                                             | 61          |

Dans notre série, 11% des patients ont été perdus de vue, ce qui pourrait être expliqué par l'éloignement de notre structure hospitalière par rapport au lieu de résidence ainsi qu'au défaut des ressources économiques, par manque de contact, il est difficile de savoir avec certitude si des décès sont survenus, le taux de 0 est donc plus ou moins significatif.

## 6.2 Complications :

### a. Complications transfusionnelles: [16] [66]

La transfusion sanguine expose le patient à divers risques et événements indésirables:

#### ➤ **Les réactions immuno-hématologiques :**

#### ✓ **L'allo-immunisation :**

Survient chez 10–20% des patients atteints de thalassémie. L'allo immunisation est plus fréquente chez les enfants chez qui la thérapie transfusionnelle a été introduite entre 1 et 3 ans que chez ceux qui débutent la thérapie transfusionnelle plus tôt.

Certaines données suggèrent également que de nouveaux allo-anticorps se développent plus fréquemment après la splénectomie. L'utilisation de compatibilisation étendue est efficace pour réduire le taux d'allo-immunisation.

✓ **Les réactions transfusionnelles retardées :**

Surviennent généralement 5–14 jours après la transfusion et peuvent se manifester par une chute inexpliquée du taux d'hémoglobine par rapport aux taux pré transfusionnels, ou la survenue d'un malaise ou d'un ictère. Ces réactions peuvent être dues à un allo-anticorps qui n'était pas détectable au moment de la transfusion ou à l'apparition d'un nouvel anticorps. Un échantillon doit être envoyé à la banque de sang pour enquêter sur la présence d'un nouvel anticorps et pour répéter la compatibilisation du ou des dernière(s) unité(s) administrée(s).

✓ **Le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel :**

Habituellement causée par des anticorps anti-neutrophiles ou anti-HLA spécifiques qui activent les neutrophiles du patient. Elle peut aussi être due à l'accumulation de médiateurs pro-inflammatoires pendant le stockage des globules rouges du donneur. Cette complication est caractérisée par une dyspnée, une tachycardie, une fièvre et une hypotension pendant ou dans les six heures suivant la transfusion.

On retrouve une hypoxémie et la radiographie du thorax montre des infiltrats bilatéraux typiques d'un œdème pulmonaire.

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

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

✓ **Réaction allergique :**

Comprend des érythèmes, urticaires, prurits, frissons, hypothermies, l'évolution est favorable sous antihistaminique. Cependant, il peut La survenue d'un Choc anaphylactique est possible.

✓ **L'incompatibilité protéique :**

Rare, mais conduit à des accidents de haute gravité : le choc anaphylactique lié à la présence d'un anticorps anti-IgA chez le receveur. Les signes cliniques sont très variés : réactions cutanées, atteinte pulmonaire, cardio-vasculaire ou digestive

➤ **Principaux accidents non immunologiques de la transfusion :**

✓ **Accidents infectieux :**

Ces infections peuvent être dues :

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

✓ **La surcharge volémique associée à la transfusion :**

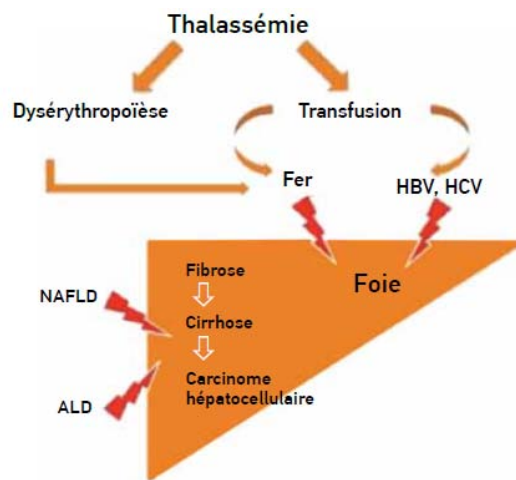
Peut survenir en présence d'une dysfonction cardiaque connue ou non, ou lorsque le débit de la transfusion est trop rapide. Les signes et les symptômes incluent la dyspnée et la tachycardie, la radiographie de thorax montre les images classiques de l'œdème pulmonaire.

- ❖ Dans notre série, Une positivité de RAI a été documentée chez 3 patients soit 5%, Un épisode de fièvre en post transfusion chez un Patient (2%), Aucun cas de transmission d'infection virale n'a été enregistré.
- ❖ Dans la série du CHU Hassan 2 de Fès : 5% des patients colligés dans l'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 avec RAI positive. [35]

**b. Complications hépatiques et biliaires:**

Etant l'organe principal de stockage physiologique du fer. Le foie est l'une des principales cibles touchées en cas de thalassémie par surcharge martiale, le syndrome métabolique, l'alcool et les infections par les virus de l'hépatite en particulier B et C constituent des facteurs aggravants. Le principal risque associé à la pathologie hépatique chronique est la cirrhose et le risque associé de survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) à un âge inférieur à 50 ans [119] [120]

La fréquence de ces complications augmente du fait de l'amélioration de l'espérance de vie des patients thalassémiques.



**Figure 31: Principales causes des lésions induites par la surcharge martiale dans le foie. NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease = stéatose hépatique non alcoololo dépendante; ALD, alcoholic liver disease = hépatite alcoolique; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus. [16]**

La fréquence des calculs biliaires pigmentaires, conséquence de l'hémolyse chronique, varie d'un faible pourcentage à 50 % chez les patients thalassémiques (20 % des patients TM). Elle augmente avec l'âge, est plus élevée dans la TI et en cas de maladie de Gilbert associée. [59]

- ❖ Pour notre série, 4 patients ont présenté des calculs vésiculaires, soit 7% des cas, dont Deux patients opérés pour cholécystectomie.
- ❖ Dans la série de Fès ils sont été objectivés chez 5% des patients [35] Ce taux est plus élevés dans les séries Tunisiennes 15,38% et 19,2% [31] [32], Dans la série française 22.6 des patients ont été opéré pour cholécystectomie [84]

c. Complications cardiaques: [16]

Aujourd'hui, les complications cardiaques rendent compte d'au moins 70% des décès dans la thalassémie majeure. Les manifestations cliniques peuvent revêtir différents aspects et on distingue deux catégories d'atteinte cardiaque :

- ❖ Les complications liées à la surcharge martiale qui historiquement étaient parmi les premières causes de mortalité dans la thalassémie et restent une des causes majeures de morbidité :
  - Lésions réversibles des cardiomyocytes
  - Arythmie, incluant les blocs de branche
  - Modifications artérielles– diminution de la compliance vasculaire
- ❖ Les Complications non associées à la surcharge martiale et principalement révélés par l'amélioration de l'espérance de vie due à une prise en charge adaptée :
  - Hypertension artérielle pulmonaire
  - Arythmie en particulier ACFA
  - Infarctus thrombotique, lié à l'ACFA
  - Modification de la fonction cardiaque liée au syndrome restrictif, à la dysfonction diastolique et la fibrose cardiaque
  - Modifications artérielles –Trouble de la compliance vasculaire

La particularité essentielle de l'insuffisance cardiaque associée à la surcharge martiale est la capacité de récupération complète de la fonction cardiaque avec un traitement chélateur approprié. L'association de deferiprone 75–100 mg/kg et de deferoxamine 40–50 mg/kg/jour est un traitement de choix pour la stabilisation de la fonction cardiaque [121]

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'IRM T2\* cardiaque est le meilleur outil pour prévenir la dysfonction cardiaque.

- ❖ 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 T<sub>2</sub>\* cardiaque.

- ❖ Dans notre étude, aucun cas de complications cardiaque n'a été documenté dans nos dossiers exploitables.
- ❖ Dans la série de Fès [35] deux cas soit 5% de dysfonctionnement diastolique ont été enregistrés.
- ❖ Dans une étude épidémiologique menée au sein du service d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Ibn Sina de Rabat 6% des patients ont eu des complications cardiaques [26]

Ce taux a été de 19,2% dans la série de hôpital Farhat-Hached en Tunisie[31] L'étude française a signalé une insuffisance cardiaque chez 9.7% des patients et une arythmie chez 8% [84]

➤ **L'HTAP :**

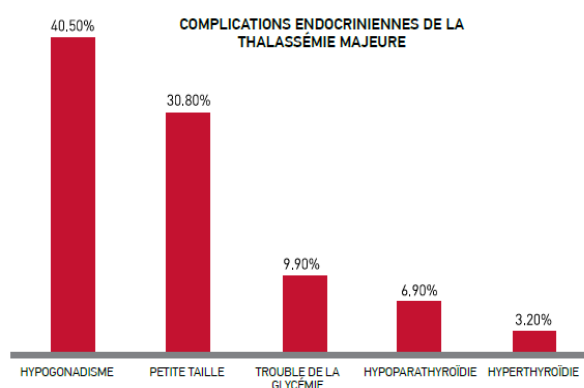
L'HTAP est une complication sévère des hémoglobinopathies notée dans 10 % des thalassémies majeures, 30 % des drépanocytoses et 80 % des thalassémies intermédiaires.

Elle est la conséquence de l'interaction de multiples facteurs mécaniques et biochimiques induisant une dysfonction endothéliale, une prolifération intinale et par la suite une occlusion

des capillaires pulmonaires [122] La recherche par l'ETT de l'HTAP doit être faite une fois ou deux fois par an et son traitement dépend de la sévérité de l'étiologie.

**d. Complications endocriniennes :**

Les anomalies endocrines sont particulièrement fréquentes chez les patients thalassémiques majeurs (TM). Malgré la mise en route d'un traitement chélateur adapté précoce, les complications suivantes peuvent survenir : retard de croissance, retard de maturation sexuelle et trouble de la fertilité. [123] [16]



**Figure 32 : les principales complications endocrines de la thalassémie selon une étude de la fédération internationale de la thalassémie datant de 2004 [123]**

➤ **Le retard statural:**

Concerne un patients TM sur 3, leur taille moyenne reste en dessous de celle de la population générale. Chez les enfants régulièrement transfusés, la croissance staturale est initialement normale, puis s'infléchit au moment de la puberté. [16]

Les facteurs contribuant au retard de croissance sont l'anémie chronique, la surcharge martiale et la toxicité des traitements chélateurs sans omettre le stress psychosocial.

La première étape de la prise en charge du retard de croissance et de la petite taille repose sur la mesure régulière (tous les 6 mois) de la taille debout et assis, du stade pubertaire et de l'âge osseux incluant l'examen des métaphyses. L'interprétation de la taille doit prendre en compte la taille des parents. [59]

Plusieurs mécanismes sont à l'origine des anomalies de l'axe somatotrope : déficit en GH, déficit hypothalamique en GH-RH, activité augmentée de la somatostatine inhibitrice, défaut de sécrétion du facteur de croissance analogue à l'insuline IGF-1. Ainsi Il est utile d'inclure dans l'évaluation endocrinienne initiale une évaluation de l'axe hypothalamo-hypophysaire incluant l'évaluation de l'axe thyroïdien (FT4, TSH), de l'axe gonadotrope

(Testostérone, œstradiol, LH, FSH) et de l'axe somatotrope (IGF-I), de l'Insulin Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3).

La DFO peut provoquer une dysplasie vertébrale avec un raccourcissement du tronc chez les enfants ayant reçu des doses élevées. [59]

➤ **Retard pubertaire et hypogonadisme :**

Le retard pubertaire se défini comme l'absence totale de développement pubertaire chez la fille de plus de 13 ans et le garçon de plus de 14 ans.

L'hypogonadisme est défini chez les garçons par l'absence d'augmentation du volume testiculaire et chez les filles par l'absence de développement mammaire à l'âge de 16 ans.

L'hypogonadisme chez les adolescents et les adultes TM a une prévalence de 38% chez les femmes et de 43% chez les hommes. [16]

Dans notre série un retard statural a été retrouvé chez 5 patients au total, soit 8% des cas, contre un taux de 20% dans la série de Fès[35] 34 ,6% au CHU hédi Chaker en Tunisie [32] et 20 ,1% en France [84] Chez des Patients thalassémiques Majeures.

Le retard pubertaire a été observé chez 3 patients soit 5%, au CHU de Fès ce taux a été de 5% contre 30,7% en Tunisie [32], un hypogonadisme a été observé chez 47.8 de l'étude française.

A noter que la largeur des échantillons ainsi que le profil phénotypique exclusif de la thalassémie Majeure expliquent la non-concordance de nos résultats avec ceux de la littérature.

➤ **L'hypothyroïdie :**

La survenue d'une hypothyroïdie périphérique est attribuée principalement à la surcharge martiale et est peu fréquente chez les patients dont la surcharge martiale est prise en charge de façon optimale. L'hypothyroïdie centrale est rare. [125]

L'hypothyroïdie a été majoritairement observée à hôpital Farhat-Hached en Tunisie avec un taux de 34 ,6% [31] contre 9,9% en France [84], en revanche cette complication n'a pas été documentée dans notre série.

➤ **L'hypoparathyroïdie:**

L'HPT se manifeste généralement dans la deuxième décennie de vie dans les thalassémies dépendantes de la transfusion. L'incidence de l'HPT varie selon les centres de 1.2% à 19 % , les hommes sont plus fréquemment atteints (ratio homme/femme = 1,35) [16]

La majorité des patients ont une forme clinique modérée et présentent des paresthésies. Lors d'atteintes plus sévères le tableau clinique pourra comporter une tétanie des convulsions ou une insuffisance cardiaque.

Aucun cas n'a été identifié dans la présente étude.

➤ **Le diabète et L'intolérance au glucose :**

La prévalence du diabète insulino-dépendant a régressé depuis la mise en route précoce du traitement chélateur par DFO. L'intolérance au glucose est plus commune et précoce que la survenue d'un diabète franc, qui concerne 5 à 10 % des patients adultes. La prévalence de l'intolérance au glucose chez les patients âgés de 16 à 20 ans s'est abaissée de 59 % en 1975 à moins de 10 % actuellement. [16] L'intervalle moyen entre le diagnostic d'intolérance au glucose et le développement d'un diabète insulino-dépendant a été estimé à trois ans. Les FDR de développement d'un diabète sont une mauvaise observance du traitement chélateur, la mise en route tardive de la chélation, les altérations hépatiques (hépatite chronique ou cirrhose). Le diabète est généralement attribué à un déficit en insuline résultant de la destruction progressive

des îlots bêta du pancréas par le fer en excès. L'intolérance au glucose observée chez les patients thalassémiques est liée principalement à une insulino-résistance. [59]

Un diabète type 2 a été rencontré chez 2 de nos patients soit 3% contre un taux de 7,7% au CHU Hédi Chaker en Tunisie [32] et 6% dans la série française [84]

**e. L'ostéoporose : [16] [126]**

Elle est présente chez environ 40 à 50% des patients, dans la thalassémie, l'hyperplasie médullaire provoque l'interruption mécanique de la formation osseuse, ce qui entraîne un amincissement cortical, et est considéré à ce jour comme une cause principale de fragilité osseuse des os chez les patients thalassémiques

Cependant, la physiopathologie de l'ostéoporose chez les TM est complexe et elle peut survenir malgré un traitement transfusionnel + Chélateur optimal. Plusieurs facteurs peuvent être incriminés dont :

L'Hypogonadisme ++,

Le déséquilibre du remodelage osseux

La Surcharge en fer au niveau osseux

L'Hypothyroïdie

L'Hypoparathyroïdie

Le Diabète

La Perturbation de l'axe somatotrope

Les Déficits en zinc, vitamines C , K et D

La thérapie comprend le traitement hormonal substitutif Les bisphosphonates ainsi que la supplémentation en calcium et Vitamine D.

Dans notre étude, la notion de douleurs osseuses a été rapportée chez 3 patients soit 5%, une ostéoporose confirmée a été rencontrée à un taux de 11,5% Au Chu hédi chaker en Tunisie [32]

**f. Complications rénales :**

De survenue rare, elles sont conséquence du stress oxydatif secondaire aux dépôts ferriques tissulaires et de l'anémie chronique, ces derniers rendent compte de l'essentiel des lésions tissulaires rénales, La toxicité tubulaire des traitements chélateurs peut également être responsable de l'altération de la fonction rénale. [127]

Le bilan rénal a été normal chez nos patients, ce qui concorde avec les résultats du CHU de Fès [35]

**g. Complications ophtalmo-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. [64]

Les complications ophtalmo-auditives ont été absentes dans la présente étude.

**h. Complications thromboemboliques :**

L'incidence des événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose portale) et artériels (accidents vasculaire cérébral ou ischémique transitoire) est plus élevée chez les patients thalassémiques par rapport à la population générale, Une prédisposition à la thrombose, dans la TI plus importante que dans la TM, a été rapportée notamment après splénectomie.

Le risque accru de thrombose est principalement attribué aux propriétés pro coagulantes des GR thalassémiques et à l'hyperplaquettose. Un traitement préventif par aspirine à faible dose est proposé en cas de thrombocytose marquée persistant après splénectomie ainsi qu'un traitement préventif anticoagulant pour les situations à risque [59]

- ❖ Dans notre étude une thrombophlébite du sinus latéral gauche avec atteinte parenchymateuse pariétal gauche confirmé par IRM est survenue chez un patient ainsi qu'une thrombose étendue des troncs spléno-mésaraïque et du tronc porte associée à une circulation collatérale a été notée en post-splénectomie chez une autre patiente, soit 3% des cas contre 7,7% cas de thromboses secondaires à la splénectomie au CHU hédi Chaker en Tunisie [32]

**i. Complications infectieuses : [16]**

La mortalité infectieuse qui était classiquement la deuxième cause de mortalité des patients thalassémiques est en passe de devenir la première cause de mortalité de nos jours. On distingue les facteurs associés au traitement :

- **Transfusion de culots globulaires :**

- Infections transmises par la transfusion
- Immuno-modulation associée à la transfusion
- Surcharge martiale

- Splénectomie

- Traitement par chélateur du fer

- Cathéters veineux centraux

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- **Et ceux associés à la thalassémie :**

- Erythropoïèse inefficace
- Hémolyse
- Anémie

- ❖ Dans la présente étude, une infection respiratoire a été notée chez un patient (2%), et une infection à hépatite A chez un autre patient (2%), au chu hédi chaker une complication infection est survenue chez 11,5 des patients [32]

- j. **Hématopoïèse extra-médullaire : [128]**

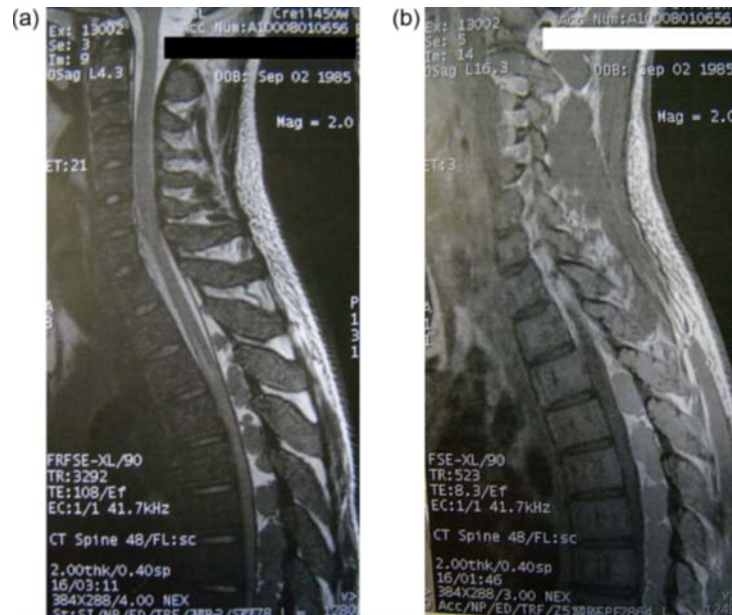
L'hématopoïèse extra-médullaire (HE) symptomatique par compression des organes adjacents est une complication rare mais potentiellement sévère des  $\beta$ -thalassémies.

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 comprimés, 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. Cette complication est plus souvent observée en cas de TI que chez les patients TM parce qu'un régime transfusionnel régulier contribue à limiter l'hématopoïèse extra-médullaire.

Le diagnostic d'HE doit être suspecté chez tout patient  $\beta$ -thalassémique présentant des signes cliniques de compression d'organe et un aspect radiologique évocateur. Le traitement, dont la rapidité conditionne le pronostic, doit associer les transfusions globulaires, l'hydroxyurée, plus

ou moins la radiothérapie. Le recours à la chirurgie est exceptionnel. Les séquelles sont fréquentes.

**Dans notre étude nous n'avons pas enregistré de cas d'hématopoïèse extra-médullaire**



**Figure 33: IRM médullaire réalisée chez un Patient de 26 ans, suivi à l'hôpital Henri-Mondor en France : pour TI intermédiaire diagnostiquée à l'âge de 21 ans il s'était présenté avec une faiblesse musculaire et paresthésies des membres inférieurs. L'examen clinique à l'admission retrouvait une marche ataxique, des troubles de la sensibilité superficielle et proprioceptive, et un déficit moteur proximal des membres inférieurs à 4/5. Les réflexes ostéo-tendineux étaient présents et symétriques. L'IRM médullaire montrait de multiples masses nodulaires intra-canales de T3 à T10 en hypo signal T2 (a), se rehaussant après injection de gadolinium (b) et exerçant un effet de masse sur la corne postérieure de la moelle épinière [128]**

#### **k. Complications émergentes [119]**

L'augmentation progressive de l'espérance de vie des patients thalassémiques est un élément important à prendre en considération lors de la gestion de cette pathologie dans le futur, en effet Le spectre émergent des morbidités liées à l'âge implique des complications qui sont soit déjà existantes et qui prennent une nature progressive avec le temps, ou complètement nouvelles et inconnues dans le champ de la thalassémie et souvent sans connaissances ou expériences pertinentes en matière de prévention ou de gestion . La démence par exemple s'avère être 2.24 fois plus élevée chez les patients thalassémiques âgés de plus de 65 ans par rapport à la population normale [119]

Les retards dans la reconnaissance et l'abord de ce spectre évolutif de comorbidités peuvent compromettre l'amélioration significative du pronostic, de la survie et de la bonne qualité de vie accomplies au cours des dernières décennies. Ainsi il est important de rester vigilant et de surligner la nécessité de la formation continue et des mises à jour scientifiques en matière de gestion de la morbidité chez une population thalassémique vieillissante.

La fréquence des complications dans notre étude peut être expliquée par l'insuffisance thérapeutique liée à l'indisponibilité du traitement chélateur ainsi que la difficulté d'assurer une surveillance régulière soit par l'indiscipline des patients ou par manque de moyens, l'indisponibilité IRM T2\* dans notre structure hospitalière entrave le dépistage précoce des complications liées à la surcharge.

## **7. Suivi des patients :**

### **7.1 Objectifs :**

Les principaux objectifs du suivi sont :

- 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.
- L'appréciation régulière de l'importance de la surcharge en fer par le calcul annuel des apports transfusionnels en fer et le suivi des critères paracliniques de surcharge.
- Le dépistage des effets indésirables des traitements chélateurs.

### **7.2 Suivi clinique et paraclinique des complications de la maladie :**

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

#### **➤ Suivi des complications cardiaques : [59]**

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

âge, un contrôle tous les 2 ou 3 ans est suffisant si le patient est sous traitement chélateur, l'atteinte cardiaque étant rare avant l'âge de 15 ans.

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

Parmi les techniques récentes susceptibles de dépister l'atteinte cardiaque à un stade 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 uns ou deux ans à partir de l'âge de 10–12 ans. L'IRM cardiaque permet également le calcul fiable et reproductible de la FES.

Nous ne disposons pas T2\* cardiaque dans notre formation, cet examen n'a été réalisé que chez une seule patiente (soit 2%), objectivant l'absence de surcharge cardiaque.

➤ **Suivi des complications hépatiques et biliaires : [59]**

Le bilan hépatique est réalisé tous les 3 mois. Il est recommandé d'évaluer la concentration hépatique en fer 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.

➤ **Suivi endocrinien : [16]**

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).

✓ **Intolérance au glucose :**

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

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

✓ **La fonction thyroïdienne :**

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

✓ **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.

✓ **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

➤ **Suivi de l'observance du traitement chélateur : [16]**

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.

➤ **Autres suivis :**

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

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

**7.3 Suivi paraclinique de la surcharge en fer : [59]**

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

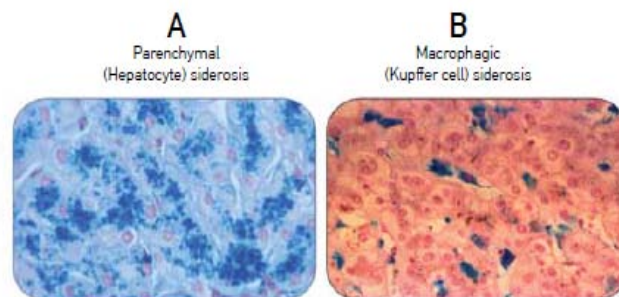
1 000 µg/l ou moins est l'objectif du traitement chélateur. C'est aussi le seuil recommandé pour débiter le traitement chélateur du fer. Des valeurs répétées de ferritinémies à moins de 500 µg/l exposent aux risques de toxicité des agents chélateurs et peuvent nécessiter l'adaptation du traitement chélateur.

Dans notre série d'étude la moyenne de la ferritinémie actuelle est de 1030,7 dont 36% des patients avec un taux supérieur à 1000, suggérant une chélation, On note aussi une irrégularité du dosage de la ferritinémie chez plusieurs patients.

➤ **La ponction-biopsie hépatique : [16]**

La biopsie hépatique a longtemps été considérée comme le "gold standard" pour l'évaluation de la surcharge martiale hépatique. Elle permet une approche quantitative par la mesure du Fer intra-hépatique (soit par une mesure biochimique ou de nos jours par mesure spectrophotométrique).

Du fait que la biopsie hépatique est un examen invasif, elle est de moins en moins proposée pour l'évaluation de la surcharge martiale. La combinaison de la mesure de la ferritine sérique et les données de l'IRM est devenue la stratégie de choix.



**Figure 34: Aspect histologique de la surcharge martiale hépatique (en bleu par la coloration de Perls). (A): Surchage parenchymateuse (fer intra hépatocytaire) comme en cas de dysérythropoïèse. (B) : Surchage macrophagique (cellules de Kupffer) observée dans la surcharge liée à la transfusion [16]**

Dans notre série, L'IRM hépatique a été Réalisée chez une seule patiente montrant une surcharge modérée et aucun patient n'a fait de PBH. Dans la série de CHU Hassan II de Fès [35] la PBH a été réalisée chez une seule patiente, objectivant une fibrose stade F3 de Métavir.

**.Suivi des effets indésirables du traitement chélateur :**

Le tableau suivant montre les mesures de surveillance en fonction des effets indésirables des différents traitements chélateurs :

**Tableau XX: Modalités de surveillance des traitements chélateurs [16]**

| Molécule                | DFO<br>(DEFEROXAMINE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | DFP<br>(DEFERIPRONE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DFX<br>(DEFERASIROX)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mesures de surveillance | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Surveillance de la ferritine: si elle diminue à <math>&lt;1000 \mu\text{g/L}</math>, réduire la dose</li> <li>– Surveillance de l'audiogramme régulièrement en particulier en cas de chute de la FS</li> <li>– Surveillance ophtalmologique incluant un électrorétinogramme pour des doses élevées</li> <li>– En cas de fièvre, penser à une septicémie liée à des micro-organismes utilisant le feroxamine, (yersinia, klebsiella)</li> <li>– Insuffisance rénale et diminution de la fonction rénale avec d'autres comorbidités</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mesure du nombre de neutrophiles avant de débiter puis surveillance 1 /semaine</li> <li>– Pour les neutropénie <math>&lt; 1500/\text{mm}^3</math>) Interrompre le traitement</li> <li>– Pour une agranulocytose (<math>&lt; 500 \times/\text{mm}^3</math>), discuter d'une hospitalisation</li> <li>– Prévenir les patients de signaler immédiatement tout symptôme d'infection et d'interrompre le traitement en cas de fièvre</li> <li>– Surveillance des symptômes d'arthropathie</li> <li>– Surveillance régulière de la fonction hépatique</li> <li>– Pas de guide d'ajustement de dose pour des FS basses</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Surveillance hebdomadaire de l'évolution de la créatinine les 4 premières semaines après le début du traitement et après une augmentation de dose, puis mensuelle</li> <li>– Si chute rapide de la FS <math>&lt;1000 \mu\text{g/L}</math> réduire la dose.</li> <li>Si FS <math>500 \mu\text{g/L}</math> discuter de petites doses</li> <li>– La protéinurie peut survenir occasionnellement avec une acidose rénale tubulaire</li> <li>Imposant une Surveillance régulière de la protéinurie</li> <li>– Prescriptions chez le sujet âgé: Risque saignement gastro-intestinal (GI) non fatal, ulcération GI, et irritation GI peuvent survenir: Attention en cas d'association avec des médicaments ayant un potentiel ulcérogène ou hémorragique, (AINS, corticostéroïdes, bisphosphonates oraux, and anti coagulants)</li> <li>– Réactions d'hypersensibilité</li> <li>– Surveillance régulière du bilan hépatique</li> </ul> |

#### 7.4 Suivi des Patients en post-splénectomie :

Il est primordial de prévenir le risque infectieux par des recommandations vaccinales strictes ainsi qu'une antibiothérapie préventive.

**Tableau XXI: Vaccination chez les patients splénectomisés [16]**

| VACCIN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DELAI                                                                | COMMENTAIRE                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Au moins deux semaines avant la splénectomie, puis tous les 3-5 ans. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Taux de protection de 70-85%</li> <li>La réponse immunologique est mauvaise chez les enfants de moins de deux ans.</li> </ul>                       |
| <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                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Afin de prévenir la survenue d'un épisode fébrile nécessitant une évaluation et une surveillance intensive chez un patient splénectomisé</li> </ul> |
| <p>* Les enfants vaccinés avant l'âge de deux ans doivent être re-vaccinés à l'âge de deux ans.<br/>           * Les patients splénectomisés avant la vaccination contre le pneumocoque bénéficient malgré tout de la vaccination post-splénectomie.<br/>           * Ces vaccins peuvent être réalisés de façon concomitante à différents sites d'injection.</p> |                                                                      |                                                                                                                                                                                            |

#### ➤ 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.

Dans notre étude Une immunoprophylaxie a été mise en place chez tous les patients splénectomisés.

#### 7.5 Suivi en Post-greffe :

Le suivi clinique post-transplantation est d'une importance particulière. Dans la première année, un suivi attentif des paramètres hématologiques, des complications infectieuses et de la

maladie du greffon contre l'hôte est essentiel. Une immunisation appropriée est nécessaire dans la deuxième année, s'il n'y a aucune réaction du greffon contre l'hôte. À long terme, le suivi est d'un intérêt particulier en ce qui concerne le suivi de l'évolution des atteintes organiques (surcharge en fer, développement pubertaire, retard de croissance et troubles endocriniens) liés à la maladie initiale. Un certain nombre d'études rapportent que la surcharge en fer, l'hépatite chronique, la fonction cardiaque et les déficits endocriniens peuvent être gérés plus facilement après la transplantation, permettant parfois la guérison des organes gravement endommagés [129]

Il est également particulièrement important d'éliminer l'excès de fer après la transplantation. Cela peut généralement être fait par des saignées répétées (6 ml/ kg sang prélevé à des intervalles de 14 jours) [130], ou par traitement chélateur. Si les saignées ne sont pas réalisables, la chélation orale peut être proposée avec le schéma posologique standard. Les événements de type agranulocytose rapportés sous défériprone justifient la prudence lors de l'utilisation de ce médicament.

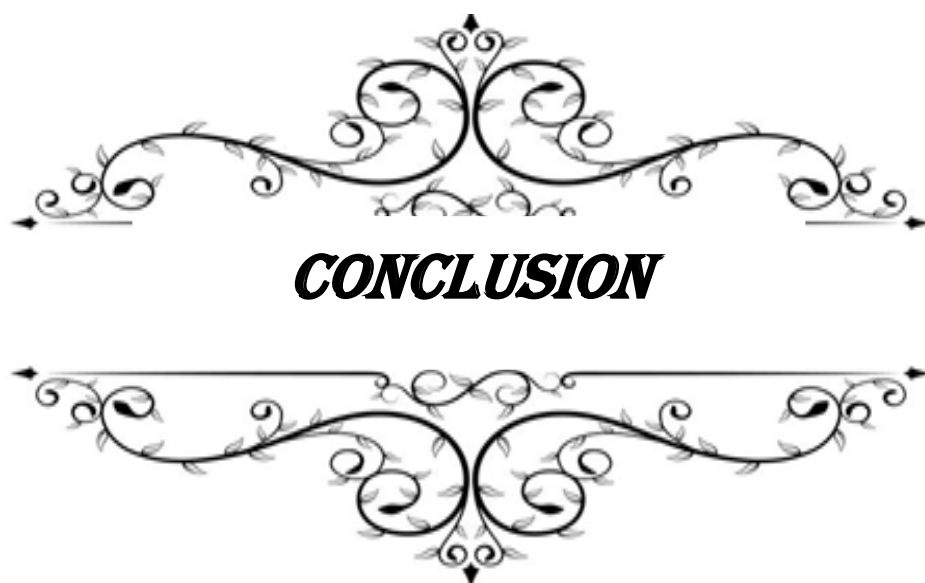
Les dysfonctions endocriniennes et l'infertilité requièrent une expertise et un suivi spécifiques après la greffe.

➤ **Maladie veino-occlusive:**

Les manifestations initiales comprennent un ictère, une ascite et une hépatomégalie lisse et douloureuse, soudains. Le tableau apparaît dans les 3 premières semaines suivant une greffe de moelle ou de cellules hématopoïétiques et peut être suivi d'une guérison spontanée en quelques semaines (ou parfois dans les cas bénins après une augmentation du traitement immunosuppresseur) ou du décès par insuffisance hépatique fulminante. D'autres patients ont une ascite récidivante, une hypertension portale, une splénomégalie, et, finalement, une cirrhose. [131]

Dans notre série, outre le rejet de la greffe observé chez les deux patients greffés.

Une maladie veino-occlusive du foie est survenue chez 1 patient à J15 en post greffe. Et un patient a présenté une infection à CMV.



A l'issue de cette étude, il nous a été possible d'énumérer un certain nombre de difficultés lors de la prise en charge des patients thalassémiques au sein du Service d'hématologie clinique du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, ainsi nous avons pu relever les constats suivants :

- Seulement 14% des patients bénéficient d'une mutuelle, alors que 50% des patients sont couverts par le RAMED, ce qui rend ces derniers dépendants de la disponibilité du traitement au sein du CHU.

- Le coût élevé des médicaments chélateurs et leur disponibilité discontinue et insuffisante au sein du CHU, entravent le contrôle de la surcharge en fer et la prévention ses complications pouvant toucher divers organes.

- Une insuffisance au niveau de l'approvisionnement en culots globulaires

- L'indisponibilité de L'IRM T2\* constitue un obstacle à la détection précoce des complications cardiaques et hépatiques liées à la surcharge.

- Nous ne disposons pas de techniques de biologie moléculaires dans notre formation, l'étude épidémiologique est donc dépourvue de la caractérisation génotypique, et un sous-diagnostic des thalassémies pourrait également en être la conséquence, surtout pour les formes mineures.

- La greffe des cellules souches hématopoïétiques pose un problème d'accessibilité par manque de moyens ou de donneurs compatibles, elle est donc rarement considérée dans notre contexte.

Les limites de notre étude se concrétisent dans les points suivants :

- Les dossiers incomplets : Difficulté du traçage chronologique de l'histoire de la maladie et absence de certaines informations chez un grand nombre de patients.

- Le nombre des cas répertoriés durant la période d'étude nous paraît sous-estimé puisqu'il ne prend pas en compte les patients suivis en privé, et ceux qui sont pris en charge dans d'autres centres de la région Sud.

- Beaucoup de patients ont un niveau socio-économique bas et résident loin des structures hospitalières, ce qui entrave le suivi.

Les perspectives dégagées dans le cadre de ce travail se situent à plusieurs niveaux :

- L'établissement d'un registre national pour les thalassémies au Maroc permettrait de mieux cerner cette pathologie avec identification des points faibles au niveau de la prise en charge et amélioration de cette dernière au niveau de nos structures sanitaires.

- Augmenter le nombre des centres prenant en charge les patients thalassémiques au niveau régional.

- Améliorer la prise en charge des patients thalassémiques au sein du CHU Med VI de Marrakech et promouvoir une prise en charge multidisciplinaire par les mesures suivantes :

- Assurer un budget permettant l'achat des médicaments chélateurs
- Équiper notre formation d'une IRM T2\*, pour un meilleur suivi des complications de la surcharge en fer et la prévention de la dysfonction cardiaque.
- Etendre les méthodes de diagnostic aux techniques de biologie moléculaire pour une meilleure précision.
- Généraliser la greffe de cellules souches hématopoïétiques comme alternative curative au traitement conventionnel.
- Assurer une prise en charge psychologique spécialisée des patients thalassémiques
- Mettre en place un programme de formation continue du personnel médical et paramédical afin de faciliter le diagnostic et la prise en charge des patients thalassémiques.
- Renforcer la coopération avec les associations à but non lucratif

- Viser la prévention et la diminution de l'incidence de la thalassémie par l'éducation sanitaire, la sensibilisation sur les risques associés aux mariages consanguins, le conseil génétique et le dépistage au sein des familles dans lesquelles des cas de thalassémies ont été identifiés, ainsi qu'un dépistage systématique néonatal dans les zones endémiques.



## Résumé

Les syndromes thalassémiques constituent un groupe d'anémies chroniques héréditaires, ils présentent un problème de santé publique au Maroc en raison de la complexité de leur prise en charge.

L'objectif de ce travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des thalassémies dans la région sud du Maroc.

Il s'agit d'une étude rétrospective, sur une période de 17 ans (2003–2019), portant sur tous les cas de bêta-thalassémies suivis au sein du service d'hématologie du CHU Mohammed VI à Marrakech. Les données épidémiologiques, cliniques, et biologiques ont été récoltées à partir des dossiers médicaux et transfusionnels des malades.

Nous avons colligé durant cette période 61 cas de  $\beta$ -thalassémies âgés entre 7 mois et 54 ans avec une moyenne de 10 ans et un sexe ratio (M/F) de 0,9. Les parents sont apparentés dans 17% des cas. Les patients ont un antécédent familial de thalassémie dans 5% des cas.

Les motifs de consultation sont dominés par le syndrome anémique chez 33 patients (54%), l'ictère chez 13 patients (21%), et la distension abdominale chez 3 patients (5%). Le diagnostic a été de découverte fortuite chez 5 patients (8%). La répercussion clinique de l'anémie s'était traduite par une pâleur cutanéomuqueuse chez 69% des patients, une SMG était manifeste à un taux de 30% chez nos patients, une HMG à 8%, l'ictère à 20%, la dysmorphie faciale a été objectivée chez 11% des patients, des douleurs osseuses ont été rapportés chez 16% patients.

L'électrophorèse de l'hémoglobine et l'étude des caractéristiques cliniques ont permis de poser le diagnostic de :  $\beta$ -thalassémie hétérozygote chez 28% des patients,  $\beta$ -thalassémie Majeure chez 26% des cas et une  $\beta$ -thalassémie intermédiaire chez 10% des cas. 34% des patients ont un profil S-bêta-Thalassémie, une C-bêta-thalassémie a été diagnostiquée chez un seul patient soit 2%.

La Ferritinémie au diagnostic a varié entre 4,81 et 4415 ng/ml, avec une moyenne de 831 ng/ml. Tous les patients avec une Anémie de Cooley soit 16 patients et 12 patients porteurs de l'hémoglobinoïde S-bêta-Thalassémie sont sous un programme transfusionnel régulier.

75% des patients transfusés sont sous traitement chélateur, la mauvaise observance de traitement chélateur était de 42%.

2 patients thalassémiques majeures ont bénéficié d'une greffe des cellules souches hématopoïétiques (3%) dont l'évolution a été marquée par le rejet du greffon, avec néanmoins une amélioration du tableau clinique.

Le suivi des patients nous a permis de déceler les complications suivantes : un retard staturo-pondéral chez 8% des patients ainsi qu'un retard pubertaire dans 5% des cas, des lithiases vésiculaires chez 7% des patients et une surcharge hépatique modérée confirmée par IRM hépatique T<sub>2</sub>\* chez une seule patiente soit 2% des cas, un diabète chez 3% des cas. Des complications thromboemboliques sont survenues chez 2 de nos patients (3%).

Un dépistage (par électrophorèse d'Hb et NFS) a été effectué chez la fratrie et les parents de 9 patients soit 15 % des cas.

A la lumière de ces résultats, les syndromes thalassémiques se distinguent par leur variabilité clinique et biologique, la prise en charge habituelle repose sur un régime transfusionnel en culots globulaire couplé au traitement chélateur. Des bilans biologiques et radiologiques de surveillance périodiques ainsi qu'une assistance psycho-sociale s'imposent.

**Mots clés :**

Thalassémie, Marrakech, anémie, complications

## **Abstract**

The thalassemia syndroms encompass a wide and diverse range of chronic anemias, by the complexity of their management they are considered to be a major public health issue In Morocco.

The aim of this study is to evaluate f the epidemiological, clinico-biological and therapeutic features along with the evolution of thalassemia in southern Morocco.

This is a Retrospective study, over a period of 17 years (2003–2019), including all cases of beta-thalassemia that are being followed within the hematology department in the University Hospital Mohamed VI of Marrakech, Epidemiological, clinical, and biological data were collected from the patient's medical and transfusion records.

During the study period, 61 cases of  $\beta$ -thalassemia were gathered; the patients were aged between 7 months and 54 years with an average of 10 years and a sex ratio (M / F) of 0,9. Consanguinity was found in 17% of the cases, 5% of the patients had a family history of thalassemia.

Among the main identified consultation motives there were: an anemic syndrome in 33 cases (54%), a jaundice in 13 cases (21%), an incidental finding occurred in 3 cases (5%), an abdominal distention was found in 3 cases (5%). As a consequence to anemia the following clinical findings were documented: a pallor in 69% of patients, a splenomegaly in 30%, a hepatomegaly in 8%, a jaundice in 20%, dysmorphic facial features in 11%, 16% of the patients had complaints about arthralgia,.

The hemoglobin electrophoresis along with the study of the clinical features have allowed the diagnosis of a  $\beta$  thalassemia minor in 28% of the cases, a  $\beta$  major thalassemia in 26 % of the cases, and a  $\beta$  thalassemia intermedia in 10 % of the cases. A Hb S-beta-thalassemia was found in 34% of the cases, a Hemoglobin C-beta-thalassemia was identified in only one patient (2%).

The initial Ferritinemia varied between 4, 81 ng/ml and 4415 ng/ml with an average value of 831 ng/ml.

All patients with a Thalassemia major (16) along with along with 12 patients with sickle cell beta thalassemia are on a regular transfusion program. 75% of the regularly transfused patients

are on a chelating drug, poor compliance to chelation treatment was documented in 42% of the cases.

2 patients with Thalassemia major received a Haemopoietic stem cell transplant, a graft rejection occurred in both cases following the procedure, however we witnessed a clinical improvement.

Patient tracking revealed the following complications: Stunting in 8% of the patients and a delayed puberty in 5% of the cases, 7% of the patients developed gallstones, 2 cases of diabetes were documented (3%), one single case of moderate hepatic iron overload confirmed by MRI and 2 patients suffered a thromboembolic incident (3%). 9 patients (15%) had a Screening for Beta thalassemia done among their siblings and parents (by Hb electrophoresis and blood count).

In the light of these findings, the thalassemia syndroms are highly diverse, the usual treatment for severe forms includes regular blood transfusion coupled with chelating drugs, periodic biological and radiological monitoring and psycho-social assistance are required.

**Key words:** thalassemia, Marrakech, anemia, complications

## ملخص

الثلاسيميا تشمل عدة أنواع من الاضطرابات الوراثية للهيموغلوبين التي ينتج عنها فقر دم مزمن ، كون التكفل بهذا المرض مركب و يستلزم تظافر الجهود من قبل جهات مختلفة يجعل منه مشكلة صحية عامة بالمغرب .

هذا العمل هو دراسة استيعادية، تضم جميع حالات البينثا ثلاسيميا التي تم رصدها في قسم أمراض الدم والأورام للمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى فترة تمتد من 2003 الى 2019.

الغاية منها دراسة الوضع الوبائي، السريري-البيولوجي، والعلاجي ثم التطوري لمرضى الثلاسيميا في جنوب المغرب. جمعنا خلال هذه الفترة 61 حالة من البينثا ثلاسيميا تتراوح أعمارهم بين 7 أشهر و 54 عاما، مع متوسط العمر 10 سنوات ونسبة الجنس : M/F=0,9. وجدت قرابة لدى الوالدين في 17 ٪ من الحالات و كانت لدى 5 ٪ من المرضى سوابق عائلية لمرض الثلاسيميا.

من بين الدوافع الرئيسية للاستشارة الطبية التي تم تحديدها: متلازمة فقر الدم في 33 حالة (54 ٪) ، اليرقان في 13 حالات (21 ٪) ، تم اكتشاف المرض بالصدفة في 5 حالات (8 ٪) ، تم العثور على انتفاخ في البطن في 3 حالات (5 ٪). نتيجة لفقر الدم تم توثيق النتائج السريرية التالية: شحوب في 69 ٪ من المرضى ، تضخم الطحال في 30 ٪ ، تضخم الكبد في 8 ٪ ، اليرقان في 20 ٪ ، ملامح تشوه الوجه مميزة للمرض في 11 ٪ ، 16 ٪ من المرضى كان يشكو ألم مفصلي.

أكد الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين تشخيص سمة  $\beta$  الثلاسيميا ( الثلاسيميا الصغرى ) في 28 ٪ من الحالات ، تم تحديد ثلاسيميا زيجوت مُتَمَثِّلَةٌ الألائل في 36 ٪ من الحالات ، والتي تتوافق مع الأنماط الظاهرية التالية : الثلاسيميا الكبرى في 26 ٪ من الحالات ، الثلاسيميا و الوسطى في 10 ٪ من الحالات . تم تشخيص داء الثَّلَاسِيَمِيَّةِ المُنْجَلِيَّ في 34 ٪ من الحالات ، و داء الثَّلَاسِيَمِيَّةِ مع الهيموغلوبين C لدى مريض واحد فقط.

تراوحت نسبة الفيريتينيميا الأولية بين 81,4 نانوغرام / مل و 4415 نانوغرام / مل بمتوسط قيمة 831 نانوغرام / مل. يخضع جميع المرضى المصابين بالثلاسيميا الكبرى ( 16 ) إلى جانب 12 مريضًا مصابًا بداء الثَّلَاسِيَمِيَّةِ المُنْجَلِيَّ لبرنامج نقل دم منتظم: 75 ٪ منهم يتعاطون دواء مقلب ، وقد تم توثيق امتثال ضعيف للعلاج بالاستخلاف في 42 ٪ من الحالات.

خضع 2 من المرضى لعملية زرع خلايا جذعية مكونة للدم (3 ٪) تميز تطورها بالرفض مع تحسن أعراض المرض. كشف تتبع المرضى عن المضاعفات التالية: تأخر النمو لدى 8 ٪ من المرضى وتأخر البلوغ في 5 ٪ من الحالات ، 7 ٪ من المرضى أصيبوا بحصوات في المرارة ، تم توثيق حالتين من السكري (3 ٪) ، وحالة واحدة من الحديد الزائد في الكبد مؤكدة عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي . وعانى مريضان من حادثة انسداد خثاري (3 ٪). خضع 9 مرضى (15 ٪) لفحص بينثا ثلاسيميا بين أقاربهم (عن طريق الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين وتعداد الدم).

**الخلاصة:** في ضوء هذه النتائج ، فإن متلازمات الثلاسيميا جد متنوعة ، العلاج يشمل نقل الدم المنتظم و تناول يومي

لأدوية الاستخلاف اضافة الى المراقبة البيولوجية والإشعاعية الدورية والمساعدة النفسية الاجتماعية.

**المفاتيح:** - الثلاسيميا - مراكش- فقر الدم - مضاعفات



## Annexe 1

### Fiche d'exploitation

#### FICHE D'EXPLOITATION

Profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de la  
Thalassémie

Date :

IP :

1) Identité :

Nom et prénom :

Date de naissance:

Sexe:

Age au moment du diagnostic:

Age actuel :

Délai du diagnostic :

Fratrie :

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:

v 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 :      Lc :                      PLQ:

Taux de réticulocyte :

Ferritinémie : initiale :

Fer sérique :

CTF :

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

3) Diagnostic positif : Electrophorèse d'Hb :              HbA1                      HbA2                      HbF

Type de thassémie : homozygote • heterozygote •

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) Echocardiographie :

5) Echo abdomino–pelvienne

6) IRM T2\* myocardique :

7) IRM T2\* hépatique :

8) autre examen d'imagerie

9) 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 :

Férritinémie de début :

Ferritinémie actuelle :

Effets secondaires :

–Hydroxyurée (hydréa) :

Oui • Non •

Posologie : Durée :

–Supplément folique :

Oui • Non •

Type :                      Posologie :

Durée:

– Splénectomie :

Oui • Non •

Age de l'intervention :

Cause de splénectomie :

Anapath :

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 :

IRM T2\* hépatique :

Echocardiographie :

–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-coeur :

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 phosphocalcique: 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 :

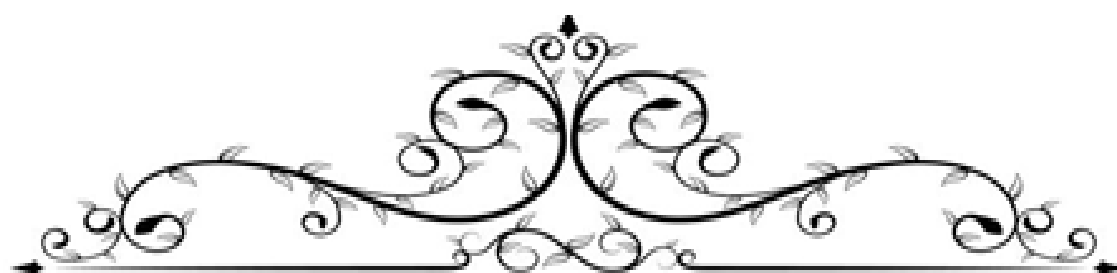
– Dépistage chez les parents :

– Dépistage des frères :

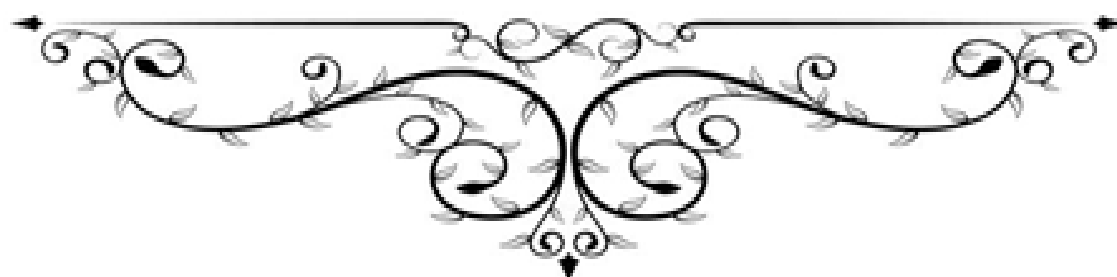
## Annexe 2:

| Population                           | Mutation du gène $\beta$ | Nomenclature HGVS                               | Sévérité       |
|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|----------------|
| Indien                               | -61 <sup>del</sup>       | NG_000007.3:g.71609_72227del619                 | $\beta^0$      |
| Méditerranéen                        | -101                     | HBB:c.-151C>T                                   | $\beta^{**}$   |
| « Noir »                             | -88                      | HBB:c.-138C>I                                   | $\beta^{**}$   |
| Méditerranéen:<br>Africain           | -87                      | HBB:c.-137C>T<br>HBB:c.-137C>G<br>HBB:c.-137C>A | $\beta^{**}$   |
| Japonais                             | -31                      | HBB:c.-81A>G                                    | $\beta^{**}$   |
| Africain                             | -29                      | HBB:c.-79A>G                                    | $\beta^{**}$   |
| Sud-est asiatique                    | -28                      | HBB:c.-78A>G                                    | $\beta^{**}$   |
| « Noir »                             | -26                      | HBB:c.-76A>C                                    | $\beta^{**}$   |
| Méditerranéen                        | codon 5                  | HBB:c.17_19delCT                                | $\beta^0$      |
| Méditerranéen;<br>Africain-américain | codon 6                  | HBB:c.20delA                                    | $\beta^0$      |
| Sud-est asiatique                    | Codon 17                 | HBB:c.52A>T                                     | $\beta^0$      |
| Méditerranéen;<br>Indien continental | IVS1-nt1                 | HBB:c.92+1G>A                                   | $\beta^0$      |
| Méditerranéen;<br>Indien continental | IVS1-nt5                 | HBB:c.92+5G>A                                   | $\beta^0$      |
| Méditerranéen                        | IVS1-nt6                 | HBB:c.92+6G>A                                   | $\beta^{+/**}$ |
| Méditerranéen                        | IVS1-nt11U               | HBB:c.93-21G>A                                  | $\beta^+$      |
| Sud-est asiatique                    | HbE                      | HBB:c.79G>T                                     | $\beta^{**}$   |
| Méditerranéen                        | HbKnossos                | HBB:c.82G>T                                     | $\beta^{**}$   |
| Méditerranéen                        | codon 39                 | HBB:c.118G>T                                    | $\beta^0$      |
| Sud-est asiatique                    | codon 41/42              | HBB:c.126_129delCTTT                            | $\beta^0$      |
| Chinois                              | IVS2-nt65A               | HBB:c.316-197C>T                                | $\beta^+$      |
| Méditerranéen                        | IVS2-nt745               | HBB:c.316-106C>G                                | $\beta^+$      |
| Africain /Américain                  | AATVAA to AACAA          | HBB:c.*+110TC>C                                 | $\beta^{**}$   |
| Méditerranéen                        | AATAAA to AACGAA         | HBB:c.*+111AC>G                                 | $\beta^{**}$   |

**Mutations les plus fréquentes associées à la Beta thalassémie, sévérité clinique et distribution ethnique : [16]**



# ***BIBLIOGRAPHIE***



1. **L.-C. BRUMPT et J.-F. PAYS**  
La thalassémie bêta zéro eurasiatique et les migrations mongoles, Histoire des Sciences Médicales, vol. 22, no 1, 1988, p. 65–74
2. **Catherine Badens a, Isabelle Thuret b, Danielle Lena–Russo**  
Les syndromes thalassémiques, Revue Française des Laboratoires, juin/juillet 2000, N° 324
3. **Vincenzo De Sanctis, Christos Kattamis, Duran Canatan, Ashraf T. Soliman , Heba Elsedfy, Mehran Karimi, Shahina Daar, Yasser Wali, Mohamed Yassin, Nada Soliman, Praveen Sobti, Soad Al Jaouni, Mohamed El Kholy, Bernadette Fiscina and Michael Angastiniotis**  
 $\beta$ -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint, Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases 9(1):e2017018 February 2017
4. **OMS. Rapport du secrétariat : Thalassémies et autres hémoglobinopathies.**  
Document EB 118/5, 11 mai 2006
5. **Physiologie du globule rouge, laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers, Octo 2011 [En ligne],**  
Disponible sur : <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/26-physiologie-du-globule-rouge>. Consulté le 3 mars 2020.
6. **D. Canatan, A. Özsanca**  
A new donor system for the patients with thalassemia: "Blood mother and blood father"  
Asian J Transfus Sci, 4 (2010), pp. 109–111
7. **S.R. Joshi, S.N. Shah Al–Bulushi, T. Ashraf**  
Development of blood transfusion service in Sultanate of Oman  
Asian J Transfus Sci, 4 (2010), pp. 34–40
8. **Russel PJ**  
Genetics, Harper Collins (1996)
9. **N. Choudhury**  
Blood transfusion in borderless South Asia  
Asian J Transfus Sci, 5 (2011), pp. 117–120
10. **Laghmich, Achraf & Alaoui, Fatima Zahra & Barakat, Amina & Nourouti, Naima & Khattab, Mohamed & Bennani, Mohcine. (2019). Alpha–Thalassemia in North Morocco: Prevalence and Molecular Spectrum. BioMed Research International. 2019.**
11. **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.
12. **P. Joly, C. Pondarre, Cathérine Badens.**  
Les bêta–thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques.  
Ann Biol Clin. 2014;72(6):639-68.
13. **L'alpha–thalassémie**  
Encyclopédie Orphanet Grand Public [En ligne]  
[www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Alphathalassemie-FRfrPub50v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Alphathalassemie-FRfrPub50v01.pdf) |Avril 2010, consulté le 03 mars 2020

14. **Cornelis L Hartevelde and Douglas R Higgs.**  
 $\alpha$ -thalassemia Orphanet Journal of Rare Diseases, licensee BioMed Central Ltd.2010, 5:13
15. **A Orsini, H Pemmond, D Lena, L Vovan, C Badens**  
Une anomalie génétique de l'hémoglobine méconnue: La thalassémie alpha, Arch Pédiatrie 1996;3;210—212 Elsevier, Paris
16. **Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher ,Viprakasit V**  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES,THALASSEMIES DEPENDANTES DES TRANSFUSIONS- (TDT) 3<sup>ème</sup> édition 2014 Thalassaemia International Federation.
17. **La bêta-thalassémie**  
Encyclopédie Orphanet Grand Public  
[www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf) | Juin 2008, consulté le 2 Juin 2019
18. **Giro R., de Montalembert M.**  
Thalassémies chez l'enfant. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie, 4-080-A-30, 2006. Disponibles
19. **A.Sokal, J.B. Arlet , D. Diallo , I. Sanogo, Y. Traore, I. Kamara, X. Jouven, B. Ranque**  
Caractérisation clinique et biologique des patients drépanocytaire dephénotype S bêta-thalassémique 0 : comparaison avec le phénotype SS en Afrique subsaharienne, 70e Congrès de la Société nationale franc, aise de médecine interne, Paris (La Villette), 10-12 décembre 2014 / La Revue de médecine interne 35S (2014) A16-A95
20. **Figueiredo MS.**  
The compound state: Hb S/beta-thalassemia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015;37(3):150-152.
21. **Pr Renzo GALANELLO – Dr Raffaella ORIGA**  
Hémoglobine C-bêta-thalassémie, Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, Mai 2011 [en ligne]  
[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=231242](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=231242)  
Consulté le 1 avril 2020
22. **Pr Renzo GALANELLO – Dr Raffaella ORIGA**  
Delta-bêta-thalassémie, Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, Mai 2011 [enligne] [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=231237](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=231237) Consulté le 1 avril 2020
23. **Hessissen, Laila – Harif, Mhamed. (2010).**  
Quelles nouveautés dans la thalassémie. 14–24.
24. **Vichinsky EP**  
Changing patterns of thalassemia worldwide. Ann N Y Acad Sci 2005;1054:18–24
25. **Vichinsky EP, Macklin EA, Waye JS, et al.**  
Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease. Pediatrics 2005;116(6):e818–25
26. **M .Agouzal1, A .Quyo1, K. Benchekroune et M. Khattab.**  
Aspects épidémiologiques et économiques des traitements chélateurs au centre de la thalassémie au marocRevue Med Brux– 2010.

27. **Alami R, Nafidi S, Elian J, Labie D.**  
Prévalence des hémoglobines anormales chez les adultes sains marocains. *Revue marocaine de médecine et santé*. 2007;24:41.
28. **Noori T, Ghazisaeedi M, Aliabad GM, et al.**  
International Comparison of Thalassemia Registries: Challenges and Opportunities. *Acta Inform Med*. 2019;27(1):58-63.
29. **D. J. Weatherall.**  
The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia  
*Blood reviews*, p. 3–6, 2012.
30. **Nsangou, J. M. Kasia, J. D. Kemfang, A. T. Womga, W. Mbacham, J. M. Tang, S. M. Sosso, T. Asonganyi, et L. KaptueNoche.**  
Les  $\beta$ -thalassémies de l'enfant camerounais : étude de la symptomatologie en fonction des différentes formes biologiques. *Clinics in Mother and Child Health*. 2012, 9.
31. **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.
32. **Maaloula, O. Laaroussib, I. Jedidib, L. Sfaihia, S. Kmihaa, T. Kamouna, H. Alouloua, M. Hachicha.**  
"Prise en charge thérapeutique des patients atteints de bêta-thalassémie majeure dans un service de pédiatrie du sud tunisien : à propos de 26 cas" *Transfusion Clinique et Biologique* xxx (2017).
33. **BOURKEB Youna, KAHLAT Hassina.**  
"Etude de la prévalence de la beta thalassémie dans la région de Bejaia"  
Mémoire de Fin de Cycle En vue de l'obtention du diplôme MASTER soutenu juin 2017
34. **R. Conte, L. Ruggieri, A. Gambino, F. Bartoloni, P. Baiardi, D. Bonifazi, F. Bonifazi, M. Felisi, V. Giannuzzi, R. Padula, A. Pepe, M.C. Putti, G.C. Del Vecchio, A. Maggio, A. Filosa, A. Iacono, L. Mangiarini & A. Ceci.**  
The Italian Multiregional Thalassemia Registry: centers characteristics, services and patients' population. *Journal: Hematology*, Jan 2016.
35. **S. Lahlou.**  
Profil épidémio-clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de la thalassémie chez l'enfant. Expérience de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès.  
Mémoire de fin d'études. 2016
36. **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.
37. **L. BEDIR.**  
Prévalence de la thalassémie dans la wilaya d'el oued.  
Mémoire de fin d'études, 2006.
38. **N. Couprie.**  
Les hémoglobinopathies. Formation continue. Laboratoire Marcel Mérieux. 2000/ F. Loiseleur.
39. **Exploration d'une hémoglobinopathie.**  
Centre de compétence des maladies rares du globule rouge. 2012

40. **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
41. **S. Gardenghi,**  
Hepcidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in  $\beta$ -thalassemic mice. The journal of Clinical Investigation. Dec 2010, 120(112): 4466–4477.
42. **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
43. **R. Girot, M. de Montalembert.**  
Syndromes thalassémiques. In : Schaison G, Baruchel A, Leblanc T éd. Hématologie de l'enfant. Paris : Flammarion Médecine–Sciences, 1995
44. **Sarah Millot , Henri Woimant, Anne–Laure Ejeil, Jean–Luc Charrier**  
Bêta–thalassémie majeure : actualisation de la prise en charge en médecine bucco–dentaire , Med Buccale Chir Buccale 2011;17:51–54
45. **Fatima zahra rahali**  
Guide d'hématologie clinique à l'usage de l'étudiant en médecine en stage hospitalier, mémoire de fin d'étude 2018
46. **R. de Girot.**  
Diagnostic biologique des maladies génétiques de l'hémoglobine. Journée de Biologie Clinique. 2012
47. **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
48. **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.
49. **Thalassémies**  
Actualités 2019 Professeur Pierre Aubry, Bernard–Alex Gaüzère février 2020 [En ligne] <http://medecinetropicale.free.fr/cours/thalassemie.pdf> Consulté le 02 mars 2020
50. **N. Couque et M. De Montalembert**  
Diagnostic d'une hémoglobinopathie, Feuilles de Biologie, Mars 2013, 311 : 5–18
51. **L. Jeanne.**  
Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. REV Option bio, 2010, 21(434):17–20.
52. **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
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. **Ashtiani MTH, Monajemzadeh M, et al.**  
Prevalence of haemoglobinopathies in 34 030 healthy adults in Tehran, Iran. *J Clin Pathol.* 2009;924-5f
55. **Hanane Zahir, Mohammed Chakour, Hanane Mouhib, Hicham Yahyaoui, Mustapha Ait Ameer**  
Aspect épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutif de la Beta-thalassémie au Maroc *Ann Biol Clin* 2019 ; 77 (2) : 169-173
56. **DJ. Weatherall, JB. Clegg.**  
Historical perspectives: the many and diverse routes to our current understanding of the thalassaemias. Blackwell Science; 2001.p 3-62
57. **D. Greene, C. Vaugn**  
Advances in detection of hemoglobinopathies. *Clinica Chimica Acta.* 2015, 439:50-7
58. **Bedair, Elsaid & Helmy, Abbas & Yakout, Khaled & Soliman, Ashraf.**  
(2008). Review of radiologic skeletal changes in Thalassemia. *Pediatric endocrinology reviews* : PER. 6 Suppl 1. 123-6.
59. **Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare.**  
Haute Autorité de Santé / Service des Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades / Juin 2008.
60. **Taher AT, Musallam KM , El-Beshlawy A, Karimi M, DaarS, Belhouk,et al**  
Age-related complications in treatment-naïve patients with thalassaemia intermedia. *BrJ Haematol* 2010;150:486-9
61. **Taher AT, Musallam KM , El-Beshlawy A, Karimi M, DaarS, Belhouk,et al**  
Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity :the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115:1886-92
62. **Spanos T , Karageorga M ,Ladis V,Peristeri J,Hatziliami A,Katta-mis C.**  
Red cell allo antibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang* 1990;58:50-5
63. **Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsk EP.**  
Allo immunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent *Blood* 2000;96:3369-73
64. **Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare(PNDS). Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires; 2008 [En ligne]**  
[https://www.orpha.net/data/patho/PNDS/Syndromes\\_thalassemiques\\_majeurs\\_et\\_intermediaires\\_FR\\_fr\\_PNDS.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/PNDS/Syndromes_thalassemiques_majeurs_et_intermediaires_FR_fr_PNDS.pdf) Consulté le 3 février 2020
65. **P. S. Rani et S. Vijayakumar,**  
«Beta thalassemia, Mini review,» *International Journal of Pharmacology Research*, vol. 3, n°12, p. 71-79, 2013
66. **Farrukh T. Shah, Farzana Sayani, Sara Trompeter, Emma Drasar, Antonio Piga**  
Challenges of blood transfusions in  $\beta$ -thalassemia *Blood Reviews Elsevier* 2019
67. **Thuret I.**  
Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires. *Transfusion Clinique et Biologique* 21 (2014) 143-149.

68. **Robert Ward Hagar**  
Transfusional Iron Chelation Inches Forward, *Acta Haematol* 2019;142:123–124
69. **A. Ronson et C. Hershko,**  
«Les progrès dans le traitement chélateur du fer,» *Hématologie*, vol. 14, n°15, p. 378–384, Oct 2008
70. **Borgna-Pignattic C, Cohen A. Evaluation of a new method of administration of**  
the iron chelating agent Deferoxamine *J. pédiatr* 1997 ; 130 : 86 – 8
71. **Konstantinos Sarantos, Patricia Evans, Maciej Garbowski, Bernard Davis, John B Porter; Vitamin C**  
Deficiency in Patients on Long-Term Deferasirox without Supplementation.. *Blood* 2008; 112 (11): 1858
72. **Aydinok Y, Kamis A, Cappellini MD, and al.**  
Deferosirox Deferoxamine Combination therapy reduces cardiac iron with rapid liver iron removal after 24 months in patients with severe transfusional iron overload ( Hypercon) (Abstract). *Heamatologica* 2014 ; 99 : 229
73. **C. Badens, M. L. Nortb, D. Lena-Russo, Les béta thalassémies en France Métropolitaine, Presse Med** 2003, 32 :1016–1021
74. **Borgna Pignattic C, Cappellini MD, and al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone treated patients with thalassemia major** *Blood* 2006 ; 107 : 3733 – 7
75. **Ferriprox approval history, Oct 14, 2011** [En ligne]  
<https://www.drugs.com/history/ferriprox.html> consulté le 03 mars 2020.
76. **Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al.**  
Cardiac and hépatic iron and ejection fraction in thalassemia major : multicentre prospective comparaison of combined deferiprone and deferoxamine therapy against deferiprone or deferoxamine monothérapie. *Journal of cardio vascular magnetic resonance : official journal of the Society cardio vascular magnetic resonance* 2013 ; 15 : 1
77. **Deferiprone, national library of medicine** [En ligne]  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/DEFERIPRONE> consulté le 03 mars 2020
78. **Tanner MA, Galanello R, Dessi C.**  
A randomized placebo, controlled, double, blind trial of the affect of combined therapy with de deforoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major usin cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*
79. **P. J. Schmidt, T. Racie, M. Westerman, et al.,**  
«Combination therapy with a Tmprss6 RNAi-therapeutic and the oral iron chelator deferiprone additively diminishes secondary iron overload in a mouse model of beta-thalassemia intermedia,» *American Journal of Hematology*, vol. 90, n°14, p. 310–313, Avril
80. **Berdoukas V, Farmaki K, Carson S, et al.**  
Treating thalassemia major-related iron overload: the role of deferiprone. *J Blood Med* 2012;3:119–29

81. **EZZAKI HOUDA**  
Evaluation de la réponse au traitement chélateur de fer chez les patients atteints de la beta thalassémie, mémoire de fin d'études 2019
82. **RASHID H MERCHAN, AMEYA KULKARNI, PEZAD N DOCTOR, AMITKUMAR CHOUDHARI AND DEEPAK P PATKAR**  
Wrist Deformity in Children and Adolescents with  $\beta$ -thalassemia on Oral Iron Chelation Therapy  
Departments of pediatrics and radiology, Nanavati super speciality hospital, vile parle east, Mumbai Maharashtra India, November 01, 2018
83. **Novartis pharma SAS, Annexe 1**  
– Résumé des caractéristiques du produit –  
Exjade, Aout 2011. [En ligne]. Disponible sur :  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exjade-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exjade-epar-product-information_fr.pdf)
84. **I. Thuret, C. Pondarré, A. Loundou, D. Steschenko, R. Girot, D. Bachir, C. Rose, V. Barlogis, J. Donadieu, M. de Montalembert, I. Hagege, B. Pegourie, C. Berger, M. Micheau, F. Bernaudin, T. Leblanc, L. Lutz, F. Galactéros, M. Claude Siméoni, 4 and C. Badens .**  
Complications and treatment of patients with  $\beta$  thalassemia in France: results of the National Registry.  
Ferrata Storti Foundation 2010
85. **Chandra J, Chandary H, Pemde H, and al.**  
Safety and efficacy of Deferasirox in multi transfused Indian children with B  
Thalassemia
86. **Merchant R, Ahmed J, Krishnam P, and al.**  
Efficacy and safety of Deferasirox for reducing total body and cardiac iron in thalassemia Indian  
pediatr 2012 Apr ; 49 (4) : 281–5
87. **Cappellini, Maria & Cohen, Alan & Piga, Antonio & Bejaoui, Mohamed & Perrotta, Silverio & Agaoglu, Leyla & Aydinok, Yesim & Kattamis, Antonis & Kilinç, Yurdanur & Porter, John & Capra, Marcello & Galanello, Renzo & Fattoum, Slaheddine & Drelichman, Guillermo & Magnano, Carmelo & Verissimo, Monica & Athanassiou–Metaxa, Miranda & Giardina, Patricia & Kourakli–Symeonidis, Alexandra & Alberti, Daniele. (2006).**  
A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with –  
thalassemia. Blood. 107. 3455–62. 10.1182/blood-2005-08-3430.
88. **Sara, Tinsley & Hoehner–Cooper, Christine. (2018).**  
Transitioning Patients With Iron Overload From Exjade to Jadenu. Journal of Infusion Nursing. 41. 171–175. 10.1097/NAN.0000000000000278.
89. **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

90. **Mojtahedzadeh F, Kosaryan M, Mahdavi MR, Akbari J.**  
The effect of folic acid supplementation in beta-thalassemia major: a randomized placebo-controlled clinical trial. Arch Iranian Med. 2006; 9 (3): 266–268.
91. **Mehran Karimi MD , Nader Cohan PhD , Vincenzo De Sanctis MD**  
Thalassemia intermedia; folic acid and vitamin B12 supplementation. What we know and what is needed, Iran J Ped Hematol Oncol. 2017, Vol 7.No 1, 57–62
92. **Thiagarajan, N.R., Delhi Kumar, C.G., Sahoo, J. et al.**  
Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Bone Mineral Content in Children with Thalassemia. Indian Pediatr 56, 307–310 (2019)
93. **Boucherit Cherifa ,Lamraoui Fatima ,Taoussi Souad, Oukid Salima, Abad Mohand Tayeb, Bradai Mohammed**  
Congrès national d'hématologie 2017. Traitement de la  $\beta$  thalassémie homozygote par Hydroxyurée.
94. **N. Lakhdari, B. Bioud, M. Mebarki, F.Z. Boudouaya, Z. Soualili, S. Touabti.**
95.  **$\beta$  thalassémie et hydrée. CHU, Sétif, ALGÉRIE 2016**
96. **Rachmilewitz EA, Giardina PJ.**  
How I treat thalassemia. Blood 2011;118:3479–88
97. **Cohen AR, Glimm E, Porter JB.**  
Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. Blood 2008;111:583–7
98. **Piga A, Serra M, Longo F, Forni G, et al.**  
Changing patterns of splenectomy in transfusion-dependent thalassemia patients. Am J Hematol 2011;86:808–10
99. **Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al.**  
Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. J Thromb Haemost 2010;8:2152–58.
100. **Partial splenectomy in homozygous beta thalassaemia**  
Burge, D.M. Journal of Pediatric Surgery, Volume 26, Issue 3, 346
101. **Rice HE, Crary SE, Langer JC, et al.**  
Comparative effectiveness of different types of splenectomy for children with congenital hemolytic anemias. J Pediatr 2012;160:684–9
102. **T. Ferry, «Journée en Traumatologie – Prévention des infections après splénectomie,» Université de Lyon, Lyon, 2014**
103. **Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Marrow**  
transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. N Engl J Med 1993; 329:840–44
104. **Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia.**  
N Engl J Med 1990;322:417–421
105. **Baronciani D, Pilo F, Lyon–Caen S, et al.**  
Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia Major. Report from the EBMT Hemoglobinopathy Registry (abstract). Blood 2011;118:414.

106. **Mathews V, George B, Deotare U, et al.**  
A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with beta thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:889–94.
107. **C. Le Berre**  
Haematopoietic stem cell source *Transfusion Clinique et Biologique* 12 (2005) 160–162
108. **Ichii M., Oritani K., Yokota T., Nishida M., Takahashi I., Shirogane T., Ezoe S., Saitoh N., Tanigawa R., Kincade P.W., & Kanakura Y. (2008)**  
Regulation of human B lymphopoiesis by the transforming growth factor-beta superfamily in a newly established coculture system using human mesenchymal stem cells as a supportive microenvironment.  
*Exp. Hematol.*, 36, 587–597
109. **Angelucci E, Matthes–Martin S, Baronciani D et al.**  
Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease : indications and management recommendations from an international expert panel.  
*Haematologica* 2014
110. **Lutte contre la thalassémie: Enfin un plan national ,**  
L'Economiste | Edition N°:3540 Le 30/05/2011 [En ligne] disponible sur <https://www.leconomiste.com/article/883762-lutte-contre-la-thalassemie-enfin-un-plan-national> consulté le 1 avril 2020
111. **Scalone L, Mantovani LG, Krol M, et al.**  
Costs, quality of life, treatment satisfaction and compliance in patients with betathalassemia major undergoing iron chelation therapy: the ITHACA study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1905–17
112. **Chandy M.**  
Stem cell transplantation in India. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:S81–4
113. **Anie KA, Massaglia P.**  
Psychological therapies for thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ;3:CD002890
114. **Mazzone L, Battaglia L, Andreozzi F, et al. Emotional impact**  
in  $\beta$ -thalassaemia major children following cognitive behavioural family therapy and quality of life of caregiving mothers. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009;5:5.
115. **Gene Therapy**  
Katherine A. High, M.D., and Maria G. Roncarolo, M.D
116. **Karponi, Garyfalia & Zogas, Nikolaos. (2019).**  
Gene Therapy For Beta–Thalassemia: Updated Perspectives. *The Application of Clinical Genetics*. Volume 12. 167–180. 10.2147/TACG.S178546.
117. **Rosatelli MC, Saba L.**  
Prenatal Diagnosis of  $\beta$ -Thalassemias and Hemoglobinopathies. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009;1(1):e2009011. Published 2009 Nov 15. doi:10.4084/MJHID.2009.011

118. **Modell B, Khan M, Darlison M, et al.**  
Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:42
119. **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
120. **Farmakis D, Giakoumis A, Angastiniotis M, Eleftheriou A.**  
The Changing Epidemiology of the Ageing Thalassaemia Populations: A Position Statement of the Thalassaemia International Federation *Eur J Haematol.* 2020 Jul;105(1):16–23.
121. **Mancuso A.**  
Hepatocellular carcinoma in thalassemia: A critical review. *World J Hepatol* 2010;2: 171–4.
122. **Porter JB, Wood J, Olivieri N, et al.** Treatment of heart failure in adults with thalassemia major: response in patients randomized to deferoxamine with or without deferiprone. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:38
123. **Panel M .Mama M. Mrouki F .Ben Dahmen Y.Cherif T.Ben Achour M.Abdallah**  
HTAP et hémoglobinopathies : à propos de deux observations *La Revue de Médecine Interne* Volume 37, Supplement 2, December 2016, Pages A187–A188
124. **De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C, Thalassaemia**  
International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatric Endocrinology Reviews* : PER. 2004 Dec;2 Suppl 2:249–255.
125. **De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al.**  
Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab* 2013a;17:8–18
126. **De Sanctis V, Soliman A , Campisi S, et al.**  
Thyroid disorders in thalassaemia: An update. *Curr Trends Endocrinol.* 2012a;6:17–27.
127. **L'ostéoporose dans la bêta-thalassémie: Physiopathologie, prise en charge et traitements** Centre de référence des maladies rares du globule rouge-Marseille, Dr Emmanuelle Bernit service de médecine interne, [En ligne] disponible sur [https://sosglobi.fr/wp-content/uploads/2019/11/Loste%3%acoporose-dans-la-beta-thalasse%3%acmie\\_PDF\\_patients.pdf](https://sosglobi.fr/wp-content/uploads/2019/11/Loste%3%acoporose-dans-la-beta-thalasse%3%acmie_PDF_patients.pdf) consulté le 05 Mai 2020
128. **EA.Hamed, NT. El-Melegy.**  
Renal functions in pediatric patients with betathalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. 2010 May.25; 36–39
129. **F. Maazouna, J. Gellen Dautremer , A. Boutekadjirt, S. Pissard, A. Habibi, D. Bachira, A. Rahmouni. Bartoluccia, Debbache, J.-L. Lagrange, M. Michelb, F. Galacteros**  
Hématopoïèse extra-médullaire symptomatique au cours des thalassémies : étude rétrospective monocentrique *La Revue de médecine interne* 37 (2016) 5–12

130. **Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G.**  
Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 2002;136:667–72
131. **Angelucci, E, Muretto P, Lucarelli G, et al.**  
Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation.  
Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients. *Blood* 1997;90:994–8
132. **source Maladie veino–occlusive syndrome d'occlusion sinusoïdale**  
Par Nicholas T. Orfanidis , MD, Thomas Jefferson University Hospital Dernière révision totale avr. 2018
133. **Apport de l'HPLC dans le diagnostic des Bêta thalassémies**  
Par S.Oukid, S.Taoussi, M.T Abad, M.Bradaï, Service d'hématologie, EHC ELCC BLIDA ,Algérie [En ligne] disponible sur <https://www.hematologie-dz.com/online/uploads/2017/11/abstracts/Oukid.pdf> , Consulté le 10/04/2020 .
134. **Imane ACHAJRI**  
Hémoglobines humaines : Moyennes de diagnostic biologique, mémoire de fin d'études 2012
135. **Emilie Chevet**  
Nouvelles pistes thérapeutiques dans la Bêta–thalassémie
136. **Rachid Elbrinssi**  
Greffe des cellules souches hématopoïétiques :Avancée actuelles
137. **Salahuddin Siddiqui, MD; David P. Steensma, MD; and Robert A. Kyle, MD**  
Thalassemia and Thomas Benton Cooley STAMP VIGNETTE ON MEDICAL SCIENCE| VOLUME 92, ISSUE 11, E161–E162, NOVEMBER 01, 2017.
138. **Pinto VM, Poggi M, Russo R, Giusti A, Forni GL**  
Management of the aging beta–thalassemia transfusion–dependent population – The Italian experience. *Blood Rev.* 2019;38:1005

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.  
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.  
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية  
متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يُشينها تجاه  
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 220

سنة 2020

**الجوانب الوبائية، السريرية والعلاجية لمرض التلاسيميا  
في جنوب المغرب  
الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/12/04

من طرف

**السويدي هدى السيدة**

المزداة في 31 يوليوز 1994 بأكادير

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية :

**تلاسيميا - مراكش - فقر الدم - مضاعفات**

**اللجنة**

الرئيس

المشرف

القضاة

**م. شكور**

أستاذ في طب أمراض الدم

**أ. التازي**

أستاذ في طب أمراض الدم

**أ. بوخيرة**

أستاذ الكيمياء الحيوية و الكيمياء

**م. أيت عمرو**

أستاذ في أمراض الدم البيولوجية

**السيد**

**السيد**

**السيد**

**السيد**