

PRISE EN CHARGE DE LA
SURCHARGE EN FER AU COURS
DE LA THALASSÉMIE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	8
RAPPEL SUR LA THALASSEMIE	10
I. ÉPIDEMIOLOGIE :.....	11
II. ASPECTS GENETIQUES ET MOLECULAIRES :	12
III. PHYSIOPATHOGENIE :	14
IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES :.....	17
IV.1. Enfants insuffisamment transfusés :	17
IV.2. Enfants correctement transfusés :	18
V. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES :.....	19
V.1. Hémogramme et frottis sanguin :	19
V.2. Electrophorèse de l'hémoglobine :	20
V.3. Etude génétique :	20
V.4. Autres perturbations biologiques :.....	21
VI. MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES :.....	21
VII. FORMES CLINIQUES DES BETA-THALASSEMIES :.....	22
VII.1. Béta-thalassémie homozygote :	22
a. Thalassémie majeure :.....	22
b. Thalassémie intermédiaire :	22
VII.2. Thalassémie hétérozygote :	23
VIII. PRISE EN CHARGE DES BETA-THALASSEMIES :	24
VIII.1. Traitement conventionnel de la bêta-thalassémie majeure :	24
a. Transfusion sanguine :	24
b. Chélation du fer :.....	25
c. Supplémentation en acide folique :.....	25
d. Splénectomie :.....	25
e. Inducteurs de l'hémoglobine fœtale ou Hydroxyurée :	25
f. Erythropoïétine :.....	26
VIII.2. Transplantation médullaire :	26
VIII.3. Thérapie génique :.....	26
VIII.4. Prise en charge psychologique :	28
VIII.5. Éducation thérapeutique, règles hygiéno-diététiques :	28
IX. PREVENTION DES BETA-THALASSEMIES :.....	29

NOTRE ETUDE	32
PATIENTS ET METHODES :	33
RESULTATS :	39
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	40
II. DONNEES CLINIQUES :	42
III. DONNEES PARACLIQUES :	45
IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	47
IV.1. Traitement conventionnel :	47
a. Transfusion sanguine :	47
b. Supplémentation en acide folique :	47
c. Splénectomie :	47
d. Prise en charge de la surcharge en fer :	48
d₁. Evaluation de la surcharge en fer :	48
d₂. Molécules utilisées :	49
d₃. Indications :	49
d₄. Toxicités hépatique et rénale :	50
d₅. Tolérance digestive et cutanée :	50
d₆. Surveillance du traitement chélateur et des complications de la surcharge en fer :	51
d₇. Evolution de la surcharge en fer sous traitement chélateur :	51
IV.2. Transplantation médullaire :	52
V. EVOLUTION DES PATIENTS:	58
DISCUSSION	59
I. SURCHARGE EN FER OU HEMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE :	60
I.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE :	60
I.2. CLINIQUE DE L'HEMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE :	61
a. Atteinte cardiaque :	61
b. Atteinte hépatique :	62
c. Atteinte endocrinienne :	63
d. L'ostéoporose :	64
I.3. MOYENS D'EVALUATION DE LA SURCHARGE EN FER :	65
a. Nombre de concentrés érythrocytaires :	65
b. Marqueurs sériques :	66
c. Appréciation du fer tissulaire :	67
c₁. Biopsie hépatique :	67

c ₂ . IRM :	67
c ₃ . Super conducting quantum interference device: SQUID	69
II. CHELATION DU FER :	69
II.1. MOYENS THERAPEUTIQUES :	70
a. Déféroxamine :	70
a ₁ - Mécanisme d'action :	70
a ₂ - Posologie et modalités d'administration :	70
a ₃ - Tolérance et toxicité :	70
b. Défériprone :	71
b ₁ - Mécanisme d'action :	71
b ₂ - Posologie et modalités d'administration :	72
b ₃ - Tolérance et toxicité :	72
c. Déférasirox :	73
c ₁ - Mécanisme d'action :	73
c ₂ - Posologie et modalités d'administration :	73
c ₃ - Tolérance et toxicité :	74
II.2. INDICATIONS :	75
II.3. SUIVI DE LA SURCHARGE EN FER :	76
II.4. SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES DU TRAITEMENT CHELATEUR :	77
CONCLUSION	79
RESUMES	81

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition de la thalassémie dans le monde	12
Figure 2 : Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants.....	13
Figure 3 : Evolution ontogénique des diverses chaînes de globine	13
Figure 4 : Physiopathologie de la β -thalassémie	15
Figure 5 : Mécanismes de la β -thalassémie	16
Figure 6 : Photos d'une patiente atteinte de β -thalassémie homozygote non transfusée régulièrement montrant un faciès thalassémique.....	18
Figure 7 : Aspect du sang périphérique d'une bêta-thalassémie homozygote.....	19
Figure 8 : Transmission génétique de la β -thalassémie	20
Figure 9 : Radiographie du crane de face montrant l'aspect en poil de brosse rencontrées lors de la thalassémie majeure mal suivie	21
Figure 10 : Prérequis de la thérapie génique hématopoïétique par "addition de gène"	27
Figure 11 : Premier essai clinique utilisant un vecteur lentiviral	27
Figure 12 : Présentation clinique des β -thalassémies et facteurs pronostiques	31
Figure 13 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge	40
Figure 14 : Répartition des patients en fonction du sexe	40
Figure 15 : Répartition géographique des malades	41
Figure 16 : Répartition des patients selon leur couverture sociale	42
Figure 17 : Répartition des malades en fonction des signes cliniques révélateurs	42
Figure 18 : Photos de patientes thalassémiques, suivies dans notre service, non transfusées initialement régulièrement	43
Figure 19 : Photo d'un patient bien suivi, dans notre service, avec programme transfusionnel régulier depuis l'âge de 6 mois montrant une discrète dysmorphie faciale (front bombant)	44
Figure 20 : Patients thalassémiques suivis au sein de notre service, en train d'être transfusés.....	44
Figure 21 : Répartition des patients en fonction du taux d'hémoglobine initiale	45
Figure 22 : Répartition des patients en fonction du taux de ferritinémie initiale	45
Figure 23 : Répartition des patients en fonction des résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine	46
Figure 24 : Répartition des patients en fonction des besoins transfusionnels.....	47
Figure 25 : Répartition des patients en fonction du taux de CFH en IRM T_2^*	48
Figure 26 : Image d'IRM T_2^* montrant une atteinte hépatique hémochromatosique chez un patient thalassémique homozygote	49
Figure 27 : Répartition des patients en fonction des effets indésirables du traitement.....	50
Figure 28 : Fiche de surveillance mensuelle des patients thalassémiques du service.....	53
Figure 29 : Fiche de suivi annuel des patients thalassémiques du service	54
Figure 30 : Fiche de RDV des bilans des patients thalassémiques du service.....	55
Figure 31 : Mécanismes physiopathologiques de la surcharge en fer post-transfusionnelle.....	61
Figure 32 : Complications de la surcharge en fer post-transfusionnelle	65
Figure 33 : Relation entre la concentration sérique de ferritine, l'importance et les conséquences de la surcharge en fer	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Electrophorèse de l'hémoglobine en cas de β -thalassémie.....	20
Tableau 2 : Classification des β -thalassémies	24
Tableau 3 : Répartition des malades en fonction des données de l'examen clinique.....	43
Tableau 4 : surveillance clinique et paraclinique des patients thalassémiques du service	57
Tableau 5 : <i>Principales caractéristiques des différents traitements chélateurs du fer disponibles</i>	74
Tableau 6 : <i>Surveillance clinique et biologique sous traitement chélateur</i>	78

ABREVIATIONS

ALAT : alanine transaminases
AMM : autorisation de mise sur le marché
 β -thalassémie : béta-thalassémie
CFH : concentration en fer hépatique
CNOPS : caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
CNSS : caisse nationale de sécurité sociale
CST : Coefficient de saturation de la transferrine
CTF : capacité totale de fixation de la transferrine
DDN : date de naissance
DFO : Déféroxamine
DFP : Défériprone
DFX : Déférasirox
EPO : érythropoïétine
FAR : forces armées royales
FDR : facteurs de risque
FH : flèche hépatique
fl : femtolitre
GR : globule rouge
GVHD : Graft versus host disease
Hb : Hémoglobine
HIV : virus d'immunodéficience humaine
HPLC : chromatographie liquide à haute performance
HVB : hépatite virale B
HVC : hépatite virale C
IP : index patient
IRM : Imagerie par résonance magnétique nucléaire
LDH : lactico-déshydrogénase
NFS : numération formule sanguine
OMS : organisation mondiale de la santé
PBH : ponction-biopsie hépatique
Pg : picogramme
RAMED : régime d'assistance médicale
RSP : retard staturo-pondéral
TCMH : teneur globulaire moyenne en hémoglobine
TDD : travers de doigts
TI : thalassémie intermédiaire
TM : thalassémie majeure
VGM : volume globulaire moyen

INTRODUCTION

La thalassémie est une hémoglobinopathie quantitative transmise selon le mode mendélien autosomique récessif. Elle est caractérisée par une réduction ou une absence de la synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine et désignées par la chaîne déficiente : α -thalassémie et β -thalassémie. Cliniquement, en fonction de sa sévérité, elle se répartit en thalassémie majeure (TM) correspondant à une forme nécessitant plus de huit transfusions en culots globulaires annuellement, la thalassémie intermédiaire (TI) correspondant à une forme qui a besoin de peu ou pas de transfusions, et le trait thalassémique qui se réfère aux individus hétérozygotes. Elle représente avec la drépanocytose les anémies héréditaires les plus fréquentes au monde [1].

Outre la greffe de cellules souches hématopoïétiques, qui est le seul traitement curatif de la forme majeure, sa prise en charge nécessite un suivi régulier avec un programme transfusionnel adéquat associé à une chélation du fer. La surcharge en fer post-transfusionnelle, constante et précoce, constitue le principal facteur pronostique de mortalité et morbidité au cours de la TM. La prise en charge de cette surcharge a été notablement améliorée par le développement parallèle des chélateurs du fer actifs par voie orale et des techniques d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permettant l'évaluation et la surveillance sous traitement du fer tissulaire hépatique et surtout myocardique [2]. Le diagnostic précoce, l'amélioration des techniques de dépistage et de surveillance des complications et les soins de support ont permis aux patients atteints de syndromes thalassémiques sévères d'avoir une meilleure survie avec une bonne qualité de vie [3,4].

Nous focaliserons notre attention, dans ce fascicule, sur les β -thalassémies, vu leur fréquence dans notre pays et leurs complications. A travers ce travail, nous allons mettre le point sur : les principaux aspects épidémio-cliniques, thérapeutiques et évolutifs des thalassémies, et nous insisterons sur l'impact majeur du traitement chélateur dans l'hémochromatose post-transfusionnelle, sur l'espérance de vie, la prévention des atteintes cardiaques, hépatiques, et des complications endocriniennes.

RAPPEL SUR LA THALASSEMIE

I. ÉPIDEMIOLOGIE :

La thalassémie a été décrite pour la première fois à Detroit par Dr Cooley en 1925 comme une maladie héréditaire du sang [1]. Elle a été reconnue pour la première fois aux Etats Unis. Avant le vingtième siècle, la prévalence de la thalassémie était élevée dans les régions paludéennes (comme pour la drépanocytose). Il est probable que les mutations dans les gènes des α et β globines soient la conséquence d'une évolution de la protection de l'espèce contre le plasmodium falciparum [5,6]. Ainsi, la β -thalassémie était retrouvée dans le bassin méditerranéen (d'où sa dénomination, puisque « Thalassa » signifie « mer » en Grec ancien), le moyen orient, le sud et le sud-est asiatique et la chine méridionale. 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 (Figure 1) [7, 8, 9].

On estime qu'il naît chaque année dans le monde, et en majorité dans les pays à revenu faible ou moyen, plus de 300 000 enfants présentant une forme grave d'hémoglobinopathie : 83% avec une drépanocytose, 17% avec une thalassémie. Les troubles de l'hémoglobine étaient responsables d'environ 3,4 % des décès chez les moins de 5 ans. Environ 5% de la population mondiale sont des porteurs sains d'un gène drépanocytaire ou thalassémique; ce pourcentage atteint 25% dans certaines régions. Or, la Fédération internationale de thalassémie n'évalue pas à plus de 200000 le nombre de patients enregistrés et traités pour TM dans le monde, ce qui montre à quel point cette pathologie est encore sous ou mal diagnostiquée et qu'elle pose le problème de l'accès à un traitement, lourd et coûteux, sans lequel l'espérance de vie ne dépasse pas quelques années [9].

Au Maroc, le nombre exact des malades n'est pas connu en raison de l'absence de données épidémiologiques et d'un registre national de cette maladie. Il a été estimé dans une enquête à 3500 cas en 2007. D'après l'OMS, il y a 5% de porteurs sains au Maroc, ce qui supposerait qu'il y ait 30.000 cas d'hémoglobinopathies majeures, et donc un problème de santé publique [10]. Malheureusement, au Maroc comme ailleurs, tous les malades ne sont pas encore diagnostiqués et traités, seulement environ 500 enfants sont actuellement suivis au Maroc.



 **Ceinture Thalassémique**

Figure 1 : Répartition de la thalassémie dans le monde [25]

II. ASPECTS GENETIQUES ET MOLECULAIRES :

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

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

L'hémoglobine fœtale (HbF) : $\alpha_2\gamma_2$, est majoritaire pendant la période fœtale et représente encore à la naissance plus de 80% de l'hémoglobine totale; elle est progressivement remplacée par l'Hb A au cours des premiers mois de vie.

La chaîne α est donc commune à toutes les hémoglobines présentes pendant la vie fœtale et adulte. Dans les Hb A, A2 et F, seule la chaîne non-alpha diffère (Figure 2, 3). Chaque chaîne de globine est codée par un gène différent. Ces gènes ont tous une structure similaire comprenant 3 exons et 2 introns, et un promoteur contenant, entre autres, une TATA box.

Les gènes de globine sont répartis en 2 clusters, l'un codant pour les chaînes alpha-globine, situé sur le chromosome 16 et l'autre codant pour les chaînes non-alpha (béta, delta et gamma) situé sur le chromosome 11. Ces clusters ont également une organisation similaire : ils contiennent plusieurs gènes homologues exprimés, soit au cours de la période embryonnaire, soit au cours de la période fœtale, soit au cours de la vie adulte, et répartis de 5' en 3' dans leur ordre d'expression au cours du développement. Les

deux clusters possèdent une région régulatrice en amont du locus indispensable à l'expression régulée des gènes (Figure 2) [11].

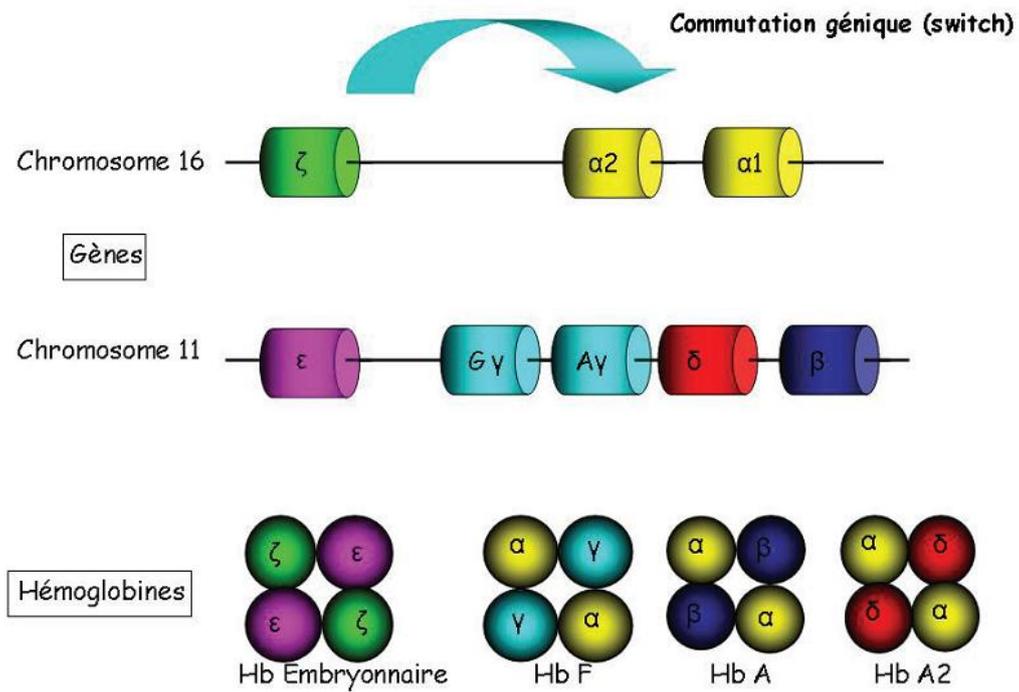


Figure 2 : Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants [11]

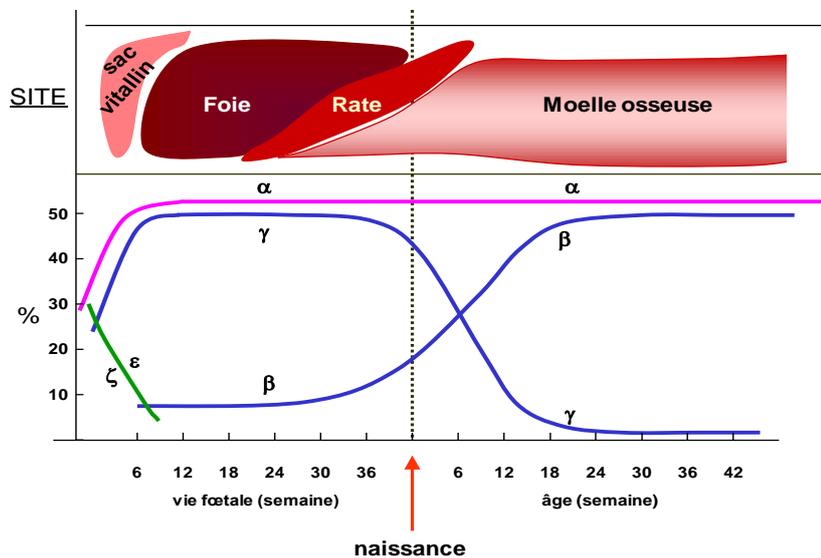


Figure 3 : Evolution ontogénique des diverses chaînes de globine [11]

Si le tableau clinique des thalassémies est relativement homogène, les bases moléculaires en sont extrêmement variées. Plus de 300 mutations affectant l'expression des gènes de globine ont été rapportées à ce jour, les 3 quarts concernant le locus bêta-globine. Or, l'hémoglobine normale possède autant de chaînes α que β ; si l'une ou l'autre vient à manquer, la production est altérée.

Le degré de déséquilibre dans les chaînes de globine est déterminé par la nature de la mutation du gène de globine en question. Ainsi, dans la β -thalassémie, β^0 se réfère à l'absence totale de production des chaînes de β globine ; β^+ se réfère à un allèle avec une production résiduelle des chaînes β (autour de 10%). Dans la β^{++} , la réduction de la production des chaînes de β globine est très modérée.

Une étude réalisée au Maroc a montré six mutations importantes : la (β^0) codon 39, (β^+) IVS-I-6, la (β^0) codon 6, la (β^0) codon 8, la (β^0) IVS-I-1 et la (β^+) -29 qui constituent 75,7% des mutations retrouvées. Il a été observé une prédominance régionale (Gharb et régions occidentales) pour la mutation (β^+) IVS-I-6. Les distributions des mutations et des haplotypes étaient concordants avec la localisation géographique du Maroc et aux liens historiques des communautés méditerranéennes qui se sont mêlés successivement : les Berbères, les phéniciens, les Carthaginois, les Romains, les Arabes, la population de la péninsule ibérique et, à un moindre degré avec les Byzantins et de manière permanente, avec les Africains sub-sahariens [12].

III. PHYSIOPATHOGENIE :

Le déséquilibre qui résulte de ces mutations, entraîne l'apparition de chaînes de globine dépareillées à l'origine, au niveau médullaire, d'une mort cellulaire prématurée ou apoptose des précurseurs de la lignée rouge dite aussi érythroïèse inefficace. Les globules rouges (GR) pathologiques, mais viables, libérés par la moelle osseuse sont en partie détruits au niveau splénique ou directement hémolysés dans la circulation par précipitation de l'hémoglobine. La combinaison de la destruction médullaire, splénique et périphérique des GR entraîne une anémie aboutissant progressivement au tableau clinique d'une thalassémie sévère. Les GR altérés entrent dans la rate où ils sont capturés dans son environnement à pH bas et pauvre en oxygène. Par la suite, la splénomégalie exacerbe le trappage de GR et aggrave l'anémie. L'anémie et la faible oxygénation des tissus entraînent une hyperproduction d'érythropoïétine par le rein qui stimule l'érythroïèse inefficace médullaire et donne les déformations osseuses classiques retrouvées chez les patients atteints de TM mal prise en charge et de TI sévère. En plus de la surcharge en fer liée aux transfusions, l'érythroïèse inefficace stimule l'absorption gastro-intestinale de fer et peut être à l'origine d'une surcharge en fer même chez des patients atteints de TI ne nécessitant pas de transfusion [15]. La surcharge en fer lors de l'érythroïèse inefficace serait liée à une action inadéquate de la hepcidine. Il s'agit d'une hormone antimicrobienne qui joue un rôle majeur dans les surcharges et les déficits en fer. En situation normale, cette hormone maintient à un taux bas le fer biodisponible circulant

en réduisant l'absorption intestinale du fer, en prévenant le relargage et en recyclant le fer libéré par les macrophages et les cellules du système réticulo-endothélial (Figures 4, 5) [13-14].

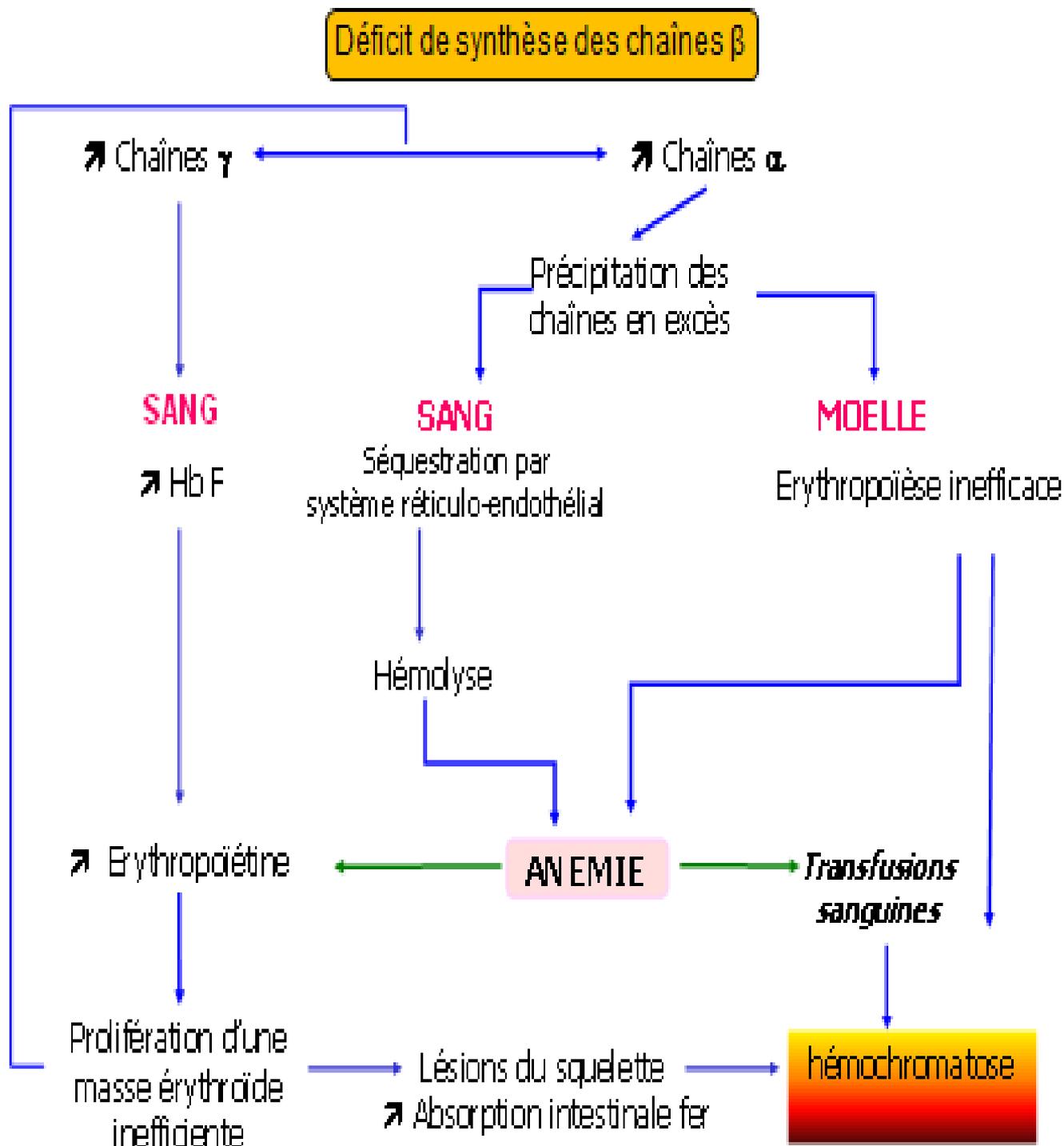


Figure 4 : Physiopathologie de la β -thalassémie [14]

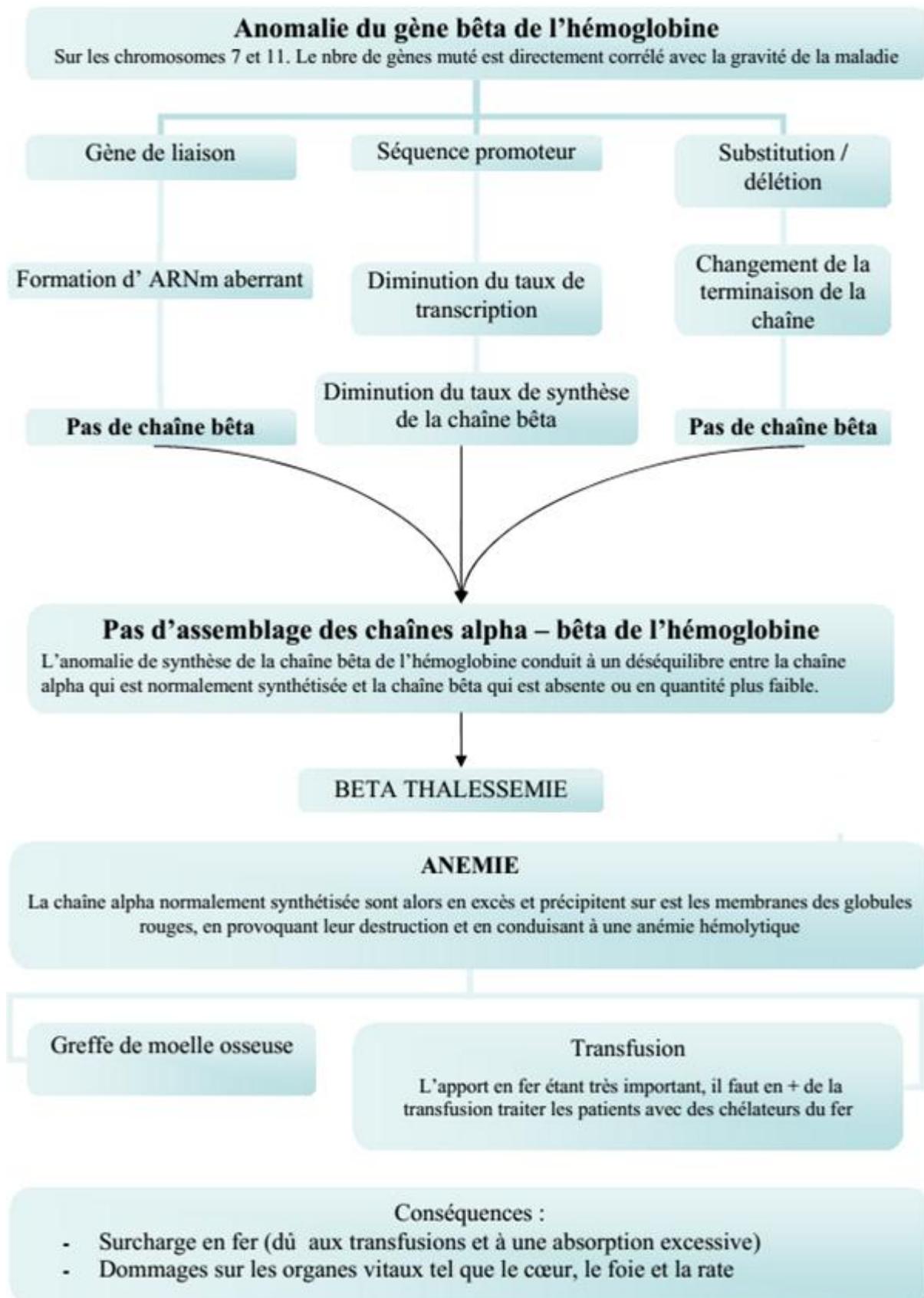


Figure 5 : Mécanismes de la β -thalassémie [25]

IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

L'âge de présentation de la β -thalassémie est la première année de vie ou plus tard dans les formes plus modérées. Les enfants ne se développent pas correctement, ils ont un poids insuffisant, ont une augmentation progressive du volume de l'abdomen du fait de la splénomégalie. Si le diagnostic est fait et que l'enfant bénéficie d'un programme transfusionnel régulier, il va se développer normalement, au moins les dix premières années. S'il n'est pas transfusé de manière adéquate, les manifestations cliniques typiques de la β -thalassémie homozygote vont se développer dès les premières années de vie.

IV.1. Enfants insuffisamment transfusés :

L'enfant insuffisamment transfusé va présenter :

- une pâleur cutanéomuqueuse
- un ictère d'intensité variable
- une distension abdominale en raison de l'hépatosplénomégalie
- un retard de croissance staturo-pondérale
- une pigmentation brune de la peau
- une réduction de la masse musculaire et du tissu adipeux
- une fièvre récurrente
- une léthargie
- une anorexie
- Des anomalies du squelette en rapport avec l'expansion de la moelle osseuse hématopoïétique : bosses frontales, hypertélorisme, os malaires élargis, protrusion du maxillaire supérieur et fréquentes anomalies de l'implantation dentaire (Figure 6).
- De nombreuses complications peuvent survenir : des infections intercurrentes, des fractures spontanées, une carence en folates, un hypersplénisme, des lithiases vésiculaires, des ulcères de jambe...
- En l'absence de traitement, le décès survient avant l'âge de 5 ans [16].



Figure 6 : Photos d'une patiente atteinte de β -thalassémie homozygote non transfusée régulièrement montrant un faciès thalassémique

IV.2. Enfants correctement transfusés :

Ces enfants, correctement transfusés, vont rester relativement asymptomatiques jusqu'à l'âge de 10-11 ans. Ils vont ensuite développer des signes de dysfonctionnement hépatique, cardiaque et endocrinien semblables à ceux des adultes présentant une hémochromatose [17]. Lorsqu'on démarre précocement un traitement associant : transfusions et agent chélateur du fer et qu'on le poursuit, la qualité de vie du malade peut être très bonne et leur espérance de vie augmente régulièrement pour rattraper les valeurs normales.

V. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES :

V.1. Hémogramme et frottis sanguin :

L'hémogramme révèle :

- Une anémie profonde, en général une hémoglobine inférieure à 7g/dl,
- Une microcytose avec un VGM (volume globulaire moyen) entre 60 et 65 fl,
- Une hypochromie avec TCMH (teneur globulaire moyenne en hémoglobine) inférieure à 26 pg,
- Une réticulocytose voisine de 100000/mm³.

L'examen du frottis sanguin des hématies montre :

- Une hypochromie
- Une anisocytose, une poïkylocytose
- Des ponctuations basophiles fréquentes
- Des hématies en cibles (10 à 15%)
- Une érythroblastose parfois très élevée, jusqu'à 100000 éléments /mm³ (Figure 8).

L'examen de moelle n'est pas nécessaire au diagnostic ; il montrerait la forte érythroblastose avec des érythroblastes d'aspect dysmorphique du fait du défaut d'hémoglobinisation ; les macrophages médullaires sont chargés en fer [18].

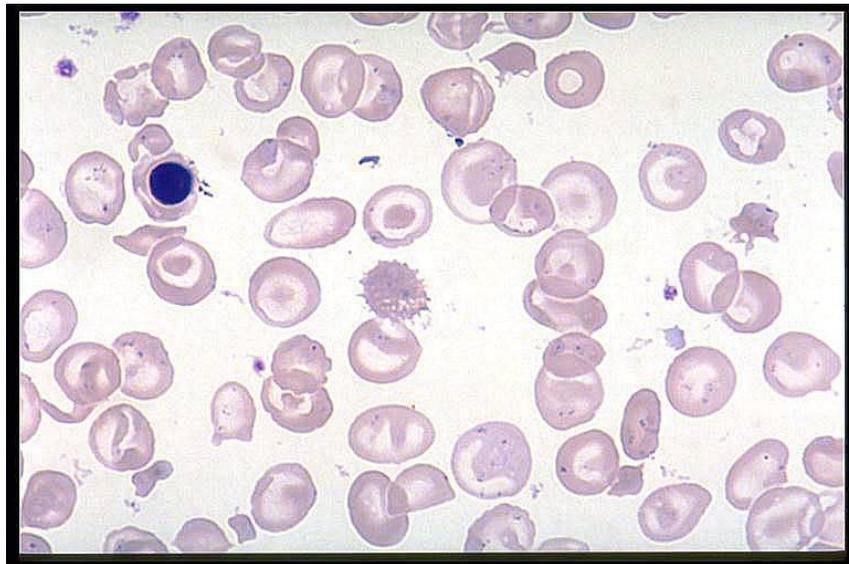


Figure 7 : Aspect du sang périphérique d'une bêta-thalassémie homozygote [1]

V.2. Electrophorèse de l'hémoglobine :

L'étude de l'hémoglobine par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou par électrophorèse doit être pratiquée avant toute transfusion. Elle permet le diagnostic de la β -thalassémie majeure : le pourcentage de l'HbF est constamment très augmenté pour l'âge : 50 à 98%. Dans la maladie de Cooley, l'HbA est absente (β^0 -thalassémie), alors que dans les formes intermédiaires il existe une sécrétion basse de l'HbA (1 à 70%) (β^+ -thalassémie). Le pourcentage de l'HbA₂ est souvent légèrement élevé (3 à 5%) (Tableau 1) [18].

Tableau 1 : Electrophorèse de l'hémoglobine en cas de β -thalassémie [18]

	Hb A	Hb F	Hb A ₂
β^0 thalassémie	Absente	95-97%	3-5%
β^+ thalassémie	1-70 %	20-90%	3-5%

V.3. Etude génétique :

Les mutations identifiées se traduisant par un défaut de synthèse de la chaîne β -globine sont nombreuses. La démarche diagnostique pour caractériser une lésion moléculaire au laboratoire est orientée par le caractère β^0 ou β^+ de la thalassémie et par l'origine ethnique des patients [19]. (Voir paragraphe des aspects génétiques et moléculaires)

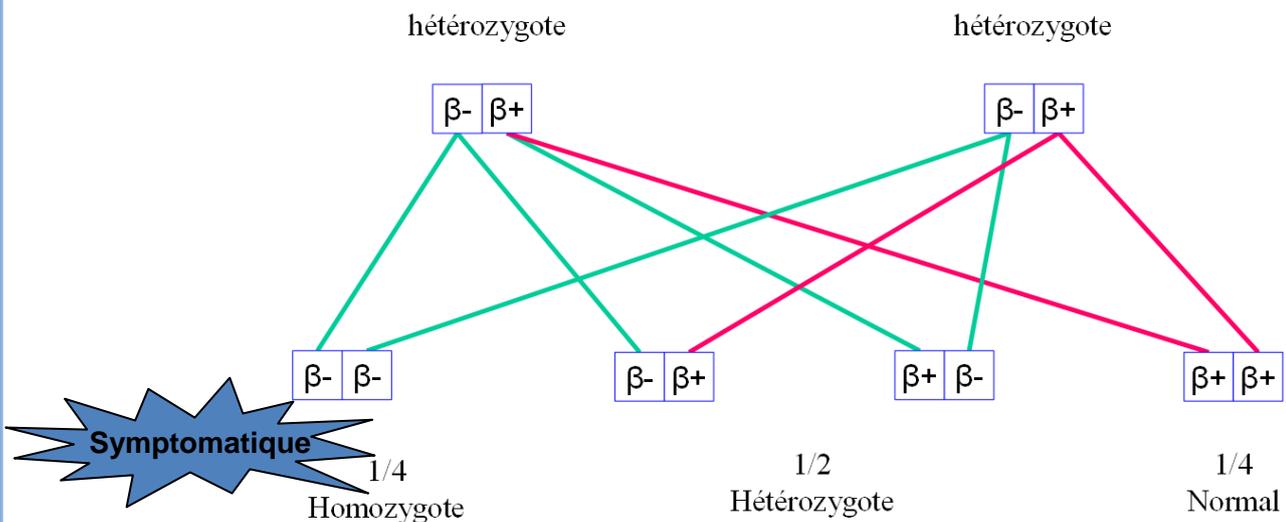


Figure 8 : Transmission génétique de la β -thalassémie

V.4. Autres perturbations biologiques :

La bilirubine non conjuguée et les LDH sont augmentées, et **l'haptoglobine** est effondrée du fait de l'hémolyse chronique.

L'hypersidérémie et l'hyperferritinémie sont constantes, même en l'absence de transfusion, du fait de l'hyperabsorption intestinale du fer secondaire à la dysérythropoïèse.

La résistance globulaire osmotique est augmentée.

Le Test de Kleihauer: c'est la résistance de l'Hb F à la dénaturation acide ou alcaline : ici on retrouve une répartition hétérogène de l'HbF dans les hématies [20, 21].

VI. MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES :

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

- Une cardiomégalie constante correspondant à « un cœur anémique ».
- Un élargissement des espaces médullaires.
- Un amincissement des corticales.
- Une ostéoporose généralisée.
- Des réactions d'ossification perpendiculaires à la base interne réalisent l'aspect en «poil de brosse» (Figure 7) [1].



Figure 9 : Radiographie du crâne de face montrant l'aspect en poil de brosse rencontrés lors de la thalassémie majeure mal suivie [18]

VII. FORMES CLINIQUES DES BETA-THALASSEMIES :

VII.1. *Béta-thalassémie homozygote :*

On classe les β -thalassémies homozygotes selon que la synthèse des chaînes β est supprimée (forme β^0 ou majeure) ou seulement diminuée (forme β^+ ou intermédiaire). C'est la profondeur de l'anémie et l'importance des besoins transfusionnels qui permettent de classer les thalassémies en forme majeure (maladie de Cooley) ou intermédiaires. Cette distinction ne peut être faite qu'après quelques mois de vie, lorsque la synthèse de l'HbF ne peut plus masquer l'anomalie de synthèse de l'HbA.

a. Thalassémie majeure :

La forme majeure de β -thalassémie, ou maladie de Cooley, se manifeste par une anémie sévère de la petite enfance. Elle n'est symptomatique qu'après six mois de vie. Les enfants ne se développent pas, n'ont pas un poids normal, ont une augmentation progressive du volume de l'abdomen du fait de la splénomégalie ou guérissent difficilement après un épisode infectieux. L'étude biochimique des hémoglobines montre une HbA absente ou très diminuée et une HbF augmentée.

Si le diagnostic est fait et que l'enfant bénéficie d'un programme transfusionnel régulier, il va se développer normalement au moins les dix premières années. S'il n'est pas transfusé de manière adéquate, les manifestations cliniques typiques de la β -thalassémie homozygote vont se développer.

b. Thalassémie intermédiaire :

C'est une anémie « stable », qui se révèle tardivement, non transfusion dépendante ; mais elle peut le devenir. Elle représente 5 à 10 % de l'ensemble des β -thalassémies homozygotes.

La thalassémie intermédiaire est une définition clinique. Elle désigne les formes atténuées de β -thalassémies homozygotes. Ces formes sont caractérisées par une bonne tolérance à l'anémie, une activité ludique et scolaire normale, une croissance staturo-pondérale normale, une absence d'asthénie et une puberté souvent retardée, mais généralement complète. Ces patients peuvent mener une existence normale sans être transfusés puisque leur taux d'hémoglobine est spontanément élevé. Cependant, les anomalies morphologiques décrites dans la thalassémie majeure peuvent s'observer chez eux. De même, la splénomégalie, habituelle dans ces formes de thalassémies, peut évoluer vers l'hypersplénisme et rendre compte de besoins transfusionnels, d'une leucopénie et/ou d'une thrombopénie qui seront corrigés par la splénectomie. Le taux d'hémoglobine des patients thalassémiques intermédiaires est spontanément supérieur à 8 g/dl [21].

VII.2. *Thalassémie hétérozygote :*

Appelée également trait β -thalassémique ou thalassémie mineure, elle n'a aucune traduction clinique ; uniquement sur l'hémoگرامme et l'électrophorèse de l'hémoglobine. Mais, c'est un potentiel transmetteur du déficit. Les sujets porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote sont bien portants. Ils n'ont pas de signes cliniques d'anémie ; exceptionnellement, une splénomégalie discrète est constatée.

Biologiquement, le taux d'hémoglobine est normal ou peu diminué (10 à 13 g/dl), la microcytose et l'hypochromie sont modérées, avec une augmentation du nombre des globules rouges sans augmentation de la masse globulaire réalisant une pseudo polyglobulie et la réticulocytose est normale ou peu élevée. Le frottis sanguin montre une hypochromie, une anisocytose et une poïkylocytose.

Sur l'électrophorèse de l'hémoglobine, on note l'élévation de l'HbA2 (> 3,3 %). L'HbF est normale ou discrètement augmentée. Les mesures d'HbA2 requièrent une analyse par HPLC. Il est classique de considérer que l'élévation de l'HbA2 peut être masquée par une carence en fer sévère et qu'une électrophorèse de l'hémoglobine n'est interprétable que si les stocks martiaux sont normaux.

Aucune précaution ou traitement particulier n'est à envisager chez les sujets porteurs d'un trait thalassémique. La seule démarche utile est l'enquête familiale, afin d'identifier les couples dont les deux membres seraient porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote et de leur proposer un conseil génétique [23].

Tableau 2 : Classification des β -thalassémies

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

VIII. PRISE EN CHARGE DES BETA-THALASSEMIES :

Le traitement de la β -thalassémie a pour objectif de diminuer l'anémie, et par conséquent, diminuer l'hyperstimulation de l'érythropoïèse et l'expansion de la moelle osseuse secondairement engendrées. Il comporte deux volets principaux : le traitement conventionnel et la transplantation médullaire.

VIII.1. Traitement conventionnel de la béta-thalassémie majeure :

Ce traitement repose sur trois mesures principales : la transfusion sanguine, la chélation du fer et la splénectomie.

a. Transfusion sanguine :

Les formes majeures de thalassémie doivent être transfusées dès que leur diagnostic est fait, et l'éventualité d'une thalassémie intermédiaire ayant été écartée. La transfusion doit être aussi envisagée quand des troubles de la croissance sont manifestes avec des déformations cranio-faciales ou squelettiques importantes, même si le taux d'hémoglobine est supérieur à 8 g/dl.

L'observation de la réponse clinique et hématologique aux premières transfusions permet de déterminer l'importance des besoins transfusionnels [24]. On estime que le maintien en permanence d'un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl, avant 15 ans, permet la poursuite des activités scolaires, ludique ou professionnelles normales et empêche l'apparition de l'hyperplasie érythroïde responsable des déformations morphologiques. Ce seuil est respecté en général grâce à l'apport de 15 à 20 ml/Kg de concentrés érythrocytaires, déleucocytés et phénotypés (ABO, Rh, Kell), toutes les 2-3 à 4 semaines.

b. Chélation du fer :

La qualité de chélation reste l'élément majeur du pronostic vital de la maladie via la prévention des atteintes cardiaques et hépatiques hémochromatosiques. Ce point va être développé dans la troisième partie.

c. Supplémentation en acide folique :

L'acide folique intervient dans l'érythropoïèse, qui est accélérée en cas de thalassémie. Donc, une prise quotidienne d'acide folique est recommandée et indéfinie à la dose de 5 mg/j.

d. Splénectomie :

Le développement d'un hypersplénisme est pratiquement constant, il apparaît en général entre 6 et 8 ans. La splénectomie est indiquée devant :

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

Tout enfant splénectomisé doit être soumis à une pénicillino-thérapie quotidienne et à la vaccination anti-pneumococcique et anti-méningococcique. Le risque thromboembolique est accru d'où l'administration de l'acide acétyl salicylique à dose anti-agrégante plaquettaire.

e. Inducteurs de l'hémoglobine fœtale ou Hydroxyurée :

C'est un traitement substitutif à la transfusion sanguine. Elle peut éliminer un besoin de transfusion chez les enfants atteints de β -thalassémie majeure ou intermédiaire. Elle est surtout utilisée dans les pays où les stocks de sang ou d'agents chélateurs sont limités, mais, aussi chez les patients qui ont eu des complications à la suite des transfusions sanguines.

Le mécanisme d'action de l'hydroxyurée consiste à augmenter la production d'hémoglobine fœtale de 91 à 98% par une réactivation des gènes gamma dont le mécanisme n'est pas encore élucidé. Ainsi, le déséquilibre des chaînes de globine peut être amélioré par la synthèse de chaînes γ qui sont capables de

neutraliser l'excès de chaînes α . Il semble que l'augmentation du taux d'hémoglobine totale ne soit pas uniquement expliquée par la seule augmentation de l'hémoglobine fœtale. Une réduction de l'érythropoïèse inefficace est fortement suggérée par la diminution marquée du nombre d'érythroblastes circulants.

L'hydroxyurée peut représenter une alternative utile aux transfusions sanguines, mais, ses effets secondaires (diarrhée, nausées ou vomissements, ulcères dans la bouche, étourdissement, somnolence, perte d'appétit, maux de tête, neutropénie, thrombopénie...) sont très gênants [25].

f. Erythropoïétine :

En l'absence d'études contrôlées randomisées, la place de l'érythropoïétine (EPO) dans les β -thalassémies est actuellement imprécise. Une amélioration de l'anémie est obtenue chez certains patients atteints principalement de TI avec l'hydroxyurée et/ou l'EPO. Leur prescription, seule ou en association, est du domaine du spécialiste et s'effectue hors AMM, de préférence dans le cadre d'études contrôlées.

VIII.2. Transplantation médullaire :

Depuis la première greffe de moelle intrafamiliale en 1981, les enfants disposant d'un donneur intrafamilial HLA compatible peuvent être guéris. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est la seule thérapeutique curative actuelle. Cependant, dans la pratique, moins de 30% des malades trouvent un donneur compatible et le taux de réussite de l'intervention dépend de leur âge et de la qualité de la prise en charge clinique qu'ils ont reçue jusque-là. [1]

VIII.3. Thérapie génique :

Une autre possibilité de traitement curatif en cours d'étude est la thérapie génique. Le succès de cette thérapeutique a été démontré sur des rongeurs et des singes [26]. Cette technique consiste à prélever des cellules souches hématopoïétiques du patient thalassémique, à les manipuler au laboratoire pour y introduire un gène thérapeutique qui code une forme fonctionnelle de la β -globine à l'aide d'un vecteur rétroviral. La réinjection in vivo des cellules souches modifiées impose que le patient ait subi un traitement myélosuppresseur préalable. Le gène thérapeutique introduit a permis alors la synthèse d'une hémoglobine fonctionnelle (Figures : 10, 11).

Les obstacles à cette thérapie étant la nécessité d'améliorer l'efficacité du transfert de gène, réguler et maintenir l'expression du gène introduit, et insérer le gène dans un site non-oncogénique. Cependant, des transferts de gènes de globines ont été effectués avec succès dans des cellules hématopoïétiques humaines et de primates [27, 28].

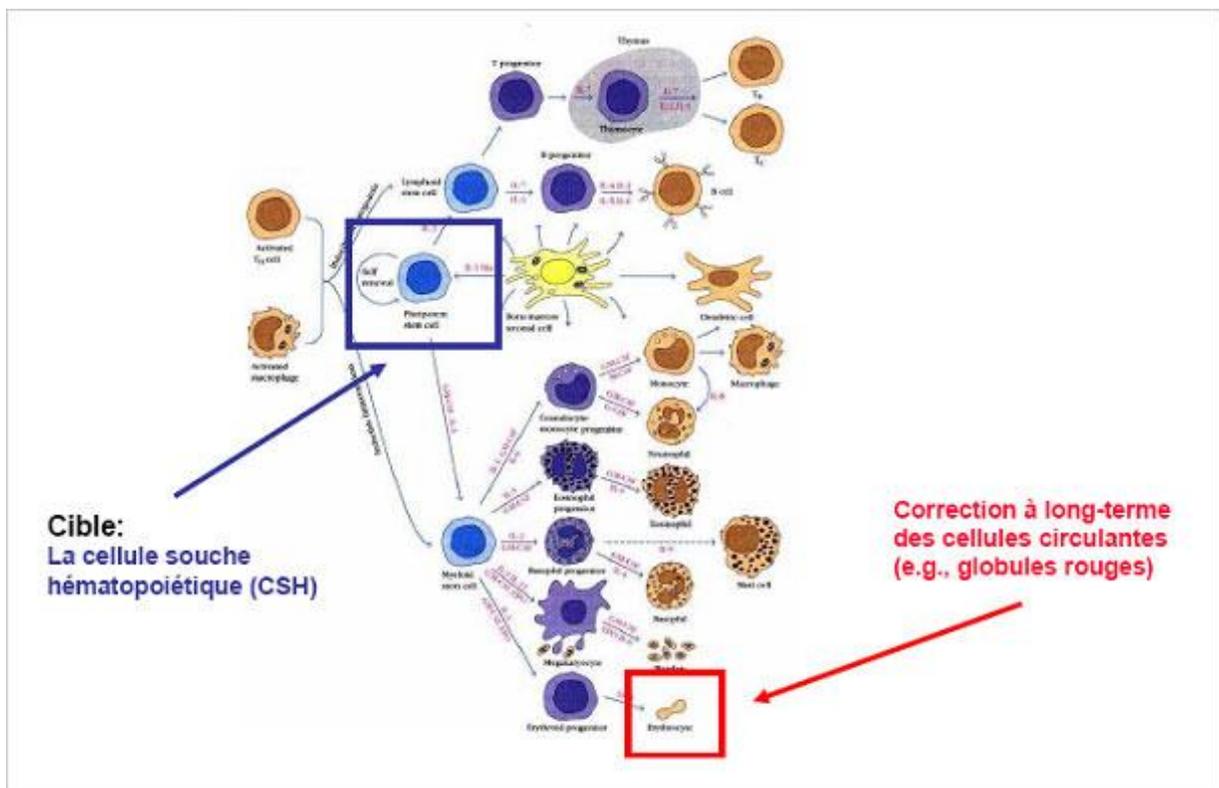


Figure 10 : Prérequis de la thérapie génique hématopoïétique par "addition de gène" [27]

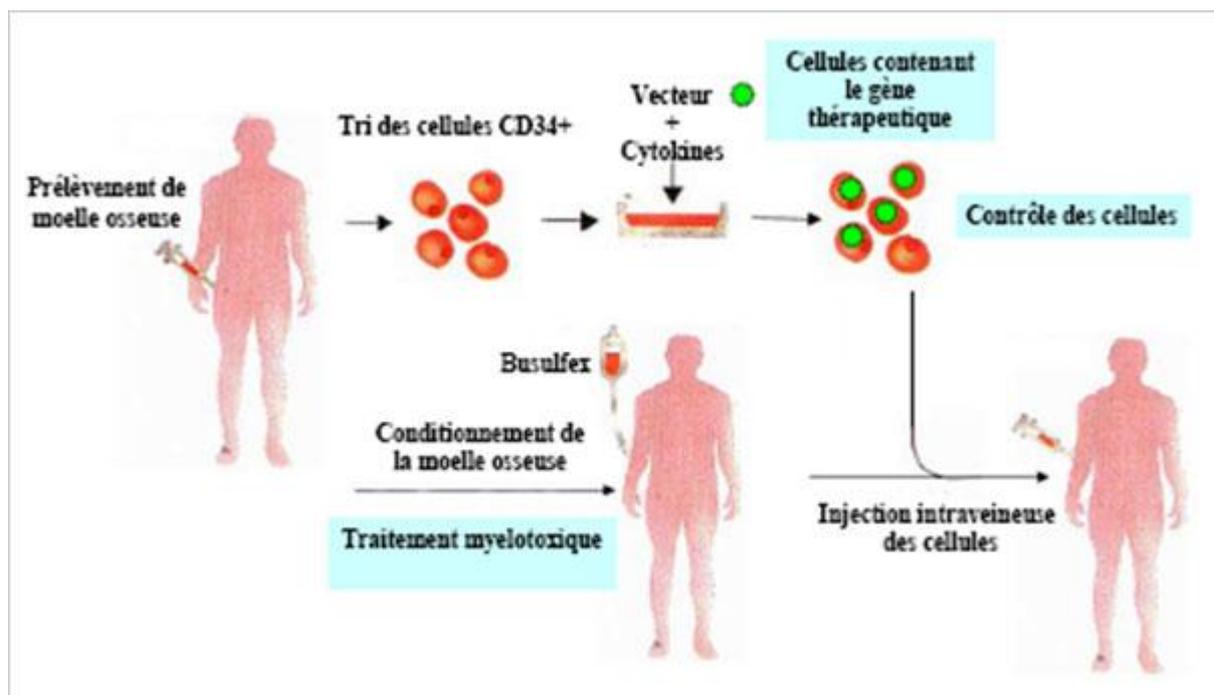


Figure 11 : Premier essai clinique utilisant un vecteur lentiviral [27]

VIII.4. Prise en charge psychologique :

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

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

La transition entre l'équipe pédiatrique et celle qui prendra en charge le patient devenu adulte sera planifiée à l'avance et prendra en compte la maturité physique et psychologique du patient. Elle sera précédée d'une période de familiarisation avec la nouvelle structure d'accueil et les nouveaux soignants. L'organisation de consultation et de réunion communes aux pédiatres et médecins d'adultes permet, en plus de la communication écrite des principaux éléments du dossier médical, un temps d'échange oral en présence du patient. De même, les relais infirmier, social et psychologique seront formalisés [29].

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

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

- La connaissance de la maladie, de ses complications chroniques et aiguës (signes d'alerte cardiaque et infectieux en particulier).

- L'apprentissage des traitements médicamenteux : règles d'administration des médicaments administrés par voie orale, auto-perfusions pour l'administration sous-cutanée de la DFO, si le patient le souhaite.
- La compréhension des indicateurs de suivi, d'efficacité et de toxicité des traitements.
- L'encouragement à l'exercice physique, à une exposition solaire adéquate, à l'arrêt du tabac.
- La connaissance des règles nutritionnelles : l'alimentation est équilibrée et diversifiée, apportant calcium, vitamine E, vitamine C, folates, et limitant les aliments très riches en fer [30].

IX. PREVENTION DES BETA-THALASSEMIES :

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

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

gradient dénaturant atteste une mutation dont la nature est déterminée ultérieurement par séquençage direct ou par comparaison avec des témoins dont la lésion moléculaire est identifiée [29].

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

Le fait de disposer d'un diagnostic et d'un traitement conduit inévitablement à une augmentation cumulée du nombre de malades ayant besoin de soins. L'accroissement de l'espérance de vie de ces derniers vient également s'ajouter au coût général des soins par malade, qui peut avoir des répercussions financières graves pour les pays, surtout pour ceux disposant de ressources limitées. Les projections à dix ans montrent qu'il sera impossible à la plupart des pays de fournir un traitement optimal à tous les malades. Une prévention efficace est donc indispensable pour pouvoir dégager les ressources nécessaires pour le traitement dans de bonnes conditions des malades qui souffrent déjà de cette maladie. Par exemple, au début des années 1980 à Chypre, la mise en œuvre d'une politique de prévention a permis d'éviter jusqu'à 95 % des naissances d'enfants atteints de thalassémie. Cette intervention a stabilisé le coût annuel des soins aux malades à un montant représentant une faible fraction des projections du coût sans la prévention, ce qui a permis d'améliorer nettement la qualité du traitement administré aux malades. Toutes les composantes de la prévention et du traitement doivent être examinées ensemble, les initiatives existantes doivent être soutenues et les services introduits progressivement en commençant par les régions où ils sont le plus faciles à mettre en place [17].

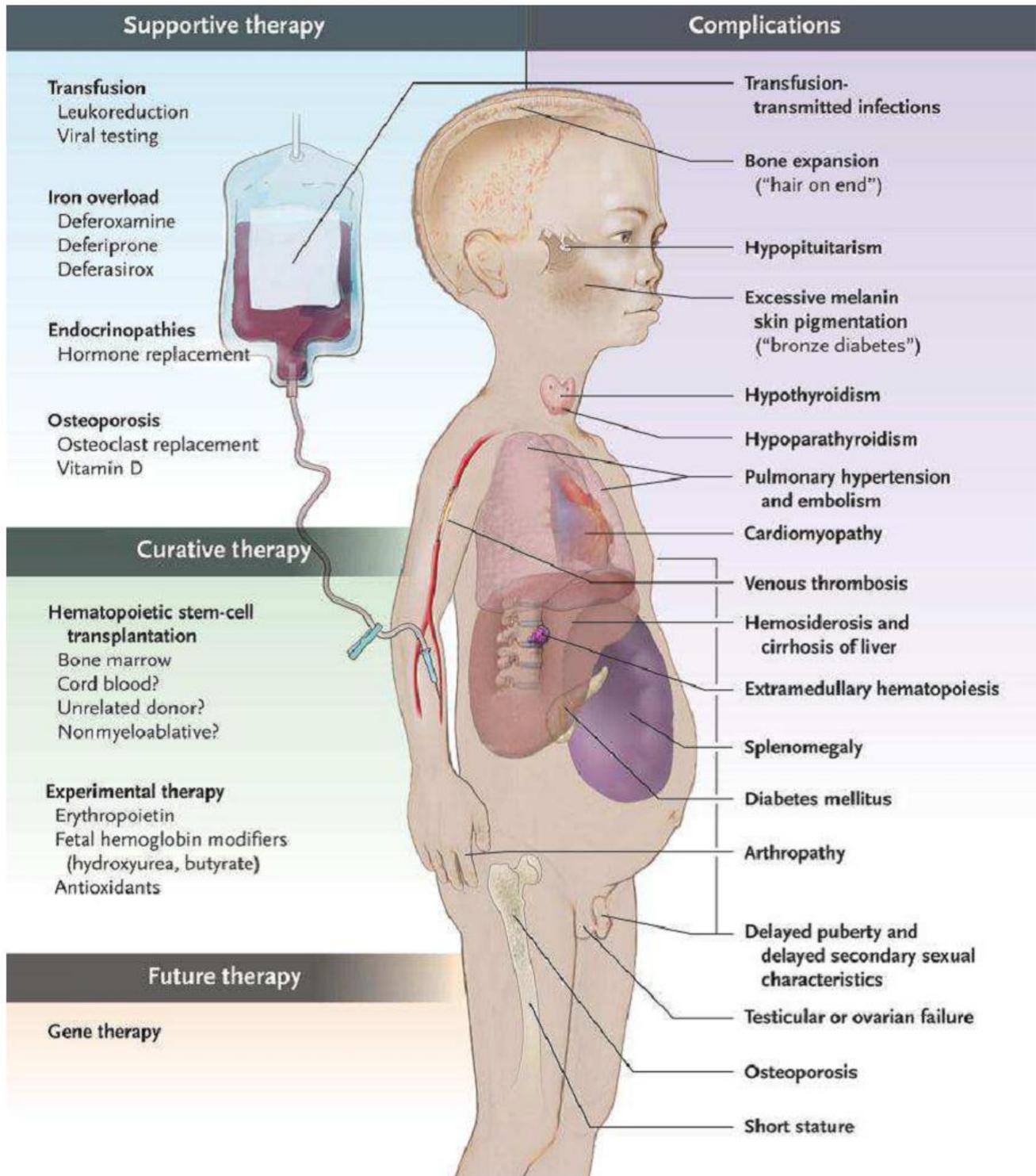


Figure 12 : Présentation clinique des β -thalassémies et facteurs pronostiques [30]

NOTRE ETUDE

PATIENTS ET METHODES :

Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive et analytique de tous les cas de thalassémie suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie, du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 3 ans et demi (janvier 2011 au juin 2014).

Les critères d'inclusion sont :

- Age inférieur à 16 ans
- Tous les enfants ayant un diagnostic confirmé de β -thalassémie.
- Patients suivis régulièrement au sein de notre unité d'hémo-oncologie pédiatrique.

Nous avons étudié :

- **Les données épidémiologiques** : âge, sexe, régions d'origine et niveau socio-économique.
- **Les données cliniques**: antécédents personnels et familiaux des patients, circonstances du diagnostic, données cliniques et paracliniques initiales et au cours du suivi.
- **Les thérapeutiques offertes** : les traitements disponibles, les modalités de prescription et de suivi.
- **L'évolution des patients**, les complications et le suivi.

Nous avons utilisé comme support : les dossiers des patients sous la forme papiers et la forme informatisée. Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation ci-dessous et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant l'Excel.

- Pâleur cutanéomuqueuse
- Ictère
- Splénomégalie (TDD=)
- Hépatomégalie (FH=)

*** Hémogramme initial:**

- Hb= VGM= CCMH= TCMH= Pq=
- GB= PNN= Ly= Rétic=
- Frottis

*** Ferritine :**

*** Electrophorèse de l'hémoglobine :**

- Hb A1= HbA2= HbF= HbS=
- HbC=
- Conclusion

*** Groupage sanguin phénotypé :**

*** Test de coombs direct :**

*** Recherche de RAI :**

*** Echographie abdominale :**

*** Programme transfusionnel initial :**

- Hb pré-transfusionnelle=
- Hb post-transfusionnelle=
- Délai de transfusion

*** Traitement chélateur :**

- Date de début de traitement
- Indication
- Ferritine
- Molécule

RESULTATS :

Sur une période de 3 ans et demi, allant du janvier 2011 au juin 2014, nous avons colligés 24 cas de β -thalassémie.

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

I.1. Age des patients :

L'âge de nos patients varie entre 2 ans et demi et 16 ans, avec un âge moyen de 8,7 ans.

La tranche d'âge entre 7 et 11 ans est prédominante avec 13 cas (54%), suivie par celle entre 2 et 6 ans avec 7 cas (29,5%), et la tranche d'âge entre 12 et 16 ans avec 4 cas (16,5%).

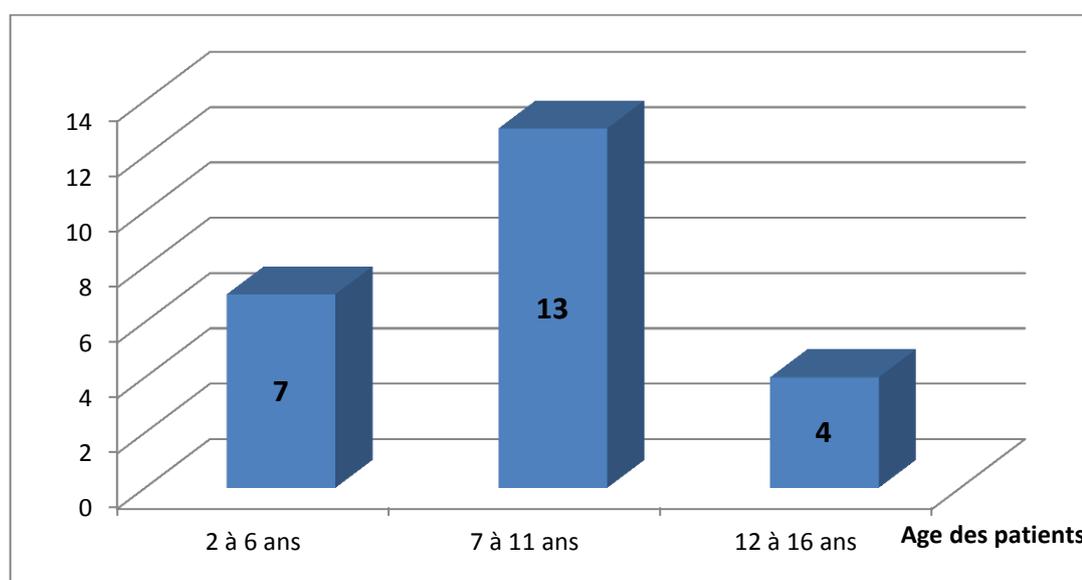


Figure 13 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

I.2. Sexe :

Il n'y a pas de prédominance de sexe. Le sexe ratio M/F est de 1. Ainsi, le nombre de garçons est de 12, soit 50%, et le nombre de filles est de 12, soit 50%.

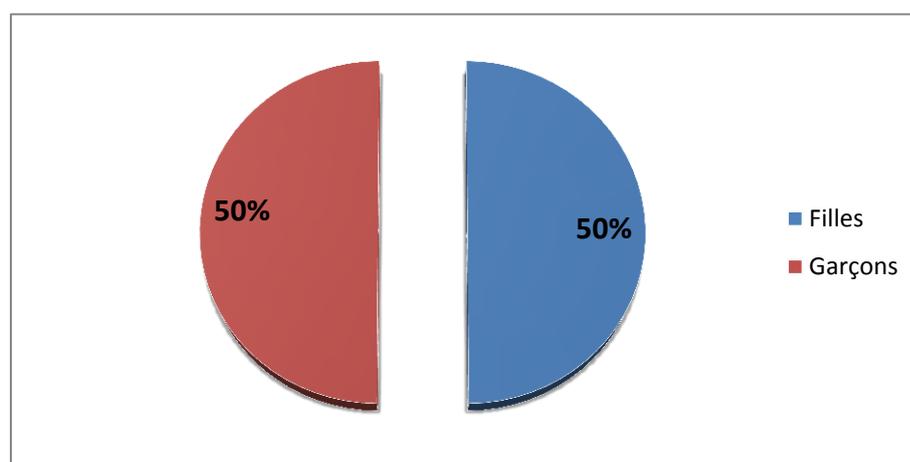


Figure 14 : Répartition des patients en fonction du sexe

I.3. Origine et niveau socio- économique :

Dans notre série, 18 malades sont originaires d'un milieu urbain (75%), et 6 patients d'un milieu rural (25%).

- 10 patients sont originaires de Fès et ses régions soit 40% ;
- 3 patients de Sefrou soit 13% ;
- 3 patients sont originaires de Meknès soit 13% ;
- 2 originaires de Taounate soit 9% ;
- 2 originaires de Guercif soit 9% ;
- 1 originaire de Nador soit 4% ;
- 1 originaire de Oujda soit 4% ;
- 1 originaire de Taza soit 4% ;
- 1 originaire d'Azerou soit 4%.

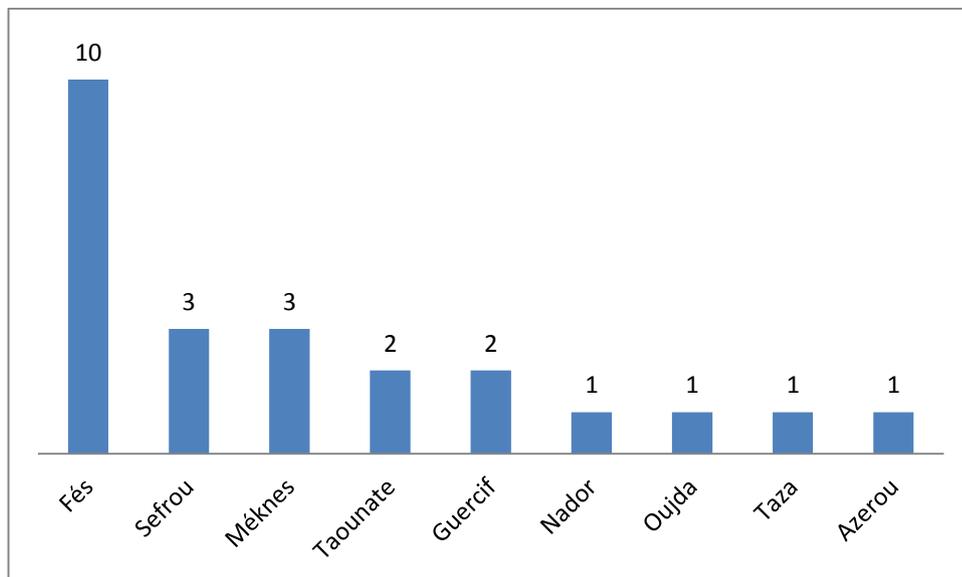


Figure 15 : Répartition géographique des malades

Sur les 24 malades, 17 ont le RAMED (régime d'assistance médicale), (soit 71% des cas), 7 malades sont mutualistes (soit 29%).

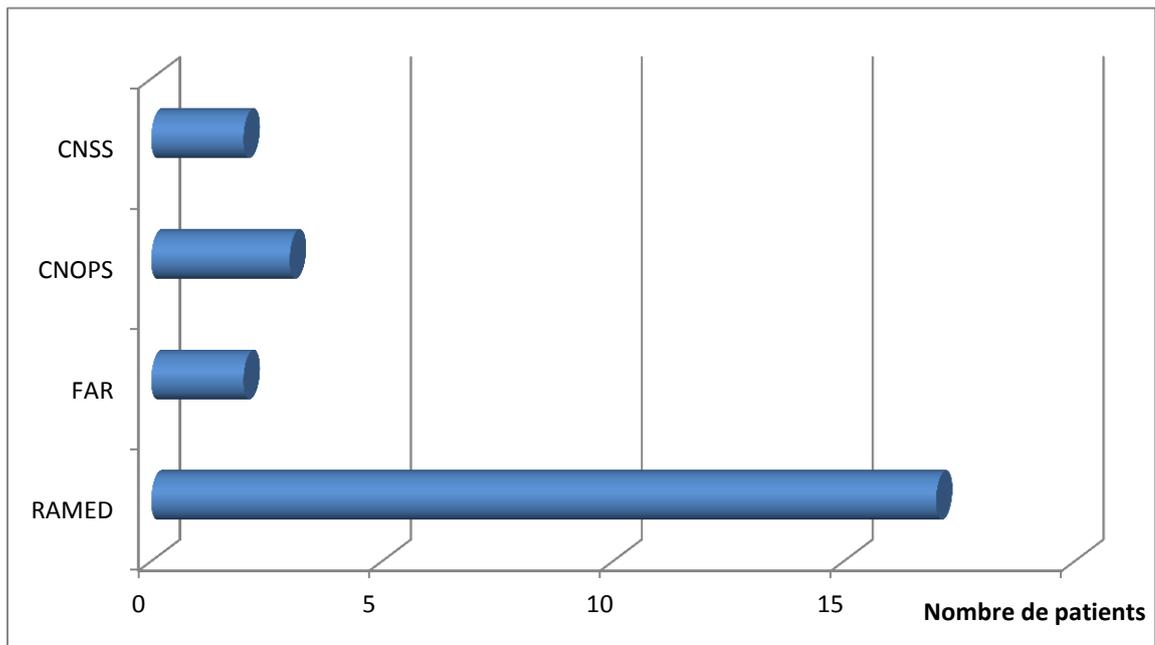


Figure 16: Répartition des patients selon leur couverture sociale

II. DONNEES CLINIQUES :

II.1. Antécédents des patients :

Dans notre série, la consanguinité est présente dans 14 cas (60%), un antécédent familial de thalassémie est retrouvé dans 6 cas (25%).

II.2. Circonstances de découverte :

La pâleur constitue le motif de consultation le plus fréquent (56%), suivie de la distension abdominale (24%) et de l'asthénie (8%).

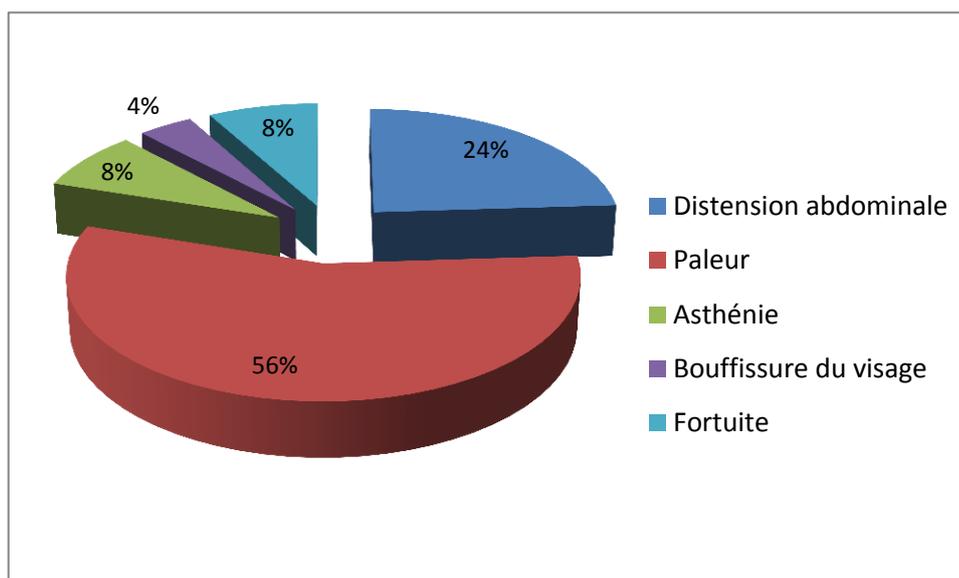


Figure 17 : Répartition des malades en fonction des signes cliniques révélateurs

II.3. Données de l'examen clinique des patients :

Dans notre série, 8 patients ont un retard staturo-pondéral important (35%), 13 ont une dysmorphie faciale avec un faciès asiatique (54%), tous les homozygotes ont un subictère (57%), et 18 ont une pâleur cutanéomuqueuse (78%). Chez 15 patients (65%) la splénomégalie initiale a varié entre 2 et 7 travers de doigts. Actuellement, elle est entre 1 et 3 TDD. L'hépatomégalie était présente initialement chez 6 patients (26%), actuellement, seulement un patient garde l'hépatomégalie.

Tableau 3 : Répartition des malades en fonction des données de l'examen clinique

	Nombre	Pourcentage
Retard staturo-pondéral	8	35%
Faciès asiatique	13	54%
Subictère	5	22%
Pâleur cutanéomuqueuse	18	78%
Splénomégalie	15	65%
Hépatomégalie	6	26%
Mélanodermie	6	26%
Retard pubertaire	2	9%



Service de pédiatrie- CHU HASSAN II- Fés

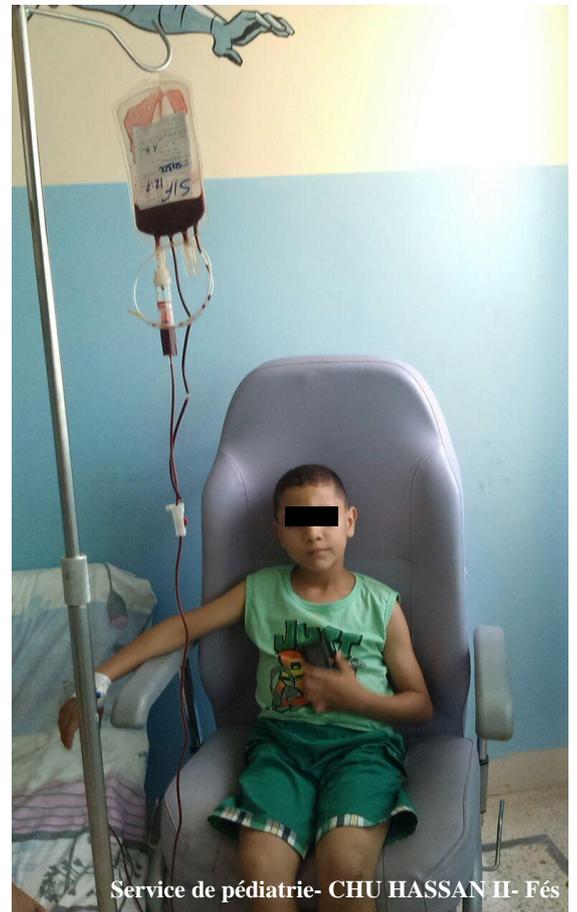


Service de pédiatrie- CHU HASSAN II- Fés

Figure 18 : Photos de patientes thalassémiques, suivies dans notre service, non transfusées initialement régulièrement



Service de pédiatrie- CHU HASSAN II- Fés



Service de pédiatrie- CHU HASSAN II- Fés

Figure 19 : Photo d'un patient bien suivi, dans notre service, avec programme transfusionnel régulier depuis l'âge de 6 mois montrant une discrète dysmorphie faciale (front bombant)



Service de pédiatrie- CHU HASSAN II- Fés



Service de pédiatrie- CHU HASSAN II- Fés

Figure 20 : Patients thalassémiques suivis au sein de notre service, en train d'être transfusés

III. DONNEES PARACLINIQUES

III.1. Hémogramme :

Il a objectivé une anémie hypochrome microcytaire, avec un taux de réticulocytes normal ou augmenté, chez tous les patients. Le taux d'hémoglobine est compris entre 2,3 et 10,4 g/dl. 50% des patients avaient un taux d'hémoglobine < 7 g/dl, 25% entre 7 et 9 g/dl et 25% entre 9 et 12 g/dl.

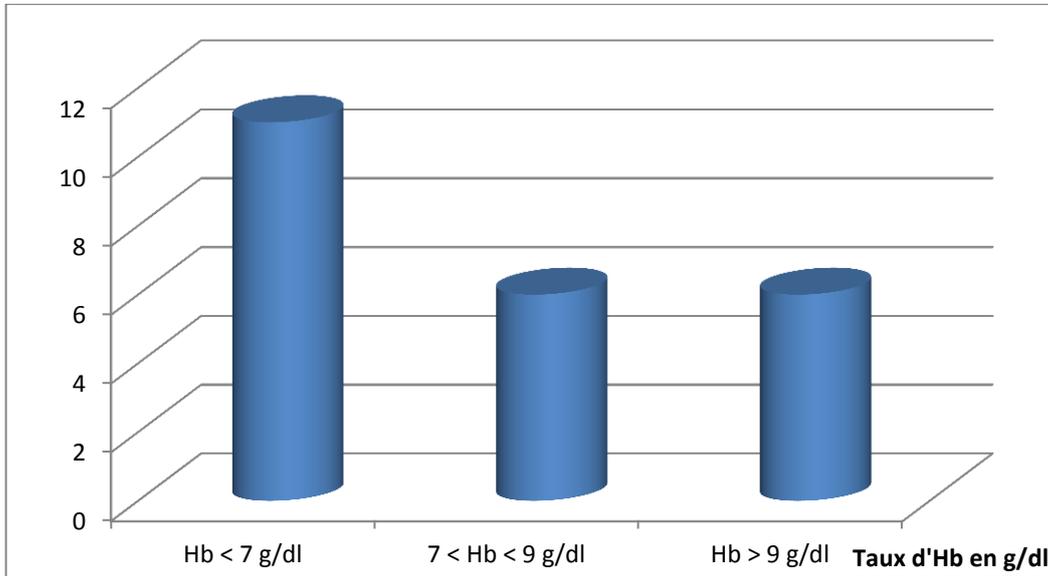


Figure 21 : Répartition des patients en fonction du taux d'hémoglobine initiale

III.2. Ferritine :

La ferritinémie a varié, au moment du diagnostic, entre 23 et 4903 µg/l.

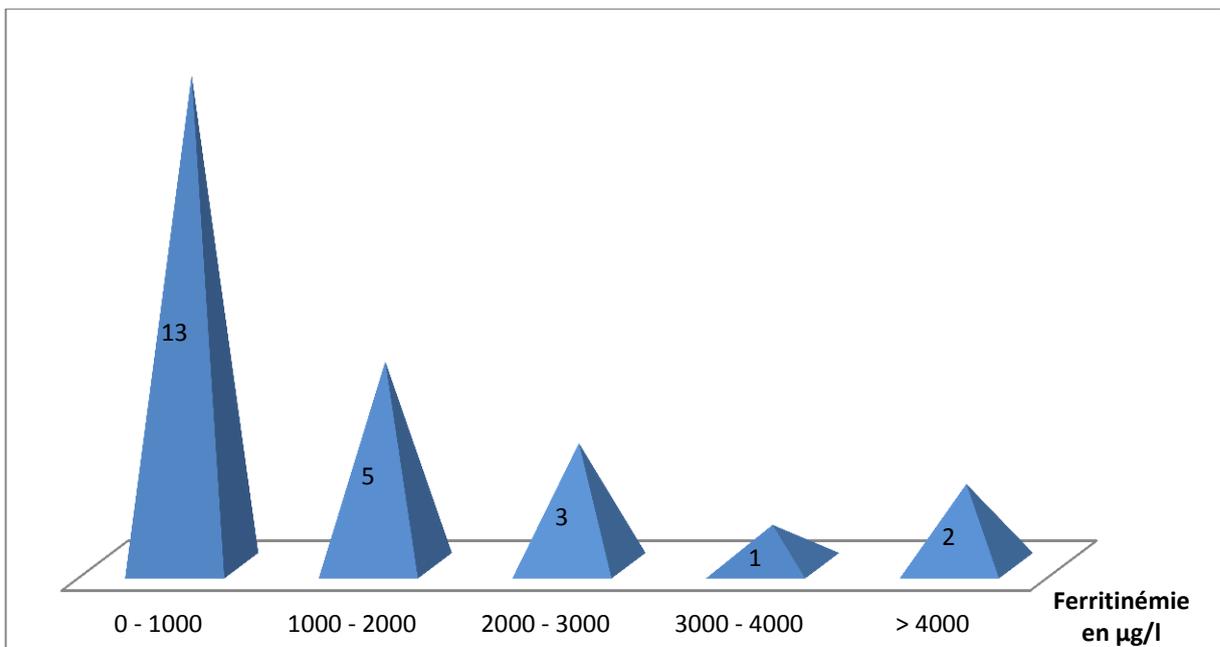


Figure 22 : Répartition des patients en fonction du taux de ferritinémie initiale

III.3. Electrophorèse d'hémoglobine :

Elle est réalisée chez tous les patients, au moins une fois. Elle a objectivé une β -thalassémie hétérozygote chez 9 patients (soit 37,5%), et une β -thalassémie homozygote chez 15 patients (soit 62,5%), dont 5 cas ont la β^+ thalassémie et 10 cas ont la β^0 thalassémie.

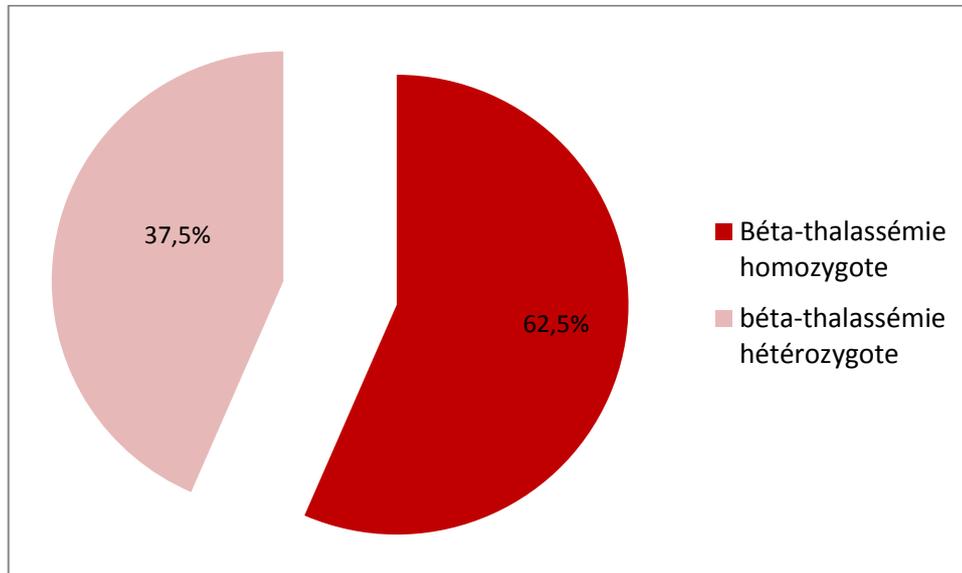


Figure 23 : Répartition des patients en fonction des résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine

III.4. Groupage sanguin :

Tous les malades polytransfusés ont un groupage sanguin avec phénotypage élargi et une recherche des agglutinines irrégulières. 20% ont comme groupe sanguin **B rhésus positif**, 30% ont **A rhésus positif** et 50% ont **O**, dont un **rhésus négatif**.

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

IV.1. Traitement conventionnel :

a. Transfusion sanguine :

- 11 patients thalassémiques majeurs sont sous un programme transfusionnel toutes les 2 à 4 semaines, afin de maintenir en permanence un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel supérieur ou égal à 9 – 10 g/dl.
- Parmi eux, 4 patients étaient mis initialement sous régime transfusionnel intensif hebdomadaire, vu leur énorme splénomégalie. Après l'amélioration, ils sont transfusés toutes les 2 à 3 semaines.
- 2 patients thalassémiques intermédiaires sont sous transfusion à la demande.
- Les autres patients ayant une thalassémie hétérozygote ont en général une hémoglobine autour de 9 – 10 g/dl ; donc, ils sont sous surveillance clinique et biologique. 3 patients hétérozygotes ont nécessité une seule transfusion.
- Le produit sanguin transfusé est un concentré globulaire phénotypé, compatible et déleucocyté.

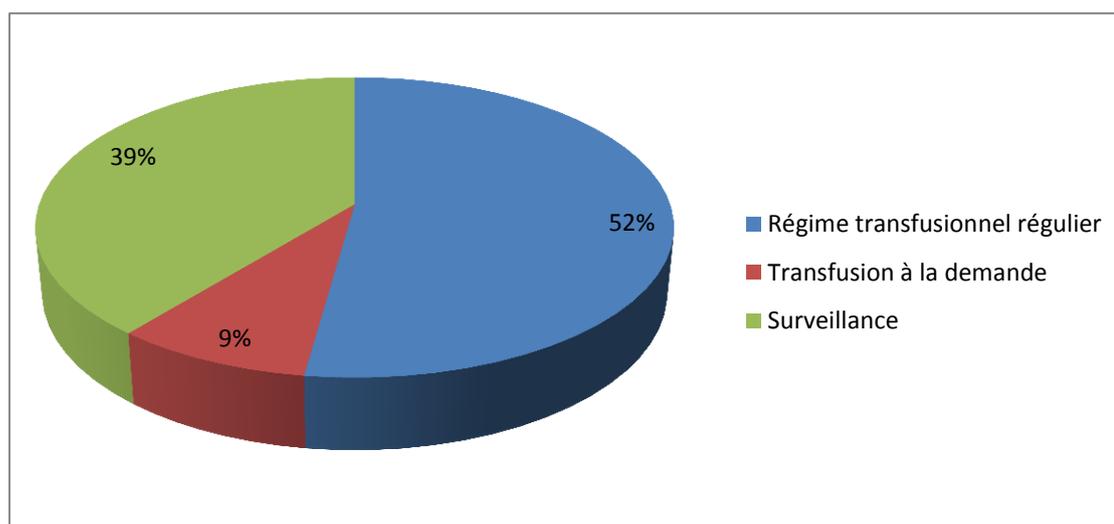


Figure 24 : Répartition des patients en fonction des besoins transfusionnels

b. Supplémentation en acide folique :

Seuls les patients β -thalassémiques intermédiaires sont sous acide folique, à raison de 5 mg/j, 5 jours/7 (vu qu'ils ne sont pas transfusés régulièrement).

c. Splénectomie :

Deux patients ont bénéficié d'une splénectomie, un à l'âge de 9 ans et l'autre à l'âge de 3 ans. L'indication était une énorme splénomégalie avec un hypersplénisme pour les 2 cas.

d. Prise en charge de la surcharge en fer :

d₁. Evaluation de la surcharge en fer :

L'hémochromatose post transfusionnelle est évaluée chez nos patients par :

- ✓ **Le calcul de nombre de concentrés érythrocytaire** reçus par chaque patient et la fréquence de transfusion.
- ✓ **Le dosage de la ferritinémie** tous les 3 mois, qui est un examen facile, disponible et peu onéreux.
- ✓ **La ponction biopsie hépatique** a été réalisée chez une seule patiente, objectivant une fibrose stade F3 de Métavir.
- ✓ **L'IRM (T₂*) hépatique** annuelle, car l'IRM (T₂*) cardiaque est non disponible chez nous.
- ✓ Et **l'échocardiographie** annuelle à la recherche d'un retentissement cardiaque par l'étude de la fonction diastolique.

L'échocardiographie a objectivé une atteinte de la fonction diastolique chez 2 patients, dont un a une thalassémie homozygote majeure avec ferritinémie à 4800 µg/l, et l'autre a une forme intermédiaire avec une ferritinémie à 700 µg/l.

L'IRM T₂* hépatique réalisée chez 11 patients homozygotes a montré un taux de surcharge hépatique en fer entre 65 et 330 µmol/g de poids sec. 2 patients ont une surcharge minimale (< 100 µmol/g), et 9 patients ont une surcharge sévère (> 200 µmol/g).

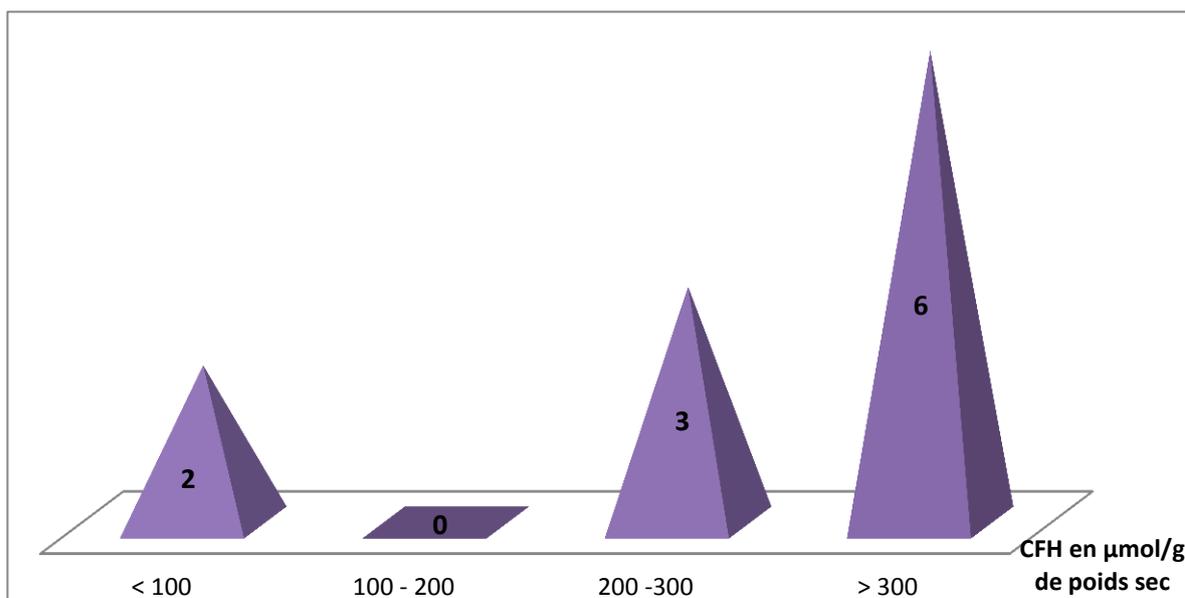


Figure 25 : Répartition des patients en fonction du taux de CFH en IRM T₂*

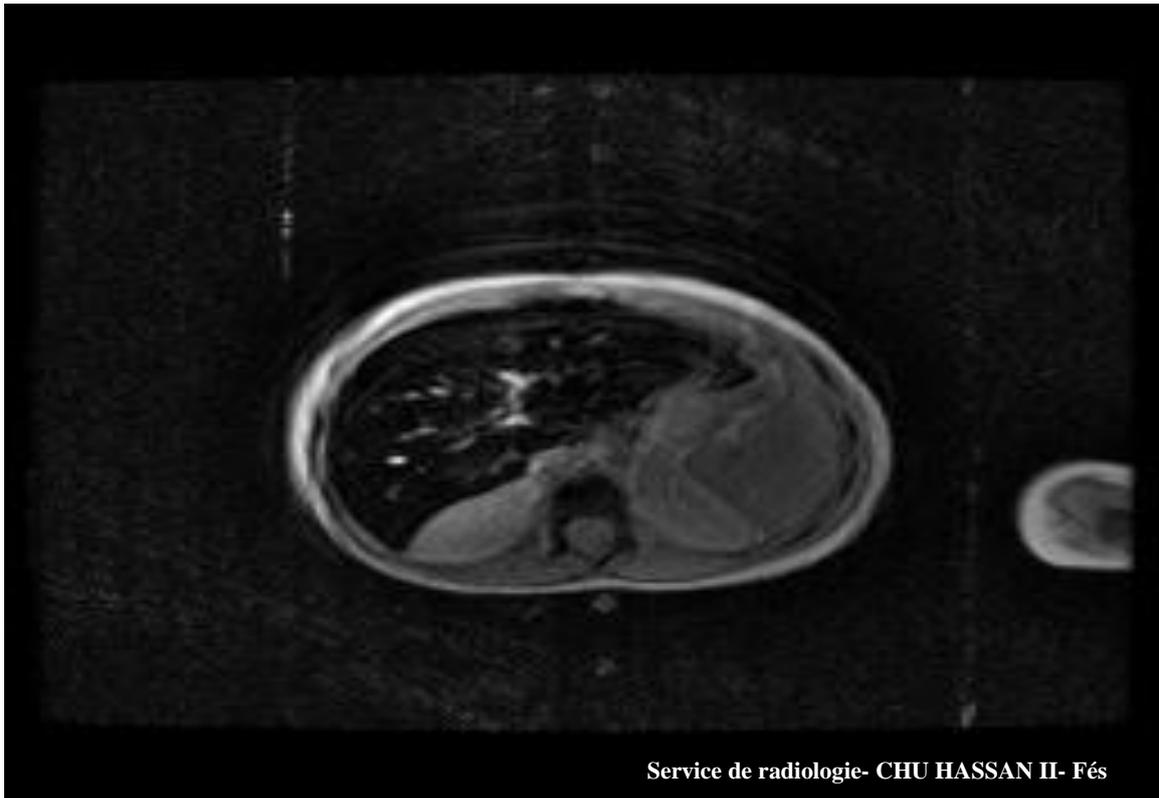


Figure26 : Image d'IRM T_2^* montrant une atteinte hépatique hémochromatosique chez un patient thalassémique homozygote

d₂. Molécules utilisées :

Dans notre série, 13 de nos patients ont été sous traitement chélateur de fer. La molécule utilisée au service est la Déférasirox (DFX) (Exjade*) à la dose de 25 à 40 mg/kg/j pour les polytransfusés, et 10 à 15 mg/kg/j pour les non transfusion-dépendants.

A noter que 3 patients ont été mis initialement sous Déféroxamine (DFO), et un malade sous Défériprone (DFP). Après, ils ont été mis sous DFX vu sa disponibilité et sa facilité d'administration.

2 patients sont actuellement sous deux traitements chélateurs : Déférasirox et défériprone, vu la surcharge massive en fer (ferritinémie à 8586 $\mu\text{g/l}$ chez le premier, et à 3826 $\mu\text{g/l}$ chez le deuxième), malgré la prise de déférasirox à la dose de 40mg/kg/j.

d₃. Indications :

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

- ✓ Une ferritinémie élevée : entre 1050 et 4903 $\mu\text{g/l}$
- ✓ et / ou une CFH comprise entre 65 et 330 $\mu\text{mol/g}$ en T_2^* .

La durée totale de chélation dans notre série est comprise entre 6 mois et 7 ans.

d4. Toxicités hépatique et rénale :

Le Déférasirox est en général bien toléré, et ses effets indésirables sont rarement graves.

Dans notre série, un seul malade a présenté **une toxicité hépatique** après sa mise sous Déférasirox, avec élévation des transaminases et des phosphatases alcalines. Le traitement a été arrêté jusqu'à normalisation des transaminases, puis réintroduit à doses progressives avec bonne tolérance.

La toxicité rénale a été notée chez 4 patients :

- un patient a présenté une légère élévation de la protéinurie, qui a régressé sous prescription de boissons abondantes.
- Trois patients ont présenté une protéinurie positive comprise entre 10 et 17 mg/kg/j, avec une urée comprise entre 0,5 et 0,6 g/l, ce qui a nécessité l'arrêt du traitement pendant une semaine puis sa reprise tout en insistant sur la bonne hydratation.

d5. Tolérance digestive et cutanée :

- Trois de nos patients ont présenté des éruptions morbiliformes prurigineuses, transitoires, qui se sont améliorées sous traitement antihistaminique.
- Quatre patients ont présenté une intolérance digestive transitoire après leur mise sous Exjade : un patient a présenté des douleurs abdominales, et 3 patients ont présenté des nausées ; ces signes ont rapidement régressé sous traitement symptomatique.

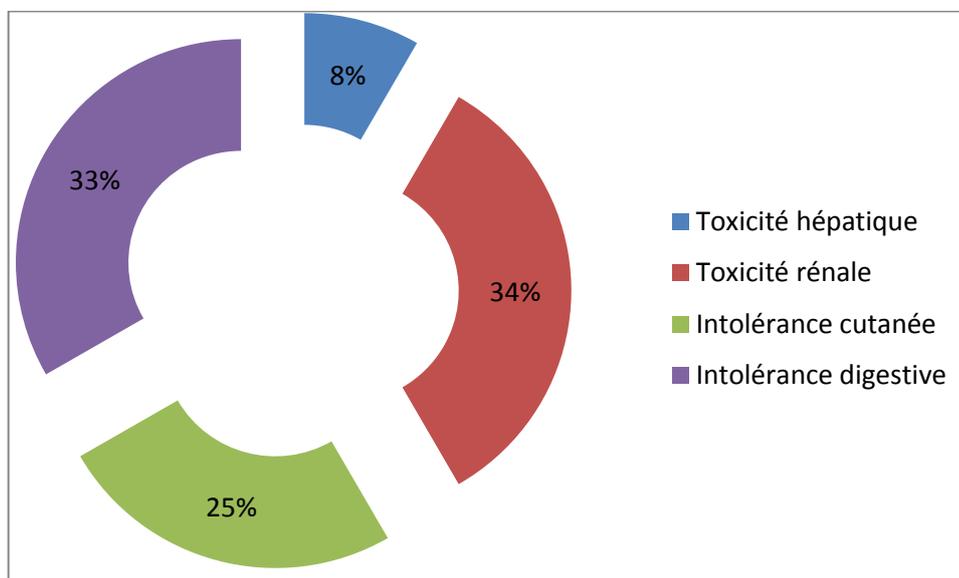


Figure 27 : Répartition des patients en fonction des effets indésirables du traitement

d₆. Surveillance du traitement chélateur et des complications de la surcharge en fer :

Tous les patients ayant une β -thalassémie suivie dans notre service ont une fiche de surveillance individuelle, comportant :

- la date de consultation
- le poids et la taille
- les résultats de l'hémogramme
- la ferritinémie
- la quantité de CG transfusée
- la quantité totale annuelle de CG transfusée
- le traitement chélateur prescrit et la dose
- la fonction rénale et hépatique
- l'examen ophtalmologique et audiométrie
- la glycémie
- le bilan thyroïdien et phosphocalcique * 1 / an
- les sérologies HVB, HVC et HIV * 1 à 2 / an
- le développement pubertaire
- la croissance staturo-pondérale.

Tous nos patients ont des sérologies (HVB, HVC, HIV) négatives. Leur bilan endocrinien est normal. Cependant, tous nos patients homozygotes qui sont en âge pubertaire ont un retard de puberté. De même, ils ont un retard statural dans 30% des cas.

d₇. Evolution de la surcharge en fer sous traitement chélateur :

La surveillance régulière des patients thalassémiques sous traitement chélateur permet de suivre l'évolution de la surcharge en fer et d'adapter mieux le traitement.

- Ainsi, 4 patients ont amélioré leurs taux de ferritine, 4 ont gardé une ferritinémie stationnaire et 5 patients ont augmenté leurs ferritinémies ; parmi eux 2 sont mis actuellement sous deux traitements chélateurs (DFX + DFP).

- L'IRM hépatique T₂* de contrôle est réalisée tous les ans chez les patients sous traitement chélateur bien conduit ; elle a montré l'amélioration de la CFH dans tous les cas, sauf 1 seul patient qui a une thalassémie intermédiaire et dont la CFH a passé de 280 à 310 $\mu\text{mol/g}$, d'où l'augmentation de la dose du traitement chélateur (DFX) de 13 mg/kg/j à 20 mg/kg/j.

IV.2. Transplantation médullaire :

Une de nos patients a bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse en situation géno-identique avec une bonne évolution clinique et biologique. Le donneur est son petit frère qui présente un profil de β -thalassémie hétérozygote et une identité HLA identique à celui de notre patiente. Actuellement, nous sommes à un an de recul sans rejet de greffe, ni maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

Unité d'hémato-oncologie

Fiche de surveillance mensuelle des patients thalassémiques

Nom et prénom :

DDN :

Age :

IP :

Type de thalassémie :

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

Figure 28 : Fiche de surveillance mensuelle des patients thalassémiques du service

Unité d'hémo-oncologie

Fiche de surveillance annuelle des patients thalassémiques

Nom et prénom :

DDN :

Age :

IP :

Diagnostic :

Date de début du traitement chélateur :

Types de molécules utilisées :

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

Figure 29 : Fiche de suivi annuel des patients thalassémiques du service

Tableau des RDV des bilans

Nom/Prénom :

Date de naissance

N° dossier :

Diagnostic :

Année	Jan.	Fév.	Mar.	Avr.	Mai	Jui.	Juil.	Août.	Sep.	Oct.	Nov.	Déc.
Bilan mensuel												
Bilan Trimestriel												
Bilan Semestriel												
Bilan Annuel												

* Cocher le type de bilan au mois correspondant

Figure 30 : Fiche de RDV des bilans des patients thalassémiques du service

Lors du suivi des thalassémies majeures, nos patients bénéficient d'une surveillance régulière, aussi bien clinique que biologique :

➤ ***A chaque consultation :***

- Poids, taille, examen abdominal, cardiovasculaire, examen somatique complet.
- Hémogramme.
- RAI et test de compatibilité avant chaque transfusion

➤ ***Tous les 3 mois :***

- Ferritine, fer sérique, CTF, CST.
- Glycémie, chez les enfants de plus de 8 ans.
- Fonction rénale (urée, créatinine) et protéinurie de 24h
- Bilan hépatique (GOT, GPT, GGT, PAL, Bilirubine)
- Uricémie
- Bilan phosphocalcique.

➤ ***Tous les 6 mois :***

- Croissance (taille assise, taille debout, périmètre crânien)
- Stade pubertaire (Tanner)
- Glycémie à jeun, à partir de 5 ans.
- Test de coombs direct
- bilan cardiologique : clinique, ECG (âge > 8 ans), échocardiographie
- Sérologies virales

➤ ***Tous les ans :***

- Evaluation du programme transfusionnel : Hb moyenne pré et post transfusion, nombre de transfusions reçues, volume transfusé (ml/kg/an).
- Bilan biochimique : Zincémie, calcémie, phosphorémie, PAL, natrémie, kaliémie, protidémie, albuminémie, LDH, GOT, GPT, GGT, Bilirubine.
- Bilan endocrinien :
 - ✓ HGPO à partir de l'âge de 8 ans
 - ✓ TSH, FT4 à partir de l'âge de 5 ans
 - ✓ Chez la fille à partir de l'âge de 12 ans : FSH, LH, Œstradiol, âge osseux
 - ✓ Chez le garçon à partir de l'âge de 14 ans : FSH, LH, Testostérone, âge osseux
 - ✓ PTH
- Toxicité du traitement chélateur :
 - ✓ Examen ophtalmologique

- ✓ Audiométrie
- Echographie abdominale
- Sérologies virales (Hépatite B et C, HIV)
- Echocardiographie avec évaluation de la fonction diastolique
- IRM (T2*) hépatique et cardiaque.

➤ **En fonction de l'indication :**

- Age osseux en cas de retard de croissance
- Test au GnRH, cortisolémie
- Dosage des IGF-1
- Vitamine D
- Cuprémie

Tableau 4 : surveillance clinique et paraclinique des patients thalassémiques du service

	Bilan mensuel	Bilan Trimestriel	Bilan Semestriel	Bilan Annuel
Clinique		Poids	*Taille debout+ assis *ECG (âge>8ans) *Stade pubertaire (♂ : âge>12ans , ♀ : âge>10-11ans)	*Audiogramme /Fo/ Vision des couleurs *âge>3ans: Echographie abdominale *âge>8ans: Echo-Doppler cardiaque /DMO/ IRM T ₂ */ Age osseux/ EFR
Sanguin	*NFS *RAI *LDH *Créatinine sérique *Glycémie	*Ferritinémie *Transaminases	*TCD *Antigène HBS/ Sérologie hépatite C/ Sérologie HIV *PCR HCV si <u>sérologie positive</u>	*Natrémie/ Kaliémie/ EPP/ GGT/ Bilirubine/ D Cuprémie/ Zincémie/ Folates sériques Dosage de la vitamine 25 OHD3 *âge>5ans : FT4/ TSH/ Calcémie/ Phosphorémie Phosphatase alcaline *âge>8ans : HGPO *âge>10ans : PTH/ cortisolémie *fille âge>12ans : FSH, LH, Estradiolémie/ prolactinémie *garçon âge>14ans : FSH/ LH/ testostéronémie/ prolactinémie
Urinaire		*Micro albuminurie/ calciurie, protéinurie/ créatinine urinaire		

V. *EVOLUTION DES PATIENTS:*

Dans notre série :

- ❖ Le traitement chélateur a été arrêté chez une patiente suivie pour β -thalassémie intermédiaire, après 08 mois de chélation, vu que le taux de ferritinémie a baissé à 380 $\mu\text{g/l}$ et la CHF sur l'IRM hépatique de contrôle était à 60 $\mu\text{mol/g}$.
- ❖ 11 patients sont toujours sous traitement chélateur : 3 ont amélioré leurs taux de ferritine, 3 ont gardé une ferritinémie stationnaire et 5 patients ont augmenté leurs ferritinémies ; parmi eux 2 sont mis actuellement sous deux traitements chélateurs (DFX + DFP).
- ❖ Un patient est décédé à l'âge de 18 mois, dans un tableau d'anémie sévère avec intolérance hémodynamique. Ses parents ne le ramenaient pas pour transfusions régulières, vu leurs difficultés sociales (éloignement du CHU, ignorance et pauvreté).

DISCUSSION

I. SURCHARGE EN FER OU HEMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE :

L'hémochromatose est une accumulation anormale de fer sous forme de ferritine et d'hémosidérine au début au niveau du système réticulo-endothélial puis au niveau d'autres organes (foie, cœur, cerveau, glandes endocrines, ...).

La surcharge en fer est un facteur de mortalité, principalement d'origine cardiaque, chez tous les patients multi-transfusés, et constitue le principal facteur pronostique au cours de la β -thalassémie majeure [31].

I.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE :

La physiopathologie de la surcharge en fer au cours de la thalassémie est liée à deux mécanismes associés :

Le premier est en rapport avec la quantité de fer apportée par les transfusions : chaque concentré érythrocytaire (CE) ou concentré de globules rouges (CGR) contient environ 200 mg de fer. Les globules rouges sénescents sont recyclés par le système monocytes-macrophages, où le fer peut être stocké, puis réutilisé pour l'hématopoïèse. Il n'existe aucun mécanisme physiologique capable de moduler l'excrétion du fer en dehors de l'organisme. Lorsque les capacités de ce système sont saturées (en règle générale après 20 CE), il apparaît une surcharge tissulaire en fer [32].

Le deuxième mécanisme est l'hyperabsorption intestinale du fer, secondaire au dysfonctionnement de l'érythropoïèse médullaire. Il a été démontré que plus la dysérythropoïèse était prononcée, plus l'absorption digestive était importante. Le messenger moléculaire provenant de la moelle hématopoïétique à l'origine de l'augmentation de l'absorption du fer par la villosité intestinale n'est à ce jour pas encore identifié. Il est très probable qu'il agisse par l'intermédiaire d'une répression de la production d'hepcidine, par un mécanisme inconnu. Le rôle de certains facteurs biologiques a été évoqué, tels que des facteurs de croissance (FDG-15), ou l'interaction avec certaines protéines du microenvironnement médullaire (bone marrow protein) [33].

Il a été clairement démontré qu'avant même toute transfusion, une surcharge tissulaire en fer d'importance variable pouvait se rencontrer (comme au cours de l'hémochromatose génétique). Une fois les capacités de transport de la transferrine dépassées, il apparaît une fraction de fer plasmatique non liée à la transferrine, particulièrement toxique et capable d'induire la formation de radicaux libres, entraînant la peroxydation des lipides membranaires et les altérations cellulaires [34].

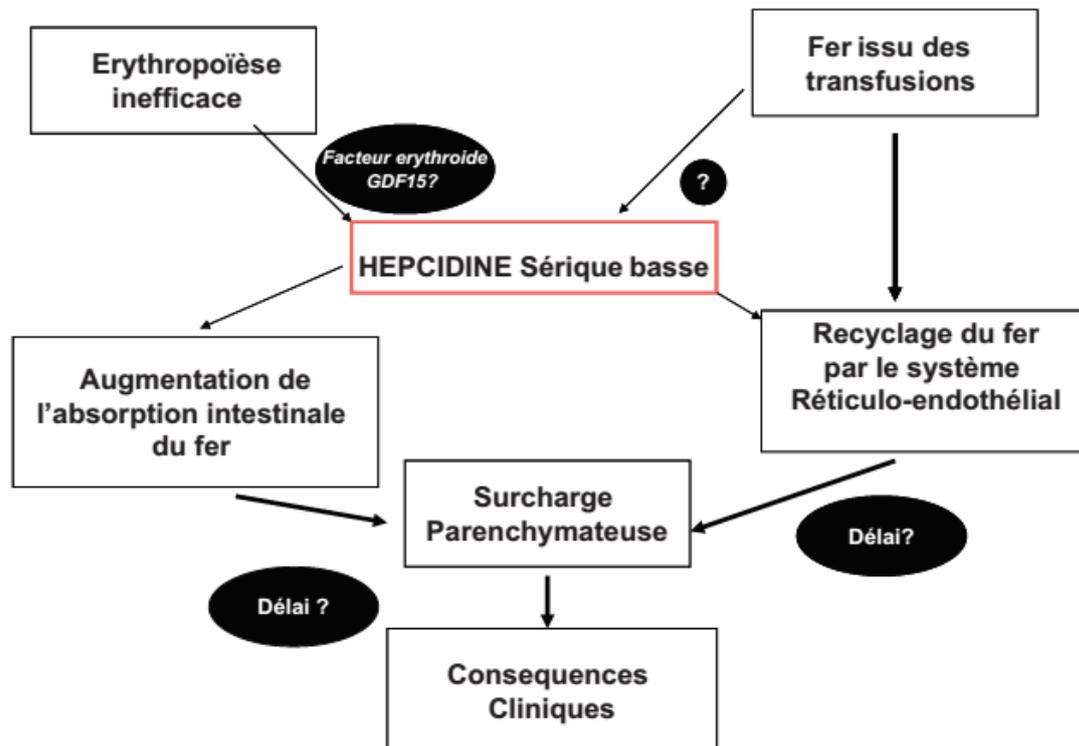


Figure 31 : Mécanismes physiopathologiques de la surcharge en fer post-transfusionnelle [35]

I.2. CLINIQUE DE L'HEMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE :

Le tableau clinique diffère quelque peu de celui de l'hémochromatose génétique. Au cours de la β -thalassémie majeure, les principaux organes cibles sont le cœur, le foie et les glandes endocrines. Les complications articulaires sont plus rares et moins spécifiques, contrairement à l'hémochromatose génétique.

a. Atteinte cardiaque :

La surcharge en fer cardiaque constitue la première cause de mortalité chez tous les patients atteints d'hémochromatose post-transfusionnelle. En 2000, il était rapporté que 50 % des patients atteints de β -thalassémie majeure mouraient avant 35 ans, principalement de cause cardiaque [30].

L'hémochromatose a pour conséquence ultérieure une dilatation cavitaire et un épaissement des parois ventriculaires. L'altération de la relaxation ventriculaire gauche apparaît en premier lieu, en rapport avec la surcharge myocardique en fer. L'étude de Parkes a montré que le fer pénétrait dans la cellule sous la forme ferreuse et ferrique, avec cependant une efficacité plus importante pour la forme ferreuse. L'entrée cellulaire du fer est facilitée par les canaux calciques de type L avec une compétition entre le fer ferreux et le calcium nécessaire à la contraction musculaire. Cette étude montre en effet la persistance d'une pénétration intracellulaire des 2 formes ioniques de fer. Les troubles de la compliance ainsi que la dysfonction systolique ventriculaire gauche apparaissent de façon plus tardive dans l'évolution de la

maladie hémochromatosique, de même que les complications rythmiques et conductives. Cette évolution peut être expliquée par le mode de déposition des pigments ferriques qui prédomine dans les ventricules et n'intéresse que plus tardivement les voies de conduction [32].

Les signes de l'insuffisance cardiaque, le plus souvent révélateurs, sont : insuffisance cardiaque globale à prédominance droite d'installation rapide, insuffisance cardiaque congestive se caractérisant par une dyspnée d'effort.

Les précordialgies sont fréquentes, sans caractère angineux, rattachées parfois à l'irradiation de douleurs abdominales. Les autres symptômes cardiaques n'ont aucun caractère de spécificité : palpitations en rapport avec des arythmies supra-ventriculaires, douleurs thoraciques antérieures exacerbées à l'inspiration évoquant une exceptionnelle péricardite associée [15].

L'ECG est normal dans plus d'1/3 des cas. Les signes électriques ne sont pas spécifiques de l'atteinte myocardique mais sont observés dans près de 70% des cas au stade d'insuffisance cardiaque [15]. **La radiographie thoracique** n'a aucun caractère de spécificité et montre, au stade d'insuffisance cardiaque, une cardiomégalie, plus ou moins associée à des signes de surcharge vasculaire.

L'échographie Doppler constitue l'examen clé du diagnostic de localisation cardiaque de l'hémochromatose, qui se caractérise par une dilatation ventriculaire avec une dysfonction systolique, sans augmentation significative de l'épaisseur pariétale, habituellement précédée d'anomalies de remplissage ventriculaire gauche. Ces dernières sont mises en évidence en particulier lors de la surveillance systématique des enfants atteints de thalassémie majeure [36].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), avec estimation indirecte de la concentration intracardiaque en fer par la mesure du T2*, constitue un examen de surveillance majeur et doit, si elle est localement disponible et validée, devenir systématique [37].

Dans notre contexte, l'estimation du retentissement de l'hémochromatose sur le cœur ne se fait que par l'échocardiographie, vu la non disponibilité de l'IRM T2* cardiaque. Parmi nos patients thalassémiques homozygotes, deux ont une atteinte de la fonction diastolique.

b. Atteinte hépatique :

Après l'atteinte cardiaque, l'atteinte hépatique est la seconde cause de mortalité chez les malades polytransfusés. De nombreux patients thalassémiques présentent une hépatopathie chronique, dont les deux principales causes sont la surcharge en fer et l'infection par le VHC. La surcharge en fer hépatique se manifeste par une fibrose progressive puis une cirrhose, dont la fréquence en histologie est estimée à environ 10% des patients. Ce pourcentage est en diminution du fait de la rareté actuelle des contaminations transfusionnelles par le VHB et surtout le VHC et de l'amélioration du traitement chélateur. L'infection par le VHC, par le VHB, et la surcharge en fer sont des facteurs de risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

La fréquence des calculs biliaires pigmentaires, conséquence de l'hémolyse chronique, varie d'un faible pourcentage à 50% chez les patients thalassémiques. Elle augmente avec l'âge [38].

Pour notre série, un seul patient qui présente des calculs biliaires pigmentaires.

c. Atteinte endocrinienne :

Le retentissement endocrinien de l'hémochromatose post-transfusionnelle a été bien étudié chez les enfants et les adolescents thalassémiques (puberté retardée, aménorrhée secondaire, retard statural, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, diabète insulino-dépendant). La fréquence de ces complications augmente avec l'âge des patients. Elles sont principalement secondaires à la surcharge martiale par atteinte directe du parenchyme glandulaire ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Pour nos patients, 8 ont un retard statural, et deux ont un retard pubertaire.

La réalisation de tests dynamiques et d'un dépistage précoce en milieu endocrinologique est indispensable afin de dépister les atteintes endocriniennes débutantes (intolérance au sucre, hypothyroïdie fruste) et d'intensifier le traitement chélateur [39].

c1- L'hypogonadisme : est la plus fréquente et la plus précoce des complications endocriniennes de la surcharge en fer. Le retard pubertaire est lié principalement à une insuffisance gonadotrope, l'antéhypophyse étant particulièrement sensible au stress oxydatif. Plus rarement, le fer en excès provoque aussi des lésions gonadiques directes. Chez les patients nés récemment, ayant bénéficié d'une chélation précoce par DFO, le retard pubertaire ne concerne plus que 15% des adolescents, mais de nombreux patients développent un hypogonadisme secondaire [39].

c2- Le retard statural : touche le tiers des patients TM, et 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. L'accélération pubertaire de la croissance est de moindre amplitude, notamment chez le garçon.

Le retard de croissance staturale est multifactoriel : hypogonadisme, hypothyroïdie ou plus rarement déficit en hormone de croissance (GH). 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.

c3- L'hypothyroïdie périphérique : (diminution des taux circulants de thyroxine et élévation de l'hormone thyrostimuline), c'est une atteinte directe du parenchyme thyroïdien, était fréquente chez les patients anémiques et/ou avec une chélation insuffisante, mais elle est devenue rare avec la prise en charge actuelle et ne survient pas avant l'âge de 10 ans. La prévalence varie de 2 à 10%, avec un âge moyen au diagnostic de 15 ans. L'atteinte thyroïdienne est d'aggravation progressive sur plusieurs années et survient en règle chez les patients qui présentent un hypogonadisme.

c4- L'hypoparathyroïdie : sa prévalence varie de moins de 5% à 13% selon l'âge des patients étudiés, les critères diagnostiques de l'hypoparathyroïdie et la pratique ou non d'un dosage annuel de parathormone (PTH) de dépistage. Elle survient à partir de la seconde décennie avec un âge moyen au diagnostic de 18 ± 6 ans et est en règle générale associée à d'autres atteintes de la surcharge en fer (diabète, insuffisance cardiaque). L'hypoparathyroïdie, par atteinte des glandes parathyroïdiennes, est diagnostiquée devant des anomalies du métabolisme phosphocalcique et des taux sanguins abaissés de PTH.

c5- Le diabète insulino-dépendant : sa prévalence a régressé depuis la mise en route précoce du traitement chélateur. L'intolérance au glucose est plus commune et précoce que la survenue d'un diabète franc, qui concerne 5 à 10% des patients adultes. L'intervalle moyen entre le diagnostic d'intolérance au glucose et le développement d'un diabète insulino-dépendant a été estimé à trois ans. Les facteurs de risque de développement d'un diabète sont une mauvaise observance du traitement chélateur, la mise en route tardive de la chélation, et les altérations hépatiques (hépatite chronique ou cirrhose).

Le 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.

c6- La stérilité : autrefois, elle était quasi constante chez les patients TM, mais avec l'amélioration du traitement chélateur, un nombre croissant de grossesses et de paternités induites ou spontanées est rapporté. En cas de désir d'enfant, le patient bénéficiera d'une consultation de médecine de la reproduction afin de faire le point sur les chances de succès et les options thérapeutiques, en particulier le déclenchement de l'ovulation ou de la spermatogenèse [40].

d. L'ostéoporose :

Elle touche 40 à 50% des patients adultes TM. L'ostéoporose concerne les deux sexes, elle peut survenir chez l'enfant et est un FDR de fracture. Sa physiopathologie est multifactorielle. Ses principaux FDR sont l'âge et l'hypogonadisme. Si elle est principalement secondaire à l'hypogonadisme, l'hyperplasie médullaire, la surcharge osseuse en fer, l'hypothyroïdie, l'hypoparathyroïdie, le diabète, les anomalies de l'axe GH-IGF1, le déficit en zinc, en vitamine C ou D, la dysplasie osseuse liée à une hyperchélation par la DFO intervient également. Elle peut se développer malgré un traitement transfusionnel et chélateur optimal et sous supplémentation par calcium, vitamine D et stéroïdes sexuels [29].

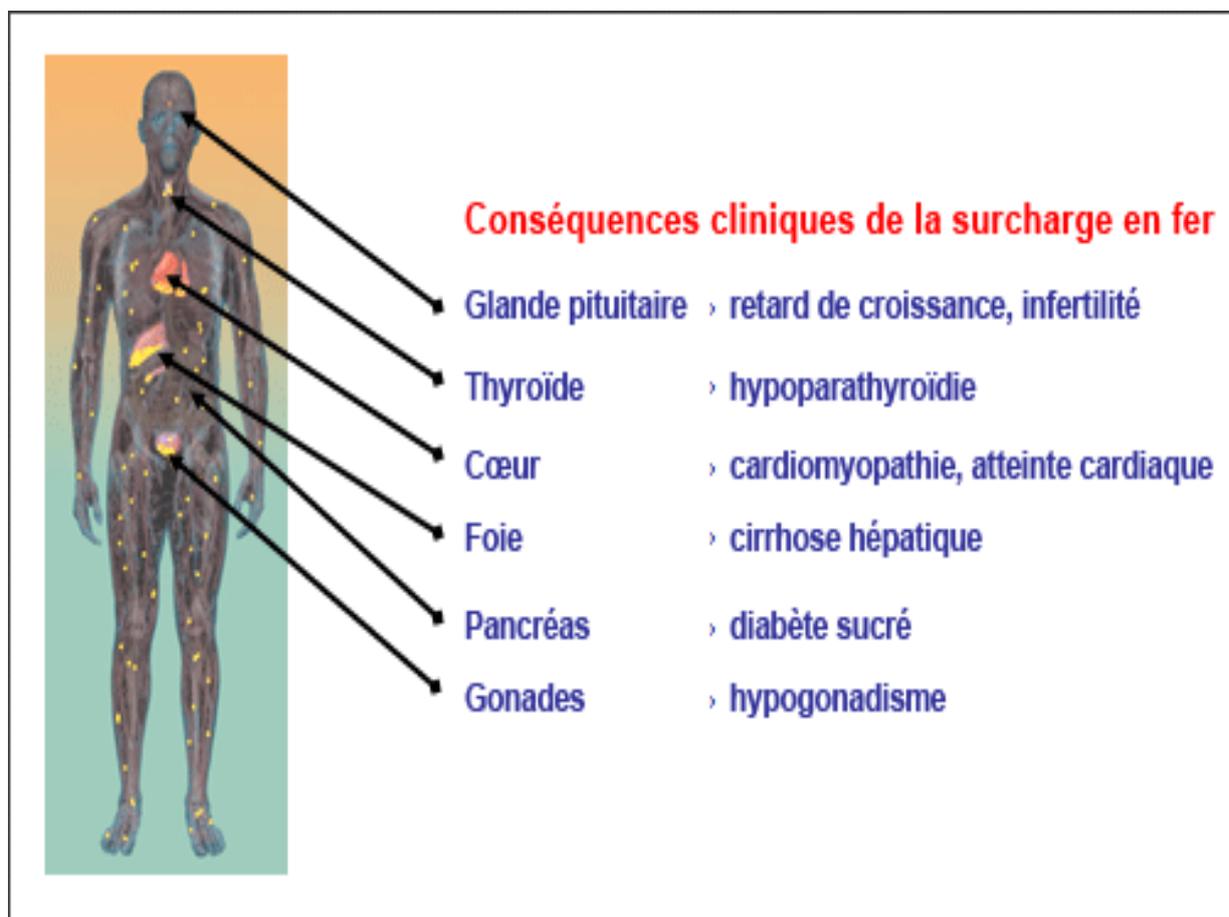


Figure 32 : Complications de la surcharge en fer post-transfusionnelle

I.3. MOYENS D’EVALUATION DE LA SURCHARGE EN FER :

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

a. Nombre de concentrés érythrocytaires :

L’importance de la surcharge martiale est corrélée au nombre de CE transfusés. Chaque CE contient environ 150 mg à 250 mg de fer. Les capacités de stockage du système réticuloendothélial sont habituellement saturées après 20 concentrés érythrocytaires. La notification dans le dossier transfusionnel des volumes transfusés permet une appréciation objective du fer apporté. La surcharge martiale est d’autant plus symptomatique que le nombre de concentrés administrés est important et que l’évolution est longue. Le rythme transfusionnel doit être pris en compte, puisqu’il représente un des paramètres principaux d’adaptation du traitement chélateur [41].

b. Marqueurs sériques :

b₁. Sidérémie : n'a aucun intérêt dans ce contexte.

b₂. Coefficient de saturation de la sidérophiline : la mesure du coefficient de saturation de la sidérophiline est moins utile dans le suivi. S'il s'élève au début et lors des surcharges modérées, au cours d'évolution sa valeur atteint un plateau et n'est plus corrélée au stock de fer. Cependant, son élévation au-delà de 70 % suggère la présence de fer libre toxique non lié à la transferrine qui est un assortiment hétérogène de complexes de fer très toxique pour les membranes cellulaires. Chez les malades peu ou pas transfusés, il reflète bien l'hyperabsorption intestinale du fer (thalassémies intermédiaires) [35].

b₃. Ferritine : La mesure de la ferritine reste le moyen le plus simple et le moins coûteux pour estimer la surcharge en fer. La corrélation avec le stock en fer est bonne, sous réserve de respecter deux conditions : éliminer les causes connues pour perturber un dosage ponctuel (inflammation, hépatopathie, cancer) et se fonder sur plusieurs valeurs successives dans le temps. Par ailleurs, il est bien décrit qu'au cours des thalassémies intermédiaires, la mesure de la ferritine sérique sous-estime très notablement la concentration intra hépatique en fer [42]. Au cours des thalassémies majeures, des valeurs répétées à plus de 2500 ng/ml ont été rapportées comme facteur de risque de mortalité et de morbidité [43].

Concernant notre expérience, la ferritinémie est réalisée régulièrement par les malades, ce qui permet d'adapter le traitement chélateur. Ainsi, 2 malades ont été mis sous chélation intensive vu l'ascension de leurs ferritinémies ; et chez une patiente porteuse d'une β -thalassémie intermédiaire le traitement chélateur a été démarré et arrêté selon les résultats de l'IRM T₂^{*}, alors que la ferritinémie était légèrement élevée.

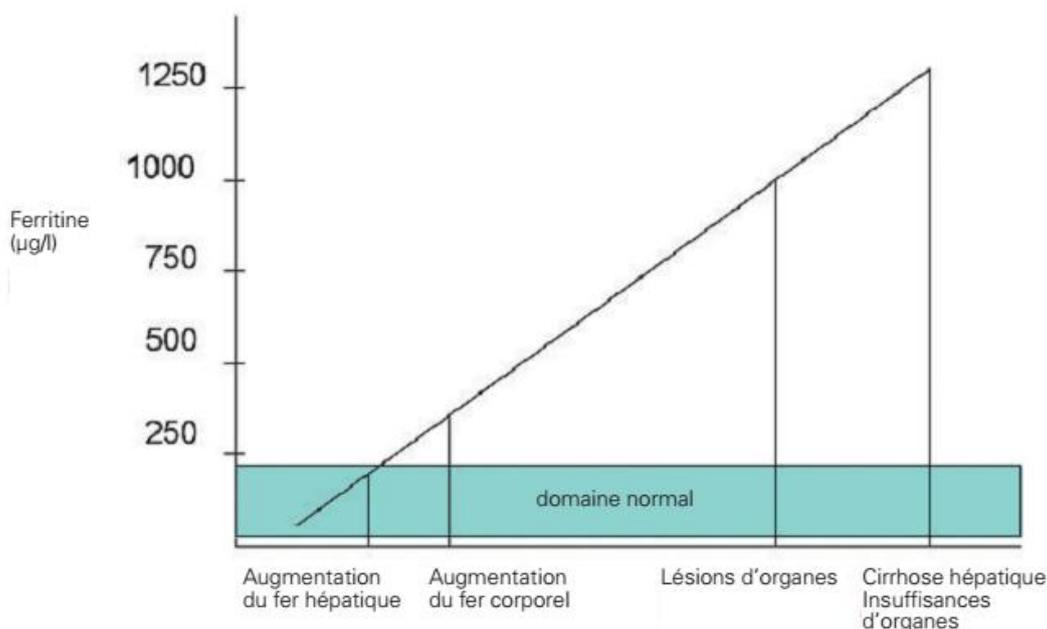


Figure 33 : Relation entre la concentration sérique de ferritine, l'importance et les conséquences de la surcharge en fer [43]

b₄. Marqueurs biologiques de la toxicité du fer :

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

Le fer extracellulaire est principalement lié à la transferrine. En cas de surcharge en fer, les capacités de transport de la transferrine (sidérophiline) sont saturées et du fer libre extracellulaire toxique apparaît. Ce fer extracellulaire, non lié à la transferrine, est composé de deux pools, un pool mobilisable par la chélation et un pool pro-oxydant, dit labile (labile plasma iron : LPI). Les méthodes de dosage de ces différentes fractions de fer libre non lié à la transferrine ne peuvent pas s'effectuer en routine. Leur valeur et leur intérêt clinique sont en cours d'évaluation.

La mesure de marqueurs du stress oxydatif, présent en cas de surcharge en fer, est également en cours d'évaluation clinique [44].

c. *Appréciation du fer tissulaire* :

c₁. Biopsie hépatique : Parce que plus de 90 % du fer en excès est stocké dans le foie, l'examen de référence pour apprécier la charge globale en fer de l'organisme reste la ponction-biopsie hépatique (PBH). Elle permet également d'évaluer le stade de fibrose et le grade d'activité.

Il existe une bonne corrélation entre l'évolution des ferritinémies et celles des CFH. La CFH peut être utilisée pour déterminer la posologie du traitement chélateur et suivre son efficacité. Un traitement chélateur optimal la maintient entre 3,2 et 7 mg/g de foie sec, le seuil de 7 mg/g étant retenu car n'entraînant pas de lésions tissulaires chez les hétérozygotes pour l'hémochromatose génétique. Lorsqu'elle dépasse 15 mg, elle devient un facteur de risque d'atteinte cardiaque et expose à l'aggravation de la fibrose hépatique.

La PBH reste un geste invasif pour un suivi régulier, et la CFH peut être faussée en cas de cirrhose ou de prélèvement insuffisant. Certaines équipes préconisent sa réalisation tous les 2 ans, mais la disponibilité de l'IRM pour la détermination et le suivi des CFH en limite aujourd'hui la pratique [45].

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

c₂. IRM :

Imagerie par résonance magnétique en T₂* est désormais la méthode non invasive la plus utilisée dans l'évaluation quantitative de la surcharge en fer tissulaire. Plusieurs études ont retrouvé une excellente corrélation chez les patients polytransfusés entre les mesures IRM de la CFH et celles obtenues par biopsie hépatique [46, 47].

Le principe s'appuie sur le fait que le fer est une substance paramagnétique. Lorsque qu'il est placé dans un champ magnétique, le fer (ferritine et hémosidérine) est responsable d'un raccourcissement du temps de relaxation, surtout prononcé en T_2 ou T_2^* (relaxation transversale), entraînant une diminution du signal en T_2^* (aspect plus noir). Le signal obtenu en IRM est corrélé à la concentration en fer de ce tissu [48, 49].

L'IRM permet également de détecter les surcharges en fer dans d'autres organes que le foie, en particulier le cœur, qui est l'organe cible principal de la toxicité du fer. Les biopsies cardiaques pour la quantification de la surcharge en fer étant impossibles, il n'y a eu aucune corrélation avec des études biochimiques de concentration en fer intracardiaque. Cependant, plusieurs études ont démontré qu'au-delà d'un seuil de signal en IRM de 20 ms (temps T_2^*), le risque de survenue d'insuffisance cardiaque hémochromatosique était nul [50, 51].

Plusieurs études ont confirmé qu'il n'existait pas de corrélation entre le niveau de surcharge en fer dans le foie et dans le cœur, ce qui témoigne probablement d'une cinétique de chélation et d'accumulation différente selon les organes [52].

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

Dans notre étude, seule l'IRM T_2^* hépatique est réalisée, mais elle est d'un grand intérêt dans l'évaluation de l'hémochromatose post-transfusionnelle ; Elle est réalisée chez tous les malades β -thalassémiques homozygotes, et elle est contrôlée tous les ans.

Tableau 5 : Valeurs seuils de la CFH obtenues par IRM T_2^* et PBF [70]

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

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

c3. Super conducting quantum interference device: SQUID

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

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



Figure32 : Dispositif supraconducteur à interférences quantiques (SQUID) [69]

Lors de cet examen, le patient est placé dans un champ magnétique constant connu, puis on détecte les variations du flux magnétique par comparaison aux variations en milieu aqueux de référence. Les détecteurs sont supraconducteurs et nécessitent un environnement cryogénique pour fonctionner. La mesure de la concentration hépatique en fer se fait en positionnant le patient de telle manière que le foie se trouve directement sous les détecteurs.

Les bases physiques de cet examen reposent sur le principe de l'accumulation de fer sous forme de composés ferriques, la ferritine et l'hémosidérine. Cette méthode a été mise au point en tenant compte des principes de base et des valeurs connues de la susceptibilité magnétique de la ferritine et de l'hémosidérine.

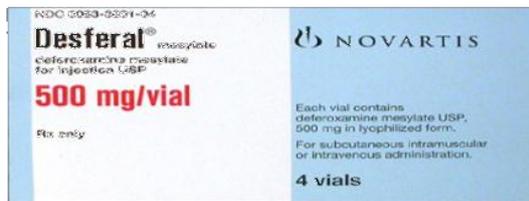
Cet examen non invasif est très bien toléré, y compris par les jeunes patients. Il peut être répété fréquemment et permet donc un suivi régulier du patient. Cette technique n'est toutefois pas validée et tend à sous-estimer la CFH par rapport à la biopsie. Son accès reste limité en raison de ses coûts élevés et de sa disponibilité restreinte à quelques centres dans le monde [48].

II. CHELATION DU FER :

Le traitement chélateur du fer consiste à utiliser des agents qui se lient au fer, le rendent chimiquement inerte, et déclenchent un mécanisme permettant de l'excréter. Le but de cette chélation est de prévenir les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes [53].

II.1. MOYENS THERAPEUTIQUES :

a. Déféroxamine :



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

a1- Mécanisme d'action :

La DFO est un agent chélateur des anions trivalents : ion ferrique et ion aluminium trivalent. L'affinité de la DFO pour les ions divalents tels que Fe^{++} , Cu^{++} , Zn^{++} , Ca^{++} est nettement inférieure. La chélation s'effectue sur une base molaire : 1 g de DFO peut théoriquement complexer 85 mg de fer ferrique. Grâce à ses propriétés, la DFO est capable de fixer le fer libre du plasma ou des cellules pour former le complexe ferrioxamine. L'excrétion urinaire de la ferrioxamine est le reflet de la chélation du fer plasmatique, alors que l'élimination fécale reflète principalement la chélation du fer intra hépatique. L'excrétion du complexe ferrioxamine est complète [54].

a2- Posologie et modalités d'administration :

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

En cas de menace du pronostic vital (cardiopathie sévère), le traitement par voie intraveineuse continue par l'intermédiaire d'une chambre à perfusion implantable est possible et très efficace. La posologie standard de 50 mg/kg/j peut être portée à 100 mg/kg/j. L'efficacité du traitement chélateur par DFO sur la survie a été très largement démontrée au cours des thalassémies [55].

a3- Tolérance et toxicité :

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

Les atteintes neurosensorielles (névrites optiques et pertes auditives sur les hautes fréquences) sont principalement décrites chez les patients peu surchargés, recevant de fortes doses, d'où la nécessité de la recherche annuelle d'une possible toxicité par l'examen du fond d'œil et l'audiométrie.

Les septicémies dues à *Yersinia enterocolitica* surviennent chez 0,7% des patients chélatés. Ce diagnostic doit être évoqué systématiquement en cas de fièvre chez un patient chélaté.

L'administration par voie veineuse à fortes doses peut entraîner une détresse respiratoire probablement liée à la génération de radicaux libres avec hypoxie et syndrome interstitiel radiologique, en particulier pour des posologies supérieures à 8 mg/kg/heure maintenues sur plus de 4 jours.

Des réactions locales aux points d'injections sous-cutanées sont fréquentes. Les réactions anaphylactiques, plus rares, peuvent être traitées par désensibilisation.

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

Le problème majeur est la tolérance locale des injections sous-cutanées continues et l'observance. Un tiers des patients ne sont pas observants. De plus, parmi les patients bien observants, il persiste des décès d'origine cardiaque. C'est pour ces raisons que des chélateurs oraux ont été développés. Deux molécules bénéficient d'une expérience large : la déféripone (Ferriprox®) et le déférasirox (Exjade®) [56, 57].

b. Déféripone :

La déféripone (DFP) (Ferriprox®), utilisée depuis 1987, a connu un développement chaotique. Elle est utilisée depuis 1994 en Inde et en Europe et bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européen en cas de contre-indication (1999) et en cas d'échec ou d'intolérance majeure à la DFO (2004) chez le patient thalassémique de plus de six ans [58].



b1- Mécanisme d'action :

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

L'efficacité de la DFP sur la surcharge myocardique, estimée par la mesure du T2* et sur la fonction cardiaque, a été démontrée dans une étude randomisée contre DFO. Un impact positif sur la prévention de la survenue d'événements cardiaques et sur la mortalité cardiaque a également été rapporté dans une très large étude rétrospective de patients thalassémiques [59, 60].

L'association de DFO et de DFP permet de réaliser une « hyperchélation ». Elle a particulièrement été étudiée au cours de syndromes thalassémiques. Il existe une potentialisation des deux produits par un effet « navette » (shuttle), la DFP mobilisant plus facilement le fer de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule et la DFO le transportant plus facilement et plus largement du sérum vers l'extérieur. Cette association est proposée comme traitement de référence des patients avec forte surcharge en fer myocardique ($T2^* < 10$ ms) [61, 62, 63].

b₂- Posologie et modalités d'administration :

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

Avec la DFP, une balance négative du fer est observée dans plus de 50% des cas, qu'elle soit estimée sur la ferritinémie ou la concentration intra hépatique en fer. Les ajustements de dose doivent être adaptés en fonction de la réponse individuelle de chaque patient et des objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la charge corporelle en fer) ; on peut ainsi atteindre des doses de 100mg/kg/j. L'interruption du traitement par DFP doit être envisagée si la ferritinémie descend au-dessous de 500 µg/l.

b₃- Tolérance et toxicité :

Un arrêt du traitement survient dans environ 20% des cas en raison des effets secondaires (comme pour la DFO). Il s'agit principalement de douleurs articulaires et de troubles digestifs. Les incertitudes sur le caractère potentiellement hépatotoxique ont été levées. L'incidence des neutropénies et des agranulocytoses est plus faible qu'initialement rapportée (0,5% pour 100 patients-années) mais, dépend également du rythme de surveillance : un contrôle hebdomadaire de l'hémogramme doit être systématiquement effectué. En cas d'agranulocytose le traitement par DFP est immédiatement arrêté. Sa réintroduction est contre-indiquée [59].

La DFP peut entraîner une carence en zinc et une élévation le plus souvent transitoire des transaminases. Son inconvénient majeur semble être son incapacité à enrayer le développement de la fibrose hépatique chez les malades surchargés, même lorsque la teneur hépatique en fer diminue. Toutefois des études montrent que le risque de progression de la fibrose du foie avec ce médicament n'est pas confirmé et que d'autres études sont encore nécessaires [60].

c. *Déférasirox* :

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



c1- Mécanisme d'action :

Dans des modèles animaux, le DFX est quatre à cinq fois plus puissant que la DFO (à dose égale) sur l'excrétion du fer du compartiment hépatique. Le DFX possède une forte affinité pour le fer trivalent. Il s'agit d'un ligand tridenté, fixant le fer avec une haute affinité, dans une proportion de 2 : 1. Le DFX favorise l'excrétion du fer essentiellement par la bile (84 %), à la fois à partir du compartiment hépatique et du compartiment du système réticuloendothélial. Il a une faible affinité pour le zinc et le cuivre et n'altère pas les faibles taux sériques constants de ces métaux [64].

c2- Posologie et modalités d'administration :

À la posologie de 20 mg/kg à 40 mg/kg, les études randomisées contre DFO, menées chez un très grand nombre de patients thalassémiques (enfants et adultes) avec surcharge en fer sévère, ont permis de démontrer son efficacité sur la concentration intra hépatique en fer, évaluée à 12 mois, et sa sécurité d'emploi [65].

La posologie habituelle est de 25 à 30 mg/kg/j, par voie orale, en une seule prise. Le DFX bénéficie de l'autorisation de mise sur le marché en première ligne depuis septembre 2006 chez les patients thalassémiques majeurs régulièrement transfusés et âgés de plus de six ans. Dans les autres indications (âge de moins de six ans, syndrome myélodysplasique, autres anémies chroniques avec transfusions répétées), il est réservé à l'échec ou à l'intolérance à la DFO.

Chez les patients dont le taux de ferritine sérique a atteint l'objectif (habituellement entre 500 et 1000 µg/l), des réductions de dose par incréments de 5 à 10 mg/kg devront être envisagées afin de maintenir le taux de ferritine sérique dans la plage visée. Si la ferritine sérique tombe de manière persistante en-dessous de 500 µg /l, le traitement doit être interrompu.

c3- Tolérance et toxicité :

Le DFX est cliniquement bien toléré, de rares troubles digestifs ou cutanés ont été rapportés.

En revanche, une augmentation de la créatinine sérique de plus de 33 % est rapportée dans 38 % des cas. La créatinine reste la plupart du temps dans les valeurs normales, l'augmentation n'est pas progressive et l'effet est en règle réversible à l'arrêt du traitement. Néanmoins, le mécanisme de cet effet indésirable biologique n'est pas connu à ce jour. Il est recommandé de doser la créatinine sérique à deux reprises avant d'entreprendre un traitement par DFX, puis une fois par semaine au cours du premier mois, puis une fois par mois. Une protéinurie doit être recherchée et mesurée une fois par mois.

Il est également nécessaire de contrôler la fonction hépatique en mesurant les taux de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines sériques avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant le premier mois de traitement, puis tous les mois. Des cas d'insuffisance hépatique (parfois mortels) ont été signalés depuis la commercialisation de l'Exjade®.

Les données d'efficacité du traitement par DFX sur la surcharge cardiaque sont préliminaires. Les effets sur la survie ou la mortalité ne sont pas connus, étant donné le faible recul.

Tableau 5 : Principales caractéristiques des différents traitements chélateurs du fer disponibles [31]

	Déféroxamine 20-60 mg/kg/j 5j sur 7 Desféral®	Défériprone 50-100 mg/kg/j Ferriprox®	Déférasirox 10-30 mg/kg/j Exjade®
Voie	SC, IV	Per os (3 prises/j)	Per os (1 prise/j)
Excrétion	Urines + selles	Urines	Selles
Efficacité sur ferritine sérique	+++	++	+++
Efficacité sur CFH	+++	++	+++
Action sur le fer myocardique	+	++++	En cours d'évaluation ?
Toxicité principale	Locale (voie SC) Neurosensorielle	Agranulocytose Articulaire Digestive	Rénale Cutanée Digestive
Statut 2007 Indications	Surcharge martiale post-transfusionnelle	Surcharge martiale post-transfusionnelle chez les thalassémiques > 6 ans si DFO contre-indiquée ou inadéquate	- Surcharge martiale post-transfusionnelle chez les patients thalassémiques > 6 ans - En cas de DFO contre-indiquée ou inadéquate si thalassémiques entre 2 et 6 ans ou thalassémiques moins transfusés ou autres anémies

DFO : déféroxamine ; SC : sous-cutanée ; IV : intraveineuse ; CFH : concentration en fer hépatique.

II.2. INDICATIONS :

Il faut lier la chélation du fer à la transfusion sanguine dans l'esprit des médecins, des patients et de leur famille. La chélation est débutée lorsque la ferritinémie avoisine 1000µg/l, soit après 10 à 20 transfusions. Son but est de maintenir des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires. Son impact est d'autant plus important que le traitement est régulièrement observé. Ainsi, si les ferritinémies sont maintenues en permanence en dessous de 1000µg/l, les complications cardiaques, le diabète et l'aménorrhée surviennent chez moins de 5 % des adultes [54].

Les posologies des agents chélateurs sont à adapter à l'importance des apports transfusionnels et aux objectifs du traitement qui peut être de stabiliser ou de réduire la surcharge.

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

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

Une chélation intensive ou **hyper chélation** peut être indiquée devant :

- Un patient avec une hémochromatose cardiaque sévère ($T_2^* < 10$ ms) et/ou un dysfonctionnement cardiaque.
- Une surcharge en fer sévère (ferritinémie > 2500 µg/l)
- Des complications endocriniennes, en particulier une intolérance au glucose [66].

Les molécules pouvant être utilisée en chélation intensive sont :

- Un chélateur par voie orale :
 - ✓ Soit en monothérapie :
 - Déférasirox (Exjade®) : 30 à 40 mg/kg/j en une prise
 - Défériprone (Ferriprox®) : 100 mg/kg/j en 3 prises
 - ✓ Ou mieux bithérapie :
 - Déféroxamine + Défériprone
 - Déférasirox + Défériprone
- Un chélateur par voie injectable : DFO en perfusion intraveineuse continue : 50 à 100 mg/kg/j.

Les avantages de l'utilisation combinée des chélateurs de fer sont :

- une mobilisation des pools de fer différents
- une meilleure efficacité
- une meilleure tolérance d'où une meilleure compliance du patient
- une toxicité moindre par réduction des doses
- et une meilleure qualité de vie [67].

Dans notre série, la molécule utilisée en première intention est la DFX. La dose est de 10 à 15 mg/kg/j pour les patients non transfusion-dépendants, et 25 à 40 mg/kg/j pour les polytransfusés. L'association de 2 chélateurs : DFX + DFP est administrés chez 2 patients vu la surcharge massive en fer.

II.3. SUIVI DE LA SURCHARGE EN FER :

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

a. **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. Les valeurs répétées supérieures à 2500 µg/l exposent aux complications cardiaques. L'obtention de valeurs autour de 1000 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 [31].

b. **La détermination de la CFH** : par PBH reste l'examen de référence pour apprécier la charge globale en fer de l'organisme. La PBH permet également d'évaluer le stade de fibrose et le grade d'activité. Il existe une bonne corrélation entre l'évolution des ferritinémies et celles des CFH. La CFH peut être utilisée pour déterminer la posologie du traitement chélateur et suivre son efficacité. Un traitement chélateur optimal la maintient entre 3,2 et 7 mg/g de foie sec, le seuil de 7 mg/g étant retenu. Cependant, la PBH reste un geste invasif pour un suivi régulier, et peut être faussée en cas de cirrhose ou de prélèvement insuffisant. La disponibilité de l'IRM pour la détermination et le suivi des CFH en limite aujourd'hui la pratique [31].

c. **L'IRM en T2***: permet l'évaluation de la surcharge tissulaire en fer. Plusieurs techniques d'IRM hépatique ont retrouvé une excellente corrélation chez les patients polytransfusés entre les mesures IRM de la CFH et celles obtenues par biopsie hépatique. L'IRM

hépatique utilisant une technique adaptée aux fortes surcharges est indiquée pour suivre la CFH tous les 1 à 2 ans.

L'IRM permet d'évaluer également la surcharge tissulaire myocardique par la mesure du T2*. La surcharge en fer myocardique est présente quand la valeur du T2* est abaissée à moins de 20 ms. Le T2* est à moins de 8 ms en cas de surcharge sévère [31].

d. La mesure de la CFH par susceptométrie biomagnétique du foie ou SQUID : est un outil de suivi fiable, mais très peu d'appareils sont disponibles dans le monde. Les mesures de CFH par SQUID converties en mg/g de foie sec sont plus faibles que celles obtenues par PBH et sous-estiment donc la surcharge hépatique [39].

II.4. SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES DU TRAITEMENT CHELATEUR :

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

La surveillance comporte également, chez l'enfant, le suivi de la taille assise et les radiographies osseuses tous les 2ans, en particulier de la colonne vertébrale face et profil à la recherche d'une toxicité du DFO sur la croissance. Un index thérapeutique [dose quotidienne de DFO en mg/kg (dose par perfusion x nombre de jours de traitement ÷ 7) sur la ferritinémie en µg/l] n'excédant pas 0,025 a été établi pour la prévention des complications auditives. Les complications rénales sont rares [29].

b. L'hémogramme est le principal élément de surveillance **d'un patient sous DFP** et son contrôle hebdomadaire est recommandé. Le risque d'agranulocytose (polynucléaires neutrophiles < 0,5 G/l), réversible en règle générale à l'arrêt du traitement, surtout présent en début de traitement, est de l'ordre de 0,5 pour 100 patients-année. En cas d'agranulocytose le traitement par DFP est immédiatement arrêté. Sa réintroduction est contre-indiquée.

La DFP peut entraîner une carence en zinc et une élévation le plus souvent transitoire des transaminases [29].

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

Les effets indésirables du DFX ont été essentiellement évalués à court terme et lors d'études contrôlées, compte tenu de l'AMM récente de ce médicament [34].

Tableau 6 : Surveillance clinique et biologique sous traitement chélateur [31, 70]

	Deferoxamine (Desferal*) 20 – 60 mg/kg/j	Deferiprone (Ferriprox*) 50 – 100 mg/kg/j	Deferasirox (Exjade*) 10 – 30 mg/kg/j
Poids / taille	A chaque visite	A chaque visite	A chaque visite
Taille assise	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois
Clinique (troubles de la vision, rash, troubles digestifs...)	A chaque visite	A chaque visite	A chaque visite
Audiogramme	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans
Examen ophtalmologique	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans
NFS		Hebdomadaire	
Ferritine	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois (tous les mois ?)
Transaminases	3 à 6 mois	3 à 6 mois	Hebdomadaire le premier mois puis mensuel
Créatine sérique	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	A chaque visite
Protéinurie / créatinine urinaire (mg/mg)	Tous les 3 mois		Hebdomadaire le premier mois puis mensuel
Micro albuminurie / Créatinine urinaire	Tous les 3 mois		A chaque visite
Glycosurie			A chaque visite
Zinc, Cuivre, Calcium, magnésium (sang)	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans

CONCLUSION

Les thalassémies constituent un groupe hétérogène de maladies autosomiques récessives. Elles sont caractérisées par une réduction ou une absence de production de la chaîne β ou α -globine. La β -thalassémie est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes dans le bassin méditerranéen et au Maghreb où elle constitue un problème majeur de santé publique.

Au cours de la thalassémie, la surcharge martiale est secondaire aux transfusions et à une augmentation de l'absorption intestinale du fer. Les complications cardiaques surviennent fréquemment dans la deuxième décennie et sont la cause principale de décès. L'hémossidérose est responsable de plusieurs désordres endocriniens : retard pubertaire ou dysfonction gonadique secondaire, diabète, hypopituitarisme. La transfusion est responsable de complications multiples, d'où la persistance d'une morbidité et d'une mortalité élevées chez les adolescents et les adultes, dont la qualité de vie reste médiocre. Une ferritinémie supérieure à 1000 $\mu\text{g/ml}$ traduit une surcharge martiale exposant aux complications cardiaques, endocriniennes ou hépatiques.

La prise en charge des patients atteints de thalassémie majeure a bouleversé leur pronostic en terme de mortalité et de morbidité. Le traitement standard associe les transfusions de CG et la chélation du fer. Le régime transfusionnel systématique vise à corriger constamment l'anémie pour inhiber l'érythropoïèse thalassémique, la qualité de chélation reste l'élément majeur du pronostic vital de la maladie via la prévention des atteintes cardiaques hémochromatosiques. Il faut lier la chélation du fer à la transfusion sanguine dans l'esprit des médecins, des patients et de leur famille.

L'amélioration de l'observance du traitement chélateur prescrit au long cours est probablement la voie principale conduisant à l'amélioration de la survie des patients thalassémiques.

RESUMES

RESUME

Les thalassémies constituent un ensemble hétérogène de maladies génétiques dues à des anomalies des gènes de l'hémoglobine. Elles représentent avec la drépanocytose les anémies héréditaires les plus fréquentes au monde. Leur prise en charge nécessite un suivi régulier avec un programme transfusionnel adéquat associé à une chélation du fer, et si possible, une transplantation médullaire. La surcharge en fer constitue le principal facteur pronostique de mortalité et de morbidité, et la qualité de chélation reste l'élément majeur du pronostic vital de la maladie.

Le but de notre travail est de réaliser une étude rétrospective descriptive avec analyse des paramètres épidémio-cliniques, thérapeutiques et évolutifs des β -thalassémies, et d'insister sur l'impact majeur du traitement chélateur dans l'hémochromatose post-transfusionnelle, sur l'espérance de vie et la prévention des atteintes cardiaques, hépatiques, et des complications endocriniennes.

Nous avons colligé 24 cas de thalassémies suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie, du CHU HASSAN II de Fès, sur une période de 3 ans et demi (janvier 2011 au juin 2014).

L'âge des patients varie de 2 ans et demi à 16 ans avec une moyenne de 8,7 ans et un sexe ratio de 1. Les parents sont consanguins dans 60% des cas. Les enfants ont un antécédent familial de thalassémie dans 25% des cas. Le motif de consultation est dominé par la pâleur (14 cas), la distension abdominale (6 cas) et l'asthénie (2 cas). La dysmorphie typique de la thalassémie est présente chez 13 patients, la splénomégalie chez 15 patients et le retard staturo-pondéral chez 8 patients. L'électrophorèse de l'hémoglobine a objectivé une β -thalassémie hétérozygote dans 9 cas et une β -thalassémie homozygote dans 15 cas, avec 10 patients β^0 et 5 patients β^+ thalassémie. La ferritinémie au moment du diagnostic a varié entre 23 et 4903 mg/l. L'IRM hépatique T_2^* , réalisées chez 11 patients homozygotes, a objectivé un taux de surcharge hépatique en fer entre 65 et 330 $\mu\text{mol/g}$ de poids sec. L'échocardiographie a montré une atteinte de la fonction diastolique chez 2 patients.

Tous les patients homozygotes sont sous programme transfusionnel régulier. Treize patients sont sous traitement chélateur à base de Déférasirox, avec une bonne tolérance clinique et biologique. Une toxicité hépatique avec élévation des transaminases est notée chez 1 patient nécessitant une réduction des doses. Quatre malades ont présenté une toxicité rénale avec une légère augmentation de la créatinémie et de la protéinurie ce qui a nécessité la suspension transitoire du traitement dans 3 cas. Un patient a bénéficié d'une allogreffe de moelle.

La surveillance régulière des patients a permis d'arrêter le traitement chez une patiente après 08 mois de chélation, vu que le taux de ferritinémie a baissé à 380 $\mu\text{g/l}$ et la CHF sur l'IRM hépatique de contrôle est à 60 $\mu\text{mol/g}$. 3 ont amélioré leurs taux de ferritine, 3 ont gardé une ferritinémie stationnaire et 5 patients ont augmenté leurs ferritinémies ; parmi eux 2 sont mis actuellement sous chélation intensive. Un patient, non transfusés régulièrement à causes de problèmes sociaux, est décédé à l'âge de 18 mois, dans un tableau d'anémie sévère avec intolérance hémodynamique.

L'amélioration de l'observance du traitement chélateur prescrit au long cours est probablement la voie principale conduisant à l'amélioration de la survie des enfants thalassémiques.

ABSTRACT

The thalassemias are an heterogeneous group of the hemoglobin disorders in which the production of normal hemoglobin is partly or completely suppressed as a result of the defective synthesis of one or more globin chains. They represent, with sickle cell disease, the most common hereditary anemia in the world. His treatment requires regular monitoring with adequate transfusion program associated with iron chelation, and if possible, bone marrow transplantation. Iron overload is the main prognostic factor for mortality and morbidity, and the quality of chelation remains the essential factor in the prognosis of the disease.

The aim of our work is to provide a retrospective descriptive study with analysis of epidemiological, clinical, therapeutic and outcome of β -thalassemia, and to emphasize the major impact of chelation therapy in transfusional hemochromatosis, in patient survival, preventing heart involvement, liver, and endocrine complications.

We collected 24 cases of thalassemia followed in hematology-oncology unit of Pediatrics, of UHC Hassan II of Fez, over a period of 3 years (January 2011 to June 2014).

Patient age varied from 2 and half years to 16 years with a mean of 8.7 years, and a sex ratio at 1. Parents were consanguineous in 60% of cases. Children have a family history of thalassemia in 25% of cases. The reason for consultation is dominated by pallor (14 cases), abdominal distension (6 cases), and asthenia (2 cases). The typical dysmorphic thalassemia is present in 13 patients, splenomegaly in 15 patients and stature delay in 8 patients. The hemoglobin electrophoresis objectified homozygous beta thalassemia in 13 cases, with 10 patient β^0 and 5 patient β^+ thalassemia, and heterozygous thalassemia in 10 cases. Ferritin at diagnosis ranged from 23 to 4903 mg/l. Liver IRM T₂ *, conducted in 11 homozygous patients objectified rate of liver iron concentration (LIC) between 65 and 330 $\mu\text{mol/g}$ dry weight. Echocardiography showed an impaired diastolic function in 2 patients.

All homozygous patients are under regular transfusion program. Thirteen patients received chelation therapy with Deferasirox, with good clinical and biological tolerance. Hepatotoxicity with elevated transaminases was noted in 1 patient requiring dose reduction. Four patients developed renal toxicity with a slight increase in serum creatinine and proteinuria which necessitated the suspension of treatment in 3 cases. One patient received an allogeneic bone marrow transplantation.

Regular monitoring of patients allowed to stop treatment in one patient after 08 months of chelation, as the serum ferritin decreased to 380 mg/l and the LIC on liver T₂* IRM scan is 60 μmol/g. Three patients improved their ferritin, 3 kept a steady serum ferritin and 5 patients increased their ferritin; 2 of them received intensive chelation. One patient, not regularly transfused, because of his social problems, has died at the age of 18 months.

Improving adherence to the long term chelation therapy is probably the main pathway leading to improve survival of children with major thalassemia.

ملخص

التلاسيميا أو فقر الدم البحري هي مجموعة غير متجانسة من الأمراض الوراثية ناتجة عن طفرة في جينات الهيموغلوبين. إنها تمثل مع فقر الدم المنجلي فقر الدم الوراثي الأكثر شيوعا في العالم. تعتبر التلاسيميا في شكلها المتمثل مسؤولة عن فقر دم مزمن مع ضرورة نقل دم متكررة. إن علاجها يتطلب مراقبة منتظمة مع برنامج نقل دم دوري إضافة إلى تشطيب الحديد، و زرع النخاع العظمي إن كان ذلك ممكنا. يشكل الحديد الزائد عاملا رئيسيا في ارتفاع معدلات الوفيات في معظم بيتا التلاسيميا، حيث يسبب ضررا على العديد من الأجهزة بما في ذلك القلب والكبد، و تشكل جودة عملية تشطيب الحديد تغيرا في مفهوم العلاج، بعدما أثبتت نتائجها في انخفاض معدل الوفاة، وارتفاع متوسط العمر.

الهدف من هذا العمل هو دراسة الوضع الوبائي و السريري والعلاجي للتلاسيميا، والتأكيد على مدى تأثير عملية تشطيب الحديد في منع النوبات القلبية و إصابات الكبد والغدد الصماء و حدوث مضاعفات أخرى.

تمكنا من جمع 24 حالة من مرض التلاسيميا تخضع للمتابعة في وحدة أمراض الدم و علم الأورام بقسم طب الأطفال

بالمركز الجامعي الاستشفائي الحسن الثاني بفاس، على مدى فترة 3 سنوات و نصف (يناير 2011 إلى يونيو 2014).

يتراوح عمر المريض من سنتين و نصف إلى 16 سنة بمتوسط 8,7 سنوات، و نسبة الجنس هي 1. نجد زواج القرابة

بنسبة 60% من الحالات. أطفالنا لديهم أقارب مصابين بمرض التلاسيميا في 25%. و يعتبر الشحوب أول الأسباب لاستشارة

الطبيب (14 حالة)، ثم انتفاخ البطن (6 حالات)، فالوهن (حالتين). عند الفحص السريري نجد تشوه التلاسيميا موجودا عند

12 مريضا، تضخم الطحال عند 15 مريضا و نقص في نمو الطول و الوزن عند 8 مرضى. و مكن تحليل الهيموجلوبين

من تشخيص 13 حالة بيتا تلاسيميا متماثلة اللوائح و 10 حالات بيتا تلاسيميا متخالفة اللوائح. و تراوحت نسبة الفريتين عند

التشخيص ما بين 23 و 4903 مغ / لتر. أجري الفحص بالرنين المغناطيسي الكبدي عند 11 مصابا بالتلاسيميا المتماثلة

للوائح، و قد أظهر ارتفاع نسبة الحديد الكبدي ما بين 65 و 330 مكرو مول/غرام من الوزن الجاف. أظهر الفحص

بالصدى القلبي اختلالا في تمدد القلب عند مريضين.

يخضع المرضى الذين يعانون من مرض التلاسيميا المتماثل إلى نقل دم منتظم. إن 13 مريضاً يعانون من ارتفاع نسبة الفيريتين في الدم، و ارتفاع تركيز الحديد في الكبد في الفحص بالرنين المغناطيسي، مما أدى إلى إعطائهم دواء تشطيب الحديد: ديفيرازيروكس. هو عادة جيد التحمل، لكن لوحظ ارتفاع الأنزيمات الكبدية عند مريض واحد، مما يتطلب تخفيض الجرعة. و لوحظت زيادة طفيفة في الكرياتينين الدموية و البروتينات البولية عند أربعة مرضى، مما استدعى وقف العلاج في 3 حالات. و قد خضع مريض واحد لزراعة النخاع العظمي.

إن المراقبة المنتظمة للمرضى مكنت من وقف العلاج عند مريضة بعد 08 أشهر من عملية التشطيب، حيث انخفضت الفيريتين إلى 380 ملغ / لتر و نسبة الحديد الكبدية في الفحص بالرنين المغناطيسي إلى 60 ميكرو مول/غرام. و تحسنت نسبة الفيريتين عند 4 مرضى ، و بقيت الفيريتين في نفس المستوى عند 3، بينما ارتفعت عند 5 مرضى ؛ 2 منهم وضعوا تحت عملية تشطيب مكثفة. إن مريضاً واحداً، غير خاضع لنقل الدم بانتظام بسبب مشاكل اجتماعية، وقد توفي في سن 18 شهراً.

ربما كان تحسين الالتزام بعلاج تشطيب الحديد، على المدى الطويل، الطريق الرئيسي المؤدي إلى تحسين بقاء الأطفال الذين يعانون من التلاسيميا.

BIBLIOGRAPHIE

1. Girot R, De Montalembert M. Thalassémies chez l'enfant. EMC Pédiatrie 2006 ; 4-080-A-30.
2. Hessissen L, Harif M. Quelles nouveautés dans la thalassémie. Annales de Médecine et de thérapeutique 2010, volume 2, N°1 ; 14-24.
3. Bonello-Palot N, Badens C. Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la bêta-thalassémie. Revue méditerranéenne de génétique humaine, Avril 2010 ; 1-10.
4. Yardumian A, Telfer P, Darbyshire P. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 2nd Edition 2008; p: 11-12.
5. Clegg JB, Weatherall DJ. Thalassaemia and malaria: new insights into an old problem. Proc Assoc Am Physicians 1999; 111(4):278–82.
6. Weatherall DJ. Thalassaemia and malaria, revisited. Ann Trop Med Parasitol 1997; 91(7): 885–90.
7. Vichinsky EP. Changing patterns of thalassaemia worldwide. Ann N Y Acad Sci 2005; 1054: 18–24.
8. Vichinsky EP, Macklin EA, Waye JS, et al. Changes in the epidemiology of thalassaemia in North America: a new minority disease. Pediatrics 2005; 116(6): e818–25.
9. Khattab M. La thalassémie: une maladie génétique évitable. Docti-news, Mai 2013, N° 55.
10. Cherkaoui A. La thalassémie, une maladie héréditaire très mal connue. Libération, 6 mars 2010.
11. Maria-Domenica Cappellini. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2 revised edition. 2008, November.
12. Lemsaddek W, Picanço I, Seuanes F, Nogueira P, Mahmal L, Benchekroun S, Khattab M, Osório-Almeida L. The beta-thalassaemia mutation/haplotype distribution in the moroccan population. Hemoglobin 2004 Feb; 28(1): 25-37.
13. Kearney SL, Nemeth E, Neufeld EJ, et al. Urinary hepcidin in congenital chronic anemia. Pediatr Blood Cancer 2007; 48(1): 57–63.
14. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassaemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and upregulation of ferroportin. Blood 2007; 109(11): 5027–35.
15. Logothetis J, Economidou J, Constantoulakis M, et al. Cephalofacial deformities in thalassaemia major (Cooley's anemia). A correlative study among 138 cases. Am J Dis Child 1971; 121(4): 300–6.
16. Yardumian A, Telfer P, Darbyshire P. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 2nd Edition 2008, p: 11-12.
17. OMS. Rapport du secrétariat : Thalassémies et autres hémoglobinopathies. Document EB 118/5, 11 mai 2006.
18. De Montalembert M. Syndromes thalassémiques. EMC Hématologie 2008, 13-006-D-17.
19. Marengo-Rowe AJ. The thalassaemias and related disorders. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2007; 20(1): 27–31.
20. Weatherall DJ, Clegg JB. Historical perspectives: the many and diverse routes to our current understanding of the thalassaemias. 4th edition. Oxford (England): Blackwell Science; 2001. p. 3–62.

21. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. 4th edition. Oxford (England): Blackwell Science; 2001. p. 3–62.
22. Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia worldwide. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 18–24.
23. 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.
24. De Montalembert M. Transfusion des patients atteints d'hémoglobinopathies. *Tran Clin Biol* 2000; 7 : 553-8.
25. Perez Vincent. Beta thalassémie: Généralités et étiologie. *Mémoire de Biochimie PCEM 2*, 2003.
26. Nishino T, Tubb J, Emery DW. Partial correction of murine beta-thalassemia with a gammaretrovirus vector for human gamma-globin. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37(1): 1–7.
27. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey-Abina S & Leboulch P. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassemia. *Nature* 2010.
28. Sadelain M, Lisowski L, Samakoglu S, et al. Progress toward the genetic treatment of the beta-thalassemias. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 78–91.
29. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires: guide affection de longue durée. Juin 2008.
30. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: Data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000; 355: 2051-2.
31. Rose C, Thuret I, Ernst O. Hémochromatose post-transfusionnelle. *EMC Hématologie*, 2008. 13-038-A-10.
32. Rose C, Cambier N, Mahieu M, Ernst O, Fenaux P. Surcharge martiale et syndromes myelodysplasiques (SMD). *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 422-32.
33. Origa R, Galanello R, Ganz T, Giagu N, Maccioni L, Faa G, et al. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia. *Haematologica* 2007; 92: 583-8.
34. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012; 366 (4): 348-59.
35. Rose C. Surcharge en fer d'origine hématologique. *La revue de médecine interne* 33S 2012. S15-S18.
36. Janower S, Rosmorduc O, Cohen A. Atteinte cardiaque de l'hémochromatose. *Presse Med* 2007; 36: 1301 – 12.
37. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001 ; 22: 2171-9.
38. Mirault T, Lucidarme D, Turlin B, Vandevenne P, Gosset P, Ernst O, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by transient elastography in post transfusional iron overload. *Eur J Haematol* 2008; 80: 337-40.
39. Thuret I. Prise en charge thérapeutique des patients atteints de thalassémie majeure. Manuscrit n°2276/drépano. Journée "Drépanocytose et b-thalassémie", Société de pathologie exotique, mercredi 13 décembre 2000, Paris.
40. Niederau C, Stremmel W, Strohmeyer GW. Clinical spectrum and management of haemochromatosis. *Baillieres Clin Haematol* 1994; 7: 881- 901.

41. 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.
42. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107 : 3455-62.
43. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol* 2008; 80: 168-76.
44. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 277-87.
45. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343: 327-31.
46. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003; 101: 15-9.
47. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol* 2004; 124: 697-711.
48. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005; 105: 855-61.
49. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005; 106: 1460-5.
50. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22: 2171-9.
51. Chacko J, Pennell DJ, Tanner MA, Hamblin TJ, Wonke B, Levy T, et al. Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2* in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions. *Br J Haematol* 2007; 138: 587-93.
52. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Nielsen JL, Ellegaard J. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood* 2003; 101: 91-6.
53. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* 2011; 364(2): 146-56.
54. Borgna-Pignatti C & Cohen A. Evaluation of a new method of administration of the iron chelating agent deferoxamine. *J Pediatr* 1997. 130, 86-88.
55. Borgna-Pignatti C, Rugulotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, DelVecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 84: 1187-93.
56. Rose C, Brechigniac S, Vassilief D, Beyne-Rauzy O, Stamatoulas A, Larbaa D, et al. Positive Impact of Iron Chelation Therapy (CT) On Survival In Regularly Transfused MDS Patients. A Prospective Analysis By the GFM. *Blood* 2007; 110(11).
57. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115: 239-52.

58. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102: 1583-7.
59. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107: 3738-44.
60. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or déféripnone treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 107: 3733-7.
61. Kattamis A. Combined therapy with deferoxamine and deferiprone. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 175-82.
62. Galanello R, Kattamis A, Piga A, Fischer R, Leoni G, Ladis V, et al. A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. *Haematologica* 2006; 91: 1241-3.
63. Kontoghiorghes GJ, Kolnagou A. Effective new treatments of iron overload in thalassaemia using the ICOC combination therapy protocol of deferiprone (L1) and deferoxamine and of new chelating drugs. *Haematologica* 2006; 91(suppl6) (ELT04).
64. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Sechaud R, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003; 361: 1597-602.
65. Clara Camaschella, M.D. Treating Iron Overload. *The new england journal of medicine*. 2013 Juin. 368; 24.
66. Gellen-Dautremer J, Guendouz S, Damy T, Ribeil JA, Habibi A, Deux JF, Galacteros F, Bachir D. Amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche sous chélation intensive dans une hémochromatose cardiaque chez un patient bêta-thalassémique majeur. *Rev med* 2012. 03. 127.
67. Parkes JG, Olivieri NF, Templeton MD. Characterization of Fe²⁺ and Fe³⁺ transport by iron-loaded cardiac myocytes. *Toxicology* 1997. 117: 141-51.
68. Martin G, Bazin A, Coulbault L, Chèze S. Hémosidérose post-transfusionnelle : première approche d'un effet indésirable non déclaré. *Transfus Clin Biol*, Mai 2012 ; 15 : 340-1.
69. Nielsen P, Engelhardt R, Düllmann J, Fischer R. Non-invasive liver iron quantification by SQUID-biosusceptometry and serum ferritin iron as new diagnostic parameters in hereditary hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2002 Nov-Dec; 29(3): 451-8.
70. Bejaoui M. Guide de prise en charge des syndromes thalassémiques. Première édition Juin 2014 : 162 p.