

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement
et de la Recherche Scientifique



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud MAMMERI
Faculté de médecine
TIZI-OUZO

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

X.⊙Λ.∴X C:/%Λ .X CΛ.C.O

Département de Pharmacie

THESE D'EXERCICE

N° D'ORDRE : 18/FM/DP/2016

Présentée et soutenue publiquement

Le : 28 Juin 2016

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

Prise en charge transfusionnelle des patients β
thalassémiques homozygotes majeurs au CHU de
Tizi Ouzou

Réalisée par : RABIA Sara
SI SALAH Houa

Encadrée par : Dr ARBANI Sara

Composition du jury :

Dr TOUDERT Amar	Assistant	Faculté de Médecine UMMTO	Président de jury
Dr ARBANI Sara	MAHU	Faculté de Médecine UMMTO	Promoteur
Dr SISMAIL Nadjema	MAHU	Faculté de Médecine UMMTO	Examineur 1
Dr AMIRAT Kahina	MAHU	Faculté de Médecine UMMTO	Examineur 2

Remerciements

En préambule à cette thèse d'exercice en vue de l'obtention du diplôme de Docteur d'état en Pharmacie, on souhaitera adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse.

La première personne qu'on tient à remercier est notre Promoteur Dr Arbani.S, pour l'orientation, la confiance et la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être au bon port.

On remercie également les membres de jury pour avoir accepté d'évaluer ce modeste travail.

Nos remerciements s'adressent aussi au Pr.Chikhi chef de service de pédiatrie et Dr Ouanes chef de service d'hématologie pour avoir contribué à ce travail, en nous permettant d'accéder aux dossiers des malades.

On remercie également tout le personnel de l'unité de consultation pédiatrie spécialisée et de l'unité de l'hématologie du jour pour leur patience, compréhension et aide.

Enfin, on adresse nos plus sincères remerciements à nos parents, à tous nos proche et amis, qui nous ont toujours soutenu et encouragé

Dédicaces

On dédie ce modeste travail à :

- Nos chers parents
- Nos frères et sœurs
- Nos maries (Habib et Rabah)
- Nos amis (Zharedine, Sabrina, et Katia)

Table de matière :

Introduction et problématique.....	1
------------------------------------	---

Objectifs.....	2
----------------	---

Partie théorique

Chapitre I : Définition-Epidémiologie

I. Définition.....	3
--------------------	---

II. Epidémiologie.....	3
------------------------	---

Chapitre II : Physiopathologie

I. Physiopathologie.....	5
--------------------------	---

I.1. Rappel sur l'hémoglobine.....	5
------------------------------------	---

1.1. Structure.....	5
---------------------	---

1.2. Génétique.....	7
---------------------	---

I.2. Bases moléculaires de la bêta thalassémie.....	8
---	---

2.1. Mutations ponctuelles.....	9
---------------------------------	---

2.2. Délétions.....	9
---------------------	---

I.3. Conséquences des mutations.....	10
--------------------------------------	----

I.4. Mode de transmission.....	11
--------------------------------	----

Chapitre III : Diagnostic

I. Diagnostic clinique.....	13
-----------------------------	----

II. Diagnostic biologique.....	14
--------------------------------	----

II.1. Tests d'orientation.....	15
--------------------------------	----

II.2. Diagnostic de certitude.....	16
------------------------------------	----

2.1. Méthodes électrophorétiques.....	16
---------------------------------------	----

2.2. Chromatographie liquide haute performance (HPLC).....	17
--	----

2.3. Spectrométrie de masse.....	17
----------------------------------	----

II.3. Enquête familiale.....	18
------------------------------	----

II.4. Diagnostic néonatal.....	18
--------------------------------	----

II.5. Diagnostic prénatal.....	18
--------------------------------	----

II.6. Diagnostic préimplantatoire.....	19
--	----

III. Diagnostic différentiel.....	19
-----------------------------------	----

Chapitre IV : Traitement de la maladie

I.	Objectifs du traitement.....	21
II.	Transfusion.....	21
III.	Chélation du fer.....	22
III.1.	Déferoxamine (DFO).....	23
III.2.	Défériprone (DFP).....	25
III.3.	Déférasirox (DFX).....	26
IV.	Splénectomie.....	29
V.	Grefe de la moelle osseuse.....	30
VI.	Inducteurs de l'hémoglobine fœtale.....	32
VII.	Suppléments d'acide folique.....	32

Chapitre V : complications et surveillance

I.	Complications du traitement transfusionnel.....	33
I.1.	Complications immunologique.....	33
1.1.	Allo immunisation érythrocytaire.....	33
1.2.	Allo immunisation leuco-plaquettaire.....	33
I.2.	Complications infectieuses.....	33
2.1.	Infections bactériennes	33
2.2.	Infection virales.....	34
2.3.	Infections parasitaires.....	34
I.3.	Surcharge en fer	34
3.1.	Complications cardiaques.....	34
3.2.	Complications hépatobiliaires.....	34
3.3.	Complications endocriniennes.....	35
II.	Surveillance du traitement.....	36
II. 1	Suivi immunohématologique.....	36
II.2	Surveillance de la surcharge martiale.....	37
II.3	Surveillance des complications infectieuse.....	38

Partie pratique :

I.	Matériels et méthodes.....	39
II.	Résultats	45
II.1.	Données cliniques et paracliniques.....	45
II.2.	Prise en charge.....	56
2.1.	Transfusion de culot globulaire rouge.....	56
2.1.1.	Groupage sanguin.....	56
2.1.2.	Phénotype rhésus et Kell.....	56
2.1.3.	Programme transfusionnel.....	57
2.1.4.	Type du sang transfusé.....	58
2.1.5.	Quantité de CGR à transfuser.....	58
2.1.6.	Consommation annuelle.....	59
2.2.	Chélation du fer.....	60
2.3.	Splénectomie.....	62
2.4.	Transplantation médullaire.....	62
2.5.	Supplémentation en acide folique.....	63
2.6.	Antibiothérapie.....	63
2.7.	Vaccination.....	63
2.8.	Acide acétyle salicylique.....	63
II.3.	Complications.....	64
II.4.	Suivi.....	69
III.	Discussion.....	77
	Conclusion	90
	Références bibliographiques.....	91
	Annexes	

Liste des abréviations

AC : Anti corps

ADN : Acide désoxyribonucléique

BIL D : Bilirubine direct

BIL T : Bilirubine total

ALAT : Alanine amino transférase

AMM: Autorisation de mise sur le marché

ASAT : Aspartate amino transférase

BTH : β -thalassémie hétérozygote

BTI : β -thalassémie intermédiaire

BTM : β -thalassémie majeur

CFH : Concentration du fer intra-hépatique

CG/CGR : Concentré globulaire/Concentré de globule rouge

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CIVD : Coagulation intra vasculaire Disséminée

CMV : Cytomégalovirus

CPS : Centre de pédiatrie spécialisé

CRP : Protéine C réactive

CTF : Capacité total de fixation

DCF : Dysmorphie cranio-faciale

DFO : Déferoxamine

DFP : Défériprone

DFX : Déférasirox

DPI : Diagnostic préimplantatoire

ECG : Electrocardiogramme

EPO : Erythropoïétine

EP Hb : Electrophorèse de l'hémoglobine

FDR : Facteur de risque

FES : Fraction d'éjection systolique

Fet : Ferritinémie

FIT : Fiche d'incident transfusionnel
FNS/NFS : Numération de formule sanguine
FSH : Hormone folliculo-stimulante
FT4 : Thyroxine libre
GB : Globule blanc
GGT : Gamma-Glutamyl Transférases
GH : Hormone de croissance
GnRH : Gonadotrophine Release Hormone
GR : Globule rouge
G6PD : Glucose-6-phosphatedéshydrogénase
HAS : Haute Autorité de santé
Hb : Hémoglobine
Hb A/A2 : Hémoglobine Adulte
Hb F : Hémoglobine Fœtal
Hb H : Hémoglobine H
Hb S : Hémoglobine S
HBs : Antigène de surface de l'hépatite B
HBc : Antigène de la nucléocapside de l'hépatite B
HDJ : Hématologie du jour
HGPO : Hyperglycémie provoquée per os
HLA : Antigène leucocytaire humain
HPLC : Chromatographies Liquides Haute Performance
HPMG : Hépatomégalie
HTLV : Virus T-lymphotropique humain
IM : Intramusculaire
IMG : Interruption médicale de grossesse
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ITCB : Incident transfusionnel par contamination bactérienne
IV : Intra veineuse
LH : Hormone lutéinisante
NABM : Nomenclatures des analyses de biologie médicale
OPSI : Overwhelming post splenectomy infection

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PA : Pression artériel
PAL : Phosphatase alcaline
PBH : Ponction biopsie hépatique
PCM : Pâleur cutanéomuqueuse
PCR : Polymerase Chain Reaction
Plt : Plaquettes
PSL : Produit sanguin labile
PTH : Parathormone
RAI : Recherche d'agglutinine irrégulière
RSP : Retard staturo-pondérale
SC : Sous cutanée
SPMG : Splénomégalie
TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TF : Transfusion
TSH : Thyroestimuline hormone
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VGM : Volume globulaire moyen
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VIT B9 : vitamine B9
VS : Vitesse de sédimentation

Liste des figures :

Figure 1 : Répartition des béta thalassémiques en Algérie.....	4
Figure 2 : Représentation du tétramère d'hémoglobine avec 2 chaînes α et deux chaînes β (à gauche). Structure organique de l'hème, la protoporphyrine de type IX et l'atome de fer (à droite).....	5
Figure 3 : Les globines humaines en fonction du stade de développement et leur site de synthèse.....	6
Figure 4 : Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants.....	7
Figure 5 : Répartition géographique de certaines mutations béta thalassémiques.....	9
Figure 6 : Physiopathologie de la béta thalassémie.....	11
Figure 7 : Arbre généalogique d'une famille dont les deux parents sont porteurs d'une mutation.....	12
Figure 8 : Hépatomégalie et déformation de l'abdomen.....	13
Figure 9 : Déformation cranio-faciale.....	14
Figure 10 : Anomalie d'implantation dentaire.....	14
Figure 11 : Aspect du sang périphérique d'une béta-thalassémie homozygote.....	15
Figure 12 : Profil électrophorétique d'un sujet béta TM.....	17
Figure 13 : A gauche la DFO seule, à droite le complexe DFO-fer.....	23
Figure 14 : A gauche le DFP, à droite le complexe DFP-fer.....	25
Figure 15 : La molécule de DFX à gauche et le complexe DFX-fer à droite.....	27
Figure 16 : La molécule d'hydroxycarbamide.....	32
Figure 17 : Répartition des patients en fonction de leur unité de soin	40
Figure 18 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âges.....	41
Figure 19 : Répartition des patients selon le sexe.....	42
Figure 20 : Répartition des patients en fonction de leur origine.....	44
Figure 21 : Répartition selon l'âge du diagnostic.....	45
Figure 22 : Circonstance de découverte.....	46

Figure 23 : Répartition des patients de CPS en fonction de l'Hb initiale.....	47
Figure 24 : Répartition des patients en fonction du délai de la réalisation de l'étude électrophorétique de l'Hb.....	48
Figure 25 : Résultats de l'hémogramme, du frottis sanguin, et de l'étude électrophorétique de l'hémoglobine d'un béta thalassémique de CHU Tizi Ouzou.....	49
Figure 26 : Répartition des patients en fonction de la présence de la consanguinité chez les parents	50
Figure 27 : Taux de cas similaires dans la fratrie.....	50
Figure 28 : Résultats de l'hémogramme, du frottis sanguin, et de l'étude électrophorétique de l'Hb d'un père	51
Figure 29 : Résultats de l'hémogramme, du frottis sanguin, et de l'électrophorèse de l'Hb d'une mère.....	52
Figure 30 : Deux profils électrophorétiques différents de deux frères d'un béta thalassémique, à droite un profil normal et à gauche hétérozygote.....	53
Figure 31 : Arbre généalogique d'une famille d'un patient homozygote.....	53
Figure 32 : Arbre généalogique d'une famille d'un autre patient.....	54
Figure 33 : Répartition des patients selon les signes cliniques.....	55
Figure 34 : Répartition des patients selon leur groupage sanguin.....	56
Figure 35 : Répartition des patients selon leur rythme de transfusion.....	57
Figure 36 : Répartition des patients en fonction du type de CGR reçu.....	58
Figure 37 : Répartition des patients selon la quantité du sang consommé durant 2015.....	59
Figure 38 : Transfusion du CGR déleucocyté chez un patient de CHU de Tizi Ouzou.....	60
Figure 39 : Répartition des patients en fonction du début de la chélation.....	60
Figure 40 : Répartition des patients en fonction de la molécule utilisée au début de la chélation.....	61
Figure 41 : Répartition des patients selon qu'ils sont splénectomisés ou non.....	62
Figure 42 : Fréquence des réactions transfusionnelles.....	64
Figure 43 : Répartition des patients en fonction des signes d'infection présentés.....	65
Figure 44 : Répartitions des patients en fonction des complications hépatobiliaires.....	65
Figure 45 : Répartition des patients en fonction de la présence ou l'absence des complications cardiaques.....	66

Figure 46 : Répartition des patients en fonction des complications endocriniennes.....	67
Figure 47 : Fréquence des autres complications.....	68
Figure 48 : Exemple de fiche de suivi dans le service HDJ.....	70
Figure 49 : Répartition des patients en fonction de l'hémoglobine pré-transfusionnelle.....	73
Figure 50 : Répartition des patients en fonction de RAI.....	74
Figure 51 : Répartition des patients en fonction de la sérologie.....	74
Figure 52 : Répartition des patients en fonction de leur bilan hépatobiliaire.....	75
Figure 53 : Répartition des patients en fonction de la ferritinémie.....	76

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Les cinq mutations les plus fréquentes dans le bassin méditerranéen, leur degré de sévérité et leur fréquence allélique dans l'Afrique du nord.....	8
Tableau 2 : Electrophorèse de l'hémoglobine en cas de beta thalassémie.....	17
Tableau 3 : Représentant les trois médicaments chélateurs de fer.....	29
Tableau 4 : Surveillance d'un patient atteint de bêta thalassémie majeur.....	38
Tableau 5 : Répartition des patients selon leur wilaya et leur région.....	43
Tableau 6 : Répartition des patients selon leur phénotype rhésus et Kell.....	56
Tableau 7 : Effets secondaires des chélateurs.....	62
Tableau 8 : Surveillance clinique et paraclinique des patients des deux services.....	72

INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

La β -thalassémie est une hémoglobinopathie quantitative du bassin méditerranéen, transmise selon le mode mendélien autosomique récessif. Elle est caractérisée par une réduction ou une absence de la synthèse de la chaîne β -globuline. Sa présentation clinique est assez variable allant de l'absence de manifestations à une anémie grave "anémie de Cooley". La prise en charge de cette dernière pose un grand problème de santé publique.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est la seule thérapeutique curative, la transfusion du sang reste le traitement symptomatique majeur. Un traitement transfusionnel régulier avec un sang phénotypé, déleucocyté et compatible dans le cas échéant est une condition pour assurer l'efficacité et la qualité du traitement.

Cependant un traitement transfusionnel seul ne permet pas d'améliorer la qualité de vie des patients puisque lui-même peut provoquer plusieurs complications infectieuses, immunologiques et l'hémochromatose. La surcharge en fer constitue le principal facteur de mortalité et de morbidité au cours de la thalassémie majeure, donc le duo transfusion-chélation est actuellement le traitement de choix.

La surveillance clinique et paraclinique de la transfusion permettrait de prévenir la survenue des complications et d'améliorer le pronostic vital des b β ta thalassémiques.

Le diagnostic précoce, le programme transfusionnel régulier, la chélation adéquate, la surveillance des complications et les soins de support, formeraient aujourd'hui, la principale démarche thérapeutique pour essayer de prolonger la survie des patients atteints de β -thalassémie sévère et leur assurer une bonne qualité de vie.

OBJECTIFS

Les objectifs de notre étude sont :

- Faire une analyse globale des paramètres épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la β -thalassémie majeure au niveau du CHU de Tizi Ouzou ;
- Déterminer les démarches thérapeutiques appliquées aux patients β -thalassémiques ;
- Evaluer les régimes transfusionnels de ces patients ;
- Recenser tous les paramètres de surveillance du traitement et de ses complications ;
- Mettre le point sur la lourdeur de la prise en charge de cette maladie.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I :
DEFINITION
EPIDEMIOLOGIE

I. Définition

La bêta thalassémie homozygote : est une maladie génétique, liée à une anomalie portant sur le gène de la chaîne bêta globine ; il existe une très grande hétérogénéité génétique et les lésions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) vont de mutations ponctuelles à de larges délétions [1].

Selon l'apparition des symptômes et la sévérité de l'anémie on distingue deux formes :

La thalassémie majeure ou anémie de Cooley est la forme correspondant à l'absence totale d'HbA par défaut de chaînes β -globine. Le diagnostic est fait rapidement durant la première année de vie devant l'anémie profonde, la splénomégalie, les caractéristiques de l'hémogramme et la présence exclusive ou quasi exclusive d'HbF. Il est confirmé par la présence d'un trait thalassémique chez chacun des deux parents [2].

La thalassémie intermédiaire est une forme modérée de la maladie qui se déclare après la deuxième année de vie. L'anémie est de sévérité variable mais en général bien tolérée. La sévérité moindre est due à une persistance résiduelle de synthèse d'HbA [2].

II. Épidémiologie

Les thalassémies sont parmi les troubles génétiques les plus courants dans le monde. Elles atteignent surtout les personnes originaires du pourtour méditerranéen (Corse, Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord), du Moyen-Orient, d'Asie (Chine, Inde, Viêt-Nam, Thaïlande) et d'Afrique noire. La fréquence la plus élevée des porteurs a été rapportée à Chypre (14%), en Sardaigne (10,3%) [3, 4].

La migration des populations et les mariages entre les différents groupes ethniques ont introduit la thalassémie dans presque chaque pays du monde, y compris l'Europe du Nord où la thalassémie était précédemment absente. Il a été estimé qu'environ 1,5% de la population mondiale sont porteurs de bêta thalassémies. L'incidence annuelle totale des individus symptomatiques est estimée à 1 sur 100. 000 à travers le monde et 1 sur 10.000 personnes dans l'Union européenne [4].

La thalassémie atteint autant de femmes que d'hommes [1].

La prévalence de l'allèle β -thalassémique en Espagne varie entre 0.4 et 5 %, en Turquie est de 2.1%, en Afrique du Nord, serait en augmentation de l'Ouest à l'Est (Maroc 0.94%, **l'Algérie 1.4%**, la Tunisie 3% et l'Egypte 4.5%) [4].

En Algérie, Une étude est réalisée sur des malades thalassémique pris en charge dans une structure hospitalière publique entre 1995 et 2005. Le nombre de malades recensés est de 750 malades : 554 sont dans le centre, 141 dans la région sanitaire est, et 55 dans la région sanitaire ouest [5] (Figure 1).

Dans une autre étude réalisée à Alger sur 1000 couples mariés en 2006 la prévalence de la thalassémie hétérozygote est de 2 %. D'après ces résultats le nombre de naissances d'enfants homozygotes serait de 1 sur 10.000 naissances [5].

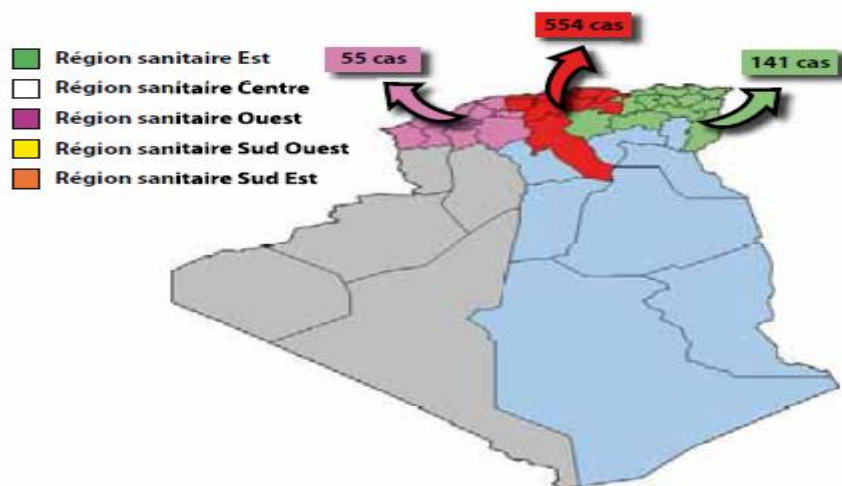


Figure 1 : Répartition des béta thalassémique en Algérie [5].

CHAPITRE II: PHYSIOPATHOLOGIE

I. Physiopathologie

I.1. Rappel sur l'hémoglobine

I.1.1. Structure

L'hémoglobine est une protéine contenue dans les globules rouges (elle représente 95% des protéines érythrocytaires). Elle permet de transporter l'oxygène et de le redistribuer à tout l'organisme : il s'agit donc d'une protéine indispensable à la vie.

L'hémoglobine est constituée d'hème et de globine.

L'hème, partie non protéique, est une protoporphyrine de type IX, se situe à l'intérieur de chaque globine. Elle contient un atome de fer ferreux. L'une des valences de fer se fixe à la globine au niveau d'une histidine. L'autre valence fixe l'oxygène permettant ainsi son transport tissulaire [6].

La globine est la partie protéique de l'hémoglobine synthétisées dans l'érythroblaste, chaque molécule d'hémoglobine est formée de 4 chaînes de globine identique 2 à 2 : deux chaînes alpha et deux chaînes non alpha (ou bêta). La structure des chaînes alpha et non alpha est très similaire [6] (Figure 2).

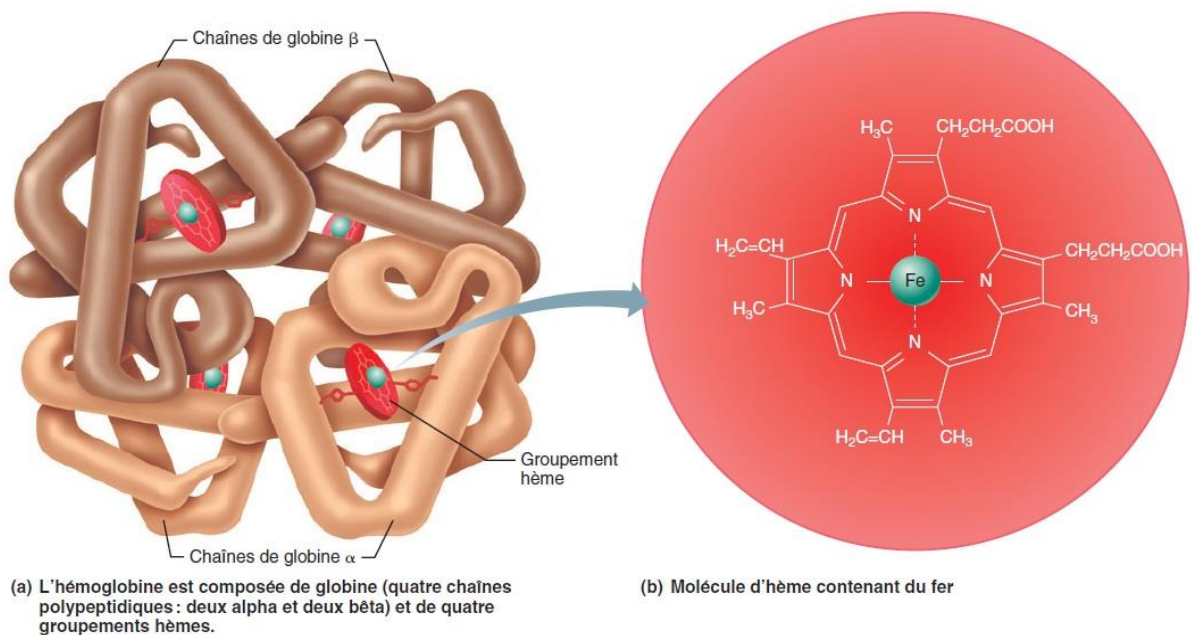


Figure 2 : Représentation du tétramère d'hémoglobine avec 2 chaînes α et deux chaînes β (à gauche). Structure organique de l'hème, la protoporphyrine de type IX et l'atome de fer (à droite) [7].

Différentes Hb se succèdent et se chevauchent au cours des étapes de la vie : il en existe toujours plusieurs simultanément. Elles se distinguent par la nature des chaînes qui les constituent :

L'hémoglobine A (HbA) : $\alpha_2\beta_2$, est l'hémoglobine majoritaire au stade adulte et représente plus de 97% de l'hémoglobine totale [6, 8].

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 [3,6].

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'HbA au cours des premiers mois de vie [6, 8].

La chaîne α est donc commune à toutes les hémoglobines présentes pendant la vie fœtale et adulte (HbA, A2 et F), seule la chaîne non-alpha diffère. Ainsi, le déficit en chaîne alpha (alpha-thalassémie) s'exprime dès la naissance, et le déficit en chaîne bêta (bêta-thalassémie) plus tardivement au cours des premiers mois [9] (Figure 3).

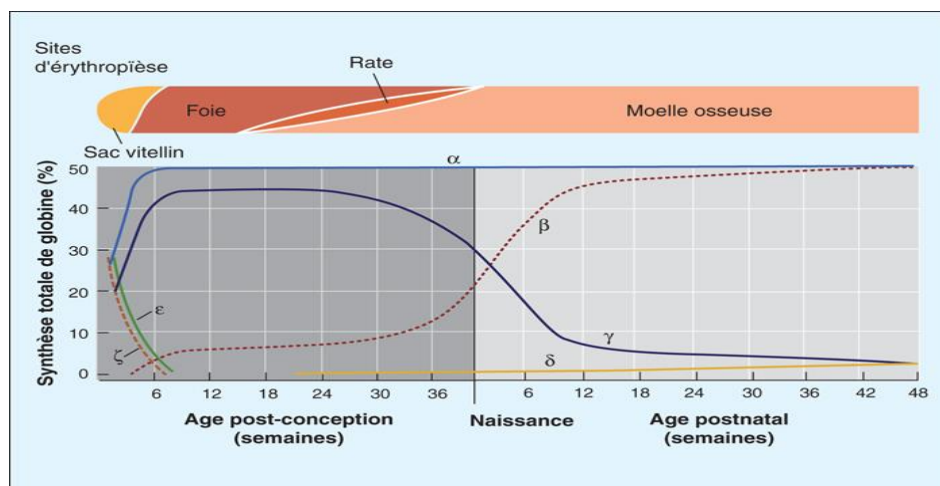


Figure 3 : Les globines humaines en fonction du stade de développement et leur site de synthèse [10].

I.1.2. Génétique

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 [3, 8].

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 (bêta, 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 [3, 8].

Les deux clusters possèdent une région régulatrice en amont du locus indispensable à l'expression régulée des gènes [3] (Figure 4).

*Cluster : Génétiquement parlant, un cluster de gènes est un ensemble de gènes issus de la même famille, et juxtaposés au niveau de la même région chromosomique, appelée un locus, et codant une protéine identique ou similaire [11].

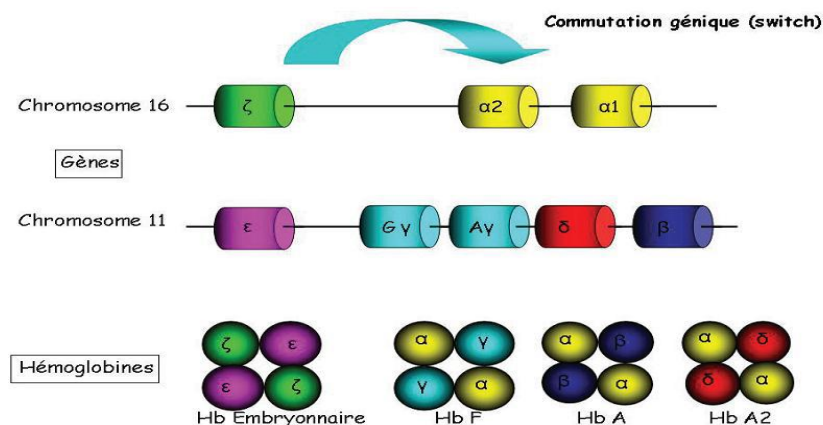


Figure 4 : Les différentes chaînes protéiques des hémoglobines et les gènes correspondants [3].

I.2 Base moléculaire de la beta thalassémie

Les syndromes thalassémiques font partie des premières pathologies identifiées à l'échelle moléculaire [12].

Ils résultent en majorité de mutations ponctuelles sur le gène bêta situé sur le chromosome 11. Plus de 200 mutations décrites, spécifiques d'une population donnée. Les délétions à l'origine d'une β -thalassémie sont plus rares [1, 13].

Le nombre de mutations β - thalassémique en Algérie est de 25 mutations, avec une prédominance de quatre mutations, qui représentent plus de 80% des allèles β -thalassémiques. Ce sont la mutation codon non-sens 39 C→T ; la substitution IVS-I-110 G→A ; le framshift du codon 6 (- A) et la mutation IVS-I-1 G→A [4].

Ces mutations sont à l'origine de la diminution ou de l'absence de synthèse d'une chaîne de globine bêta et d'un excès de production relatif de l'autre (chaîne alpha). Le degré de déséquilibre dans les chaînes de globines est déterminé par la nature de la mutation du gène de globine en question. Ainsi, dans la β^0 se réfère à l'absence totale de production de chaîne de β globine. β^+ se réfère à un allèle avec une production résiduelle de chaînes β (autour de 10%) [1,12] (Le Tableau 1).

Tableau 1 : Les cinq mutations les plus fréquentes dans le bassin méditerranéen, leur degré de sévérité et leur fréquence allélique dans l'Afrique du nord [3 ,14].

Mutation	Sévérité	Algérie	Tunisie	Maroc
Codon 39	Béta 0	25.94	49	26.2
IVS1.101	Béta +	25.47	21	3.2
Cd 6	Béta 0	12.73	2.6	13.3
IVS I.1	Béta 0	8.96	4.5	8.5
IVS I.6	Béta +	6.13	0.6	13.9
Autre		20.77	22.3	34.9

I.2.1. Mutations ponctuelles

- Mutation aboutissant à une suppression totale ou presque totale de l'expression du gène (mutation β^0 -thalassémique) : ce sont des mutations non-sens, des insertions ou délétions entraînant un décalage du cadre de lecture ou des mutations des sites d'épissage ou du codon d'initiation [10, 12].
- Mutations entraînant une diminution de l'expression (mutation β^+ -thalassémique) : certaines mutations affectent des séquences régulatrices comme les séquences conservées du promoteur (TATA box, CAAT box ou motifs CACCC) ou les séquences 5' ou 3' non traduites. D'autres créent ou activent un site alternatif d'épissage [10, 12].
- Mutations β -thalassémiques rares ont été décrites avec une transmission dominante. Ce sont des mutations ponctuelles fausses sens qui entraînent la production d'une chaîne protéique tronquée hyperinstable, incapable de s'associer avec la chaîne alpha-globine normale et rapidement détruite dans l'érythroblaste. Cette destruction précoce va entraîner un certain degré de dysérythropoïèse mimant une thalassémie intermédiaire [10].

I.2.2. Délétions

Ces formes sont plus rares dans le groupe des beta-thalassémies mais peuvent toutefois être rencontrées. Elles emportent le gène β -globine de façon isolée ou en association avec d'autres gènes du locus [10].

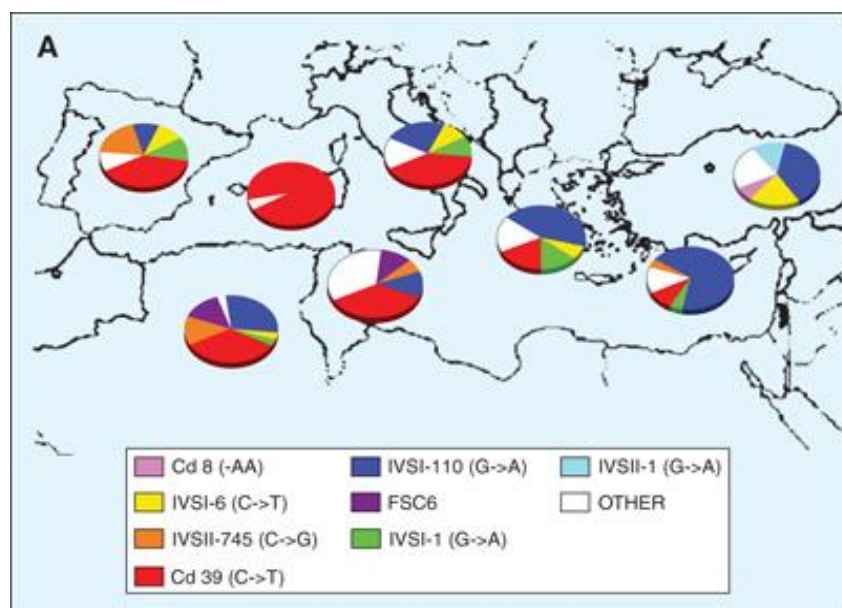


Figure 5 : Répartition géographique de certaines mutations bêta thalassémiques [3].

I.3. Conséquence des mutations

Les anomalies géniques induisent une diminution ou une absence de production de chaîne β alors que la production des chaînes α est normale. Les chaînes α en excès s'associent en tétramères α_4 instables, qui s'oxydent et précipitent dans le cytoplasme des érythroblastes, provoquant leur apoptose (ces inclusions particulières sont appelées hémichromes) dite érythropoïèse inefficace [15].

Les globules rouges (GR) pathologiques mais viable 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 globules rouges entraîne une anémie aboutissant progressivement au tableau clinique d'une thalassémie sévère [12].

Les rares GR produits sont détruits plus précocement dans la rate : cette destruction (hémolyse) excessive explique la splénomégalie, puis sa conséquence l'hypersplénisme ; par la suite, la splénomégalie exacerbe le trappage de GR et aggrave l'anémie [12, 15].

En outre, l'hémoglobine libérée lors de l'hémolyse des GR est rapidement transformée en bilirubine. C'est cette bilirubine libre qui va colorer la peau et les yeux et être responsable de la jaunisse. C'est également elle qui risque de s'accumuler dans la vésicule biliaire et de former des calculs [1].

L'anémie et la faible oxygénation des tissus entraînent une hyperproduction d'érythropoïétine par le rein qui stimule l'érythropoïèse inefficace médullaire, le volume osseux occupé par l'hématopoïèse augmente et provoque progressivement des déformations squelettiques (déformations osseuses faciales) [1, 15].

En plus, l'érythropoïèse inefficace stimule l'absorption gastro-intestinale de fer et peut être à l'origine d'une surcharge en fer même chez des patients atteints de TI ne nécessitant pas de transfusion. Cette surcharge serait liée à une action inadéquate de l'hépcidine [12, 16].

L'hépcidine est l'hormone responsable de la régulation du taux de fer sérique. Elle joue un rôle majeur dans les surcharges et les déficits en fer. Cette hormone fixe à la ferroportine (qui assure le transport transmembranaire du fer vers le plasma) et induit sa dégradation, ce qui limite la sortie du fer des cellules qui en contiennent : macrophages, hépatocytes, cellules intestinales [17].

En outre des altérations membranaires des érythroblastes (liées aux précipités de chaînes α) libèrent des lipides à effet procoagulant et prothrombotique [15].

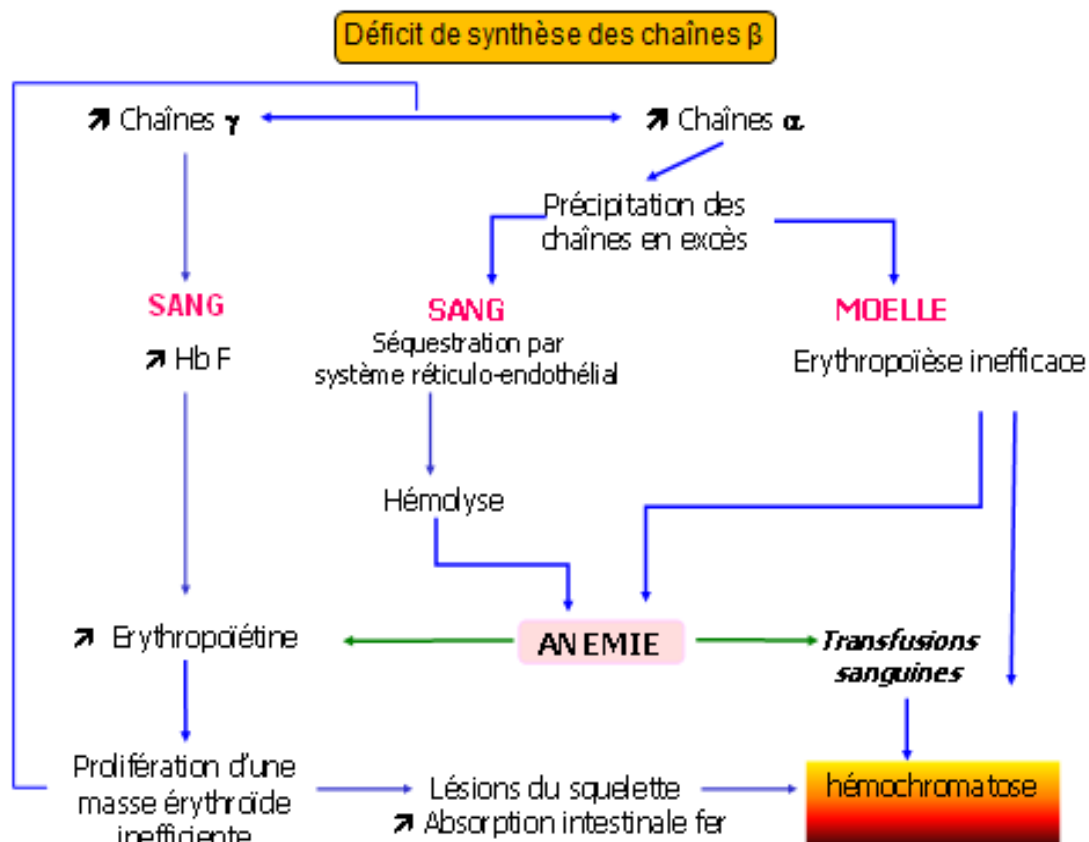


Figure 6 : physiopathologie de la bêta thalassémie [14].

I.4. Mode de transmission

La transmission de la bêta-thalassémie se fait de façon autosomique récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont malades. (Figure 7)

Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de bêta-thalassémie majeure est de 1 sur 4 à chaque grossesse [1].

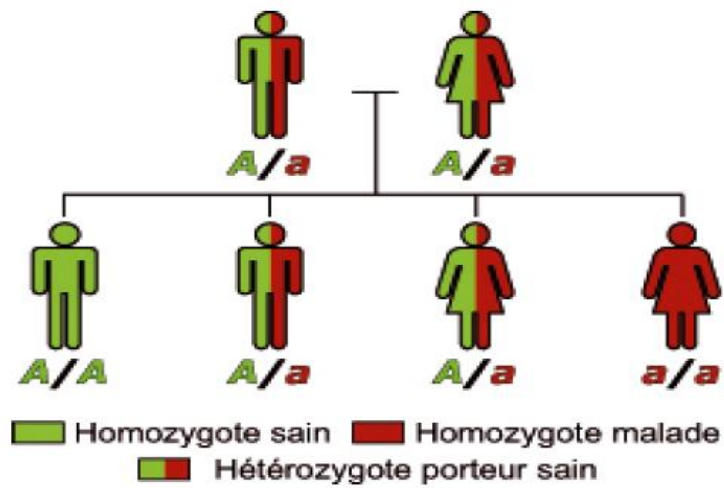


Figure 7 : Arbre généalogique d'une famille dont les deux parents sont porteurs d'une mutation [1].

CHAPITRE III :

DIAGNOSTIC

I. Diagnostic clinique

Malgré l'extrême hétérogénéité des anomalies moléculaires responsables des β -thalassémies, il est remarquable de constater que, dans la très grande majorité des cas, le tableau clinique univoque est celui d'une anémie grave entraînant une Mort rapide [18].

Les β -Thalassémies ne sont symptomatiques qu'une fois la 'maturité hémoglobinique' atteinte, c'est-à-dire vers l'âge de 6 mois lorsque l'hémoglobine HbA1 devient majoritaire et que les hémoglobines HbA2 et HbF atteignent leur taux résiduel [1, 19].

La β -TM se manifeste entre 6 mois et 2 ans par les symptômes d'une anémie sévère (pâleur, essoufflement), un possible ictère, puis associés à une hépato-splénomégalie [1, 19].(Figure 8)



Figure 8 : Hépato-splénomégalie et déformation de l'abdomen [10].

Chez certains enfants, surtout en l'absence de traitement, des manifestations osseuses peuvent apparaître : les os du visage s'épaississent (déformation des mâchoires, aplatissement de la racine du nez, espacement excessif des yeux). Au niveau du crâne, on peut observer un aspect en « tour », avec des bosses dans les régions frontales et occipitales), accompagnées d'anomalies d'implantation dentaire. De plus, l'anémie sévère peut conduire à un retard de croissance [1,19, 22].



Figure 9 : Anomalie d'implantation dentaire [21]. **Figure 1** : Déformation cranio-faciale [20].

La clinique évolue avec l'âge et de nombreuses complications viennent s'ajouter à ce tableau, notamment dues aux effets secondaires des traitements. Avant la mise en place de traitement efficace, 50% des patients décédaient avant l'âge de 12ans, la longévité moyenne étant de 17ans. La β -Thalassémie a d'ailleurs été longtemps considérée comme une pathologie pédiatrique [18,22].

II. Diagnostic biologique

Le diagnostic des beta-thalassémies se fait par simple analyse du sang, lorsqu'un enfant présente les symptômes de l'anémie [1].

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, être effectuée par le médecin spécialisé dans la prise en charge des hémoglobinopathies si possible en présence des deux parents et faire intervenir d'autres membres impliqués dans les soins de l'enfant, psychologue et infirmier notamment. Elle comporte l'explication sur la maladie, sa chronicité et son évolution à court et long termes, l'importance d'en apprécier la gravité par une observation initiale, les bénéfices et les effets secondaires potentiels des différentes options thérapeutiques [24].

II.1. Tests d'orientation

- L'hémogramme révèle :
 - une anémie constante et sévère (4 à 7 g /dl d'Hb),
 - microcytaire (VGM : 60-65 fl) ;
 - hypochrome(T CMH<26 pg) ;
 - Les réticulocytes sont normaux ou peu élevés, mais il est bas par rapport au degré de l'anémie [25, 26].
- Les frottis sanguins des hématies montrent (Figure11) :
 - Une hypochromie
 - Une anisocytose, une poikilocytose
 - Des ponctuations basophiles fréquentes
 - Des hématies en cibles (10 à 15%)
 - Une érythroblastose parfois très élevée, jusqu'à 100000 éléments /mm³ [9, 26].

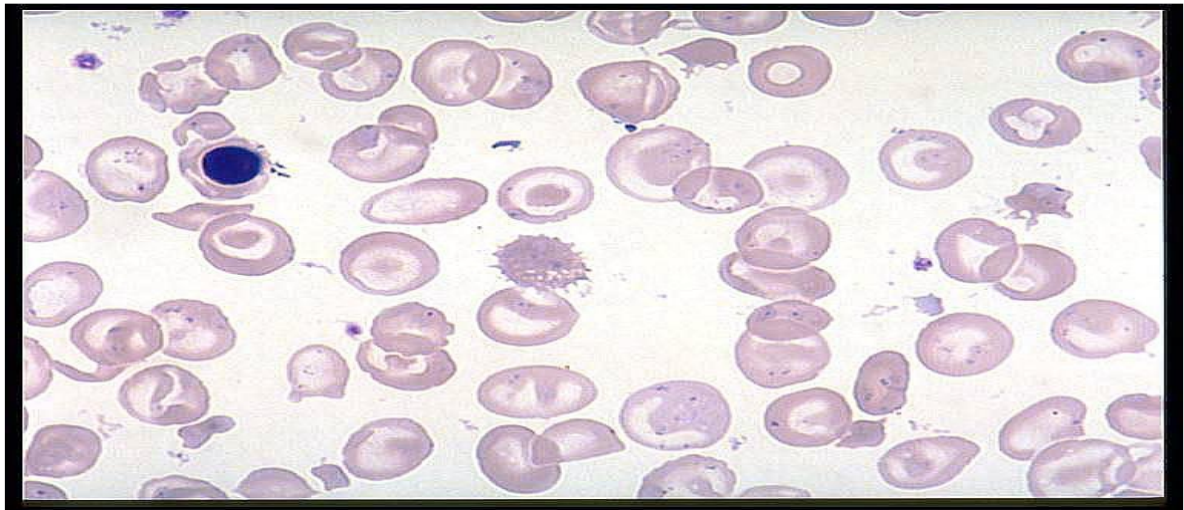


Figure 11 : Aspect du sang périphérique d'une bêta-thalassémie homozygote [14].

- 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'hémoglobiniisation ; les macrophages médullaires sont chargés en fer [14].
- La bilirubine non conjuguée est augmentée du fait de l'hémolyse chronique [12].

- Le bilan du fer est toujours augmenté, même en l'absence de transfusion, du fait de l'hyper absorption intestinale du fer secondaire à la dysérythropoïèse [12].

II.2. Diagnostic de certitude

Lors de la suspicion d'une β -Thalassémie, les différents types d'hémoglobine du patient doivent être déterminés et quantifiés. D'après la nomenclature des analyses de biologie médicale (NABM), un bilan standard pour identifier les différentes hémoglobines doit contenir au moins 3 tests phénotypiques parmi lesquels figure obligatoirement une électrophorèse. D'autre part, une des analyses doit permettre un dosage quantitatif de l'HbA2. [8, 20]

L'interprétation des résultats dépend du contexte transfusionnel, étude de l'hémoglobine doit être réalisé avant toute transfusion ou à défaut à distance de 3 mois au minimum [8].

Les techniques suivantes sont actuellement utilisées :

II.2.1. Méthodes électrophorétique

Cette technique engendre une séparation des protéines, ici des hémoglobines, en fonction de leur différence de charge électrique. Ils existent différents types d'électrophorèse utilisés dans le diagnostic de la β -Thalassémie [20].

- **L'électrophorèse par iso focalisation électrique** : Utilise la différence de point isoélectrique des Hb, permet une séparation précise des Hb en fonction d'un gradient de pH allant de 5 à 8 [8, 20].
- **L'électrophorèse à pH alcalin à pH 8,5 sur acétate de cellulose** : les hémoglobines portent des charges négatives et migrent en direction de l'anode chargée positivement [8].
- **L'électrophorèse capillaire** est la technique la plus récente. Contrairement aux électrophorèses classiques, elle sépare les Hb selon deux critères, non seulement la charge électrique mais également selon leur rapport charge/masse [20].

II.2.2. Chromatographie haute performance (HPLC)

Elles séparent les fractions d'Hb selon leurs affinités avec la colonne échangeuse d'ions et leurs vitesses de migration (Plus l'affinité est grande et plus la migration est lente). Elle fournit une bonne quantification des hémoglobines A, A2, F et d'autres variant anormaux [20, 26]

II.2.3. Spectrophotométrie de masse

La séparation se fait selon la masse des fragments protéiques, cette technique permet le repérage des acides aminés [20].

L'association d'une technique par HPLC et d'une électrophorèse est utilisée classiquement.

Si après réalisation de ces trois tests aucune anomalie n'est détectée, le bilan est donc considéré comme normal, le diagnostic de β -Thalassémie n'est pas confirmé [20].

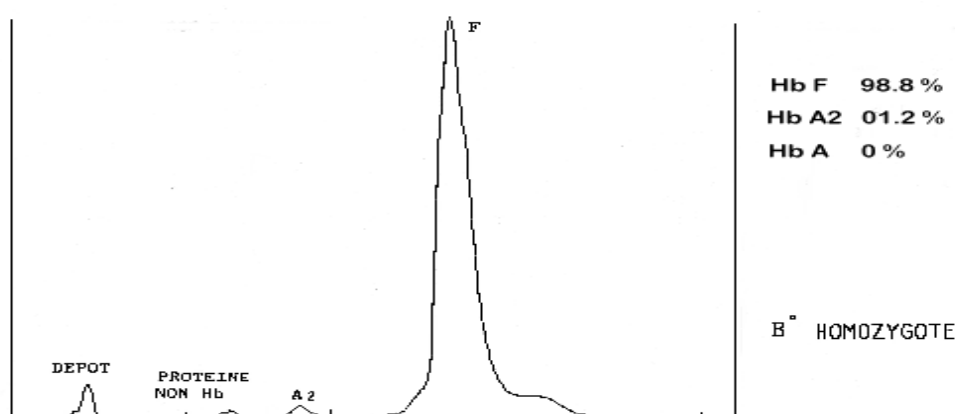


Figure 12: Profil électrophorétique d'un sujet bêta TM [27].

Tableau 2 : Electrophorèse de l'hémoglobine en cas de beta thalassémie [14].

	Hb A	Hb F	Hb A2
β^0 thalassémie	Absente	95-97%	3-5%
β^+ thalassémie	1-70 %	20-90%	3-5%

II.3. Enquête familiale

L'étude électrophorétique de l'hémoglobine pour tous les membres de la famille (enquête familiale) est nécessaire pour :

- Confirmer le diagnostic par la présence de l'anomalie chez les deux parents (hétérozygotes) ;
- Dépister les porteurs sains et de leur proposer un conseil génétique qui puisse leur permettre d'éviter la naissance d'un enfant atteint (homozygote).

II.4. Diagnostic néonatal

Ce dépistage peut mettre en évidence l'absence d'hémoglobine adulte (Hb A) qui est normalement produite en petite quantité dès la naissance (5 à 10 %) [1].

Au bout de quelques mois de vie, l'électrophorèse de l'hémoglobine va aussi révéler une quantité anormale d'hémoglobine fœtale persistante, même avant que les premiers symptômes n'apparaissent [1].

Ce dépistage peut être effectué dans les familles à risque (si un des frères et sœurs est atteints, ou si les parents savent qu'ils sont porteurs de l'anomalie génétique) [1].

II.5. Diagnostic prénatal

Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître sera malade ou non.

Pour réaliser ce diagnostic il existe deux techniques de prélèvement : l'amniocentèse et le prélèvement des villosités choriales [1].

- **L'amniocentèse** permet d'examiner les cellules flottant dans liquide amniotique afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait à travers l'abdomen. Cet examen est proposé vers la 15ème semaine de grossesse [1].
- **Le prélèvement des villosités choriales** a l'avantage de se pratiquer plutôt au cours de la grossesse 10ième semaine : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu à l'origine du placenta (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le prélèvement se fait à travers la paroi abdominale qui sera ensuite examiné par la technique de PCR [1, 26].

Le résultat est connu en une ou deux semaines, et, s'il s'avère que le bébé est atteint de la forme la plus grave de la maladie (thalassémie majeure), les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse ou IMG) [1].

II.6. Diagnostic de pré-implantation

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) consiste à rechercher l'anomalie génétique responsable de la maladie sur des embryons obtenus par fécondation in vitro [1].

Cette technique permet de sélectionner les embryons qui n'ont pas la thalassémie majeure pour les implanter dans l'utérus et éviter ainsi aux parents l'épreuve de l'interruption médicale de grossesse tardive [1].

III. Diagnostic différentiel

La bêta-thalassémie peut être confondue avec un déficit en fer, responsable également d'une anémie et d'une grande fatigue. Elle peut aussi être confondue avec les autres anémies par défaut de production ou par destruction excessive des globules rouges (alpha thalassémie et drépanocytose notamment). Cependant, le test d'analyse de l'hémoglobine permet de faire la différence [1].

➤ Anémies hémolytiques (par anomalie de l'hémoglobine)

- Alpha thalassémie homozygote : anémie microcytaire, à l'électrophorèse de l'Hb, une discrète diminution de l'HbA2 peut être notée, il est usuel d'observer à la naissance des traces d'hémoglobines sans chaînes alpha (Hb Bart's, HbH) [22].
- Drépanocytose : anémie normochrome, normocytaire, le frottis sanguin montre des GR falciformes, et l'électrophorèse mis en évidence HbS (70 à 90%), taux de A2 est normale ou légèrement augmenté et celui de l'Hb F est variable, il n'y a pas d'Hb A [22].

➤ Autres anémies hémolytiques constitutionnelles

- Par anomalie de la membrane : les hématies sur le frottis sanguin prennent des formes particulières (Sphérocytes : maladie de Minkowski et Chauffard ; elliptocytes, stomatocytes....) ; l'électrophorèse de l'Hb est normale [22].
- Par déficit enzymatique : exemple déficit en G6PD, déficit en pyruvate kinase. Dont le diagnostic repose sur le dosage spécifique de l'activité enzymatique [28].

➤ **Anémies microcytaires**

- Carence martiale : ferritinémie effondrée, fer sérique est très diminué, capacité totale de fixation (CTF) élevée, l'électrophorèse de l'Hb est normale [29].
- Anémie inflammatoire : fer sérique bas, CTF normale ou abaissée (non augmentée), syndrome inflammatoire (accélération de la VS, augmentation de la CRP et du fibrinogène), microcytose inconstante et l'électrophorèse de Hb est normale [30].
- Anémie sidéroblastiques : l'électrophorèse de l'Hb est normale, Le diagnostic repose sur l'examen de la moelle, très riche, en particulier en érythroblastes qui présentent un noyau entouré de mottes de fer, donnant l'aspect de sidéroblastes en« couronne » [31].

CHAPITRE IV :
TRAITEMENT DE LA
MALADIE

I. Objectifs du traitement

Les principaux objectifs du traitement sont :

- De corriger l'anémie par un régime transfusionnel réglé pour assurer une croissance et une activité normales et pour réduire les manifestations de la dysérythropoïèse.
- De rechercher un donneur HLA-identique intrafamilial, d'évaluer la faisabilité d'une greffe de CSH, proposée de préférence dans la petite enfance.
- De prévenir au mieux les complications des transfusions au long cours, en premier lieu les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes de la surcharge en fer.
- De dépister à un stade pré symptomatique et de traiter précocement les atteintes d'organe liées à la surcharge en fer par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique.
- De discuter le traitement des autres complications de la maladie : hépatites virales C actives et ostéoporose en particulier [24].

II. Transfusion

Les transfusions sont nécessaires dès que le taux d'Hb descend en dessous de valeurs compatibles avec une activité normale ; la majorité des patients nécessite des transfusions mensuelles dès la première année de vie. L'observation de la réponse clinique et hématologique permet de déterminer la fréquence et la quantité des apports transfusionnels.

Le régime transfusionnel standard comporte des transfusions régulières effectuées toutes les 3 à 4 semaines et réalisées avec des concentrés érythrocytaires déleucocytés, phénotypés dans les systèmes Rhésus et Kell afin de prévenir les allo-immunisations [13].

Avant la première transfusion, les patients doivent bénéficier d'une détermination de leur phénotype érythrocytaire élargi (systèmes ABO, Rhésus, Kell, Kidd, Duffy, MNs).

Le traitement transfusionnel systématique est initié au décours du diagnostic après une courte période d'observation permettant de vérifier la récurrence d'une anémie chronique symptomatique (Hb en règle < 7 g/dl). Ce temps d'observation initial est primordial pour différencier les formes majeures et intermédiaires, formes cliniques concernant les 10 % des patients capables de maintenir un taux d'hémoglobine à plus de 6- 7g/dl sans transfusions [13, 24, 32].

II.1. Intérêt de la transfusion

Les transfusions systématiques de 10-20 ml/kg visent à maintenir en permanence un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel supérieur ou égal à 10 g/dl. Ce chiffre pré-transfusionnel semble un bon compromis. En effet, il permet d'obtenir une suppression correcte de l'expansion érythroblastique par abaissement des taux élevés d'érythropoïétine, de prévenir les troubles de la croissance, les déformations osseuses, ainsi que l'hépatosplénomégalie et de diminuer l'hyperabsorption digestive du fer associée à la dysérythropoïèse. Une fois la puberté achevée, des taux d'hémoglobine moindres, de l'ordre de 8 à 9 g/dl, peuvent être tolérés [32].

- **Quantité de sang à transfuser**

- 15ml/kg toutes les trois semaines.
- 20ml/kg toutes les quatre semaines [33].

- **Débit de la transfusion**

- Si absence de problèmes cardiaque en trois à quatre heures
- Si insuffisance cardiaque ou anémie majeur (6à5g/dl) inférieur à 2ml/kg/h [33].

III. Chélation du fer

Le régime transfusionnel systématique induit au long cours une hémochromatose qui, actuellement, constitue dans la thalassémie majeure la première cause de mortalité et de morbidité. L'hémochromatose est avant tout transfusionnelle, un litre de concentré érythrocytaire apporte 750 mg de fer ; un an de transfusion mensuelle apporte à un patient de 50 kg 6 à 7g de fer, soit deux fois son capital martial initial. L'hyperabsorption digestive du fer occasionnée par l'érythropoïèse inefficace est surtout le fait des thalassémies intermédiaires qui ne sont pas soumises à un régime transfusionnel systématique [33, 34].

Le traitement chélateur du fer est débuté après 10 à 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie dépasse 1000µg/l dans le but de maintenir des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires. En pratique, il est recommandé de maintenir des ferritinémie sous traitement chélateur inférieures ou égales à 1000 µg/l [24, 32].

Trois médicaments chélateurs du fer sont actuellement disponibles pour traiter une surcharge en fer post-transfusionnelle [12] :

- la déferoxamine (DFO) ;
- la déféripnone (DFP) ;
- le déférasirox (DFX)

III.1. Déferoxamine (DFO)

Naturellement produite par *Streptomyces pilosus*, la **déferoxamine**(DFO) est administrée depuis 40 ans aux patients atteints de TM et a permis d'améliorer leur espérance de vie et de réduire la morbidité cardiaque, hépatique et endocrinienne due à la surcharge en fer transfusionnelle. Elle abaisse la ferritinémie et la concentration du fer intra hépatique (CFH) [24].

III.1.1. Données pharmacologiques

Une molécule de DFO forme un complexe hydrosoluble, la ferrioxamine, avec un ion Fe^{3+} par la création de 6 liaisons entre les deux entités. La DFO est donc un chélateur hexadente, et un gramme de traitement épure en théorie 85mg de fer [35] (Figure 13).

La DFO permet dans un premier temps l'élimination du fer libre du sérum ou des cellules. Mais son action est surtout située au niveau du foie, et il induit une réduction de la ferritinémie au long cours de manière très efficace. Concernant son élimination, le complexe est excrété à 60% dans les fèces, 40% dans les urines [36].

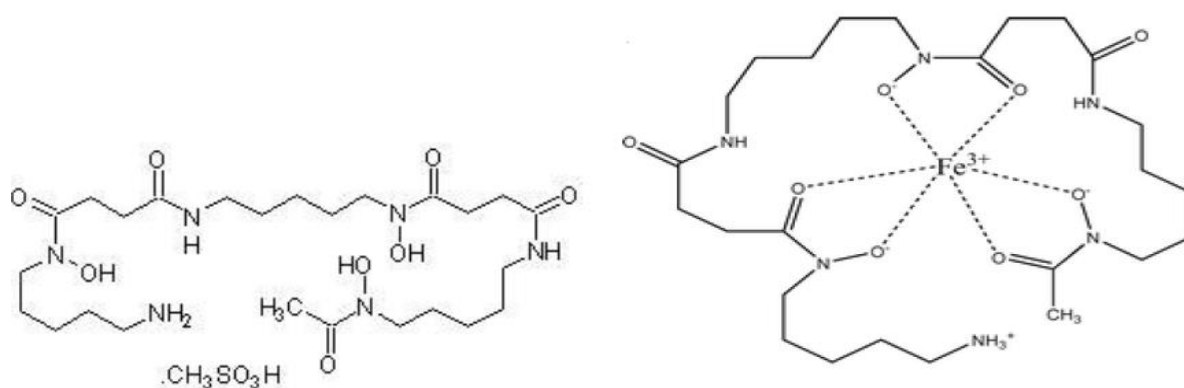


Figure 13 : A gauche la DFO seule, à droite le complexe DFO-fer [20].

III.1.2. Posologie et mode d'administration

Son administration standard est la perfusion sous-cutanée pendant huit à douze heures par jour (souvent la nuit), cinq à sept jours par semaine selon le degré de la surcharge en fer à la dose moyenne de 40 mg/kg/jour. Son administration est donc très contraignante, surtout pour les adolescents. Elle se fait à la maison grâce à une mini pompe (perfuseur) portable, installée par les parents ou le malade lui-même, après une formation par l'équipe médicale [1, 13, 24].

La voie intramusculaire est moins efficace que la voie sous-cutanée mais reste utile chez le petit enfant. La voie intraveineuse permet d'administrer une plus forte posologie de la DFO (100 mg/kg/jour) en perfusion longue à l'aide d'une chambre implantable et de réaliser sur une période limitée de régimes d'hyperchélation en cas de surcharge majeure et/ou d'atteinte cardiaque [32].

La supplémentation du patient en vitamine C (à une posologie de 150 à 200mg/jour par voie orale, chez l'adulte) permet d'augmenter l'excrétion du complexe [13,35].

III.1.3. Effets secondaires

La DFO peut avoir des effets indésirables comme :

- Des douleurs au point d'injection, des démangeaisons (prurit). Il est important de changer régulièrement de point d'injection pour éviter l'apparition de petites boules dures (nodules) sous la peau [1 ; 13] ;
- Des atteintes neurosensorielles (névrites optiques et pertes auditives sur les hautes fréquences) ;
- Des mycoses causées par certains champignons de la famille des *mucoraceae* qui sont favorisées par les propriétés sidérophores de la déferoxamine ; elle fournit le fer directement au champignon qui peut ainsi aisément se multiplier [20].

La pompe de perfusion est par ailleurs un vecteur d'infections bactériennes multiples [35].

L'administration par voie veineuse à forte dose peut entraîner une détresse respiratoire [32].

Outre le dépistage systématique de ces effets indésirables de la DFO, il est recommandé de ne pas descendre l'index thérapeutique (dose de la DFO en mg/kg/j divisée par la ferritinémie exprimée en µg/l) au-dessous du seuil de 0,025 [32].

III.2. Défériprone (DFP)

La défériprone (DFP), utilisée en clinique depuis plus de 20 ans bénéficie actuellement d'une AMM chez les patients thalassémiques âgés de plus de 10 ans, en cas d'échec ou d'intolérance à la DFO du fait principalement de son profil de toxicité (risque d'agranulocytose) [12].

III.2.1. Données pharmacologiques

Trois molécules sont nécessaires pour complexer un ion Fe^{3+} . Chaque molécule crée 2 liaisons avec le fer : ce ligand est bident. La DFP cible principalement le fer contenu dans les cellules cardiaques, induisant une forte cardioprotection. Son élimination est à 90% rénale [20]. (Figure 14)

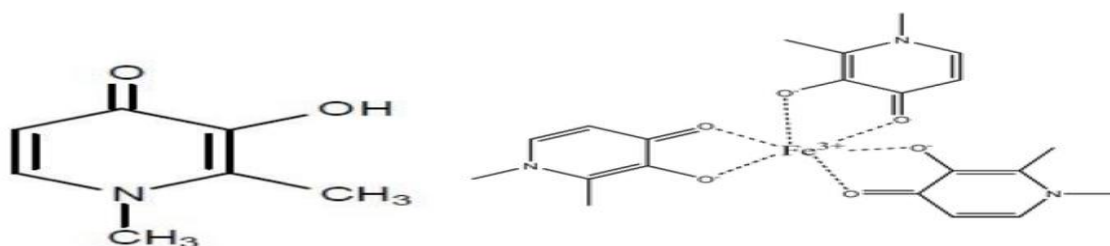


Figure 14: A gauche le DFP, à droite le complexe DFP-fer [20]

III.2.2 Posologie et mode d'administration

La DFP est un chélateur actif par voie orale, peut être utilisée pour améliorer la compliance au traitement à la dose de 75 mg/kg/ jour répartis en trois prises, elle induit généralement une balance du fer négative et il maintient ou abaisse, lors d'un traitement prolongé, les ferritinémies [1].

Le traitement est administré chez les enfants à partir de 6ans, cependant avec une surveillance renforcée pour les patients âgés de 6 à 10 ans. La molécule étant tératogène, la DFP doit être arrêté pendant une grossesse [20].

La DFP peut être associée à la DFO (prescription hors AMM) en vue d'une intensification du traitement chélateur, avec un effet supérieur à la monothérapie par DFO sur l'excrétion urinaire du fer, l'évolution des ferritinémies et l'amélioration des paramètres cardiaques [fer

myocardique et fraction d'éjection systolique (FES)]. Lors de traitements au long cours, l'efficacité de la DFP sur les concentrations de fer intra-hépatique est inconstante, cependant elle abaisse les concentrations en fer myocardiques évaluées par imagerie par résonance magnétique (IRM) et se révèle particulièrement cardioprotectrice avec un probable impact sur la survie des patients [24, 32].

Il faut souligner les difficultés d'interprétation des résultats d'efficacité, les patients traités par DFP étant souvent sélectionnés du fait d'une surcharge martiale importante et d'un manque d'observance à la chélation par voie parentérale. Le DFO (Desféral®) reste donc le traitement de référence pour les hémochromatoses transfusionnelles. La Défériprone® a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en cas de contre-indication au Desféral®. Elle constitue une alternative thérapeutique en cas de mauvaise observance du Desféral® et, du fait de son faible coût, est souvent la seule possibilité thérapeutique dans les pays en voie de développement [32].

III.2.3. Effets secondaires

Ses principaux effets indésirables sont des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements (jusqu'à un tiers des malades), ainsi que des douleurs articulaires [26, 32].

Un patient sur 100 est atteint d'agranulocytose, et environ 5% des patients présentent une baisse plus modérée des neutrophiles. Ces graves effets secondaires nécessitent l'arrêt immédiat et définitif du traitement, requérant une substitution. Du fait un dosage des globules blancs doit être effectué une fois par semaine afin de détecter l'apparition d'une éventuelle agranulocytose [20].

Les autres complications (élévation transitoire des transaminases, carence en zinc) permettent généralement la poursuite du traitement. La surveillance régulière de la concentration plasmatique du Zn^{2+} est recommandée, un apport doit être fourni au patient en cas de déficit avéré [26, 32].

III.3. Déférasirox (DFX)

Le déférasirox(DFX), chélateur actif par voie orale, a obtenu l'AMM en 2006. Il est indiqué en première intention chez les patients thalassémiques âgés de plus de 6 ans recevant des transfusions fréquentes et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle. En cas de

contre-indication ou d'inadéquation de la DFO, il est indiqué chez l'enfant de 2 à 6 ans ou chez les patients thalassémiques moins transfusés [24].

III.3.1. Données pharmacologiques

La molécule présente une affinité forte et spécifique pour le fer, ce ligand est de type tridenté, il forme 3 liaisons avec le fer. Pour permettre l'excrétion d'une molécule de fer, les liaisons avec deux molécules de DFX sont nécessaires. Cette molécule lie le fer à la fois des cellules hépatiques et cardiaques, avec un effet hépatique plus prononcé. L'élimination est majoritairement biliaire [20] (Figure 15).

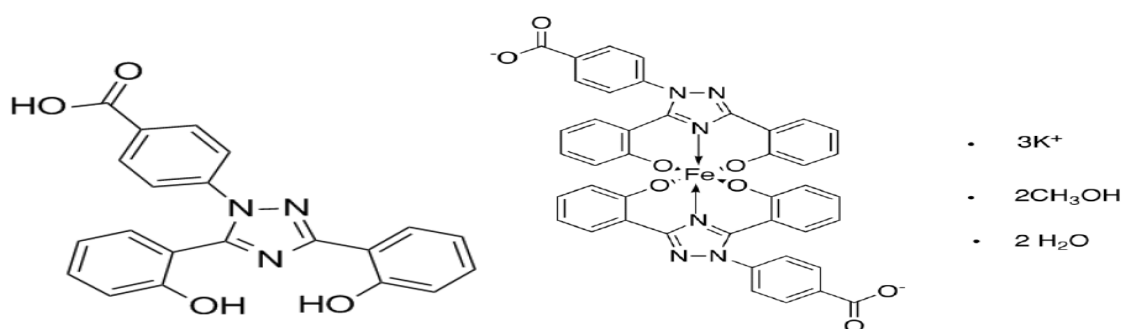


Figure 15 : La molécule de DFX à gauche et le complexe DFX-fer à droite [20].

III.3.2. Posologie et mode d'administration

Le DFX, administré en une unique prise quotidienne à la dose de 20 à 30 mg/kg/jour, est d'efficacité comparable à celle de la DFO sur l'évolution de la CFH et des ferritinémies chez les patients thalassémiques polytransfusés [24].

Les données d'efficacité et de tolérance ont été confirmées à quatre ans de traitement. Les doses de 5 et 10 mg/kg/jour sont insuffisantes pour équilibrer la balance du fer chez des patients recevant plus de 8 transfusions par an. Les doses prescrites sont adaptées à l'importance de la surcharge et des apports transfusionnels en fer, ainsi qu'à la tolérance médicamenteuse [24].

III.3.3. Effets secondaires

Les effets secondaires les moins graves sont des troubles gastro-intestinaux.

Les patients présentent aussi parfois des rashes cutanés qui disparaissent à l'interruption du traitement [37, 38].

Des réactions d'hypersensibilités ont été rapportées, ainsi que des affections hématologiques de type neutropénie, thrombopénie, une aggravation de l'anémie, ou encore une pancytopenie [37, 38].

Une augmentation de plus de 30% de la créatininémie a été observée pour un tiers des patients, un autre tiers a montré une augmentation inférieure à 30%. Le mécanisme de cette augmentation n'a pas été clairement élucidé mais semble être dose-dépendant. De ce fait deux dosages successifs de la créatininémie sont réalisés avant la mise en route du traitement, puis la créatininémie et la clairance de la créatinine sont dosées une fois par semaine pendant le premier mois, et ensuite une fois par mois. Une augmentation de la créatininémie supérieure à 33% nécessite un arrêt temporaire du traitement [37, 38].

Les transaminases hépatiques peuvent également montrer une élévation progressive pour 2% des patients. La surveillance mensuelle du taux des transaminases est recommandée. Si l'origine de ces taux anormaux n'est pas attribuable à une cause tierce, le traitement doit être interrompu [37, 38].

Une audition diminuée et un cristallin opacifié sont également deux effets indésirables rapportés. Un examen ophtalmologique et un test auditif doivent être réalisés tous les ans [37, 38].

Tableau 3: représentant les trois médicaments chélateurs de fer [24]

	Déféroxamine (Desféral®) 20-60 mg/kg/jour	Défériprone (Feriprox®) 50-100 mg/kg/jour en 3 prises	Déférasirox (Exjade®) 10-30 mg/kg/jour en 1 seule prise
Voie	SC, IV, IM	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Demi-vie	20 minutes	3 heures	8-16 heures
Excrétion	Urines + selles	Urines	Selles
Action sur les ferritinémies	+++	+++	+++
Action sur la CFH	+++	+	+++
Action sur le fer cardiaque	+	+++	Évaluation en cours
Toxicité	Locale (voie SC) Neurosensorielle Croissance Infections à <i>Yersinia</i> et <i>Klebsiella sp.</i>	Agranulocytose Articulaire Digestive Hépatique	Rénale Cutanée Digestive Hépatique
Statut 2007 (AMM dans le cadre de la TM)	Surcharge martiale post-TF	Surcharge martiale post-TF des patients âgés de plus de 10 ans si DFO contre-indiquée ou inadéquate	Surcharge martiale post-TF des patients âgés de plus de 6 ans sous TF systématiques En cas de DFO contre-indiquée ou inadéquate si âge entre 2 et 6 ans ou moins transfusés

IV. Splénectomie

La splénectomie est indiquée chez les patients atteints de thalassémie majeure sous régime transfusionnel systématique recevant plus de 220 ml/kg/an de concentrés érythrocytaires.

Dans les thalassémies intermédiaires, cet acte chirurgical est indiqué lorsqu'il existe des signes d'hypersplénisme (volumineuse splénomégalie, cytopénie, accroissement des besoins transfusionnels) [1, 24,32].

Lorsqu'il n'y a plus de rate, l'anomalie de l'hémoglobine persiste, mais les GR ne sont plus détruits de manière excessive et ils peuvent exercer tant bien que mal leur fonction de transporteur d'oxygène [1, 39].

L'ablation de la rate comporte néanmoins des risques. C'est pour cela que la décision doit être prise au cas par cas après accord entre les médecins [1, 39].

Avec une fonction de purification représentée principalement par un rôle immunitaire, la rate est considérée comme un organe secondaire du système immunitaire [20].

La splénectomie induit donc une immunodépression, en modifiant notamment la réponse inflammatoire face à l'agression de bactéries ou de parasites, c'est pourquoi il est généralement recommandé d'attendre l'âge de 5-6 ans avant d'opérer un enfant [1, 9, 20].

Le patient splénectomisé est de longue date identifié à haut risque infectieux, développant des infections fulminantes à bactéries encapsulées et pathogènes intra-érythrocytaires. Ces infections sont appelées infections post-splénectomie (overwhelming post splenectomy infection [OPSI]); la mortalité est de 50%. Des recommandations existent pour leur prévention, elles se fondent sur 3 piliers : la vaccination, l'antibioprophylaxie et l'éducation [40].

Les vaccinations anti pneumocoque, anti-Haemophilus, anti-méningocoque, anti-typhoïde, ainsi que la vaccination antigrippale sont à effectuer au minimum 15 jours avant l'ablation programmée de la rate (ou dans les 30 jours suivants une opération en urgence). Les rappels doivent être scrupuleusement surveillés [1, 9, 20].

L'Antibioprophylaxie à base de pénicilline ou d'érythromycine doit être systématique pendant au moins 5 ans suivant la splénectomie chez l'enfant, et 2 ans chez l'adulte [1, 9, 20].

L'éducation reste une mesure primordiale, à la charge du médecin traitant, elle doit être dispensée tout au long de la vie du patient [40].

V. Greffe de la moelle osseuse

La greffe de la moelle appelée également « greffe de cellules souches hématopoïétiques » est actuellement le seul traitement curateur de la maladie. Ces cellules souches, une fois greffées chez le patient, vont être capables de fabriquer, entre autres, des globules rouges sans anomalie [24, 32].

C'est un traitement lourd qui peut entraîner des complications rares mais qui peuvent être très graves. La décision de réaliser une greffe de moelle est donc discutée avec une équipe médicale expérimentée et les bénéfices et les risques de la greffe doivent être bien compris par la famille [24].

Les informations suivantes doivent participer au choix auquel les familles et les médecins sont confrontés [9] :

- Le donneur doit être un frère ou une sœur HLA compatible, qu'il soit sain ou porteur d'une thalassémie mineure [9, 24] ;
- Les meilleurs résultats sont observés chez les malades dont la ferritine est inférieure à 3 000 ng/ml, sans gros foie ni fibrose hépatique et qui ont reçu une chélation régulière par la DFO [9] ;
- Les malades qui ont un gros foie avec une fibrose hépatique, une ferritine supérieure à 3 000 ng/ml et qui n'ont pas été soumis à une chélation régulière par la DFO ne sont pas les meilleurs candidats à la greffe car le risque de complications à court et moyen terme est élevé chez eux [9].

À dix ans de la greffe, les chances de survie sans thalassémie sont de 85 % pour les enfants sans hépatomégalie et sans fibrose portale.

Les décès liés à la greffe et les rejets du greffon sont plus fréquents chez les patients adultes ou ceux présentant une hépatopathie d'origine hémochromatosique ou virale [32].

Les différentes préparations à la greffe comportent une association de busulfan par voie orale et de cyclophosphamide, administrés à des doses variables. Des perfusions de sérum anti-lymphocytaire peuvent être adjointes afin de favoriser la prise du greffon [32].

La prévention de la maladie du greffon contre l'hôte est assurée par cyclosporine prescrite pendant un an, seule ou associée à des injections de méthotrexate.

Au total, la greffe de moelle allogénique s'est avérée une thérapeutique curative efficace pour les enfants thalassémiques bien chélatés, indemnes d'hépatopathie et disposant d'un donneur intrafamilial HLA-identique [32].

*busulfan : agent alkylant de l'ADN fait partie de la classe thérapeutique des antinéoplasiques. Il cible spécialement la granulopoïèse par un mécanisme encore méconnu [41].

*Cyclophosphamide : agent alkylant, une prodrogue de la famille des moutardes azotées. Par son action antimitotique, il inhibe la transcription et la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire [42, 43].

VI. Inducteurs de l'Hémoglobine fœtal

L'augmentation du taux d'HbF ($\alpha 2\gamma 2$) permet une diminution proportionnelle de l'HbA2 ($\alpha 2\delta 2$) qui ne possède pas de rôle physiologique. L'augmentation proportionnelle des chaînes γ permet de compenser dans une certaine mesure le faible taux des chaînes β , et ainsi d'atténuer le déséquilibre entre les chaînes α et β que présente les patients β -thalassémiques. L'amélioration de l'anémie est donc le premier but de ce traitement [24].

En l'absence d'études contrôlées randomisées, la place respective des inducteurs de l'HbF (principalement hydroxyurée) et de l'érythropoïétine (EPO) dans les bêta-thalassémies est actuellement imprécise [24].

Trois classes d'inducteurs ont été identifiées (des agents cytotoxiques, des dérivés d'acide gras à chaîne courte avec un effet inhibiteur des histones déacétylases, et l'EPO recombinante). Seule l'hydroxycarbamide, de la famille des cytotoxiques, est finalement la molécule la plus largement employée.

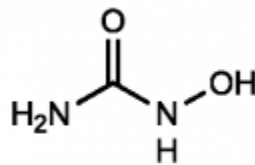


Figure 16 : La molécule d'hydroxycarbamide [20].

VII. Suppléments d'acide folique

L'acide folique (vit B9) intervient dans la fabrication des GR qui est accélérée en cas de thalassémie. Les besoins en acide folique sont donc plus importants, une prise quotidienne est recommandée et indéfinie à la dose de 5 mg/j [1, 14].

CHAPITRE V :

COMPLICATION ET

SURVEILLANCE

I. Complications du traitement transfusionnel

Les transfusions répétées exposent les patients β -thalassémiques à de nombreux risques tels que la transmission d'infection, l'allo-immunisation ou encore la surcharge en fer [34].

I.1. Complications immunologiques

I.1.1. Allo immunisation érythrocytaire

L'allo immunisation anti-érythrocytaire, source de réactions hémolytiques, est due à un conflit immunologique entre les antigènes présents sur les membranes des hématies transfusées et les anticorps des systèmes ABO, Rh, Duffy, Kidd, ou MNS présent dans le plasma du patient [20, 44].

Ces réactions immuno-hématologiques sont rares mais peuvent être graves et rendre les patients difficiles voire impossible à transfuser. Le risque majeur est un choc hypovolémique associé à un collapsus, survenant au maximum dans les heures suivant la transfusion. Une Coagulation intra vasculaire Disséminée (CIVD), insuffisance rénale ou respiratoire peuvent venir compliquer le tableau clinique, environ 5 jours après la transfusion. D'autres cas sont moins dramatiques, rendant seulement la transfusion inefficace face à l'anémie, menant à une impasse transfusionnelle [20,26].

I.1.2. Allo-immunisation leuco-plaquettaire

Les antigènes HLA de classe I sont exprimés sur la surface des leucocytes et des plaquettes. La transfusion de CG non déleucocyté provoque fréquemment l'apparition chez le receveur d'anticorps anti-HLA. Ces anticorps sont responsables de réactions d'intolérance de type « frissons-hyperthermie » [29, 44].

I.2. Complications infectieuses

Les infections sont la seconde cause de mortalité chez les patients thalassémiques [24].

I.2.1. Infections bactériennes

L'incident transfusionnel par contamination bactérienne (ITCB) est le risque infectieux le plus grave. Les germes en cause sont les bactéries commensales de la peau, de l'environnement, et les bactéries présentes dans le flux circulatoire du donneur. Cet accident peut entraîner un choc septique ou endotoxinique immédiat et grave.

L'ITCB est suspecté devant la survenue de frissons, de fièvre, d'une tachycardie, d'une chute de la PA, des symptômes suivants : nausées, vomissements, diarrhées, dyspnée, hémorragie, oligurie et/ou état de choc [45].

I.2.2. Infection virale

✓ Le risque résiduel d'infection virale (VIH, hépatite B et C, CMV) est devenu infime, cependant le risque zéro n'existe pas [34, 45].

I.2.3. Infection parasitaire

✓ Le risque parasitaire, essentiellement la transmission du paludisme, de la toxoplasmose ou encore les trypanosomiasés et leishmaniosés est possible dans les zones endémiques [35].

I.3. Surcharge en fer

La surcharge en fer est constante dans la bêta-thalassémie homozygote. Deux mécanismes en sont responsables, l'hyper absorption digestive du fer et la transfusion sanguine [9].

Ce fer se dépose d'abord dans le foie et la rate puis dans les glandes endocrines et le cœur. Il est à l'origine des complications et de la mortalité qui menacent maintenant les thalassémiques dès leur deuxième décennie [9].

I.3.1. Complications cardiaques

L'atteinte cardiaque liée à la surcharge en fer domine le pronostic vital, causant deux tiers des décès chez les patients avec BTM par insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme ou mort subite. Les lésions histologiques rapportées à l'hémossidérose sont des dépôts de fer dans les cellules myocardiques, notamment ventriculaires, et dans les voies de conduction. Des lésions de fibrose existent à un stade plus avancé. Les signes cliniques et électriques de l'atteinte cardiaque sont présents à un stade tardif de la surcharge en fer. Ils témoignent d'une hypertrophie ventriculaire gauche, d'un épanchement péricardique, de troubles du rythme et/ou de la conduction, d'une insuffisance cardiaque congestive [9, 19, 24].

I.3.2. Complications hépatobiliaires

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. Les cirrhoses sont des

facteurs de risques ensuite pour des encéphalopathies hépatiques et carcinomes hépatocellulaires [9, 24].

En outre, l'hémoglobine libérée lors de l'hémolyse précipitée des GR accélère la synthèse de bilirubine, responsable de l'ictère [20].

Cette bilirubine a tendance à s'accumuler dans la vésicule biliaire et à former secondairement des calculs ou lithiases biliaires, provoquant de fortes douleurs au niveau de l'abdomen ou de l'épaule droite. Une cholécystectomie, est parfois nécessaire [20, 24].

I.3.3. Complications endocriniennes

Les complications endocriniennes sont principalement secondaires à la surcharge martiale par atteinte directe du parenchyme glandulaire ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les complications endocriniennes sont observées à partir de 12-15 ans et contribuent à la morbidité de la thalassémie majeure à partir de la fin de la 2ème décennie [9, 24].

I.3.3.1. Hypogonadisme

La surcharge en fer atteint directement le parenchyme glandulaire ainsi que l'axe hypothalamo-hypophysaire. La glande pituitaire, sécrétant les hormones sexuelles, est sensible au stress oxydatif consécutif à cette accumulation ferrique. Une diminution de la sécrétion des hormones gonadotropiques (LH, hormone lutéinisante et FSH, hormone folliculostimulante) est donc observée, sans doute causée par une perte de réponse sélective de la zone sécrétrice : elle est moins sensible à la stimulation par la GnRH (Gonadotrophine Release Hormone). Ce hypogonadisme est donc qualifié d'hypogonadotrope [9, 20].

I.3.3.2. Retard statural :

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. Le retard de croissance staturale est multifactoriel : hypogonadisme, hypothyroïdie ou plus rarement déficit en hormone de croissance (GH) [24].

I.3.3.3. Hypothyroïdie périphérique

L'hypothyroïdie périphérique (diminution des taux circulants de thyroxine et élévation de l'hormone thyroïdienne), par atteinte directe du parenchyme thyroïdien, est devenue rare avec la prise en charge actuelle et ne survient pas avant l'âge de 10 ans. L'atteinte

thyroïdienne est d'aggravation progressive sur plusieurs années et survient en règle chez les patients qui présentent un hypogonadisme [24].

I.3.3.4. Hypoparathyroïdie

Une hypoparathyroïdie par atteinte des glandes parathyroïdiennes, est diagnostiquée devant des anomalies du métabolisme phosphocalcique et des taux sanguins abaissés de PTH, elle est en règle générale associée à d'autres atteintes de la surcharge en fer (diabète, insuffisance cardiaque) [14, 24].

I.3.3.5. Diabète insulino-dépendant

Les FDR de développement d'un diabète sont une mauvaise observance du traitement chélateur, la mise en route tardive de la chélation, les altérations hépatiques (hépatite chronique ou cirrhose). Le diabète est généralement attribué à un déficit en insuline résultant de la destruction progressive des îlots bêta du pancréas par le fer en excès. L'intolérance au glucose observée chez les patients thalassémiques est liée principalement à une insulino-résistance [9, 24].

I.3.3.6. Ostéoporose

Elle touche 40 à 50% des patients adultes BTM. L'ostéoporose concerne les deux sexes, elle peut survenir chez l'enfant. Ostéoporose est un FDR de fracture. Sa physiopathologie est multifactorielle. Ses principaux FDR sont l'âge et l'hypogonadisme [14, 24].

II. Surveillance du traitement

Une surveillance régulière clinique et paraclinique permet d'adapter au mieux le traitement et de prévenir toute complication.

II.1. Surveillance immunohématologique

- Une carte transfusionnelle est attribuée au patient, et toutes les informations relatives aux dons (systèmes antigéniques étendus, anticorps anti-érythrocytaires, récapitulatif des transfusions reçues, FIT) sont retranscrites dans le dossier transfusionnel du patient. Une traçabilité parfaite est indispensable dans le suivi des gestes transfusionnels [20].
- Les signes d'intolérance du produit transfusé sont nombreux et la survenue d'un ou plusieurs de ces symptômes requière immédiatement l'arrêt de la transfusion.

- La déclaration de ces signes doit être effectuée auprès du service d'hémovigilance, sous forme d'une fiche d'incident transfusionnel (FIT) [46].
- La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) se fait de façon mensuelle, dans les dix jours qui suivent la transfusion. Lorsque les anticorps sont présents, la transfusion doit se faire par du sang compatible pour les systèmes Rhésus, Kell, Kidd et Duffy, en revanche une étude de compatibilité entre le sérum des patients et les poches de sang à transfuser doit être assurée [46].
- Devant les accidents transfusionnels d'origine immunologique, plusieurs examens peuvent être nécessaires : test de Coombs direct et l'élution des anticorps fixés sur les hématies [46].

II.2. Surveillance de surcharge martiale

- 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 :

1.) Dosage de la ferritinémie

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.

L'obtention de valeurs autour de 1 000 µg/l ou moins est l'objectif du traitement chélateur. C'est aussi le seuil recommandé pour débiter le traitement chélateur du fer. Cependant 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.

Le seuil 2500 ng/ml est associé aux atteintes cardiaques, au diabète et à une mortalité plus importante [24, 47].

2.) Détermination de la CFH

La CFH reflète la charge globale en fer de l'organisme, elle nécessite la pratique d'une ponction biopsie hépatique (PBH)

La PBH reste un geste invasif pour un suivi régulier, et la CFH peut être faussée en cas de cirrhose ou de prélèvement insuffisant [24, 47].

3.) Imagerie de résonance magnétique

L'IRM estime également la concentration tissulaire cardiaque en fer par la mesure du T2 « étoile ». Une valeur de T2* en dessous de 20millisecondes (ms) indique une surcharge en fer du myocarde. Quand ce chiffre est abaissé en dessous de 10 ms, la surcharge est sévère, avec pour corollaire un risque de défaillance cardiaque à court terme. Les valeurs de T2* et la fraction d'éjection du ventricule gauche sont corrélées [47].

Les autres examens de suivi régulier de la surcharge en fer des patients sont repris dans le tableau 4 :

Tableau 4 : Surveillance d'un patient atteint de bêta thalassémie majeur [47].

Surveillance	Examen de suivi	Rythme du suivi
Cardiaque	Échographie cardiaque, électrocardiogramme	Tous les 12 mois à partir de 8 ans
Hépatique	Transaminases	Tous les 1 à 3 mois
Biliaire	Échographie abdominale	Tous les 24 mois
Croissance	Poids et taille	Tous les 6 mois pendant la croissance
Puberté, hypogonadisme	Stade de Tanner FSH, LH, estradiol et testostérone	Tous les 6 mois à partir de 10 ans Tous les 12 mois
Thyroïde	TSH, FT4	Tous les 6 à 12 mois à partir de 10 ans
Métabolisme du glucose	Glycémie, HGPO	Tous les 12 mois à partir de 10 ans
Parathyroïde	Calcémie, phosphorémie, PTH	Tous les 12 mois à partir de 10 ans

FSH : hormone folliculostimulante ; FT4 : thyroxine libre ; HGPO : hyperglycémie provoquée per os ; LH : hormone lutéinisante ; PTH : parathormone ; TSH : thyroïdostimuline.

II.3. Surveillance des complications infectieuses

On vérifie fréquemment que de nouvelles infections ne sont pas contractées.

Le contrôle des sérologies virales peut être effectué [46].

La vaccination contre l'hépatite B, faite dès le diagnostic de thalassémie. Il est important de faire les rappels régulièrement pour que la protection du vaccin soit efficace [1, 24]

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS
ET
METHODES

I. Matériels et méthodes

Nous avons mené une étude descriptive, rétrospective, de tous les béta thalassémiques majeurs suivis au sein du centre hospitalo-universitaire Nedir Mohamed de Tizi Ouzou.

Ces patients sont suivis dans deux unités différentes selon leurs âges :

- Unité de pédiatrie qui suit les malades dont l'âge est inférieurs à 16 ans.
- Unité d'hématologie qui suit les patients ayant un âge qui dépasse 16 ans.

Nous avons étudié :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe, régions d'origine.
- Les données cliniques : antécédents personnels et familiaux des patients, données cliniques et para cliniques 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 et fiches des patients. Les données recueillies ont été consignées sur une fiche de d'exploitation (annexe I) et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant l'Excel (annexe II).

Dans notre étude nous avons colligé 51 patients répartis dans les 2 services :

En pédiatrie, on a 34 patients atteints de cette maladie avec un pourcentage de 67%

En hématologie, on a 17 patients avec un pourcentage de 33%.

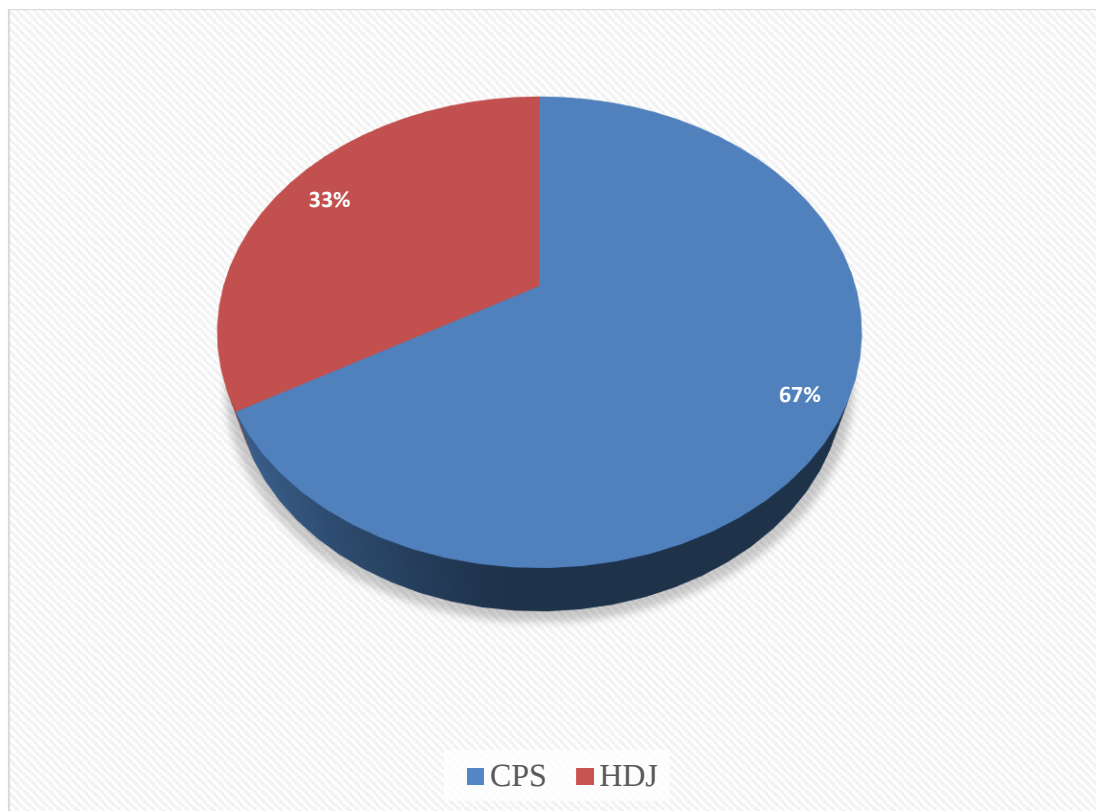


Figure 17 : Répartition des patients en fonction de leur unité de soin.

Répartition des patients en fonction de l'âge

L'âge de nos patients varie de 2 ans à 33 ans, avec un âge moyen de 13,5 ans.

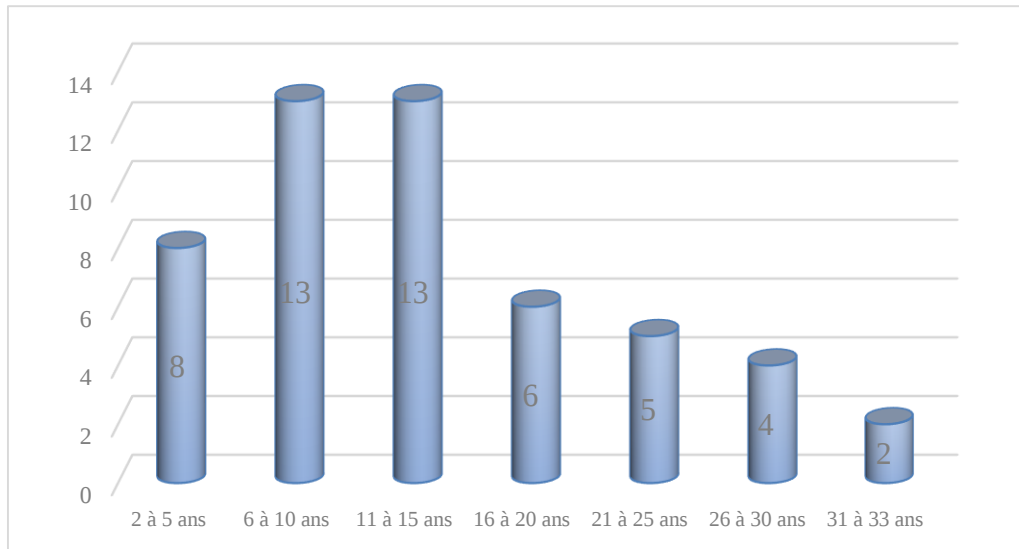


Figure 18 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âges.

On constate :

- Une prédominance de sujets jeunes dont l'âge est inférieur à 20 ans (79 %). Un pic de la tranche d'âge de 6 à 15 ans (plus de la moitié)
- Peu de patients ont l'âge qui dépasse 26 ans (6 patients).

Répartition des patients en fonction du sexe

Parmi les patients recensés, 30 d'entre eux sont de sexe masculin et 21 sont de sexe féminin.

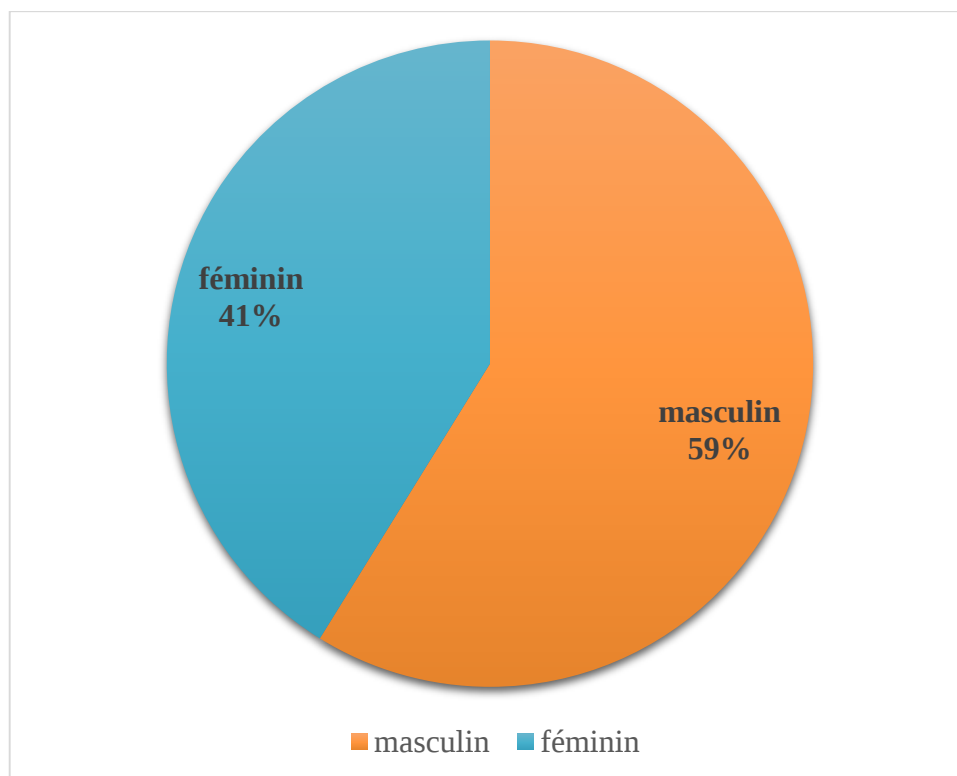


Figure 19 : Répartition des patients selon le sexe.

On constate une légère prédominance masculine avec un pourcentage de 59 %, le sexe ratio est de 1,43.

Répartitions des patients en fonction de leurs origines

Nos patients sont répartis en trois wilayas.

Tableau 5 : Répartition des patients selon leur wilaya et leur région.

wilaya	Région	Nombre de patients	Pourcentage
Tizi Ouzou	Tizi Ghenif	7	13,73%
	Makouda	4	7,84%
	Tizi centre	3	5,88%
	Bouhinoun	3	5,88%
	Beni douala	3	5,88%
	Fréha	2	3,92%
	Draa Elmizan	2	3,92%
	Boujima	1	1,96%
	Mychli	1	1,96%
	Thigzirt	1	1,96%
	Ouagunoun	1	1,96%
	Draa Benkheda	2	3,92%
Boumerdes	Bahlia	2	3,92%
	Bordj Mnael	7	13,73%
	Dellys	4	7,84%
	CaptDjenit	3	5,88%
	Naciria	3	5,88%
	Issers	1	1,96%
Bouira	Ain Bessam	1	1,96%

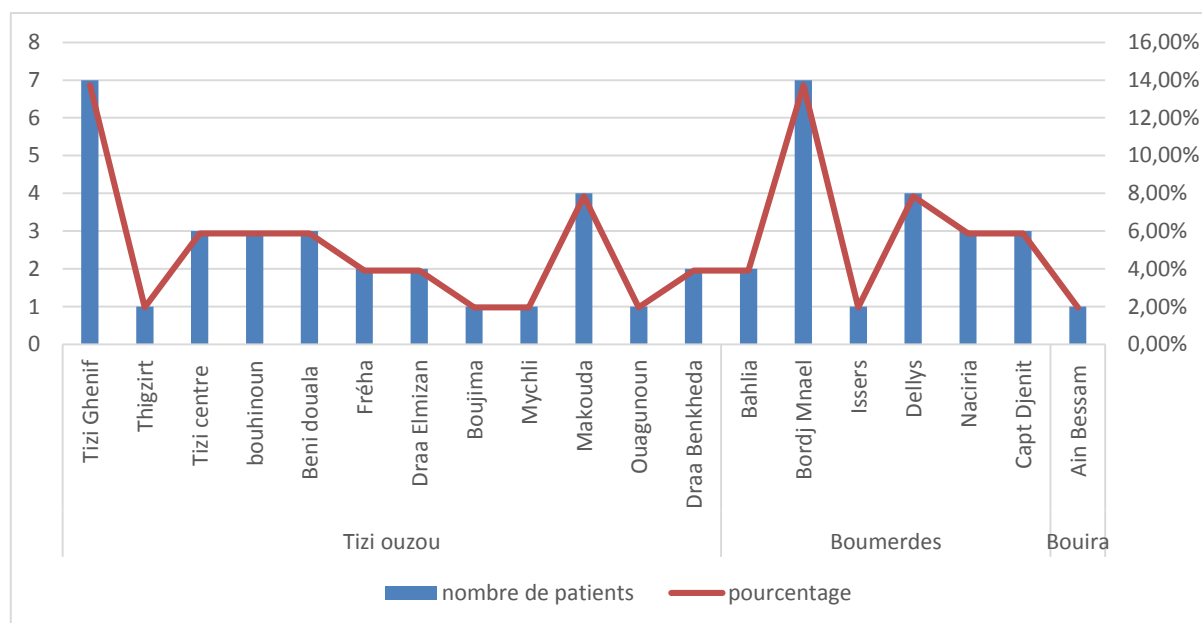


Figure 20 : Répartition des patients en fonction de leur origine.

- Tizi Ghenif, Bordjmnael, Makouda et Dellys sont les régions qui reconnaissent plus de patients (presque la moitié)
- Un tiers des patients est d'origine de Tizi centre, Beni douala, Captdjenit, Naciria et Bouhinoun.

RESULTATS

II. Résultats

II.1. Données cliniques et paracliniques

II.1.1. Age de diagnostic

Le diagnostic de cette maladie se fait dans les deux premières années de vie.

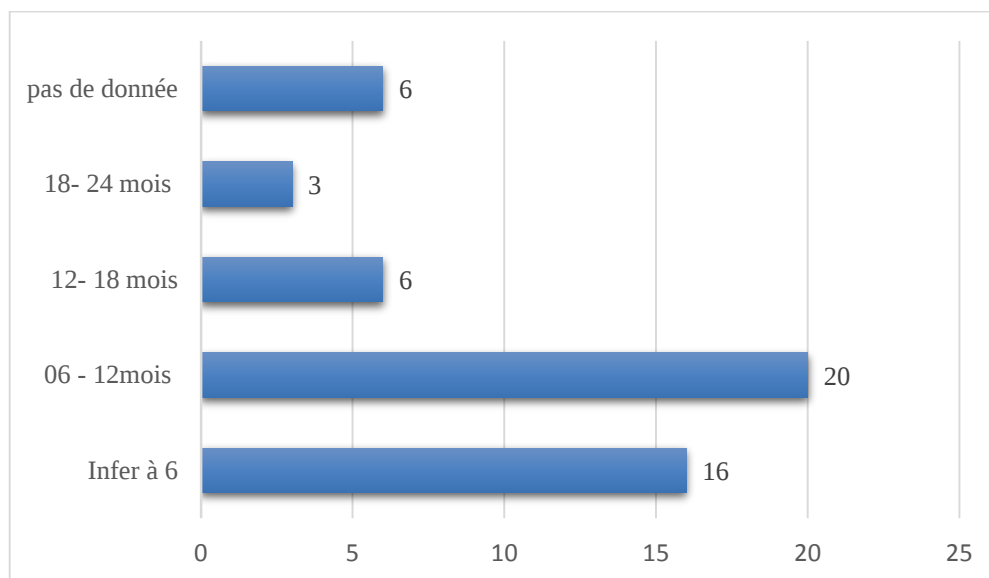


Figure 21 : Répartition selon l'âge du diagnostic.

- La majorité de nos patients est diagnostiquée dans la première année de vie dont 39,22% entre 6 et 12 mois et 31,37% avant d'atteindre 6 mois.
- Les autres sont découverts dans la 2^{ème} année de vie dont : 11,76% entre 12 et 18 mois et 5,88% entre 18 et 24 mois.
- Malheureusement pour 6 patients on n'a pas pu avoir leur âge de diagnostic par manque de données dans les dossiers des patients.

II.1.2. Circonstances de découverte

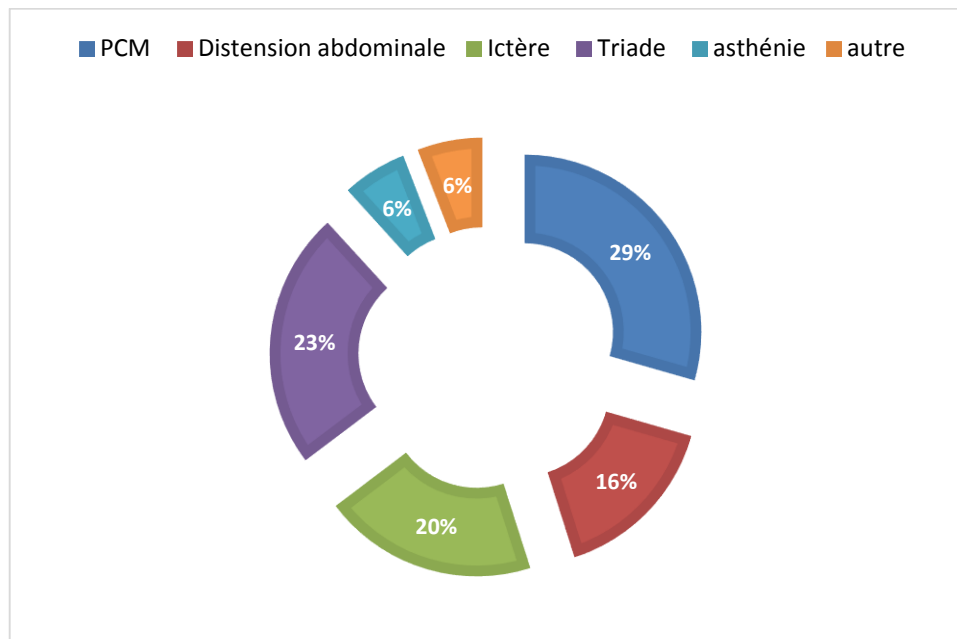


Figure 22 : Circonstances de découverte.

La pâleur constitue le motif de consultation le plus fréquent (29%), suivi de la triade Pâleur-ictère-distension abdominale dans 23% des patients et de l'ictère dans 20 % des cas.

La distension abdominale seule a conduit au diagnostic dans 16% des cas, et dans 12% des patients, le diagnostic est orienté soit par une asthénie (6%) soit par un autre malaise avec la présence de la consanguinité ou des cas thalassémiques dans la famille.

II.1.3. Hémoglobine initiale

On a recueilli les données sur Hb initiale dans le service de pédiatrie vue l'absence des données dans le service HDJ

L'hémogramme révèle chez tous les patients une anémie microcytaire hypochrome.

Sur 34 patients Hb initiale varie entre 2,6 et 9,9g/dl avec une moyenne de 4,9g/dl.

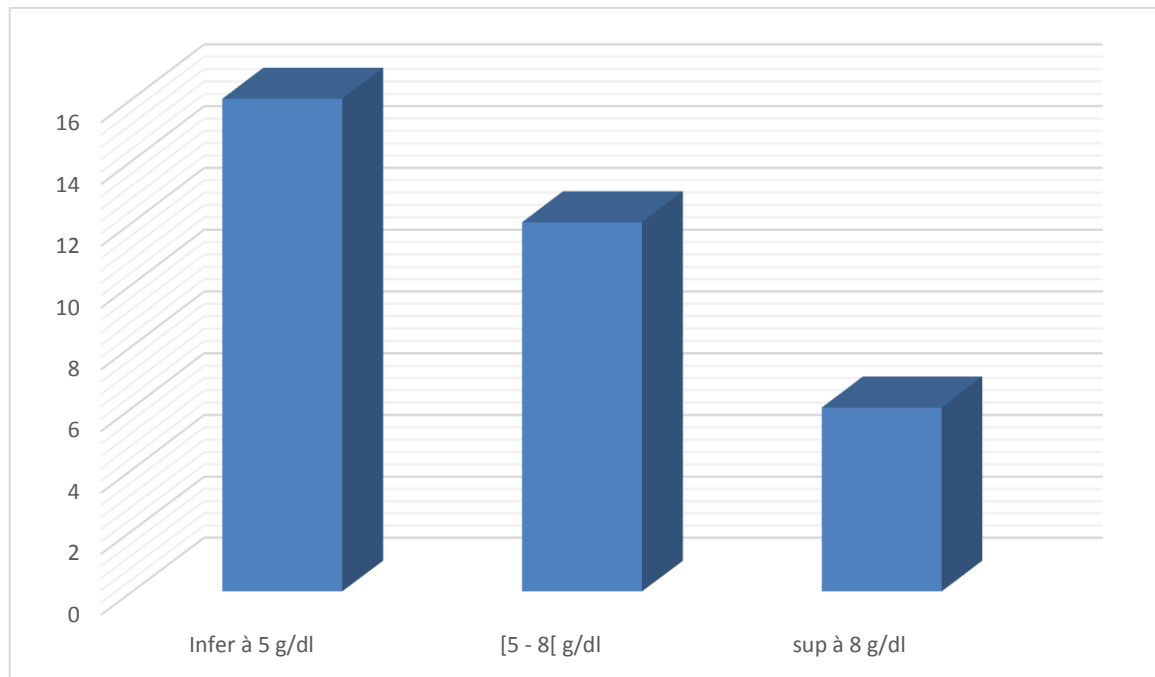


Figure 23 : Répartition des patients de CPS en fonction de l'Hb initiale.

Le taux d'Hb au moment du diagnostic est dans 47,06% inférieur à 5g/dl, dans 35,29% entre 5 et 8g/dl et dans 17,65% supérieur à 8g/dl.

II.1.4. L'électrophorèse de l'hémoglobine

Tous les patients possèdent au moins une étude électrophorétique de l'hémoglobine.

L'électrophorèse de l'hémoglobine était réalisée chez les patients et leurs parents devant une anémie microcytaire hypochrome avec une distension abdominale ou une consanguinité.

Le profil électrophorétique diffère en fonction du délai de la réalisation de l'électrophorèse par rapport au traitement transfusionnel (avant ou après le début du traitement transfusionnel) :

Chez 71 % la moyenne de l'Hb F est de 82,5 %, Hb A2 est de 4,6% et l'Hb A est presque absente chez tous ces patients.

Chez 29% la moyenne de l'Hb F est de 42%, de Hb A est de 51%, Hb A2 est de 2,7 %.

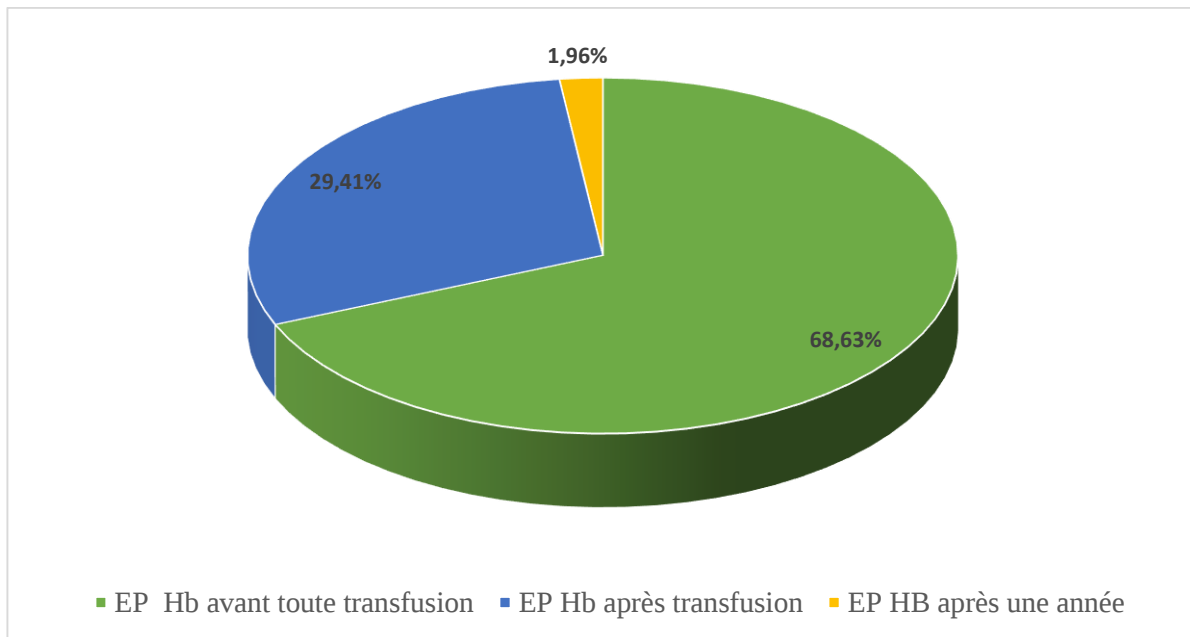


Figure 24 : Répartition des patients en fonction du délai de la réalisation de l'étude électrophorétique de l'Hb.

Soixante-neuf pourcent des patients ont bénéficié de l'étude électrophorétique de l'hémoglobine dès la suspicion de la maladie avant toute transfusion du CGR. 29,41 % des cas ont nécessité une ou plusieurs transfusions du CGR puis une EP Hb a été réalisée.

Un patient a été traité pour une carence martiale pendant une année et l'étude électrophorétique n'est réalisée qu'après l'échec de la supplémentation en fer.

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TIZI - OUZOU

SERVICE : HEMOBIOLOGIE
UNITE : CYTOLOGIE BIOCHIMIE HEMATOLOGIQUE
Date 14/03/2007

Electrophorèse de l'hémoglobine

Nom : [REDACTED]
Prénoms : [REDACTED]
Age : ANS
Service : EXT
N° de l'examen : 184

FORMULE NUMERATION SANGUINE :
 HB : 5.8 g/dl
 GR : $3.28 \times 10^6/\text{ul}$
 VGM : 57.8 fl
 CCMH : 30.7 g/dl
 TGMH : 17.7 pg
 GB : $11.2 \times 10^3/\text{ul}$
 PLQ : $337 \times 10^3/\text{ul}$

FROTTIS SANGUIN :
 Anisocytose : double population avec tendance microcytaire.
 Poikilocytose : présence d'acryocytes.
 Hypochromie
 Richesse plaquettaire : +++

TAUX DE RETICULOCYTE <1 %

FER SERIQUE = .ug/dl valeur normale 65 ug/dl - 175 ug/dl

DEPISTAGE :
 - PH : Acide
 - PH : Alcalin A2/F

DOSAGE :
 - A2=2% valeur normale 1.5% - 3.5%
 - F Valeur normale < 1%
 - S
 - C
 - Autre

CONCLUSION : le profil électrophoretique est en faveur d'une bêta thalassémie homozygote.

Le chef d'unité
[Signature]
MARS 2007

Figure 25 : Résultats de l'hémogramme, du frottis sanguin, et de l'étude électrophorétique de l'hémoglobine d'un bêta thalassémique de CHU Tizi Ouzou .

II.1.5. Antécédents familiaux

II.1.5.1. Consanguinité

Trente patients sont issus d'un mariage consanguin.

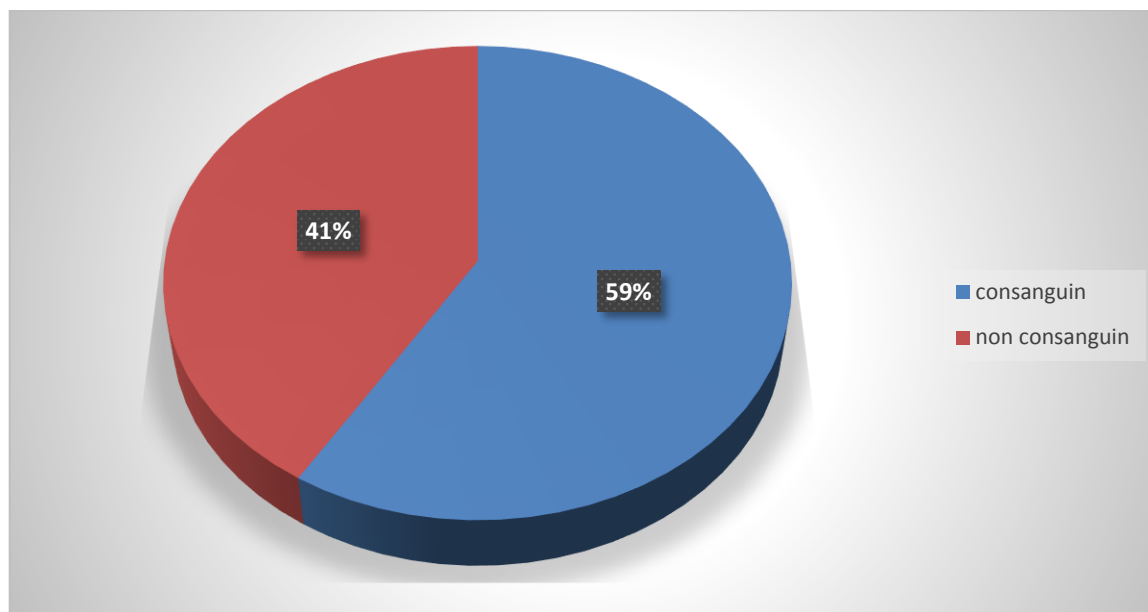


Figure 26 : Répartition des patients en fonction de la présence de la consanguinité chez les parents.

Cinquante-neuf pourcent des patients sont issus d'un mariage intrafamilial.

II.1.5.2. Cas similaires dans la fratrie

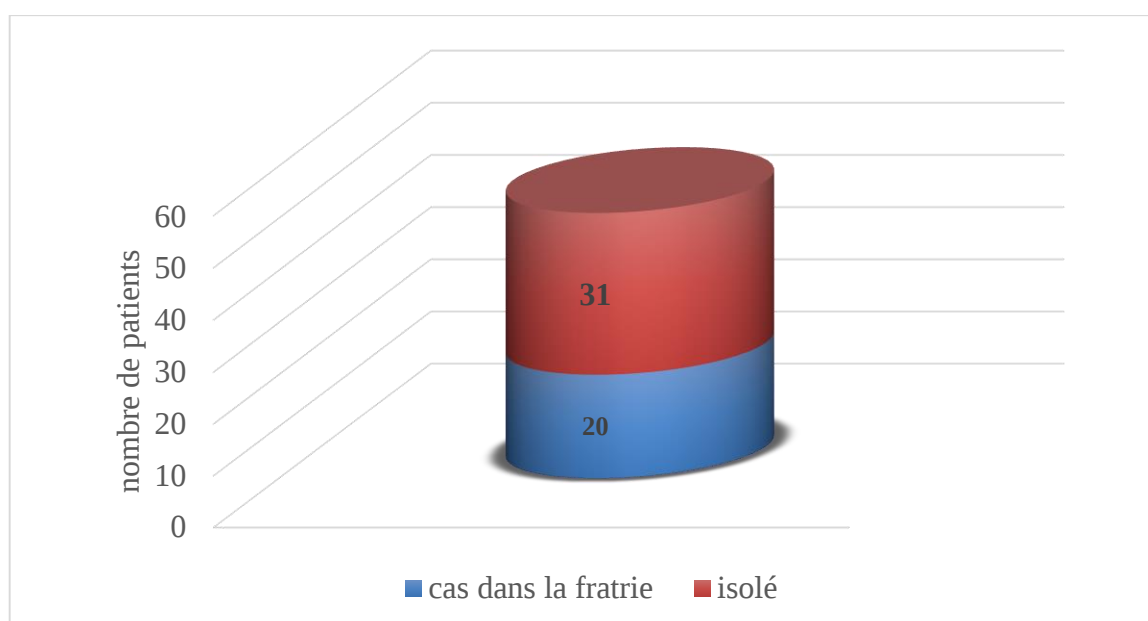


Figure 27 : Taux de cas similaires dans la fratrie.

Vingt patients sont des cas similaires dans la fratrie avec un pourcentage de 39%.

Une patiente présente deux sœurs et un frère béta thalassémiques majeurs qui sont décédés dès l'enfance devant une anémie grave mal tolérée.

Deux patients présentent aussi des sœurs qui sont décédées une à 3 ans et l'autre à 4 ans.

II.1.5.3. Enquête familiale

Une fois le diagnostic est posé, une enquête familiale par une analyse qualitative et quantitative de l'Hb des membres de la famille est effectuée.

L'électrophorèse de l'Hb chez les parents révèle un taux d'Hb A2 élevé avec une moyenne de 5,4%.

Nom : M. [REDACTED] **Electrophorèse de l'hémoglobine** Date 14/03/2007
 Prénom : [REDACTED]
 Age : ANS
 Service : EXT
 N° de l'examen : 182

FORMULE NUMERATION SANGUINE :
 HB : 11.5 g/dl
 GR : $6.04 \times 10^6/\mu\text{l}$
 VGM : 62.2 fl
 CCMH : 30.7 g/dl
 TGMH : 19.1 pg
 GB : $8.6 \times 10^3/\mu\text{l}$
 PLQ : $288 \times 10^3/\mu\text{l}$

FROTTIS SANGUIN :
 Anisocytose : tendance microcytaire.
 Poikilocytose : présence de cellules cibles, d'élliptocytes et de rares stomatocytes.
 Anisochromie
 Richesse plaquettaire : +++

TAUX DE RETICULOCYTE <1 %

FER SERIQUE = ug/dl valeur normale 65 ug/dl - 175 ug/dl

DEPISTAGE :
 - PH : Acide
 - PH : Alcalin A2/A

DOSAGE :
 - A2=3.65% valeur normale 1.5% - 3.5%
 - F Valeur normale < 1%
 - S
 - C
 - Autre

CONCLUSION : le profil électrophoretique est en faveur d'une béta thalassémie hétérozygote.

Le chef d'unité [Signature] 14 MARS 2007

Figure 28 : Résultats de l'hémogramme, du frottis sanguin, et de l'étude électrophorétique de l'Hb d'un père.

LOGIE BIOCHIMIE HEMATOLOGIQUE Date 14/03/2007

Nom : M. [REDACTED] Electrophorèse de l'hémoglobine

Prénom [REDACTED]

Age : ANS

Service : EXT

N° de l'examen : 183

FORMULE NUMERATION SANGUINE :

HB : 11.9 g/dl
GR : $6.18 \times 10^6/\text{ul}$
VGM : 62.4 fl
CCMH : 30.8 g/dl
TGMH : 19.2 pg
GB : $8.7 \times 10^3/\text{ul}$
PLQ : $299 \times 10^3/\text{ul}$

FROTTIS SANGUIN :

Anisocytose : tendance microcytaire.
Poikilocytose : présence d'élliptocytes.
Normochromie
Richesse plaquettaire : +++

TAUX DE RETICULOCYTE <1 %

FER SERIQUE = ug/dl valeur normale 65 ug/dl - 175 ug/dl

DEPISTAGE :

- PH : Acide
- PH : Alcalin A2/A

DOSAGE :

- A2=3.55% valeur normale 1.5% - 3.5%
- F Valeur normale < 1%
- S
- C
- Autre

CONCLUSION : le profil électrophoretique est en faveur d'une bêta thalassémie hétérozygote.

Le chef d'unité 15 MARS 2007

Figure 29 : Résultats de l'hémogramme, du frottis sanguin, et de l'électrophorèse de l'Hb d'une mère.

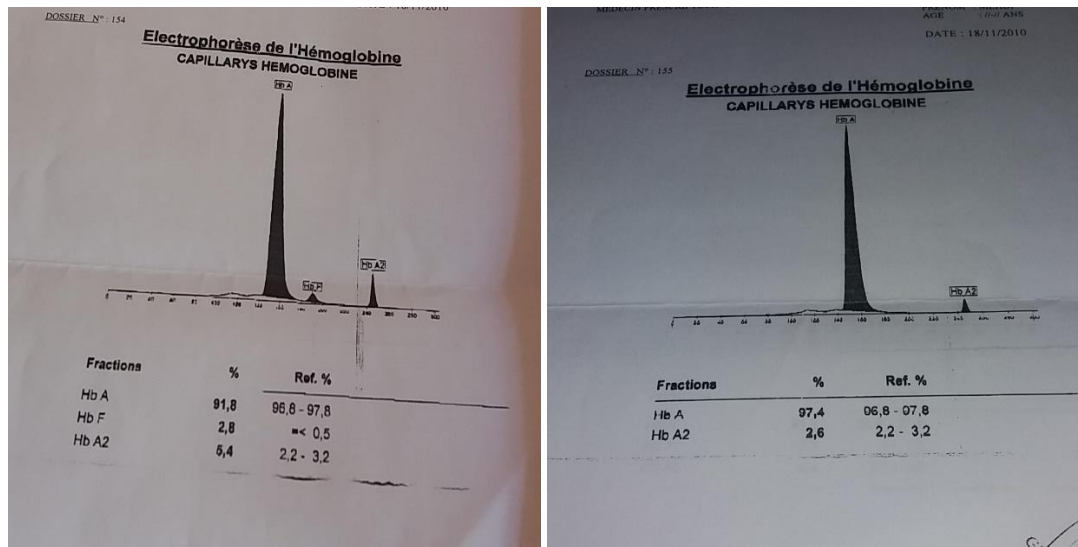


Figure 30 : Deux profils électrophorétiques par capillaire différents de deux frères d'un béta thalassémique, à droite un profil normal et à gauche hétérozygote.

Le nombre d'enfants dans la famille varie entre 1 et 9, et le nombre de patients atteints est de 1 à 4.

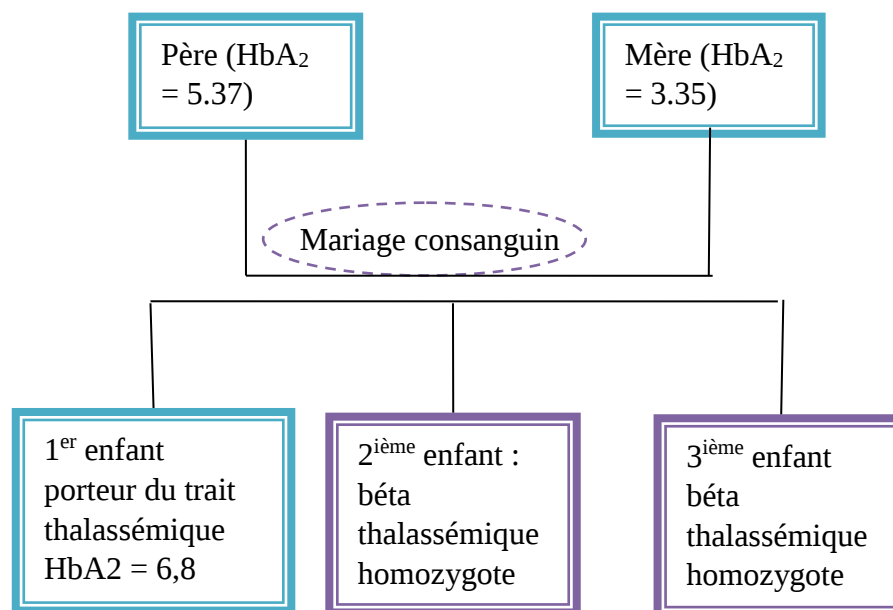


Figure 31 : Arbre généalogique d'une famille d'un patient homozygote.

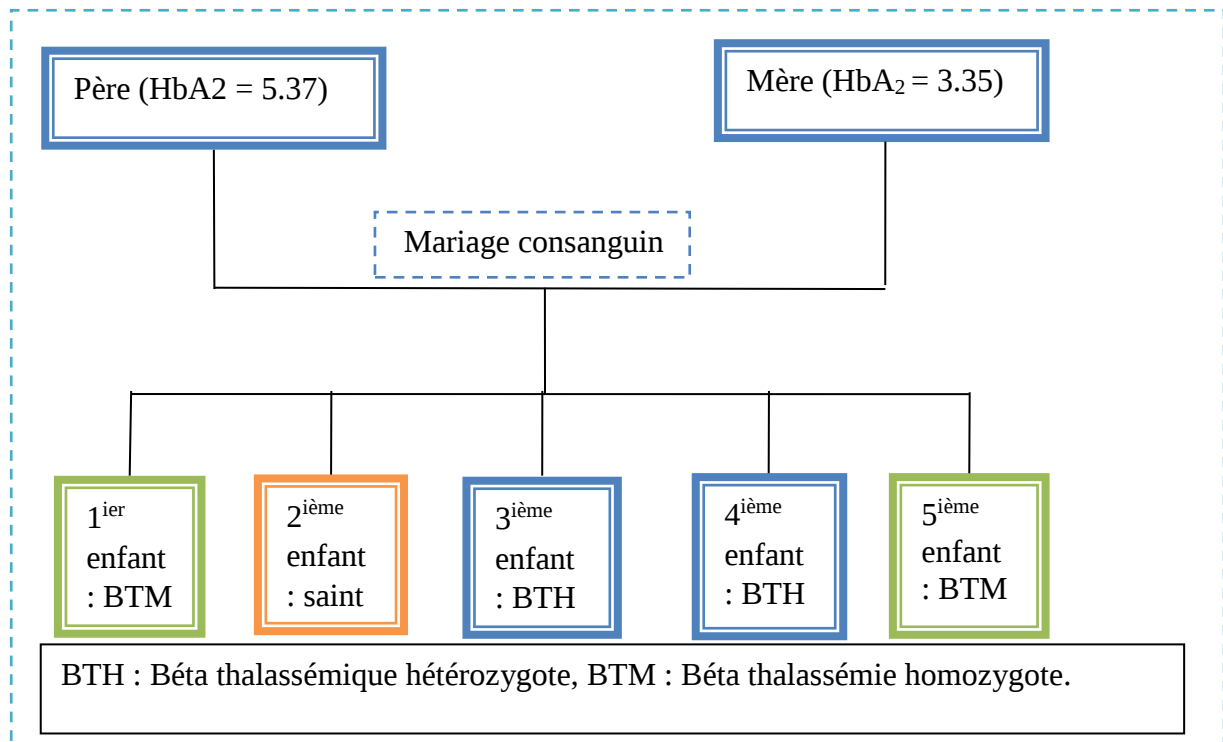


Figure 32 : Arbre généalogique d'une famille d'un autre patient.

Un conseil génétique est proposé à tous les membres porteurs de l'anomalie. Afin de l'informer sur l'aspect de la maladie et sa gravité en cas d'homozygotie, c'est à dire impact d'un mariage avec une personne porteuse de l'anomalie d'où la nécessité de dépistage avant tout mariage.

II.1.6. Données de l'examen clinique des patients

Les patients présentent des caractéristiques cliniques particulières en faveur d'une anémie chronique et l'érythropoïèse inefficace tels que la PCM, le subictère, la spléno-hépatomégalie.

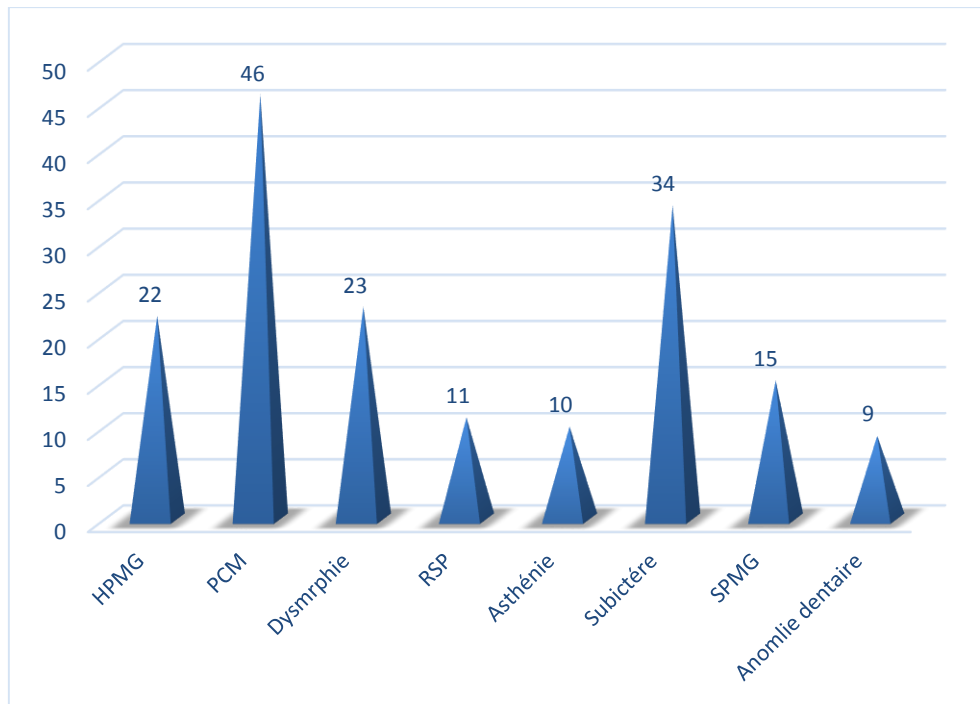


Figure 33 : Répartition des patients selon les signes cliniques.

Dans notre série, 11 patients ont un retard staturo-pondéral important (21,57%), 23 ont une dysmorphie faciale avec un faciès asiatique (45%), 34 ont un subictère (67%), 46 présentent une pâleur cutanéomuqueuse (90%) et 9 patients (17,65%) ont des malformations dentaires importantes. La splénomégalie est présente chez 15 patients (29,5%) et l'hépatomégalie chez 22 patients (43,14%).

II.2. Prise en charge

II.2.1 Transfusion de culot globulaire rouge

II.2.1.1. Groupage sanguin

Tous les malades ont un groupage sanguin avec un phénotypage Rhésus et Kell.

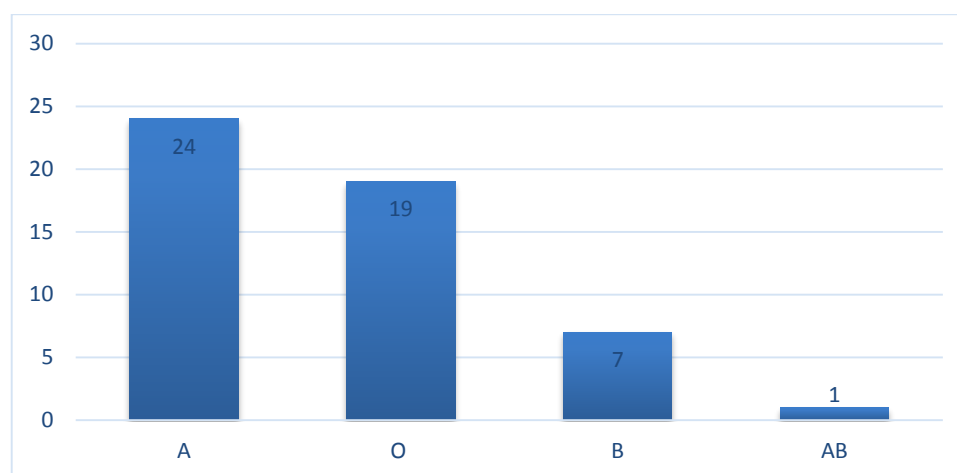


Figure 34 : Répartition des patients selon leur groupage sanguin.

II.2.1.2. Phénotype Rhésus et Kell

Tableau 6 : Répartition des patients selon leur phénotype Rhésus et Kell

	Kell -	Kell +	
D Cc ee	26	2	28
D cc ee	5	0	5
dd cc ee	4	0	4
D CC ee	7	0	7
D Cc Ee	3	1	4
D cc Ee	2	1	3

On note :

- Prédominance du groupe sanguin A avec un pourcentage de 47,06%, suivie de O avec 37,25% et de B avec 13,73%.
- Seulement 1,96% ont un groupe sanguin AB.
- Six phénotypes différents sont distingués avec une prédominance du phénotype DCcee.
- Prédominance du phénotype Kell- avec un pourcentage 92,15%.

II.2.1.3. Programme transfusionnel

Tous les patients sont sous un programme transfusionnel régulier toutes les 3 à 4 semaines, mais certains ne se présentent pas régulièrement.

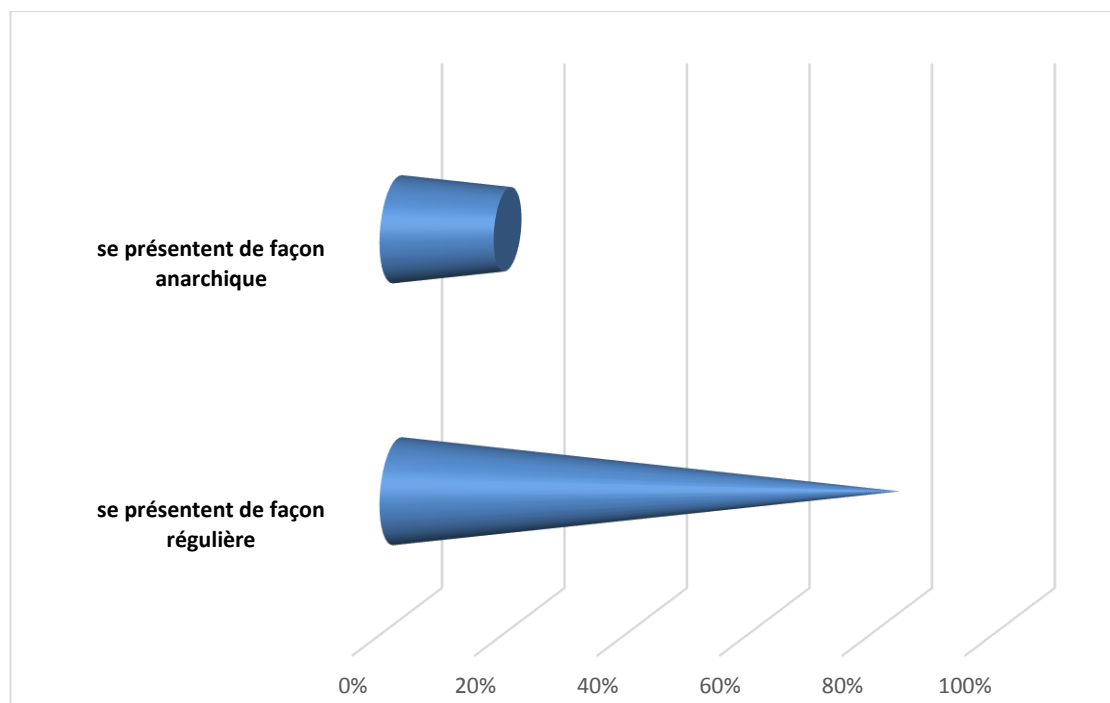


Figure 35 : Répartition des patients selon leur rythme de transfusion.

Dix-huit pourcent des patients ont été perdus de vue pendant quelques mois ou suivis de façon anarchique.

Quatre-vingt-deux pourcent des patients ont été suivis de façon régulière.

II.2.1.4 Type de sang transfusé

Les patients reçoivent des culots globulaires phénotypés ou compatibles rarement déleucocytés.

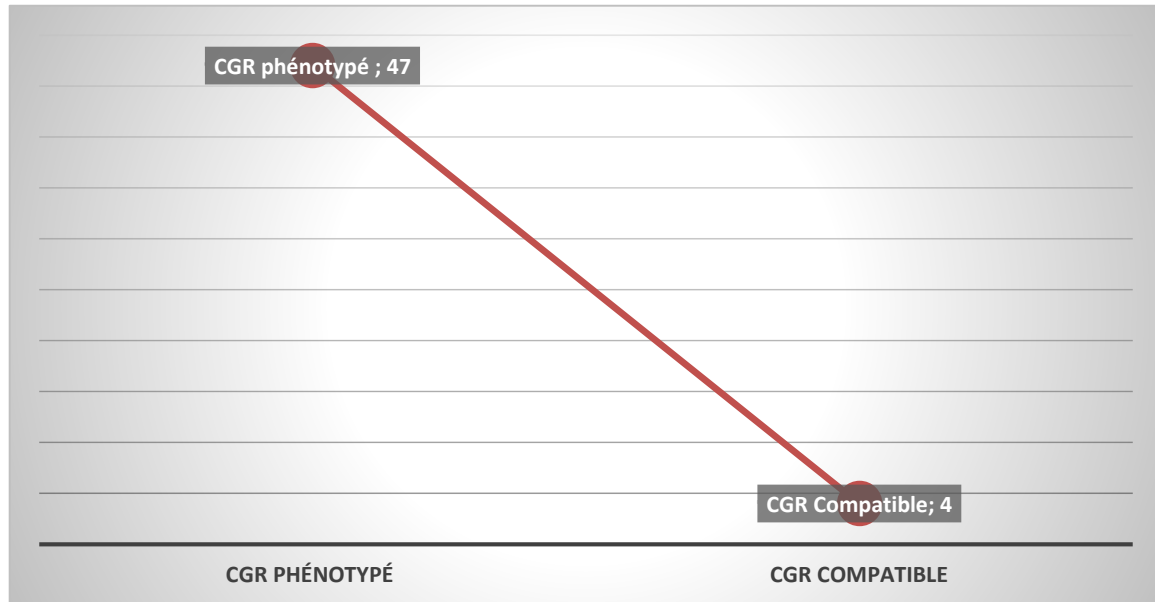


Figure 36 : Répartition des patients en fonction du type de CGR reçu.

Quatre-vingt-douze pourcent des patients reçoivent du sang phénotypé, 8 % reçoivent du sang compatible.

Le test de compatibilité est réalisé dans le laboratoire du centre de transfusion sanguine à la recherche du sang compatible avec le sérum du patient.

II.2.1.5. Quantité de CGR à transfuser

Dans le service de pédiatrie la quantité de CGR à transfuser est calculée selon la formule suivante :

$$Q = (12 - \text{Hb}) \times 3 \times \text{poids}$$

Q : en cc

12 : taux d'hémoglobine désiré en g/dl.

Hb : taux d'hémoglobine pré-transfusionnel en g/dl

3 : constante (3ml de CGR /kg augmente l'Hb de 1g)

Poids : En Kg mesuré le jour de la transfusion

Dans le service d'hématologie du jour la quantité de CGR n'est jamais calculée, la transfusion se fait selon le taux d'Hb pré transfusionnel :

- si le taux de l'Hb est entre 7 et 10g/dl, la quantité transfusée est de 2 CGR ;
- s'il est inférieur à 7 g/dl, 2 CGR sont transfusés, et la transfusion ultérieure sera un peu plus proche par apport à son programme transfusionnel ;
- si elle est supérieure à 10g/dl, 1 CGR est transfusé.

NB :

Le numéro de culot globulaire à transfuser est enregistré sur la carte de groupage du patient et sur un registre qui est gardé au niveau du service de soin avec le nom, prénom, groupage et phénotype du patient et du CGR.

II.2.1.6. Consommation annuelle

On a calculé la quantité annuelle consommée par les patients durant l'année 2015.

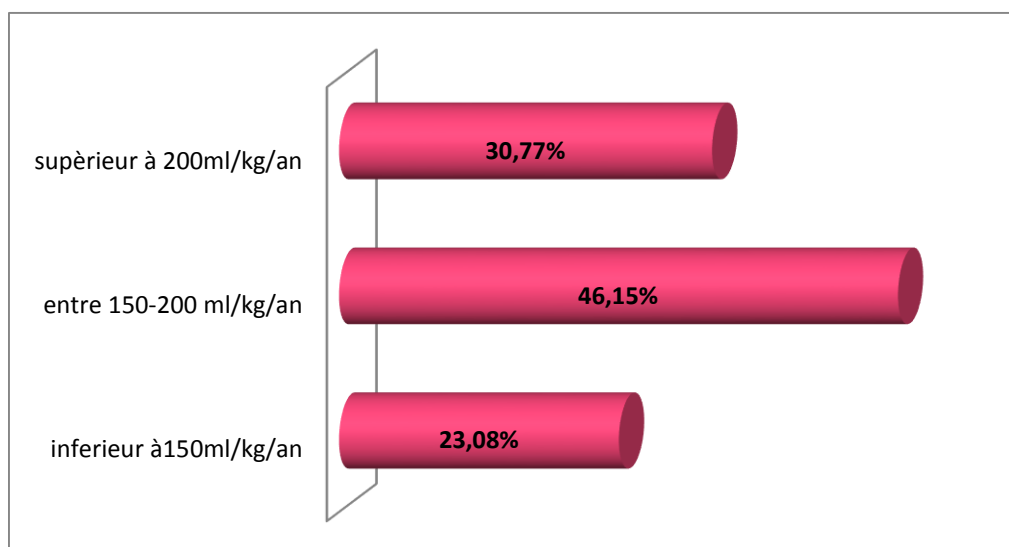


Figure 37 : Répartition des patients selon la quantité du sang consommée durant 2015.

Presque la moitié (46,15%) des patients a une consommation normale de 150 à 200ml de CGR/kg/an, et un patient sur trois (30,77%) dépassent 200 ml/kg/an, et 23,08 % n'atteignent pas 150ml/kg/an.



Figure 38 : Transfusion du CGR déleucocyté chez un patient de CHU de Tizi Ouzou.

II.2.2. Chélation du fer

Sur les 34 patients suivis dans le service de pédiatrie, la chélation du fer est débutée en moyenne après la 15^{ième} transfusion, entre la 7^{ième} et 24^{ième} transfusion.

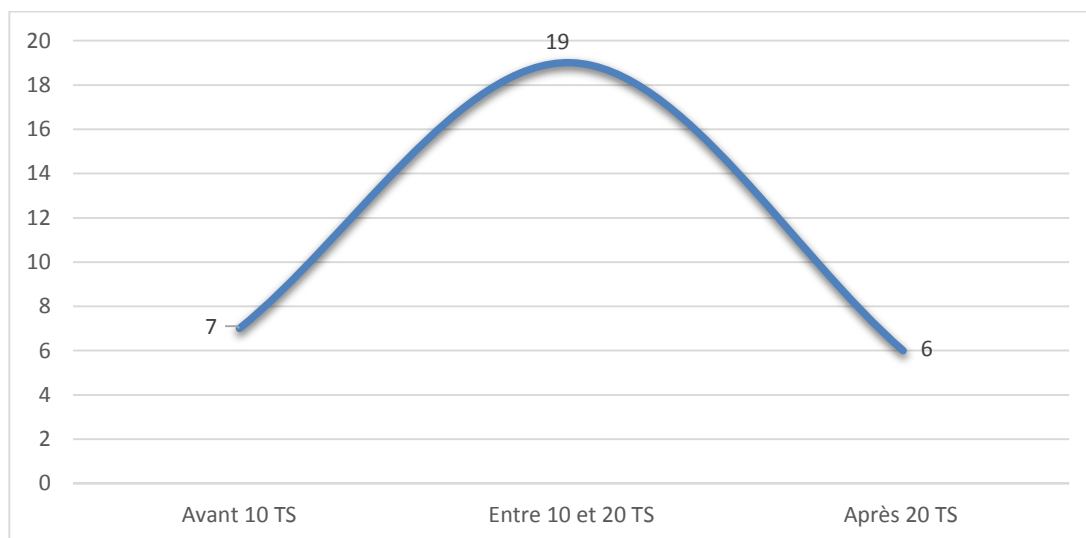


Figure 39 : Répartition des patients en fonction du début de la chélation

Sept patients ont été mis sous la chélation avant la 10^{ième} transfusion, 19 entre 10^{ième} et 20^{ième} et 6 d'autre après la 20^{ième} transfusion.

Seulement 2 patients ne sont pas encore mis sous un traitement chélateur.

Donc sur 51 patients, 49 sont actuellement sous traitement chélateur.

La chélation est faite par trois molécules : Déferoxamine, Déférasirox, Défériprone.

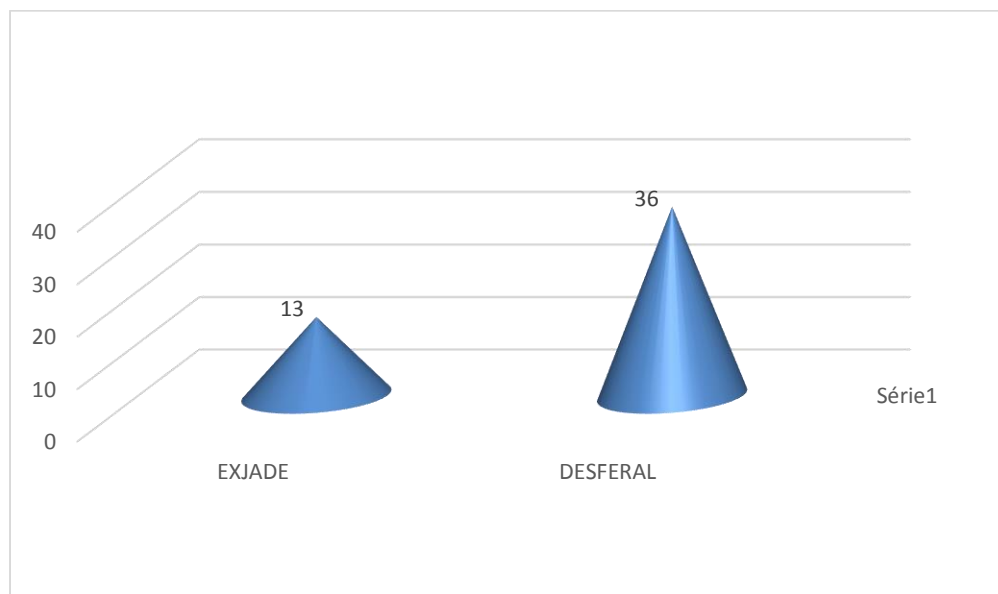


Figure 40 : Répartition des patients en fonction de la molécule utilisée au début de la chélation.

Treize patients (26,54%) ont débuté la chélation par l'Exjade et 36 patients (73,46%) par la Desféral.

Les patients qui ont été mis initialement sous la déferoxamine sont ensuite mis sous la déférasirox.

Un patient était mis sous l'association Kelfer-Desféral (défériprone- déferoxamine)

Pour la dose de l'Exjade, elle est en fonction du poids, la dose initiale est de 10mg/kg pendant au moins une année, puis en fonction de la ferritinémie, elle peut atteindre au maximum 30mg/kg

Tableau 7 : Effets secondaires des chélateurs.

Chélateur	Effets secondaires	Nombre de patients
Desféral	Surdité, microphthalmie bilatérale, digestifs	3
Exjade	Digestifs, cytolyse	2
Kelfer	Douleurs osseuses	1
Sans effets		41

Six patients ont présenté des effets secondaires des chélateurs, 41 présentent une bonne tolérance.

II.2.3. Splénectomie

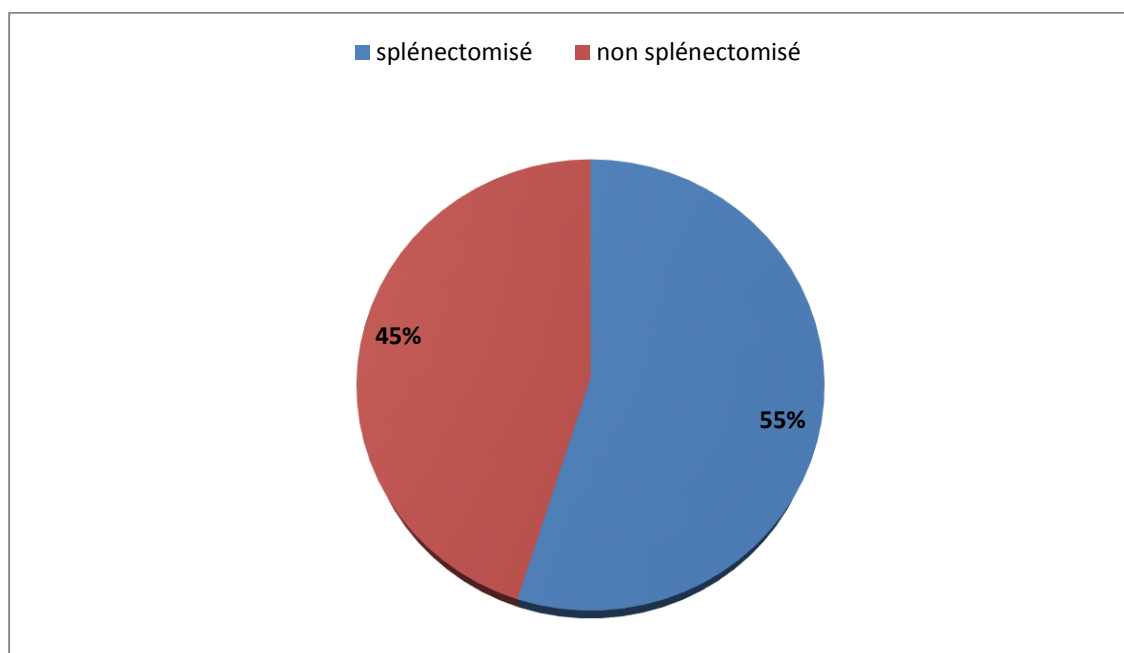


Figure 41 : Répartition des patients selon qu'ils sont splénectomisés ou non.

- Cinquante-cinq pourcent des patients sont splénectomisés.
- La splénectomie est effectuée dans la majorité des cas à partir de 8 ans.

II.2.4. Transplantation médullaire

Aucun patient n'a bénéficié d'une transplantation, malgré la recherche de la compatibilité HLA avec les membres de la famille (absence de compatibilité).

II.2.5. Supplémentation en acide folique

Tous les patients de HDJ et CPS sont sous acide folique. Les molécules les plus utilisées sont Folden et Zanitra à raison de 5mg/j.

II.2.6. Antibiothérapie

100% des patients sont sous antibiothérapie (phénoxy-méthylpenicilline) à raison :

- 100000 UI/kg/j pour les patients de 3 mois à 1 an ;
- 1000000 UI/kg/j pour les patients de 1an à 5 ans ;
- 2000000 UI/kg/j pour les patients au-delà de 5ans.

II.2.7. Vaccination

- La vaccination anti-hépatite B se fait selon le calendrier vaccinal national.
- Le premier vaccin anti-pneumocoque est demandé par le médecin traitant dès le dépistage de la maladie et des rappels se font tous les 3 à 4 ans.

II.2.8. Acide acétyle salicylique (Aspirine)

Trente-trois pourcent des patients sont sous traitement par l'Aspirine, et sont tous des patients suivis en HDJ.

II.3. Complications

II.3.1. Réactions transfusionnelles

Dans notre étude 16 patients (31,37%) ont présenté des réactions transfusionnelles nécessitant l'arrêt de la transfusion, un patient peut présenter plusieurs réactions à la fois.

Les réactions les plus rencontrées sont de types : frisson, hyperthermie, éruption prurigineuse, tachycardie, vertige, céphalée et des réactions allergiques, détresse respiratoire et douleurs lombaires.

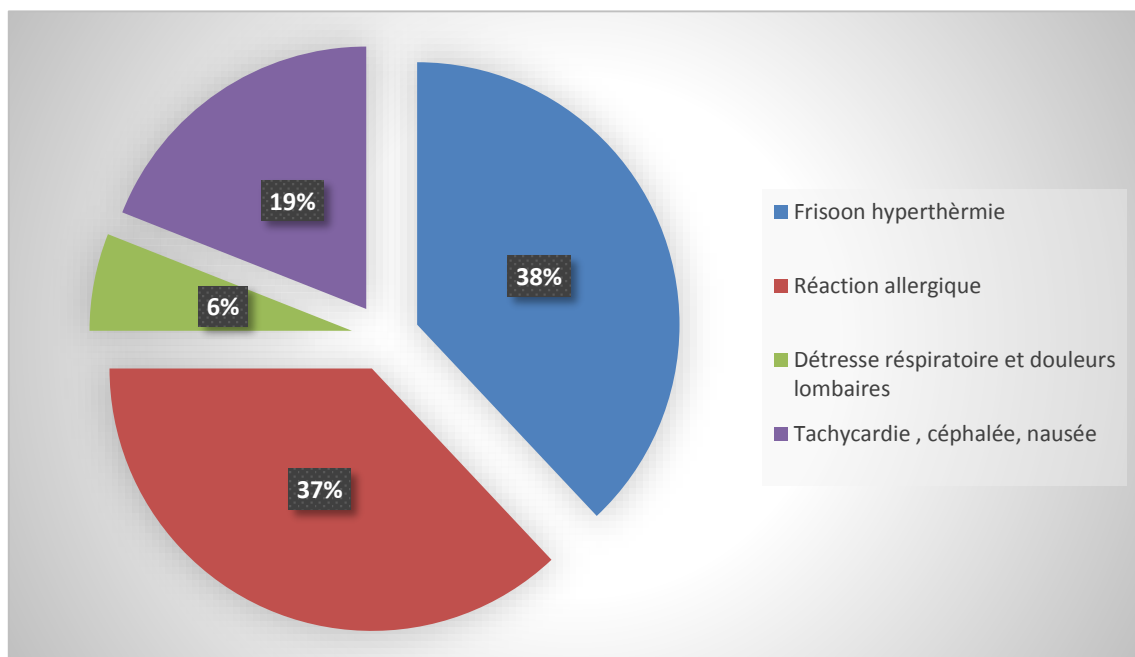


Figure 42 : Fréquence des réactions transfusionnelles.

- Les réactions les plus dominantes sont de type allergique, frisson-hyperthermie avec des pourcentages respectifs de 37% et de 38%.
- Dix-neuf pourcents des réactions transfusionnelles sont de type tachycardie, céphalée, nausée et vomissement, et 6% sont de type détresse respiratoire et douleurs lombaires.

II.3.2. Infections

Quatre-vingt-deux pourcent des patients ont présenté des signes d'infection.

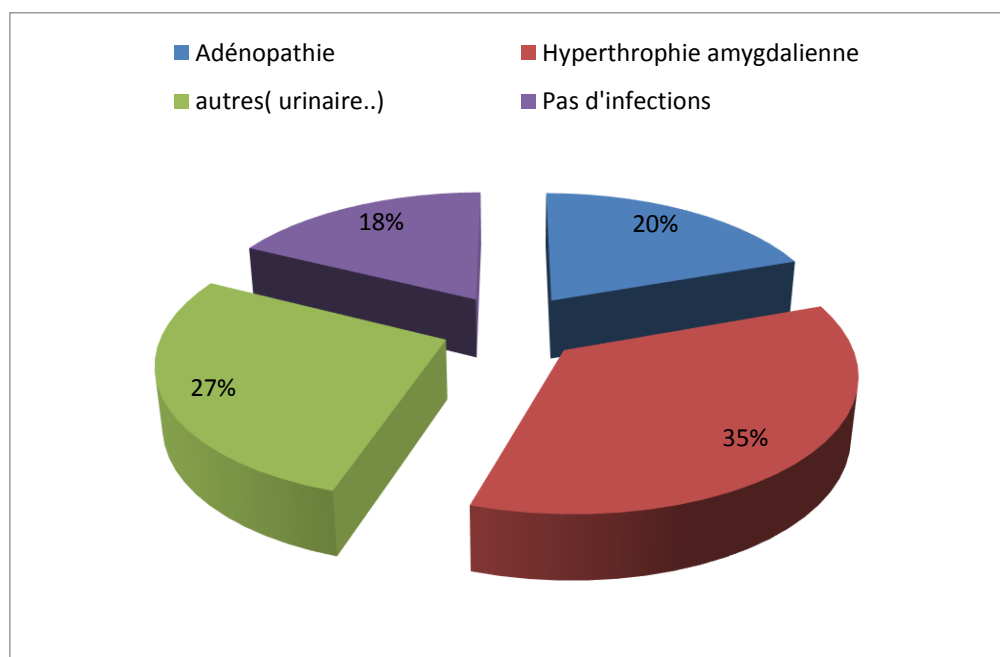


Figure 43 : Répartition des patients en fonction des signes d'infection présentés.

II.3.3 Complication hépatobiliaire

Presque la moitié des patients ont présenté des complications hépatobiliaires.

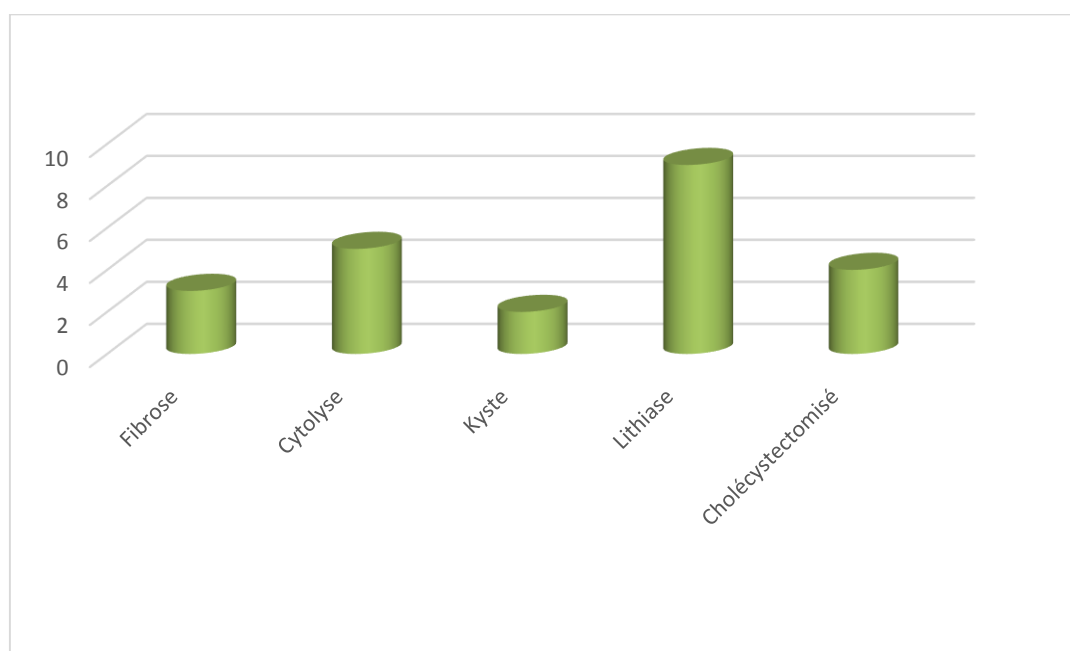


Figure 44 : Répartition des patients en fonction des complications hépatobiliaires.

Dix patients (19,60%) ont présenté des affections hépatiques dont kyste, cytolyse et fibrose.

Treize patients (25,50%) ont présenté des lithiases biliaires dont 4 ont bénéficié d'une cholécystectomie.

II.3.4. Complications cardiaques

Sept patients (13,73%) présentent des complications cardiaques présentées par une dilatation du ventricule gauche, disfonctionnement de la fonction systolique, tachycardie

Deux patients ont présenté ces complications dès l'enfance (un dès l'âge de 2 ans et l'autre à l'âge de 11 ans).

Les 5 autres patients ont été déclarés des cardiopathes après l'âge de 15 ans.

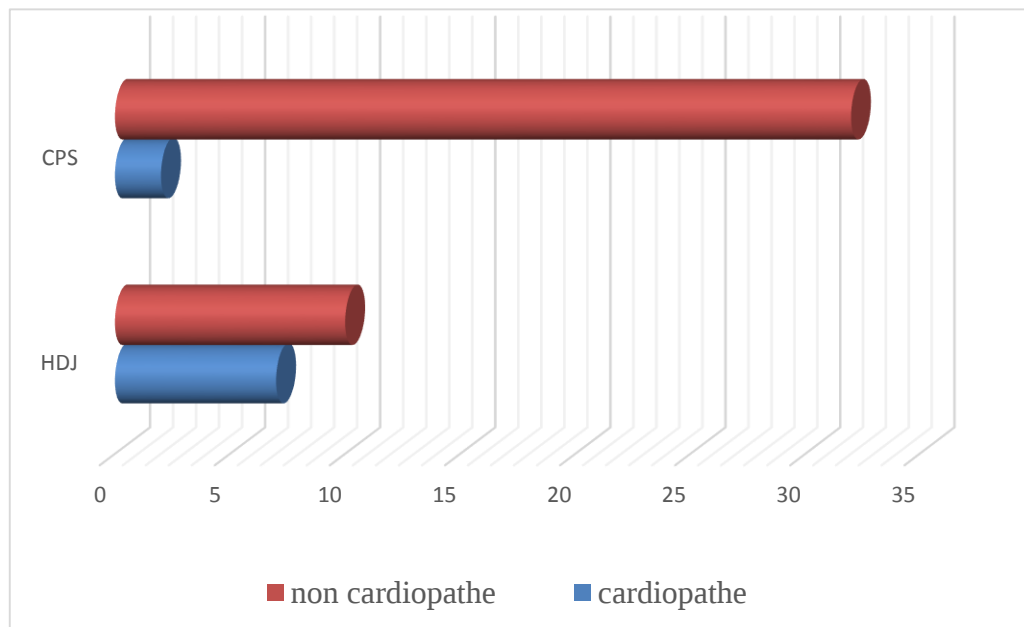


Figure 45 : Répartition des patients en fonction de la présence ou l'absence des complications cardiaques.

II.3.5. Complications endocriniennes

Les complications endocriniennes sont présentées par le diabète, retard pubertaire, hypo et hyper thyroïdie, et des atteints surrénaliennes.

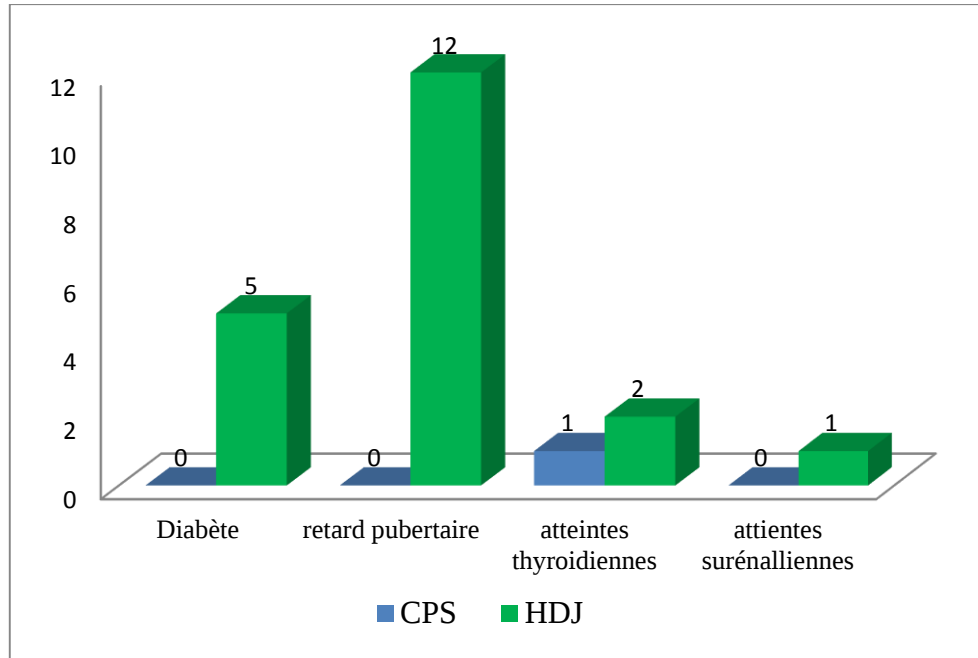


Figure 46 : Répartition des patients en fonction des complications endocriniennes.

Cinq patients (9,80%) présentent du diabète dont 1 souffre d'un diabète hypoglycémiant, 4 d'un diabète insulino-dépendant.

Douze patients (23,52%) présentent un retard pubertaire.

Un présente une hypothyroïdie et 1 autre une Hyperthyroïdie

Un souffre souvent d'une hypercortisolémie.

II.3.6. Autres complications

Vingt-deux patients (43,13%) présentent d'autres complications

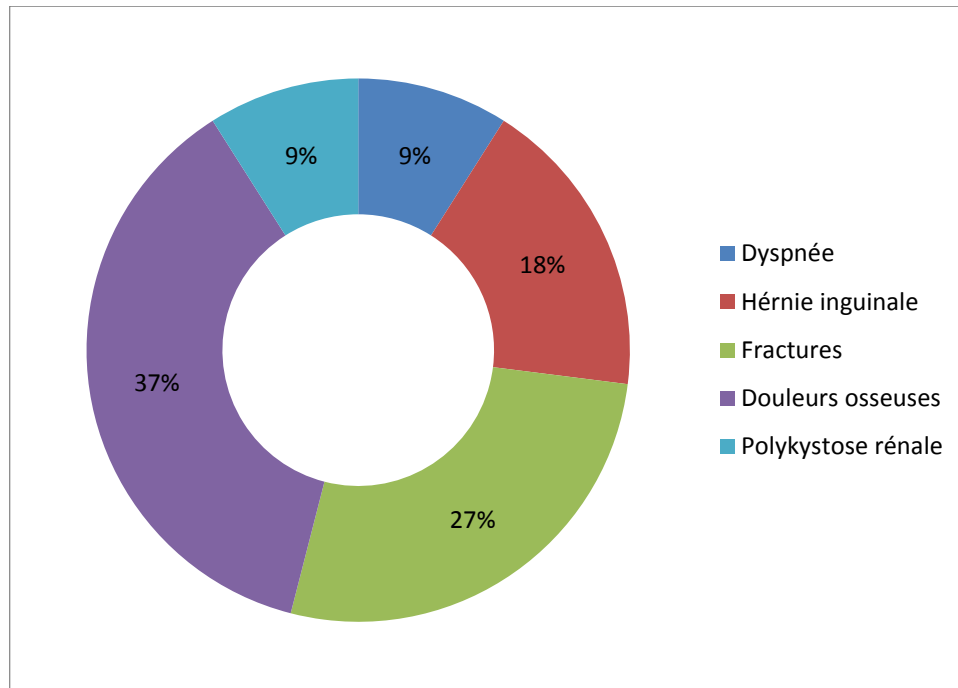


Figure 47 : Fréquence des autres complications.

Parmi ces complications on a noté :

- Une prédominance des douleurs osseuses avec un pourcentage de 37%, suivi par les fractures des membres supérieurs ou inférieurs (27%), hernie inguinale dans 18%, dyspnée et polykystose rénale dans 9% pour chacune.

II.4. Suivi

La surveillance des patients s'effectue selon un programme régulier pré établi dans des carnets de contrôle personnels ou des fiches de suivi

Le carnet de contrôle permet un suivi minutieux et régulier des patients de CPS. Il contient toutes les informations concernant leur identification, les antécédents personnels et familiaux et l'évaluation biologique et clinique observée.

La première page de chaque carnet concerne l'identification du patient :

- Nom :
- Prénom :
- Date de naissance :
- Groupage phénotypé :
- Diagnostic :
- Age du diagnostic :

Un programme des bilans de surveillance est indiqué dans le carnet comme suit :

1. Bilans mensuels :

a) Clinique :

- Poids, taille, PCM, SPM, HPM.
- Recherche du foyer infectieux (ORL, carries dentaires).

b) Examen complémentaires :

- FNS : Hb pré et post transfusionnelle.
- RAI.

2. Bilans semestriels :

- Ferritinémie, fer sérique, TIBC
- Sérologie viral

3. Bilans annuels

a) Clinique :

- Evaluation de la scolarité.
- Evaluation de la courbe pondérale et staturale.

- b) Bilan hépatique.
- c) ECG.
- d) Echographie abdominale.
- e) Evaluation des besoins transfusionnels.

Dans la surveillance mensuelle un tableau est établi afin de le remplir avant chaque transfusion. (Annexe II)

Dans le service d'hématologie du jour, chaque patient possède une fiche de surveillance qui est dument remplie à chaque consultation (transfusion). (Annexe IV)

Centre Hospitalo-Universitaire de Tizi-Ouzou

CONSULTATION SPÉCIALISÉE 013

Service : Hématologie

Nom : [REDACTED] Prénom : [REDACTED] B.thal majeure.

Date de naissance : [REDACTED] Lieu : [REDACTED]

Adresse : [REDACTED]

Profession : [REDACTED]

Médecin consultant : [REDACTED]

DATE	OBSERVATIONS ET TRAITEMENT
10/07/13	BEG. convenant, croquant, apyrexique. FNS: Hb: 9,2 GB: 4300 plt: 166 000. Glycémie: 0,75 urea créat.: 0,16/05 Ca⁺⁺: 9,1 Na⁺/K⁺ = 142/3,6 CAT: Tsj. 02cc.
15/08/13	BEG. FNS: Hb: 8,4 GB: 5600 plt: 299 000 CAT: Tsj. 02cc 02F ExJnd. Bip de LPC

Figure 48 : Exemple de fiche de suivi dans le service HDJ

Le contrôle ultime pré-transfusionnel se fait en deux temps, au lit du malade :

- Contrôle de concordance : vérification de l'identité du receveur, son groupage et son phénotype et vérification de l'identité des CGR (groupage, phénotype, numéro...)
- Contrôle de compatibilité : un test de compatibilité au lit du malade est obligatoire. Cet examen se fait par le test cross match qui permet de s'assurer de la compatibilité ABO entre le patient et chaque unité de CGR à transfuser.
Si une anomalie ou un doute subsiste sur la concordance ou la compatibilité, ne pas transfuser.

La surveillance de la transfusion s'effectue à court terme par le suivi immédiat, et à long terme par le suivi des paramètres cliniques et para cliniques.

- Le suivi immédiat : La transfusion se déroule sous l'assistance d'un médecin et des infirmiers qui surveillent et signalent toutes intolérances ou réactions transfusionnelles.
- Le suivi à long terme : suivi des paramètres cliniques et para cliniques

Tableau 8 : Surveillance clinique et paraclinique des patients des deux services.

	Mensuelle	Semestrielle	Annuelle
Clinique	Etat général, Poids(en CPS), HPMG, SPMG, PCM, présence ou absence de syndrome infectieux, caries dentaires et anomalies d'implantation dentaires (en CPS)	Poids (HDJ)	Echographie abdominale, écho cardiaque, examen ophtalmique, audiogramme
Biologique	FNS (Hb pré transfusionnel)	Ferritinémie	Bilan de complications : ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine, urée, créatinine sérique, glycémie, TSH, Natémie, Kaliémie, Calcémie, protéinurie.

ASAT : Aspartate amino transférase, ALAT : Alanine amino transférase, PAL : Phosphatase alcaline, GGT : Gamma-Glutamyl Trans peptidase, RAI : recherche d'agglutinine irrégulière, TSH : thyroestimuline

NB :

- Les bilans de complications sont effectués après 2 ans de transfusions puis sont surveillées de façon annuelle.
- La RAI et la sérologie font partie du programme de surveillance (RAI avant chaque transfusion, la sérologie de façon semestrielle) mais ne sont pas effectuées d'une façon périodique.

II.4.1. Hémogramme

On constate chez tous les patients une anémie microcytaire hypochrome.

Le taux de l'hémoglobine pré-transfusionnel

Le taux de l'hémoglobine pré-transfusionnel compris entre 3 et 12,4 g/dl.

Cinquante-trois pourcent des patients suivis en HDJ ont un taux de l'hémoglobine pré transfusionnel supérieur ou égal à 8 g/dl.

Tous les patients suivis en CPS ont une hémoglobine pré transfusionnelle inférieure à 10g/dl.

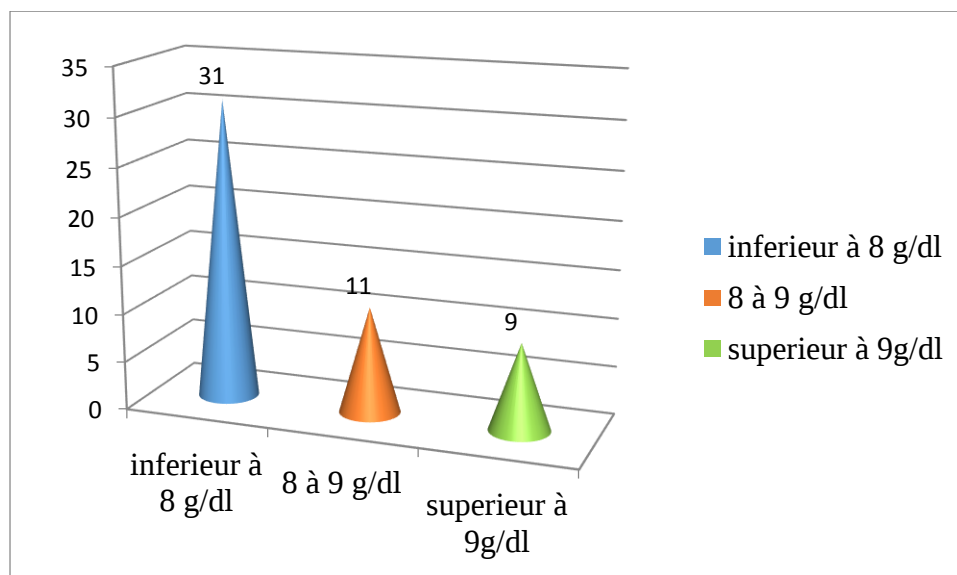


Figure 49 : Répartition des patients en fonction de l'hémoglobine pré-transfusionnelle.

Soixante et un pourcent des patients ont un taux de l'hémoglobine pré transfusionnel inférieur à 8 g/dl, 21% des cas entre 8 et 9 g/dl et 18% des cas supérieur à 9 g/dl.

Leucocytes et plaquettes

On observe une hyperleucocytose et une hyperplaquettose chez tous les patients suivis en HDJ.

II.4.2. Résultats de la RAI

Chez 90% des patients les anticorps irréguliers sont recherchés au moins une fois.

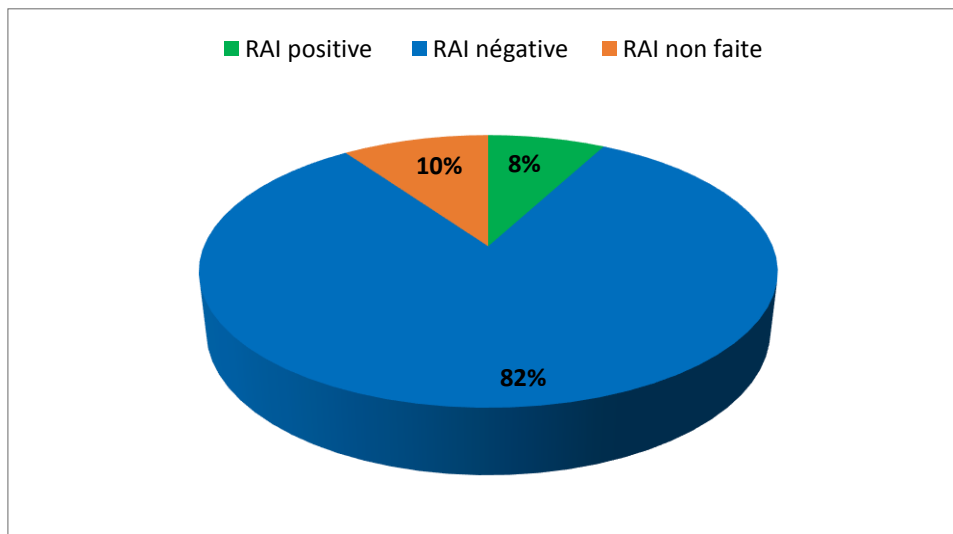


Figure 50 : Répartition des patients en fonction de RAI.

Quatre patients ont une RAI positive : chez un patient l'anticorps identifié est de l'anti-Kell, pour les trois autres patients les anticorps ne sont pas déterminés vue la positivité avec toutes les hématies du panel.

Quarante-deux patients ont une RAI négative.

II.4.3. Sérologie

- La sérologie virale HIV, HVB, et HVC est faite chez 95 % des patients.

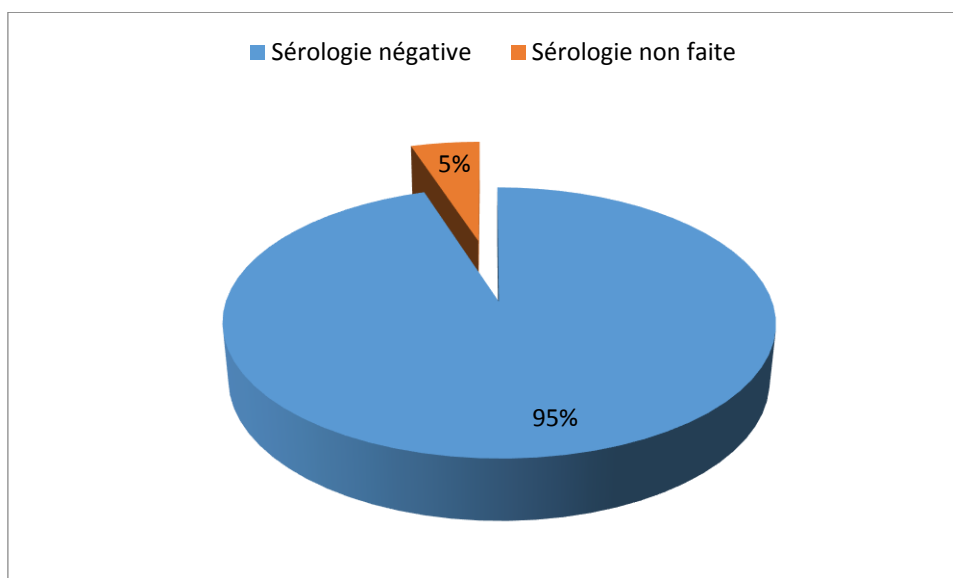


Figure 51 : Répartition des patients en fonction de la sérologie.

Chez 95% des patients la sérologie est faite et elle est négative, par contre chez les autres (5%) la sérologie n'est pas encore réalisée.

II.4.4. Bilan hépatobiliaire

Dosage des paramètres hépatobiliaires avec calcul des rapports ASAT/ALAT, BIL T/BIL D, GGT/PAL.

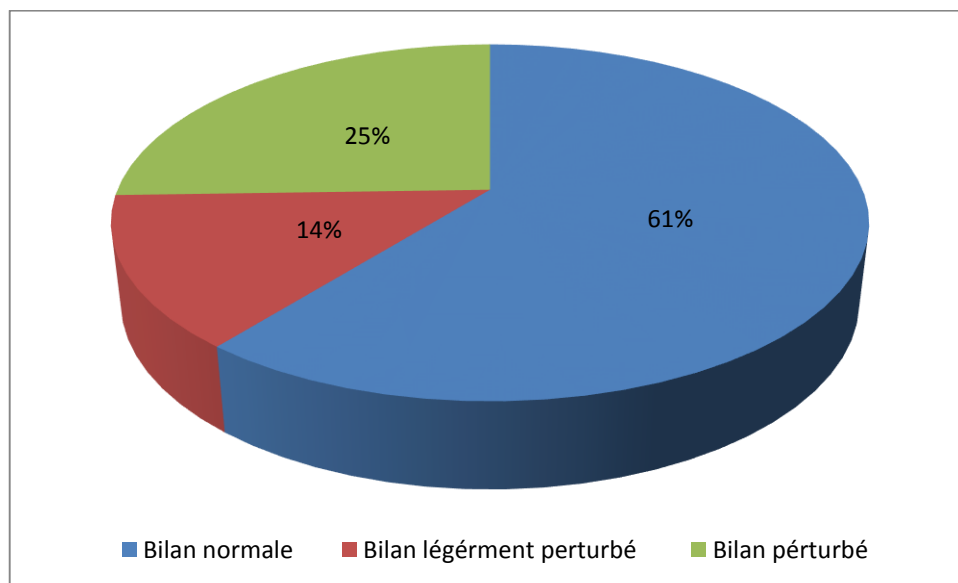


Figure 52 : Répartition des patients en fonction de leur bilan hépatobiliaire.

Soixante et un pourcent des patients ont un bilan hépatique correct, chez 14% il a été légèrement perturbé et chez 25% les valeurs des paramètres recherchés ont été largement supérieures aux normes.

II.4.5. Examens de surveillance de la surcharge en fer

- Ferritinémie : c'est le bilan le plus utilisé pour l'évaluation de la surcharge en fer, demandé chaque semestre.
- Mesure de la concentration du fer intra-hépatique par la ponction : cet examen invasif est réalisé en parallèle avec la splénectomie.
- IRM : aucun patient n'a bénéficié de cet examen.

Ferritinémie actuelle :

Plusieurs patients ne réalisent pas ce dosage à temps.

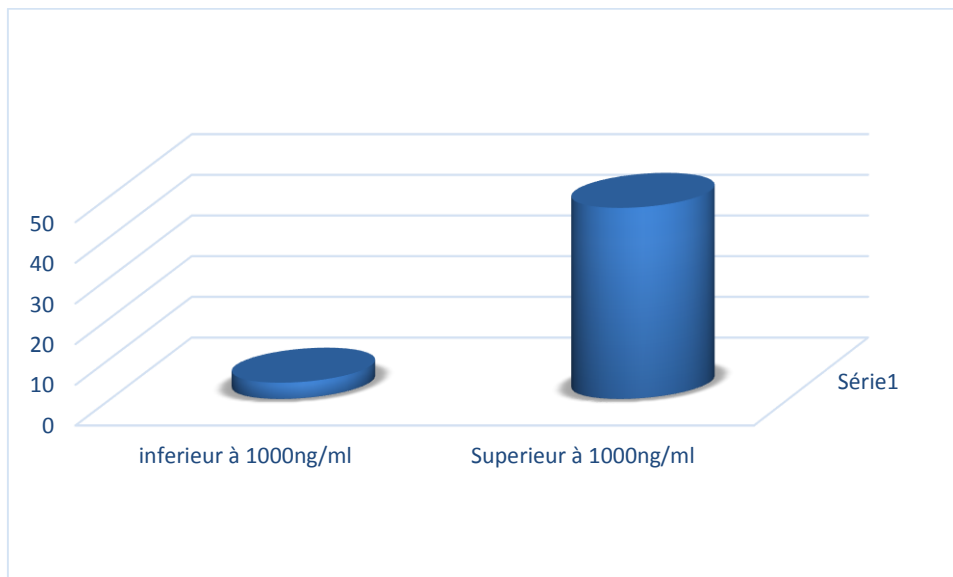


Figure 52 : Répartition des patients en fonction de la ferritinémie.

Seulement 4 patients présentent une ferritinémie inférieure à 1000ng/ml, un parmi eux la ferritinémie était très supérieure à 1000 ng/ml, sous le traitement chélateur elle est abaissée jusqu'à 873ng/ml.

Tous les autres patients ont une ferritinémie supérieure à 1000ng/ml

Deux patients ont une ferritinémie supérieure à 10000ng/ml (16295ng/ml et 11300 ng/ml).

Evolution des patients

Dans notre série, un patient est décédé à l'âge de 28ans par arrêt cardiaque, il a été hospitalisé pour un coma hypertonique avec hyperglycémie 9,8 g/dl. A l'échographie abdominale il a eu une vésicule multi lithiasique, foie congestif sur ectasie. A l'IRM : un hyposignal cortical T2 clair des régions temporo-occipitales (encéphalite herpétique). Et pendant l'hospitalisation il a développé une néphropathie médicamenteuse avec un début d'insuffisance rénale (protéinurie), une pleuro-pneumopathie bilatérale, des fièvres d'installation aiguë, des complications cardiaques.

DISCUSSION

III. Discussion

Dans notre étude on a recensé 51 patients répartis dans les deux services de pédiatrie et d'hématologie avec des pourcentages respectifs 67% et 33%.

D'après l'étude réalisée par Pr Belhani.M sur l'épidémiologie de la β thalassémie homozygote en Algérie en 2005, le nombre de béta thalassémiques à l'échelle national est de 750 patients. La prévalence des β -thalassémiques majeurs suivis au CHU de Tizi Ouzou est donc estimée à 7%.

Cinquante-neuf pourcent des patients ont un âge supérieur ou égal 10 ans. L'âge moyen est de 13,5 ce qui témoigne de l'impact du traitement transfusionnel et de la chélation dans l'amélioration de l'espérance de vie, sans traitement la maladie est fatale dès la première décennie.

L'âge extrême est de 33 ans, 79 % des patients ont l'âge inférieur ou égal 20 ans ce qui concorde avec l'étude nationale réalisée par Pr Belhani.M en 2005 où 75% ont moins de 19 ans, et tout cela témoigne que la mortalité survient dans la deuxième décennie.

Une prédominance masculine est notée avec un sexe ratio de 1,4 ce qui concorde avec les résultats de l'étude nationale réalisée par Pr Belhani.M, et celle de Djenouni.A, Grifi.F, Bahloulile.M au CHU de Annaba en 2013 où le sexe ratio est de 1,15 et 1,2 respectivement.

D'après la publication Haute autorité de santé (HAS) sur les syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires, Le diagnostic clinique de la bêta-thalassémie majeure est généralement porté entre 6 et 24 mois de vie devant une anémie sévère avec hépatosplénomégalie, ce qui a été trouvé dans notre étude où 71% de nos patients sont diagnostiqués dans la première année de vie et 18 % entre 12 et 24 mois, devant la PCM (29%), la triade pâleur-ictère-distension abdominale(23%), et l'ictère (20%).

Devant les symptômes de l'anémie (pâleur, l'ictère et la distension abdominale), un hémogramme est effectué. Les résultats de l'hémogramme ont révélé dans tous les cas une anémie microcytaire hypochrome avec un taux d'Hb très bas, qui varie entre 2,6 et 9,9 g/dl et une moyenne de 4,9g/dl, orientant vers un syndrome thalassémique majeur.

La précocité du diagnostic et le taux de l'hémoglobine qui est très bas témoigne la gravité de la maladie.

L'étude de l'Hb est nécessaire pour confirmer ou affirmer le diagnostic de la β -thalassémie, elle nécessite d'avoir recours à des méthodes de séparation et de quantification des différentes fractions de l'hémoglobine et spécifiquement HbA2 et HbF.

D'après la nomenclature des analyses de biologie médicale (NABM), un bilan standard pour identifier les différentes hémoglobines doit contenir au moins 3 tests phénotypiques parmi lesquels figure obligatoirement une électrophorèse.

L'électrophorèse capillaire est la méthode la plus utilisée pour confirmer le diagnostic de la β -thalassémie au CHU de Tizi Ouzou.

Selon la publication HAS sur les syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires, l'étude de l'hémoglobine par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou par électrophorèse doit être pratiquée avant toute transfusion.

Dans notre étude, 69 % des cas ont bénéficié de l'étude de Hb avant toute transfusion, mais 29% d'autres ont nécessité une ou plusieurs transfusions puis l'électrophorèse est réalisée. Un patient a été mis sous supplémentation en fer pendant une année, ce n'est qu'après la persistance de l'anémie malgré l'élévation du taux de fer sérique que l'étude de l'hémoglobine est réalisée.

Les résultats d'étude de l'hémoglobine chez nos β -thalassémiques concordent avec la littérature ; dans 71% des cas la moyenne du taux d'Hb F est égale à 82,5 %, Hb A étant presque absente. Par contre une discordance a été observée chez 29% des cas où la moyenne de l'Hb F est de 42%, de l'Hb A est de 51% et cela revient probablement au moment de l'analyse qui est faite après une ou plusieurs transfusions de CGR. Malgré cette discordance le diagnostic a été annoncé en se référant à l'hémogramme et l'étude de l'hémoglobine chez les deux parents qui a été en faveur d'un trait thalassémique avec un taux d'Hb A2 de moyenne de 5,4%.

Plus de la moitié (59%) de nos patients sont issus d'un mariage consanguin ce qui révèle que :

- Notre région connaît un taux élevé de mariage intrafamiliale ;
- Le mariage consanguin augmente le risque de transmission des maladies autosomiques récessives, donc la consanguinité augmente le taux de β -thalassémiques majeurs ;
- Nos résultats vont dans le même sens que les autres études réalisées par Djamaa.I sur les patients de service de pédiatrie du Mansourah- Constantine en 2013, par Belhani.M sur l'épidémiologie de la β thalassémie homozygote en Algérie en 2009, et par Bendriss.I au CHU de Fès Maroc, qui ont montré des pourcentages de consanguinité, 61%, 40% et 60% respectivement.

Le taux de cas similaires dans la fratrie est important, et égal à 39% des cas. Le même pourcentage a été retrouvé dans une autre étude réalisée par de Djenouni.A, Grifi.F, Bahloulile.M au CHU de Annaba en 2013.

Après l'annonce du diagnostic une enquête familiale est réalisée, une étude électrophorétique est faite chez les membres de la famille.

Le nombre de fratrie dans la famille varie entre 1 et 9 avec une moyenne 4. Dans la même famille le nombre d'enfants atteints est entre 1 et 4. Ce taux élevé revient à la mauvaise compréhension de la maladie par les parents. Bien que la prise en charge de cette maladie soit lourde, les parents désirent toujours avoir un autre enfant.

D'après la publication «Les syndromes thalassémiques» réalisée par Pr Marc Zandecki au CHU Angers France, l'aspect clinique de la maladie de Cooley se caractérise par :

- Une pâleur-cutanéomuqueuse ;
- Un subictère ou ictère ;
- Une hépatosplénomégalie ;
- Un aspect particulier du faciès (mongoloïde) avec déformation mandibulaire et implantation des dents anormale ;
- Un retard staturo-pondéral.

Dans notre étude, 90% des patients présentent une pâleur cutanéomuqueuse, 67% ont un subictère, 21% patients ont un retard staturo-pondéral important, 45% ont une dysmorphie faciale avec un faciès asiatique, 18% patients ont des anomalies d'implantation dentaire importantes. La splénomégalie est présente chez 29 % des patients et l'hépatomégalie chez 43%.

Et d'après la publication β -thalassémie manifestations cliniques réalisée par Perrimond.H, les altérations morphologiques sont retardées avec un diagnostic précoce et l'adoption immédiate d'un régime transfusionnel régulier. Mais dans notre étude presque la moitié des patients ont présenté une dysmorphie cranio-faciale dès l'enfance et cela revient probablement au non-respect du programme transfusionnel par certains malades ou leurs parents, et ceci était observé aussi dans l'étude réalisée au CHU de Annaba sur la prise en charge des β thalassémies majeures par Djenouni.A, Grifim.F, Bahlouli.M, notant que plus de la moitié des patients (54,4%) présentent une dysmorphie.

Le traitement transfusionnel

Avant toute transfusion, une carte de groupage ABO Rh D avec un phénotypage Rhésus et Kell est établie.

Les patients ont des groupes sanguins et des phénotypes variables, avec une prédominance des groupe sanguins A + (47%) suivi de O + (37%), et du phénotype D Cc ee Kell- (92%).

La prédominance de certains groupes sanguins et phénotypes revient à la répartition épidémiologique (géographique) des groupes sanguins et des phénotypes.

Les apports transfusionnels réguliers, toutes les 3 à 4 semaines sont nécessaires au maintien d'un taux d'hémoglobine dans des limites subnormales.

Tous nos patients sont sous ce programme transfusionnel régulier (toutes les 3 à 4semaine). Cependant 17 % des patients ne se présentent pas régulièrement, ils ont été perdu de vue pendant quelques mois ou se présentent de façon anarchique et cela revient probablement :

- A la non compliance et l'ignorance des parents ;
- Aux difficultés sociales ;
- A la lourdeur du traitement et son impact sur l'état psychologique des patients ;
- A l'ignorance des adolescents ;
- A l'absence de soutien psychologique.

Selon la publication de Girot.R sur la bêta-thalassémie. Le produit sanguin idéal est le concentré érythrocytaire déleucocyté.

D'après nos résultats le sang transfusé est de type culot globulaire phénotypé, mais en cas d'absence du sang phénotypé les transfusions sont reportées, et si le besoin l'exige, des CGR non phénotypés sont transfusés.

Les CGR sont rarement déleucocytés, les services se plaignent toujours de l'absence des filtres.

Chez 8 % des cas, la transfusion des CGR compatibles est effectuée. Cela revient à la présence d'anticorps irréguliers dans le sérum des patients polytransfusés.

D'après la publication de Montalembert M. sur les syndromes thalassémiques, l'évolution des taux d'Hb pré- et post-transfusionnels doit être analysée par rapport aux quantités sanguines transfusées (les apports mensuels sont enregistrés et analysés annuellement). Ce qui n'est pas fait chez nous ; seulement le taux d'Hb pré-transfusionnel est mesuré, enregistré de façon mensuelle sans calculer la consommation annuelle.

On a calculé la consommation annuelle en culot globulaire pour année 2015 : Presque la moitié (46%) des patients a une consommation normale 150 à 200ml de CGR/kg/an.

Trente et un pourcent dépassent 200 ml/kg/an, ce qui est due probablement à l'inefficacité transfusionnelle

- Par un hypersplénisme qui augmente les besoins transfusionnels, cas des patients suivis en consultations pédiatriques spécialisées qui ont une splénomégalie et qui ne sont pas encore splénectomisés.
- Par allo-immunisation : apparition des anticorps anti érythrocytaires responsables d'une impasse transfusionnelle chez les polytransfusés.

Chez 23% des patients la consommation annuelle est inférieure à 150ml/kg/an cela revient probablement :

- A la non compliance thérapeutique ; certains patients ne se présentent pas régulièrement à leurs rendez-vous (négligence, mauvaise compréhension de la maladie par les parents, fatigue psychologique ou par manque de moyens sociaux).
- La rupture du stock de CGR de certains groupes sanguins et certains phénotypes rares.

La chélation

La surcharge en fer est tout d'abord la conséquence de l'hyper absorption digestive du fer occasionnée par l'érythropoïèse inefficace, et ensuite vient se compliquer par le régime transfusionnel régulier. L'hémochromatose est la principale cause de mortalité et de morbidité chez les BTM.

La chélation de fer est nécessaire pour le maintien des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires. En pratique, il est recommandé de maintenir des ferritinémies sous traitement chélateur inférieures ou égales à 1 000 µg/l. Pour atteindre ce but 96% de nos patients sont sous traitement chélateur.

Selon la publication de Thuret.I sur la prise en charge thérapeutique des patients atteints de thalassémie majeure. La chélation est débutée lorsque la ferritinémie avoisine 1000 ng/ml. Tous nos patients ont été mis sous la chélation après que le taux de ferritinémie à dépasser 1000 ng/ml.

Soit 22% des patients avant 10 transfusions, vu l'augmentation précoce de leur ferritinémie, et dans ce cas la surcharge revient probablement à l'hyperabsorption digestive du fer occasionnée par érythropoïèse inefficace additionnée à l'hémochromatose post-transfusionnelle, chez les patients qui ne sont pas diagnostiqués très tôt.

Soixante pourcent des patients entre 10 et 20 transfusions, et 18% après 20 transfusions et cela revient à l'hémochromatose posttransfusionnelle.

On a noté qu'auparavant la chélation débute avec la Desféral (déferoxamine) mais dans les dernières années l'exjade a pris place, et durant le traitement par la Desféral des interruptions fréquentes ont été observées, ceci est explicable par les deux inconvénients qui limitent l'emploi de la déferoxamine : un coût très élevé et un mode d'administration contraignant auquel de nombreux patients ne peuvent, ou ne veulent se soumettre.

L'exjade (déférasirox) est la molécule la plus utilisée vu sa disponibilité et sa facilité d'administration.

D'après la publication «Quelles nouveautés dans la thalassémie ? » Publiée par Hessissen.L, Harif.M du fait de l'utilisation très large du DFX depuis sa commercialisation, de nouveaux effets indésirables, peu fréquents, ont été rapportés : tubulopathies rénales, cytolyses hépatiques sévères, ulcérations et hémorragies gastro-intestinales. Ce qui est a été observé dans notre étude (deux patients ont présentés des effets indésirables digestifs et cytolysé suite à l'utilisation de l'exjade).

Six pourcent de nos patients ont présentés des effets indésirables de la Desféral, ce qui a nécessité l'arrêt temporaire du traitement chez ces patients (Surdité, microphthalmie bilatérale, réaction allergique et troubles digestifs). Cela concorde avec l'Encyclopédie Orphanet qui a mentionnée que la déferoxamine (Desféral) peut avoir des effets indésirables comme des douleurs au point d'injection, des démangeaisons (prurit), et plus rarement des troubles de la croissance, de la vision et de l'audition, des réactions allergiques ainsi que des troubles digestifs et qui obligent à arrêter temporairement le traitement.

La défériprone est une molécule cardioprotectrice qui présente des effets indésirables sévères tels que l'agranulocytose (1 sur 100), douleurs articulaires qui limitent son utilisation.

D'après notre étude seulement un patient cardiopathe était mis sous Kelfer (défériprone), et il a présenté des douleurs osseuses impliquant l'arrêt définitif du traitement par cette molécule.

La splénectomie

D'après notre étude la splénectomie est indiquée chez les patients présentant un hypersplénisme (splénomégalie), une augmentation des besoins transfusionnels, et elle est dans la majorité des cas effectuée après l'âge de 8 ans ce qui est en concordance avec la littérature.

Cinquante-cinq pourcent de nos patients ont bénéficié d'une splénectomie, un pourcentage proche (52%) a été trouvé dans l'étude réalisée par Djenouni.A, Grifi.F, Bahlouli.M au CHU Annaba.

La splénectomie induit une immunodépression, et rend les personnes plus fragiles aux différentes infections c'est pourquoi il est nécessaire de suivre les recommandations de prévention (Antibioprophylaxie et la vaccination) ainsi que les patients doivent être vigilants devant toutes infections et fièvre et doivent se faire soigner très rapidement. Tous les β -thalassémiques de chu Tizi Ouzou sont sous antibiothérapie à base d'Oспен, et sont sous un programme de vaccination :

- La vaccination anti hépatite se fait selon le calendrier de vaccination.
- La vaccination anti pneumocoque se réalise dès le dépistage de la maladie, des rappels se font tous les 3 à 5 ans.

La supplémentation en acide folique

La littérature annonce que L'acide folique (vit B9) intervient dans la fabrication des GR qui est accélérée en cas de thalassémie. Une supplémentation en acide folique est recommandée et elle est systématique chez tous les patients β -thalassémiques pour recouvrir les besoins excessifs en vit B9, et cela été trouvé dans notre étude, 100% de nos patients sont sous acide folique à raison de 5mg/j.

D'après la publication «Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires» réalisée en 2008, le risque accru de thrombose est principalement attribué aux propriétés pro-coagulantes des GR thalassémiques et à l'hyperplaquettose. Un traitement préventif par l'aspirine à faible dose est proposé en cas de thrombocytose marquée persistante après splénectomie. Ceci est en concordance avec nos résultats : 33% de nos patients présentaient une thrombocytose et ils ont été mis sous traitement par l'aspirine.

Les complications du traitement

La stratégie transfusionnelle étant un simple traitement palliatif à l'origine de beaucoup de complications.

D'après une revue de praticien sur la transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications, hémovigilance. Les réactions immuno-allergiques constituent l'accident transfusionnel immunologique le plus fréquent et se manifestent par des réactions allergiques bénignes (érythème, prurit, urticaire, frissons, hypothermie passagère) cédant aux antihistaminiques. Au CHU de Tizi Ouzou 31% des β -thalassémiques ont présenté plusieurs réactions dont 38 % sont de type allergique.

Les réactions type frisson hyperthermie sont dues à une incompatibilité HLA, qui est causée par les transfusions du sang non déleucocyté d'où ce pourcentage important (37 %) de ces réactions.

Les réactions transfusionnelles suivantes : céphalée-nausée-vomissement (19%), détresse respiratoire et douleurs lombaires (6%), sont dues probablement à une hémolyse intra vasculaire et une incompatibilité ABO.

L'incident transfusionnel par contamination bactérienne (ITCB) est le risque infectieux le plus redouté. Les germes en cause sont les bactéries commensales de la peau, de l'environnement, et les bactéries présentes dans le flux circulatoire du donneur. Cet accident peut entraîner un choc septique ou endotoxinique immédiat et grave.

L'ITCB est suspecté devant la survenue de frissons, de fièvre de plus de 38 °C, d'une tachycardie, d'une chute de la PA, des symptômes suivants : nausées, vomissements, diarrhées, dyspnée, hémorragie, oligurie et/ou état de choc. Au CHU de Tizi Ouzou aucun cas n'a été enregistré vue la qualité des produits sanguins.

Quatre-vingt-deux pourcent des patients présentent souvent des infections et cela revient peut être à l'ablation de la rate qui est organe secondaire du système immunitaire.

Le fer apporté par les transfusions se dépose d'abord dans le foie et la rate, puis dans les glandes endocrines et le cœur. Il est à l'origine des complications et de la mortalité qui menacent maintenant les thalassémiques dès leur deuxième décennie.

Presque la moitié de nos patients ont présenté des Complications hépatobiliaires, 13% des complications cardiaques, et 41% des complications endocriniennes.

Surveillance du traitement

Les réactions hémolytiques sont dues presque exclusivement à un conflit immunologique entre les antigènes présents sur les membranes des hématies transfusées et les anticorps présents dans le plasma du patient.

Elles sont dues le plus souvent au non-respect, par les établissements de soin, des procédures transfusionnelles standardisées, notamment : erreur d'identification des prélèvements sanguins; non-respect des examens biologiques pré-transfusionnels ; erreur d'attribution des unités du sang et/ou absence de contrôle de concordance et/ou absence voir mauvaise réalisation du contrôle biologique ultime au lit du malade, qui est obligatoire pour éviter une incompatibilité ABO.

Pour nos patients, les contrôles de concordance et l'épreuve de compatibilité au lit du malade sont effectués avant chaque transfusion.

Une RAI a été faite au moins une fois chez 90% des patients dont 8% était positive.

Malheureusement les agglutinines irrégulières ne sont guère recherchées périodiquement. Elles sont recherchées chez les patients présentant des réactions transfusionnelles fréquentes, rarement chez les autres patients. Et c'est un problème national d'après la publication de l'étude épidémiologique de la bêta thalassémie homozygote en Algérie en 2005, où l'auteur annonce que la RAI ne s'effectue pas.

L'Hb pré transfusionnelle est recherchée d'une façon systématique chez tous les patients.

En fait l'intérêt des transfusions régulières est de maintenir le taux d'hémoglobine pré-transfusionnel supérieur ou égal 10g/dl chez l'enfant et entre 8-9 g/dl après la puberté. Ce but a été atteint chez 53% de nos patients suivis en HDJ. Alors qu'au niveau de CPS ce seuil n'est plus obtenu.

La non obtention de ce seuil est probablement due à :

- L'hypersplénisme qui est l'une des causes de l'augmentation des besoins transfusionnels ;
- Le non-respect des rendez-vous ;
- La présence des anticorps ;

- Les réactions transfusionnelles qui ont nécessité l'arrêt de la transfusion avant que les patients reçoivent la quantité dont ils ont besoin.

La transfusion sanguine peut être responsable de contaminations infectieuses multiples dont la contamination virale. C'est pour ça, la surveillance du traitement transfusionnel comporte, outre celle de l'hémosidérose, le suivi régulier de la croissance staturo-pondérale et des bilans sérologiques (contrôle annuel des sérologies des virus VIH, hépatite C, CMV, contrôle de l'immunité vaccinale pour l'hépatite B).

A notre niveau (CHU Tizi Ouzou) et chez les β -thalassémiques majeurs la sérologie a été réalisée chez 95% des cas et elle est négative. Chez les 5% restante elle n'a pas été faite.

Ce résultat négatif revient à la qualité des produits sanguins et l'amélioration de la sensibilité des tests de dépistage et à la possibilité de recourir à la vaccination(VHB).

Sur chaque don sont effectués, outre les examens immuno-hématologiques nécessaires à la compatibilité immunologique de la transfusion, le dépistage systématique de la syphilis, de l'antigène HBs, des anticorps anti-HBc, anti-VHC, anti-VIH 1 et 2. Tout résultat positif conduit à la destruction du don et à l'information du donneur.

Parmi les différentes méthodes d'évaluation de la surcharge en fer, la ferritine sérique est le paramètre biologique le plus utilisé. Une ferritinémie supérieure à 1 000 ng/ml traduit une surcharge martiale exposant à terme aux complications cardiaques, endocriniennes ou hépatiques.

Le dosage de la ferritinémie qui est normalement un examen semestriel, se réalise de façon irrégulière vu sa non disponibilité au niveau du laboratoire centrale de CHU de Tizi Ouzou, les patients considèrent cet examen comme une surcharge financière.

Quatre-vingt-douze pourcent des patients ont une ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml ce qui explique la présence des complications cardiaques dans 13% des cas, hépatiques dans 47% et endocriniennes dans 41 %.

Certaines équipes recommandent la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique pour évaluer précisément la surcharge, mais cette attitude est discutée, d'une part du fait de son invasivité, d'autre part parce que les fragments biopsiques peuvent être de taille trop insuffisante pour être informatifs, chez les patients porteurs d'une fibrose marquée ou d'une cirrhose. Chez nos patients cet acte est réalisé en parallèle avec la splénectomie.

Enfin, la surcharge en fer peut être évaluée par résonance magnétique nucléaire, mais cet examen n'est réalisé que dans peu de centres. A notre niveau aucun patient n'a bénéficié de cet examen.

Des examens biologiques (hépatiques, rénales et endocriniens) et cliniques (échographies cardiaques abdominales et pelviennes, et autres examens) sont réalisés le plus souvent d'une façon annuelle, pour un dépistage systématique des complications ou en cas d'atteinte d'organe débutante ou de symptomatologie.

Traçabilité de la transfusion

La traçabilité est l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation, et la localisation d'un article et/ou d'une activité. En transfusion, la traçabilité concerne les produits sanguins et les examens biologiques effectués.

Dans cet intérêt :

- Chaque CGR est identifié par un numéro unique.
- Avant chaque transfusion le numéro de CGR est porté sur la carte de groupage du patient et sur des registres retrouvés dans les services de soin (HDJ et CPS) et dans l'unité de distribution du centre de transfusion sanguine. Le nom et le prénom du patient, le groupage et le phénotype du patient et du CGR sont mentionnés dans ces registres.
- Résultats de tout test de compatibilité au laboratoire ou au lit du malade est enregistré.

CONCLUSION

La bêta thalassémie majeure ou l'anémie de Cooley est incontestablement la forme la plus grave des anémies hémolytiques congénitales, elle est caractérisée par l'absence de synthèse de la chaîne β de l'hémoglobine.

La prise en charge de cette maladie associe une transfusion, une chélation et une splénectomie.

Le régime transfusionnel systématique toutes les 3 à 4 semaines à base des culots globulaires phénotypés et déleucocytés vise à maintenir le taux d'hémoglobine à des valeurs compatibles avec l'activité normale, tout en permettant l'obtention d'une suppression correcte de l'expansion érythroblastique par abaissement des taux élevés d'érythropoïétine.

Bien que la transfusion permette de prévenir les troubles de la croissance, les déformations osseuses, ainsi que l'hépatosplénomégalie, elle présente plusieurs complications immunologiques, infectieuses, et une surcharge en fer.

Le fer apporté par la transfusion se dépose d'abords dans le foie, la rate, puis dans les glandes endocrines et le cœur. Pour mieux prévenir les complications de l'hémochromatose qui constitue le principal facteur de mortalité et de morbidité, une chélation et un suivi des paramètres cliniques et paracliniques doivent être bien adaptés.

L'amélioration de la sécurité transfusionnelle (CG phénotypés et déleucocytés, amélioration des tests de dépistage des marqueurs infectieux...), l'assurance de la disponibilité des moyens de suivi et de surveillance (RAI, Sérologie, ferritinémie) ainsi que 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.

Bibliographie

- [1] : Orphanet. La bêta thalassémie [En ligne].Juin 2008[consulté le 27 Déc 2015]. Disponible sur : www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf
- [2]: Badens C, ThuretI, Lena-RussoD. Les syndromes thalassémiques. Revue Française des Laboratoires. Juin/Juil2000 ; 324 : 23-27.
- [3]: Bonello-Palot N, Badens C. Molecular basis of Thalassemia syndromes and genetic modifiers. Rev Med Genet Hum[En ligne]. Avr 2010[consulté le 14/01/2016] ; 1(1) : [10 pages]. Disponible sur www.rmgh.org
- [4]: Djamaa I. Mise au point de la DGGE en vue du diagnostic des bêta-thalassémies et drépanocytoses [Mémoire]. Tlemcen : Université de Tlemcen ; 2013.
- [5]: Belhani M. épidémiologie de la bêta thalassémie homozygote en Algérie. Revue Algérienne d'Hématologie. Sep 2009 ; 1 : 22-26.
- [6] : Michallet A S, NicoliniF, Renaudier P, Tavernier E, Thomas X, Triillertouet D, et ALL. SANG ET METABOLISME[En ligne]. Lyon ; 2005[consulté le 21 Jan 2016]. Disponible sur : http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320397714254.
- [7] : Colin J P. Tout ce qu'il faut savoir sur l'hémoglobine résumé en 5 questions et moins de 700mots ![En ligne] ; 2011[consulté le 21 Jan 2016]. Disponible sur : <http://svtcolin.blogspot.com/2011/11/hemoglobine-resume-fiche-nuls.html>.
- [8] : Vinatier I. Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine. [En ligne]. jan 2010 [Consulté le 15 Avr 2016] ; 1 : [28 pages]. Disponible sur : http://www.lab-cerba.com/newus/cahier_cerba/N1_GB.pdf.
- [9] : GirotR. La bêta-thalassémie. Encyclopédie Orphanet [en ligne] : Professeur Nicole Casadevall ; 1999 [mis à jour 2003 ; consulté le 23 Jan 2016]. Disponible sur : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-betatha.pdf>.
- [10] : Joly P, Pondarre C, Badens C. Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Ann biol Clin. 2014 Déc ; 72 (6) : 639-68.
- [11] : Futurascience S. Futura espace [En ligne]. 2001[mis à jour 2016, consulté le 15 Jan 2016]. Disponible sur : <http://www.futura-sciences.com/magazines/espace/infos/dico/d/astronautique-cluster-544/>.
- [12] : Hessissen L, Hari M. Quelles nouveautés dans la thalassémie ?. AMETHER[en ligne]. janvier 2010[consulté le 12 Déc 2015] ; 2(1) : [10 pages]. Disponible sur : www.smhop.org.ma.
- [13] : BarroC. Corpus Médical de la faculté de médecine de Grenoble [En ligne]: PDA; 2002 [mis à jour 2005; consulté le 23 Jan 2016]. Disponible sur : www-santé.ujf-grenoble.fr/santé/corpus/disciplines/hemato:hematocell/297a:lecon297a.htm.
- [14] : Bendriss I .Prise en charge de la surcharge en fer au cours de la thalassémie [mémoire]. Fès : Université de Fès ; 2014.

-
- [15] : Zandeki M et son équipe. Les syndromes thalassémiques [En ligne]. Angers ; 2015 [consulté le 05 Déc 2015]. Disponible sur : <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/87-les-syndromes-thalassemiques>.
- [16] : Beguin Y. Le métabolisme du fer. MINI-REVUE Hématologie[En ligne]. 2002 Mar [consulté le 23 Fév 2016] ; [3 pages]. Disponible sur : <https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/22925/1/160.pdf>.
- [17] : Zandeki M et son équipe/ Laboratoire d'hématologie de CHU d'Angers. Métabolisme du fer chez l'homme[En ligne] ; 2012 [consulté le 05 Déc 2015]. Disponible sur : <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/43-metabolisme-du-fer-chez-lhomme>.
- [18] : Perrimond H. β -thalassémie-manifestations cliniques .Bull Soc PatholExot. 2001 ; 94(2) : 92-4.
- [19] : Montalembert M. Syndromes thalassémiques. Encycl Méd Chir. 2002 ; 13-006-D-17 : 1-8.
- [20] : Chevet E. Nouvelles pistes thérapeutiques dans la β -Thalassémie [thèse]. Angers : Université Angers; 2015.
- [21] : Khan F U , Khan M H, Ayub T. FREQUENCY OF COMPLICATIONS IN BETA THALASSEMIA MAJOR IN D. I.KHAN. Biomedica. Juin 2007 ; 23(5) : 31-2
- [22] : Wajcman H, Lantéz B, Girot R. Les maladies du globule rouge. Paris : INSERM, Médecine-Science Flammarion ; 1992.
- [23] : Orphanet. La bêta thalassémie intermédiaire [En ligne]. Mai 2011 [consulté le 27 Déc 2015]. Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=231222.
- [24] : Haute Autorité de Santé. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires [En ligne]. Service communication 2, avenue du Stade-de-France - F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex ; 2008 [consulté le 15 Déc 2015]. Disponible sur www.has-sante.fr.
- [25] : Zittoun R, Samama M M, Marie J. Manuel d'hématologie. 5^e éd. Paris : Doin éditeurs ; 1998.
- [26] : Hillman R S, Ault K A, Rinder H M. Hématologie en pratique Clinique. 4^eed. Paris : Médecine -Science Flammarion ; 2007
- [27] : Bourcier J P. Etchemendy P. Béta Thalassémie Homozygote Béta⁰, Maladie de Cooley [En ligne]. 1999[Consulté le 11 Jan2016]. Disponible sur : <http://pedagogie.ac-toulouse.fr/svt/serveur/lycee/bourcier/hemo/hb7-4.gif>
- [28] : Boutard P, Leporrier M. Anémies hémolytiques congénitales, à l'exception des hémoglobinoopathies. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. 1999 ; 4(0025) :1-3.
- [29] : Lefrère F, Lefrère J J. Hématologie et transfusion. Paris: ESTEM, Med-Line; 1995.

-
- [30] : Bénédicte Deau. Anémie : Orientation Diagnostic. La revue du praticien.20 Fév 2009 ; 59 : 259-65
- [31] : Casassus P. Diagnostic des syndromes myélodysplasiques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine.1998 ; 4(0125) : 1-3
- [32] : Thuret I. Prise en charge thérapeutique des patients atteints de thalassémie majeure. Bull Soc Pathol Exot. 2001 ; 94 (2) :95-7
- [33] : Ben Amor I. Prise en charge transfusionnelle de la bêta-thalassémie. J.I. M. Sfax. Juin /Déc 2010 ; 19(20) : 66 - 71.
- [34] : Varet B. Le livre de l'interne Hématologie. 2^e éd. Paris : Médecine-Science Flammarion ; 2007.
- [35] : ANSM. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. Mar 2013 [consulté le 12 Mar 2016]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0220039.htm>.
- [36] : Doctissimo. Guide des médicaments [En ligne]. 2010 [mis à jour 01 Fév 2016 ; consulté le 12 Mar 2016].Disponible sur : [www. Doctissimo.fr/medicament-DESFERAL.htm](http://www.Doctissimo.fr/medicament-DESFERAL.htm)
- [37] : Apotex Europe. Annexe1 - Résumé des caractéristiques du produit[En ligne]. Aout 2009 [consulté le 12 Mar 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR__Product_Information/human/000236/WC500022050.pdf.
- [38] : Novartis pharma SAS. Annexe 1 - Résumé des caractéristiques du produit–Exjade [En ligne]. Aout 2011[consulté le 12 Mar 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000670/WC500033925.pdf.
- [39] : Dick K-R, Kouamé D-B, Ouattara O, L. Nigue L, Brou I, Gouli J C et al. Intérêts des splénectomies au cours des drépanocytoses et thalassémies majeures de l'enfant. Elsevier SAS. 2005 : 334-8.
- [40] : Coignard-Biehler H, Lanternier F, Mahlaoui N, Suarez F, Lecuit M, Lortholary O et al. Infections in splenectomized patient. La Revue du Praticien.2008 ; 58(20) :2209-14.
- [41] : Doctissimo. Guide des médicaments [En ligne].1 Fév 2016 [consulté le 18 Avr 2016].Disponible sur : [www. Doctissimo.fr/medicament-MYLERAN.htm](http://www.Doctissimo.fr/medicament-MYLERAN.htm).
- [42] : Apotex Europe. Annexe1 - Résumé des caractéristiques du produit[En ligne]. Aout 2002 [consulté le 18 Avr 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR__Product_Information/human/000472/WC500052066.pdf.
- [43] : ANSM. Résumé des caractéristiques du produit [En ligne]. Mars 2006 [Consulté le 18 Avr 2016]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131673.htm>.

[44] : Lavaud A, Bierling P. Transfusion sanguine. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine.1998 ; 4(0230) :1-5

[45] : Noizat-Pirenne F, Wautier JL. Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance. Revue du praticien. 31 mar2008 ; 58 :679-86.

[46] : Lefrère F. Hématologie et transfusion.6^e éd. Paris : ESTEM ; 2008

[47] : Thuret I. Prise en charge des béta-thalassémies. La Revue du Praticien. Oct 2004 ; 64 : 1132-7.

ANNXE I : Fiche d'exploitation de la prise en charge des β thalassémiques majeurs

Nom :					Groupage :					
Prénom :					Phénotype :					
Age :					Age du diagnostic :					
Origine :					Consanguinité :					
Renseignements cliniques :										
*Retard staturopondérale :										
*Splénomégalie (splénectomisé ou non) :										
*Autres :										
Exploration biochimique :										
*Recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) :										
*Ferritinémie :										
*Bilan de complication :										
Etude de l'Hb :										
Date de soin	Bilan pré transfusionnel					Autre bilan Cpl	Transfusion		Traitement	
	Hb	GB	Plt	Fet	RAI		Nombre du CGR	Type de sang	Chélateur	Autre

Hb : hémoglobine pré transfusionnelle, Plt : plaquette, GB : globule blanc, Fet : ferritinémie, RAI : recherche d'agglutinine irrégulière, Cpl : bilan de complication, CGR : culot de globule rouge.

ANNEXE II : Fiche de synthèse.

patients	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	...
sexe					
Age (ans)					
origine					
Age de diagnostic					
consanguinité					
Hb					
GB					
Plt					
Ferritinémie					
Groupage					
Phénotype					
Compatible					
Réactions transfusionnelles					
Chélation					
Effets indésirables					
Splénectomisé					
Hépatomégalie					
PCM					
DCF					
RSP					
Asthénie					
Subictère					
Cardiopathie					
lithiase					
Cholécystectomies					
RAI					
Type d'AC					
Diabète					
Douleurs osseuses					
Œdème					
Infections					
Autres					

Hb : hémoglobine, Plt : plaquettes, GB : globule blanc, PCM : pâleur cutanéomuqueuse, DCF : dysmorphie cranio-faciale, RSP : retard staturo-pondérale, RAI : recherche d'agglutinine irrégulière, AC : anti corps.

ANNEXE III : Tableau desurveillance mensuelle propre à chaque patient suivi en unité de CPS.

[illegible]

ANNEXE IV : Modèle de fiche du suivi dans l'unité de HDJ.

Service :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Lieu :

Adresse :

Profession :

Médecin traitant :

Date	Observations et traitements

Résumé :

La β -thalassémie est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes dans le bassin méditerranéen où elle constitue un problème majeur de santé publique. C'est une maladie congénitale qui se caractérise par l'absence de la synthèse de la chaîne β -globuline. La prise en charge de cette maladie nécessite un programme transfusionnel régulier associé à une chélation du fer et une splénectomie. La transplantation médullaire reste le seul traitement curatif.

Nous avons mené une étude descriptive sur 51 patients β -thalassémiques majeurs suivis au sein des unités CPS et HDJ du CHU de Tizi-Ouzou. Une analyse des paramètres épidémiocliniques, thérapeutiques et évolutifs de la β -thalassémie majeure était réalisée. L'âge des patients varie de 2 à 33 ans avec une moyenne de 13,5. Le sexe ratio est de 1,43. Les parents sont consanguins dans 59% des cas, et des cas similaires dans la fratrie sont présents dans 39% des cas. La majorité des patients est diagnostiquée dans la première année de vie, dont la pâleur constitue le motif de consultation majeur (29%) puis la triade pâleur-ictère-distension abdominale dans (23%). L'électrophorèse de l'hémoglobine a démontré une élévation du taux de l'hémoglobine F avec absence de l'hémoglobine A chez les patients et un taux d'hémoglobine A normal avec taux d'hémoglobine A2 élevé chez les parents. Tous nos patients sont sous régime transfusionnel chaque trois à quatre semaines. Les produits utilisés sont des culots globulaires phénotypés rarement déleucocytés, 4 patients reçoivent du sang compatible. Des réactions transfusionnelles ont été recensées chez 23,53% des patients. Les réactions les plus rencontrées sont de type de frisson-hyperthermie (38%) suivi des réactions allergiques (37%). Par ailleurs, 96% des patients sont sous traitement chélateur, dont l'exjade est la molécule la plus utilisée et la plus disponible et 55% ont été splénectomisés. Suite à la surcharge en fer, plusieurs complications ont été rapportées, la moitié des patients a présenté des complications hépatobiliaires.

Un traitement transfusionnel adéquat et la surveillance des paramètres cliniques et paracliniques permettent de prévenir la survenue de ces complications et d'améliorer le pronostic vital des malades.

Mots clés : β thalassémies majeures, chélation du fer, transfusions

Abstract :

β -thalassemia is one of the most common genetic diseases in the Mediterranean where it is a major public health problem. This is a congenital disease characterized by absence of the synthesis of β - globulin chain. The treatment of this disease requires regular transfusion program associated with iron chelation and splenectomy. The bone marrow transplantation is the only curative treatment. We conducted a descriptive study of 51 patients followed in the CPS unit and HDJ of the University Hospital of Tizi Ouzou. An analysis of epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary parameters of β - thalassemia major was performed. The age of patients ranged from 2 to 33 years with a mean of 13.5. The sex ratio is 1.43. The parents are consanguineous in 59% of cases, and similar cases in siblings are present in 39% of cases. The majority of patients are diagnosed in the first year of life, whose pallor is the major reason for consultation (29%) and abdominal distension pallor, jaundice triad-in (23%). The hemoglobin electrophoresis showed a rise in hemoglobin levels F absence of hemoglobin in patients A and hemoglobin A with normal hemoglobin A2 high among all parents. All patients have transfusion every three to four weeks, the products used are red blood cells phenotyped rarely leukodepleted, 4 patients receive compatible blood. 96% of cases are in chelation therapy, exjade which is the most used and most available molecule. 55% of patients were splenectomized. Transfusion reactions were identified in 23.53% of patients. The most encountered reactions are type of thrill-hyperthermia (38%) followed allergic reactions (37%). Following the iron overload, several complications have been reported, half of the patients reported hepatobiliary complications.

Adequate transfusion therapy, monitoring of clinical, and laboratory parameters can prevent the occurrence of these complications and improve the prognosis of patients.

Keywords : β thalassemia major, iron chelation, transfusions