

Aspect épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutif de la β -thalassémie au Maroc

Epidemiological, clinico-biological, therapeutic and evolutionary aspects of β -thalassemia in Morocco

Hanane Zahir
Mohammed Chakour
Hanane Mouhib
Hicham Yahyaoui
Mustapha Ait Aneur

Laboratoire d'hématologie, Hôpital Avicenne, CHU Mohammed VI, Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, Maroc
<hanan.zahir@gmail.com>

Résumé. *Objectifs* : Les thalassémies sont la conséquence d'un déséquilibre de synthèse entre les chaînes α et β de l'hémoglobine. Ce sont des anémies hémolytiques héréditaires, qui présentent un problème de santé publique vue leur fréquence et les difficultés de leur prise en charge. L'objectif de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutif des patients thalassémiques au Maroc. *Méthodes* : Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective, multicentrique, portant sur tous les cas de thalassémies suivis au niveau des trois hôpitaux : hôpital militaire Avicenne de Marrakech, CHU Mohammed VI de Marrakech et le centre régional de transfusion sanguine d'Agadir. *Résultats* : Durant cette période nous avons colligé 81 cas de thalassémies. L'âge moyen était de 13 ans (1 mois et 60 ans) avec un sexe ratio (M/F) de 0,8. Le motif de consultation était dominé par le syndrome anémique dans 43 % des cas. L'électrophorèse de l'hémoglobine avait objectivé une prédominance de la forme β -thalassémie mineure. Sur le plan évolutif, la surcharge en fer et les complications endocriniennes étaient les plus fréquentes. *Conclusion* : Le développement d'un programme de prévention reposant essentiellement sur l'éducation sanitaire, la diminution des mariages consanguins et le conseil génétique, sont probablement les voies principales de lutte contre l'apparition de nouveaux cas thalassémiques.

Mots clés : anémie hémolytique, β -thalassémie, hémoglobinopathie, électrophorèse d'hémoglobine

Abstract. *Objective*: Thalassemias is the consequence of a synthesis imbalance between the α and β chains of hemoglobin. It's a hereditary haemolytic anemias, which presents a problem of public health because of their frequency and the difficulties of their care. The objective of this work is to study the epidemiological, clinico-biological, therapeutic and evolutionary profile of thalassemic patients in Morocco. *Methods*: We're reporting the results of a retrospective multicenter study on all cases of thalassemia taken at the hospitals: Avicenne military hospital in Marrakech, Mohammed VI hospital in Marrakech and the regional center for blood transfusion in Agadir. *Results*: During this period we collected 81 cases of thalassemias. The average age was 13 years (from 1 month to 60 years) with a sex ratio (M/F) of 0.8. The reason for consultation was anemia in 43% of cases. The electrophoresis of hemoglobin has shown a predominance of the β -thalassemia minor form. On the evolutionary level, iron overload and endocrine complications were the most frequent. *Conclusion*: The development of a prevention program based mainly on health education, the reduction of consanguineous marriages and genetic counseling, are probably the main ways of combating the emergence of new thalassemic cases.

Key words: haemolytic anemia, β -thalassemia, hemoglobinopathy, hemoglobin electrophoresis

Article reçu le 18 décembre 2018,
accepté le 28 février 2019

Tirés à part : H. Zahir

Les thalassémies sont un groupe d'hémoglobinopathies caractérisées par la diminution ou l'absence de production des chaînes de globine β ou α de l'hémoglobine. Ce sont des anémies hémolytiques héréditaires, responsables de tableaux cliniques divers allant de la microcytose asymptomatique à l'anémie hémolytique aiguë profonde.

Elle présente au Maroc un problème de santé publique vu sa fréquence et ses difficultés de prise en charge. L'objectif de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutif des patients thalassémiques au Maroc.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, réalisée sur une période de 15 ans (2003-2017), portant sur les patients atteints de β -thalassémie suivis au sein des services d'hématologie des trois hôpitaux : Hôpital militaire Avicenne de Marrakech, Centre hospitalier universitaire Mohammed VI et du Centre régional de la transfusion sanguine d'Agadir.

L'électrophorèse de l'hémoglobine a été réalisée à pH alcalin sur Capillarys® ou sur Hydrasys® de Sébia. Quant à l'hémogramme, la numération formule sanguine a été déterminée sur automate Sysmex® XT 4000 calibré et contrôlé, complétée par un frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG), puis observé au microscope. Le bilan biochimique a été réalisé sur automate Cobas® 6000. Les données épidémiologiques, cliniques, et biologiques ont été collectées à partir des dossiers médicaux des malades. L'exploitation des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel®, et l'analyse statistique à l'aide du logiciel SPSS version 10 pour Windows.

Résultats

Au cours de la période d'étude, 81 malades ont été suivis au sein du service d'hématologie pour thalassémie. Le sexe ratio M/F était de 0,8. L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 1 mois et 60 ans, avec une moyenne de 13 ans. La tranche d'âge entre 18 et 60 ans était prédominante (48 % des cas). La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 3 ans pour la β -thalassémie majeure, 25 ans pour la β -thalassémie mineure et de 8 ans pour l'association thalassémie-drépanocytose. Les parents étaient consanguins dans 25 % des cas, 19 % des patients sont issus d'un mariage consanguin de 1^{er} degré et 6 % d'un mariage consanguin de 2^e degré.

Dans notre étude, le syndrome anémique était le motif de consultation le plus fréquent (*figure 1*). Le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consulta-

tion variait entre 1 et 36 mois, avec un délai moyen de 10 mois. La présentation clinique était dominée par la pâleur cutanéomuqueuse. Quarante et un pour cent des cas avaient une splénomégalie. L'ictère, l'hépatomégalie et la dysmorphie faciale étaient présents respectivement dans 25 %, 18 % et 17 % des cas. D'autres signes cliniques ont été retrouvés, notamment les douleurs osseuses et les retards staturo-pondéral et pubertaire (*figure 2*).

Quant aux caractéristiques de l'anémie, 68 % des patients avaient une anémie hypochrome microcytaire et 32 % avaient une anémie normochrome normocytaire. Les valeurs d'hémoglobine au diagnostic étaient comprises entre 3,7 et 12 g/dL avec une moyenne de 8,2 g/dL. Les paramètres hématologiques ont varié selon le type de la thalassémie (*tableau 1*).

Le frottis sanguin a objectivé la présence de cellules en cibles chez 27,1 %, une microcytose chez 49,4 %, une hypochromie avec aniso-poïkilocytose chez 24,7 %, des schizocytes chez 24,7 % et des drépanocytes avec anisocytose chez 12,3 % des patients.

L'électrophorèse de l'hémoglobine a été réalisée chez tous nos patients au moins une fois. Elle a objectivé une prédominance de la forme β -thalassémie mineure dans 50,6 % des cas (*figure 3*).

L'échographie abdominale a été réalisée chez 60 patients (soit 74 % des cas), elle s'est révélée normale dans 46,9 % des cas, objectivant une splénomégalie dans 19,7 % des cas, une hépatomégalie dans 4,9 % des cas et une ascite de faible abondance dans 2,5 % des patients.

Sur le plan thérapeutique, 35 patients (soit 43 % des cas) ont été transfusés une ou plusieurs fois et 77 % des cas parmi les patients transfusés sont mis sous traitement chélateur de fer. Les caractéristiques de la transfusion selon le type de la thalassémie sont illustrées dans le *tableau 2*. 26 % des patients ont été mis sous hydroxyurée à raison de 5 à 15 mg/kg/j, pendant une durée moyenne de 6 mois. Sept patients (8,6 %) ont bénéficié d'une splénectomie, trois sont porteurs d'une β -thalassémie majeure, un patient avec une β -thalassémie intermédiaire et trois patients avec une association thalassémie-drépanocytose. Deux patients ont bénéficié d'une greffe des cellules souches hématopoïétiques avec donneur familial, un âgé de 3 ans et l'autre de 5 ans.

Concernant le suivi des patients, le dosage de la ferritinémie a été réalisé dans 90 % des cas, les valeurs ont varié entre 4,81 et 7 660 ng/mL, avec une moyenne de 1 123,8 ng/mL. 43,8 % des patients avaient une ferritinémie supérieure à 240 ng/mL. La moyenne de la ferritinémie en fonction du type de la thalassémie est illustrée dans le *tableau 3*. La recherche d'agglutinines irrégulières était positive chez neuf patients soit 11 % des cas.

Le bilan hépatique était normal chez 90 % des patients et a révélé une cytolyse hépatique modérée chez 10 % des

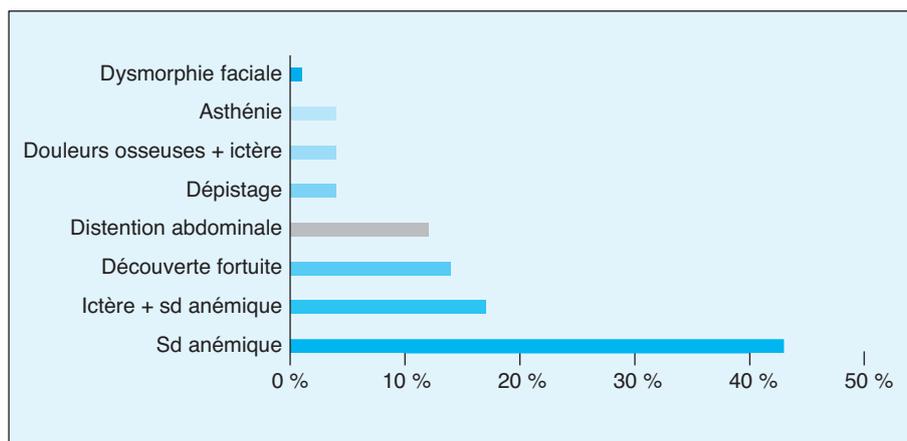


Figure 1. Circonstances cliniques du diagnostic de la thalassémie dans notre série.

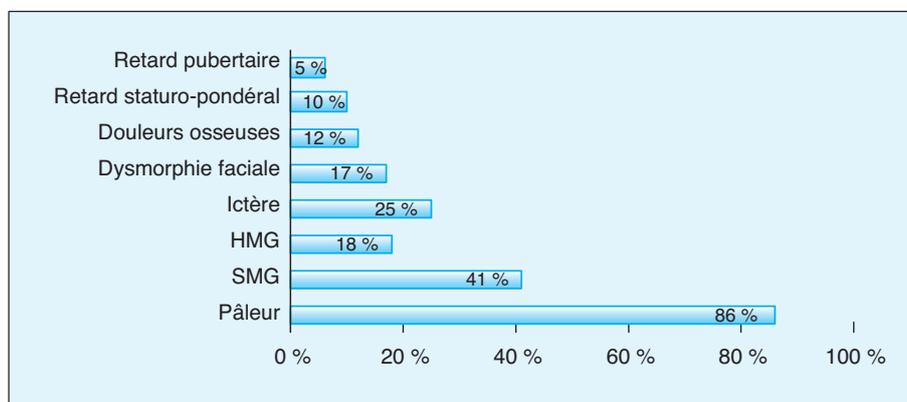


Figure 2. Présentation clinique des patients thalassémiques.

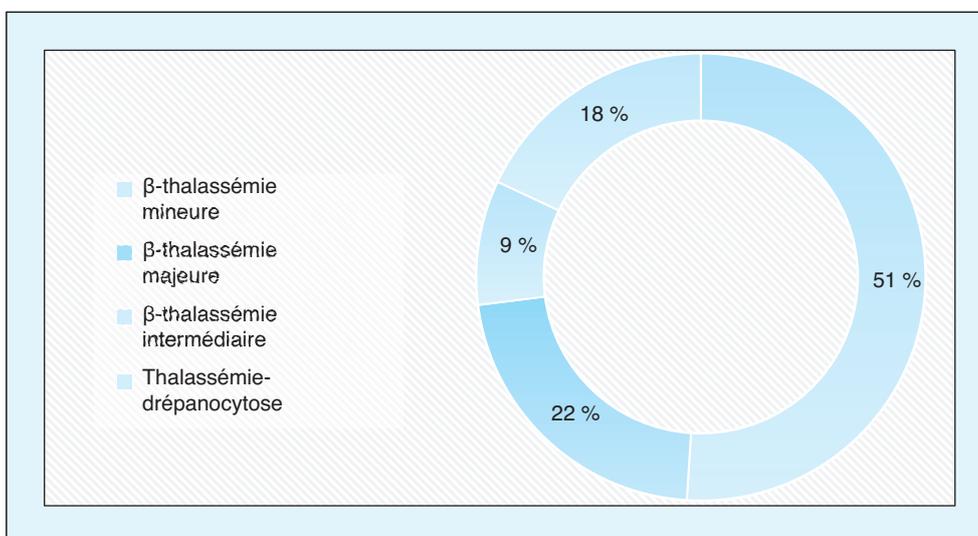


Figure 3. Répartition des patients selon le type de thalassémie.

Tableau 1. Paramètres hématologiques selon le type de la thalassémie.

Moyenne des paramètres hématologiques	β -thalassémie majeure (n = 18 cas)	β -thalassémie intermédiaire (n = 7 cas)	β -thalassémie mineure (n = 41 cas)	Association thalassémie-drépanocytose (n = 15 cas)
Hb (g/dL)	6,1	8,6	9,8	8,3
VGM μ^3	71,6	68	67	80
TCMH pg	23	21	22	28

Tableau 2. Caractéristiques de la transfusion dans la population d'étude.

	Thalassémie majeure et intermédiaire		Thalasso-drépanocytose	
Nombre de patients transfusés	25		10	
Intervalle moyen entre les transfusions (/semaine)	2S- 6S	(moyenne : 4,47S)	4S-12S	(moyenne : 8S)
Hb pré-transfusionnel (g/dL)	2-6	(moyenne : 4,64)	5,9- 7	(moyenne : 6,4)

Tableau 3. Moyenne de la ferritinémie en fonction de type de la thalassémie.

	β -thalassémie majeure	β -thalassémie intermédiaire	β -thalassémie mineure	Association thalassémie-drépanocytose
Moyenne de la ferritinémie en ng/mL	2 026	997	366	1 106

patients. Une hépatite virale B a été objectivée chez un seul patient polytransfusé. Des lithiases vésiculaires ont été retrouvées chez 5 patients (soit 6,2 % des cas). La fonction rénale était normale chez la totalité des patients. Des lithiases rénales multiples avec dilatation pyélocaliciale bilatérale sans retentissements sur le parenchyme rénal ont été objectivées chez 2 patients (2,5 %).

En ce qui concerne les complications endocrinienne, un retard staturo-pondéral a été retrouvé chez 8 patients (9,9 %), un retard pubertaire chez 4 patients (4,9 %), une hypothyroïdie périphérique chez 2 patients (2,5 %), un diabète de type 2 chez 2 patients (2,5 %) et une hypoparathyroïdie chez une patiente (1,2 %).

Les autres complications ont été marquées essentiellement par une thrombophlébite du sinus latéral gauche avec atteinte parenchymateuse pariétale gauche confirmée par IRM chez un seul patient, des masses para-vertébrales bilatérales dorsales en rapport avec des foyers d'hématopoïèse extramédullaire sont objectivées par une TDM du rachis chez une autre patiente. Dans notre étude aucune complication cardiaque n'a été objectivée.

Un dépistage (par électrophorèse d'Hb et hémogramme) était fait dans la fratrie et chez les parents de 29 patients, soit 35,8 % des cas. Il s'est révélé négatif chez 2 patients avec une β -thalassémie mineure (6,9 %), mais il a permis de détecter des parents porteurs asymptomatiques de la β -thalassémie chez 14 patients (48,3 %), et de détecter la maladie dans la fratrie de 13 patients (44,8 %).

Discussion

Les thalassémies sont des maladies génétiques autosomiques récessives caractérisées par l'insuffisance de production des chaînes α pour les α -thalassémies et des chaînes β pour les β -thalassémies. Elles sont très largement répandues dans le monde [1].

Durant la période de l'étude, 81 cas de la thalassémie ont été colligés, qui sont tous des β -thalassémiques, puisque les α -thalassémiques sont très rares dans le bassin méditerranéen [2]. Selon la répartition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Maroc est en 10^e place dans la région de la mer Méditerranée en ce qui concerne la bêta-thalassémie majeure [3].

L'âge de nos patients varie d'un mois à 60 ans avec une moyenne de 13 ans. D'autres études ont rapporté une moyenne d'âge variant entre 15 mois et 30 ans [4, 5]. La β -thalassémie est donc une maladie qui peut se révéler à n'importe quel âge dans sa forme hétérozygote, avec une prédominance pédiatrique dans sa forme homozygote.

La sévérité clinique et biologique de l'anémie est très variable selon la profondeur du déséquilibre du ratio chaînes α /chaînes non α . Les signes révélateurs de la bêta-thalassémie dans la présente étude sont dominés par le syndrome anémique (43,2 %). Selon l'étude réalisée en Tunisie, la splénomégalie a été notée chez 92 % des patients et la répercussion clinique de l'anémie s'est traduite par un retard staturo-pondéral chez 54 % des patients et par

une dysmorphie faciale chez 23 % des patients, ce qui peut s'expliquer par le fait que l'étude tunisienne a intéressé les patients porteurs d'une thalassémie majeure [4].

Chez les patients thalassémiques, les complications résultent de l'anémie chronique, de l'érythropoïèse inefficace et de l'hémolyse, ainsi que de la surcharge en fer. Dans notre série la surcharge en fer et les complications endocriniennes étaient les plus fréquentes.

La surcharge martiale est principalement transfusionnelle, chaque concentré de GR apportant environ 200 mg de fer. Elle est la principale cause de mortalité et de morbidité (cardiaque, hépatique, endocrinienne) chez les patients atteints de thalassémie [6].

Les atteintes endocriniennes sont fréquentes. Elles sont liées à l'accumulation de fer soit dans les glandes endocrines soit au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire. Le retard statural est rarement sévère. Il est objectivé chez 9,9 % de nos patients. Ses causes sont multiples : anémie, hypogonadisme, défaut d'*insulin-like growth factor 1*, déficit en hormone de croissance. Chez les enfants régulièrement transfusés, la croissance staturale est initialement normale, puis s'infléchit souvent au moment de la puberté. En France, 20 % des patients ont une taille inférieure ou égale à - 2 déviations standards (DS) et la taille définitive se situe à - 1 DS [7].

Le retard pubertaire peut également compliquer une surcharge en fer au cours d'une thalassémie. Il est objectivé chez 5 % de nos patients. Une étude italienne récente montre que 15 % des adolescents ont un retard pubertaire malgré une chélation par déféroxamine [8].

Le diabète est survenu chez 2,5 % des thalassémiques de notre série. L'intolérance au glucose précède généralement de quelques années la survenue d'un diabète franc insulino-dépendant qui concerne 5 à 10 % des patients adultes [9, 10].

Les patients thalassémiques représentent une des populations les plus exposées au risque de contamination virale post-transfusionnelle. Dans ce travail, un seul patient poly-transfusé était porteur d'une hépatite virale B. Un travail mené en 1990 auprès de 305 patients thalassémiques majeurs français, italiens et belges chiffrait la prévalence des anticorps antiviral de l'immunodéficience humaine à 0,7 % (patients contaminés avant le dépistage systématique chez les donneurs), *anti-human T-cell lymphoma virus* à 0,7 %, antiviral de l'hépatite C à 34,1 %, anticytomégalo-virus à 69,5 %. Neuf patients étaient porteurs de l'antigène HBs [11].

Conclusion

Il paraît primordial d'assurer un suivi des patients thalassémiques dans l'optique de dépister une surcharge en fer et de

prévenir la survenue de complications via une intensification du traitement chélateur. Le pronostic des thalassémies majeures a été amélioré par la mise au point de régimes transfusionnels réguliers et la mise à disposition d'une chélation efficace du fer.

Le développement d'un programme de prévention reposant sur l'éducation sanitaire, la diminution des mariages consanguins, le dépistage des hétérozygotes, le conseil génétique, le dépistage anténatal de la maladie, sont probablement les voies principales de lutte contre l'apparition de nouveaux cas thalassémiques.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Montalembert M, Ribeil JA. Syndromes thalassémiques. *EMC - Hématologie* 2017 ; 12(1) : 1-13.
- Nsangou I, Kasia JM, Kemfang JD, Womga AT, Mbacham W, Tang JM, *et al.* Les β-thalassémies de l'enfant camerounais : étude de la symptomatologie en fonction des différentes formes biologiques. *Clin Mother Child Health* 2012 ; 9 : 1-7.
- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008 ; 86 : 480-7.
- Romdhane H, Amara H, Abdelkefi S, Souyeh N, Chakroun T, Jarrey I, *et al.* Profil clinico-biologique et immunohématologique des patients atteints de β-thalassémie en Tunisie : à propos de 26 cas. *Transfus Clin Biol* 2014 ; 21 : 309-13.
- Conte R, Ruggieri L, Gambino A, Bartoloni F, Baiardi P, Bonifazi D, *et al.* The Italian multiregional thalassemia registry : centers characteristics, services, and patient's population. *Hematology* 2016 ; 21(7) : 415-24.
- Thuret I, Pondarré C. Thalassémies chez l'enfant. *EMC - Pédiatrie* 2013 ; 8(4) : 1-8.
- Thuret I, Pondarré C, Loundou A, Steschenko D, Girot R, Bachir D, *et al.* Complications and treatment of patients with beta-thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica* 2010 ; 95 : 724-9.
- Borgna-Pignatti C, Rugulotto S, De Stefano S, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, *et al.* Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004 ; 84 : 1187-93.
- Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of β-thalassemia major in North America. *Blood* 2004 ; 104 : 34-9.
- Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V, Gilli G, Testa MR. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004 ; 2 : 285-91.
- Montalembert M, Costagliola DG, Lefrère JJ, Cornu G, Lombardo T, Cosentino S, *et al.* Prevalence of markers for human immunodeficiency virus types 1 and 2, human T-lymphotropic virus type I, cytomegalovirus, and hepatitis B and C virus in multiply transfused thalassaemia patients. The French Study Group On Thalassaemia. *Transfusion* 1992 ; 32 : 509-12.