



PUBLIE PAR LA FEDERATION INTERNATIONALE DE LA THALASSEMIE

**ISBN: 9963-623-40-9**

© 2007 équipe Creations Ltd  
14 Rue Othonos, 1016 Nicosie, Chypre

Tous droits réservés.

Aucune partie de ce livre ne peut être reproduite, stockée dans un système d'extraction, ou transmise sous aucune forme ou par aucun moyen que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, le microfilmage, l'enregistrement, ou autrement, sans la permission écrite de l'auteur et de la TIF.

Imprimé en Nicosie, à Chypre.

## A propos de l'auteur

Dr Androulla Eleftheriou a obtenu son diplôme de troisième cycle à l'Université de Londres, dans les domaines de la microbiologie et de la virologie. Elle a reçu un certain nombre de bourses d'études par l'Organisation Mondiale de la Santé et de la Commission Fulbright, et a tenu un poste de recherche honoraire à l'University College Medical School, au Royaume-Uni. Son entraînement postdoctoral a été achevé aux Center for Disease Control en Atlanta, GA, USA.

Dr Eleftheriou a servi comme chef du Centre de Référence sur les Virus du Ministère de Santé de Chypre depuis 1990 et a été étroitement associée à sa mise en place. Elle a organisé et a participé activement à de nombreux ateliers nationaux et internationaux, des conférences et aussi des projets. Elle occupe actuellement le poste de Consultant de l'OMS sur les questions relatives à son domaine d'expertise.

L'intérêt de Dr Eleftheriou et son travail principal a été la recherche dans le domaine des infections virales dans les cas de thalassémie majeure. Grâce à ses recherches, elle a eu beaucoup de contact avec les médecins et les chercheurs impliqués dans ce domaine, ainsi que des patients atteints de thalassémie dans les pays à travers le monde. Depuis 1993, Dr Eleftheriou est en collaboration comme volontaire avec la Fédération International de la Thalassémie (FIT).

Grâce à ses publications, la FIT veille à ce que les informations médicales sur la thalassémie soient facilement disponibles. Encore plus important, la FIT fournit également au personnel médical des possibilités de continuer d'apprendre sur la thalassémie, à travers des ateliers pédagogiques.

En 1997, un nouveau poste de coordinateur scientifique de la FIT a été créé pour superviser ces tâches. Il a été à l'unanimité que Dr Eleftheriou soit nommée pour ce poste -- qu'elle a alors accepté sans réserve. Dr Eleftheriou a occupé le poste de coordinateur scientifique dès lors, accomplissant ses fonctions indépendamment de son poste gouvernemental.

# à propos de la thalassémie

Grâce à son travail avec la FIT, Dr Eleftheriou a réalisé de nombreux projets de portée locale et internationale, en coopération étroite avec les médecins et les associations de thalassémie dans le monde entier. Elle a réalisé plusieurs publications sous le nom de la FIT, ainsi qu'un certain nombre en collaboration avec l'OMS et d'autres organisations, sur un large éventail de thèmes scientifiques, et elle est le rédacteur en chef de la revue trimestrielle de la FIT.

## Remerciements

Je tiens à saluer la contribution du Dr. Michael Angastiniotis, conseiller médical de la FIT, qui a revu le livre et a offert des conseils experts et de précieuses observations et suggestions.

Je tiens également à reconnaître la contribution des experts médicaux suivants, les membres du groupe consultatif de la FIT, qui ont revu les sections de leurs spécialisations et ont fourni de précieux commentaires et suggestions:

**Prof. John Porter**

Département d'Hématologie  
University College London  
98 Chenies Mews Londres WC1E 6HX

**Dr. Malcolm Walker**

Cardiologue Consultant  
Institut Hatter  
Cecil Fleming House  
University College London Hospitals  
Grafton Way, Londres WC1E 6AU, UK

**Prof. Nica Cappellini**

Ospedale Maggiore Policlinico  
Padiglione Graneli  
Via F. Sforza 35  
Milan 20122 Italie

**Dr. Paul Telfer**

Consultant en Hémophilie  
Centre de la Thalassémie  
Ministère de la Santé  
Nicosie, Chypre

**Dr. Nicos Scordis**

Pédiatre Endocrinologue  
Département de Pédiatrie  
Arch. Makariou III hôpital  
Ministère de la Santé  
Nicosie, Chypre

The assistance of **Dr S. Christou**, physician and **Mrs A. Kyrris** laboratory scientist both members of staff of the Nicosia Thalassaemia Centre, Cyprus Ministry of Health who provided some of the slides and tables and of

**Dr C. Kokkinos**, physician, who prepared the crosswords included in this book is greatly appreciated.

The expert assistance of **Dr. Helen Perry**, member of the staff of TIF, in the editing and in the preparation of the glossary of this book is greatly appreciated.

## Dédicace

Ce livre est consacré à chaque patient atteint de thalassémie dans le monde entier; ceux que je connais et ai rencontré, ceux que je connais mais n'ai pas eu le plaisir de faire leur connaissance, et les centaines de milliers de personnes qui sont atteintes, qui vivent à travers le monde dont je n'aurais jamais l'occasion de rencontrer. Leur détermination à vivre et à gagner m'a donné la motivation et la force à se joindre à leur lutte. Leur immense courage et leur patience infinie m'ont appris comment combattre sans perdre.

## Table des matières

<b>Chapitre 1</b>	<b>Thalassémie et sang</b>	<b>1</b>
	Le sang- « le fleuve de la vie »	1
	Le rôle du sang	1
	La composition du sang	2
	Le sang total	3
	Les groupes sanguins	6
	Les maladies du sang	7
	La thalassémie majeure	7
 <b>Chapitre 2</b>	 <b>Thalassémie et génétique</b>	 <b>9</b>
	Les gènes	9
	Les anomalies du globule rouge responsables de la thalassémie	12
	Hémoglobine et fer	12
	Les gènes contrôlant la synthèse de globine	14
	La physiopathologie de la thalassémie : défaut de production des chaînes $\beta$ et excès des chaînes $\alpha$	16
	Le diagnostic de la thalassémie	18
	Le diagnostic biologique classique de la thalassémie	19
	Le traitement de la thalassémie majeure	21
 <b>Chapitre 3</b>	 <b>Traitement transfusionnel</b>	 <b>22</b>
	Quand commencer à transfuser ?	22
	Assurer la sécurité transfusionnelle	24
	Le génotype des groupes sanguins	24
	Quel sang transfuser ?	25
	Evaluer l'efficacité d'un programme transfusionnel	30\
	Le traitement des réactions transfusionnelles	34
 <b>Chapitre 4</b>	 <b>Surcharge en fer et traitement de cette surcharge (chélation du fer).</b>	 <b>38</b>
	Le fer chez les personnes non malades	38
	Le fer chez les patients thalassémiques	38
	Toxicité du fer	40
	Desferrioxamine (DFO) ou Desféral	41
	Quand commencer la chélation du fer	42
	Les autres voies d'administration du DFO	45
	Evaluer l'efficacité d'un traitement chélateur	47
	La surveillance de la ferritinémie pour adapter les doses de DFO	48
	Fer dans les urines	50
	Complications du DFO et leur traitement	50
	Grossesse	54
	Compliance au traitement par DFO	54
	Mécanismes d'action de la Défériprone (L1)	56
	Efficacité de la Défériprone	57
	Effets secondaires de la Défériprone (L1)	58
 <b>Chapitre 5</b>	 <b>Problèmes médicaux associés à la thalassémie et à son traitement</b>	 <b>64</b>
	Hypersplénisme	64
	Splénectomie et infections	65
	Les complications cardiaques et endocriniennes	66
	Complications cardiaques	67
	Complications endocriniennes	70

# à propos de la thalassémie

<b>Chapitre 6</b>	<b>Infections dues a la thalassémie</b>	<b>78</b>
	Infections associées aux transfusions sanguines	80
	Infection par le virus de l'hépatite B (HVB)	81
	Hépatite C (VHC)	83
	Autres virus	88
	Nouveaux microbes pathogènes	89
	Nouveaux risques de vieux microbes pathogènes	89
	Sûreté du sang	90
	Sécurité et disponibilité des produits sanguins thalassémiques majeurs pas traités	91
<b>Chapitre 7</b>	<b>Thalassémies intermédiaires et autres thalassémies</b>	<b>94</b>
	Diagnostic	95
	Gestion de la thalassémie intermédiaire	96
	Chélation du fer	97
	Les problèmes médicaux dans la thalassémie intermédiaire	98
	Thalassémies associées aux "hémoglobines anormales" ou les variantes structurales de l'hémoglobine	100
	"Hémoglobines anormales" avec thalassémie $\beta$	101
	La thalassémie $\alpha$	102
<b>Chapitre 8</b>	<b>Régimes thérapeutiques établis et approches futures</b>	<b>103</b>
	Greffe de moelle osseuse (GMO)	103
	Qu'est ce qu'une greffe de moelle?	103
	Quels sont les risques?	103
	Comment est-ce que les risques peuvent-ils être minimisés?	104
	D'autres approches à la greffe de la moelle osseuse avec une correspondance exacte (reliée)	106
	Conclusion	107
	Transplantation de sang de cordon	107
<b>Chapitre 9</b>	<b>Autres méthodes de traitement</b>	<b>109</b>
	Inducteurs d'hémoglobine fœtale	109
	La thérapie génique	110
	Diagnostic pré-implantatoire avec appariement HLA	110
<b>Chapitre 10</b>	<b>Les problèmes psychosociaux</b>	<b>111</b>
	Le patient	111
	Les parents	111
	Les patients et leurs parents	112
	Obtention d'information et de soutien	112
	Le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte atteints de thalassémie majeure	113
<b>Chapitre 11</b>	<b>Informations supplémentaires</b>	<b>117</b>
	La survie et la qualité de vie	117
<b>Chapitre 12</b>	<b>Epidémiologie et la prévention de la thalassémie</b>	<b>121</b>
	Epidémiologie	121
	Prévention	122
	L'importance de la prévention	123
	Comment la thalassémie est héréditaire	123
	A propos des porteurs du trait de la thalassémie	124



# à propos de la thalassémie

Pourquoi est-il important de savoir si vous êtes porteur?	124
Autres "hémoglobines anormales" et troubles d'hémoglobine	124
Thalassémie alpha	126
Découvrir si vous êtes un transporteur	127
Qui devrait subir un test de sang	130
Consanguinité	130
Les options disponibles pour un "couple à risque"	130
Tester un fœtus pour la thalassémie	131

Glossaire	135
-----------	-----

Index	146
-------	-----

## Informations utiles

Le régime alimentaire et la thalassémie	149
---	-----

Mesure du fer intra-cardiaque par T2*	157
---------------------------------------	-----

Organigramme	158
--------------	-----

Abréviations, unités et mesure dans le livre	163
---	-----

Sites Internet Utiles	165
-----------------------	-----

Correspondance et Information Utiles	167
--------------------------------------	-----

## Avant-propos

La Fédération Internationale de la Thalassémie (F.I.T.) a été établie en 1986 dans le but de promouvoir des politiques dont l'objectif est la prévention et traitement clinique approprié de la thalassémie dans le monde entier.

L'établissement et l'agrandissement des associations nationales de thalassémie et le développement d'un programme éducatif afin de donner aux spécialistes qui travaillent dans le domaine de thalassémie un entraînement continu, sont parmi les moyens les plus importants que F.I.T. compte utiliser dans le but d'achever ces objectifs. Dans ce contexte, F.I.T. a mis un accent considérable sur le renforcement des groupes nationaux patient/parents, comme ceux-ci constituent la forme de pression la plus importante sur les autorités de la santé afin de promouvoir les politiques nationales sur la prévention et traitement médical approprié de la thalassémie. Les associations de Thalassémie jouent aussi sans doute un rôle clé dans les campagnes de sensibilisation publique, qui sont une partie très importante de tout programme dont le but est de contrôler la thalassémie.

F.I.T. a aussi mis l'accent sur l'importance d'établir un programme éducatif productif en organisant des ateliers nationaux, régionaux et internationaux, des séminaires et conférences et en publiant une gamme très grande de documentation qui est traduite dans beaucoup de langues – celle-ci varie de simple information pour les patients, parents et le public en général, couvrant des sujets sur la maladie, son traitement et prévention, aux textes plus spécialisés et scientifiques qui s'adressent aux médecins impliqués dans la gestion clinique de thalassémie.

Ce livre va contribuer énormément aux efforts qui ont pour but de donner aux patients et parents une source inestimable mise à jour, de l'information correcte, présentée d'une manière simple et partiellement illustrative, qui couvre tous les aspects de thalassémie, de la cause et la nature de la maladie à son traitement, sa prévention et ses dimensions sociales et émotionnelles.

TIF est extrêmement reconnaissant à sa coordinatrice Scientifique Dr Androulla Eleftheriou, pour avoir assumé la tâche ambitieuse

# à propos de la thalassémie

d'écrire ce livre. Il est souhaité – j'en suis en faite convaincu - que ce travail nouveau et absolument mis à jour va aider à donner aux patients et parents l'espoir et le soutien continuel qu'ils en ont besoin pour faire face à la thalassémie et pouvoir lutter contre elle.

Panos Englezos  
Président du Conseil de F.I.T.

## De la part de l'auteur

Chers amis,

Quand le Président du Conseil de la Fédération Internationale de la Thalassémie m'a demandé de considérer l'écriture d'un livre sur la thalassémie en se focalisant sur les besoins des patients et des parents, j'ai hésité à ce que paraissait une tâche intimidante – une telle publication très réussite et appréciée a été écrite il y a quelques années, par des scientifiques pionniers qui ont excellé dans le domaine de la thalassémie. Cependant, depuis ce temps là, les progrès réalisés dans tous les aspects par rapport au control de la thalassémie, ont été nombreux et significatifs.

J'ai alors décidé d'accepter le défi et écrire ce livre pour y inclure tous ces développements mais aussi pour un nombre d'autres raisons. Tout d'abord, je me suis très profondément impliquée dans F.I.T., et je suis entièrement engagée dans la promotion de ses objectives. Plus important encore, j'ai un grand amour pour la famille de la thalassémie mondiale, dont je me sens en faire partie.

J'ai fait de très grands efforts à produire ce livre, principalement l'adressant aux patients et aux parents, pour qu'il fournisse des informations exactes et mises à jour sur la thalassémie – sur la maladie, son traitement et la prévention. Tout effort a été fait à ce que cette information soit présentée dans un langage clair et simple. Cela n'a pas toujours été réalisable, et en particulier, j'étais très concernée par le fait que dans certains chapitres la schématisation risquait de menacer le sens précis. Cependant, j'espère que le glossaire riche donné à la fin du livre ainsi que les nombreuses illustrations aiderons le lecteur à avoir une compréhension plus complète du texte là où ce n'était pas possible de simplifier le langage.

Le lecteur va remarquer que un plus grand accent a été donné à certains chapitres. La décision de donner plus de détail dans certaines sections a été prise parce que je sentais que ces chapitres rapportaient aux parties du régime de traitement très cruciales pour le patient et sa survie et la qualité de vie. Dans d'autres occasions, telle que le cas de la section de cardiologie, la terminologie médicale et technique considérable y impliquée m'a empêché de développer d'avantage. Toute information y incluse a été prise de rapports et articles publiés et F.I.T. peut fournir sur demande aux lecteurs qui le souhaitent des publications sur tout sujet ou question discutés dans ce livre.

# à propos de la thalassémie

Ce livre en liaison avec le jeu « Joue et apprends sur la thalassémie » et aussi un livre de dessins animés « A propos de la thalassémie » encore en préparation mais qui sera prêt bientôt, vas aider les patients de tout âge et leurs parents à se familiariser avec la thalassémie et son traitement .

On espère aussi que ces publications vont jouer un rôle utile dans la familiarisation des patients et parents avec beaucoup de termes médicaux qu'ils puissent en envisager en communiquant avec le personnel médical ou en lisant sur la thalassémie dans des livres ou des revues d'orientation plus scientifique.

Les patients avec des maladies chroniques dans des pays avec des politiques établies sur la sensibilisation et le control de la thalassémie et d'autres désordres génétiques sont souvent bien éduqués à propos de leur maladie et sont continuellement en train de chercher de l'information et des mises à jour sur de nouveaux développements. Cependant les patients dans des pays en développement ont souvent besoin de soutien pour obtenir des informations fiables et mises à jour – des informations qui sont fondamentales pour les aider à la fois dans leur lutte individuel contre la maladie et aussi dans le lutte en général à fin de s'assurer que les gouvernements ont établie des politiques pour des traitements appropriés.

Pour finir, ce livre inclue un petit chapitre sur la prévention de la naissance d'un enfant atteint de thalassémie – un sujet important à la fois du perspectif de la santé publique et aussi en termes de s'assurant de la qualité du traitement donné aux patients actuels. Des naissances supplémentaires des enfants atteints de la maladie limitent sérieusement les ressources disponibles pour donner des soins cliniques appropriés aux patients actuels.



Dr Androulla Eleftheriou



## Chapitre 1

### Thalassaemia et sang

Les thalassémies sont un groupe de maladies qui diminuent la production d'hémoglobine normale. Comme nous allons le voir, le corps humain a besoin de sang pour vivre, il est donc indispensable de comprendre les anomalies du sang et la façon dont réagit le corps.

#### Le sang- « le fleuve de la vie »

Le sang est un fluide vital qui nourrit les organes et les tissus humains et élimine les déchets. Un adulte en bonne santé a environ 5 à 6 litres de sang, ce qui représente environ 7 à 8 % de son poids total.

Le sang est pompé par le cœur, qui propulse le sang à travers un réseau de « canalisations » appelés vaisseaux sanguins. Il y a trois types de vaisseaux sanguins : les artères, les veines, et les capillaires (voir 1a, 1b), chacun ayant une taille et une fonction propre. Ces vaisseaux constituent le système circulatoire (voir 1a).

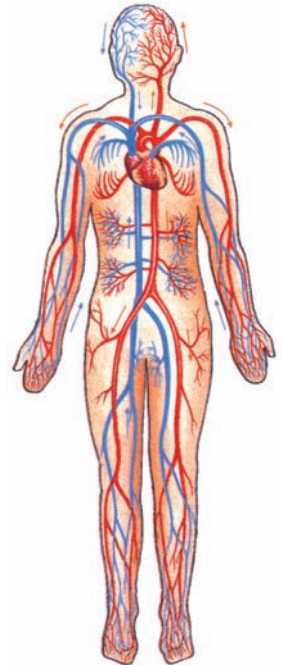
#### Le rôle du sang

Le sang joue plusieurs rôles importants:

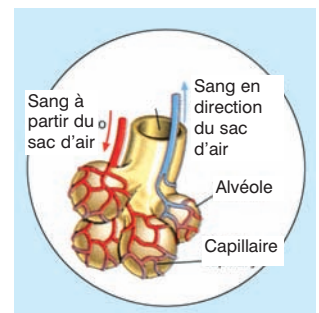
- 1) il transporte l'oxygène: le sang permet le transport des nutriments essentiels et l'élimination des déchets toxiques. Ainsi, toutes les cellules et les organismes vivants ont besoin d'**oxygène** – un gaz que nous trouvons dans l'air que nous respirons- pour vivre et fonctionner. Le sang prélève l'oxygène au niveau des **poumons** et le transporte jusqu'au différentes parties du corps.
- 2) Il élimine le **dioxyde de carbone** – autre gaz qui est produit par les cellules et doit être évacué- en le transportant vers les poumons où il est rejeté par l'air expiré. Le sang transporte aussi l'urée et l'acide urique vers le foie et les reins, où ils peuvent être éliminés sous forme de déchets dans les selles et les urines (voir 1c).

1a

1a – rouge = sang oxygéné  
Bleu = sang de-oxygéné

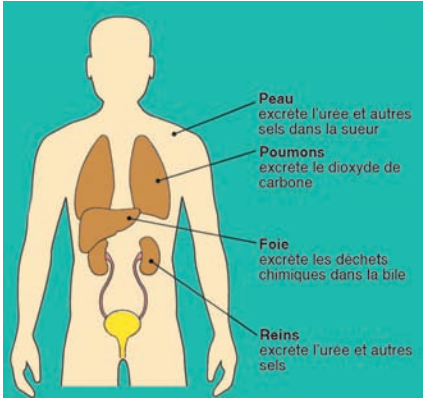


1b



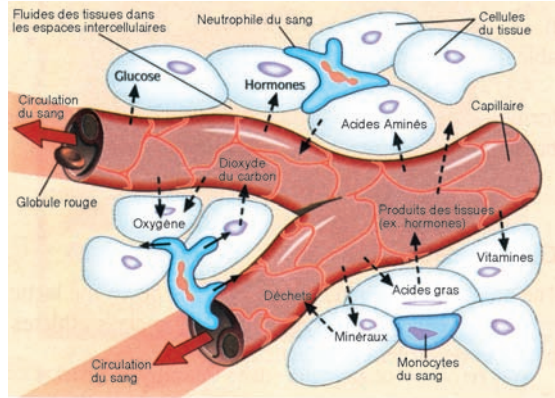
# à propos de la thrombose

1c



1d

échanges entre le sang et le fluide des tissus à travers les murs des capillaires



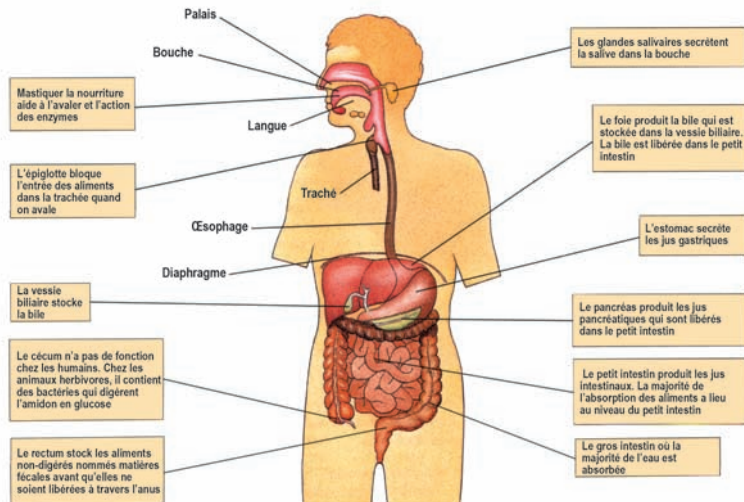
- Il transporte les **hormones**, qui régulent la fonction d'organes importants, tels que les **glandes endocrines**, les **organes sexuels et reproducteurs**.
- Il apporte des nutriments aux différentes parties du corps : **des protéines, des graisses, des hydrates de carbone**, trouvés dans les aliments digérés (voir 1d, 1e).
- Il aide le corps à lutter contre les infections grâce à des **cellules immunitaires**.

## La composition du sang

Le sang est produit par la **moelle osseuse** (voir 1f), un tissu qui

1e

digestive system





occupe la cavité centrale des os. Chez les nourrissons, les cellules sanguines sont produites par différents tissus. Chez l'adulte, les cellules sanguines ne sont produites que par la moelle du crâne, de la colonne vertébrale, des côtes et du bassin.

## Le sang total

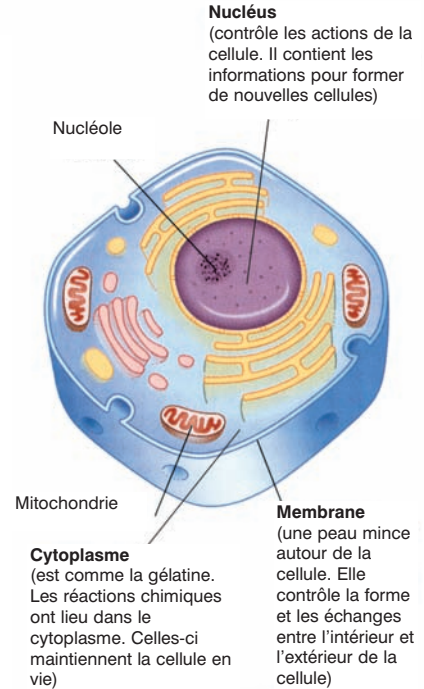
Le sang total a deux composantes: **1)** une dépourvue de cellules, et **2)** une riche en cellules. Notre corps est fait de trillions d'unités microscopiques, pièces constitutives minuscules appelées cellules. Les cellules sont bien trop petites pour être vues à l'œil nu. Dans la plupart des tissus, elles collent les unes aux autres. Dans le sang, elles flottent. Chaque cellule a trois parties, ou compartiments : le centre, ou noyau, la substance autour du noyau qu'on appelle le cytoplasme, et la structure entourant la cellule, la membrane cellulaire (**voir 1g**). il existe de nombreuses autres petites structures dans chacun de ces compartiments cellulaires, chacune ayant une fonction propre. Cependant, chaque cellule contient de l'eau, des protéines, des graisses, des hydrates de carbone, des acides nucléiques, des molécules dissoutes et des acides inorganiques. Les protéines sont les usines de nos cellules, et notre corps contient plus de 100,000 types différents de protéines. Les protéines de nos cellules ont notamment pour fonctions:

- d'apporter des éléments pour constituer la plupart de nos structures cellulaires
- d'agir comme des enzymes- qui catalysent les réactions nécessaires à la vie
- de contrôler les communications entre les surfaces cellulaires
- de contrôler l'expression des gènes
- de repliquer le matériel génétique

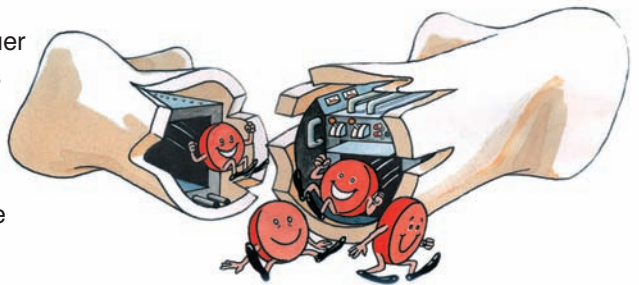
- 1)** la partie sans cellules du sang est un liquide jaunâtre appelé le plasma, qui représente 55% du sang total. Le plasma contient de l'eau et du sel, et d'autres protéines importantes qui circulent dans le corps, telles que:

1g

### Cellule Typique Humaine



CELLULE TYPIQUE HUMAINE



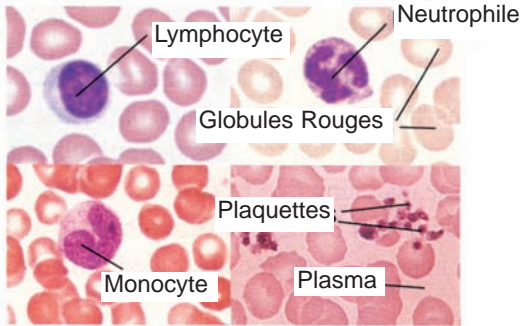
1f

### La moelle osseuse

# à propos de la thalassémie

1g

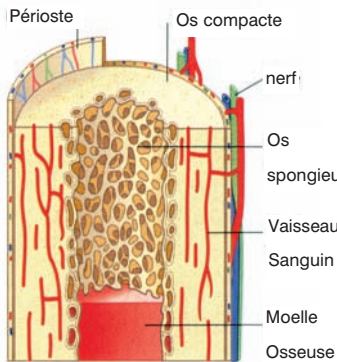
## Composition du sang



- l'**albumine**, qui est la protéine la plus importante du sang
  - les **globulines**, notamment les gammaglobulines, faites de dizaines de milliers d'anticorps qui aident l'organisme à lutter contre les infections et les maladies
  - le **fibrinogène**, qui aide le corps à fabriquer un caillot pour stopper l'hémorragie après une blessure
- 2) trois types de cellules composent la partie cellulaire du sang : les globules rouges, ou **érythrocytes**, les globules blancs ou **leucocytes**, les plaquettes ou **thrombocytes** (voir 1g).

1h

## OS



**Les globules rouges ou érythrocytes.** Le corps contient environ 4,500,000-5,000,000 millions de globules rouges- environ 45% du volume sanguin total. Les globules rouges ont aussi la plus longue durée de vie de toutes les cellules sanguines – 100-120 jours.

La principale fonction des globules rouges est de transporter l'oxygène à travers le corps, l'oxygène étant porté par une molécule appelée hémoglobine, qui l'apporte à toutes les cellules du corps. Les globules rouges contiennent de nombreuses molécules d'hémoglobine – près de 3 millions- qui donnent au sang sa couleur rouge . En fait, les globules rouges contiennent tant d'hémoglobine qu'ils ne contiennent pas certains des éléments présents dans d'autres cellules, comme le noyau (voir 1g).

La membrane, ou enveloppe externe du globule rouge, est très flexible, comme une bulle de savon. Cela permet à la cellule de se prendre de nombreuses formes sans se casser, en particulier quand elle traverse les plus petits vaisseaux sanguins (les capillaires) pour apporter l'oxygène où il est nécessaire.

Les globules rouges contiennent aussi une quantité substantielle d'une enzyme appelée anhydrase carbonique, qui joue un grand rôle dans le transport du dioxyde de carbone des tissus vers les poumons.

Les globules blancs ou leucocytes (voir 1g) ne représentent qu'1% du sang. Ils ont un rôle vital, en étant la première ligne de défense de

l'organisme contre les agents infectieux menaçants, tels que les bactéries, les virus, les champignons et les parasites. Les globules blancs sont de différents types, chacun contribuant à sa manière à la prévention et à la lutte contre les infections et les dégâts tissulaires. On les classe habituellement selon leur morphologie:

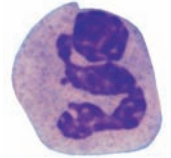
- granulocytes, ou polynucléaires neutrophiles, ainsi nommés parce qu'ils ont un aspect granuleux et un noyau lobé. Selon la couleur qu'ils acquièrent après une coloration au laboratoire on les classe en:
  - neutrophiles (**voir 1i**) (72% des globules blancs), qui sont colorés en bleu
  - éosinophiles (**voir 1j**), (1.5% des globules blancs), colorés en rouge
  - basophiles (**voir 1k**), (0.5% des globules blancs), colorés en violet
- les autres globules blancs sont:
  - les monocytes (**voir 1l**) (4% des globules blancs)
  - les lymphocytes (**voir 1h**), (24% des globules blancs)

**Les globules blancs** sont plus gros que les globules rouges mais bien moins nombreux – près de 7 000/mm<sup>3</sup>- et leur durée de vie est bien plus brève- 18-36 heures.

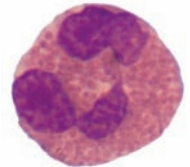
**Les plaquettes** jouent un rôle unique et crucial dans le sang, elles débute le processus de coagulation (par lequel le sang forme un caillot) afin de stopper l'hémorragie quand un vaisseau est abîmé (voir 1h). Les plaquettes sont les plus petites des cellules du sang (**voir 1h**). Il y a environ 200 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>, avec une durée de vie de 97-100 jours.

Les globules blancs et les plaquettes (mais pas les globules rouges) possèdent un **noyau** central entouré d'un **cytoplasme**. Les trois types de cellules sanguines, globules rouges, blancs et plaquettes dérivent du même précurseur, appelé cellule hématopoïétique. Les précurseurs se multiplient très vite. En 4 semaines, 10 cellules précurseurs peuvent engendrer 30 trillions de globules rouges, 30 billions de globules blancs et 1.2 trillion de plaquettes- assez pour remplacer toutes les cellules sanguines du corps.

1i Neutrophile



1j Eosinophile



1k Basophile

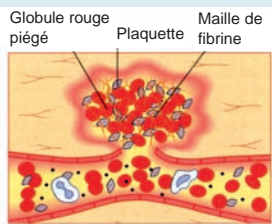


1l Monocyte

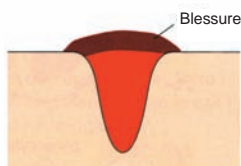


Du poster par Sysmex

## 1m La fonction des plaquettes



- 1 la peau est blessée et le sang coule en dehors du corps.
- 2 Il existe une protéine, fibrinogène, dans le sang. Quand les plaquettes tombent en contact avec l'air ils transformeront fibrinogène en fils de fibrine. Les fils forment un filet qui couvre la blessure.
- 3 Les globules rouges sont piégés dans le filet et forme un caillot de sang qui boucle la blessure.
- 4 Le caillot sèche pour former une croûte qui est remplacé plus tard par une nouvelle peau.



## Les groupes sanguins

Il y a 4 groupes sanguins principaux : A, B, AB et O, identifiés par le type de protéine, aussi appelée marqueur ou antigène, portée par la surface du globule rouge. Toute personne a un de ces 4 groupes sanguins, A, B, AB, ou O, et tous les globules rouges d'une personne ont le même groupe sanguin.

**Groupe sanguin A** -les globules rouges ont le marqueur A sur leur surface

**Groupe sanguin B** - les globules rouges ont le marqueur B sur leur surface

**Groupe sanguin AB**- les globules rouges ont les marqueurs A et B sur leur surface

**Groupe sanguin O** - les globules rouges ne portent ni A ni B sur leur surface

Les globules rouges portent aussi un autre antigène- l'antigène Rhésus. Le sang porteur de l'antigène Rhésus est appelé Rh positif, le sang ne portant pas l'antigène Rhésus est appelé Rh négatif.

Plus de 20 autres types de cellules sanguines ont été décrites, mais ceux décrits ci-dessus sont les plus importants et les mieux connus.

Il y a plusieurs raisons pour lesquelles une personne peut avoir besoin de connaître son groupe sanguin. La plus fréquente est le besoin de recevoir du sang d'une autre personne, c'est-à-dire d'être transfusé (**voir 1w**). Lors d'une transfusion, le sang du donneur (la personne qui donne son sang) et celui du receveur (la personne qui reçoit le sang) doivent être soigneusement appariés afin que le corps du receveur ne rejette pas le sang du donneur.

La comparaison des groupes sanguins du donneur et du receveur est faite habituellement dans le laboratoire d'un établissement de transfusion sanguine, on l'appelle « cross matching » ou test de compatibilité. Si les groupes sanguins ne sont pas compatibles, le corps du receveur peut identifier le sang transfusé comme étranger et le détruire. Les efforts de corps du receveur pour éliminer le sang

étranger peuvent induire une maladie grave, parfois même mortelle en l'absence de prise en charge précoce.

1w

Groupe	Peu donner à	Peu recevoir de
A	A et AB	A et O
B	B et AB	B et O
AB	AB	Tous les groupes
O	Tous les groupes	O

## Les maladies du sang

Beaucoup de maladies résultent d'anomalies du sang. On classe ces maladies en fonction de la fraction sanguine anormale : on distingue donc les maladies du globule rouge, celles du globule blanc, et les maladies de la coagulation.

**Les maladies du globule rouge** incluent la thalassémie. Une des plus fréquentes parmi les maladies du globule rouge est l'**anémie**- maladie où le corps a un nombre anormalement bas de globules rouges et un taux anormalement bas d'hémoglobine. Le symptôme le plus fréquent d'une anémie est la fatigue, liée au fait que le sang transporte et distribue insuffisamment d'oxygène aux tissus. La plus cause la plus fréquente d'anémie est la carence en fer, où la moelle ne produit pas un nombre suffisant de globules rouges. Un simple traitement par fer corrige le plus souvent cette anémie.



Il existe d'autres types, plus sévères, d'anémie. Lors des anémies hémolytiques, par exemple, le corps détruit rapidement les globules rouges. Dans la thalassémie majeure, les globules rouges sont détruits presque aussitôt dès qu'ils sont produits, et la moelle n'est pas capable de le remplacer. Ces maladies sont transmises génétiquement, des parents aux enfants, et elles sont très sévères. On a pensé pendant des années qu'elles étaient incurables, et les malades devaient inévitablement mourir jeunes. Nous souvent maintenant cependant que, bien traités, les patients peuvent vivre une vie pleine et heureuse.

## La thalassémie majeure

On a d'abord cru que la thalassémie majeure, aussi appelée **anémie méditerranéenne**, ou **anémie de Cooley**, était limitée au pourtour méditerranéen, d'où son nom d'anémie méditerranéenne ou thalassémie, ce dernier mot venant du mot grec, thalassa, signifiant la mer, c'est à dire l'anémie frappant les pays du Bassin Méditerranéen. On l'appelle aussi anémie de Cooley, du nom du pédiatre américain Thomas Cooley qui, avec le Dr Perl Lee, avait le premier décrit en 1927

certaines des caractéristiques de la maladie chez des malades d'origine italienne.

La thalassémie majeure, qui est la forme la plus sévère de thalassémie, est le sujet principal de ce livre. La maladie est fréquente dans les régions tempérées du monde. Toutefois, les migrations de population autour du globe ont introduit la maladie dans de nombreux pays où elle n'était pas connue. Les Etats-Unis, le Royaume-Uni, le Canada, l'Allemagne, la France notamment suivent maintenant un nombre significatif de patients venant du Sud de l'Europe et d'Asie.



## Chapitre 2

### Thalassémie et génétique

La thalassémie est une maladie génétique héréditaire, c'est à dire transmise par les parents aux enfants par les gènes. Elle n'est pas transmise par le sang, l'air ou l'eau, ou par des contacts physiques ou sexuels avec un patient, et ne peut pas être causée par une mauvaise alimentation ou par une autre maladie.

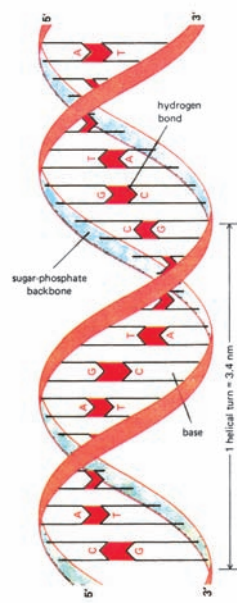
#### Les gènes

Les gènes sont une empreinte unique pour tout individu, fournissant toute l'information génétique nécessaire au contrôle de la croissance et du développement pendant la vie – les bases biologiques de l'hérédité. La principale fraction de chaque gène est une substance appelée acide désoxyribonucléique ou ADN.

ADN (**voir 2a**). L'ADN est une structure en forme d'échelle, avec deux brins parallèles supportant une série de barreaux. Chaque barreau est fait de deux bases appariées. Chaque base est représentée par une lettre différente : C, G, A, T – C pour cytosine, G pour guanine, A pour adénine, T pour thymine. Ces quatre bases s'apparient toujours de la même façon, A avec T, et C avec G (**voir 2b**). L'ordre selon lequel les bases se disposent le long de l'échelle fournit le code génétique de l'individu. L'ensemble de l'ADN d'un individu est appelé son génome (**voir 2b**). Le génome humain contient des milliers de gènes.

L'ADN fournit les instructions pour la construction de toutes les molécules responsables des fonctions biologiques de l'organisme, telles que les protéines. La fabrication d'une molécule à partir d'un gène met en œuvre une machinerie biologique dans la cellule qui lit l'information portée par le gène. Cette information est copiée sur une molécule similaire à l'ADN, l'ARN, ou acide ribonucléique. L'ARN contient comme l'ADN les bases guanine, adénine et thymine, mais dans l'ARN la cytosine est remplacée par l'uracile (U). L'ARN diffère aussi de l'ADN parce que c'est une structure simple brin au lieu d'être une structure double brin. L'ARN agit en étant le messager (ARNm) qui transporte l'information de l'ADN à la

2a ADN

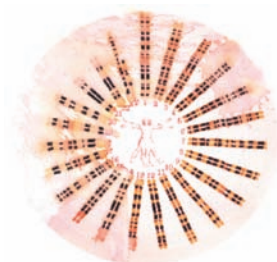


ADN DOUBLE HELIX

2a ADN



2b génome



2c

## Chromosomes



machinerie biologique cellulaire qui fabrique les produits biologiques comme les protéines. De très nombreux gènes sont nécessaires pour que les fonctions biologiques nombreuses et sophistiquées de l'être humain soient codées. Les gènes sont regroupés dans la cellule sur de longs filaments d'ADN appelés chromosomes. Chaque cellule humaine (spermatozoïdes et ovules mis à part) contiennent 2 copies de chaque chromosome, une d'origine paternelle, une d'origine maternelle.

Le nombre de chromosomes varie selon les organismes. Les humains ont 23 paires de chromosomes, soit un total de 46 (voir 2c). Vingt-deux paires, soit 44 chromosomes au total, sont identiques chez les hommes et les femmes, on les appelle les **autosomes** ; une paire, les **chromosomes sexuels**, détermine le sexe. Chaque être humain associe dans chaque paire un chromosome d'origine maternelle, et l'autre d'origine paternelle.

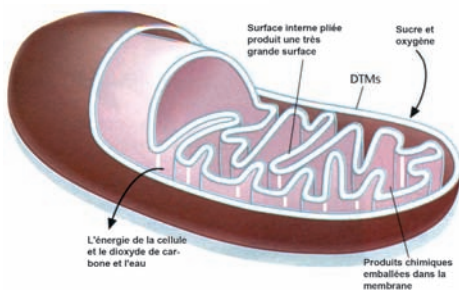
Après des années de recherche, on a identifié de nombreux gènes dont les anomalies sont responsables de maladies appelées maladies génétiques.

On peut distinguer quatre sortes de **maladies génétiques**:

1. **les anomalies chromosomiques**: conséquences de l'absence d'un chromosome dans sa totalité, ou de l'absence, la duplication ou l'altération d'un grand fragment de chromosome
2. **les maladies monogéniques**: conséquences du changement de la mutation- d'un gène qui change ou empêche la production de ce gène
3. **les maladies multigéniques** : conséquences du changement de la mutation- de plusieurs gènes, souvent associées à des causes liées à l'environnement ; plusieurs facteurs doivent donc être associés pour qu'une maladie apparaisse.

2d

## Mitochondrie (respiration)



4. **les maladies mitochondriales** : conséquences de changements – de mutations- sur l'ADN non chromosomique, appartenant à de petites structures sur le cytoplasme des cellules, productrices d'énergie, appelées les mitochondries (voir 2d).

La thalassémie est une maladie monogénique. Les



maladies monogéniques sont transmises par les parents aux enfants selon quatre modalités décrites en 1865 par Grégoire Mendel, un moine. Ces modalités sont les transmissions:

- 1) autosomale dominante
- 2) autosomale récessive
- 3) dominante liée à l'X
- 4) récessive liée à l'X.

Ce sont les termes utilisés en génétique pour décrire si la traduction clinique (le phénotype) de l'anomalie génétique (le génotype) apparaît 1) si un seul parent l'a transmise (autosomal dominant), 2) si les deux parents l'ont transmise (autosomal récessive), 3) si un chromosome X porteur de l'anomalie génétique l'a transmise (dominant lié à l'X), 4) si les deux chromosomes déterminant le sexe des deux parents l'ont transmise (récessif lié à l'X).

La thalassémie est une maladie monogénique transmise selon un mode **autosomal récessif**.

Une maladie autosomale récessive atteint aussi bien les hommes que les femmes puisqu'elle est portée par un autosome, c'est-à-dire pas par un chromosome déterminant le sexe de l'enfant.

Le fait qu'elle soit récessive signifie que l'enfant n'est malade que si ses deux parents lui ont transmis l'anomalie déterminant le développement de sa thalassémie majeure.

Les personnes qui reçoivent un gène anormal à la fois de leur père et de leur mère sont appelés **homozygotes** –dans le cas de la thalassémie, on dit qu'ils sont thalassémiques homozygotes. On dit aussi parfois qu'ils sont porteurs d'une thalassémie majeure, d'une anémie méditerranéenne, ou d'une anémie de Cooley. Ces personnes développent les symptômes de la maladie.

Les personnes qui reçoivent un gène normal d'un parent et un gène anormal de l'autre sont appelés **hétérozygotes** - dans le cas de la thalassémie, on dit qu'ils sont thalassémiques hétérozygotes. On dit aussi parfois qu'ils sont porteurs d'un trait thalassémique, ou d'une thalassémie mineure. Ces personnes ne développeront pas les symptômes de la maladie mais peuvent transmettre le gène anormal à leurs enfants.

## Les anomalies du globule rouge responsables de la thalassémie

Comme nous l'avons vu chapitre 1, la thalassémie est une maladie génétique du sang ; plus précisément, c'est une maladie qui résulte d'une anomalie de la production d'hémoglobine à l'intérieur des globules rouges.

### Hémoglobine et fer

L'hémoglobine (**voir 2 e**) est un assemblage particulier de molécules – une protéine- présente dans les globules rouges, dont la fonction est de transporter l'oxygène partout où il est nécessaire.

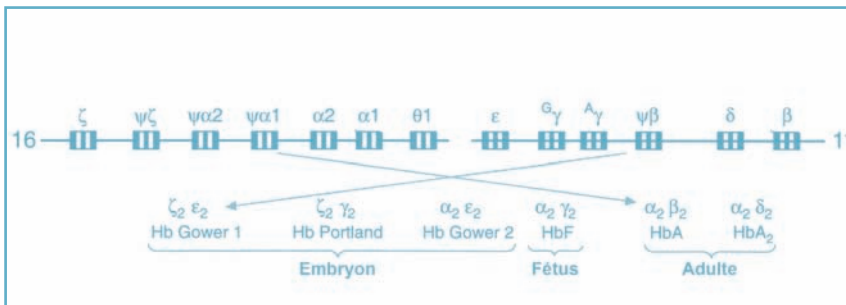
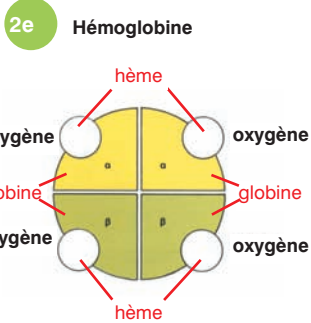
Chaque globule rouge contient environ 300 millions de molécule d'hémoglobine.

Une molécule d'hémoglobine est faite de 2 parties:

- 1) une protéine appelée **globine**, faite elle-même de 4 chaînes protéiques appariées 2 par 2 (voir 2 e+f). On distingue les chaînes alpha ( $\alpha_2$ ), et les chaînes non alpha ( $\beta_2, \gamma_2, \delta_2, \zeta_2, \epsilon_2$ ), assemblées en  $\alpha_2\beta_2, \alpha_2\delta_2, \alpha_2\gamma_2, \alpha_2\epsilon_2$ .
- 2) Le complexe hème-fer – une structure en anneau synthétisée dans les mitochondries et le cytosol. Le fer inclus dans le complexe fer-hème transporte l'oxygène dans le corps, du fait de la capacité qu'a le fer de retenir ou de larguer l'oxygène, ce qui fait de lui un transporteur idéal d'oxygène aux tissus et aux cellules.

Les adultes normaux contiennent 4 g de fer dans leur corps, dont 75%, soit 3 g, est utilisé pour synthétiser l'hémoglobine.

La production et la synthèse d'hémoglobine (Hb) est contrôlée par des



**2g** Les grappes des gènes des globines  $\alpha$  et  $\beta$  sur les chromosomes 16 et 11, respectivement

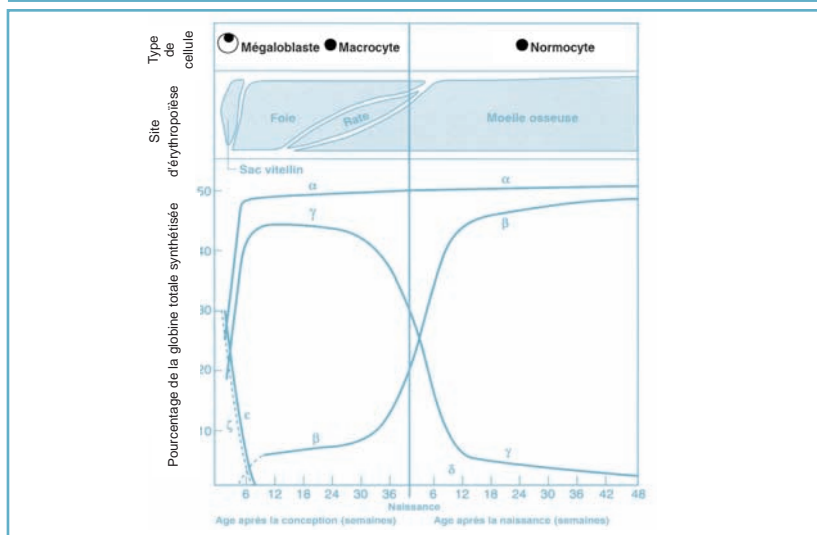
# à propos de la thalassémie

gènes: les gènes alpha sur le chromosome 16, et les gènes  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -, sur le chromosome 11. Les chaînes alpha sont codées par 4 gènes, et les chaînes bêta par 2 gènes (**voir 2g**). De façon indépendante de ce nombre de gènes, les chaînes alpha et bêta sont produites en même quantité.

L'assemblage des différentes chaînes entre elles est responsable de la synthèse de différents types d'hémoglobine. Différents types d'hémoglobine sont produits à chaque stade de la vie, comme indiqué ci-dessous (**voir 2h**).

Chaîne « $\alpha$ »	Chaîne « non- $\alpha$ »	Hb	Nom de l'hémoglobine	Produite durant
$\zeta$	$\epsilon$	$2\epsilon 2$	Gower 1	8 premières semaines de gestation
$\alpha$	$\epsilon$	$\alpha_2\epsilon_2$	Gower 2	8 premières semaines de gestation
$\zeta$	$\gamma$	$\zeta_2\gamma_2$	Hb Portland	Premières semaines de gestation et dans l'érythroblastose fœtale due à la thalassémie $\alpha$ homozygote
$\alpha$	$\gamma$	$\alpha_2\gamma_2$	HbF	Hb dominante dès 6 semaines de gestation jusqu'à la naissance, < 1% dans les adultes sains
$\alpha$	$\beta$	$\alpha_2\beta_2$	HbA	Jusqu'à 10% dans les fœtus normaux dès 8 semaines de gestation. Hb dominante dans les adultes sains
$\alpha$	$\delta$	$\alpha_2\delta_2$	HbA2	Hb mineure formée 30 fois moins que l'HbA et reliée à elle. < 3% dans les adultes

2h



2h

Sites d'érythropoïèse durant le développement et les différentes globines produites à chaque étape

De « Lignes directrices pour la gestion clinique de la thalassémie », publié par la FIT

## Les gènes contrôlant la synthèse de globine

L'anomalie exacte responsable de la thalassémie majeure porte sur le gène contrôlant la synthèse de la chaîne bêta de l'hémoglobine.

Ce défaut génétique aboutit à l'absence de production, ou à une production très faible, de chaînes bêta, ce qui fait qu'on ne trouve dans les globules rouges que des chaînes alpha. Ce déséquilibre empêche la production de l'hémoglobine normale, qui fonctionne normalement parce qu'elle possède autant de chaînes alpha que bêta.

En conséquence, la production de globules rouges, appelée aussi érythropoïèse (ce mot vient du grec, érythron signifiant globule rouge et poïèse signifiant production) est sévèrement affectée. L'anomalie du gène responsable de la production des chaînes  $\beta$  de l'hémoglobine est la conséquence, comme nous l'avons déjà dit, soit du remplacement d'une paire de base par une autre (mutation ponctuelle), soit de la perte d'une fraction du gène (déletion). On a identifié plus de 200 mutations pouvant affecter le fonctionnement normal du gène  $\beta$ -globine. Certaines mutations diminuent beaucoup la production de globine, d'autres moins, ce qui aboutit à des formes plus ou moins sévères de thalassémie. Les mutations qui affectent très peu la production de chaînes  $\beta$  sont dites  $\beta^{++}$ , celles qui l'affectent significativement sont dites  $\beta^{+}$ , celles qui empêchent totalement la production de  $\beta$  sont dites  $\beta^0$ .

Les personnes qui héritent d'une mutation  $\beta^{+}$  de chacun de leur parents développeront a priori une forme atténuée de thalassémie. A l'opposé, ceux qui héritent de chacun de leur parent une mutation  $\beta^0$  ne produiront quasiment pas de chaîne  $\beta$  et développeront sans doute une forme grave de thalassémie. Si le patient hérite de deux mutations de gravité différentes,  $\beta^{+} \beta^{++}$ ,  $\beta^{+} \beta^0$  ou  $\beta^{++} \beta$ , il est difficile de prédire quelle sévérité aura la maladie.

Voici quelques exemples de thalassémies:

$\beta^0 / \beta^0$  -- thalassémie majeure

$\beta^{+} / \beta^{+}$  -- thalassémie majeure

$\beta^{++} / \beta^{++}$  -- thalassémie intermédiaire (forme atténuée de thalassémie)

$\beta^{+} / \beta^{++}$  -- thalassémie majeure/thalassémie intermédiaire

## Génotype/phénotype

Le fait que la mutation génétique (le génotype) puisse être corrélée à la gravité clinique de la maladie (le phénotype), comme nous l'avons déjà dit, est très important. Les combinaisons variées des trois anomalies génétiques  $\beta^{++}$ ,  $\beta^{+}$ , et  $\beta^0$  associées à la thalassémie aboutissent à des tableaux de sévérité différents. Chaque pays par ailleurs est caractérisé par des combinaisons génétiques et des mutations plus fréquentes.

Ainsi, voici des exemples de mutations sévères (0), moins sévères (+), et modérées (++):

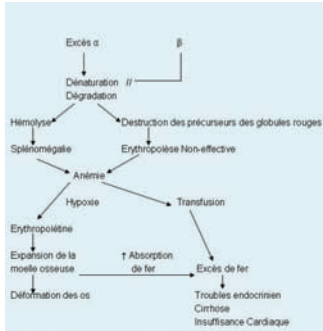
Mutations $\beta^{++}$	Mutations $\beta^{+}$	Mutations $\beta^0$
-101,-87, -88, -28	IVS1-110	IVS1-1
IVS1-106	IVS11-745	IVS11-1
	IVS1-5	IVS1-[-25]
		C39

La sévérité de la maladie peut être aussi diminuée par d'autres facteurs génétiques:

- 1) Une diminution de la synthèse des chaînes  $\alpha$**  : ainsi, certains patients atteints de thalassémie majeure associe une mutation diminuant la synthèse des chaînes  $\alpha$  à celle diminuant la synthèse des chaînes  $\beta$ . Dans ce cas, le déséquilibre de production est réduit et la maladie est moins sévère.
- 2) Une augmentation de la synthèse des chaînes  $\gamma$** . Le sang d'un adulte normal contient environ 1% d'hémoglobine fœtale (HbF) qui associe 2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\gamma$  ( $\alpha^2\gamma^2$ ). La synthèse de chaînes  $\gamma$  est augmentée chez les patients thalassémiques car l'organisme essaye de pallier l'absence de production d'hémoglobine A en augmentant la production d'hémoglobine F. L'augmentation de production n'est toutefois pas suffisante pour remplacer correctement l'HbA. Certains patients thalassémiques possèdent cependant une autre différence génétique appelée Persistance Héritaire de l'Hémoglobine Fœtale (PHHF) qui provoque une augmentation encore plus importante de la synthèse d'HbF, qui persiste à l'âge adulte. Les patients peuvent aussi hériter d'autres mutations responsables d'une surproduction d'HbF (comme les polymorphismes  $\gamma Xmn$ ) ou associer une  $\delta\beta$ -thalassémie qui aboutit

à un taux élevé d'HbF chez les adultes (autour de 5-20%), ce qui diminue la sévérité de la thalassémie puisque le déséquilibre entre les chaînes de globine est réduit.

## La physiopathologie de la thalassémie : défaut de production des chaînes $\beta$ et excès des chaînes $\alpha$



Pendant la grossesse, le sang d'un fœtus contient une hémoglobine particulière, l'hémoglobine fœtale (HbF), constituée comme nous l'avons déjà vu d'une paire de chaînes  $\alpha$  et d'une paire de chaînes  $\beta$  ( $\alpha^2\beta^2$ ). Cette hémoglobine a aussi pour fonction de transporter l'oxygène à travers l'organisme, comme l'hémoglobine normale. Après la naissance, l'hémoglobine fœtale continue de fonctionner pendant les 6 premiers mois de vie, puis elle est progressivement remplacée par de l'hémoglobine adulte (HbA) faite de 2 chaînes  $\alpha$  et de 2 chaînes  $\beta$  ( $\alpha^2\beta^2$ ).

Les patients thalassémiques ne produisent pas, ou peu, de chaînes  $\beta$ . Ils n'ont donc pas d'hémoglobine adulte normale, ce qui réduit énormément la capacité de transport d'oxygène. Les enfants réagissent en continuant de produire de l'hémoglobine fœtale, mais en quantité insuffisante pour assurer la croissance et assurer totalement le transport d'oxygène.

Le niveau faible, ou l'absence, de chaînes  $\beta$  a d'autres conséquences négatives. Comme le corps continue de produire une quantité normale de chaînes  $\alpha$ , sans qu'il n'y ait assez de chaînes  $\beta$  pour s'apparier avec elles, les chaînes  $\alpha$  en excès s'accumulent. Cet excès de chaînes  $\alpha$  gêne la production normale de globules rouges, pouvant bloquer jusqu'à 95% de cette production. Le sang possède peu de globules rouges matures et le corps développe une anémie.

En outre, les chaînes  $\alpha$  en excès se déposent dans les globules rouges matures circulants, abîment leur membrane, conduisant à leur destruction, ce qui aggrave la sévérité de l'anémie. Le processus par lequel les globules rouges sont détruits est appelé hémolyse (du grec heme : sang et lyse : destruction). L'hémolyse élève le taux de bilirubine, une substance jaune produite par le métabolisme de l'hémoglobine, qui est relâchée quand les globules rouges sont détruits. Le relargage de la bilirubine est responsable de la couleur jaune des yeux et de la peau des patients thalassémiques (appelée quelquefois ictère).

Du fait de leur anémie sévère, les patients thalassémiques sont pâles, fatigués, tachycardes (leur cœur bat plus vite car il essaye de compenser ainsi le fait que le sang soit moins riche en hémoglobine et moins capable de transporter l'oxygène). Ils ont aussi un gros cœur. Leur croissance ralentit et il leur devient difficile d'accomplir des activités physiques normales. Leur anémie persistante ne peut pas être soignée par des médicaments. Les enfants s'affaiblissent, deviennent léthargiques (endormis), irritables, sujets à des pleurs fréquents.

Une anémie sévère déclenche des mécanismes de réponse variés, dont le plus important est l'expansion (l'hyperactivité) de la moelle. Comme nous l'avons déjà dit, les globules rouges sont produits par la moelle osseuse. Pour compenser le faible nombre des globules rouges, la moelle multiplie par presque 30 sa surface normale, afin de produire plus de cellules. L'expansion de la moelle osseuse déforme les os, le crâne, l'implantation des dents de la mâchoire supérieure, les côtes, les vertèbres. Les os s'amincissent (ostéopénie), se fragilisent, ce qui crée un risque de fractures.

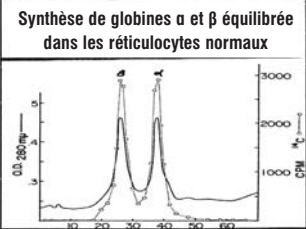
Les globules rouges sont filtrés par la rate- qui est l'organisme normalement responsable de la destruction des globules rouges arrivés en fin de vie. Toutefois, la rate des patients thalassémiques doit prendre en charge le nombre considérable de globules rouges produits par la moelle hyperactive. De ce fait, la rate elle-même grossit et devient hyperactive pour tenter de détruire plus de globules rouges, ce processus étant appelé hypersplénisme. En plus des vieux globules rouges, la rate hyperactive détruit aussi des globules blancs, des plaquettes, et des globules rouges jeunes, ce qui aggrave l'anémie. Les globules rouges des patients thalassémiques ont une forme anormale puisqu'ils contiennent une hémoglobine anormale, et sont parfois séquestrés dans la rate, ce qui augmente le volume de celle-ci. Secondairement, la rate peut essayer de compenser par elle-même l'anémie, en fabriquant aussi des globules rouges (on appelle ce processus une érythropoïèse extra-médullaire), ce qui contribue aussi à en augmenter la taille.

Ainsi, l'excès de chaînes  $\alpha$  et le déséquilibre entre les chaînes  $\alpha$  et les chaînes  $\beta$  sont les principales explications de la physiopathologie de la thalassémie.

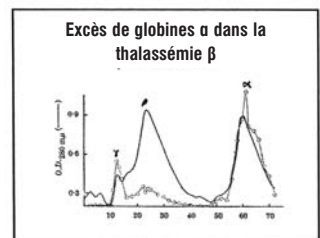
L'organisme essaye de compenser l'anémie sévère en absorbant plus de fer au niveau intestinal. Mais ceci ne fait qu'aggraver la situation :

### Les Chaînes de Globine $\alpha$ en Excès:

- Sont une cause majeure d'anémie
- Se précipitent dans la progéniture des érythroïdes nucléés dans la moelle
- Mènent vers une érythropoïèse non-effective
- Se précipitent dans les globules rouges matures
- Mènent à l'hémolyse
- Subissent la protéolyse



— Absorption  
o·o·o radioactivité



— Absorption  
o·o·o radioactivité



en effet, les patients thalassémiques sont anémiques parce qu'ils fabriquent mal les globules rouges, pas parce qu'ils manquent de fer. En absorbant plus de fer, les patients s'exposent en fait à un autre danger, la surcharge en fer.

## Le diagnostic de la thalassémie

Un enfant thalassémique n'a pas de signe clinique particulier de sa maladie à la naissance. Même les tests de laboratoires peuvent ne pas montrer la thalassémie, d'autant plus que les parents n'ont pas eu d'étude de l'hémoglobine, qu'il n'y a pas eu de diagnostic prénatal et qu'il n'y a pas d'autre enfant atteint dans la famille. La raison pour laquelle le diagnostic très précoce de thalassémie est difficile est qu'à la naissance, un taux élevé d'hémoglobine fœtale (HbF) permet un équilibre entre les chaînes alpha et les chaînes gamma (qui composent l'HbF), ce qui protège le nouveau-né du défaut de production des globules rouges que nous avons décrit.

On peut quand même diagnostiquer la thalassémie très précocement si on utilise des techniques de biologie moléculaire qui identifient les mutations génétiques que l'enfant a hérité de ses parents. Cependant, ce test ne peut être fait qu'en cas de forte suspicion de thalassémie, par exemple si des parents découvrent après la naissance d'un bébé qu'ils sont porteurs du trait. Malheureusement, mêmes les programmes de dépistage en période néonatale peuvent échouer à diagnostiquer très précocement une thalassémie majeure. En revanche, ils peuvent identifier des variants de l'hémoglobine de type HbE ou HbS.

Dans la plupart des cas, la thalassémie peut être diagnostiquée avant l'âge de 2 ans. La thalassémie intermédiaire est parfois diagnostiquée bien plus tard. Le tableau ci-dessous montre les résultats enregistrés par certains chercheurs (d'après Modell et Berdoukas 9 8)

### Age au diagnostic de la thalassémie majeure (TM) ou intermédiaire (TI)

Age (ans)	TM	TI
<1	75-62%	4-11%
1-2	35-29%	11-30%
>2	11-9%	22-59%



## Le diagnostic biologique classique de la thalassémie

- 1) La numération sanguine. Les paramètres hématologiques sont mesurés de façon électronique- par un compteur de globules rouges- qui mesure la taille et le volume des globules rouges, et donne le taux d'hémoglobine. On diagnostique une thalassémie quand la taille, le volume et le contenu en hémoglobine des globules rouges sont significativement diminués, le taux d'hémoglobine se situant entre 2 et 6 g/dl. Les valeurs habituellement retrouvées chez les patients thalassémiques figurent ci-dessous

	moyenne:	extrêmes
Hb g/dl	6.8	3.9-9.3
TCMH pg	20.9	15-26
VGM FL	65.8	57-75
CCMH g/dl	30.9	26-34

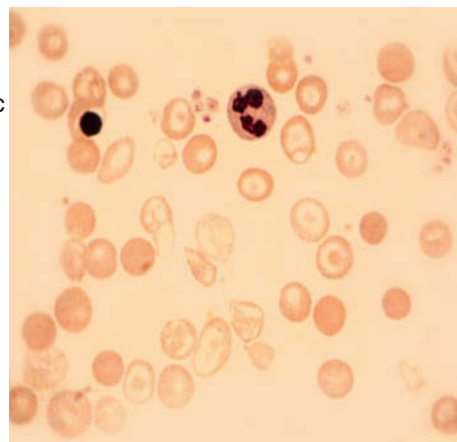
Le nombre de globules blancs peut paraître élevé à cause de la grande quantité de globules rouges immatures nucléés, qui peuvent être confondus avec des globules blancs. Cette erreur peut être facilement corrigée par des analyses plus poussées.

- 2) L'examen du frottis sanguin au microscope. Les globules rouges sont plus pâles (hypochromes) et plus petits (microcytaires) que les globules rouges normaux – la plupart ont aussi une forme anormale: anisocytose, poïkilocytose.

2k

- 3) L'électrophorèse de l'hémoglobine. Cette analyse sépare les différentes protéines qui constituent la molécule d'hémoglobine, les hémoglobines A, A2 et F. Le diagnostic de thalassémie est porté quand le taux d'hémoglobine fœtale est très supérieur à la normale, e, règle il varie entre 20 et 90%. Le taux d'HbA2, qui représente habituellement 3% de l'hémoglobine adulte normale, est quant à lui très variable, nul, diminué, normal, ou un peu élevé.

- 4) La biologie moléculaire. Ce sont des méthodes sophistiquées pour confirmer ou préciser un diagnostic. Elles analysent l'ADN pour identifier par exemple la mutation responsable, information qui peut non seulement



confirmer le diagnostic mais aussi donner des indications sur la gravité clinique de la maladie.

L'étude des paramètres hématologiques et des mutations affectant les gènes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  sont des étapes essentielles pour confirmer le diagnostic de la thalassémie et mettre en œuvre son traitement. Bien que le diagnostic de thalassémie majeure soit habituellement simple, il peut être compliqué, par exemple dans les pays où la paludisme sévit. Ainsi, le paludisme peut occasionner une anémie et une grosse rate, et même si les paramètres de laboratoires peuvent faire le diagnostic, il est parfois nécessaire de traiter les patients par des médicaments anti-paludéens avant de ré-analyser les tests sanguins du patient et de faire le diagnostic.

D'autres maladies peuvent être responsables d'une anémie, d'une splénomégalie, d'une élévation de l'HbF. Le diagnostic nécessite alors des données cliniques et de laboratoire supplémentaires. Il est très important d'être sûr du diagnostic de thalassémie avant de commencer le traitement.

## Les maladies sévères de l'hémoglobine.

### Maladies des chaînes $\alpha$

#### Thalassémie $\alpha$

Hémoglobinose H  
Hb Bart's hydrops foetalis

### Maladies des chaînes $\beta$

#### Dépanocytose

Hémoglobinopathie SS  
Hémoglobinopathie S/bthal  
Hémoglobinopathie SC  
Hémoglobinopathie SD  
Syndromes drépanocytaires  
Rares

#### Thalassémies $\beta$

Thalassémie  $\beta$  majeure  
Thalassémie  $\beta$   
Intermédiaire  
HbE/ $\beta$ - thalassémie  
Thalassémies rares

## Le traitement de la thalassémie majeure

Au cours des 30 dernières, l'observation clinique et la recherche ont établi que la thalassémie pouvait être soignée. Les études ont prouvé qu'un traitement transfusionnel adapté, avec un sang sûr et préparé de façon adéquate, associé à une chélation du fer régulière et active, améliorerait spectaculairement l'espérance et la qualité de vie des patients.

L'objectif majeur du traitement est de traiter l'anémie et ses conséquences, et de prévenir les dépôts de fer secondaires à la fois à la maladie elle-même et à son traitement par transfusions.

## Chapitre 3

### Traitement transfusionnel



La transfusion sanguine régulière a considérablement contribué à améliorer la qualité et la durée de vie des patients thalassémiques, et a été un des points principaux du traitement de la thalassémie depuis 1960.

En l'absence de transfusion adaptée, l'anémie sévère et l'expansion réactionnelle de la moelle caractéristiques de la thalassémie majeure peuvent conduire à :

- un retard de croissance
- des anomalies des os, notamment ceux du visage
- une fragilité osseuse, voire à des fractures
- un gros foie et une grosse rate (une organomégalie)
- une limitation des activités physiques habituelles



Des transfusions régulières, a priori toute la vie tant qu'un traitement curatif de la thalassémie majeure ne sera pas disponible, peut limiter, voire éviter le développement de ces symptômes. Il faut toutefois tenir compte d'une série de facteurs avant de commencer les transfusions régulières. Nous discuterons dans ce chapitre :

- I. Quand commencer les transfusions
- II. Comment s'assurer de la sécurité transfusionnelle
- III. Quoi transfuser
- IV. Comment établir le calendrier transfusionnel optimal

### Quand commencer à transfuser ?

Le traitement transfusionnel ne doit être commencé qu'une fois le diagnostic de thalassémie majeure confirmé. Comme nous l'avons déjà dit, la confirmation du diagnostic de thalassémie majeure repose sur :

- (i) Des examens de laboratoire : une étude de l'hémoglobine en hématologie, en biologie moléculaire moléculaire, parfois

l'utilisation d'une chromatographie liquide en haute pression (HPLC)

- (ii) Une analyse génétique des mutations  $\alpha$  et  $\beta$ , et une étude du site de restriction Xmn1- indicateur qui peut aider à prédire la sévérité de la maladie et le traitement le plus approprié.

La sévérité de la maladie est généralement jugée sur le taux d'hémoglobine (Hb) dans le sang. Il est donné en gramme (g) par décilitre (dl : 1/100 de litre) de sang. L'hémoglobine est facilement mesurée dans un laboratoire par une machine automate. Il existe aussi des méthodes anciennes fiables, telles la technique de Sahli. On considère que le taux d'Hb est normalement entre 13 et 16 g/dl chez l'homme et 11-14 g/dl chez les femmes et les enfants. Un taux d'Hb entre 8 et 11 g/dl chez un homme ou une femme représente une anémie modérée, et un taux inférieur à 8 g/dl une anémie sévère.

On ne doit commencer à transfuser les patients qu'une fois le diagnostic de thalassémie établi par les études de laboratoires citées et si :

- Des taux d'Hb inférieurs à 7 g/dl ont été observés au moins à deux occasions séparées d'au moins deux semaines. Il arrive que des patients aient une croissance et un développement normaux alors qu'ils ont des taux d'Hb entre 6 et 7 g/dl ; la décision de ne pas les transfuser relève d'une grande expérience clinique et nécessite une vigilance importante.
- Des taux d'Hb supérieurs à 7 g/dl, mais avec les signes cliniques suivants :
  - Déformations du visage
  - Retard de croissance (poids et ou taille)
  - Fractures osseuses
  - Hématopoïèse extra-médullaire responsable de masses tumorales



En présence de ces critères, la transfusion ne doit pas être différée.

## Assurer la sécurité transfusionnelle

### Approvisionnement en produits sanguins

- La transfusion est un traitement de toute une vie chez un patient thalassémique, les autorités de santé doivent donc prendre les mesures adéquates pour favoriser le don du sang et assurer un approvisionnement suffisant et sécurisé en produits sanguins.

### Prévention de la transmission d'agents infectieux

- Il faut sécuriser au maximum la transfusion. Il faut donc minimiser le risque de transmission par voie sanguine de virus, de bactérie et de parasite. Pour réduire au minimum le risque d'infection transmise par voie transfusionnelle, les autorités de santé doivent :
  - Promouvoir la sélection de donneurs de sang bien portants et favoriser les donneurs de sang bénévoles réguliers. Les dons de sang rétribués doivent être évités, et on ne doit pas demander aux patients de trouver chez leurs amis et dans leur famille des donneurs de sang pour remplacer la transfusion qu'ils viennent de recevoir.
  - Tous les dons du sang doivent être testés pour rechercher les agents infectieux ayant des conséquences cliniques : les virus des hépatites B et C, HIV1 et 2 (les virus du SIDA) et la syphilis. Dans certains pays, l'infection palustre est fréquente et son agent doit être recherché dans le sang.
  - S'assurer que les services nationaux impliqués dans la transfusion (les laboratoires, les banques du sang assurant le stockage et la délivrance des produits sanguins ...) répondent aux exigences internationales.



## Le génotype des groupes sanguins

La sécurité transfusionnelle repose aussi sur la vérification (le typage) du plus de groupes sanguins possibles. Il faut donc déterminer le groupe sanguin des patients : au niveau du groupe Rhésus (sont-ils Rhésus positifs ou négatifs ?) et d'autres systèmes de groupe sanguin, tels Kell, Kidd et Duffy. L'étude des groupes sanguins est difficile quand on a commencé à transfuser les patients, il est donc important de tester le maximum de génotypes sanguins avant le début des transfusions. Idéalement, il faut aussi rechercher la présence d'anticorps contre les globules rouges (recherche d'agglutines

irrégulières = RAI) avant chaque transfusion. Faire coïncider le plus possible de systèmes de groupes sanguins entre le donneur et le receveur est un moyen important de réduire le risque de réaction d'incompatibilité transfusionnelle. Les globules rouges portent de l'ordre de 26 systèmes de groupe sanguin, représentant près de 600 antigènes différents. On ne peut pas faire coïncider tous les antigènes, mais il est tout à fait important de respecter la compatibilité dans les principaux systèmes : ABO, Rh et Kell.

### Quel sang transfuser?

On prélève à un donneur du sang total, c'est-à-dire non seulement des globules rouges mais aussi du plasma, des globules blancs et des plaquettes (voir le chapitre sur le sang). On prélève au donneur environ 450 ml (une poche). Après en avoir retiré le plasma, les globules blancs et les autres cellules, il reste environ 250 ml de globule rouge = **un concentré de globules rouges** qu'on peut transfuser. On ajoute aussi au concentré un anticoagulant et des substances nutritives, l'addition de solutés dépendant de la manière dont le sang a été préparé.



Les patients ayant une thalassémie majeure n'ont pas assez de globules rouges. C'est pourquoi il est souhaitable qu'ils soient transfusés en globules rouges, à l'exclusion des autres produits du sang : le plasma, les globules blancs et les plaquettes. Quand un patient est transfusé en sang total, cela entraîne un risque de surcharge liquidienne, avec secondairement un risque de surcharge cardiaque et de d'oedème pulmonaire. Le fait d'ôter les globules blancs et les plaquettes du sang total diminue aussi le risque d'effet secondaire, tel la fièvre pendant ou juste après la transfusion. Ces symptômes peuvent être traités, mais il est préférable de ne pas les risquer en ne transfusant au patient que le produit sanguin dont il a vraiment besoin.

### Comment produit-on un concentré de globules rouges?

Les globules rouges sont séparés du sang total au laboratoire grâce à une centrifugation, qui enlève plus de 70% du plasma et des globules blancs contenues dans le sang total. Pendant la centrifugation, les globules rouges sédimentent dans le fond de la poche, alors que le plasma, les globules blancs et les plaquettes restent à la partie supérieure, ce qui permet de les enlever facilement. On ajoute à la poche de sang un anticoagulant qui empêche les cellules de se coller





entre elles, et des nutriments ou additifs qui augmentent la durée de vie et préservent la qualité des globules rouges. Les solutions additives utilisées sont: SAGM (saline, adénine, glucose, mannitol), PAGGS-M (phosphate, adénine, glucose, guanosine, saline-mannitol), AS-3 (nutricel), ADSL (adénine, dextrose, saline-mannitol). On utilise comme anticoagulant le CPD (citrate, phosphate, dextrose), le CPDA-1 (citrate, phosphate, dextrose, adénine), et le CP2D (citrate, phosphate, double dextrose).

En Europe, on associe le CPD et le SAG-M pour conserver les globules rouges jusqu'à 48 jours, alors qu'on utilise aux USA l'association CP2D/ AS3.

De façon optimale, les concentrés globulaires destinés aux patients thalassémiques doivent être âgés de moins de 7 jours. Même après addition des solutés décrits, il est souhaitable que les globules rouges aient moins de 2 semaines, car on n'a pas encore d'étude valable pour prouver que les globules rouges conservés plus longtemps sont aussi efficaces chez les patients thalassémiques.

D'autres processus peuvent encore améliorer les produits sanguins. On peut préparer:

- (i) **des concentrés de globules rouges lavés.** De fait, la présence de protéines dans le sang transfusé peut induire des effets indésirables chez le receveur. Bien que la centrifugation enlève plus de 70% du plasma et des protéines du sang total, on peut encore améliorer la qualité des concentrés de globules rouges en les lavant avec des solutions salines pour enlever le maximum de plasma et de protéines. La plupart des patients n'ont pas besoin de cette préparation spéciale. Les concentrés de globules rouges doivent être utilisés dans les 24 heures qui suivent cette préparation par lavage.
- (ii) **des concentrés de globules rouges déleucocytés.** Les recommandations internationales stipulent que le nombre de globules blancs doit être inférieur à 1 million par poche, afin de minimiser le risque d'effets indésirables liés aux globules blancs. Il s'agit en règle d'une fièvre, qu'on impute à la libération par les globules blancs de substances appelées chémokines. En outre, on diminue aussi le risque de transmission des agents infectieux contenus par les globules blancs, tels la bactérie *Yersinia enterocolitica*, le CMV, l'EBV, le Parvovirus B19 ou le virus de





# à propos de la thalassémie

l'hépatite A (voir le glossaire), agents infectieux qui ne sont pas dépistés au niveau des dons du sang mais qui peuvent créer des infections sévères dans certaines conditions.

Il existe plusieurs méthodes pour réduire la quantité de globules blancs (= leucodépletion ou leucoréduction):

- a) **la filtration.** Les globules blancs et les germes qu'ils contiennent peuvent être ôtés efficacement du sang en ajoutant aux poches de sang des filtres. Les recommandations internationales sont de filtrer le sang 4 à 8 heures après le don, la poche étant dans l'intervalle conservée dans un réfrigérateur. Ce laps de temps permet aux enzymes présents dans certains globules blancs (les phagocytes) de détruire certaines bactéries (telle les *Yersinia enterocolitica* qui se multiplient dans les globules blancs) (par phagocytose). On peut aussi filtrer les poches de sang en dehors d'un Site Transfusionnel, « au lit du patient » pendant la transfusion, mais cette technique, efficace, est plus difficile à contrôler.

Il est particulièrement important d'assurer une filtration des globules blancs chez les jeunes patients thalassémiques devant avoir une greffe de moelle, ou ayant été greffés. En effet, les globules blancs contiennent un virus, le CMV, qui peut créer des infections sévères, parfois même mortelles, chez les patients qui ont des défenses immunitaires diminuées, comme c'est le cas des patients transplantés.

Quand les banques du sang ne sont pas capables de séparer le plasma, ou de laver ou de filtrer le sang comme nous l'avons décrit, le sang total doit être gardé au réfrigérateur à 4° 24-48 heures, ce qui permet aux globules rouges de sédimenter au fond de la poche de sang, alors que le plasma, les globules blancs, les plaquettes et des débris qu'on appelle le buffy coat restent en surface, où ils peuvent être enlevés du mieux possible à partir de méthodes de laboratoire très simples. Cette procédure est toutefois près de 1000 fois moins efficace que la filtration.

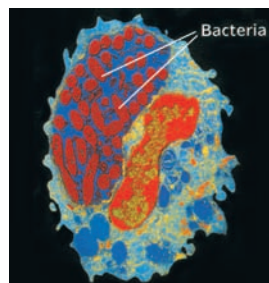
## Efficacité des différentes méthodes pour enlever les globules blancs.

- soustraction du buffy coat après avoir laissé la poche au réfrigérateur: il reste  $< 1.2 \times 10^9$  globules blancs par poche de sang

Filtre pour le sang



Phagocyte rempli de bactéries



- centrifugation puis lavage des globules rouges en solution saline : il reste  $< 1 \times 10^7$  globules blancs par poche de sang
- centrifugation et filtration au lit du malade : il reste  $< 5 \times 10^6$  globules blancs par poche de sang
- centrifugation et filtration à la banque du sang : il reste  $< 5 \times 10^6$  globules blancs par poche de sang
- filtration des globules rouges obtenus par centrifugation avant leur conservation: il reste  $< 1 \times 10^6$  globules blancs par poche de sang.

Idéalement, tous les patients thalassémiques devraient recevoir des concentrés de globules rouges filtrés avant conservation, lavés, parfaitement compatibles, et enrichis en anti-coagulants et nutriments. Si un tel programme n'est pas réalisable pour tous, certains patients devraient bénéficier de préparations spéciales :

1. les patients ayant un déficit en une protéine du sang appelée IgA devraient recevoir des globules rouges lavés car ils risquent de développer après une transfusion des réactions allergiques sérieuses. On doit aussi recommander de laver les globules rouges pour des patients chez lesquels on n'a pas retrouvé de déficit en IgA mais qui font des réactions fébriles répétés malgré l'utilisation de poches de sang filtrées.
2. Certains patients ont des groupes sanguins rares, et il est difficile de trouver pour eux des donneurs de sang suffisamment compatibles. Ils peuvent avoir besoin de poches de sang congelées ou cryopréservées. Il existe en Europe et aux Etats-Unis des Centres médicaux très spécialisés conservant en solution de glycérol à 40%, à  $-60^\circ$ , des globules rouges avec des groupes sanguins exceptionnels, et qui peuvent être conservés là jusqu'à 10 ans.
3. Les patients ayant été greffés, ou devant être greffés, doivent recevoir des produits sanguins irradiés, afin de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle.
4. Les patients qui développent après transfusions des réactions liées aux globules blancs doivent recevoir des produits sanguins déleucocytés. Les jeunes patients pour lesquels une greffe de moelle est prévue doivent aussi recevoir des produits déleucocytés, afin de réduire chez eux le risque d'infection à CMV. C'est aussi le cas des patients qui ont été greffés, afin de minimiser le risque de récurrence d'infection à CMV.

## Organiser un programme transfusionnel

### Calculer le volume de sang à transfuser.

Le volume à transfuser, et la fréquence des transfusions dépendent de l'âge et de l'état clinique du patient, ainsi que de la nature du produit sanguin : les solutions ajoutées au sang, l'hématocrite du donneur (un paramètre proche de l'hémoglobine) et le seuil souhaité d'hémoglobine.

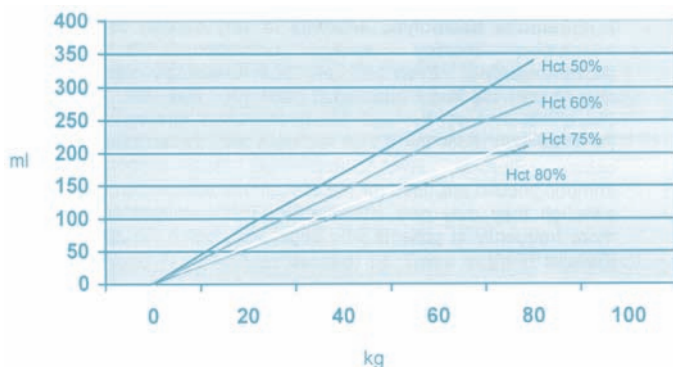
Les spécialistes recommandent des programmes habituels, ou « supertransfusionnels ». Ils apportent 10-15 ml de concentrés érythrocytaires par kg de poids (=volume), à passer en 3-4 heures (en considérant que l'hématocrite des poches transfusées est de 75%), toutes les 2 à 5 semaines. A sujet qui a encore sa rate (=non splénectomisé) a besoin d'environ 180 ml de concentré/kg/an, alors qu'un sujet splénectomisé a besoin d'environ 133 ml/kg/an.

On doit transfuser plus lentement les personnes qui ont un problème cardiaque, ou qui ont un taux d'hémoglobine pré-transfusionnel en dessous de 5 g/dl, par exemple à la vitesse de 2-5 ml de concentré/kg/heure. Il existe des graphiques et des tableaux (3a,3b) qui aident les médecins à calculer la quantité exacte à transfuser.

Les programmes transfusionnels doivent maintenir les patients à environ 9-10.5 g/dL avant la transfusion et pas plus de 15 g/dl après la transfusion. Avec ces apports en sang, les patients

- réduisent l'expansion de leur moelle
- ont une croissance normale et augment leur énergie
- leur rate n'augmente pas de taille, ou plus tard dans la vie
- leur sang est moins visqueux ; ils ont moins de risque de complications thrombo-emboliques, de céphalées, de saignements de nez
- le fer en excès se dépose moins dans les organes

**3a** Quantité de sang du donateur, en fonction de l'hématocrite, nécessaire pour augmenter l'hémoglobine du patient par 1g/dl.



Pris de « Lignes Directrices pour la Gestion Clinique de la Thalassémie » publié par la FIT

**3b** Lignes directrices pour décider sur la quantité de sang à transfuser

	Hématocrite du donateur			
	50%	60%	75%	80%
1 g/dl	4.2 ml/kg	3.5 ml/kg	2.8 ml/kg	2.6 ml/kg
2 g/dl	8.4 ml/kg	7.0 ml/kg	5.6 ml/kg	5.2 ml/kg
3 g/dl	12.6 ml/kg	10.5 ml/kg	8.4 ml/kg	7.8 ml/kg
4 g/dl	16.8 ml/kg	14.0 ml/kg	11.2 ml/kg	10.4 ml/kg

Augmentation désirée dans le taux d'hémoglobine

Pris de « Lignes Directrices pour la Gestion Clinique de la Thalassémie » publié par la FIT

La fréquence des transfusions dépend aussi de l'activité scolaire ou professionnelle, et de la distance entre le domicile du patient et le centre de transfusion. On doit autant que possible tenir compte à la fois du style de vie du patient et des impératifs médicaux.

## Evaluer l'efficacité d'un programme transfusionnel

On apprécie en règle l'efficacité d'un programme transfusionnel sur la surveillance de la diminution du taux d'hémoglobine après une transfusion : elle ne doit pas dépasser 1 g/dl/semaine chez les personnes splénectomisées, et 1.5 g/dl/semaine chez celles qui ont encore leur rate.

Si la diminution du taux d'hémoglobine est plus importante, il faut rechercher :

- des anticorps (alloanticorps) contre les globules rouges (voir le paragraphe réactions post-transfusionnelles)
- une hyperactivité de la rate (hypersplénisme) et/ou du foie (hépatomégalie). Ainsi, quand un patient a besoin de plus de 200 ml/kg/an, il faut rechercher un hypersplénisme.
- Un sang de qualité insuffisante, dont les globules rouges ont une durée de vie trop courte et fonctionnent moins bien
- Un saignement (par exemple intestinal)
- L'augmentation de la destruction des globules rouges par un médicament (par exemple la ribavirine)
- L'augmentation de la destruction des globules rouges par une infection (exemple le paludisme)



Il est souhaitable de mesurer l'hémoglobine avant et après toute transfusion, pour apprécier l'efficacité des transfusions. Si c'est impossible, il faut mesurer l'hémoglobine aussi souvent que possible, 1 fois/semaine, tous les 15 jours, ou avant chaque transfusion.

## Les réactions post-transfusionnelles

Une transfusion peut entraîner des réactions indésirables ou des complications appelées réactions post-transfusionnelles. On appelle ainsi les effets indésirables survenant pendant ou après une transfusion sanguine. Environ 4% des transfusions (plus quand le sang est de qualité insuffisante) entraînent un effet indésirable. En effet, une transfusion sanguine apporte une substance étrangère, le sang d'un donneur, chez le patient. Il est donc possible d'observer une réaction

du système immunitaire du receveur, comme après une greffe ou une transplantation. En fait, tout acte médical comporte à la fois des bénéfices et des risques potentiels, qui doivent être soigneusement appréciés par l'équipe soignante.

On distingue chez les patients recevant une transfusion plusieurs types de réactions :

- A.** Les réactions transfusionnelles médiées par le système immunitaire : c'est le système immunitaire du receveur qui réagit au sang transfusé
- B.** Les réactions transfusionnelles non- médiées par le système immunitaire : ce n'est pas le système immunitaire du receveur qui réagit au sang transfusé

Ces deux types de réactions peuvent survenir pendant ou juste après une transfusion (réactions aiguës) : après la transfusion de quelques millilitres de sang au tout début de la transfusion, ou après la fin de la transfusion, quelques jours, quelques semaines après, voire plus longtemps après.

Les tableaux suivants (1.2.3) indiquent les réactions de type A et B, et leur fréquence (voir 3c, 3d, 3 e).

(Voir le glossaire pour les termes médicaux)

## Réactions post-transfusionnelles immunitaires

3c

tableau 1

Réaction aiguë	fréquence	réaction retardée	fréquence
Hémolyse intravasculaire	1/25 000	alloimmune	1/100
Anaphylaxie	1/50 000	hémolyse extravasculaire	1/2500
Fièvre non-hémolytique	1/100	Réfraction aux plaquettes	1/10
Allergie (urticaire)	1/100	maladie du greffon contre l'hôte	rare
TRALI (transfusion related acute lung injury)	1/10 000		

## Réactions post-transfusionnelles non immunitaires

Réaction aiguë	fréquence	réaction retardée	fréquence
Hémolyse (in vitro)		surcharge en fer	à long terme
Problèmes métaboliques		infections	
Coagulopathie	rare	bactérienne	
Hypothermie	rare	Gram	1/15 000
Toxicité du citrate	rare	Gram +	1/2000
Hypocalcémie	rare	Virale *	
Hyperkaliémie	rare	HBV HCV HIV1 et 2 HTLV I et II CMV EBV B19	
		Prions: creutzfeld Jacob ?	
		Parasite ** (ex : paludisme) rare	
Complications emboliques	rare		
Hypervolémie	1/10 000		

\*La fréquence des complications virales dépend beaucoup des pays, fonction des systèmes de sécurité virales mis en place et de la prévalence des virus chez les donneurs de sang du pays.

\*\*La fréquence des complications parasitaires est plus élevée dans les pays en voie de développement.

Le tableau 3 détaille la cause de certaines réactions post-transfusionnelles, leur siège habituel, et les symptômes associés.

### Causes, chronologie et symptômes des réactions post-transfusionnelles.

Type de réaction	moment d'apparition	Cause	Symptômes
Hémolyse aiguë	Dès la transfusion de Quelques ml de sang	Incompatibilité ABO	dyspnée, douleur thorax, abdominale lombaire, hypotension choc, frissons, insuffisance rénale
Anaphylaxie	idem	déficit en IgA	éruption, prurit, dyspnée, diarrhée, vomissements, douleur thorax, hyperten- sion, perte de conscience, choc
Embolie gazeuse	idem	entrée d'air	toux, dyspnée, douleur thorax, choc
Infection bactérienne (sepsis)	Fin de la transfusion	bactérie dans le fièvre, sang	frissons vomissements, diarrhée hypotension, choc insuffisance rénale CIVD
Surcharge volémique	idem	transfusion trop rapide	dyspnée, cyanose hypertension
TRALI (transfusion Related lung injury)	idem	incompatibilité dyspnée, entre les globules blancs du donneur et les anticorps du receveur)	cyanose hypotension
Fièvre non- hémolytique	idem	réactions entre les globules blancs trans usés et les anticorps du patient rôle possible des cytokines produites par les globules blancs pendant le stockage du sang	fièvre
allergie (urticaire)	idem	réaction d'anticorps - antigènes	urticaire



Type de réaction	moment d'apparition	Cause	Symptômes
GVH (maladie du greffon Contre l'hôte)	3-30 jrs après transfusion	réaction des antigènes HLA du receveur contre Les lymphocytes T du donneur Chez 1) les receveurs immunodéprimé, 2) les fœtus transfusés, 3) les nouveaux nés après échange transfusionnel, 4) les dons intra-familiaux	fièvre diarrhée éruption pancytopénie
réaction alloimmune jours ou (voir tableau 4)	après quelques semaines	anticorps anti-globules rouges	fièvre frissons ictère, chute inexplicable de l'Hb
réaction hémolytique retardée	3-7 jours	idem	

## Le traitement des réactions transfusionnelles

Le pronostic d'une réaction transfusionnelle dépend de la sévérité de cette réaction. Voici quelques principes thérapeutiques :

Réactions sérieuses:

- réaction post-transfusionnelle hémolytique aiguë, allergie, sepsis contamination bactérienne), embolie gazeuse : la transfusion est arrêtée. Un traitement peut être administré par voie intra-veineuse, le traitement de certaines complications, comme la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), l'insuffisance rénale ou le choc peut être nécessaire.
- une surcharge volémique est traitée par oxygène et diurétiques
- un TRALI ( transfusion related lung injury = détresse respiratoire post-transfusionnelle) peut être résolu par assistance respiratoire
- une hémolyse retardée avec alloimmunisation peut être réduite par corticostéroïdes
- une réaction du greffon contre l'hôte nécessite un traitement adapté
- une infection virale est traitée en fonction du virus en cause.

## Réactions bénignes:

- une fièvre non-hémolytique est traitée par antipyrétiques
- une allergie (urticaire): l'éruption et le prurit sont soulagés par des anti-histaminiques

## Prévention des réactions transfusionnelles.

Les services de transfusion et les autres départements concernés doivent mettre en œuvre des stratégies rigoureuses assurant que les procédures transfusionnelles optimales sont toujours utilisées et que la santé et la sécurité des patients sont assurées. Les équipes médicales doivent suivre strictement les consignes transfusionnelles validées. Une erreur d'identification du patient (et donc du groupe sanguin) est la cause de loin la plus fréquente d'accident transfusionnel fatal.

1. L'identité des patients doit apparaître clairement sur les prélèvements sanguins destinés au groupage sanguin et aux tests de compatibilité. Le nom complet et la date de naissance des patients doivent être reportés sur le tube avant le prélèvement sanguin, et la date vérifiée sur la fiche transfusionnelle.
2. un personnel de santé qualifié doit vérifier que les équipements destinés à la transfusion sont utilisés conformément aux normes recommandées par le fabricant.
3. Avant le branchement des unités de sang, un personnel de santé qualifié doit vérifier visuellement que la poche de sang n'a pas de signe de contamination : pas de changement de couleur, pas de caillots, et vérifier que la date de péremption n'est pas dépassée.
4. La compatibilité entre le receveur et la poche de sang doit être contrôlée en vérifiant la carte de groupe sanguin du receveur et le groupe sanguin figurant sur la poche de sang.
5. Les éléments identifiant la poche de sang transfusée doivent être recopiés sur le dossier du receveur, afin de retrouver le donneur si nécessaire.
6. La surveillance de la transfusion doit être soigneuse, particulièrement au début car c'est le moment où les réactions transfusionnelles sont les plus fréquentes.
7. Les produits sanguins doivent être transfusés pendant le temps

recommandé, afin d'assurer les meilleures efficacités, sécurités, et facilités d'administration.

8. Une transfusion trop rapide de sang trop froid peut être dangereuse. Le maniement des unités congelées doit être prudent car elles peuvent être friables et être abîmées à de basses températures.
9. Il est préférable de vérifier les taux d'hémoglobine avant et après la transfusion.
10. Toute réaction indésirable doit être notée et reportée. Une réaction sérieuse doit entraîner une enquête (il faut adresser à la banque du sang un prélèvement de sang après transfusion, le reste de la poche de sang, et la tubulure, pour faire des tests de compatibilité et des recherches en bactériologie).
11. La répétition de réactions post-transfusionnelles doit faire rechercher des anticorps irréguliers dans d'autres systèmes qu'ABO et Rhésus.
12. Il est important de se souvenir que certaines réactions peuvent être différées, de même que les maladies transmises par la transfusion. Si on découvre a posteriori qu'un donneur a une séroconversion, les receveurs ayant reçu du sang de ce donneur doivent bénéficier d'une surveillance médicale.

Les banques du sang doivent mettre en œuvre un système de contrôle de qualité. Ces systèmes doivent s'assurer que:

1. La sélection des donneurs de sang, les conditions de prélèvement, les tests de laboratoires, les conditions de manufacture, de stockage et de distribution des produits sanguins sont en accord avec les recommandations de bonne pratique.
2. Les rôles et responsabilités des différents intervenants sont clairement identifiés.
3. Le matériel correct est utilisé.
4. Il existe un système d'audit interne, afin qu'un contrôle de qualité régulier puisse être réalisé et efficace.

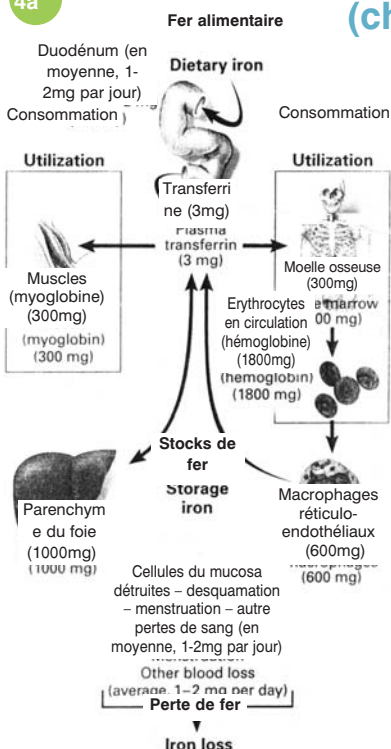
5. Toute erreur soit reportée et la leçon en soit tirée.

De nombreux hôpitaux en Europe et aux USA ont des Comités de Sécurité Transfusionnelle qui associent des représentants des centres transfusionnels et des principaux services cliniques ayant une activité transfusionnelle. Ces comités accroissent la sécurité transfusionnelle en:

1. définissant les protocoles transfusionnels adaptés à l'activité clinique locale
2. effectuant des évaluations régulières des pratiques transfusionnelles
3. analysant les évènements indésirables liés à la transfusion et appliquant toute mesure corrective nécessaire.

## Chapitre 4

4a



### Excès de fer et traitement de cet excès (chélation du fer).

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, la thalassémie entraîne une accumulation de fer dans le corps. Les patients thalassémiques accumulent le fer à partir de 2 sources: l'alimentation et les transfusions. Si le fer en excès n'est pas éliminé, il peut endommager des organes importants, comme le foie et le cœur. Les patients thalassémiques doivent donc être traités par des médicaments particuliers : les chélateurs, qui éliminent le fer du corps.

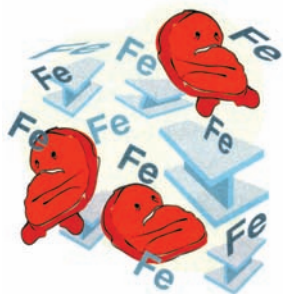
### Le fer chez les personnes non malades

Un adulte normal contient environ 4g de fer dans son corps, dont environ 3 sont utilisés pour fabriquer de l'hémoglobine dans les globules rouges matures. Comme nous l'avons déjà vu, les globules rouges mûrent puis meurent, leur hémoglobine est fractionnée en hème et en globine. Le fer relargué à partir de l'hème est véhiculé par une protéine porteuse appelée transferrine vers la moelle pour être de nouveau intégré dans l'hème puis dans un globule rouge. De même, les acides aminés sont recyclés pour fabriquer de nouveau de la globine.

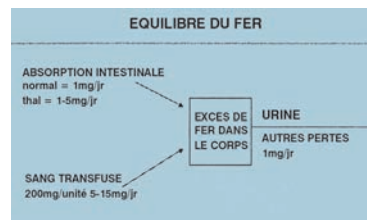
Ce processus explique que chez un sujet normal, le corps réutilise la plus grande quantité de son fer disponible, et que seulement une petite partie de fer doit être éliminée. Ce n'est qu'un mg de fer qui est éliminé chaque jour par un sujet adulte normal – surtout dans les urines, les selles, la desquamation des cellules de la peau, et- chez les femmes- les règles. Le fer éliminé est remplacé par le fer absorbé à partir des aliments au niveau intestinal.

### Le fer chez les patients thalassémiques

Chez les patients thalassémiques intermédiaires et majeurs qui ne sont pas transfusés, le corps essaye de compenser l'anémie sévère en absorbant significativement plus de fer au niveau intestinal qu'un sujet



normal (2 à 5g/ an au lieu de 0,0015g/an chez un sujet normal), afin de produire plus de globules rouges. Le degré d'augmentation de l'absorption du fer dépend de la sévérité de l'anémie, plus elle est profonde, plus la moelle s'expand afin de fabriquer plus de globules rouges, plus intense est la demande en fer. D'autres facteurs peuvent influencer la quantité de fer absorbée au niveau intestinal. Par exemple, la vitamine C augmente l'absorption intestinale du fer, alors que le thé et certaines céréales la diminuent. Toutefois, la façon la plus efficace de réduire l'absorption intestinale du fer et de maintenir un bon taux d'hémoglobine. D'où l'importance de transfuser régulièrement les patients pour maintenir leur taux d'hémoglobine pré-transfusionnelle au dessus de 9g/dl. Les patients insuffisamment transfusés absorbent excessivement le fer (1 à 5mg/jour, soit 0,4 à 2g/an).



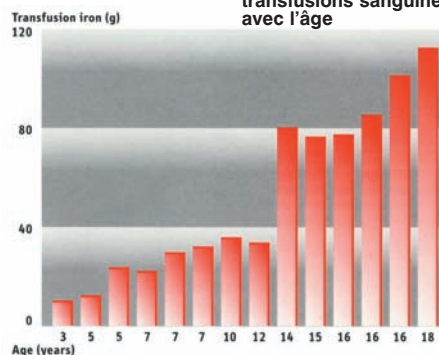
Chez les patients transfusés, la principale source de surcharge en fer est le sang transfusé. La quantité de sang apporté par la transfusion est très supérieure à celle absorbée par voie intestinale. Il est donc tout à fait nécessaire que les patients régulièrement transfusés soient traités par des chélateurs du fer, médicaments qui se lient au fer et l'évacuent hors du corps.

Chaque millilitre (ml) de globules rouges contient environ 1,16mg de fer. Un concentré de globules rouges moyen fait environ 250ml, soit  $250 \times 1,16 = 200-290\text{mg}$  de fer. Le fer relargué quand ces globules rouges meurent est une source importante de fer, qui s'accumule dans le corps des patients transfusés tout au long de leur vie. Ainsi, un patient qui reçoit 30 concentrés de globules rouges par an recevra un excès de fer d'environ 6g par an ( $200 \times 30 = 6000 \text{ mg} = 6\text{g}$ ), soit environ 15-16mg/jour. Le corps est incapable d'éliminer une telle quantité de fer en excès, ce fer s'accumule donc dans les tissus et les organes. Si ce fer n'est pas éliminé par un médicament, il peut être extrêmement toxique, responsable des certaines des complications les plus sérieuses de la beta-thalassémie majeure.

Les symptômes de la surcharge en fer apparaissent généralement vers l'âge de 10 ans, bien que des signes de toxicité du fer aient été trouvés dans le foie d'enfants beaucoup plus jeunes. La toxicité hépatique, appelée fibrose, débute environ deux ans après le début des transfusions. Une atteinte hépatique sévère (une cirrhose) peut

4b

**Augmentation du fer transfusionnel en fonction de l'augmentation du besoin pour les transfusions sanguines avec l'âge**



(De Cohen et Schwartz – La thérapie de chélation dans les l'excès de fer chronique, 1977, Symposia Specialists, Inc., Box 610397, Miami, Floride)

apparaître avant l'âge de 10 ans si aucun traitement chélateur n'a été débuté, surtout si le patient a aussi une hépatite B et/ou une hépatite C. L'atteinte cardiaque, une des principales causes de décès chez les patients thalassémiques majeurs, a aussi été décrite dans les dix ans qui suivent le début des transfusions, mais on observe en règle pas d'insuffisance cardiaque avant au minimum l'âge de 15 ans.

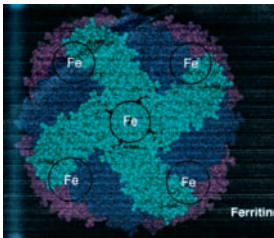
La surcharge en fer est aussi la principale cause de retard pubertaire chez les patients thalassémiques, concernant près de la moitié des garçons et des filles. De plus, la surcharge en fer peut rendre la conception difficile chez les femmes désirant avoir un enfant (près de 25 % des cas), et peut fréquemment contribuer au développement d'un diabète.

Au long cours, la surcharge en fer a une toxicité osseuse, et sur d'autres organes importants, tels la thyroïde et la parathyroïde. De ce fait, les patients doivent avoir un traitement éliminant le fer en excès, qui risque sinon d'avoir des effets négatifs sérieux sur leur durée et qualité de vie.

## Toxicité du fer

4c

Molécule de Ferritine



Au fur et à mesure que le fer s'accumule dans le corps, conséquence de la thalassémie elle-même ou des transfusions, ou des 2, la protéine chargée de le véhiculer dans le sang- la transferrine, devient saturée. Quand il n'y a plus de transferrine libre capable de la transporter, le fer non lié à la transferrine, qui est très toxique pour le corps, circule librement dans le sang. Le fer peut aussi être stocké dans les tissus par des protéines de stockage : la ferritine et l'hémosidérine. Le fer stocké dans ces molécules est beaucoup moins toxique que le fer libre, mais comme ces molécules sont elles-mêmes régulièrement détruites, notamment quand le sujet est malade, du fer libre est relâché.

Le fer non lié à la transferrine, fer libre circulant quand il n'y a plus de transferrine disponible pour le véhiculer, est instable. Cela signifie qu'il peut facilement gagner ou perdre des charges négatives appelées électrons. Quand le fer gagne un électron, il n'a plus trois charges positives (type de fer appelé Fer +++ ou fer ferrique), et n'a plus que deux charges positives (type de fer appelé Fer ++ ou fer ferreux). Quand le fer oscille entre Fer ++ et Fer +++, cela génère la production de substances dangereuses appelées radicaux libres, qui





toutefois pas la réalité. Le niveau d'efficacité dépend de la dose, de la voie d'administration, du niveau des stocks de fer, du taux de vitamine C du corps, et de la régularité avec laquelle le patient fait son traitement.

**Le rôle de la vitamine C.** La vitamine C est un agent réducteur- c'est-à-dire qu'elle convertit le  $\text{Fer } 3^+$  en  $\text{Fer } 2^+$ , ce qui est tout à fait important parce que le  $\text{Fer } 2^+$  circule plus facilement dans le corps que le  $\text{Fer } 3^+$ , et que c'est aussi le  $\text{Fer } 2^+$  qui se lie le plus facilement aux chélateurs comme le DFO. Pour cette raison, le  $\text{Fer } 2^+$ , appelé aussi fer ferreux, est souvent appelé le fer « chélatable », alors que le  $\text{Fer } 3^+$ , le fer ferrique, est forme immobile du fer présente dans les compartiments de stockage, comme le foie, lié à des protéines porteuses comme la ferritine et l'hémossiderine. On peut augmenter la quantité de fer éliminée par ces protéines en donnant de la vitamine C avec le DFO.



Les experts recommandent que les patients thalassémiques prennent de la vitamine C tous les jours, idéalement en même temps que le DFO est administré. On conseille en général de ne commencer la vitamine C qu'après quelques semaines de traitement par le DFO.

La dose quotidienne recommandée de vitamine C est 50mg pour les enfants âgés de moins de 10 ans, 100mg pour les enfants plus âgés. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 200mg. Les patients qui consomment régulièrement des oranges ou des jus de fruits frais peuvent ne pas nécessiter de suppléments en vitamine C : une grosse orange contient par exemple 75mg de vitamine C, 100ml de jus d'orange frais contiennent 50mg de vitamine C.

Comme pour tout traitement et supplément diététique, les doses doivent toujours être adaptées après une consultation médicale. Il faut savoir que tout excès de vitamine C peut être toxique par une mobilisation excessive du fer. Les suppléments de vitamine C peuvent être dangereux chez les patients qui ne sont pas traités par DFO, puisque le fer mobilisé par la vitamine C reste libre, pouvant créer des dégâts tissulaires.

## Quand commencer la chélation du fer

Les patients thalassémiques majeurs ne doivent commencer le DFO qu'après avoir reçu plusieurs transfusions régulières. Le DFO ne traite



aucun des problèmes liés à des apports transfusionnels insuffisants, tels que l'anémie, les déformations osseuses, l'augmentation de taille du foie et de la rate. Le DFO ne doit être prescrit aux patients non ou insuffisamment transfusés avant qu'ils aient atteint l'âge de 10 ans, ou qu'ils aient des signes de surcharge en fer.

En règle générale, les patients ne doivent commencer la chélation du fer qu'après qu'ils ont reçu 10-20 transfusions, ou que leur ferritine dépasse 1000 µg/l.

### Comment préparer, conserver et utiliser le Desféral.

Il a fallu plus de 30 ans d'expérience clinique pour que les médecins et les chercheurs se mettent d'accord sur la meilleure façon d'administrer le DFO afin à la fois d'enlever le fer du corps tout en évitant toute toxicité liée à un surdosage.

Le DFO est une grosse molécule, que l'intestin ne peut pas absorber suffisamment. Les meilleures voies d'administration sont donc la voie sous-cutanée (sous la peau), ou intra-veineuse (dans une veine). En même temps, parce que le DFO est rapidement éliminé (sa demi-vie est de 5-10 minutes), le traitement doit être administré lentement sur une période de temps prolongée, afin d'obtenir une concentration stable dans le sang le plus longtemps possible. Le DFO est administrée par une pompe particulière qui injecte le médicament lentement sous la peau, pendant 8-12 heures, au moins 6 jours par semaine. La dose exacte pour chaque patient est calculée en fonction de son poids, de la surcharge en fer, et de l'examen clinique. En général, les doses moyennes en pédiatrie sont de 20-40 mg/kg/jour, car des doses plus élevées risquent de ralentir la croissance. La dose habituelle chez les adultes est de 30-50mg/kg/j.

### Préparer le DFO

Le DFO est une poudre sèche, disponible sous forme de flacons de 500mg ou 2g. Chaque flacon doit être dilué en solution à 10% avant usage. Pour faire une solution à 10% de DFO à partir d'un flacon de 500 mg, on peut par exemple rajouter 5ml d'eau distillée à la poudre (on trouve l'eau distillée en pharmacie). Il faut ensuite attendre quelques minutes pour permettre à la poudre de se dissoudre. Il est important de ne pas secouer la préparation pour accélérer la dissolution, le flacon peut être roulé dans la paume de la main, ou sur une surface plate comme une table. Une fois que la poudre est dissoute, la solution peut être aspirée par une seringue et placée sur



une petite pompe mue par une batterie. La pompe appuie doucement sur le piston et diffuse le médicament pendant le temps indiqué (8-12 heures). La seringue se vide dans le temps requis. Certaines des pompes les plus utilisées ont une alarme qui sonne quand la pompe se bloque ou que la perfusion est finie.

## Conserver le DFO.

Une fois préparée, la solution de DFO peut être conservée à température ambiante (23°) 24 heures au maximum. Dans les climats chauds, il est important de préparer la solution dans un endroit frais, et de la mettre au frais à 4° si elle n'est pas utilisée immédiatement. Une solution gardée au réfrigérateur peut être conservée près de 5 jours. Mais si son aspect s'altère (changement de couleur ou de consistance), elle doit être jetée immédiatement. Il est préférable de retirer la solution de DFO environ 2 heures avant son utilisation, pour la remettre à la température du corps.



Le DFO peut être aussi préparé de façon stérile par un pharmacien avant une injection sous-cutanée ou intraveineuse. Ce type de solution peut rester stable jusqu'à 2 semaines à 4°. Si cette préparation est assurée par un patient et non pas un pharmacien, la stérilité n'est pas garantie, et la solution ne doit pas être gardée plus d'un ou deux jours. Injecter un produit non stérile, contaminé, pourrait avoir des conséquences néfastes.

## L'administration sous-cutanée du DFO

Pour administrer le DFO par voie sous-cutanée, la seringue contenant le DFO est connectée à la pompe, puis à une tubulure en plastique terminée par une aiguille très fine, qui est insérée sous la peau. Le DFO diffuse dans l'espace entre la peau, et le muscle ou la graisse en dessous.

Avec le temps, on fabrique des pompes de plus en plus petites, légères, silencieuses. Elles sont moins visibles, et peuvent être utilisées discrètement pendant la journée, cachées sous les vêtements. Toutefois, certains patients préfèrent les perfusions la nuit, pour ne pas être gênés pendant la journée.

L'utilisation régulière du DFO joue un rôle majeur pour garder les patients thalassémiques en bonne santé. Mais le traitement chélateur est difficile, il prend du temps, peut être douloureux, et il est difficile de le faire tous les jours. Il est donc très important que tous ceux qui

prennent soin d'un patient thalassémique, les médecins, infirmières, les parents, et avant tout les patients eux-mêmes, essaient d'alléger le traitement. Les adolescents apprécient en particulier ce qui peut rendre leur traitement plus discret. Il faut aussi tout faire pour réduire au minimum les réactions locales liées aux injections, et les autres complications du DFO (voir plus bas).

## Les autres voies d'administration du DFO

Il existe d'autres voies d'administration du DFO que la voie sous-cutanée décrite plus haut, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients.

### L'injection intraveineuse continue sur 24 heures

Le DFO est administré par voie intraveineuse. Cette méthode peut sauver la vie de patients ayant une surcharge en fer si grave qu'elle présente des risques pour le cœur; elle réduit la toxicité du fer présent dans l'organisme pendant que le DFO est perfusé, et élimine de grandes quantités de fer plus rapidement que toutes les autres méthodes. Cependant, l'injection intraveineuse continue a aussi des complications propres, en particulier d'infection ou de thrombose secondaires aux cathéters nécessaires pour effectuer la perfusion (voir plus bas). Cette méthode ne doit donc être utilisée que dans des cas exceptionnels, si le patient présente:

- (i) Une surcharge en fer sévère, c'est à dire des ferritinémies en permanence  $> 2500 \mu\text{g/l}$   
**et/ou**  
une concentration de fer intra-hépatiques  $> 15$  microgramme/g de poids sec, mesurée lors d'une ponction biopsique du foie
- (ii) Une complication cardiaque de la surcharge en fer
- (iii) Il s'agit d'une femme programmant une grossesse, qui a une ferritinémie élevée et/ou une concentration de fer intra-hépatique élevée
- (iv) On peut aussi envisager une perfusion intraveineuse continue chez les patients qui ont besoin d'une chélation intensive quels que soient les valeurs des ferritines ou du fer intra-hépatique, par exemple avant une greffe de moelle ou chez les patients avec une hépatite C chronique.

Les injections intraveineuses continuelles délivrent 50 mg/kg/jour de façon continue, tous les jours de la semaine, au moyen d'un cathéter qui donne accès à une très grosse veine.

Ce type de cathéter est assez cher, les patients qui en sont porteurs doivent être surveillés très rigoureusement. Les infections sérieuses sont la complication la plus fréquente de ce type de chélation, et parfois les caillots de sang (thromboses). Des médicaments spéciaux, les anticoagulants peuvent être prescrits pour prévenir ces caillots, et il faut faire particulièrement attention à garder la peau qui entoure le cathéter très propre, afin d'éviter les infections. On peut apprendre aux patients à connaître ces consignes d'hygiène cutanée, et à consulter un médecin en urgence s'ils présentent de la fièvre, des frissons, ou constatent une douleur ou une rougeur de la peau.

### **Linjection intraveineuse sur 8-12 heures**

C'est une autre alternative, qui peut être utilisée en cas de complications sérieuses et locales des perfusions sous-cutanées. La dose (40-50 mg/kg/jour), la durée de perfusion (8-12 heures) et la fréquence des injections (au moins 5 jours/semaine) sont en règle les mêmes que pour l'administration sous-cutanée. Cependant, cette méthode est moins efficace que l'administration intra-veineuse continue chez les patients avec une surcharge en fer importante et des complications cardiaques.

Il est important de se souvenir que l'administration intraveineuse du DFO ne doit se faire qu'avec les plus grandes précautions, et si c'est absolument nécessaire. En effet, à long terme, les perfusions répétées risquent d'endommager les veines, qui sont absolument nécessaires pour les transfusions sanguines, et comportent un risque infectieux.

### **L'administration intraveineuse de DFO le jour de la transfusion**

Certains centres perfusent le DFO en même temps que la transfusion. Le DFO ne doit pas être ajouté directement au sang, car cela risquerait d'apporter des bactéries dans le sang, ou de provoquer des réactions d'intolérance. En règle générale, il ne faut rien ajouter au sang transfusé, tant qu'il n'a pas été prouvé scientifiquement que cette modification est sans danger.

Quand le DFO est transfusé en même temps que le sang, il est dissous dans une solution appelée sérum physiologique. La solution de DFO est raccordée « en Y » à la poche de sang, et transfusé en général sur une période d'environ 4 heures. Parfois, le DFO est perfusé par une pompe. Le temps nécessaire pour perfuser le DFO est souvent plus



long que le temps de la transfusion elle même.

Il est important de se rendre compte que le DO administré pendant la transfusion, donc toutes les 2 à 4 semaines, a une efficacité très limitée. Ca reste parfois la seule solution quand le DFO est très peu disponible. Certains centres associent la perfusion de DFO pendant la transfusion et un traitement quotidien, dans l'idée d'augmenter la chélation globale.

## Les injections intramusculaires de DFO

Au début de son utilisation dans le traitement de la thalassémie, le DFO était utilisé par voie intra-musculaire. On a montré depuis que cette voie n'est pas aussi efficace que les voies sous-cutanées ou intraveineuses.

On utilise encore la voie intramusculaire dans certaines situations, par exemple dans les pays où le DFO est terriblement cher, et de ce fait n'est disponible qu'en toutes petites quantités, où quand les pompes ne sont pas disponibles. Il est très clair qu'il vaut mieux administrer un tout petit peu de DFO, quelque soit le mode d'administration, que pas du tout. L'administration intra musculaire est donc préférable à pas de DFO du tout.

On peut aussi dissoudre 500 mg dans 5 ml d'eau distillée et l'injecter dans un muscle du bras ou de la jambe. La dose totale de la journée est divisée en 2, et injectée en 2 fois-certains investigateurs ont montré récemment l'efficacité de cette méthode.

## b) Evaluer l'efficacité d'un traitement chélateur

Il faut, pour évaluer l'efficacité d'un traitement chélateur, estimer la quantité de fer stockée dans le foie et les autres tissus du corps.

Le foie est capable de stocker de très grandes quantités de fer, 70% ou plus du stock global d'un individu, soit 20g. Le fer en excès se dépose d'abord dans le foie, puis quand les capacités de stockage de celui-ci sont dépassées, dans les autres tissus. Le fer dans ces organes se lie à 2 protéines : la ferritine et l'hémosidérine, et il se lie dans le sang à une protéine porteuse, la transferrine. Une petite quantité de ferritine passe du foie dans le sang ; c'est la mesure de la ferritine dans le sang qui est utilisée pour quantifier la surcharge en fer.

La valeur normale de la ferritine dans le sang (ferritinémie) est inférieure à 250µg/l chez les hommes, et entre 10 et 120µg/l chez les femmes. Un microgramme de ferritine dans le sang correspond à 8 mg



de fer au niveau des stocks de l'organisme. Les patients thalassémiques majeurs ont des stocks de fer extrêmement élevés et des valeurs de ferritinémies élevées.

Même si les valeurs de ferritines sont des marqueurs fiables de la surcharge en fer, elles prédisent toutefois moins parfaitement la surcharge en fer dans le cœur voire dans d'autres organes. En outre, d'autres facteurs peuvent modifier les taux de ferritine, comme l'inflammation, les infections bactériennes et virales, les maladies hépatiques, l'arthrite et la carence en vitamine C, indépendamment des variations réelles du niveau de fer.

Toutefois, en pratique courante, les variations de la ferritine sont considérées représenter le marqueur le plus simple du risque d'apparition de complications liées à la surcharge en fer. Ainsi, des études ont montré que si un patient a des ferritines en permanence au-dessous de 2500µg/l pendant plusieurs années, son risque de développer des complications cardiaques est faible. L'objectif est donc que la ferritine ne dépasse pas 1000-2000µg/l, en vérifiant le taux de ferritine au moins tous les 3 mois pour pouvoir ajuster le traitement si nécessaire. Il faut aussi vérifier que le DFO n'a induit aucune toxicité, qui peut être observée quand le DFO est donné à de fortes doses à des patients qui ont des ferritines très en dessous de 1000µg/l.

## La surveillance de la ferritinémie pour adapter les doses de DFO

On peut utiliser la ferritine pour calculer la posologie idéale du DFO pour un patient donné, en utilisant l'équation suivante, connue sous le nom « d'index thérapeutique » (IT) :

From TIF's "Guidelines for the Clinical management of Thalassaemia"

$$\text{L'index thérapeutique} = \frac{\text{dose quotidienne moyenne (en mg/kg/jour)}^*}{\text{ferritinémie (}\mu\text{g/l)}}$$

Cet index doit rester inférieur à 0.025

\*La dose quotidienne moyenne est calculée en multipliant la dose quotidienne administrée chaque jour par le nombre de jours de traitement par semaine, et en divisant par 7 puisqu'il y a 7 jours par semaine.

Au fil des ans, d'autres tests ont été mis au point pour mesurer de façon fiable la quantité de fer du corps. On associe ces tests aux mesures de la ferritine, afin de déterminer avec le plus de précision possible le

contenu en fer dans le corps, en particulier le foie et le cœur.

### La mesure du fer intra-hépatique

On peut la déterminer en prélevant des cellules du foie (le geste s'appelle une biopsie hépatique) et en dosant le fer qu'elles contiennent. On fait une biopsie hépatique en insérant une aiguille spéciale à travers la paroi abdominale, en règle au cours d'une anesthésie locale, en se guidant par échographie, et en retirant un très petit fragment de foie. Une mesure précise du fer nécessite d'avoir prélevé au moins 1mg de poids sec, que le tissu prélevé soit de bonne qualité (sans cirrhose ni fibrose) et que la procédure soit effectuée par des experts. Bien qu'il soit très rare qu'une biopsie hépatique entraîne des complications quand elles sont faites à l'hôpital sous échographies, il s'agit quand même d'un geste invasif qui requiert le consentement des patients et/ou de leurs parents/représentants.

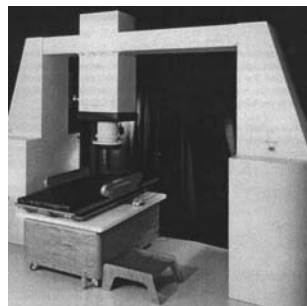
On a montré que si le taux de fer est inférieur à 7mg/g de poids sec, le risque de complications cardiaques ou hépatiques est faible. Des recherches sont toutefois en cours pour déterminer si la valeur indiquée ci-dessus est un marqueur très sensible du risque d'atteinte cardiaque. Comme pour la ferritine, les chercheurs se demandent si cette technique est un reflet si exact de la surcharge en fer globale, et cardiaque en particulier. Des travaux très récents proposent que la mesure la plus fiable du stock en fer de l'organisme soit obtenue en multipliant la concentration intrahépatique du fer par un facteur de 10,6mg/kg de poids.

Une biopsie hépatique fournit aussi des renseignements intéressants sur la répartition du fer au sein des cellules hépatiques, hépatocytes et cellules de Kupffer, et indique le degré d'inflammation, de fibrose et de cirrhose.

On a récemment développé des méthodes non-invasives de mesure de la quantité de fer intra-hépatique, telles le SQUID: « super conducting interface device ». Le SQUID utilise les propriétés paramagnétiques du fer pour le mesurer dans le corps. Il s'agit d'un champ magnétique aussi puissant que l'aimant d'un réfrigérateur de cuisine. Avant la mesure par SQUID, en s'aidant d'une échographie, on repère la position du foie en quelques minutes chez un patient confortablement allongé sur un lit. Le lit est ensuite avancé pour positionner le corps sous le SQUID. La seule partie de la machine qui touche le corps est un ballon rempli d'eau chaude, placé sur l'abdomen. Pendant les temps de mesure, le patient doit retenir sa respiration

4f

**SQUID** (Système de mesure du fer intra-hépatique)



quelques secondes à plusieurs reprises. Il est parfois nécessaire de donner un calmant aux enfants âgés de moins de 6 ans. Les patients obèses, ou à l'inverse pesant moins de 10 kg, ne sont pas de bons candidats pour cette technique. Malheureusement, le SQUID est très sophistiqué, très cher, et n'est disponible que dans 5 centres en Europe et en Amérique du Nord. Bien sûr, si les médecins l'estiment nécessaires, ils peuvent essayer de s'organiser entre eux pour que des patients puissent bénéficier d'un SQUID qui n'existerait pas dans leur propre pays.

Une technique de mesure du fer intra-hépatique également en cours de développement est l'IRM, qui repose aussi sur les propriétés paramagnétiques du fer. Les concentrations intra-hépatiques fournies par cette méthode (IRM, T2\*) sont corrélées de façon satisfaisante et répétée avec celles données par biopsie hépatique. L'avantage de l'IRM est qu'elle est bien plus disponible. L'IRM s'est aussi avéré un outil utile pour étudier le fer intra cardiaque.

## Fer dans l'urine

Une méthode, tout à fait ancienne, pour apprécier l'excès de fer de l'organisme, est la mesure de l'excrétion urinaire du fer sur 24 heures, afin d'apprécier l'efficacité de la chélation. Toutefois, la sensibilité de cette méthode est limitée par la grande variabilité de l'excrétion quotidienne de fer sous l'action du DFO.

## Complications du DFO et leur traitement

### Réactions cutanées locales

Les réactions cutanées les plus fréquentes sont la démangeaison, la rougeur, le gonflement, la douleur, et l'inconfort. Les conseils suivants peuvent être utiles :

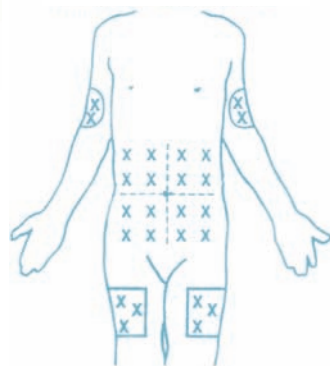
- (i) éviter de piquer à côté d'un vaisseau ou d'un nerf
- (ii) vérifier que le DFO a été dissous dans le volume approprié d'eau (5 ml pour 500 mg de DFO). On peut, si nécessaire, augmenter le volume de dilution
- (iii) changer les sites pour les piqûres. L'abdomen est souvent le meilleur site, mais certains patients préfèrent piquer le haut de leur bras, ou leurs cuisses. Comme des réactions locales sont

toujours possibles, il est important de varier les sites d'injections. Avec le temps, des nodules peuvent se former autour des sites d'injection. On peut éviter leur apparition en variant les sites d'injection, et parfois, pas toujours, en ajoutant un petit peu de hyaluronidase dans la tubulure.

- (iv) La douleur peut être réduite par l'application préventive d'un anesthésique local, comme la crème EMLA, 30-60 minutes avant le début du DFO. Le gonflement peut être soulagé par l'application de compresses chaudes sur le site d'injection après la fin de la perfusion. Certains médecins prescrivent une pommade héparinée pour réduire la rougeur et la douleur.
- (v) Le temps de perfusion doit être contrôlé car une perfusion trop rapide peut être douloureuse.
- (vi) Les médecins peuvent prescrire un anti-histaminique avant la perfusion de DFO, voire même dans des cas plus sévères, ajouter 5-10 mg d'hydrocortisone au DFO
- (vii) Il existe de nombreux modèles de pompes sur le marché. Plus récemment, on a aussi commercialisé des diffuseurs. Ils sont plus petits, plus légers, plus silencieux. Ils peuvent aussi gagner du temps au patient si la solution de DFO est préparée en condition stérile par un pharmacien. Du fait de ces avantages, les patients peuvent devenir plus compliants au traitement. Malheureusement, le coût élevé de ces dispositifs peut limiter leur emploi.
- (viii) Les patients peuvent aussi essayer discuter différents types d'aiguilles, en envisageant les plus et les moins de chacune avec leurs médecins, leurs infirmières, ou d'autres patients. La plupart des patients préfèrent des aiguilles petites et légères appelées « butterfly », de 25 gauges ou moins, insérées avec un angle de 45° dans la peau. D'autres patients préfèrent des aiguilles courtes, insérées perpendiculairement à la peau et fixées avec des dispositifs spéciaux.

Si aucune de ces méthodes ne permet de diminuer les réactions d'intolérance, on peut alors discuter les injections intraveineuses de DFO, ou un autre chélateur.

Variation des sites d'injections



## Les réactions allergiques graves

Elles sont rares. Les symptômes sont un sentiment de malaise, des picotements, les vertiges, une rougeur ou un œdème généralisé, des difficultés respiratoires, avec parfois de la fièvre ou des myalgies (douleurs musculaires). Il faut arrêter le DFO si un de ces symptômes apparaît.

Ces réactions généralisées surviennent généralement brutalement, chez des patients qui viennent de commencer le DFO. Quelquefois, des patients traités régulièrement notent l'apparition progressive de ces symptômes. Dans tous les cas, le traitement d'une allergie sévère au DFO nécessite la mise en œuvre d'un traitement par désensibilisation, au cours duquel les patients reçoivent des injections de quantités progressivement croissantes de DFO avec de l'hydrocortisone. Ce traitement est réalisé sous contrôle médical strict. Il est continué jusqu'à disparition des symptômes, et réussit généralement. En cas d'échec, il faut arrêter le DFO et discuter l'utilisation d'un autre chélateur.

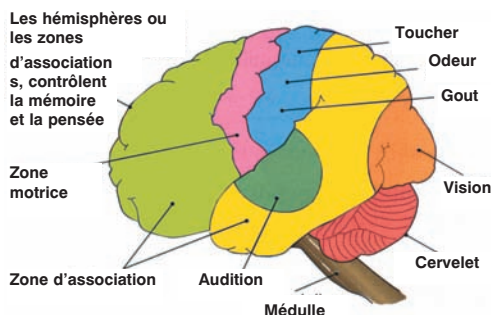
## Les complications associées à des doses inappropriées de DFO

Les complications suivantes surviennent essentiellement quand des doses élevées de DFO sont administrées à des patients jeunes ou à des patients dont les ferritinémies sont basses (ceux qui sont le moins surchargés en fer).

- **Problèmes d'audition** : il peut s'agir de bourdonnements, de perte d'audition partielle, en particulier sur les hautes fréquences.
- **Problèmes de vision** : peut concerner la vision la nuit, un flou visuel, une diminution de l'acuité visuelle, une anomalie de la vision des couleurs, une cataracte....

4g

Différentes parties  
du cerveau ont  
différentes fonctions



Le DFO est en règle responsable de complications auditives et oculaires quand, administré à de fortes doses, des molécules de DFO circulent dans le sang sans être liées au fer. Les patients diabétiques ou sous traitement psychotrope sont aussi à risque de développer ces complications, même traités à des doses habituelles de DFO, par ces circonstances favorisent l'accès du DFO au système nerveux

central. On demande en général aux patients qui ont des signes de toxicité oculaire ou auditive sous DFO d'arrêter transitoirement leur DFO, et de le recommencer à des doses plus basses après que la complication ait disparu ou se soit atténuée. Détectées précocement, ces complications sont réversibles. Il faut donc surveiller régulièrement les patients sous DFO, en faisant des contrôles médicaux, audiométriques et de la vue.

### **Ralentissement de la croissance et modifications osseuses.**

Des doses élevées de DFO chez des patients ayant des ferritinémies basses peuvent ralentir la croissance. Ce risque est d'autant plus élevé que le DFO a été commencé avant l'âge de 3 ans, les doses ont été supérieures à 35 mg/kg chez les enfants très jeunes. La diminution de la dose peut ramener rapidement la vitesse de croissance à sa valeur avant le traitement par DFO.

Le DFO peut entraîner un raccourcissement du tronc ou des bras, avec des anomalies des os et des articulations (dysplasie métaphysaire), que l'on voit sur des radios. La surcharge en fer affecte aussi la croissance des patients thalassémiques. Il est toutefois assez facile d'identifier les retards de croissance liés à des fortes doses de DFO, qui ne répondraient pas à des traitements par hormone de croissance. Ces symptômes doivent être régulièrement recherchés, car ils sont irréversibles.

### **Les infections par la *Yersinia enterocolitica*.**

Elles sont souvent associées au traitement par DFO. Tous les organismes ont besoin de fer pour leur croissance, notamment les bactéries, les parasites et d'autres pathogènes. La plupart ont des structures spécifiques qui leur permettent de se procurer du fer. Les *Yersinia* toutefois sont membres d'une famille de bactéries qui sont dépourvus de moyens propres d'acquérir le fer, et qui dépendent de récepteurs pour la ferrioxamine - le composé formé par la liaison entre le fer et le DFO. Le DFO est un transporteur naturel du fer - parfois appelé sidérophore (du grec sidéro : fer, et phore : porteur), il est donc capable de favoriser la croissance des *Yersinia* en leur fournissant en fer. Les infections à *Yersinia* peuvent être extrêmement graves chez les patients surchargés en fer, d'autant plus qu'ils sont traités par DFO. Les infections à *Yersinia* doivent donc être diagnostiquées et traitées vite, par des antibiotiques adaptés (voir le chapitre sur les infections). Les symptômes d'une infection sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les douleurs articulaires, la fièvre, un mal de gorge. Devant



l'apparition de ces symptômes, le DFO doit être arrêté jusqu'à la disparition des symptômes et qu'un traitement antibiotique approprié ait été donné. On a discuté la responsabilité du DFO pour d'autres infections sévères, infections bactériennes à Klebsielles, ou à champignons (mucormycoses), mais bien moins souvent que pour des infections à Yersinia. Il est important de demander aux patients de consulter rapidement un médecin en cas de fièvre inexpliquée. Le DFO peut devoir être arrêté jusqu'à ce qu'un diagnostic soit posé.

## Complications rarement associées au DFO

Le DFO ne doit pas être injecté trop rapidement, car il peut être responsable de bouffées de chaleur, de chute de la tension artérielle (hypotension), d'accélération de la fréquence cardiaque (tachycardie), voire même de choc. On a reporté des anomalies rénales (insuffisance rénale) et des problèmes pulmonaires graves (détresses respiratoires de l'adulte) pour des doses intraveineuses élevées (10 mg/kg/heure, ou plus).

## Grossesse

La tolérance du DFO au cours de la grossesse n'a pas encore été vérifiée par des études scientifiques. Pour le moment, on recommande aux femmes enceintes qui ont besoin d'une chélation d'éviter le DFO pendant le premier trimestre de la grossesse. Des femmes enceintes avec une surcharge en fer grave ou des complications cardiaques sévères ont été traitées par de petites doses, autour de 20-30 mg/kg/jour, en fin de grossesse, sans effets secondaires. Le traitement par DFO peut être repris pendant l'allaitement.

## Compliance au traitement par DFO

La difficulté de suivre un traitement par DFO souligne l'absolue nécessité d'entourer les patients de toute l'assistance nécessaire. Les médecins, les infirmières, les psychologues, les travailleurs sociaux, comme les parents, doivent constamment entourer les patients thalassémiques de tout âge d'espoir et d'encouragement à poursuivre leur traitement par DFO. Tous doivent avoir présent à l'esprit l'immense volonté de vivre, et de bien vivre, que tout patient doit avoir pour persévérer à se traiter régulièrement.

Le DFO est un traitement difficile, consommateur de temps, douloureux et cher, et on doit le faire toute sa vie. Alors qu'il sauve la vie, les





patients ne le ressentent pas toujours comme tel ; ils n'en ressentent pas de bienfait immédiat, à l'opposé de l'amélioration procurée par la transfusion. Les bénéfices d'un traitement chélateur du fer ne sont apparents qu'à long terme, permettant de prévenir ou de traiter les complications nombreuses et graves de la surcharge en fer. Justement par ce que les bénéfices du traitement par DFO ne sont pas immédiatement apparents, beaucoup de patients ont des complications liées à la surcharge en fer, même dans les pays développés où le DFO est facilement accessible, parce qu'ils le trouvent difficile de suivre leur traitement régulièrement. Quand les patients deviennent adolescents ou adultes, ils ont souvent encore plus de mal à suivre un traitement qui leur semble gêner leurs activités quotidiennes, professionnelles, sociales et personnelles.



Ainsi, alors que dans les pays en voie de développement, la faible survie des patients est liée au manque de traitements et de pompes, dans les pays développés, la question est celle du manque de compliance au traitement. Que le challenge soit de procurer aux patients le médicament et les pompes dont ils ont besoin, ou qu'il soit de les aider à se traiter régulièrement, les patients ont toujours besoin d'aide et d'encouragements, de la part des associations de patients, des équipes médicales, des parents, des autres patients. La Federation Internationale de la Thalassémie est une source d'aide, notamment pour convaincre les gouvernements de financer les traitements et les programmes de prévention.

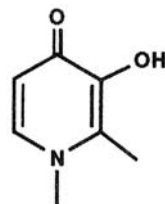
## La Défériprone (1,2 diméthyle-3-hydroxypyrid-4-one, L1)

La Défériprone, ou L1, est un chélateur oral, pris par la bouche comme tous les autres comprimés. Ce traitement a initialement donné lieu à des controverses scientifiques. Les premières études avaient été jugées incomplètes. Du fait d'inquiétudes sur sa tolérance à long-terme, et de l'absence d'études très complètes chez l'animal, l'autorisation d'utilisation de la Défériprone a été longuement discutée, et retardée.

L'autorisation d'utiliser la Défériprone a d'abord été donnée en Inde en 1995, pour les patients ne pouvant être traités par le Desféral à cause d'effets secondaires, ou de l'impossibilité de s'administrer la totalité de la dose prescrite. Les mêmes conditions de délivrance ont été accordées en Europe en 2000 : en situation de circonstances

4h

Molécule L1



exceptionnelles nécessitant plus amples études. L'autorisation d'utilisation a été élargie en Europe en 2002, après que la firme responsable de son développement (Apotex) a répondu de façon satisfaisante aux demandes d'études supplémentaires. La molécule n'est toutefois pas autorisée à la vente par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis. L'Union Européenne a autorisé l'utilisation de la Défériprone en « seconde ligne », c'est à dire seulement chez les patients qui ne peuvent pas être traités par Desféral, ou chez lesquels le Desféral est inefficace.

Ces dernières années, en Europe et aux Etats-Unis, des essais cliniques utilisant la Défériprone ont été conduits pour étudier sa tolérance et son efficacité. Dans certains pays en voie de développement, en Inde par exemple, la Défériprone est utilisée depuis des années, bien avant d'avoir obtenu l'autorisation légale pour être prescrite en Europe et aux Etats-Unis. Beaucoup de patients ont reçu la Défériprone en dehors d'études scientifiques, notamment parce que le traitement comparateur, le Desféral, est si cher qu'il est hors de portée de la majorité des patients alors que la Défériprone est vendue relativement peu cher en Inde par des firmes pharmaceutiques locales.

## Mécanisme d'action de la Défériprone (L1)

Trois molécules de L1 se lient, pour former un complexe, à un atome de fer (bidenté). Ce complexe est éliminé dans l'urine, non pas dans les matières fécales, comme il est le cas avec la desferrioxamine. Elle est administrée sous la forme d'une pilule et en raison de la petite taille de la molécule de Défériprone, elle est rapidement absorbée, principalement par l'estomac et atteint une concentration élevée dans le sang vers 45 à 60 minutes après son ingestion.

La Défériprone est métabolisée en un conjugué glucuroné qui perd sa capacité de chélater le fer et est éliminée dans le sang avec une demi-vie d'environ 47 à 137 minutes. Elle est donc sous forme active dans le sang plus longtemps que la Desferrioxamine. La Défériprone et ses métabolites sont facilement éliminés dans l'urine. Le niveau de chélation de fer dépend sur l'excès de fer, mais aussi sur la dose administrée du médicament. Le fer qui est chélaté par la Défériprone a la même origine, le même bassin, que le fer chélaté par la DFO, qui est le fer qui n'est pas lié à une protéine, la transferrine, (Fer Non -Lié à la Transferrine ou FNLT) dans le plasma. En outre, en raison de sa taille moléculaire minuscule et d'autres caractéristiques, la Défériprone peut s'introduire dans les cellules et d'éliminer le fer intracellulaire.

# à propos de la thalassémie

Une dose de 75-100mg/kg/jour est dans la plupart des cas suffisante pour réaliser une balance de fer négative dans une partie des patients atteints de thalassémie avec un excès de fer.

## Efficacité de la Défériprone

La mise en évidence de l'efficacité et de la tolérance du médicament nécessite les étapes suivantes :

- (i) Le niveau de ferritine doit être mesuré tous les 3 mois
- (ii) La NFS doit être vérifiée au mieux toutes les semaines, au moins toutes les 2-3 semaines
- (iii) La quantité de fer éliminée dans les urines doit être vérifiée tous les 3 mois. Les contrôles urinaires sont particulièrement utiles puisque le fer éliminé par la Défériprone passe essentiellement par les urines, ce qui est différent sous DFO.
- (iv) Des tests biochimiques, les enzymes hépatiques notamment, doivent être vérifiés tous les mois
- (v) Le taux de zinc doit être vérifié tous les 3-6 mois.

C'est le médecin traitant, qui connaît le mieux la condition clinique du patient, qui décide de la nature et de la fréquence des contrôles sanguins.

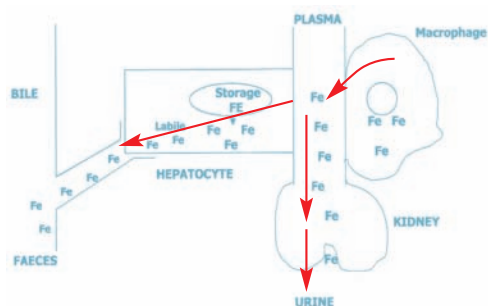
Au mieux, des portions biopsiques hépatiques (a), le SQUID (b) et l'IRM (c) peuvent donner des renseignements plus précis sur la quantité de fer dans le foie (a+b) et dans le cœur (c).

Les données s'accumulent depuis 15 ans sur la l'efficacité et la tolérance de la Défériprone. Les scientifiques impliqués dans le traitement de la thalassémie ont commencées à réunir et analyser ces données. La synthèse actuelle est que:

- Le traitement par la Défériprone réduit les taux de fer et de ferritine chez certains patients. Le médicament peut être donné sans danger, sous réserve d'une surveillance régulière, pendant des périodes excédant 4 ans. On peut augmenter la dose de fer éliminée dans les urines et diminuer la ferritine en:

- Augmentant la dose de Défériprone au dessus

### 4j Shuttle effect



- de 75 mg/kg/jour, qui est la dose usuelle
- Associant la Défériprone et le DFO.

Toutefois, tous les scientifiques impliqués dans le traitement de la thalassémie s'accordent sur la nécessité d'études approfondies pour mieux connaître la toxicité de la Défériprone donnée soit à des doses plus élevées, soit en association avec le DFO. Les indications du traitement sont en train d'être déterminées de plus en plus nettement. Malheureusement, le prix à la fois du DFO et de la Défériprone limite leur utilisation dans la majorité des pays en voie de développement.

## Effets secondaires de la Défériprone (L1)

L'effet indésirable le plus sérieux de la Défériprone est la réduction du nombre des globules blancs, en particulier des polynucléaires neutrophiles qui jouent un rôle dans la protection contre les infections. On appelle neutropénie une réduction modérée du nombre des polynucléaires neutrophiles ( $500\text{-}1500\text{mm}^3$ ). Une diminution sévère de leur nombre ( $< 500\text{mm}^3$ ) est appelée agranulocytose. Selon les études existantes, les neutropénies sont les plus fréquentes et les agranulocytoses rares. Les deux peuvent être résolues par l'arrêt de la Défériprone. Il est donc essentiel de vérifier le taux des globules blancs chez tout patient sous L1 au moins toutes les 2-3 semaines. Les patients doivent être examinés soigneusement pour tout signe d'infection. Toute fièvre, mal de gorge, ou tout autre signe d'infection doit imposer l'arrêt de la Défériprone, le contrôle de la numération, et tout traitement antibiotique prescrit bien suivi. Dans la plupart des cas, le taux des globules blancs se normalise et le traitement par Défériprone peut être repris. Il n'est toutefois pas souhaitable de reprendre le traitement par Défériprone tant que le chiffre total des globules blancs est en dessous de  $3000/\text{mm}^3$ , le chiffre total des polynucléaires neutrophiles inférieur à  $1000/\text{mm}^3$ , et le chiffre des plaquettes en dessous de  $100\,000/\text{mm}^3$ . Compte-tenu de ce risque, il faut être prudent avant de prescrire du L1 chez des patients thalassémiques majeurs devant recevoir de l'Interféron pour une hépatite B ou C.

## Autres effets secondaires de la Défériprone

- (i) Certains patients sous L1 ont des douleurs et des gonflements des articulations - généralement les genoux, les chevilles, les coudes, les hanches, le bas du dos, et des raideurs ou des difficultés à se déplacer. Des gonflements des articulations ont

été rapportés chez des patients ayant des niveaux de ferritine élevés et/ou prenant de fortes doses de L1 (supérieures à 75 mg/kg/jour). Quoiqu'il n'y ait pas d'explication claire au développement de ces complications, on suppose qu'elle pourrait être la conséquence de l'inflammation qui pourrait être liée à la redistribution par le L1 du fer stocké vers les articulations. La diminution ou l'arrêt du L1 peuvent faire disparaître cet effet secondaire. Des antalgiques peuvent soigner la douleur. L'arrêt du traitement n'est pas nécessaire si la douleur cède à la diminution des doses ou sous antalgiques. Toutefois, si des gonflements articulaires sont notés en plus de la douleur, on demande habituellement aux patients d'arrêter leur traitement. Il peut être repris ensuite, à dose inférieure et sous stricte surveillance, car il existe un risque de réapparition des douleurs et gonflements articulaires.

- (ii) Certains patients ont des problèmes digestifs : nausées, vomissements, vertiges, diarrhées, douleurs abdominales. Ces symptômes sont en général modérés et ne nécessitent pas de traitement spécifique. Si nécessaire, des antiacides et des antiémétiques peuvent réduire les symptômes. Prendre le L1 au cours d'un repas peut réduire les nausées.
- (iii) Des carences en zinc sont possibles sous L1, car le médicament se lie aussi à d'autres métaux que le fer, dont le zinc, alors que ce métal est nécessaire à plusieurs fonctions, dont la croissance et la protection de la peau. On note une diminution des taux de zinc chez certains patients, en particulier les diabétiques. Ce problème peut être traité par l'administration de supplément de zinc aux patients sous L1. On peut aussi rechercher des carences en d'autres métaux nécessaires au métabolisme.
- (iv) Toxicité hépatique. Une élévation des enzymes hépatiques (ALT) a été rapportée dans une étude multicentrique, l'élévation étant généralement transitoire et notée essentiellement chez les patients atteints d'hépatite C. La perturbation du bilan hépatique a conduit une minorité de patients à arrêter le L1. Une autre étude a suggéré un développement plus rapide d'une fibrose hépatique chez les patients sous L1 que chez ceux sous DFO, mais cette hypothèse n'a pas été confirmée par d'autres études (qui n'étaient pas destinées à tester cette hypothèse) ; une analyse récente des biopsies hépatiques de 56 patients thalassémiques, inclus dans une étude multicentrique italienne, par 3 spécialistes différents n'a pas non plus montré de développement de fibrose. Toutefois, d'autres études prospectives seraient nécessaires pour conclure.

Globalement, l'apparition d'effets indésirables conduit à l'arrêt du L1 dans 13 à 30% des cas selon des données variables.

## Utilisation de la Défériprone en combinaison avec le DFO

Au cours des dernières années, plusieurs centres médicaux emploient diverses combinaisons de Défériprone avec le DFO, afin d'atteindre une chélation plus efficace. L'idée est que ces deux agents chélateurs éventuellement engager de fer à partir de différentes sources, en raison de différents mécanismes d'action, elle est basée sur les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés pharmacologiques et, dans ce contexte, il apparaît que l'action de l'un est complétée par celle de l'autre. Un médicament transfère le fer à partir des cellules jusqu'au plasma, où il est reçu et lié par le deuxième agent chélateur qui l'élimine de l'organisme. Ce mécanisme est largement connu sous le nom de " Effet Navette " (4j).

En tant que méthode de traitement, la thérapie de combinaison est encore sous étude. Cependant, les résultats d'études cliniques ou des observations ou de l'utilisation de ces combinaisons montrent que chez les patients qui souffrent d'un excès de fer lourd ou ont un excès de fer intracardiaque (sur la base des résultats de l'IRM T2 \*), la combinaison des thérapies est très efficace. En outre, les résultats suggèrent qu'il peut y avoir une amélioration de la fonction cardiaque (amélioration de la FEVG T2 \* et de la correction des arythmies). Par conséquent, dans ce contexte, la combinaison des thérapies peut améliorer la survie des patients, une question qui a été vérifiée dans des études sur la survie publiées récemment.

## Nouveau Comprimé pour l'élimination de l'excès de fer - Deferasirox

Au cours des dernières années, plusieurs autres agents chélateurs sont en train d'être recherchés, avec une attention particulière accordée aux médicaments sous forme de comprimé. Le seul agent, qui a achevé la phase d'essais cliniques est l'ICL670 (4h), aussi connu sous le nom de Deferasirox (ou sous le nom commercial Exjade). La compagnie de fabrication est la même qui fabrique la Desferrioxamine. La sécurité, l'efficacité et le dosage approprié pour l'homme ont été mis en place, après l'achèvement des essais cliniques, lesquels formaient le plus grand programme qui ait jamais été créé pour un agent chélateur, avec plus de 1000 patients qui y ont participé et une période d'expérience de 5 ans pour arriver à l'approbation officielle.

Deferasirox a été enregistré dans plus de 70 pays à travers le monde. Deferasirox est disponible pour les patients, sans restrictions sur la prescription, selon ses indications approuvées, dès le premier trimestre de 2007. ce jour, on estime que près de 15,000 patients dans le monde entier, sont traités avec Deferasirox.

Deferasirox est prescrit pour le traitement de la surcharge chronique de fer:

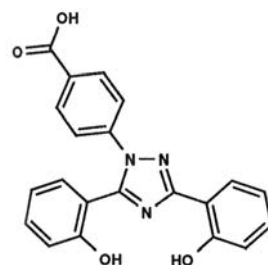
- a. Les patients atteints de thalassémie  $\beta$  recevant des transfusions régulières à partir de l'âge de 2 ans, conformément à l'approbation de la FDA et de l'âge de 6 ans en fonction de l'approbation de l'EMA;
- b. (i) les patients qui souffrent d'autres anémies et (ii) les patients de thalassémie  $\beta$ , qui ne sont pas fréquemment transfusés ou lorsque la thérapie de chélation de fer avec la Desferrioxamine est contre-indiquée ou est considérée comme insuffisante.

La décision de commencer la chélation de fer avec Deferasirox revient au jugement du médecin en charge. Avec des doses entre 20-30mg/kg/jour, Deferasirox élimine le fer du foie avec la même efficacité que la Desferrioxamine produit lorsqu'elle est utilisée à des doses entre 35-40mg/kg/jour. La combinaison de Deferasirox avec tout autre agent chélateur est contre-indiquée à ce point, comme il n'y a pas d'études qui peuvent fournir des informations sur la sécurité et l'efficacité d'une telle combinaison. Deferasirox peut fournir une protection qui dure 24 heures pour le patient qui prend une seule dose orale quotidienne. Avant de commencer le traitement de chélation du fer avec Deferasirox, le niveau de ferritine dans le sérum, la fonction des reins, du foie, ainsi que la vision et l'ouïe doit être surveillée et vérifiée tout au long de la durée du traitement. Cette disposition est conforme aux lignes directrices de l'entreprise de fabrication pour l'utilisation de ce médicament.

#### Voies d'administration:

Deferasirox est disponible sous la forme d'une tablette qui peut être dissoute dans l'eau ou dans du jus de pomme ou d'orange. La tablette doit être prise au moins 30 minutes avant un repas, et juste après qu'elle est dissoute. Le médicament ne devrait pas être avalé non dissous ou en poudre. Il est administré à une dose de 20-30mg/kg une fois par jour.

4k ICL670A molecule





## Mécanisme d'action de Deferasirox?

Deferasirox, est un chélateur tridenté qui se lie à la forme ferrique du fer ( $\text{Fe}^{3+}$ ), et donc deux molécules de cette substance sont nécessaires pour lier un atome de fer ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Le complexe qui se crée entre la molécule de fer et celle de Deferasirox est éliminé presque exclusivement dans les matières fécales. Le médicament, qui est lentement métabolisé dans le foie, demeure dans le plasma sanguin pendant plusieurs heures (demi-vie entre 9-11 heures). Par conséquent, une dose quotidienne peut être efficace pour une période 24 heures.

## Efficacité:

Selon les données publiées, une dose de 20mg/kg stabilise les niveaux de ferritine dans le sérum à environ 2000 $\mu\text{g/l}$  tandis qu'une dose de 30mg/kg peut réduire le niveau de la ferritine par 1000 $\mu\text{g/l}$  de plus pour chaque année que le médicament est utilisé. Les biopsies du foie ont montré l'efficacité de la drogue dans l'élimination de fer présent dans le foie, en particulier quand les doses plus élevées (30mg/kg) ont été utilisées.

En outre, vis-à-vis la capacité d'éliminer le fer intracardiaque, des expériences utilisant des cellules en culture, ont indiqué que le médicament a la capacité d'entrer dans les cellules du cœur et d'y éliminer le fer. Toutefois, jusqu'à l'instant, les expériences cliniques n'ont pas encore confirmé ces constatations. D'autres études plus étendues sont nécessaires pour avoir plus d'informations sur ce sujet important.

## Effets Secondaires:

Des problèmes d'estomac et de la diarrhée peuvent avoir lieu durant la première semaine du traitement. Ces symptômes disparaissent rapidement et il est rarement nécessaire de réduire la dose. Les patients ont aussi signalés avoir eu de la fièvre et des symptômes d'un rhume. Environ 10% des patients ont une éruption cutanée qui peut être généralisée ou localisée aux paumes ou aux plantes des pieds. Dans la plupart des patients atteints de cette éruption cutanée, cette condition apparaît durant les 15 premiers jours après l'initiation du traitement, et généralement, on n'a pas besoin d'arrêter le médicament ou de réduire la dose, sauf dans des cas très rares.

En outre, dans un pourcentage de patients une augmentation du niveau de créatinine sérique est observée, la créatinine étant une protéine qui est étroitement liée à la fonction rénale. Dans la plupart de

ces cas, l'augmentation observée est reliée à la dose utilisée. Toutefois, le niveau de la créatinine dépasse la limite supérieure de la gamme normale uniquement dans un très petit nombre de patients. Dans la majorité des patients, le niveau de créatinine retourne à la normale, avec la réduction de la dose. C'est à dire, dans la plupart des patients, cette effet ne devrait pas créer de l'anxiété, mais suggère la nécessité de suivre de la fonction rénale d'une façon fréquente (mensuelle). En outre, le médicament ne doit pas être administré chez les patients ayant déjà en place ou qui sont en forme de développer des troubles rénaux.

Les perturbations des enzymes du foie (élévation des taux de transaminases) sont rarement observées. Là encore, s'il y a des troubles préexistants du foie, les médecins traitants devraient décider si cet agent chélateur devrait toujours être prescrit. Une surveillance mensuelle des enzymes du foie est recommandée.

Des troubles auditifs et oculaires ont également été signalés dans un petit nombre de patients. Toutefois, comme avec la Desferrioxamine, un test d'ouïe et de vision annuel est recommandé.

### **Contre- indications:**

L'utilisation simultanée d'autres médicaments avec Deferasirox. Les médicaments comme la Rifampicine, ou le phénobarbital ou la phénytoïne peuvent provoquer une réduction de la concentration de Deferasirox dans le sang. Ceci alors réduit l'efficacité de la drogue. Si l'un de ces médicaments doit être administré, cela devrait n'être fait que sous la supervision du médecin traitant.

L'administration simultanée de la vitamine C et Deferasirox n'a pas encore été étudiée. Toutefois, aucun effet indésirable n'a été signalé lorsque 200mg de vitamine C ont été pris sur une base quotidienne. En outre, la prise simultanée avec des antiacides contenant de l'aluminium, tels que l'hydroxyde d'aluminium (Maalox et Gaviscon) devrait être évitée, car cette association n'a pas encore été étudiée. Dans le cas où un patient a besoin de prendre un tel traitement, il est recommandé que l'antiacide soit pris quelques heures après l'administration de Deferasirox.

### **Grossesse et l'utilisation concomitante de Deferasirox**

En raison du manque de données, il est recommandé que Deferasirox ne soit pas utilisé pendant la grossesse, sauf si le traitement est jugé absolument indispensable par les médecins traitants et sous une surveillance étroite.

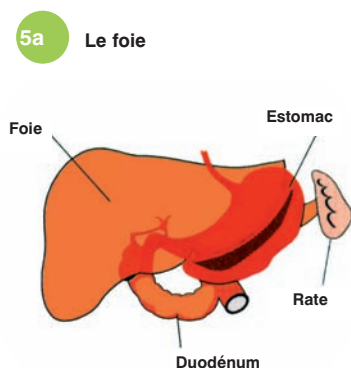
## Chapitre 5

### Problèmes médicaux associés à la thalassémie et à son traitement

Le traitement de la thalassémie s'est considérablement amélioré ces vingt dernières années, de telle sorte que les taux de survie et la qualité de vie des patients-en particulier ceux qui vivent à l'Ouest- ont nettement augmentés. Cependant, les patients thalassémiques peuvent encore connaître des problèmes, certains liés à la maladie elle-même, d'autres à des traitements insuffisants en qualité ou en quantité, touchant notamment la transfusion sanguine, la sécurité transfusionnelle, ou la chélation du fer.

#### L'hypersplénisme

Beaucoup de patients thalassémiques ont des complications au niveau de leur rate, cet organe mou, très rouge, approximativement de la taille d'un point, qui est situé du côté gauche en dessous du diaphragme, juste sous les côtes (5a). Une rate normale contient 20-30 ml de globules rouges. Cependant, certains sujets avec une anémie chronique modérée ou sévère qui persiste à cause de l'insuffisance des apports transfusionnels, peuvent avoir une rate contenant 1 litre ou plus de sang. Ceci est lié au fait que la rate peut produire des globules rouges supplémentaires, lors d'un processus appelé hématopoïèse extra-médullaire. Il s'agit de la synthèse de globule rouge en dehors du site normal de production, la moelle osseuse- afin de tenter de combattre l'anémie.



La rate a plusieurs fonctions importantes, parmi lesquelles la protection des infections grâce au filtrage dans le sang des microbes, en particulier les bactéries et les parasites (5b). La rate est aussi responsable de l'évacuation du sang des globules rouges âgés ; ils sont détruits dans la rate et libèrent la globine et le fer de l'hémoglobine, le fer est alors réutilisé pour fabriquer de nouveaux globules rouges. Le recyclage ne fonctionne pas toujours parfaitement chez les patients thalassémiques. Le fer est parfois déposé dans la rate, ou largué dans le sang puis dirigé vers la rate. De plus, la plupart des globules rouges des patients thalassémiques ont une forme anormale, et peuvent rester coincés dans la rate. La rate devient alors de plus en plus grosse, et souvent déforme l'abdomen.

Pour tenter de répondre à la demande accrue, la rate devient souvent hyperactive - ce qu'on décrit sous le terme d'hypersplénisme. La rate devient capable de détruire les globules rouges apportés par la transfusion. De ce fait, le patient a besoin de plus en plus de sang à chaque transfusion, mais ces transfusions ne réussissent pas à traiter l'anémie. Une rate hyperactive peut aussi détruire d'autres composants du sang, comme les globules blancs et les plaquettes.

L'hypersplénisme ne peut pas être guéri. Quand on constate que la rate joue un rôle négatif, tel que nous venons de la voir, on doit l'enlever par voie chirurgicale, geste appelé splénectomie. La splénectomie ne guérira pas la thalassémie- mais résoudra les problèmes en rapport avec l'augmentation de volume de la rate.

La décision d'enlever la rate doit être prise après une réflexion soigneuse considérant de nombreux paramètres médicaux, parmi lesquels certains sont très importants:

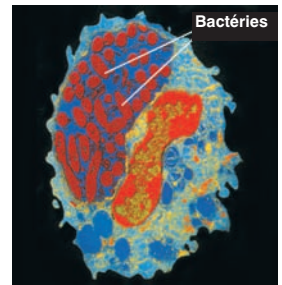
- (i) une rate de taille très augmentée – en général de plus de 6 cm de longueur - souvent à l'origine d'un inconfort
- (ii) l'augmentation des besoins transfusionnels, sans autre explication: usuellement des apports multipliés d'un facteur 1.5, ou dépassant 200-220 ml/kg/an de concentrés érythrocytaires pour maintenir le taux d'Hb moyen
- (iii) le patient doit être âgé de plus de 5 ans. Nous avons vu en effet que la rate joue un rôle important de lutte contre les infections. Enlever la rate augmente le risque d'infections sévères. L'enfant âgé de moins de 5 ans a encore un système immunitaire non complètement mature et est donc plus à risque d'infections.

La splénectomie est maintenant considérée comme un geste relativement simple, et n'expose plus comme autrefois à des risques importants. On développe aussi des techniques alternatives : la splénectomie partielle et l'embolisation, afin de tenter de garder une fonction anti-infectieuse.

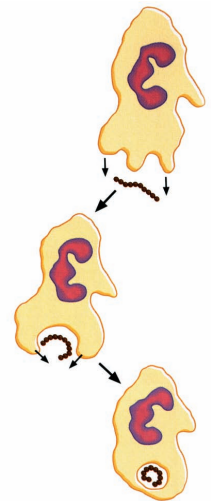
## Splénectomie et infections

Le risque principal après une splénectomie est celui de développer une infection sérieuse. La plupart des bactéries sont plus dangereuses chez les personnes splénectomisées, pouvant créer des infections sévères voire fatales. Il s'agit essentiellement des bactéries responsables d'infections streptococciques et de méningites.

5b Phagocyte rempli de bactéries



Neutrophile qui a détecté des bactéries voisines



Le risque d'infection est très élevé chez les enfants âgés de moins de 5 ans, et maximal chez ceux âgés de moins de 2 ans. Le risque infectieux perdure toute la vie des patients, mais est maximal dans les 4 ans qui suivent l'opération.

Il existe trois types de mesures pour prévenir ou minimiser le risque infectieux après une splénectomie :

- 1) **la vaccination**: par les vaccins anti-pneumocoque, anti-haemophilus influenzae et anti-méningocoque.
- 2) **L'administration d'antibiotique**: on administre usuellement de la pénicilline orale, 50 000 à 100 000 unités/kg selon l'âge. La durée totale du traitement est variable, au minimum deux après la chirurgie chez l'adulte, 5 ans après la chirurgie chez l'enfant.
- 3) **L'éducation**: les patients et leurs parents doivent savoir qu'il existe un risque infectieux. On doit absolument leur apprendre à consulter pour tout signe évocateur d'infection : fièvre, malaise, douleur musculaire. Les infections présentes dans les pays concernés doivent être connues quand un voyage à l'étranger est planifié.
- 4) **Les plaquettes** peuvent être en nombre augmenté après une splénectomie, souvent au dessus de 800 000/mm<sup>3</sup>. Il est utile de prescrire de l'aspirine 50-100 mg/jour jusqu'à ce que le chiffre des plaquettes redevienne normal.

Globalement, la meilleure stratégie est de prévenir les complications spléniques en apportant des produits sanguins sûrs et en quantité suffisante, dès que le diagnostic de thalassémie est confirmé, en maintenant l'Hb au dessus de 9-10g/dl. On peut alors retarder, voire éviter l'hypersplénisme, et éviter la splénectomie. En outre, garder une fonction splénique normale contribue à maintenir l'efficacité des transfusions.

## Les complications cardiaques et endocriniennes

Les patients thalassémiques majeurs peuvent avoir des problèmes cardiaques, hépatiques et endocriniens, généralement secondaires à la surcharge en fer. A l'opposé des problèmes cardiaques, les patients insuffisamment ou pas transfusés développent rarement des complications hépatiques ou endocriniennes, en partie parce qu'elles

ne surviennent que chez les patients très transfusés et mal chélatés, en partie parce que ces patients ne vivent pas assez longtemps pour développer ces complications.

## Conséquences de l'excès de fer

<b>Cœur</b>	insuffisance cardiaque globale Arythmie
<b>Hypophyse</b>	Hypogonadisme hypogonadotrope Ostéoporose
<b>Autres glandes</b>	Diabète Hypothyroïdie, hypoparathyroïdie
<b>Foie</b>	Fibrose Cirrhose (surtout si hépatite C active)

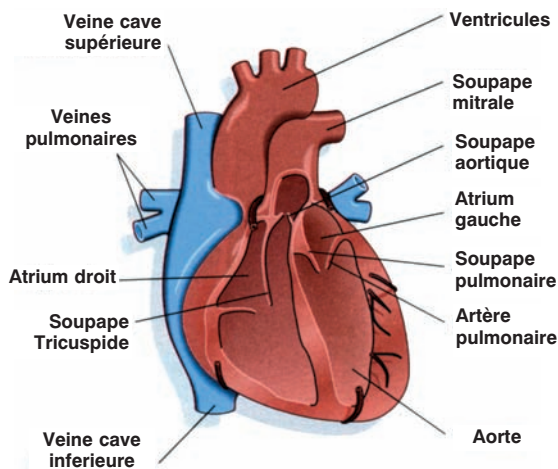
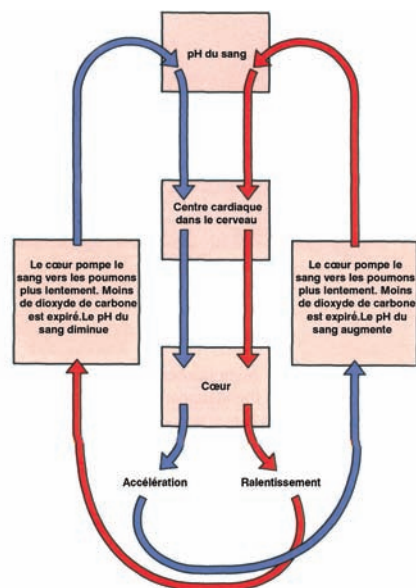
## Complications cardiaques

Elles sont très fréquentes chez les patients pas ou peu transfusés. Ces patients souffrent en effet d'une anémie chronique, aussi bien que de dépôts de fer intracardiaques, qui sont deux causes de menaces pour le cœur pouvant être responsables d'insuffisance cardiaque. Les patients peu ou pas transfusés risquent de ne pas atteindre leur deuxième décennie, principalement à cause de complications cardiaques.

Les patients bien transfusés mais mal chélatés, soit qu'ils ne veuillent pas se traiter, soit que le DFO soit inaccessible (trop cher en particulier), peuvent présenter des problèmes cardiaques par surcharge en fer. Comme nous l'avons déjà dit, les transfusions sanguines amènent une grande quantité de fer dans l'organisme qui, s'il n'est pas éliminé, se dépose dans tous les organes, en particulier le cœur. Le fer altère progressivement la fonction cardiaque. La pompe cardiaque peut être affaiblie (voir 5c). Les patients bien transfusés mais insuffisamment chélatés peuvent décéder de problème cardiaque vers 20-30 ans.

Plusieurs structures du cœur peuvent être atteintes par la surcharge en fer: le péricarde, le myocarde, les valves, les voies de conduction. L'atteinte de chacune de ces structures entraîne des symptômes propres, une irrégularité du rythme cardiaque, une relaxation insuffisante du cœur (dysfonction

### 5c Résumé du contrôle homéostatique du cœur





diastolique), une insuffisance de la pompe (dysfonction systolique), un épanchement liquidien (dans la plèvre, le péricarde, une ascite, des oedèmes périphériques), ou d'autres signes d'insuffisance cardiaque

Il est toutefois aussi possible qu'une surcharge en fer sérieuse au niveau du cœur n'entraîne aucun symptôme. Il est donc important que les patients thalassémiques bénéficient d'un dépistage des complications cardiaques, dès l'âge de 10 ans, afin de diagnostiquer précocement des palpitations, des malaises (évanouissements), un essoufflement, des douleurs en regard du cœur, une fatigabilité, des oedèmes, notamment des chevilles, ... Lorsque les symptômes cardiaques sont présents, cela veut dire que la surcharge en fer est importante ; même à ce stade, l'intensification de la chélation du fer peut normaliser la fonction cardiaque.

## La surveillance de la fonction cardiaque

Les patients thalassémiques doivent avoir un bilan cardiaque au moins une fois par an, plus souvent quand des complications ont été diagnostiquées. Ce bilan doit comprendre:

- un interrogatoire médical et un examen clinique
- une radio du thorax : elle est utile quand des examens plus sophistiqués ne sont pas disponibles ; elle renseigne sur la taille du cœur, les poumons, peut révéler une masse hématopoïétique extra-médullaire
- un ECG, plus ou moins une épreuve d'effort, qui peut montrer une arythmie ou une hypertrophie ventriculaire
- un enregistrement ECG sur 24 heures (un Holter), qui peut montrer une anomalie qui ne serait pas visualisée sur un ECG court
- une échocardiographie : c'est un examen très utile, qui renseigne sur la taille des ventricules et leur fonction,
- la scintigraphie, qui peut être pratiquée alors que le patient est au repos ou fait un effort.

Des mesures doivent être prises pour tenter de prévenir les complications cardiaques chez les patients thalassémiques majeurs:

- Transfuser suffisamment les patients dépourvus d'atteinte cardiaque (pour que leur taux d'Hb dépasse 9.5 -10g/dl)
- Maintenir en permanence le taux d'Hb des patients avec une



atteinte cardiaque au-dessus de 10-11g/dL, pour bien oxygéner le muscle cardiaque. Pour éviter la surcharge volémique, on recommande de faire plusieurs transfusions de petits volumes. En cas d'atteinte cardiaque avérée, un diurétique peut être associé à la transfusion, selon la prescription médicale.

- Les patients avec une atteinte cardiaque ou une surcharge en fer majeure doivent avoir une chélation du fer intensive, avec la possibilité d'une infusion de desferrioxamine pour 24 heures (sois sous-cutanée ou en employant un cathéter laissé en place), habituellement employant des doses de 50-60mg/kg/jour. Ce régime de traitement devrait empêcher tout autre dommage au muscle du cœur par le fer excessif, aussi bien que le protéger contre l'attaque continue des radicaux libres.
- Des études récentes ont également indiqué qu'employer desferrioxamine et deferiprone ensemble (la thérapie de combinée) peut plus rapidement réduire la charge de fer intracardiaque et améliorer ainsi la fonction cardiaque.

Il est maintenant bien établi que la chélation intensive puisse inverser même la maladie de cœur grave dans la thalassémie. Cependant, il est bien mieux d'employer la thérapie de chélation pour empêcher les maladies cardiaques de se produire du tout plutôt que de commencer une fois que les complications cardiaques ont déjà pris la prise. L'évaluation de la concentration en fer dans le tissu cardiaque a été difficile. Cependant, les développements récents dans l'utilisation de l'IRM indiquent que l'utilisation de la technique du IRM pourrait être un moyen extrêmement prometteur de faire la mesure directe du fer intracardiaque. En bref, le traitement des complications cardiaques dans les cas de thalassémie majeure dépend des traitements intensifiés pour enlever le fer accumulé des tissus, en plus des traitements conventionnels employés pour soutenir la pompe échouante du cœur, comme:

- a) Traitements qui améliorent la fonction du cœur. Ce sont principalement un groupe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de l'Enzyme Convertissant l'Angiotensine ou ECA.
- b) Les diurétiques qui soulagent la brièveté du souffle dans les patients présentant l'arrêt congestif du cœur.
- c) Les médicaments qui corrige les irrégularités des battements du cœur (agents anti-arythmiques)

D'autres maladies telles que les complications endocriniennes de l'hypothyroïdie et de l'hypoparathyroïdie ou du manque de vitamine C

peuvent également endommager le muscle cardiaque. Cependant, la condition peut habituellement être inversée en traitant la cause fondamentale c.-à-d. le problème endocrinien ou le manque de vitamine C.

## Complication endocriniennes

Le système endocrine consiste de plusieurs glandes — hypophyse, thyroïde, parathyroïde, glandes surrénales et bêtas cellules pancréatiques, aussi bien que les testicules dans les mâles et les ovaires dans les femelles.

Ces glandes sont responsables de produire et de sécréter des hormones: elles sont également vulnérables aux effets toxiques de l'excès de fer déposés en leurs cellules, qui interfère dans la production des hormones. Les complications du système endocrinien sont donc un problème commun dans des patients de thalassémie, même ceux qui ont commencé la thérapie de chélation tôt dans leurs vies. Les désordres endocriniens incluent la croissance ralentie et la puberté, le diabète, l'hypothyroïdisme et, dans les adultes, l'échec des fonctions sexuelles.

La thyroïde sécrète la thyroxine. Celle-ci règle le rythme du métabolisme. Avec un niveau réduit de l'hormone, nos réactions chimiques deviennent ralenties.

L'hypophyse est une glande à la base du cerveau. Elle sécrète plusieurs hormones et contrôle des fonctions comme la croissance, la régulation de l'eau, et la production de sperme et d'œufs. L'hypophyse sécrète également des hormones qui contrôlent la sécrétion d'autres glandes hormonales.

Le pancréas sécrète l'insuline et le glucagon. L'insuline abaisse le taux du sucre dans le sang en le transformant en glycogène. Le glucagon augmente le taux de sucre dans le sang. Les testicules sécrètent la testostérone chez les mâles. Celle-ci développe les caractères sexuels masculins pendant la puberté. Les ovaires sécrètent l'œstrogène et la progestérone chez les femelles. Ceux-ci contrôlent le cycle menstruel et développent les caractères sexuels femelles pendant la puberté.

### Croissance

Autour 30-50% de patients souffrant de la thalassémie majeure sont affectés par une croissance anormale qui peut être due à un nombre de facteurs. L'anémie chronique, l'hypersplénisme, la surcharge de fer, la toxicité de desferrioxamine, le hypogonadisme et l'affection

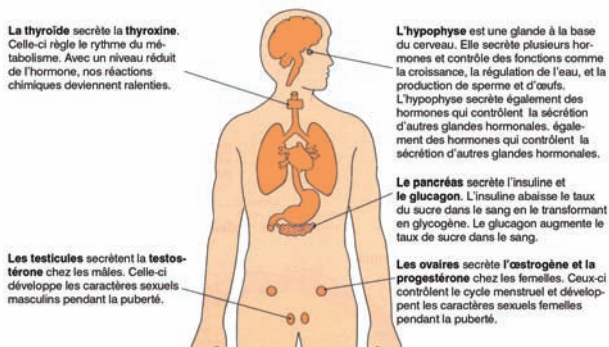
hépatique chronique. Tous affectent négativement la croissance, aussi bien que des insuffisances en hormone de croissance ou une résistance à son action, une prédisposition génétique, une nutrition appauvrie et une forte émotion.

Dans les pays où les patients ne reçoivent pas un traitement proportionné, l'anémie chronique et la nutrition insuffisante sont les causes principales des problèmes de croissance, tandis que dans les pays où les patients sont transfusés bien mais montrent une conformité pauvre à la thérapie de chélation, la surcharge de fer reste la cause principale des problèmes de la croissance. Cependant, pour les patients bien transfusés et bien chélatés, les doses élevées du desferrioxamine peuvent causer une toxicité au niveau des os, qui retarde finalement la croissance.

Le traitement efficace des désordres de croissance dépend d'une évaluation précise de leur cause. Le diagnostic doit donc impliquer des essais en laboratoire soigneux et des visites régulières en clinique dès l'enfance jusqu'en adolescence. Les évaluations de la sécrétion de l'hormone de croissance et de son action qui suit ont donné des résultats contradictoires, limitant l'utilisation thérapeutique de l'hormone de croissance aux patients avérés avoir l'insuffisance d'hormone de croissance et montrer une réponse satisfaisante au traitement.

## Puberté et Hypogonadisme Retardés

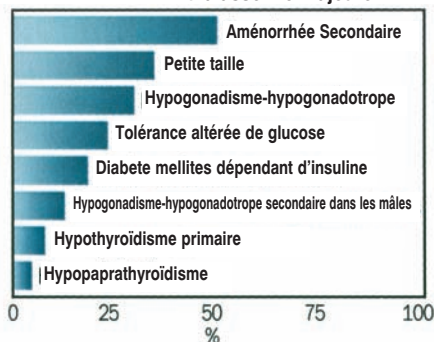
Au début de la puberté, l'hypothalamus - la partie du cerveau la plus proche de l'hypophyse- sécrète une hormone appelé Hormone Liberatrice de Gonadotropes (GnRH), qui stimule l'hypophyse pour produire et sécréter les gonadotropes : l'hormone stimulante des follicules (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). Ce sont les hormones qui agissent sur les glandes sexuelles - les testicules chez le mâle et les ovaires chez la femelle, de



Glande Endocrine	Hormones Produites	Effet de L'Hormone
Thyroïde	Thyroxine	Contrôle la croissance et le rythme métabolique
Parathyroïde	Hormone Parathyroïde	Contrôle le taux de calcium dans le sang
Ilots de Langerhans	Insuline	Contrôle le taux de sucre dans le sang
Ilots de Langerhans	Glucagon	Contrôle le taux de sucre dans le sang
Surrénale	Aldostérone	Contrôle le taux de chlorure de sodium dans le sang
Surrénale	Adrénaline	Prépare le corps pour l'effort
Testicules	Testostérone	Développe les caractères sexuels secondaires chez le mâle
Ovaires	Estrogène	Développe les caractères sexuels secondaires chez la femelle
Ovaires	Progestérone	Prépare l'utérus pour le fœtus
Hypophyse	Hormone Trophiques	Contrôle d'autres glandes sans canal, telles que les gonades et la thyroïde
Hypophyse	Prolactine	Production du lait dans les glandes mammaires
Hypophyse	Hormone de Croissance	Contrôle la croissance

5d

**Incidence (%) des complications endocriniennes de la thalassémie majeure**



(D l'étude multi-centre en 1995 de De Sactins et autres sur les complications endocriniennes dans la thalassémie majeure Clin Endocrinol 42:581-86)

sorte qu'elles s'activent et commencent à produire et à sécréter les hormones sexuelles- la testostérone chez les garçons et l'œstradiol et la progestérone chez les filles. Les hormones sexuelles sont transportées dans tout le corps, commandant le développement des organes sexuels masculins et femelles et leur capacité reproductrice. L'hypophyse, ou la FSH et la LH sont produites, est particulièrement sensible aux effets nocifs du fer libre, réduisant sa capacité de produire ces hormones.

<b>Male</b>	La barbe se développe La voix devient grave Les épaules deviennent plus larges Les muscles se développent Apparition de poils au niveau des aisselles et probablement sur la poitrine Apparition du poil pubien
<b>Femelle</b>	Les seins se développent La distribution inégale de la graisse sous la peau change les proportions de corps, ainsi la taille s'accroît Apparition de poils au niveau des aisselles Les hanches s'élargissent Apparition du poil pubien

La puberté et l'hypogonadisme retardés sont les complications endocriniennes liées au fer les plus répandues et les plus mentionnées dans presque toutes les études dans divers pays. La puberté retardée est définie comme l'absence complète du développement sexuel : agrandissement des seins chez les filles à l'âge de 13 ans et l'augmentation de la taille des testicules chez les garçons à l'âge de 14 ans. Si aucun signe de puberté n'est perçu à l'âge de 16 ans, le patient est diagnostiqué d'hypogonadisme – chez les garçons, les testicules et le pénis restent petits de taille, alors que chez les filles, les seins ne se sont pas développés et le début du cycle menstruel ne s'est pas produit (aménorrhée primaire). Cette condition cause souvent une contrainte psychologique importante.

Le traitement efficace de la puberté retardée dépend d'une évaluation précise de la cause. L'excès du fer dans le corps peut interférer dans l'une des étapes du développement sexuel décrites ci-dessus, affectant chaque personne différemment. Chaque cas exige donc un diagnostic soigneux, basé sur un examen clinique détaillé. La chélation appropriée de fer joue un rôle essentiel en améliorant de telles complications. En outre, les stéroïdes sexuels (testostérone chez les garçons et œstrogène chez les filles) sont prescrits, afin de favoriser la croissance linéaire et le développement des caractères sexuels, et d'augmenter la taille des organes sexuels.

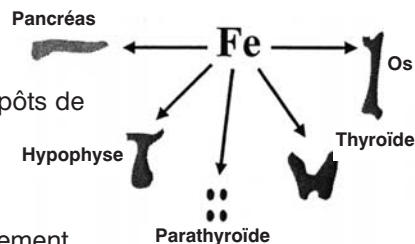
Le système endocrine demeure vulnérable aux effets du fer excessif même si le patient éprouve une puberté normale, comme quoi le fer qui s'accumule dans le corps pourrait plus tard endommager toujours les glandes sexuelles ou l'hypophyse. Dans ces cas, le cycle menstruel d'une femelle peut s'arrêter (aménorrhée secondaire), alors que les mâles peuvent éprouver l'impuissance secondaire, la production diminuée de sperme et l'infertilité.

## Hypothyroïdisme

La glande thyroïde se trouve à la base du cou et joue un rôle important

en assurant le développement normal du cerveau durant les premières années de la vie, et plus tard dans la croissance et le développement globaux. La thyroxine, hormone produite et libérée par la glande thyroïde, contribue à la croissance et au métabolisme globaux d'un individu. Cependant, quand du fer est déposé dans la glande sa capacité de produire cette hormone est réduite, ayant pour résultat une condition connue sous le nom d'hypothyroïdisme primaire.

Les patients souffrant de l'hypothyroïdisme primaire sont extrêmement frileux et présentent une lenteur mentale et physique, une somnolence et souvent un gain de poids. Les endommagements graves à la thyroïde provoquée par des dépôts de fer peuvent également affecter la fonction du cœur. Cependant, la condition n'est pas toujours accompagnée de signes cliniques et est donc diagnostiquée par des essais en laboratoire réguliers (TSH, T3 et T4), qui sont exécutés annuellement après l'âge de 10 ans. Quand les essais en laboratoire confirment la présence de l'hypothyroïdisme (TSH élevé avec T4 Libre normal ou diminué), alors la thérapie avec de la thyroxine est initiée — même si le patient n'a pas développé des symptômes cliniques.

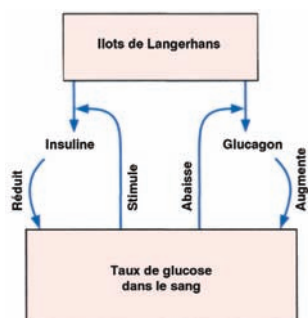


### Hypoparathyroïdisme

Il y a quatre glandes parathyroïdes fixées à la glande thyroïde. La fonction principale de ces glandes est de contrôler le taux du calcium dans le corps par la parathormone, qui est l'hormone qu'ils produisent et sécrètent. L'excès de fer et/ou l'anémie affectent la fonction des parathyroïdes, ayant pour résultat le hypoparathyroïdisme. Ceci cause la chute du taux de calcium dans le corps - une condition désignée sous le nom d'hypocalcémie, qui a alternativement un effet au niveau d'un autre élément chimique essentiel, le phosphore. Les taux de calcium et de phosphore sont liés à un certain nombre de symptômes cliniques. Les taux bas de calcium peuvent causer des sensations de tintement et des picotements dans les bras et les jambes, parfois menant aux crampes et aux spasmes musculaires. L'aspect des crises généralisées et du dysfonctionnement cardiaque peut être une manifestation en retard. Une recherche de laboratoire sur les taux de calcium, de phosphore et de la parathormone dans le sérum peut aider à atteindre un diagnostic. L'administration thérapeutique de calcium et de la vitamine D corrige l'anomalie métabolique. Dans les cas rares de spasmes sérieux avec l'hypocalcémie significative, du calcium peut être donné par route intraveineuse.

## Diabète Mellites

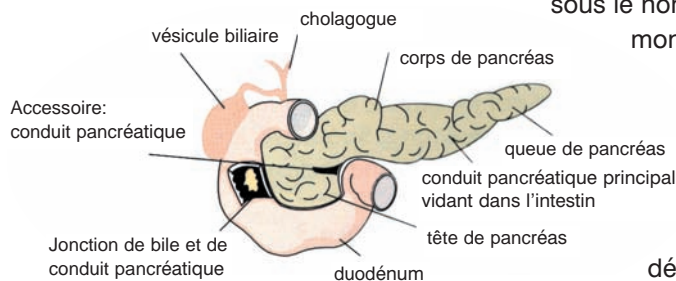
Une complication commune liée à un excès chronique de fer, à l'affection hépatique chronique, à l'infection virale et aux facteurs génétiques est une perturbation dans l'équilibre du glucose, qui a finalement comme conséquence le développement du diabète. Le diabète mellites est défini comme la présence d'hyperglycémie (sucre de sang de jeûne  $> 126\text{mg/dl}$  ou sucre de sang aléatoire  $> 200\text{ mg/dl}$ ), tandis que l'intolérance de glucose est définie comme l'incapacité de la bête cellule pancréatique de sécréter la quantité appropriée d'insuline en réponse à l'administration de glucose. Près de la moitié de tous les patients présentant la thalassémie majeure souffrent de l'intolérance de glucose, alors que 10-30% développent le diabète mellites à un moment donné dans leur vie. Des antécédents familiaux de diabète, en particulier parmi des parents de premier-degré - habituellement une mère ou un père - indiquent un plus grand risque de développer le diabète.



Le diabète se produit quand le métabolisme du glucose dans le corps est perturbé de sorte que le glucose ne puisse pas entrer dans les cellules pour leur fournir l'énergie qu'elles exigent pour fonctionner. L'organe responsable du métabolisme du glucose est le pancréas, situé près de l'estomac et qui, par les bêtes cellules, produit l'insuline, l'hormone utilisée pour métaboliser le sucre. Le fer peut endommager ces bêtes cellules spéciales, et ainsi la capacité du corps d'utiliser le sucre est réduite et le sucre s'accumule dans le sang.

Les patients présentant une forme plus douce de diabète - désigné sous le nom de l'intolérance du glucose - ne

montrent aucun symptôme clinique et leur état peut seulement être diagnostiqué avec un essai en laboratoire.



La recherche a prouvé que les patients de thalassémie passent par une étape d'intolérance de glucose avant de développer le diabète, pendant laquelle la production de l'insuline augmente notamment, par

conséquence à son action altérée. Cette étape, appelée la résistance d'insuline, exige une surveillance soigneuse, un régime approprié et perdre du poids en cas de besoin, aussi bien qu'une chélation plus intensive du fer.

L'intolérance de glucose et le diabète sont diagnostiqués par des essais en laboratoire du niveau de glucose de sang à de diverses



étapes avant et après les repas. Par exemple, un taux de glucose de sang égale à ou au-dessus de 7mmol/l (ou de 126mg/dl) le matin avant toute nourriture ou boisson, est diagnostic du diabète. Un taux de glucose de sang au-dessus de 11mmol/l (200mg/dl) deux heures après l'administration de glucose est également un diagnostic de diabète. Un taux de glucose de sang entre 8-11mmol/l (140-200mg/dl) deux heures après l'ingestion de 75g de glucose, appelé l'essai altéré de tolérance de glucose, indique l'intolérance de glucose. L'essai de tolérance de glucose est réalisé une fois par an chez tous les patients âgé de plus de 10 ans.

Dans le cas de diabète mellites, la forme la plus grave de la maladie, la production d'insuline est sérieusement affectée et les patients exigent des injections sous-cutanées quotidiennes de l'insuline à fin de normaliser des taux du sucre dans le sang. Le diabète est un état traitable. Cependant, son traitement est un fardeau additionnel. L'appui du docteur, de la famille et des amis est donc essentiel. Les patients diabétiques doivent vérifier leurs taux du sucre dans le sang à la maison trois ou quatre fois par jour, en utilisant un glucomètre. Les résultats de cette surveillance à la maison aide le docteur à ajuster la dose d'insuline selon les besoins du patient. D'autres essais cliniques et de laboratoire sont effectués pour évaluer le degré de complications du diabète — recherche sur la fonction des reins et la formation d'image de la rétine - les organes les plus généralement endommagés par le diabète. Les patients de thalassémie devraient être encouragés à adhérer au traitement régulier de desferrioxamine puisque l'utilisation appropriée du médicament peut considérablement réduire leur risque de développer le diabète.

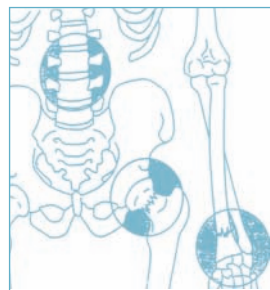
### Ostéoporose

Les os minces et fragiles sont un problème commun dans des patients de thalassémie, en raison de plusieurs facteurs : l'anémie, la moelle osseuse trop active, les niveaux bas du calcium dans le régime, l'excès de fer dans les os, la nutrition pauvre, la puberté ou le hypogonadisme retardés et d'autres problèmes endocriniens associés, comme des facteurs génétiques, peuvent tous contribuer au développement de l'ostéoporose (5e). Les patients présentant des problèmes d'os souvent ont l'activité physique altérée et de graves déformations des membres, et souffrent de fractures très sérieuses.

La maladie d'os est généralement diagnostiquée en mesurant la densité d'os dans le secteur de l'épine et de la hanche, en utilisant la méthode DEXA et, si nécessaire, par d'autres investigations de

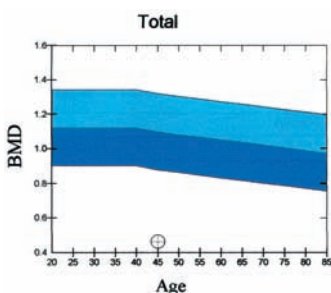
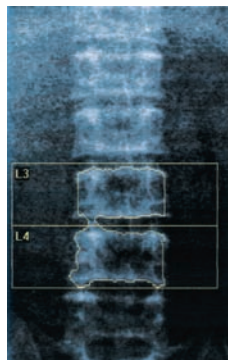
5e

Sites Typiques des  
ruptures ostéoporoses





## Exemple des résultats d'un DEXA d'un patient ostéoporose



Courbe de référence et les points assortis au mâle blanc  
source : Hologic

### DXA Résumé de Résultats:

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T - Score	PR (%)	Z - Score	AM (%)
L3	13.78	5.93	0.430	-6.1	39	-5.9	40
L4	14.83	7.30	0.492	-5.9	43	-5.7	44
<b>Total</b>	<b>28.61</b>	<b>13.23</b>	<b>0.463</b>	<b>-6.0</b>	<b>41</b>	<b>-5.8</b>	<b>42</b>

Résumé des résultats DXA

Classification d'OMS : Ostéoporose

Risque de fractures : Elevé

laboratoire. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'ostéopénie comme une densité d'os réduite à un score de -1 à -2.5 au-dessous de la normale, avec l'ostéoporose décrite comme masse d'os en-dessous de -2.5 (5f).

Le traitement de la maladie d'os est principalement concentré sur la prévention de l'ostéopénie, par la transfusion sanguine régulière, la bonne chélation, le traitement des endocrinopathies et l'exercice régulier. Afin d'empêcher le début de l'ostéoporose, les patients qui ont développé l'ostéopénie sont conseillés de ne pas fumer, de suivre un régime riche en calcium et de prendre des suppléments de vitamine D, et de s'exercer régulièrement. En outre, les patients diagnostiqués avec le hypogonadisme devraient recevoir des hormones sexuelles pour empêcher le développement de l'ostéoporose. Une fois que l'ostéoporose s'est développée, l'administration de certains médicaments tels que les bisphosphonés (Pamidronate, Aledronate) fournit un certain avantage.

### La Fertilité et la Reproduction

Les femmes avec la thalassémie peuvent sans risque accomplir la grossesse. Cependant, la décision à concevoir devrait être soigneusement considérée par un couple avec la collaboration de leur docteur. Les femmes qui expriment le désir de tomber enceintes

devraient subir une évaluation complète de leur état clinique et psychologique.

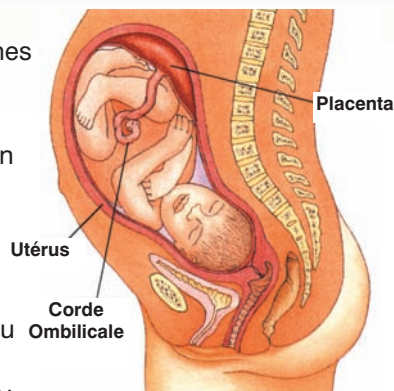
Les patients de thalassémie de sexe féminin qui ont un cycle menstruel normal peuvent concevoir spontanément. Cependant, celles souffrant de l'aménorrhée primaire

ou secondaire auront besoin d'un traitement hormonal afin de stimuler la production des ovules et l'induction de l'ovulation. Les patients de sexe masculin présentant la thalassémie et qui souffrent d'azoospermie répondent souvent à une combinaison d'hormones thérapeutiques, administrée au cours d'un an. Une fois qu'une patiente est confirmée pour être enceinte, un certain nombre de mesures devraient être prises:

1. L'utilisation de DFO devrait s'arrêter dès que la grossesse sera confirmée, car son effet sur l'embryon n'est pas clair. Cependant, des études sur des animaux, révèlent que la DFO a été associée à

des dommages graves à l'embryon. Si une patiente enceinte est extrêmement surchargée en fer ou si elle développe des problèmes graves du cœur, des faibles doses - 20-30mg/kg/jour – sont bien tolérées vers la fin de la grossesse.

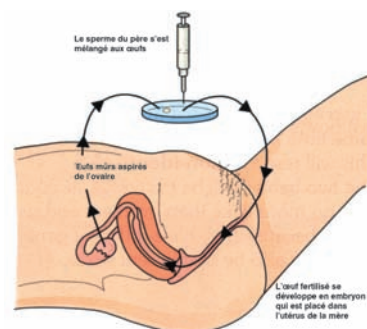
2. Les femmes enceintes sont transfusées plus fréquemment avec un bas volume afin de garder l'Hb à des niveaux satisfaisants (10-15g/dl).
3. La fonction du cœur devrait être étroitement surveillée. La recherche a prouvé que les femmes commençant leur grossesse par des niveaux plus bas de ferritine ont une meilleure fonction du cœur que celles avec des niveaux plus élevés de ferritine.
4. La patiente devrait être surveillée pour le développement de diabète mellites ou d'autres endocrinopathies.



Beaucoup de patients thalassémiques qui ont reçu le traitement approprié pour corriger des problèmes de fertilité sont parvenus ces dernières années à avoir des enfants en bonne santé. Dans les couples où les deux associés ont la thalassémie majeure et qui souhaitent avoir un enfant en bonne santé, le sperme ou les ovules d'un donneur en bonne santé sont employés dans le procédé de fécondation, qui est complété hors du corps dans le laboratoire, et les ovules fécondés sont introduits dans l'utérus des femmes. Le traitement et le suivi de ces patients exigent une approche d'équipe faisant participer des médecins de plusieurs spécialités, y compris un hématologue, un pédiatre, un endocrinologue et un gynécologue.

En conclusion, la reproduction pour les patients présentant la thalassémie majeure ou intermédiaire est maintenant une réalité. A Chypre, par exemple, parmi 62 femmes avec la thalassémie (50 avec majeure et 12 avec intermédiaire) de l'âge moyen de 25 ans, 90 grossesses ont été réalisées :

- 14 de ces dernières par l'aide reproductrice, la fécondation induite, la Fécondation In Vitro (FIV) et l'insémination.
- 87 bébés en bonne santé sont nés : 69 en pleine limite, 12 en pré-limite (4 grossesses jumelles y compris aussi un ensemble de triplets). Il y avait 7 pertes et 2 cas nés-morts. Aucune complication grave de l'accouchement n'a été notée et des complications provisoires de cœur ont été vues dans 9 patientes



## Chapitre 6

### Infections dues a la thalassémie

Les patients avec la thalassémie majeure ont un plus gros risque d'infection en raison de:

- L'anémie
- Splénectomie
- L'excès de fer
- Transfusions sanguines
- Utilisation de desferrioxamine

#### Anémie

dans le cas où les patients reçoivent des transfusions sanguines insuffisantes ou pas de transfusions du tout, l'anémie est la cause la plus importante des infections sérieuses telles que la pneumonie. Bien que ce soit rarement un problème dans l'ouest où le sang adéquat est plus facilement disponible, la transfusion insuffisante est un problème régulier dans quelques pays du monde en voie de développement et de telles infections peuvent donc encore se produire.

#### Splénectomie

Patients qui ont pas commencé la thérapie de transfusion sanguine assez tôt ou qui ont enlevé leurs rates peuvent faire face à un risque significatif de développer des infections sérieuses telles que le *Streptococcus pneumonia*, l'*Haemophilus influenza* et le *Neisseria meningitidis*, provoqués par les bactéries encapsulées. D'autres bactéries, virus et parasites peuvent également causer une infection sérieuse chez les patients qui ont enlevé leur rate. C'est parce que la rate, comme cité précédemment, est impliquée dans la protection du corps contre les infections.

#### Dose de fer

Les patients qui sont bien transfusés mais qui sont chélatés peu convenablement - en raison des difficultés soit a se procurer le desferrioxamine soit que ce dernier est de mauvaise qualite - peuvent également avoir un plus grand risque de développer des infections. C'est parce que les agents infectieux prospèrent en présence du fer: plus le taux de fer dans le corps est élevé le plus rapide sont le développement et la multiplication de tels agents ; causant ainsi des

infections très sérieuses. L'infection la mieux-documentée est provoquée par une bactérie appelée *Yersinia enterocolitica* - un agent infectieux particulier qui, à la différence d'autres bactéries n'a pas un mécanisme connu pour rassembler et utiliser le fer de son propre environnement. Chez les individus en bonne santé, ces bactéries sont inoffensives et de peu ou pas d'importance clinique. Cependant, dans la thalassémie majeure, où il y a un excès de fer libre ou accroché à la molécule de desferrioxamine, *Yersenia* se développe et se multiplie rapidement, entraînant des infections sérieuses et représentant un danger pour la vie.

Bien que plus de travaux aient été menés sur le rôle du fer dans les infections bactériennes, il y a également eu des recherches considérables sur le rôle du fer dans des infections virales (telles que l'hépatite et le SIDA), examinant comment le fer peut affecter la progression de ces infections et leur réaction au traitement avec les thérapies recommandées. Les résultats de ces investigations indiquent que dans la thalassémie majeure, l'excès de fer peut être lié à un plus mauvais pronostic pour l'hépatite virale chronique B et C aussi bien qu'une réponse plus faible au traitement de l'hépatite virale chronique. L'efficacité de la thérapie de chélation de fer semble ainsi jouer un rôle important dans le pronostic de l'hépatite virale chronique dans ces patients. On a également démontré que l'infection par le VIH dans les patients présentant la thalassémie majeure devient grave quand leur régime de chélation inclut moins que 40mg/kg de poids corporel de desferrioxamine, ou quand le taux de ferritine dans le sérum est au-dessus de 1935µg/L

En résumé le fer peut jouer un rôle important en augmentant la sévérité des infections dans la thalassémie majeure, parce que le fer peut:

- (i) servir d'aliment à la croissance des microbes pathogènes
- (ii) servir d'aliment pour certaines protéines nommées enzymes, qui soutiennent la multiplication des agents infectieux
- (iii) retirer du corps des produits chimiques importants appelés les antioxydants qui protègent les cellules de corps contre l'inflammation
- (iv) endommager certains types de cellules qui jouent un rôle important dans la défense du corps contre l'infection.



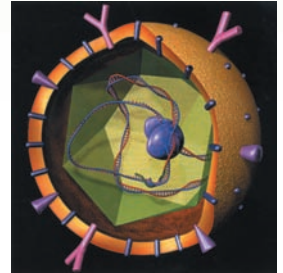
## Infections associées aux transfusions sanguines

Le sang a été longtemps identifié comme source importante d'agents infectieux qui peuvent être communiqués à des patients à travers la transfusion. Ainsi bien que le sang puisse sauver les vies, il peut également causer un certain nombre de réactions non désirées, y compris des infections sérieuses représentant un danger pour la vie.

Plusieurs de micro-organismes peuvent survivre pour une certaine durée de vie dans le sang, infectant des patients quand le sang est transfusé. Parmi ces derniers sont l'hépatite B et C et le VIH1 et 2, qui sont médicalement des microbes pathogènes significatifs et peuvent causer des infections chroniques sérieuses. En Europe et Amérique du Nord, les services améliorés de transfusion sanguine, les programmes de vaccination, le criblage de distributeur et les services de santé publique de qualité élevée en général ont rendu la transmission de ces microbes pathogènes un événement très rare ces jours-ci: des infections avec l' HBV, l' HCV et le VIH ont été réduites presque à zéro dans ces pays. Cependant dans beaucoup de pays en voie de développement, les infections des transfusions sanguines se produisent toujours, en raison de la qualité inférieure des services de transfusion sanguine, des services de santé séparés, des ressources limitées et du défi de rencontrer d'autres priorités de santé. En conséquence, on infecte toujours des patients présentant la thalassémie majeure dans beaucoup de pays en voie de développement par des transfusions sanguines. Les infections avec l'hépatite B et/ou C sont d'importance clinique particulière chez les

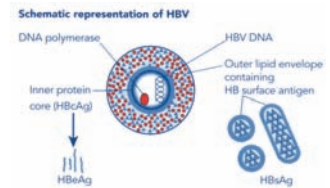


patients présentant la thalassémie majeure, car elles peuvent considérablement aggraver l'affection hépatique due au fer qui est commune dans de tels patients en raison de la maladie elle-même ou du traitement inadéquat de chélation de fer. L'affection hépatique est une cause commune de la morbidité et de la mort parmi principalement des patients plus âgés présentant la thalassémie dans les pays industrialisés, et des patients de tous les âges dans les pays en voie de développement.



## Infection du virus de l'hépatite B (VHB)

L'infection chronique de l'hépatite B (CHB) demeure un problème sérieux de santé publique dans beaucoup de pays en voie de développement, malgré la présence de vaccins efficaces et sûrs, et les tests commerciaux pour les donneurs de sang de ont été disponibles pour une période de temps.



### Transmission

Le virus de l'hépatite B est transmis d'un certain nombre de manières en plus des transfusions sanguines, y compris le contact sexuel ou d'une femme enceinte à son enfant - pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement au sein. Cependant, des patients avec la thalassémie majeure sont plus souvent atteints de l'hépatite B à travers des transfusions sanguines.

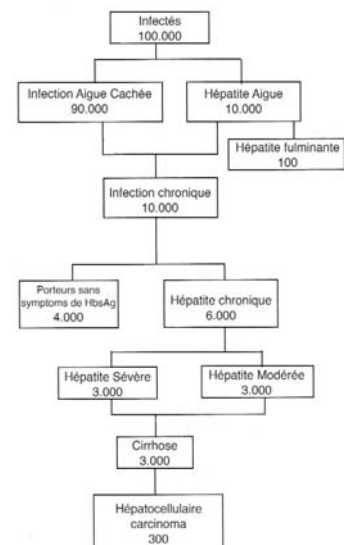
La transmission du HBV peut être empêchée en mettant en application des mesures appropriées pour:

- (i) Le choix et le test des donneurs de sang
- (ii) Les programmes de vaccination et de stérilisation de HBV
- (iii) La prévention de la transmission « verticale », c.-à-d. la transmission d'une mère infectée à son nouveau-né(e).

### Histoire naturelle de VHB

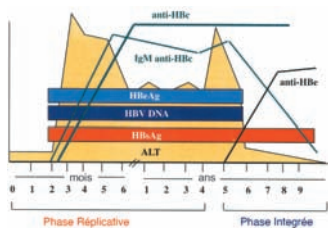
Environ 5-10% des patients atteints d' HBV seront infecté au cours de leur vie - c.-à-d. ils deviendront des porteurs chroniques - avec un plus grand risque de développer l'affection hépatique. Dans le cas des enfants en bas âge, 90% de ceux nés à une mère infectée seront des porteurs perpétuels du virus d'hépatite si aucune mesure préventive n'est prise. Environ 25-30% de ceux chroniquement atteints de l'hépatite

L'Histoire naturelle de l'infection du virus de l'hépatite B



6a

Profil Serologique de  
l'infection chronique HbV



B développent l'affection hépatique progressive. Le pourcentage des patients avec la thalassémie majeure atteint de l'hépatite B, et donc au plus grand risque de développer l'affection hépatique sérieuse, change d'un pays à l'autre, selon la pratique des mesures préventives telle que la vaccination de HBV, le choix des donneurs et, d'une manière primordiale, sur la prédominance locale de HBV.

Selon les données éditées, entre 2-35% des patients souffrants de thalassémie sont des porteurs de l'hépatite B et entre 20-90% ont l'évidence de laboratoire qu'ils ont été atteints du virus à un moment donné de leur vie (après l'infection). Dans les pays développés, la majorité de patients portant l'hépatite B sont plus âgée, infecté avant l'établissement et l'amélioration des pratiques de test, de vaccination et de sang. Dans le monde en voie de développement, cependant, des patients de tous les groupes d'âge continuent à être atteints du virus.

Dès que le diagnostic de thalassémie majeure est confirmé et avant de commencer les transfusions sanguines, le patient devrait être examiné pour établir son statut de HBV - c.-à-d. si il/elle est un porteur chronique ou a été infecté avec l'hépatite B dans le passé. Si les patients ne sont ni l'un ni l'autre, ils devraient être vaccinés contre le virus, indépendamment de leur âge. Tous les patients avec la thalassémie majeure sont examinés pour ces tests de HBV annuellement. Ces tests doivent inclure l'antigène extérieur (HbsAg), les anticorps à HBV (anti-HBs), l'antigène (eAg), les anticorps à l'eAg (anti-HBe) et les anticorps a noyau (anti-HBc). Il peut être nécessaire d'examiner les porteurs chroniques de HBV (voir 6a) plus fréquemment afin d'évaluer le moment le plus approprié pour lancer le traitement. L'excès de fer chez les patients avec la thalassémie majeure atteints de l'hépatite chronique B est un facteur additionnel qui peut contribuer de manière significative aux dommages du foie, ainsi le traitement efficace de chélation de fer devient très important.

## Traitement de l'infection chronique de VHB

Le traitement de l'infection chronique de l'hépatite B vise à réduire et a maintenir la suppression de VHB pour empêcher les conséquences de l'infection. Le traitement de l'infection de VHB s'est sensiblement amélioré durant les années récentes. Les médicaments ou les antiviraux utilisés généralement incluent le traitement classique avec l'interféron alpha recombiné, dont l'utilisation a été établie il y a longtemps. L'interféron alpha, un produit chimique capable de moduler le système immunitaire, a la capacité d'induire l'élimination du virus dans 25-40%



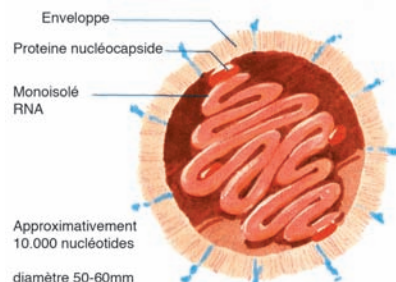
des patients présentant l'hépatite chronique active. Un antiviral développé plus récemment est le Lamivudine. Le Lamivudine (epivir™ - VHB, 3TC) utilisé seul ou en combinaison avec l'interféron a spectaculairement amélioré le traitement de VHB chronique, bien que le développement de résistance dans une proportion de patients - 14-32%, pendant la première année et 67% après 4 ans - est considéré un inconvénient important. Une nouvelle thérapie disponible pour l'usage dans le traitement du VHB est l'Adéfovir ou le dipivoxil oral qui s'est prouvé aussi efficace que le Lamivudine dans l'élimination du virus, et a résolu les problèmes de résistance. D'autres médicaments prometteurs sont (i) la nouvelle forme d'interféron développée pour une meilleure efficacité appelée l'interféron pegylé, et (ii) l'entécavir. Les deux sont toujours à l'étape d'étude pour le traitement de l'infection de VHB.

La décision d'initier le traitement de la maladie et le choix de la thérapie ou la combinaison des thérapies à employer devrait être prise par le médecin de traitement en collaboration étroite avec un hépatologue - un spécialiste dans le traitement de l'affection hépatique. De façon générale, dans le cas où les ressources et la disponibilité rendent possible l'utilisation de ces médicaments selon les directives internationalement approuvées, ceci a énormément amélioré la gestion de l'infection chronique d'hépatite et a sensiblement réduit le risque de développer l'affection hépatique sérieuse, y compris la cirrhose (compensée et décompensée) et le cancer hépatocellulaire (CHC).

## Hépatite C (VHC)

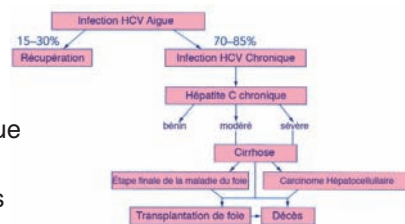
Le VHC mène à des infections chroniques et perpétuelles dans plus de 80% de cas de personnes infectées. Différemment de l'hépatite B, le VHC n'est pas facilement transmis par des pratiques autres que la transfusion sanguine. Il n'y a pas encore une boîte secrète ou un vaccin efficace contre le VHC, bien qu'il y ait des tests de laboratoire qui peuvent exactement détecter le virus dans le sang. Par conséquent la seule manière efficace d'empêcher la transmission du HCV - et de réduire le risque d'infection - est de s'assurer que le sang des donneurs est soigneusement testé. Cependant, le VHC, contrairement à d'autres virus, a une longue période d'incubation - c'est-à-dire, le virus peut causer une infection même longtemps après sa présence dans le sang - sous une forme qui ne peut pas être détectée pendant un

HCV virus



Utilité de tests diagnostiques (adaptée de Gretsch 1997)

Méthode	Ecran	Confirmation	Assesement de la réponse à la thérapie	Estimant la réaction au traitement et la durée de la thérapie
ALT	X		X	
Enzyme immunoassay	X			
Recombinant immunoblot assay		X		
HCV RNA qualitative assay		X	X	
HCV RNA quantitative assay			X	X
Genotype				X

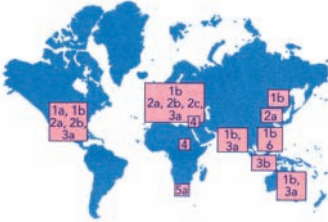


6b

L'Histoire naturelle de l'infection HCV

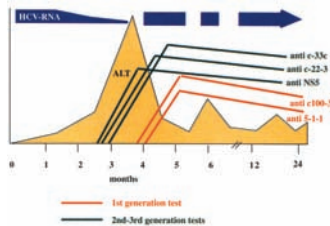
6c

**Distribution géographique globale de génotypes HCV (Zein, 2000)**



6d

**Evolution sérologique de l'infection HCV vers la chronicité; D'autres schéma d'anticorps sont possible**



certain temps par les tests (d'anticorps les plus communs) utilisés dans la plupart des banques de sang. Pendant cette période, le sang peut être transfusé et un patient pourrait être infecté. La détermination du VHC a suscité l'attention considérable dans l'effort de réduire cette période infectieuse (également appelée la « phase de fenêtre » ou « la période immuno-silencieuse ») autant que possible et ainsi diminuer à un minimum la transmission du VHC à travers le sang.

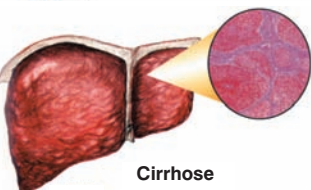
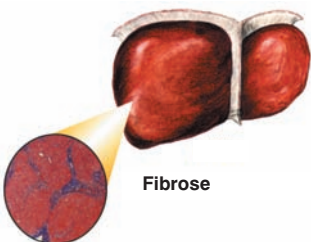
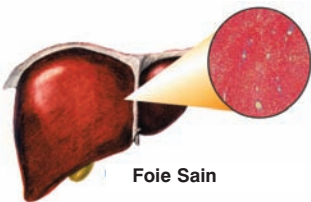
## Histoire naturelle du VHC (voir 6b)

Environ 20% des porteurs chroniques du VHC développeront une maladie douce (fibrose) ; 20% de ces derniers peuvent développer une affection hépatique plus sérieuse telle que la cirrhose et le cancer hepatocellulaire. La cirrhose se développe dans un délai de 10 ans chez environ 10-20% de patients présentant l'hépatite chronique C (HCC). L'infection de l'hépatite est la cause la plus commune pour la greffe de foie.

Il y a six types principaux (génotypes) d'hépatite C (voir 6c), chacun avec différentes distributions géographiques et signification clinique. Entre 10-80% de patients ayant la thalassémie majeure dans le monde sont atteints du virus et l'infection de VHC est l'une des causes principales de l'affection hépatique sérieuse dans ces patients. Comme dans l'hépatite B, l'excès de fer chez les patients non ou peu convenablement chélatés est un facteur additionnel qui peut contribuer de manière significative aux dommages de foie. Il est donc important que tous les patients avec la thalassémie majeure atteints de HCV reçoivent le traitement approprié de chélation de fer et subissent des tests de laboratoire spécifiques pour l'hépatite C une fois par an (voir 6d). La coexistence du VHB et du VHC, qui est fréquente chez les patients avec la thalassémie majeure puisque les deux virus sont efficacement transmis à travers le sang, peut contribuer de manière significative à une progression beaucoup plus rapide à l'affection hépatique sérieuse.

## Traitement de l'hépatite chronique C (HCC)

Pour commencer, le traitement de l'infection de VHC a inclus l'utilisation de la monothérapie d'alpha-interféron recombiné, bien qu'avec des taux très bas de réponses soutenues (10-25%). Le traitement du HCC, cependant, s'est sensiblement amélioré ces dernières années. Le traitement actuellement recommandé inclut l'utilisation de l'alpha-interféron recombiné en combiné avec ribavirin – un médicament oral avec des propriétés antivirales. Cependant, la



thérapie de ribavirin est associée à l'hémolyse c.-à-d. la panne des globules rouges. C'est parce qu'il cause une réduction considérable d'un constituant important des cellules rouges, l'ATP (tri phosphate d'adénosine), responsable de leur survie. Les patients avec la thalassémie majeure employant ribavirin peuvent éprouver un hémolyse plus marqué et peuvent avoir besoin de transfusions sanguines plus fréquentes (augmentation environ de 30%), qui exige alternativement une thérapie de chélation intensifiée pour enlever le fer supplémentaire. Plus récemment, la forme nouvelle et sensiblement améliorée d'interféron - l'interféron pegylé - a été employé seule ou en combinaison avec ribavirin, améliorant considérablement les réactions positives et fournissant d'autres options de traitement pour les patients avec l'HCC. Le type et la durée de traitement dépendent du type (génotype) du virus de l'hépatite C identifié, le type 1 étant considéré le plus difficile à traiter.

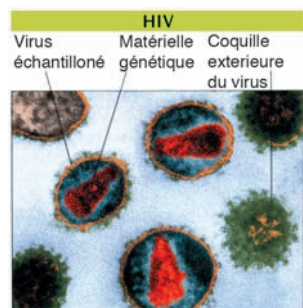
Le traitement devrait être décidé en consultation avec un hépatologue. Les nouveaux régimes de traitement ont augmenté les réussites pour l'administration de l'alpha-interféron recombiné de 10-25%, à plus de 60% pour des types autres que le type 1, et jusqu'à 48% pour le type 1. Le traitement antiviral pour l'infection du VHB et du VHC est très cher et la disponibilité dans beaucoup de pays du monde en voie de développement est limitée. Quelques précautions générales au sujet de la transmission du VHC et du VHB sont : éviter de partager les brosses à dents, les rasoirs et d'autres objets pointus pour l'usage personnel. Le VHB est beaucoup plus infectieux (c.-à-d. il passe entre les individus beaucoup plus facilement) que l'hépatite C, cependant, la vaccination appropriée contre le virus élimine presque totalement le risque de transmission.

### Virus Immunodéficientaire Humain (VIH)

VIH est le micro-organisme infectieux (voir 6e) que les causes SIDA - Syndrome Immunodéficientaire Acquis

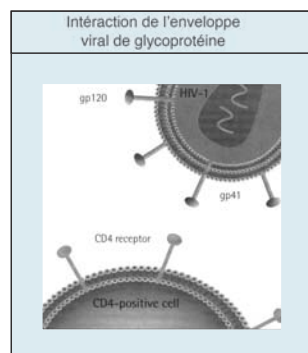
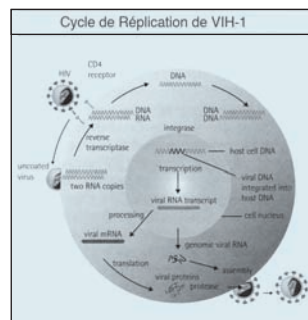
Le VIH appartient à la famille de virus connus sous le nom de « rétrovirus », qui ont des caractéristiques biologiques spéciales qui commandent la manière dont ils se multiplient et leur comportement à l'intérieur des cellules du corps qu'ils attaquent. Les cellules blanches connues sous le nom de lymphocytes CD4), sont les plus importantes des cellules du corps capables de se lier à ce virus (voir 6f). Le virus s'introduit dans ces cellules en utilisant un mécanisme qui lui permet de devenir une partie de l'ADN des cellules, s'établissant de manière

6e



Virus Immunodéficientaire Humain

6f

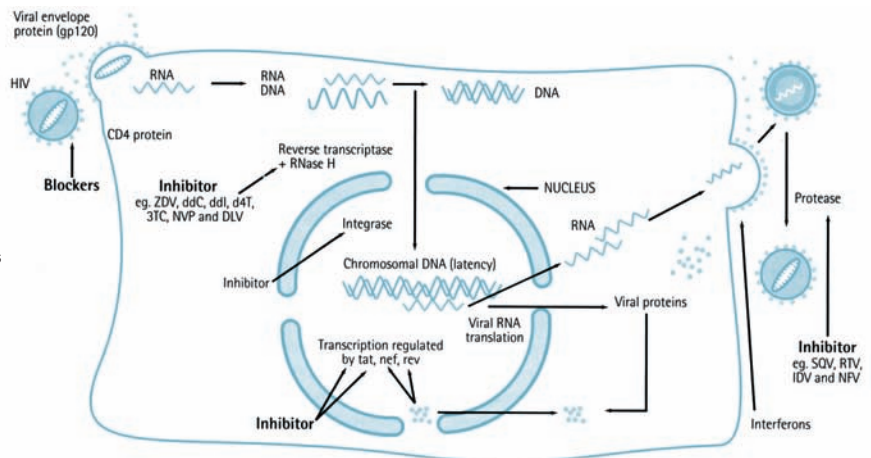


permanente dans le corps de l'individu infecté, se multipliant dans les lymphocytes et endommageant ces cellules (**voir 6f**). Les lymphocytes jouent un rôle important dans le système immunitaire du corps. Mais une fois envahi par un rétrovirus, ils perdent leur capacité de protéger le corps contre l'infection. Sans traitement, cette maladie grave se déclenche dans une durée de 7 à 14 ans. Ainsi on ne peut jamais prédire la date de son déclenchement malgré l'apparition précoce des symptômes et de la sévérité clinique. Au début, un individu infecté ne démontre aucune indication par des tests de laboratoire ou un examen clinique (décrit comme asymptomatique). Une fois que les symptômes se développent et/ou les résultats de laboratoire indiquent des dommages sérieux aux cellules infectées et une vitesse rapide de la croissance du virus, la maladie s'est déplacée à une étape plus sérieuse, et l'individu est décrit en tant qu'ayant le SIDA.

La cause principale de la mort dans les patients du SIDA non traités est l'infection, qui devient un danger significatif pour la vie en absence d'un système immunitaire efficace. Presque n'importe quel microbe pathogène peut causer des infections mortelles chez les patients du SIDA non traités, y compris pneumocystic carinii - la cause la plus fréquente de la mort chez les patients non traités.

6g

**Le cycle de l'enveloppe viral de l'HIV démontrant les opportunités d'intervention des médicaments**



Le VIH transmis d'un individu à l'autre à travers le sang, l'acte sexuel non-protégé ou d'une mère infectée à son enfant (désigné sous le nom de la voie de transmission verticale).

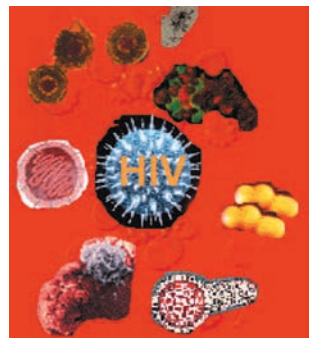


Comme dans le cas du VHB et du VHC, l'empêchement de la transmission de VIH par le sang implique des tests précis de laboratoire du sang des donneurs et des services de transfusion de qualité. La transmission du VIH par d'autres itinéraires peut être sensiblement réduite en évitant les partenaires multiples et l'acte sexuel non protégé. De même que le cas du VHC, il n'existe pas à ce point un vaccin efficace pour le VIH.

Nombreuses thérapies, les antirétroviraux (contre le rétrovirus), qui interfèrent à de diverses étapes (**voir 6g**) de l'entrée et de la sortie du virus de la cellule ou pendant sa multiplication (réplication) à l'intérieur des cellules qu'il infecte, ont été employées depuis 1996. Utilisé dans les combinaisons de deux, trois ou plus, selon les directives internationales régulièrement mises à jour par des spécialistes travaillant dans le domaine. Ces médicaments ont littéralement changé l'histoire naturelle de la maladie. La survie et la qualité de vie des patients atteints du VIH se sont améliorées énormément depuis qu'elles sont devenues disponibles. Des antirétroviraux ont également été, avec beaucoup de succès, employés pour empêcher - dans plus de 8-% de cas - la transmission verticale du virus, c.-à-d. d'une mère infectée à son fœtus et/ou enfant en bas âge.

Cependant, comme dans le traitement du VHC et du VHB, les thérapies utilisées dans le traitement d VIH sont extrêmement chères. La majorité des patients infectés vivent dans des pays pauvres où, en dépit des efforts concertés, de tels médicaments sont extrêmement limités et souvent chers. Bien que les données éditées indiquent jusqu'ici un taux bas d'infection du VIH parmi les patients avec la thalassémie majeure, les figures sont susceptibles d'être sensiblement plus hautes une fois que davantage de données d'un plus grand nombre de pays deviennent disponibles.

Un éventail d'autres micro-organismes peut être transmis par le sang. Bien que ceux-ci puissent ne pas causer l'infection chronique, chez les patients avec la thalassémie majeure ou d'autres anémies hémolytiques, en particulier chez ceux dont le système immunitaire a été brusquement affaibli, par exemple après avoir subi une chirurgie de greffe, ceux-ci peuvent devenir significatifs.



## Autres virus

### Parvovirus humain B-19

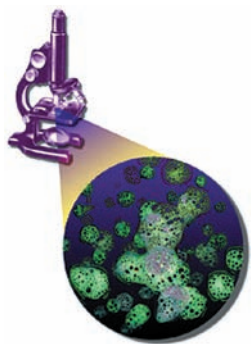
Le Parvovirus humain B-19 (HPV B-19) est un autre virus qui peut être transmis par le sang (bien que ce n'est pas le moyen principal par lequel le virus est transmis). L'effet le plus important de ce virus sur des patients présentant la thalassémie ou d'autres anémies hémolytiques tels que la cellule de faucille, est le fait qu'il peut causer un arrêt provisoire dans la production des globules rouges - désignées sous le nom des cises non plastiques passagères. La phase aiguë de l'infection avec HPV B-19 est caractérisée par une baisse soudaine en hémoglobine et la disparition des précurseurs rouges périphériques des cellules - reticulocytes. Là où l'infection est facilement diagnostiquée, le patient peut habituellement être traité avec une transfusion du sang entier qui contient habituellement les anticorps suffisants pour combattre le virus. Cependant, les patients immunisés-supprimés - c.-à-d. ceux qui ont subi la transplantation ou les patients de moelle avec VIH - atteints du virus peuvent développer des complications plus sérieuses, parfois plus chroniques, et cliniques.

### Cytomégalovirus humain

Un virus qui pose encore de plus grands dangers aux patients immunisés-supprimés est le cytomégalovirus humain (CMV). Ce virus cause des infections graves chez les patients transplantés et peut être mortel dans le cas où le diagnostic est retardé. Une caractéristique importante de ce virus est sa capacité de se loger de manière permanente dans les cellules qu'il infecte (principalement des cellules de sang de petite dimension), réactivant de manière imprévisible et entraînant des infections graves « secondaires » ou de « répétition ». Il est donc important que des patients présentant la thalassémie majeure - en particulier ceux qui sont des candidats pour la transplantation de la moelle ou ceux qui l'ont subie, car le sang filtre qu'ils reçoivent est dépourvu de globules blancs et de certains microbes pathogènes y compris le CMV.

### Malaria et maladie de Chagas

La malaria et la maladie de Chagas qui se déclenchent suite à une transfusion sanguine sont connues depuis 50 ans. Les espèces de Plasmodium et le Trypanosoma cruzi, agents causatifs de la malaria et de la maladie de Chagas respectivement, restent vivants pendant au moins deux semaines dans les composants réfrigérés du sang et même dans le plasma congelé.



En raison des préoccupations profondes que le tourisme aux pays endémiques et la migration croissante d'individus des pays endémiques aux pays non-endémiques pourraient augmenter la transmission de la malaria et de la maladie de Chagas, l'organisation mondiale de la santé, le Conseil de l'Europe, les services d'hygiène des USA et les services nationaux de transfusion sanguine ont conjointement élaboré des normes visées à la prévention de la malaria et de la maladie de Chagas suite à une transfusion sanguine, y compris l'ajournement et/ou les test subits par les donneurs de sang.

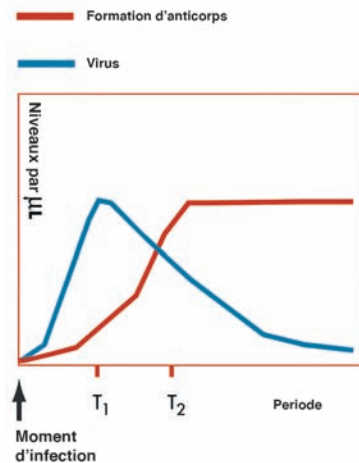
## Nouveaux microbes pathogènes

Les prétendus nouveaux microbes pathogènes découverts entre 1995-98 incluent d'autres virus d'hépatite en plus de l'hépatite B et C - hépatite G (VHG ou GBV-C), V-Sonde et TTVirus. Quoique la transmission de tels virus par des transfusions sanguines ait été bien documentée, leur rôle dans le développement de l'affection hépatique n'est pas encore clair.

## Nouveaux risques de vieux microbes pathogènes

La maladie de Creutzfeld-Jakob (CJD) et sa nouvelle forme ou variante - (vCJD), la forme humaine de l'encéphalite spongiforme de bovin (ESB), une maladie trouvée dans les bétails - est une maladie mortelle qui affecte le système nerveux. La maladie est provoquée par la protéine prion plutôt qu'un vrai virus. Le durcissement de la protéine empêche sa classification parmi d'autres agents infectieux (microbes, bactéries et parasites). Ce qui est connu est que sous certaines conditions, peu claires, l'organisme humain transforme la protéine prion en un agent nocif qui s'associe à une maladie mortelle neurologique de progrès lent. Bien que la maladie soit connue depuis des années, l'importance du CJD et de sa nouvelle variété est apparue au milieu des années 90 où les autopsies ont identifié un flux de cas, principalement dans le Royaume-Uni (RU), mais plus tard dans d'autres pays avec une incidence plus basse. Pour le mois de décembre 2001, il y a eu 113 cas dans le RU, 4 en France et 1 dans la République d'Irlande et à Hong Kong.

Tous les cas de la nouvelle variété du CJD documentée jusqu'ici, résultent de patients mangeant des produits préparés à partir de bétail infecté. La transmission a été également documentée chez les patients qui ont reçu certaines hormones dérivées des humains (hormone de





croissance), et ceux qui ont reçu la dure-mère et les greffes de cornée. La transmission après la neurochirurgie et les procédures électroencéphalographiques avec des instruments suffisamment stérilisés ont été également rapportées. Il n'y a eu aucun exemple signalé de l'infection par l'intermédiaire de la transfusion sanguine. Cependant, en raison de la gravité de la maladie et de la présence de la protéine prion dans le tissu lymphatique, un certain nombre de pays occidentaux - en particulier le RU ont investi des ressources considérables dans les règles visées à empêcher sa transmission à travers le sang. Une des règles mises en application est la filtration universelle c.-à-d. la filtration de tout le sang rassemblé, par laquelle la plus grande majorité des globules blancs (lymphocytes) est retirée.

## Sûreté du sang

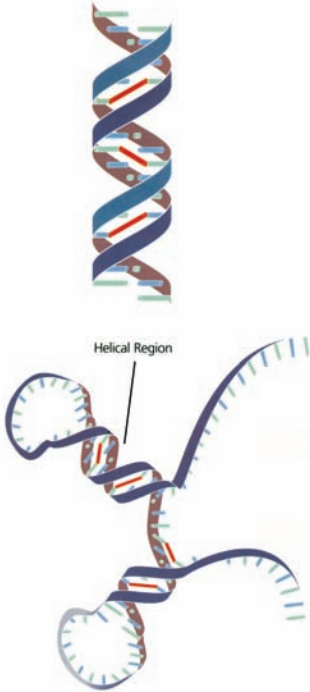
Les efforts internationaux se sont concentrés sur la prévention de la transmission des micro-organismes infectieux à travers les transfusions sanguines. Les facteurs contribuant à la sûreté du sang incluent:

- (i) L'établissement des mesures qui visent à régler la donation volontaire et non-payée du sang, par des donateurs appropriés.
- (ii) La qualité de la transfusion sanguine, y compris les tests de laboratoire obligatoire du sang des donateurs pour le VIH, le VHB, le VHC, la syphilis et n'importe quel autre microbe pathogène localement répandu.
- (iii) L'établissement de mesures de santé publique comme des processus de vaccination et de stérilisation.

Durant les années récentes, les pays industrialisés ont également appliquées la technologie spécialisée de laboratoire d'ADN connue sous le nom d'examen d'acide nucléique (EAN) ou criblage de sang, menant à une réduction impressionnante du risque de transmission des virus médicalement importants, toutefois à des coûts très élevés.

## Contamination bactérienne

En plus des virus, d'autres micro-organismes tels que des bactéries et parasites peuvent vivre et se multiplier dans le sang, infectant des patients à travers les transfusions sanguines. En effet, le taux de contamination du sang par des bactéries est 50-250 fois plus élevés que celui causé par les virus. Souvent une telle contamination se



produit de manière simple - et peut être facilement évitée. Par exemple, une source commune de contamination est une hygiène pauvre - quand la peau du donneur de sang n'est pas correctement désinfectée avant que l'aiguille soit insérée. Pendant que l'aiguille pique la peau, elle recueille des bactéries de la surface de la peau, les portant dans le sang transfuse.

### Nouvelles approches à la sûreté du sang

Dans un effort pour réduire plus la possibilité de contamination par tous les types de microbes pathogènes, on a développé de nouvelles techniques qui visent à détruire l'ADN des microbes pathogènes quand elles sont ajoutées à une unité de sang donné. Cette méthode s'appelle l'inactivation du microbe pathogène. C'est la première méthode proactive pour assurer la sûreté du sang car elle inactive les microbes pathogènes non connu pour être contenu dans l'unité de sang ou pas encore connu du tout. La recherche et les études cliniques sont à une étape avancée et une technique est maintenant approuvée et commercialisée pour les plaquettes en Europe. Cette technique a pour objectif dans le futur proche de pouvoir s'appliquer sur d'autres composants du sang y compris les globules rouges.

### Sûreté et disponibilité du sang dans les pays en voie de développement

Dans beaucoup de pays en voie de développement, les risques liés à la transfusion sanguine sont sensiblement plus grands que dans les pays industrialisés, l'adéquation (c.-à-d. la disponibilité) du sang est un problème important, alors que la qualité des dispositifs de transfusion sanguine, y compris les règles pour choisir les donneurs et les programmes de vaccination n'ont pas encore atteint le niveau recommandé en à l'Europe et aux Etats-Unis.

Les contraintes financières, les priorités de concurrence et l'instabilité politique peuvent ralentir le processus de mettre en application de hauts niveaux de sûreté du sang. Selon des données confirmées par l'unité de sûreté du sang de l'OMS, 80% de la population dans les pays en voie de développement reçoivent moins de 40% de tout l'approvisionnement annuel mondial de 75 millions d'unités sanguines. Seulement 16% environ du sang rassemblé dans les pays en voie de développement revient à des donneurs volontaires, non-rémunérés, à faible risque, alors que 43% de sang n'est pas entièrement examiné. Ainsi, on s'attend à ce que des infections de VIH, de VHB et de VHC

# à propos de la thalassémie

par des transfusions sanguines se produisent dans beaucoup de pays en voie de développement - et dans certains à des taux élevés. Un effort plus concentré est demandé par toutes les organisations et autorités internationales et nationales de santé, afin d'améliorer la sûreté et la disponibilité du sang dans ces pays.

## Résumé de ce qui a lieu éventuellement en absence de traitement pour la thalassémie majeure,

### Organes éventuellement touchés par la transfusion insuffisante

- **Déformation du visage \***  
(hypertrophie des os maxillaires)

- **Hypersplénisme**  
(thrombocytopénie etc.)

- **Sang** (anémie)

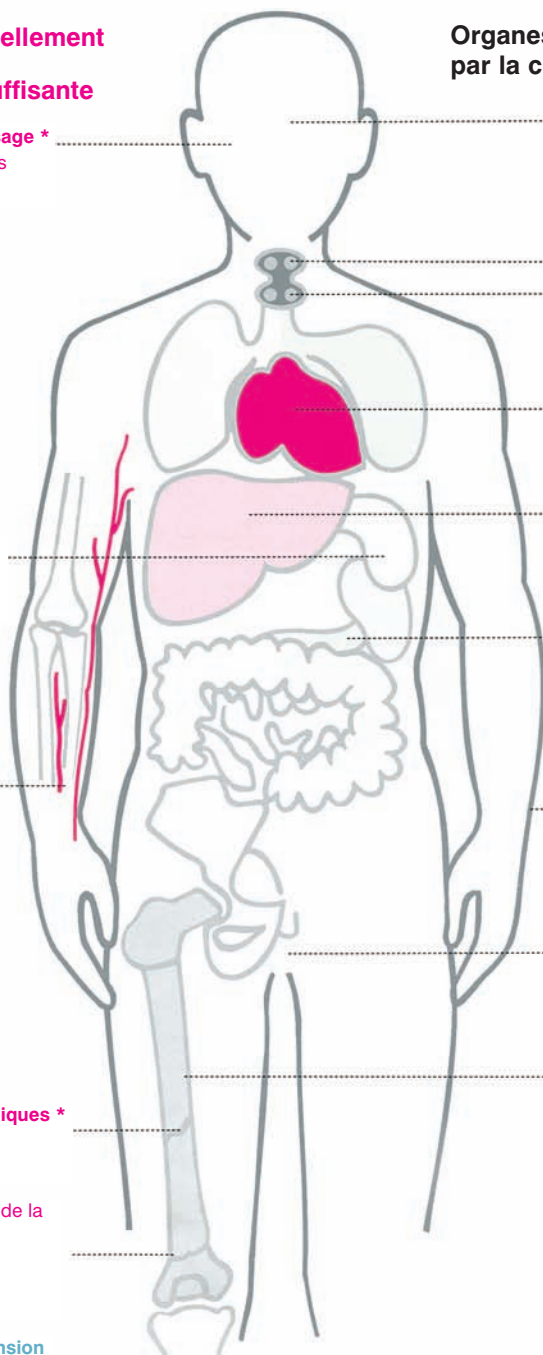
- **Fractures pathologiques \***

- Clôture prématurée de la partie inférieure de l'épiphyse du fémur

\* En raison de l'expansion de moelle osseuse

### Organes éventuellement touchés par la chélation insuffisante

- **Hypophyse** (affecte la croissance, organes sexuels, glandes surrénales, thyroïde)
- **Glande thyroïde** (rarement)
- **Glandes parathyroïdes** (hypoparathyroïdisme, conduisant à l'hypocalcémie)
- **Cœur** (insuffisance cardiaque; l'organe affecté le plus important)
- **Foie** (hépatomégalie)
- **Pancréas** (diabète; rarement)
- **Pigmentation de la peau** (décoloration gris-ardoise des ongles et des articulations du coude, du genou et de la cheville)
- **Organes génitaux** (difficulté dans le développement de la fonction)
- **Douleur des os et des articulations, ostéoporose** (liée au hypoparathyroïdisme)



## Chapitre 7

### Thalassémie Intermédiaire et autres thalassémies

La thalassémie intermédiaire est un état médical dans lequel des individus ont hérité d'un gène  $\beta$  affecté de la mère et du père (c.-à-d. ils sont homozygotes pour la thalassémie  $\beta$ ) mais ils démontrent des symptômes cliniques moins sévères que des patients avec la thalassémie majeure. Les individus avec la thalassémie intermédiaire parviennent à maintenir des niveaux d'hémoglobine entre 6-9mg/dl et peuvent ne pas exiger des transfusions sanguines régulières.

Cependant, la recherche considérable sur la condition a démontré que la thalassémie intermédiaire couvre en fait un éventail de symptômes cliniques, dont certains peuvent être graves. Dans les cas les plus sérieux, les patients peuvent présenter l'évidence clinique et laborantine de la maladie entre les âges de 2 et 6 ans. Bien que la croissance et le développement physique soient plus lents que le normal, ces patients peuvent maintenir une bonne qualité de vie sans transfusion sanguine régulière nécessaire pour les patients de thalassémie  $\beta$  majeure. Dans des cas moins sérieux les patients peuvent ne pas démontrer de symptômes jusqu'à ce qu'ils soient des adultes, souffrant seulement d'anémie (8-10mg/dl) et ayant besoin uniquement et rarement de transfusions sanguines - le cas échéant.

La rate peut devenir agrandie (splénomégalie) - comme dans la thalassémie majeure - en raison de l'arrêt et de l'accumulation des globules rouges dans l'organe. Ainsi ceci peut parfois être la cause d'une anémie plus grave chez les patients avec la thalassémie intermédiaire. Dans ces cas-ci les patients devront être transfusés plus régulièrement. Enlever la rate peut corriger cette complication, toutefois c'est une décision très sérieuse qui devrait être prise avec le conseil d'un expert médical, tenant compte de la possibilité d'autres aspects de la santé du patient, telle que la possibilité d'infection.

Comme cité dans le chapitre 2, la cause principale des symptômes de la thalassémie majeure est la quantité excessive de chaînes  $\alpha$  libres qui s'accumulent à l'intérieur des globules rouges, créant un déséquilibre entre les chaînes  $\alpha$  et leurs associés habituels, les chaînes  $\beta$ . Les

chaînes  $\alpha$  seules interfèrent presque à chaque étape du cycle de vie des globules rouges de la maturation, entraînant l'anémie grave et d'autres conditions discutées plus tôt.

De ce qui précède, il est raisonnable d'assumer que les symptômes manifestés par les patients de thalassémie seront moins graves dans les conditions où le nombre de chaînes  $\alpha$  excessives est réduit. Les investigations au niveau moléculaire ont prouvé qu'un certain nombre de telles conditions existent, incluant:

- (i) La présence du gène de B+, qui peut produire quelques chaînes B - bien que moins que la normale, ainsi le nombre de mutations libres des chaînes A. au gène de B+ qui sont associées à des résultats cliniques très doux sont parfois indiquées B+ +
- (ii) Un défaut du gène responsable de la synthèse des chaînes A, réduisant le nombre de chaînes produites et améliorant ainsi l'équilibre entre les chaînes A et B.
- (iii) Une suractivité des G-gènes responsables de produire les chaînes  $\gamma$ , qui peuvent lier les chaînes  $\alpha$  pour produire l'hémoglobine fœtale ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Ceci réduit les états libres et nocifs de la chaîne  $\alpha$ . qui peuvent favoriser la production de chaîne  $\gamma$  dans les cas suivants: la thalassémie  $\delta\beta$ , la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (HPFH) et le changement à un emplacement particulier dans le gène  $\gamma$  appelé Xmni.

En se basant sur les points cités ci dessus, le personnel médical peut considérablement connaître l'état d'un patient en établissant le type exact de dommages à l'ADN de ce patient. Il est alors plus facile de présenter le programme de traitement le plus approprié pour un patient individuel. Là où disponibles, de telles méthodes moléculaires de recherche représentent une aide de valeur inestimable au traitement de la thalassémie.

## Diagnostic

En diagnostiquant la thalassémie intermédiaire, il est important d'établir certaines informations cliniques et de laboratoire, afin de différencier la thalassémie intermédiaire de la thalassémie majeure. Cependant, ceci n'est pas toujours possible, en dépit des améliorations impressionnantes des techniques de laboratoire moléculaires.

## MANIFESTATIONS DE LA THALASSEMIE

Début Clinique	Majeure Début en l'enfance	Intermédiaire Début plus tard	Mineure Asympto- matique
Splénomégalie	++++	+++ - +++++	0 - +
Jaunisse	+++	+ - +++++	0 - +
Changements des os	++++	++ - +++++	0
Changements du visage	++ - +++++	0 - +++++	0
<b>Hématologique</b>			
Anémie	++++	++ - ++++	0 - +
Globule Rouges	↘	↘	N - ↘
Microcytes	+	+	+
Globules Rouges Nucléés	++ - +++++	+ - +++++	0
<b>Biochimique</b>			
HbF	10-95+%	10-95+%	N ou <10%
HbA <sub>2</sub>	N ou ↘	N ou ↘	N ou ↘ (>3.5%)

(Procédés d'une conférence, MA  
Nov. 14, 1996)

thalassémie  $\beta$  homozygotes, et plus graves que ceux porteurs hétérozygotes.

### Gestion de la thalassémie intermédiaire

Dans le cas de thalassémie intermédiaire, la question la plus importante est quand commencer la thérapie de transfusion sanguine. Les conditions médicales suivantes peuvent résulter de l'anémie chronique, et constituent certainement des raisons pour entamer la thérapie de transfusion sanguine

- croissance retardée
- fractures pathologiques des os
- complications cardiaques
- déformations faciales
- fatigue physique
- hypersplénisme

Comme dans le cas de la thalassémie majeure, il est important que les patients soient étroitement surveillés par des contrôles médicaux et des tests laboratoire précoces visés à identifier l'aspect de toutes les

Néanmoins, quelques critères utiles et simples pour la différentiation sont les suivants (voir le 7a).

En conclusion, le diagnostic de la thalassémie intermédiaire est employé pour décrire un éventail de résultats cliniques et hématologiques moins graves que dans le cas de patients souffrant de la maladie la



complications. En outre, parce que les patients présentant la thalassémie intermédiaire commencent des transfusions sanguines plus tard durant leur vie que les patients de la thalassémie majeure, il est important de prêter une attention particulière au développement possible de la réaction (alloimmunisation) décrite plus tôt, car de telles réactions se produisent habituellement quand les transfusions commencent à un âge avancé. Il est donc essentiel que le sang du patient et du donneur soient soigneusement testés avant chaque transfusion. Il est également important de noter que les femmes enceintes avec la thalassémie peuvent avoir besoin des transfusions sanguines.

## Chélation de fer

De même que la thalassémie majeure, l'excès de fer chez les patients présentant la thalassémie intermédiaire peut être du à :

- (i) une production inefficace des globules rouges
- (ii) un arrêt de fonction des globules rouges
- (iii) de plus grandes quantités de fer absorbées par l'intestin

Il ya eu relativement peu de recherche chez les patients de thalassémie intermédiaire atteints d'accumulation de fer. Toutefois, une étude a montré que 2-5 g de fer s'accumulent dans l'organisme des patients atteints de thalassémie intermédiaire chaque année — c'est-à-dire 0.1mg/kg/jour. Il s'agit d'un taux de plus de 20-70% de l'absorption du fer à partir de l'alimentation comparé à la normale. — mesure qu'ils grandissent, dans la plupart des cas après une décennie, les patients atteints de thalassémie intermédiaire ont donc presque le même risque associé aux complications du fer que ceux de la thalassémie majeure, ces patients reçoivent des transfusions sanguines régulièrement.

Une des difficultés pour décider quand il faut commencer la chélation du fer chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire est la détermination de l'excès du fer dans le corps du patient. Le niveau de ferritine dans le sérum ne peut pas fournir une mesure exacte encore une fois, comme il est le cas avec la thalassémie majeure. Pour cette raison, il est souhaitable d'évaluer la concentration de fer à travers une biopsie du foie ou à travers des méthodes nouvelles, plus sensibles et plus précises telles que le SQUID ou l'IRM.

Une fois qu'une décision est prise de commencer la thérapie de chélation du fer, il est recommandé que la Desferrioxamine soit utilisé, comme dans le cas de la thalassémie majeure, mais les patients avec la thalassémie intermédiaire peuvent nécessiter une injection sous-cutanée, pas plus que 2 ou 3 jours par semaine. Il en va de même pour les visites de contrôle recommandé pour les patients atteints de thalassémie majeure, en cours de chélation de fer elles devraient également être mises à la disposition des patients atteints de thalassémie intermédiaire.

Comme les patients avec la thalassémie intermédiaire absorbent beaucoup plus de fer à partir de l'intestin que normalement, ils devraient éviter de consommer les aliments riches en fer (ex épinards, le foie et certaines variétés d'haricots), ainsi que les suppléments de fer. Boire du thé noir avec les repas, peut aider à réduire la quantité de fer absorbé par l'intestin.

## Les problèmes médicaux dans la thalassémie intermédiaire

(1) **Changements des os.** La moelle osseuse devient hyperactive à cause de l'effort déployé par le corps pour produire d'avantage de globules rouges pour lutter contre l'anémie, les os se déforment, deviennent fragiles et minces. Ainsi leur croissance s'arrête et le risque de fractures augmente. Cependant, de graves problèmes d'os peuvent être surmontés grâce aux transfusions de sang régulières.

**L'ostéoporose.** Les patients sont encouragés à faire de l'exercice et à augmenter le calcium dans leur régime alimentaire afin d'éviter de graves maladies des os (l'ostéoporose). Le calcium et les capsules de vitamine D peuvent fournir des avantages supplémentaires. Fumer devrait également être évité. Certains médecins ont montré des résultats bénéfiques à l'utilisation des bisphosphonates, qui sont administrés par voie orale ou intraveineuse, mais leur rôle dans la lutte contre l'ostéoporose reste à être confirmé.

(2) **L'hyperactivité ou l'expansion de la moelle osseuse et l'acide folique.** La moelle osseuse des patients atteints de thalassémie intermédiaire devient hyperactive pour pouvoir lutter contre l'anémie du corps en produisant un plus grand nombre de globules rouges. Ainsi, les patients doivent recevoir des doses plus élevées de certaines vitamines, notamment l'acide folique.

L'insuffisance de l'acide folique peut aggraver l'anémie chez les patients de thalassémie intermédiaire. L'acide folique se trouve naturellement dans les aliments tels que la viande et les légumes verts. Toutefois, une dose additionnelle généralement un comprimé par jour, devrait couvrir les besoins supplémentaires des patients.

- (3) **Calcul biliaires.** Les patients avec la thalassémie intermédiaire développent des calculs biliaires (cholélithiase) plus souvent que la normale. Ceux-ci sont fabriqués à partir de produits (pigments biliaires) libérés lorsque les globules rouges se décomposent. Ils s'accumulent dans un organe situé à côté du foie appelé la vésicule biliaire où ils peuvent provoquer une obstruction, ce qui suscite une douleur à l'abdomen. Si la douleur persiste au niveau de l'abdomen, la vésicule biliaire peut être enlevée.
- (4) **Ulcères de la jambe.** Les patients atteints de thalassémie intermédiaire développent souvent des ulcères autour de la cheville, en particulier les patients âgés, à la suite d'une mauvaise circulation et oxygénation, dans certaines parties du corps. Ces ulcères ont tendance à être persistants et très difficile à traiter. Cependant, les transfusions sanguines régulières pour élever les niveaux d'hémoglobine et améliorer ainsi le taux d'oxygène au niveau des tissus, ainsi que des mesures simples comme maintenir les jambes et les pieds soulevées au-dessus du niveau du cœur pour 1-2 heures par jour, dormir avec le bout du lit légèrement surélevé et en protégeant les chevilles par le port de chaussettes, peuvent rétablir un certain bien être. Des médicaments tels que les comprimés de sulfate de zinc sont également parfois utiles. On peut aussi utiliser un autre médicament l'hydroxyurée, seul ou en combinaison avec d'autres agents qui peuvent augmenter le taux d'hémoglobine foetale, tels que l'érythropoïétine et les Acétobutyrate.
- (5) **Les complications du rein.** Parmi les autres problèmes médicaux chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire sont les complications rénales, résultant de l'excès d'acide urique dans le sang. L'acide urique est le produit le plus important parmi les déchets formés à la suite de l'hyperactivité de la moelle osseuse. L'allopurinol est un médicament qui peut aider à réduire la quantité d'acide urique en excès.
- (6) **Thrombophilie.** Une autre complication: un risque accru de

thrombose, où les thrombocytes ou plaquettes (voir la section sur le sang) s'accumulent dans les vaisseaux sanguins pour former des caillots (agrégats) qui empêchent l'écoulement normal du sang et ainsi réduisent l'oxygénation des cellules et des tissus. Déterminer régulièrement le nombre de plaquettes permet au médecin de prescrire : soit des anti-agrégats dans le cas où les caillots sont en excès, soit des anticoagulants si une intervention chirurgicale est prévue ou si la thrombose survient.

- (7) **Erythropoïèse extra médullaire** - la production de globules rouges à l'extérieur de la moelle osseuse. Les patients atteints de thalassémie majeure reçoivent régulièrement et à partir d'un âge précoce des transfusions sanguines qui répriment l'activité excessive de la moelle osseuse. Cependant les patients atteints de thalassémie intermédiaire ne reçoivent pas de telles transfusions sanguines régulières et donc continuent à produire un grand nombre de globules rouges, y compris dans les zones hors la moelle osseuse, principalement dans la poitrine et aux alentours de la colonne vertébrale. Les rayons X peuvent identifier le développement des masses de tissus formant du sang dans ces endroits.

La production de globules rouges près de la colonne vertébrale peut provoquer des complications neurologiques supplémentaires lorsque la pression augmente autour de la moelle épinière. Cette activité peut généralement être identifiée par les rayons X ou avec des méthodes plus sensibles, tels que l'IRM. Là encore, ces conditions peuvent généralement être gérées par l'intermédiaire de la thérapie de transfusion sanguine, qui réprime la formation d'excès du sang, ceci réduit les masses formées. Lorsque des conditions neurologiques graves se produisent, des mesures thérapeutiques plus actives peuvent être nécessaires, telles que la radiothérapie.

- (8) **Complications du cœur et du foie.** L'anémie chronique peut aussi causer des problèmes cardiaques, ainsi le cœur et le foie peuvent être endommagés par l'excès de fer. Les deux conditions peuvent être traitées comme dans le cas de la thalassémie majeure.

## Thalassémies associées aux “hémoglobines anormales” ou les variantes structurales de l'hémoglobine

Les “hémoglobines anormales” diffèrent de l'hémoglobine normale

dans la structure et parfois aussi dans la fonction. Les hémoglobines anormales d'importance sont les suivantes:

- Hémoglobine S (HbS)
- Hémoglobine C (HbC)
- Hémoglobine E (HbE)
- Hémoglobine D (HbD)
- Hémoglobine Lepore

Ces hémoglobines sont héritées de la même manière que la  $\beta$ -thalassémie. Par exemple, les personnes qui héritent un gène de l'hémoglobine normale et un gène de l'hémoglobine anormale S, C, E ou D sont appelés porteurs de HbS, HbC, HbE ou HbD, respectivement. Les porteurs peuvent être détectés par des tests de laboratoire, tout comme les porteurs de la  $\beta$ -thalassémie.

## Homozygote hémoglobine anormale

Les individus peuvent hériter une hémoglobine anormale (S, C, E ou D) d'un parent et une autre hémoglobine anormale (S, C, E ou D) de l'autre parent. Toutefois, seuls ceux qui héritent l'hémoglobine S des deux parents ont une condition cliniquement significative dénommée homozygotes pour l'hémoglobine S, ou l'anémie des cellules de faucille (drépanocytose). Aucune maladie n'est associée dans la majorité des cas avec les homozygotes d'hémoglobine C, D ou E, et elles ne sont donc pas cliniquement significatives.

## “Hémoglobines anormales” avec thalassémie $\beta$

La plupart des combinaisons de thalassémie  $\beta$  avec les “hémoglobines anormales” sont les suivantes:

- HbS / thalassémie  $\beta$  et
- HbE / thalassémie  $\beta$

**HbS / thalassémie  $\beta$**  - produit un état clinique plus semblable à la drépanocytose que la thalassémie majeure ou intermédiaire.

**HbE / thalassémie  $\beta$**  - c'est l'hémoglobine “anormale” ou variante la plus commune avec des propriétés thalassémiques et celle la plus répandue en Asie du Sud-Est. La combinaison présente aussi une grande variété de symptômes cliniques (diversité des phénotypes ou spectre de gravité). Cliniquement et selon la gravité des symptômes, on identifie trois différents degrés de la thalassémie  $\beta$  / HbE

- **La thalassémie  $\beta$  / HbE bénigne** - retrouvée dans environ 15% de tous ceux qui sont touchés en Asie du Sud-Est. Ce groupe de patients ne développe pas tous les problèmes cliniques et maintient des niveaux d'hémoglobine entre 9-12g/dl.
- **La thalassémie  $\beta$  / HbE modérée** - la majorité des patients de ce groupe développent des symptômes cliniques semblables à ceux de la thalassémie  $\beta$  intermédiaire et maintiennent des niveaux stables d'hémoglobine entre 6-7mg/dl.
- **La thalassémie  $\beta$  / HbE Sévère** - les patients de ce groupe présentent la sévérité clinique de la thalassémie majeure et des niveaux d'hémoglobine aussi bas que 4-5mg/dl. Ces patients sont traités comme les patients de la thalassémie majeure.

**Transfusions sanguines:** Les patients atteints de cette maladie sont étroitement surveillés durant les transfusions sanguines, afin d'éviter d'importantes complications médicales telles que l'hypertension, les convulsions et l'hémorragie cérébrale. Un autre but est de contrôler l'hypertension artérielle, qui peut entraîner des décès dus à une hémorragie cérébrale, les médicaments antihypertenseurs peuvent être prescrits. Les patients qui ne souffrent pas d'anémie sévère ne doivent pas recevoir de transfusions sanguines.

## La thalassémie $\alpha$

Les gènes humains de l' $\alpha$ -globine sont dupliqués et situés sur le chromosome 16. Une diminution de la quantité des chaînes  $\alpha$  synthétisées survient quand un grand fragment de l'ADN impliquant un ou les deux gènes de l' $\alpha$ -globine est supprimé.

Si un gène est supprimé, l'individu est décrit comme ayant le type de porteur silencieux  $\alpha\alpha/\alpha$  -

Si deux gènes sont supprimés, l'individu est décrit comme ayant le caractère  $\alpha\alpha/-$  ou  $\alpha/-\alpha$  -

Si trois gènes sont supprimés, l'individu est décrit comme ayant la maladie HbH, à la suite d'un excès des chaînes  $\beta$  - une condition caractérisée par une anémie hémolytique modérée, splénomégalie (et crise hémolytique aiguë en réponse à un certain nombre de médicaments et d'injections).

Si quatre gènes sont supprimés, l'anasarque fœtale (ou Hb Barts) intervient, c'est-à-dire la mort du fœtus dans l'utérus.

## Chapter 8

8a

### Régimes thérapeutiques établis et approches futures

#### Greffe de moelle osseuse (GMO)

La greffe de la moelle osseuse, en cas de succès, peut offrir une cure complète aux patients atteints de thalassémie majeure. La GMO pour la thalassémie a débuté en 1981, avec plus de 1500 cas traités jusqu'ici.

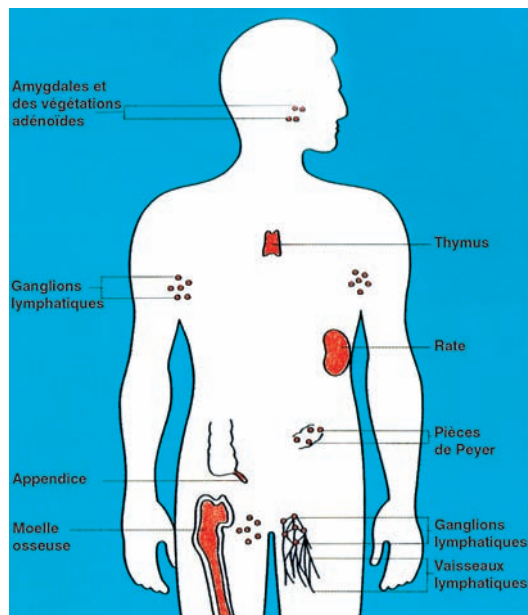
#### Qu'est ce qu'une greffe de la moelle osseuse?

La moelle osseuse est le tissu spongieux trouvé à l'intérieur de l'os (**voir 8a**), qui produit toutes les cellules du sang. Durant l'âge adulte on trouve la moelle osseuse au niveau des os des côtes, du sternum, du crâne, des hanches et de la colonne vertébrale. A la naissance, la moelle osseuse se trouve également localisée dans d'autres ossements. La moelle osseuse contient les cellules souches (**voir 8b**) à partir desquelles les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes sont dérivées.

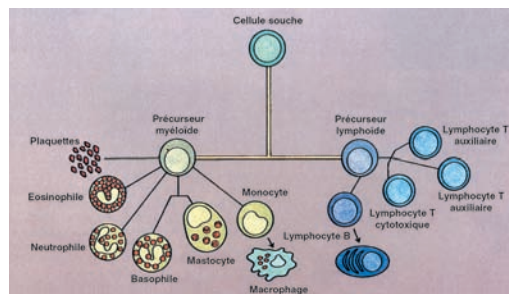
La greffe de la moelle osseuse (GMO) implique la prise (la récolte) de la moelle osseuse d'un individu sain (appelé donneur) pour être donnés à un patient (appelé l'hôte ou le receveur). La moelle « non-saine » du patient est d'abord détruite par des médicaments, ou parfois par l'irradiation, par un processus connu sous le nom de conditionnement. La moelle saine, le plus souvent prise de l'os de la hanche du donneurs, est alors introduite comme liquide dans le sang du patient, un mécanisme semblable à une transfusion de sang régulière (**voir 8c**). Une fois dans le sang du receveur, la moelle osseuse du donneur se loge dans les grands os où elle commence à produire des cellules de sang normales, est saines. Cela prend environ 2 -3 semaines.

#### Quels sont les risques?

Bien que cette procédure est un excellent traitement, elle comporte



8b





aussi des risques graves. Les risques et les avantages par cas doivent donc être soigneusement examinés avant qu'une transplantation soit effectuée. Pour de meilleurs résultats, la moelle osseuse doit être donnée par un frère ou une sœur qui est compatible.

Les complications incluent des infections et des saignements, qui surviennent habituellement avant que la moelle du donneur ait remplacé la moelle du receveur. Une autre complication est la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH), lorsque la moelle du donneur reconnaît le patient comme "étranger", provoquant des problèmes au niveau de la peau, les intestins et le foie. Ces problèmes peuvent être bénins, graves ou mortels.

Les experts signalent que les problèmes liés à la thalassémie, tels que l'excès de fer, l'hépatite chronique, les troubles du cœur et endocriniens sont beaucoup plus faciles à gérer après la GMO, tandis que les organes lésés peuvent même parfois guérir. Cependant, les patients doivent continuer à être surveillés très étroitement tout au long de leur vie. Après la GMO, l'excès de fer accumulé chez le patient avant la transplantation d'organe devra être éliminé. Cet objectif peut être atteint à travers la chélation, ou plus simplement par le relèvement de sang toutes les 1-2 semaines. Typiquement, 6ml de sang par kg de poids corporel peuvent être retiré à partir d'une veine à peu près chaque 14 jours.

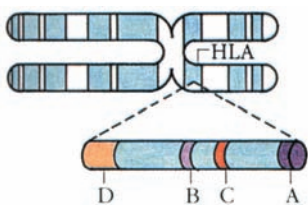
Il est important de comprendre que la GMO assure seulement le traitement la moelle osseuse. Ainsi, les patientes qui planifient une grossesse, doit être rappelées que leurs gènes restent affectés par la thalassémie et que les gènes concernés seront toujours transmis à leurs enfants.

## Comment est-ce que les risques peuvent-ils être minimisés?

**A) Le choix des donneurs.** Le plus important moyen de maintenir un risque faible est d'avoir une compatibilité exacte du patient avec le donneur.

Le donneur idéal qui correspondra absolument vis-à-vis des HLA à un receveur est un frère jumeau ou une sœur jumelle. La correspondance de deuxième rang est celle d'un frère ou d'une sœur dont les caractéristiques HLA sont d'une correspondance aussi proche que possible de celles du receveur. La chance de trouver une correspondance d'un frère ou d'une sœur est de 1 sur 4 (25%). Il est très difficile de trouver une correspondance hors de la famille.

Les gènes qui déterminent le type de tissus sont appelés gènes



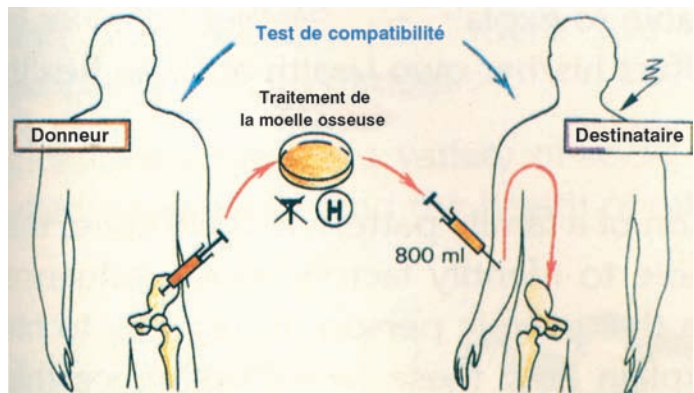
Human Leukocyte Antigen (HLA), en référence aux types de tissus exprimées sur les globules blancs. Parmi ces antigènes HLA-A, HLA-B, HLA-C et HLA-DR jouent le rôle le plus important dans le correspondance pour la GMO. Il ya 59 antigènes au site HLA-A, 118 au site HLA-B, à 36 au site HLA-C et 137 au site HLA-DR. L'ensemble du système contient plusieurs locus de HLA et plus de 500 gènes, produisant plusieurs milliards de millions de combinaisons possibles dans une population donnée.

Toutefois, parce que ces gènes sont liés et hérités en combinaison, les frères et sœurs héritent l'une de deux séries de chaque parent, accordant une chance de 25% que le résultat soit le même. L'ensemble des chances d'avoir au moins un frère ou une sœur qui offre une compatibilité, mais qui ne sont pas atteints de thalassémie majeure, dépendra de la taille de la famille. En moyenne, environ seulement 30% des patients qui cherchent à subir la GMO trouvent un donneur entièrement compatible.

Les difficultés d'essayer de faire correspondre la moelle de donneurs non-relés (non-familiaux) sont, comme on peut l'imaginer, encore plus nombreux. Les calculs théoriques suggèrent que le profil HLA diffère d'un individu à un autre, par un facteur d'un milliard. Il est important d'assurer une correspondance absolue du donneur et du receveur de la moelle osseuse puisque les chances de succès sont nettement réduites lorsque la correspondance est médiocre. Par conséquent, quand les tentatives visant à trouver une correspondance entre parents du premier degré et les membres de leur famille sont épuisées, une recherche d'autres donneurs est entreprise. En outre, le donneur doit être au moins âgé de plus de trois ans, afin que la fonction de leur moelle osseuse ait mûri.

Au cours des années récentes, les efforts ont porté sur l'amélioration des techniques d'appariement, afin de permettre aux transplantations entre correspondants non-relés (CNR) et les bénéficiaires, ce qui inclus un plus grand nombre de donneurs potentiels. Des registres ont été établit, énumérant les caractéristiques HLA de donneurs de tous les coins du monde qui se portent volontaires pour faire les tests, y inclus leurs noms et leurs adresses. Dès qu'une correspondance HLA avec un destinataire acceptable est trouvée, le donneur peut être informé et la transplantation effectuée.

8c



L'idée de développer des registres de donneurs est apparue en 1987 et il ya maintenant environ 3,5 millions de donneurs potentiels figurant sur des registres principalement aux États-Unis et en Europe. Toutefois, bien que certains travaux sur les donneurs indépendants aient déjà été réalisés, d'autres recherches sont nécessaires afin de réduire les risques envisages, qui sont considérablement plus élevés que parmi les frères et sœurs.

**B) Choix du bénéficiaire (le patient).** Certains patients sont à un risque plus élevé que d'autres de la GMO. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés.

- un élargissement du foie - plus que 2 cm
- un foie - fibrose ou cicatrisation du foie
- un mauvais contrôle de l'excès de fer

En se basant sur ces facteurs, les patients sont classés en trois catégories, chacune avec un taux de réussite différent. Classe I a l'un des facteurs de risque alors que la classe III a tous les trois facteurs de risque.

Un autre facteur de risque indépendant est l'âge du patient; les résultats chez les patients de plus de 16 ans sont nettement plus pauvres chez les patients jeunes (voir le tableau ci-dessous).

Enfants (16y)	nombre	% de survie	% sans risque
Classe I	121	95	90
Classe II	272	85	81
Classe III	125	78	59
Adultes (17 - 22y)	70	70	66

### *(Expérience de Pesaro 1995)*

Idéalement, un patient qui subit une greffe de la moelle osseuse devrait être âgé de moins de 16 ans avec un foie sain, peu d'excès de fer et ayant un frère ou une sœur avec une correspondance exacte de HLA. Comme il est indiqué dans le tableau ci-dessus, les taux de survie sont plus faibles chez les patients transplantés après l'âge de 16 ans.

### **D'autres approches à la greffe de la moelle osseuse avec une correspondance exacte (reliée)**

Les médecins s'efforcent d'améliorer le taux de succès et de réduire les risques de complications associés aux correspondants non-reliés

(CNR), membres de la famille assortis qui ne sont pas frères ou sœurs, et les parents non-correspondants. Un aspect consiste à modifier le traitement (conditionnement) pour réduire les risques de la procédure de transplantation. Toutefois, les résultats sont assez variés et les risques ainsi que les avantages doivent être examinés cas par cas (voir le tableau ci-dessous).

#### Résultats de la GMO de donneurs alternatifs en cas de la thalassémie

- 29 patients de thalassémie majeure, âgés de 1.1–33 ans (médiane 6ans)
  - 6 membres de famille avec HLA identiques
  - 2 membres de familles non-correspondants
  - 13 frères et sœurs non-correspondants
  - 8 parents non-correspondants
- Rejet ou échec 55% (non liés au décalage en correspondance)
- MGCH aigue I-IV 47%
- MGCH chronique 38%
- Survie (après 7.5ans) 65% (21% sans-événements)
- Mortalité de transplantation 34% (50% MGCH, 30% d'infection)

*(Gaziev et coll, Pesaro BMT 2000)*

## Conclusion

La greffe de moelle osseuse d'un frère ou d'une sœur qui correspond pleinement offre de fortes probabilités de guérison avec un risque de mortalité liée à la procédure - aussi faible que 5% chez des patients bien sélectionnés. L'effort pour réduire de plus en plus les risques de la transplantation se poursuivent, y compris l'amélioration des résultats de greffes de la part des donneurs qui sont des frères et sœurs qui ne correspondent pas pleinement.

## Transplantation du sang du cordon

Une autre technique de transplantation consiste à tester les caractéristiques HLA d'un fœtus porté par une mère qui a un enfant atteint. Si l'HLA du fœtus correspond à celle de l'enfant plus âgé, le sang du cordon, le sang restant dans le placenta et le cordon ombilical après la naissance d'un bébé, qui est une source abondante de cellules souches responsables de la production de cellules de sang - peut être transplanté à l'enfant malade au lieu de la moelle osseuse. Toutefois, une limite importante à cette technique est que le sang du

cordon des donneuses doit contenir un nombre minimum de cellules nucléées ( $> 1 \times 10^7$ ) par kg de poids corporel du receveur. En outre, comme avec la GMO, le foie, les reins, le cœur et les poumons du receveur doivent fonctionner convenablement.

Le premier succès de transplantation du sang du cordon a été réalisé depuis plus de dix ans. Depuis lors, 500 de ces opérations ont été effectuées dans le monde entier. La technique a également réussi à guérir certains patients atteints de thalassémie majeure. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour améliorer les taux de réussite.

### **Le sang du cordon pour la transplantation thalassémie**

	Nombre d'enfants
Transplanté	10
Vivant	10
Guéri	4
Retour de la thalassémie	4

*(Rocha et coll, 1998, Eurocord)*

Les avantages de ce type de greffe sont les suivants:

- Le sang du cordon est relativement exempt de micro-organismes infectieux
- Un risque plus faible de maladie du greffon contre l'hôte (MGCH) parce que les lymphocytes T qui provoquent la MGCH ne sont pas complètement fonctionnels à la naissance (ce qui doit encore être confirmé chez les patients de thalassémie)
- Un niveau plus faible d'appariement de HLA plus faible que dans la GMO peut être exigé

Jusqu'à présent, les résultats sont insuffisants pour montrer si ces avantages aboutissent à une amélioration des résultats.

Des travaux sont en cours pour créer un réseau de centres de stockage du sang du cordon, analogue à l'actuel système de banques de sang bénévoles. Étant donné le traitement approprié, le sang du cordon peut être stocké à  $-19^{\circ}\text{C}$  pour une période de 20 ans. La plus grande banque du sang de cordon est le Centre de Sang de New York, avec plus de 7000 échantillons prélevés et à partir duquel plus de 200 cas de transplantation ont été possibles. À l'heure actuelle, il coûte environ 28000 dollars américains pour obtenir et transplanter le sang du cordon du Centre de Sang de New York. L'Allemagne, la France, le Royaume-Uni, l'Italie, la Belgique, les Pays-Bas et l'Espagne ont également développé des services de banque de sang du cordon.

## Chapitre 9

### Autres méthodes de traitement

#### Inducteurs d'hémoglobine fœtale

Les scientifiques ne cessent d'explorer d'autres moyens de guérir la thalassémie avec moins de risques et des prix moins élevés que les méthodes actuelles. La plupart des nouvelles approches ont été axées sur la réduction du déséquilibre entre les chaînes de globine. Par exemple, un certain nombre de médicaments ont été identifiés qui peuvent accroître la production d'autres types de chaînes telles que la chaîne  $\gamma$ , qui, lorsqu'elle est associée à des chaînes  $\alpha$ , forme l'hémoglobine fœtale (HbF) ( $\alpha_2 \gamma_2$ ), afin de réduire le montant des chaînes  $\alpha$  libres. Ces médicaments répriment l'activité de la moelle osseuse, ils stimulent la production de chaînes  $\gamma$ , et permettent d'inclure les substances suivantes : l'azacytidine 5, la cytosine arabinoside, l'hydroxyurée, l'érythropoïétine et les dérivés de l'acide butyrique. Il y a quelques années on a remarqué que l'utilisation de l'azacytidine 5 et de la cytosine arabinoside avait des effets toxiques sur des patients atteints de thalassémie, depuis, toutes recherches sur ces deux substances ont été suspendues. De nos jours les recherches se concentrent sur des dérivés moins toxiques. Certains succès ont été enregistrés avec l'hydroxyurée et de l'érythropoïétine, avec un effet plus bénéfique chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire que chez ceux atteints de thalassémie majeure.

Le rôle joué par les dérivés de l'acide butyrique dans la stimulation de la synthèse de la chaîne  $\gamma$  n'est pas encore pleinement compris. Cependant, le dérivé le plus efficace des Acétobutyrate est le butyrate d'arginine, qui est administré par perfusion intraveineuse. Certains patients répondent mieux que d'autres à ce traitement, pour des raisons qui, encore une fois, ne sont pas encore pleinement comprises. Les progrès à venir résident peut-être dans l'utilisation d'une combinaison de deux médicaments le butyrate d'arginine et de l'hydroxyurée ou le butyrate d'arginine et l'érythropoïétine, ou les trois ensemble.

Dans le cas de thalassémie majeure, le but de l'utilisation de ces médicaments est de prolonger l'intervalle entre les transfusions

sanguines, tandis que dans le cas de la thalassémie intermédiaire est d'éviter ou de retarder la nécessité de transfusions et de réduire la douleur osseuse associée à l'expansion de la moelle osseuse.

## La thérapie génique

Un dernier remède pour la thalassémie majeure, nécessite le transfert de gènes sains dans les cellules souches de la moelle osseuse, une approche appelée thérapie génique. Au cours des 10 dernières années, il y a eu d'énormes progrès dans le développement des systèmes biologiques capables d'introduire le gène sain dans les cellules souches du patient. Ces dernières années, les micro-organismes viraux (rétrovirus) ont été utilisés avec des résultats prometteurs. Cependant, il faut veiller à ce que les chaînes  $\beta$  produites à la suite du gène sain introduit demeurent de bonne quantité et de bonne qualité durant une longue durée de temps.

En outre, des préoccupations ont été soulevées quant à la sécurité de l'introduction du virus et d'éventuelles interventions avec d'autres gènes.

## Diagnostic pré-implantatoire avec appariement HLA

Au cours des dernières années, la recherche a également porté sur une technique connue sous le nom de diagnostic génétique préimplantatoire ou DPI, dans laquelle le HLA d'un enfant atteint va de pair avec celui d'un oeuf fécondé ayant un HLA compatible sain implanté dans une femme porteuse. Le nouvel enfant sera en mesure d'offrir à ses frères et sœurs une greffe de moelle osseuse compatible. Ces méthodes, bien que soulevant d'importantes questions éthiques, offrent de nouveaux espoirs pour les enfants atteints. En outre, ces méthodes sont extrêmement coûteuses et techniquement exigeantes. Toutefois, des progrès rapides de la technique pourraient la rendre plus disponible dans un proche avenir.



## Chapitre 10

### Les problèmes psychosociaux

#### Le patient

Comme pour toute autre maladie chronique, les patients atteints de thalassémie majeure, font face à des défis considérables. Les exigences physiques de la maladie, ainsi que le manque de sensibilisation du public dans de nombreux pays touchés, signifient que les patients leurs parents et toute la famille doivent faire face à un lourd fardeau de difficultés émotionnelles. \_ divers moments de leur vie, les patients peuvent éprouver de nombreuses émotions, telles que:

- Un sentiment de frustration • Un sentiment de chagrin
- Un sentiment d'hostilité • Une dépression • Une anxiété
- La peur de la mort • Le manque de confiance en soi
- L'isolation • la colère • Le sentiment d'impuissance
- le sentiment d'être mal-aimé • Le Sentiment d'être surprotégé
- un faible estime de soi et beaucoup d'autres.

D'autre part, les patients peuvent également éprouver d'autres émotions positives, telles que le courage et le sens du défi et de l'endurance qui les aident à atteindre une maturité accélérée et de devenir plus créatifs, courageux, patient et confiant.

#### Les parents

Des émotions similaires, négatives et positives, sont vécus par les parents, qui peuvent en outre se sentir responsables ou coupables de l'état de santé de leur l'enfant. La plupart sont en état de choc lorsque leur enfant est diagnostiqué pour la première fois. Dans les pays où il y a très peu ou pas de connaissances sur la maladie et son traitement, les parents sont entrainés à l'administration des soins à domicile, qui est une partie essentielle du pronostic à long terme de leur enfant. Un diagnostic de thalassémie peut également faire pression sur la relation du couple, ce qui conduit parfois à une séparation ou un divorce. D'autre part, la maladie peut aussi rapprocher les parents afin de



protéger et soutenir leur enfant. Cependant, cette attention portée sur l'enfant atteint peut avoir des conséquences négatives sur les autres membres de la famille.

## Les patients et leurs parents

Les émotions éprouvées par les patients et leurs parents, par suite au traitement à long terme qui va bien au-delà de la transfusion sanguine et de la chélation du fer, peut souvent conduire à des problèmes sociaux. En raison de la stigmatisation sociale attachée à la thalassémie ainsi que d'autres maladies génétiques héréditaires, de nombreux parents peuvent être réticents à discuter le diagnostic avec autrui, la garder secrète, même au devant des membres proches de la famille. Même à l'heure actuelle, dans les pays où le niveau et la qualité de la sensibilisation du public est élevée et où les progrès cliniques ont accru l'espérance de vie et la qualité de vie des patients atteints de thalassémie, les patients et les parents et l'ensemble de la famille éprouvent des émotions déroutées jusqu'à ce qu'ils apprennent à accepter le fait qu'ils dévoient vivre et faire face à la maladie. C'est tout à fait normal que les parents et les patients soient sous choc au début de l'annonce de la maladie. Le tout tend à disparaître avec le temps une fois que les soins donnés au patient s'intègrent dans la vie quotidienne de la famille. Le soutien des professionnels au cours de cette période peut être extrêmement précieux.



La triste partie de l'histoire, cependant, est perçue dans les pays touchés avec des ressources limitées, où les patients et les parents apprennent au sujet de la maladie et de son traitement et réalisent le peu de chances de réussite. Cela conduit à la détresse, au désespoir, à la frustration, à la dépression et à l'isolement social. Les patients meurent dans ces pays à un âge très jeune, souvent non diagnostiqués ou mal diagnostiqués et traités de manière inappropriée ou pas du tout.

## Obtention d'information et de soutien

Il est important pour les parents qui ont un enfant atteint de rechercher le plus grand nombre de sources d'informations possibles sur la

thalassémie, dans les bibliothèques, sur Internet, et en se mettant en contact avec des parents d'enfants thalassémiques.

Les associations nationales de la thalassémie et la Fédération Internationale de la Thalassémie peuvent jouer un rôle essentiel, en fournissant aux parents une source importante d'information et de soutien, ce qui contribue à renforcer leur confiance en aidant leurs enfants à vivre et à bien vivre avec la maladie. Les parents qui sont bien informés sur la maladie, son traitement et la prévention sont les mieux capables de soutenir leur enfant et d'éviter, s'ils le souhaitent, d'avoir un deuxième enfant atteint. Les médecins sont une autre source d'information très importante, ainsi que de conseils et de réconfort. Le rôle de l'infirmière est aussi un élément essentiel. Dans certains cas, la relation l'infirmière/patient peut être plus bénéfique que la relation médecin/patient. En raison de longues et régulières périodes de temps passées avec le patient, l'infirmière peut souvent être la première à détecter les problèmes spécifiques du patient. En outre, en raison de l'environnement impersonnel de l'unité de transfusion, l'infirmière vient souvent en contact avec le patient, la famille et les amis, les personnes les plus susceptibles d'être conscients des difficultés du traitement. Souvent, ces personnes bénévoles sont plus informées sur l'état du patient. Il est essentiel, cependant, que cette information soit relayée au médecin de sorte que le traitement soit mis à jour.

Les périodes de transition du traitement offrent elles aussi certaines difficultés. Beaucoup de parents et de patients suggèrent que l'aspect le plus difficile des soins médicaux de la thalassémie majeure est en début de thérapie de chélation du fer. Ayant réussi à s'adapter à des transfusions mensuelles, les patients et les parents sont maintenant confrontés à un autre obstacle. Le personnel médical et infirmier peut souvent faciliter cette transition, il en résulte une atmosphère plus détendue et un meilleur succès au niveau du traitement.

## **Le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte atteints de thalassémie majeure**

L'enfant malade - Durant les premières années, l'enfant ressent la douleur et l'inconfort du traitement de la thalassémie, même si il/elle ne



comprend pas ce qui lui arrive. Durant cette tranche d'âge l'enfant développe une certaine confiance avec son entourage familial, ainsi il est primordial que les parents acceptent cette situation le plus tôt possible afin d'établir une relation saine avec leur enfant atteint.

Les difficultés ont tendance à s'accroître chez les tout-petits, quand l'enfant commence à rechercher une plus grande autonomie, de faire les choses par lui-même et à prendre de l'initiative. C'est à ce stade que l'enfant commence à comprendre les limites de ce qu'il peut faire et à se comparer à d'autres enfants de son âge.



Lorsque l'enfant atteint l'âge scolaire, la situation devient plus difficile. En outre, de la douleur et des complications du traitement, une prise de conscience de la différence s'installe, en particulier dans le cas des déformations des os et/ou du retard dans la croissance et ceci à cause du démarrage tardif des soins médicaux ou inappropriés. C'est à ce stade que les patients ont tendance à être plus énergique en exigeant des explications. Ici, les parents et les médecins doivent jouer un rôle important dans l'explication de la maladie tout en développant sa confiance en soi. S'ils réussissent sans outrage (en particulier dans le cas des parents), ce qui conduit à d'autres aspects négatifs, les graines ont été semées pour un enfant de grandir confiant en confiant un adolescent et un adulte confiant.

**Adolescence** - C'est peut-être la période la plus difficile - une époque où les jeunes sont particulièrement vulnérables, car ils subissent le passage difficile de la jeunesse à l'âge adulte. C'est souvent à ce moment que la perspective de passer une vie entière à gérer la thalassémie devient plus dure, mais elle est aussi le moment où le patient a besoin de reconnaître qu'il/elle a le pouvoir de contrôler sa qualité de la vie.

Rebeller contre le comportement exigé est tout aussi normal chez les adolescents avec la thalassémie comme chez d'autres adolescents. Mais pour les patients atteints de thalassémie, le risque est que la rébellion prendra la forme d'un refus de se conformer au traitement, notamment la thérapie de chélation du fer. Les parents, les frères et les sœurs et le personnel médical, notamment les médecins, les infirmières et les psychologues, jouent tous un rôle crucial en

fournissant un soutien aux patients adolescents atteints de thalassémie à se sentir confiant et heureux, et de se conformer au traitement, de leur rappeler les dangers de ne pas bien mener les recommandations de leur médecin. Certains médecins utilisent des exemples de la joie, la santé et du succès de patients âgés qui se conforment aux traitements, dans un effort visant à encourager et à soutenir les patients adolescents.

**L'âge adulte** - Une fois à l'âge adulte, les patients sont confrontés à de nouveaux défis. Bien sûr, par l'âge adulte, les patients ont souvent mis au point une confiance et un espoir supplémentaire différemment de quand ils étaient enfants. A l'instar de leurs parents et de la famille, les patients devront devenir plus forts et plus sages, mais aussi servir d'exemples pour les patients jeunes et leurs familles. Néanmoins, en tant que patients, ils commencent à prendre des décisions de vie et de carrière, peut-être en déplaçant des relations à long terme ou envisager l'enseignement supérieur, l'emploi, mariage et la possibilité de fonder une famille, les exigences du traitement deviennent particulièrement irritantes. Les patients doivent donc continuer à être encouragés à maintenir les régimes de traitement, pour eux-mêmes et pour ceux qui les entourent. Autres problèmes apparaissent si un patient apprend qu'il ou elle n'est pas en mesure de devenir une mère ou un père.

Les inquiétudes sur la mortalité continuent d'être une source majeure de détresse, en particulier chez les patients adultes qui sont davantage conscientes des complications médicales de la maladie et qui ont peut-être perdu des amis à la maladie. Chacun de ces défis apparaît à des âges différents et à certains moments nécessite le soutien constant et l'encouragement de la famille, des amis et du personnel médical et il est très important, de maintenir une attitude positive vers l'effort des patients eux-mêmes. Aussi bien, la confiance et la maturité d'un patient augmente avec la thalassémie majeure, est liée au niveau de soutien qu'il/elle reçoit, ainsi que la réalisation que sans la participation active du patient lui-même, aucune bataille ne peut être gagnée. Pourvu que le traitement approprié soit disponible et abordable et un appui adéquat est fourni, la plupart des patients sont capables de neutraliser, dans une large mesure les aspects négatifs de la vie avec une maladie chronique, et peuvent répondre à presque toutes leurs ambitions et leurs souhaits et rêves.

Malheureusement, la plupart des pays lourdement touchés par la thalassémie sont dans le monde en développement, où l'appui des autorités de santé nationales, les parents et le personnel médical peut apporter aux patients est entravée par des ressources très limitées, une mauvaise structure de la santé et d'autres priorités en matière de santé.

Un rôle très important de la FIT est la promotion des associations nationales de la thalassémie et la fourniture constante d'encouragement et de soutien aux autorités sanitaires nationales des pays touchés, afin de les faire reconnaître le problème et l'énorme impact que cette maladie aura dans la santé publique si elle n'est pas contrôlée adéquatement.



## Chapitre 11

### Informations supplémentaires

#### La survie et la qualité de vie

Des améliorations dramatiques dans la gestion clinique de la thalassémie majeure, au cours des dernières 10-20 années ont conduit à une augmentation impressionnante dans la vie et la qualité de vie des patients qui peuvent se permettre l'accès ou, et se conformer à des régimes de traitement recommandés. Toutefois, même dans les pays où les soins cliniques appropriés est à la disposition de chaque patient, les complications liées à l'excès de fer demeurent la principale cause de décès chez les patients atteints de thalassémie.

À la fois dans les pays industrialisés et le monde en développement, la conformité avec la thérapie de chélation de fer avec la DFO est un facteur déterminant dans la survie des patients. Mais alors que dans les pays en voie de développement le problème de la plupart des patients est de pouvoir faire face à la difficulté d'accès et/ou au coût de la desferrioxamine, dans les pays développés où le médicament est facilement accessible pour les patients, le problème est de veiller à ce que les patients conforment à traitement difficile et douloureux de la desferrioxamine aussi souvent qu'ils le devraient.

Une étude publiée en 1996 par A. Piga et coll. indiqua que les taux de survie sont les plus élevés, quand les patients reçoivent plus de 225 perfusions de DFO par an; avec la durée de vie du patient devenant progressivement plus courte avec moins de perfusions de DFO administrées. L'importance de veiller à ce que les patients conforme à la thérapie de chélation du fer signifie que le personnel médical, les parents et les familles ont un rôle important à jouer en soutenant et en encourageant les patients.



(Photo d'un patient avec autorisation)

Auteur	Année	Nb. de patients	Survie des patients chélatés avec la DFO et hyper-transfusés
Modell et coll.	1992	92	25% à 25 ans parmi les patients britanniques nés après 1963 et traitées à la fois dans des unités spécialisées et non-spécialisés; Meilleur taux de survie parmi ceux qui ont reçu une dose moyenne de MPO > 4g/semaine

Auteur	Année	Nb. de patients	Survie des patients chélatés avec la DFO et hyper-transfusés
Zurlo et coll.	1989	1087	84,2% à 15 ans entre 1965-69 cohorte de naissance V. 96,9% à 15 ans entre 1970-74 cohorte; Patients traités à 7 centres spécialisés.
Brittenham et coll.	1994	59	100% à 25 ans pour les patients mal chélatés nés entre 1963 et 1987; suivie périodique par des spécialistes externes dans un seul centre
Olivieri et coll.	1994	97	91% pour le groupe le mieux chélaté V. 18% dans groupe le pire chélaté après 15 années de thérapie; patients traités dans 3 unités spécialisées
Giardina et coll.	1996	88	Médiane de survie de 29 ans pour les patients nés après 1963, et traités dans un seul centre spécialisé
Piga et coll.	1996	257	66% à 25 ans chez les patients nés entre 1958 et 1993 et traités dans un seul centre spécialisé
Brogna-Pignatti et coll	1998	1146	82% à 25 ans chez les patients nés entre 1970 et 1974 et traités dans 7 centres spécialisés
Modell et coll.	2000	796	50% de mortalité avant l'âge de 35 ans chez les patients du Royaume-Uni traités à la fois dans des centres spécialisés et non spécialisés
Davis et coll.	2001a	103	78% à 40 ans pour la génération née entre 1957-97 et de 100% à 25 ans chez les patients nés après 1974; patients traités à une seule unité spécialisée au Royaume-Uni

(Avances dans la médecine et la biologie expérimentales volume 509, p125)

Le tableau ci-dessus indique les résultats de la plupart des études sur la survie dans la thalassémie majeure, entreprises au cours des 20 dernières années. Ces données, indique que, les personnes atteintes

de thalassémie majeure, qui ont été bien traités dès le début, surtout ceux qui sont nés après 1974, lorsque la connaissance sur l'utilisation optimale du DFO ont commencé à émerger et ont conformé à la réception et le traitement approprié ont une très bonne chance de longue survie et une bonne qualité de vie. Un facteur clé dans l'amélioration des services et la qualité de vie des patients atteints de thalassémie majeure, dans de nombreux pays a été la création d'un centre de référence dédié où les patients peuvent recevoir la meilleure qualité de traitement. Malheureusement, beaucoup de travail reste à faire dans un certain nombre de pays en développement afin d'élever le niveau des soins cliniques pour les patients atteints de thalassémie.

Autres questions qui pourraient être une source de préoccupation pour les patients et/ou leurs parents sont ceux qui concernent le mariage, la famille, la nutrition et l'activité physique.

### Régime alimentaire et la thalassémie

En général, les patients atteints de thalassémie n'ont pas besoin de suivre un régime alimentaire spécial. Les patients doivent cependant éviter les aliments riches en fer. Il est également sage d'éviter les boissons alcoolisées ou de boire en modération, car le foie est particulièrement vulnérable à la thalassémie, tant en raison du niveau du foie de fer, et la possibilité que les patients ont été exposés à l'hépatite (pour en savoir plus lire sur la nutrition dans la section spéciale).



### Le sport et la thalassémie

Les patients de thalassémie peuvent prendre part dans la plupart des sports, la fréquence et le type de sport dépend de l'état clinique du patient et l'avis du médecin doit être recherchée.

### Les vacances et la thalassémie

La FIT a compilé une liste d'experts et centres médicaux à travers le monde (disponible sur le site Web de la FIT), qui peuvent offrir un traitement aux patients atteints de thalassémie majeure. Avant de voyager, les patients doivent établir l'emplacement du centre médical le plus proche de leur destination et pourrait aussi établir contact avec les médecins traitants du centre avant de quitter la maison. Les patients doivent aussi veiller à ce qu'ils reçoivent tous les vaccins nécessaires (toujours en consultation avec leur médecin), avant de visiter un pays et qu'ils soient au courant de toute les infections



(photo avec autorisation)



répandues dans la zone qu'ils envisagent visiter (voir conseils de voyage délivrés sur le site Web de l'OMS). Tous les médicaments nécessaires pour le régime de traitement du patient, y compris des antibiotiques et du matériel stérile, devrait être soigneusement emballés et transportés avec eux dans leurs bagages à main.



Les patients voulant visiter les zones de haute montagne doivent avoir des niveaux d'hémoglobine normale et devrait se donner le temps de s'acclimater aux altitudes élevées. Les patients peuvent donc envisager de se limiter à une hauteur ne dépassant pas 11000 pieds, ou de faire en sorte qu'ils aient une transfusion immédiatement avant de voyager à des altitudes plus élevées. Sinon, il n'y a pas de restrictions sur les endroits où un patient peut voyager.

### Mariage et famille

Les patients atteints de thalassémie majeure, peut certainement se marier et avoir des enfants. Pour avoir des enfants en bonne santé ceci dépendra du statut de thalassémie de leur partenaire, c'est-à-dire qu'il/elle est en bonne santé, un transporteur ou à un patient eux-mêmes. Si un patient se marie avec un autre patient de thalassémie tous les enfants nés seront affectés. Si un patient se marie avec un transporteur de la thalassémie  $\beta$  - 50% de leurs enfants seront affectés et 50% seront des transporteurs. En revanche, si un patient se marie avec un non-transporteur alors tous (100%) des enfants nés seront juste des transporteurs.



(Photo d'un patient avec son enfant sain avec autorisation)

En bref, les patients qui conforment aux régimes de traitement recommandé peuvent vivre une vie parfaitement heureuse et normale. Par exemple, à Chypre, 83% des patients atteints de thalassémie ont terminé l'enseignement supérieur, alors que 25% ont obtenu un diplôme d'université. Vingt-deux pour cent (22%) des patients sont mariés, 73% d'entre eux ont des enfants, certains d'entre eux trois ou quatre.

Soixante-dix-neuf pour cent (79%) des patients à Chypre travail dans l'artisanat et l'agriculture, en tant que secrétaires et des enseignants, des infirmières, du personnel médical ou paramédical.

## Chapitre 12

### L'épidémiologie et la prévention de la thalassémie

#### Épidémiologie

Initialement, on pensait que la thalassémie était une maladie limitée à la région de la Méditerranée; toutefois, il est maintenant connu qu'elle se trouve à travers de nombreuses régions du monde. La thalassémie a été identifiée dans le sud de l'Europe du Portugal à l'Espagne, l'Italie et la Grèce, ainsi que dans un certain nombre de pays d'Europe centrale et dans certaines parties de l'ancienne Union Soviétique. La thalassémie affecte également le Moyen-Orient et s'étend jusqu'à l'Iran, le Pakistan, l'Inde, le Bangladesh, la Thaïlande, la Malaisie, l'Indonésie et le sud de la Chine, ainsi que les pays le long de la côte nord de l'Afrique et en Amérique du Sud.

La thalassémie est particulièrement répandue dans les zones où le paludisme est endémique ou l'était une fois (voir 12a). Le parasite du paludisme est un agent infectieux porté par les moustiques anophèles, il pénètre dans le corps humain à travers d'une piqûre de moustique et cause des maladies chez l'homme en s'attaquant aux globules rouges (voir 12b). On pense que, dans les régions où le paludisme est endémique, l'homme a subi un petit ajustement génétique qui lui a donné un avantage sur ceux à qui ce changement n'a pas eu lieu. Suite à cette modification génétique des changements importants ont survenus dans l'environnement des globules rouges qui ne permet pas le parasite de survivre et de se multiplier. Cet ajustement conduit à la thalassémie  $\beta$  mineure ou le trait de la thalassémie  $\beta$ .

On suppose que les porteurs du trait de la thalassémie  $\beta$  étaient en mesure de mieux survivre au paludisme que les individus en bonne santé, comme avec la thalassémie  $\alpha$  et la drépanocytose, en conséquence le nombre de transporteurs a sensiblement augmenté au fil des ans dans les régions du monde où le paludisme est endémique, comme un grand nombre de personnes saines se sont décédées suite à de l'infection du paludisme grave. Bien que les programmes d'éradication du paludisme au cours des dernières années aient conduit à une forte diminution de son incidence dans de

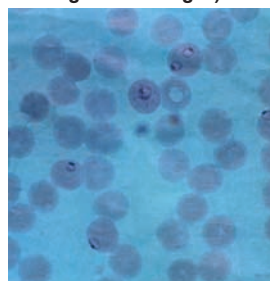
12a

Pays touchés par le paludisme avant l'établissement de programmes de contrôle



12b

Parasites du paludisme (trophozoïtes du *P. falciparum* dans les globules rouges)

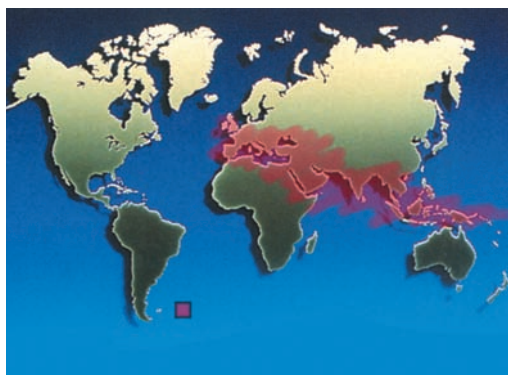




nombreuses régions du monde, la lutte contre la thalassémie et d'autres troubles graves d'hémoglobine demeurent néanmoins un défi considérable.

La migration et le mélange entre différents groupes ethniques a introduit la thalassémie dans presque tous les pays du monde, y compris le nord de l'Europe où la thalassémie n'existait pas auparavant

12c

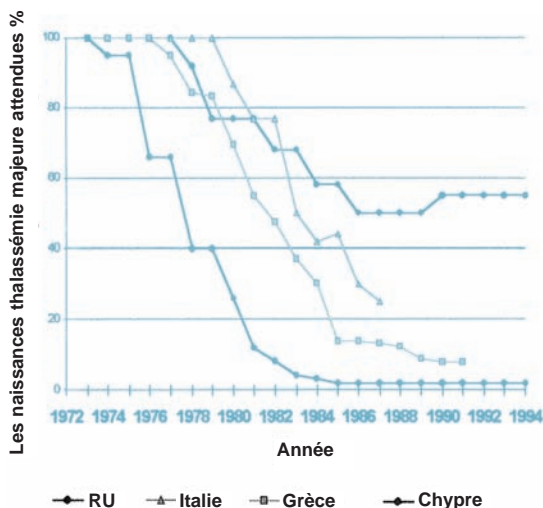


(De FIT "Lignes directrices pour la gestion clinique de la thalassémie")

et où elle est en train de devenir un problème majeur de la santé publique. Alors que des sources expertes estiment que près de 1,5% de la population mondiale - 80 millions - 90 millions de personnes, sont porteurs de la thalassémie  $\beta$ , avec environ 60,000 enfants qui naissent chaque année affectés, la grande majorité se trouvant dans le monde en voie de développement, il ya encore peu de données précises sur les taux des transporteurs (fréquences de gènes), dans de nombreux groupes de populations, en particulier dans les régions du monde qui sont connues ou attendues à être fortement touchées. Cependant, selon les dossiers

de la FIT, seulement environ 200,000 patients atteints de thalassémie majeure, sont vivants et enregistrés comme recevant un traitement dans le monde, soulignant la réalité amère que la majorité des enfants touchés, nés dans les pays en voie de développement, meurent non diagnostiqués ou mal diagnostiqués, la recevant un traitement sous-optimal ou ne sont pas soignés complètement.

12d



La carte (voir 12c) indique les pays touchés par la thalassémie  $\beta$ . Conjointement avec d'autres graves maladies telles que l'hémoglobine de drépanocytose et HbE/ $\beta$ -thalassémie, environ 5% de la population mondiale est touchée par ces maladies.

## Prévention

La thalassémie est une maladie évitable, un fait bien démontré par des pays tels que l'Italie, la Grèce et Chypre, qui ont été parmi les premiers à établir avec succès des programmes nationaux, en réduisant de manière significative la naissance d'enfants touchés, dans certains cas, à près de zéro. En revanche dans

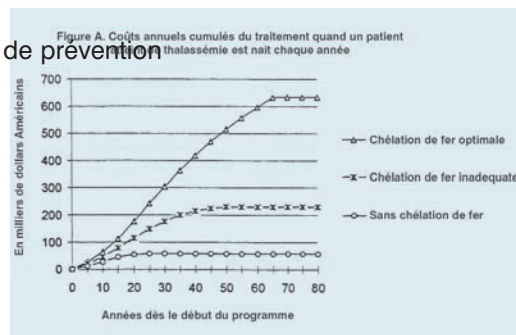
le RU, où des programmes de prévention de bonne qualité sont



disponibles depuis un certain temps, mais où il n'y avait pas de politique nationale visant à la prévention, le taux de naissances d'enfants touchés a diminué seulement de 50% (voir 12d).

Les aspects essentiels pour la réussite des programmes de prévention forment la base pour des programmes dans d'autres pays touchés. Il s'agit de:

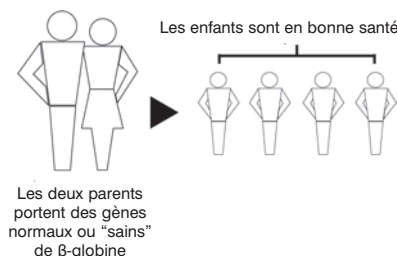
- Sécuriser la volonté et l'engagement du gouvernement
- Mettre en place des campagnes d'éducation sanitaire pour arriver à:
  - Sensibiliser le public et les professionnels de santé
- Établir des laboratoires pour contrôler la qualité:
  - Du dépistage et
  - Le diagnostic prénatal et
- Promouvoir les services génétiques et obstétriques



(OMS/HGN/WG/00.1 2000)

## L'importance de la prévention

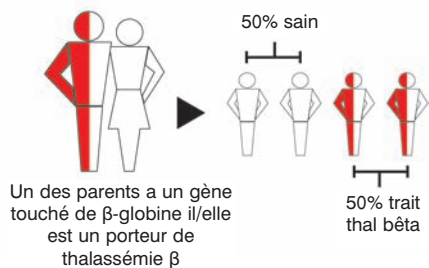
Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le coût annuel d'un programme de prévention au niveau national dans la plupart des pays est approximativement égal au coût annuel du traitement d'un cohorte de naissance de patients pendant un an. Les coûts annuels de prévention sont effectivement constants alors que les coûts du traitement augmentent chaque an (voir la figure A), de sorte que le rapport coût/efficacité d'un programme de prévention augmente avec chaque année qu'elle est en place. Les projections de coûts de l'Organisation Mondiale de la Santé des de traitement ont montré que, sans les programmes de prévention pour limiter le nombre de naissances d'enfants affectés; la plupart des pays ne pourra pas se permettre d'offrir un traitement optimal à tous les patients atteints de thalassémie. Un programme de prévention efficace est donc indispensable pour couvrir les coûts de traitement des patients existants (voir la figure A).



## Comment la thalassémie est héréditaire

Comme il a été mentionné dans le chapitre 1, le trait de la thalassémie  $\beta$  est transmis des parents aux enfants par un mode autosomique récessif. Quand un enfant est conçu, il hérite d'un gène de  $\beta$ -globine de chaque parent. Si les deux parents portent des gènes normaux ou

# à propos de la thalassémie



“sains” de  $\beta$ -globine, les enfants vont hériter 2 gènes normaux de  $\beta$ -globine, comme illustré.

Lorsque l’un des parents a un gène de  $\beta$ -globine touché - c’est-à-dire quand il/elle est un porteur de la thalassémie  $\beta$ , et l’autre parent a un gène  $\beta$ -globine normal et sain, chaque enfant né dans ce cas a une chance sur deux ou 50% de chance d’hériter du gène de la thalassémie du

parent porteur, comme illustré. Ces enfants sont connus en tant que:

- (i) les porteurs du trait de la thalassémie  $\beta$  ou
- (ii) les personnes hétérozygotes pour la thalassémie  $\beta$  ou
- (iii) les personnes ayant la thalassémie  $\beta$  mineure

## A propos des porteurs du trait de la thalassémie

Les porteurs du trait de la thalassémie n’ont pas de maladie. Ils n’ont pas de symptômes physiques ou mentaux et ne nécessitent pas d’un régime alimentaire spécial ou d’un traitement médical. L’état ne peut pas devenir une maladie grave dans le temps - en fait, la plupart peut ne pas être au courant de leur état de porteur, sauf si ils sont testé spécifiquement. Toutefois, certains porteurs peuvent éprouver une anémie bénigne. Des tests en laboratoire peuvent facilement distinguer entre les deux. Les femmes porteuses qui tombent enceintes peuvent éprouver une anémie modérée qui est adressée par prescrire des suppléments de fer pendant la grossesse.

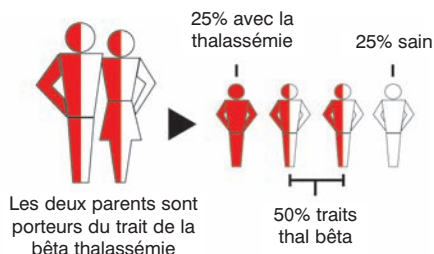
## Pourquoi est-il important de savoir si vous êtes porteur?

Bien qu’étant porteur de la thalassémie n’a pas d’effets néfastes sur la santé, si un porteur a un enfant avec un autre porteur, il y a **une probabilité sur quatre, soit 25%** de chance pour que cet enfant aura la thalassémie majeure.

Comme l’indique la figure, si les deux parents sont porteurs, pour chaque grossesse il ya une probabilité sur quatre (25% de chance) que l’enfant sera entièrement sain.

## Autres “hémoglobines anormales” et troubles d’hémoglobine

Un certain nombre d’autres types d’hémoglobine

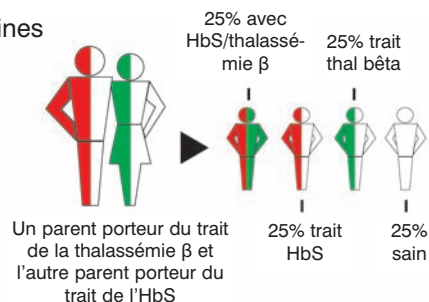


adulte "anormales" ont été identifiés, qui diffèrent à la fois dans leur structure et les résultats cliniques. Ces anomalies sont connues comme variantes structurales d'hémoglobine, et ils comprennent principalement l'hémoglobine S (HbS), l'hémoglobine E (HbE), l'hémoglobine C (HbC), l'hémoglobine D (HbD) et l'hémoglobine Lepore (Hb Lepore). Elles sont héritées exactement de la même manière que thalassémie  $\beta$ . Toutefois, seuls ceux qui hériteront Hb Lepore et HbS des deux parents ont des conditions cliniquement significatives, avec Hb Lepore ressemblant à la thalassémie  $\beta$  intermédiaire et majeure et l'HbS provoquant la drépanocytose - une hémoglobinopathie grave différente de la thalassémie  $\beta$  majeure, à la fois dans ses résultats cliniques et ses soins médicaux. Aucune maladie n'est associée aux traits des autres hémoglobines - les hémoglobines HbC, HbE, HbD - héritées des deux parents. Toutefois, ces variantes peuvent se combiner avec le trait de thalassémie  $\beta$  et produire d'autres troubles sanguins cliniquement significatifs.

### HbE/thalassémie $\beta$

L'HbE est l'une des formes les plus courantes des hémoglobines anormales, en particulier parmi les personnes d'ascendance de l'Asie du Sud-est, tels que les Cambodgiens, les Vietnamiens et les Thaïlandais.

Si l'un des parents porte le trait de la thalassémie  $\beta$  et l'autre parent porte le trait de HbE, il ya 25% de chance à chaque grossesse que l'enfant sera né avec HbE/thalassémie  $\beta$ .



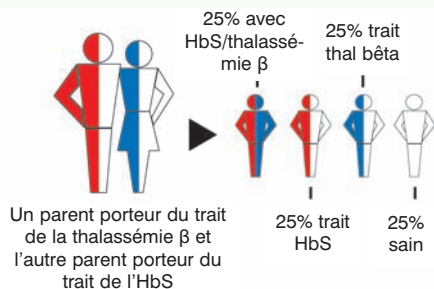
HbE/thalassémie  $\beta$  est une anémie modérément grave dont les symptômes sont généralement similaires à ceux observés avec la thalassémie  $\beta$  intermédiaire, mais qui peuvent être aussi graves que ceux observés avec la thalassémie majeure. Les résultats cliniques et les soins médicaux de HbE/thalassémie  $\beta$  sont discutés dans ce livre.

### Hb Lepore/thalassémie $\beta$

Une combinaison de l'Hb Lepore avec la thalassémie  $\beta$  conduit à un état clinique grave ressemblant à la  $\beta$ -thalassémie majeure et est hérité de la même manière que celle décrite ci-dessus pour l'HbE/thalassémie  $\beta$ .

### HbS/ thalassémie $\beta$

Si l'un des parents porte le trait de la thalassémie  $\beta$  et l'autre parent



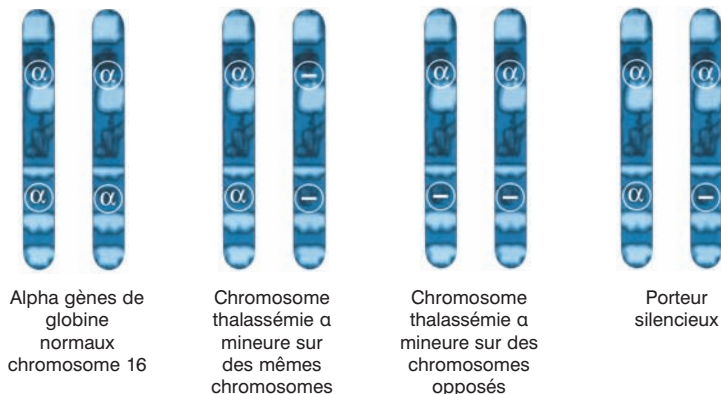
porte le trait de HbS, il ya 25% de chance à chaque grossesse que l'enfant sera né avec HbS/thalassémie  $\beta$ .

L'HbS est communément trouvée dans des personnes d'ascendance africaine ou méditerranéenne. La gravité de la situation varie en fonction de la quantité normale de  $\beta$ -globine produite par le gène  $\beta$ . Lorsqu'aucune  $\beta$ -globine n'est produite par le gène  $\beta$ , la condition peut être moins sévère. Les informations contenues dans ce livre ne

s'appliquent pas à cette condition. Des informations plus amples sont disponibles sur le site Web de l'OMS.

D'autres combinaisons de variantes d'hémoglobine peuvent être héritées. Tels que  $\delta\beta$ /Hb Lepore et HbO Arabe/ $\beta$  qui ressemble à la thalassémie intermédiaire, et HbS/HbC, HbS/ HbD Punjab et HbS/HbO Arabe, qui ressemblent tous à la drépanocytose mais d'une gravité variable.

## Thalassémie alpha



La

thalassémie  $\alpha$  est très différente de la thalassémie  $\beta$ ; les informations contenues dans ce livre ne sont pas applicables aux personnes atteintes de la thalassémie  $\alpha$ . Plus d'informations sur la thalassémie  $\alpha$  est disponible sur le site Web de l'OMS.

Toutefois, certaines informations de base sur son épidémiologie et ses moyens d'héritage sont données sur la page suivante.

Il ya plus de 260 millions de porteurs de la thalassémie  $\alpha$  dans le monde, avec le taux le plus élevé en Inde, en Asie du Sud-est et en Afrique et, dans une mesure bien moindre, dans la région méditerranéenne; la condition

est très rare dans le nord de l'Europe.

Par contraste avec la  $\beta$ -globine, l' $\alpha$ -globine est composée de quatre gènes, deux gènes sur chaque volet du chromosome 16.

Les traits de la thalassémie  $\alpha$  se combinent de différentes manières pour produire des troubles sanguins qui vont de légers à graves.

Le syndrome de Hb Bart d'anasarque foetale (voir ii) est la forme la plus sévère de la thalassémie  $\alpha$ , l'état homozygote la thalassémie  $\alpha$ : les quatre gènes de l' $\alpha$ -globine ne fonctionnent pas et aucune chaîne  $\alpha$  n'est produite. La condition provoque une anémie grave entraînant la mort du fœtus.

Même s'il existe une grande variation des résultats cliniques, les individus avec la maladie HbH (voir iii) sont dans la majorité des cas, en bonne santé. La seule forme grave de la maladie est l'anasarque foetale, une maladie assez rare.

L'importance de la thalassémie  $\alpha$  dans le cadre clinique de la thalassémie  $\beta$

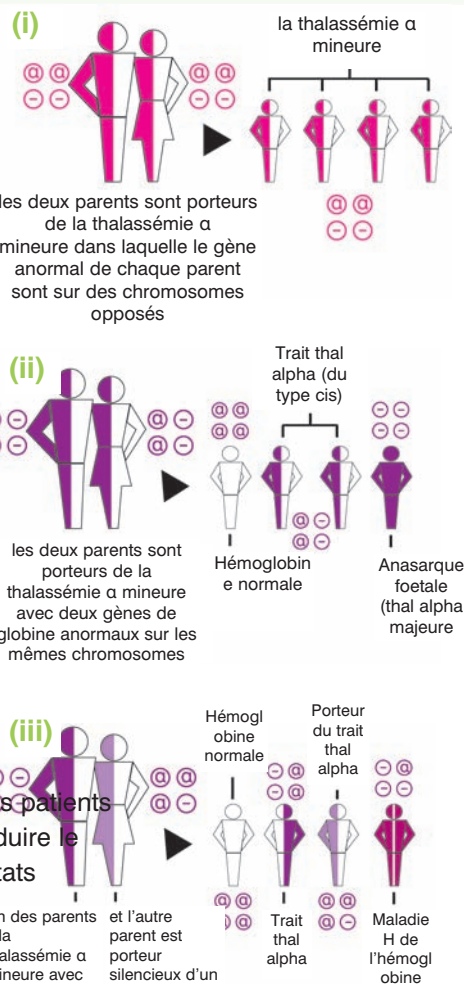
La présence du trait de l' $\alpha$ -thalassémie est importante chez les patients homozygotes pour la de thalassémie  $\beta$ , car elle permet de réduire le déséquilibre entre les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  et ainsi adoucit les résultats cliniques de la thalassémie  $\beta$ .

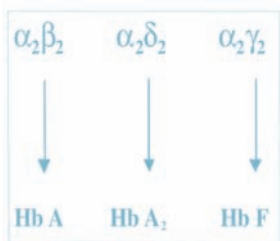
## Découvrir si vous êtes un transporteur

### Conseil génétique

Dans la plupart des cas, des tests de laboratoire simples peuvent déterminer si une personne porte le trait de la thalassémie. Toutefois, avant que tout les tests de laboratoire sont effectués, il est important que les individus reçoivent le conseil génétique dans la mesure de leur fournir des informations, des conseils et des orientations sur les raisons pour lesquelles ils doivent être testés, et ce que les résultats de l'essai signifieront pour eux. Sinon, la fourniture de ces informations devrait s'appuyer sur un programme d'éducation. Des conseillers en génétique seront spécialement entraînés, capables de discuter les aspects importants de la prévention, mais aussi de la maladie elle-même, et notamment:

- Où être testé





- Comment interpréter les résultats des tests
- La signification d'être porteur, les options pour avoir des enfants, ou ceux qui ont déjà conçu - c'est-à-dire les couples à risque
- La nature et le traitement de la thalassémie majeure ou de toute autre trouble d'hémoglobine ou de maladie génétique.
- Un conseiller devrait fournir des informations aux individus et aux couples, ce qui leur permet de décider eux-mêmes comment ils veulent procéder. Toutefois, les conseils offerts la décision prise par le couple à risque est souvent influencée par les croyances religieuses et culturelles. La publication "Prévention de la Thalassémie et autres troubles de l'Hémoglobine" Volume I de la FIT, peut offrir au lecteur des informations plus experts sur ces questions.

## Tests de laboratoire pour déterminer les porteurs du trait de la $\beta$ -thalassémie

Des tests de laboratoire pour la thalassémie incluent un test sanguin de routine connue sous le nom de Compte de Sang Complet (CSC), qui inclut la mesure du niveau de l'hémoglobine et d'autres paramètres liés au nombre et le volume des globules rouges connue sous le nom de Moyenne du Volume Corpusculaire (MVC) et la Moyenne de l'Hémoglobine Corpusculaire (MHC). Par exemple, dans les adultes un MVC de moins de 75 peut révéler un état de porteur

**Valeurs hématologiques communément trouvées dans les non-porteurs (normaux) et porteurs de la thalassémie mineure (trait)**

non-porteurs (normaux)		porteurs de la thalassémie mineure (trait)	
Hb:	13.5 g/dl	Hb:	14.2 g/dl
HCT:	42%	HCT:	42.5%
MVC:	88.8 FL	MVC:	61.2 FL
MHC:	28.5 pg	MHC:	20.5 pg
MCHC:	32.1 g/dl	MCHC:	33.4 g/dl
RDW-CV:	13.1%	RDW-CV:	15.9%
		A2:	5.3%

(alternativement, il peut indiquer une carence en fer, où un test différent sera nécessaire pour établir si c'est le cas). Le niveau du MCV chez les porteurs de l'alpha thalassémie mineure peut être inférieur chez les enfants et

varie selon l'âge. Les globules rouges sont également examinés sous un microscope afin d'examiner leur taille et leur forme. Les globules rouges d'un porteur de thalassémie sont d'un rouge pâle nuancé et de différentes formes (poïkilocytose), (voir 12f) par rapport aux globules rouges normaux qui sont d'un rouge sombre et d'une forme ronde et



## FORMES DU TRAIT DE LA THALASSEMIE $\beta$

	Anémie (MVC<75 fl)	Microcytose	HbA <sub>2</sub>	HbF	Autre
« Classique »	0 - +	+	>3.5%	1-5%	
$\beta\delta$	0 - +	+	<3.5%	5-10%	
Lepore	0 - +	+	<3.5%	1-5%	5-10% Hb Lepore
Porteur Silencieux	0	0	<3.5%	<2%	

concave (voir 12e).

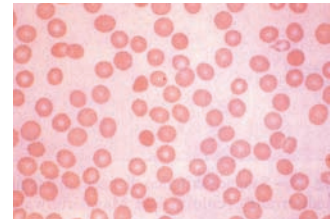
Dans d'autres tests de laboratoire (tels que la capacité totale du fer fixé (CTFF) et la ferritine) peuvent exclure la carence en fer, comme la cause de la baisse du MVC, des essais peuvent être effectués pour confirmer la présence du trait de la thalassémie et de déterminer son type. Parmi les tests pour déterminer la présence du  $\beta$ -trait est un processus connu sous le nom de l'électrophorèse d'hémoglobine, qui permet d'avoir une mesure quantitative de l'HbA et HbA<sub>2</sub>, les composantes principales et mineurs de l'hémoglobine adultes respectivement. Autres hémoglobine adulte normalement sont présentes dans les globules rouges, tels que l'hémoglobine foetale (HbF) qui peut aussi être mesurée par l'électrophorèse. Dans la plupart des cas, ces tests sont suffisants pour déterminer si un individu est porteur.

La présence du trait de la thalassémie  $\alpha$  est généralement identifiée par un processus d'exclusion ou de déduction: les personnes qui ont un faible MVC (qui n'est pas due à la carence en fer), une électrophorèse de l'hémoglobine normale qui n'a pas permis d'identifier le trait de la thalassémie  $\beta$ , et qui sont d'origine ethnique appropriée sont présumées être porteurs de la thalassémie  $\alpha$ . Dans certaines circonstances, des tests d'ADN doivent être effectués afin de déterminer la présence ou l'absence de l'  $\alpha$  ou du  $\beta$ -trait de la thalassémie. Ces tests génétiques commencent à être plus largement employés pour tester pour les traits de la thalassémie.

(Procédés d'une conférence, MA Nove. 14, 1996)

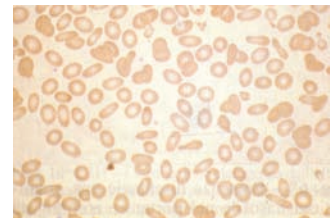
12e

film de sang d'un individu non-porteur (normal)



12f

film de sang d'un porteur de thalassémie  $\beta$





## Qui devrait subir un test de sang

Étant donné l'importance de la prévention de la thalassémie, et le fait que la maladie se produit dans presque toutes les parties du monde, le dépistage de la thalassémie devrait idéalement être intégré dans un programme national de prévention initié à un âge précoce, mais certainement avant le mariage ou une grossesse, afin de donner aux individus le plus grand nombre d'options. Au minimum, le dépistage devrait être envisagé:

- a) quand un parent est connu pour être un porteur ou un patient de thalassémie et/ou
- b) dans les pays ou quand ils migrent de pays connus pour avoir une fréquence élevée de la thalassémie

## Consanguinité

La consanguinité est la similarité du sang, par exemple, un mariage entre des parents proches est considéré comme un mariage consanguin. Dans de nombreuses régions du monde, de tels mariages sont encouragés et pratiqués. Toutefois, plus la relation entre les cousins est proche plus le risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie congénitale, telle que la thalassémie, est élevé.

Un couple non-relié a près de 98% de chance d'avoir un enfant sain. Les couples qui sont des cousins du premier degré ont 96% de chance d'avoir un enfant sain. Les cousins du premier degré et les cousins dont les parents et/ou les grands-parents sont liés étroitement ont environ 94% de chance d'avoir un enfant sain.

De même, le risque supplémentaire d'avoir un enfant atteint tombe brusquement plus de la relation entre les parents est éloignée. Environ 2-3 de 1000 enfants nés de parents non-reliés ont un désordre récessif. 2-20 sur 1000 enfants nés de parents reliés ont un désordre récessif, selon l'intimité de la liaison entre les parents.

## Les options disponibles pour un "couple à risque"

### Essais Prénatals

Lorsqu'une femme portant le trait de la thalassémie considérant avoir un enfant ou est enceinte, son conjoint (s'il n'est pas conscient de son statut de porteur) devrait être testé à la fois pour savoir s'il a également le trait de la thalassémie. S'ils sont à la fois porteurs, le couple peut décider de procéder à la planification d'une famille ou, si elle est déjà enceinte, pourrait envisager de poursuivre la grossesse et lorsque possible, de procéder à des essais de la thalassémie pour le fœtus,

même, éventuellement, décider de mettre fin à la grossesse, si le fœtus est atteint. Autres choix considérés par les couples “à risque” incluent la séparation, l’adoption, et procéder à la fécondation in vitro avec des spermatozoïdes ou des ovules sains. De plus, les parents, principalement en raison de leurs croyances religieuses, peuvent décider de ne pas découvrir le statut de l’enfant et de poursuivre la grossesse.

## Tester un fœtus pour la thalassémie

Il existe trois types de tests qui peuvent déterminer si un enfant à naître est atteint de la thalassémie:

### (i) L’amniocentèse:

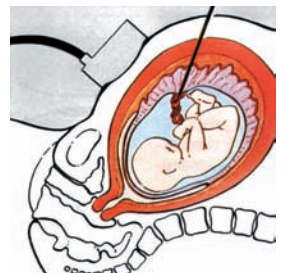
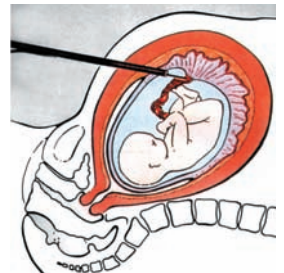
L’amniocentèse est effectuée dans le deuxième trimestre de la grossesse, après 15 (18-22) semaines de gestation. Avec l’échographie comme guide, un obstétricien entraîné insère une fine aiguille à travers l’abdomen de la mère et retire 3 cuillères du liquide amniotique<sup>2</sup>. Les cellules fœtales (cellules de l’enfant à naître) présents dans le liquide sont ensuite analysées en laboratoire afin de déterminer si le fœtus est atteint de la thalassémie.

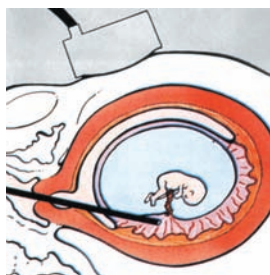
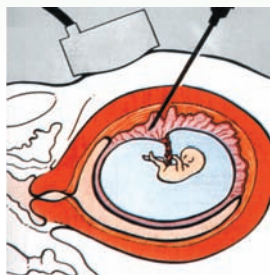
Ce test est utilisé lorsque la grossesse est bien avancée. Elle ne pose pas de risque significatif pour la mère. Cependant, l’essai peut provoquer une fausse couche — de quelques jours à quelques semaines après l’essai.

### (ii) Cordocentèse

Sous orientation de l’échographie, une fine aiguille est insérée à travers l’abdomen jusqu’au cordon ombilical fœtal. Environ 2-3 ml de sang est aspiré et le sang fœtal est séparé dans le laboratoire. Avec des personnes qualifiées 100% cellules fœtales pures sont obtenus à partir de la première tentative, dans la majorité des cas. Les causes de l’échec dans l’obtention du sang fœtal pur incluent âge gestationnel précoce, moins de 18 semaines de gestation, l’obésité maternelle et un placenta postérieur. Un âge gestationnel précoce est également la cause la plus importante de la survenue de complications graves en cordocentèse.

La séparation des chaînes de globine par l’électrophorèse en laboratoire est la méthode habituelle de détection. Le diagnostic précoce et précis à travers des méthodes moléculaires a presque complètement remplacé la cordocentèse qui est maintenant essentiellement indiquée pour les patients enceintes qui se présente tard, ceux où l’EVC est peu concluant et lorsque les études précédentes de couples à risque ne sont pas disponibles.





### (iii) Echantillonnage des Villosités Chorioniques (EVC)

L'EVC peut être effectué un peu plus tôt que l'amniocentèse, à environ 10-11 semaines de gestation. Grâce à l'échographie comme guide, l'obstétricien spécialiste prélève un petit échantillon de villosités chorioniques — cellules qui contiennent les mêmes informations génétiques comme le fœtus et qui finissent par former le placenta. Les cellules sont séparées, soit par une aiguille fine à travers l'abdomen de la mère (trans-abdominale) ou un cathéter mince inséré dans le vagin (trans-cervical). Les cellules sont ensuite analysées et un diagnostic ensuit.

Comme l'amniocentèse l'EVC ne pose pas de risque significatif pour la mère. Cependant, il existe encore un petit risque d'une fausse couche. Si une erreur se produit, il peut être difficile de savoir si elle est due à l'EVC, suite aux nombreuses erreurs qui se produisent naturellement à environ 12 semaines de grossesse.

Il peut y avoir un risque accru que l'enfant ait des extrémités malformées si l'EVC est fait très tôt dans la grossesse, c'est-à-dire avant la 8<sup>ème</sup> semaine après les dernières règles. Cependant, il n'y a aucune preuve d'un risque accru de malformations quand l'EVC est effectué après le début de la 9<sup>ème</sup> semaine après. C'est pourquoi la procédure est généralement effectuée après le début de la 10<sup>ème</sup> semaine après le dernier cycle menstruel.

### Comment les tests génétiques fonctionnent

L'amniocentèse et l'EVC sont tous les deux basés sur des tests d'ADN pour identifier ou exclure l'anomalie génétique (mutation) présente dans les parents — le plus précis des moyens pour diagnostiquer les maladies héréditaires. Toutefois, comme avec tous les tests, il existe une possibilité d'erreur, quoique très modeste.

Les gènes pour les caractéristiques qu'on hérite, y compris l'hémoglobine, sont faits d'ADN. Tous les tissus de l'organisme, y compris le placenta d'un bébé, contiennent la totalité du motif d'ADN. Dans le cas de l'EVC, par exemple, les scientifiques des laboratoires étudient les gènes d'hémoglobine contenus dans l'ADN des cellules des villosités choriales pour voir si le bébé sera normal, porteur de thalassémie ou atteint de thalassémie majeure. L'analyse de l'échantillon prend généralement environ une semaine.

#### L'interruption volontaire de la grossesse

Si le test montre que le bébé est atteint, le couple peut décider de mettre fin à la grossesse. Le rôle du conseiller génétique et de l'obstétricien dans ces cas est extrêmement important. Même à ce stade des couples

ont décidé de continuer la grossesse acceptant le traitement pour la vie des enfants atteints. Si la grossesse est choisie, toutefois, ceci est fait dans l'une des deux façons, en fonction du stade de la grossesse.

### **L'interruption précoce de la grossesse**

L'interruption volontaire de la grossesse tôt peut être réalisée quand une femme est à moins de 14 semaines de gestation. Le couple doit être informé que la résiliation ne réduit pas la chance de la femme d'avoir un autre bébé. Toutefois, il faut également expliquer que chaque conception par un couple à risque porte le même risque de produire un enfant atteint. Si le couple souhaite savoir si tous les autres bébés conçus sont atteints par la thalassémie, le diagnostic prénatal devrait être effectué à nouveau.

### **L'interruption retardée de la grossesse**

La procédure pour mettre fin à une grossesse de plus de 14 semaines de gestation est effectuée en introduisant des hormones (prostaglandines) dans l'utérus. L'accouchement peut durer plusieurs heures, et la procédure est beaucoup plus bouleversante pour la femme qu'une résiliation anticipée. Là encore, ce type d'interruption ne porte pas atteinte à la capacité de la femme de tomber enceinte de nouveau.

### **D'autres approches**

Le diagnostic prénatal et l'interruption de grossesse sont controversées. Malheureusement, toutefois, la prévention ne peut pas compter uniquement sur l'identification des porteurs et le dépistage ne peut être efficace et fructueux, en absence du diagnostic prénatal et l'interruption de la grossesse. D'autres méthodes de prévention sont en cours d'élaboration, tels que l'analyse des cellules fœtales dans le sang de la mère. Cependant, cette méthode a des limites et ne peut à ce jour offrir une alternative aux tests prénataux classiques. Une autre technique consiste du diagnostic génétique préimplantatoire (DGP), qui implique l'utilisation de la technologie de l'ADN pour choisir un ovule sain d'une femme porteur pour être fécondé en laboratoire et ensuite introduit dans l'utérus de la femme. Le DGP peut s'avérer plus acceptable pour les populations opposées à l'interruption de la grossesse, et peuvent donc être plus largement utilisés, une fois la technique devient moins exigeante technologiquement et moins chère.

# à propos de la thalassémie

## Glossaire

<b>Agranulocyte</b>	globules blancs sans granules cytoplasmique (voir granulocytes)
<b>Aiguë</b>	maladie soudaine avec forte hausse et de courte durée (comparer chroniques)
<b>SIDA</b>	(syndrome de l'immunodéficience acquise) maladie causée par l'infection par le VIH, communément transmise par le sang ou le contact sexuel
<b>Albumine</b>	tout simplement de nombreuses protéines trouvées dans le plasma sanguin, les muscles, les blancs d'œufs et le lait
<b>Aldostérone</b>	une hormone stéroïde qui fonctionne dans la régulation de l'équilibre de l'eau et du sel du corps
<b>Alloimmune</b>	production d'anticorps contre les corps étrangers, par exemple, les dons de sang
<b>Anémie</b>	état dans lequel le sang est en manque de globules rouges, de l'hémoglobine ou volume total
<b>Anamnétique</b>	second accroissement rapide de la production d'anticorps en réponse à un immunogène suite aux à la non-détection des anticorps du sérum de la première réponse immunitaire
<b>Anaphylaxie</b>	hypersensibilité, par exemple, de protéines ou de médicaments, provoquant un choc anaphylactique
<b>Antibiotique</b>	substance produite par ou substance semi-synthétique dérivé d'un micro-organisme et capable en solution diluée d'inhiber ou de tuer un autre micro-organisme
<b>Anticorps</b>	protéines qui agissent contre un antigène, dans le cadre de la réponse immunitaire du corps
<b>Antigène</b>	substance capable de stimuler une réponse immunitaire Antihistaminique un nombre de composés utilisés pour soigner les réactions allergiques
<b>Antioxydant</b>	diverses substances (tels que la bêta-carotène, la vitamine C et l'alpha-tocophérol), qui inhibent les réactions d'oxydation ou celles promues par l'oxygène et les peroxydes, protégeant le corps des effets des radicaux libres
<b>Antipyrétiques</b>	prévention, élimination ou apaisement de la fièvre
<b>Antirétroviraux</b>	agissant, utilisés ou efficace contre les rétrovirus
<b>Antiviraux</b>	agissant, efficaces ou dirigés contre les virus
<b>Arythmie</b>	un changement dans le rythme des battements cardiaques, soit dans la vitesse ou la force d'une contraction
<b>Artère</b>	conduit avec paroi musculaire qui transporte le sang dès le cœur vers le reste du corps
<b>Asymptomatiques</b>	ne présentant pas de symptômes de la maladie

<b>Autosomes</b>	chromosomes autre que les chromosomes sexuels
<b>Bactérie</b>	(pluriel bactéries) groupe de micro-organismes procaryotiques (c'est-à-dire sans noyau) unicellulaires de forme ronde, en spirale ou en bâtonnet, souvent regroupés en colonies, capables de provoquer des maladies
<b>La bile</b>	liquide jaune ou vert sécrété par le foie qui passe dans le duodénum pour aider à absorber les matières grasses
<b>Biliaire</b>	relatives à la bile et sa transmission
<b>Biopsie</b>	enlèvement et de l'examen de tissus, de cellules ou de fluides d'un organisme vivant
<b>Groupe</b>	sanguin la classe de sang (A, B, AB ou O), dans laquelle les individus peuvent être séparés en fonction de la présence ou l'absence d'antigènes spécifiques (aussi type de sang)
<b>Plasma</b>	liquide sanguin jaune pâle, la portion de sang entier composé d'eau et de constituants dissous, y compris les protéines, les électrolytes, les sucres, les lipides, les produits déchets métabolisme, les acides aminés, les hormones et les vitamines
<b>Type</b>	de sang voir groupe sanguin
<b>Moelle</b>	osseuse tissu conjonctif doux trouvé dans les cavités de la plupart des os, existe dans deux formes: moelle blanchâtre ou jaunâtre (moelle jaune), composé essentiellement de cellules d'adipose et se trouve principalement dans les os longs; moelle rougeâtre (moelle rouge), où la plupart des globules rouges et granulocytes sont produit.
<b>Aussi</b>	la substance de la moelle épinière.
<b>Encéphalopathie</b>	spongiforme bovine maladie progressive mortelle du système nerveux central du bétail adulte qui ressemble à la scrapie d'ovins et de caprins et est probablement causée par un prion, transmis par l'alimentation (ESB; Également appelée maladie de la vache folle)
<b>Capillaire</b>	petit vaisseaux sanguins
<b>Glucides</b>	divers composés de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, y compris les sucres, les amidons et la cellulose, la plupart formées par les plantes vertes
<b>Dioxyde</b>	de carbone gaz incolore lourd formé dans la respiration et la décomposition des animaux ou de la combustion de matières végétales et animales
<b>Cellule</b>	l'unité la plus petite structurelle de la matière vivante capable de fonctionner de manière indépendante, responsable pour toutes les fonctions fondamentales de la vie
<b>Chélation</b>	(Agent de) divers composés qui fixent les métaux et de former des chélates et que certains médicalement utilisé dans le traitement de l'empoisonnement aux métaux (par exemple le plomb)
<b>Chélation</b>	utilisation d'un agent de chélation pour fixer un métal dans le corps, de sorte que le métal perd son effet toxique ou son activité physiologique
<b>Chromosome</b>	structure en fil dans les noyaux de cellules. Ils portent l'information héritée sous la forme de gènes, qui dicte toutes



# à propos de la thalassémie

les activités des cellules et la fonction.

Chronique de longue durée, souvent récurrente au fil du temps, qui souvent progresse dans la gravité (comparer à Aiguë)

<b>Cirrhose</b>	perturbation généralisée de la structure normale et fibrose du foie causée par diverses affections chroniques endommageant le foie (comme l'abus d'alcool à long terme ou l'hépatite)
<b>Citrate</b>	sel de l'acide citrique
<b>Coagulation</b>	processus de devenir visqueux, gélatineux ou solide
<b>Coagulopathie</b>	une maladie affectant la coagulation du sang
<b>Congénitales</b>	"présent à la naissance; acquis au cours du développement dans l'utérus et pas par l'hérédité"
<b>Contaminer</b>	infecter par contact ou par association
<b>Convulsions</b>	contractions des muscles violentes, involontaires et anormales
<b>Anémie</b>	de Cooley (voir thalassémie)
<b>La maladie</b>	de Creutzfeldt-Jakob encéphalopathie rare progressive et mortelle causée par un prion, marquée par le développement de porosité dans les tissus cérébraux, la démence et la perte prématurée progressive de la coordination musculaire
<b>Cyanose</b>	une décoloration bleuâtre ou violacée (par exemple de la peau) due à un déficit de l'oxygène dans le sang
<b>Cytoplasme</b>	substances organiques et inorganiques à l'extérieur de la membrane nucléaire d'une cellule, y compris les organelles à membrane comme les chloroplastes et la mitochondrie
<b>Défériprone</b>	nom de marque du chélateur de fer administré par voie orale, produit par la compagnie pharmaceutique Apotex
<b>Acide</b>	désoxyribonucléique (ADN) un des divers acides nucléiques qui sont à la base moléculaire de l'hérédité, formé d'une double hélice
<b>Desféral</b>	nom de marque de la desferrioxamine, produite par la compagnie pharmaceutique Novartis-Pharma
<b>Desferrioxamine</b>	médicament chélateur de fer
<b>Diabète</b>	trouble variable du métabolisme des glucides causé par une combinaison de facteurs héréditaires et de l'environnement et est généralement caractérisées par l'insuffisance de la sécrétion ou de l'utilisation de l'insuline, par un excès de production d'urine, des quantités excessives de sucre dans le sang et l'urine, par la soif, la faim et la perte de poids
<b>Diagnostic</b>	l'identification d'une maladie de ses signes et symptômes
<b>La diastole</b>	l'expansion passive et rythmique ou la dilatation des cavités cardiaques au cours de laquelle ils sont remplis de sang
<b>CID</b>	coagulopathie intravasculaire disséminée
<b>Diurétique</b>	un agent qui augmente l'écoulement de l'urine
<b>Diurétique</b>	tendant à augmenter l'écoulement de l'urine

<b>ADN</b>	voir acide désoxyribonucléique
<b>Dyspnée</b>	respiration difficile
<b>Électrophorèse</b>	mouvement des particules en suspension au moyen d'un liquide ou un gel sous l'action d'une force électromotrice appliquée à travers des électrodes en contact avec la suspension
<b>Emboliser</b>	à déposer et à entraver
<b>Embolisme</b>	obstruction brusque d'un vaisseau sanguin par un embole (particules anormales, par exemple bulle d'air circulant dans le sang) — comparer à caillot de sang
<b>Embryon</b>	un humain en qui se développe à partir de l'implantation à la fin de la huitième semaine après la conception (comparer fœtus)
<b>Endocrinien</b>	produisant des sécrétions internes, qui sont distribuées dans tout l'organisme par la circulation sanguine
<b>Complexe</b>	Enzymatique protéines qui catalyse des réactions biochimiques spécifiques, agissant à la température du corps
<b>Erythrodermie</b>	rougeur de la peau
<b>Érythroblastes</b>	cellule de la moelle rouge qui synthétise l'hémoglobine et est un intermédiaire dans la phase initiale de la formation des globules rouges — généralement, une cellule ancestrale des globules rouges
<b>Érythroblastose</b>	fœtale (rhésus ou maladie Rh) une maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né caractérisée par une augmentation de la circulation d'hémoglobine et par la jaunisse, qui se produisent lorsque le système d'immunité d'une mère rhésus négative produit des anticorps à un antigène dans le sang d'un fœtus rhésus positif, qui traversent le placenta et détruisent les érythrocytes fœtaux
<b>Érythrocytes</b>	globules rouges
<b>Érythropoïétine</b>	substance hormonale formée en particulier dans le rein qui stimule la formation des globules rouges
<b>Extravasculaire</b>	à l'extérieur d'un vaisseau sanguin
<b>Gras</b>	«matière huileuse qui compose la majorité du tissu d'adipose Classe principale des aliments riches en énergie»
<b>Fébriles</b>	ayant une fièvre
<b>Ferritine</b>	une cristalline de fer contenant des protéines qui fonctionne dans le stockage du fer et est particulièrement dans le foie et la rate
<b>Fibrinogène</b>	protéines plasmatiques produites dans le foie et transformée en une protéine fibreuse — fibrine — dans la formation des caillots de sang
<b>Fibrose</b>	une condition marquée par une augmentation du tissu fibreux
<b>Fœtale</b>	voir fœtus
<b>Hémoglobine</b>	fœtale hémoglobine composée de deux chaînes alpha et deux chaînes gamma, et qui prédomine dans le sang des nouveau-nés et augmente dans certaines formes d'anémie

# à propos de la thalassémie

(par exemple, la thalassémie)

<b>Fœtus</b>	humain qui se développe à partir de trois mois après la conception jusqu'à la naissance (comparer embryon)
<b>Acide</b>	folique cristallins du complexe des vitamines B utilisé dans le traitement des anémies nutritionnelles
<b>Radicaux</b>	libres atome très réactif ou fragments moléculaires
<b>Champignon</b>	(pluriel champignons) groupe d'organismes parasites produisant des spores
<b>Vésicule</b>	biliaire poche musculaire dans laquelle la bile produite par foie est stockée
<b>Calcul</b>	biliaire masse dure formée dans la vésicule biliaire ou ses passages (également appelé calculus ou cholelith biliaire)
<b>Globuline</b>	Gamma fraction protéinée du sang riche en anticorps
<b>Gène</b>	unité fonctionnelle de l'héritage dans l'ADN ou l'ARN qui contrôle la transmission et l'expression de traits
<b>Génotype</b>	la totalité ou part de la constitution génétique d'un individu ou d'un groupe
<b>Globine</b>	protéines incolores obtenues en relevant l'hème d'une protéine telle que l'hémoglobine
<b>Glucose,</b>	sucré, qui a un groupe aldéhydique carbonyle; Un produit sucré, incolore, soluble, retrouvé généralement dans la nature, et est la forme de glucides qui est habituellement assimilée par les animaux "
<b>Maladie</b>	du greffon contre l'hôte (MGCH) condition qui résulte lorsque les cellules T du donateur d'organes ou de tissus attaquent les cellules du destinataire
<b>Gram</b>	négatif ne tient pas la teinture pourpre lorsque souillé par la tache Gram — utilisé principalement pour les bactéries
<b>Gramme</b>	positif tient la teinture pourpre lorsque souillé par la tache Gram — utilisé principalement pour les bactéries
<b>Granulocytes</b>	globules blancs polymorphonucléaires (par exemple, basophiles, éosinophiles ou neutrophiles), avec des granules cytoplasmiques (voir agranulocyte)
<b>Intestin</b>	canal digestif ou une partie de celui-ci, tels que le gros intestin ou l'estomac
<b>Hème</b>	substance de couleur rouge contenant du fer comme l'hémoglobine et la myoglobine
<b>Hématopoïèse</b>	formation de sang ou de cellules sanguines
<b>Hémoglobine</b>	(Hb) une composante de globules rouges contenant du fer, qui transporte l'oxygène des poumons vers les tissus et est composée de quatre chaînes polypeptidiques désigné alpha, bêta, gamma et du delta
<b>Hémolyse</b>	désintégration des globules rouges, libérant l'hémoglobine
<b>Hémorragie</b>	saignements incontrôlables ou excessifs
<b>Hépatite</b>	une maladie caractérisée par une inflammation du foie
<b>L'hépatite A</b>	aiguë, l'hépatite bénigne généralement causée par le virus contenant de l'ARN qui ne persistent pas dans le sérum du

	sang, et qui est transmis par les aliments et l'eau contaminés par des matières fécales infectées (hépatite infectieuse)
<b>Hépatite B,</b>	l'hépatite parfois mortelle causée par un virus à double ADN du qui tend à persister dans le sérum et le sang et se transmet par contact avec du sang infecté ou par contact avec d'autres fluides corporels infectés (c'est-à-dire au cours de rapports sexuels)
<b>L'hépatite C</b>	hépatite provoquée par un virus contenant un seul brin d'ARN, habituellement transmis par l'usage illicite de drogues, transfusion de sang ou l'exposition à du sang ou des produits sanguins et conduit dans la majorité des cas à des infections chroniques
<b>Hétérozygote</b>	décrit une personne dont les cellules contiennent 2 allèles différents contrôlant un trait
<b>Hétérozygotes</b>	ayant les deux gènes à des lieux correspondant sur les chromosomes homologues différents pour un ou de plusieurs lieux
<b>VIH</b>	(virus de l'immunodéficience humaine) groupe de rétrovirus qui attaque le système immunitaire, ce qui conduit au SIDA
<b>Homologue</b>	ayant la même position relative, valeur ou structure
<b>Homozygotes</b>	un terme utilisé pour décrire une personne dont les cellules contiennent 2 allèles identiques contrôlant un caractère héréditaire
<b>Homozygote</b>	avoir les deux gènes à des lieux correspondant sur les chromosomes homologues identiques pour un ou plusieurs lieux
<b>Hormone</b>	produit de cellules vivantes qui circule dans les liquides corporels et produit un effet spécifique
<b>Anasarque</b>	foetale œdème du fœtus graves et répandues
<b>Hyperkaliémie</b>	la présence d'une température anormalement élevée de la concentration de potassium dans le sang (également hyperpotassaemia)
<b>Corticostéroïde</b>	produits des glandes surrénales - le cortex corticoïde, utilisés comme agents anti-inflammatoires
<b>Hypertension</b>	pression sanguine anormalement élevée
<b>Hypocalcémie</b>	carence en calcium dans le sang
<b>Hypogonadisme</b>	incompétence fonctionnelle des gonades
<b>Hypoparathyroïdisme</b>	carence de l'hormone parathyroïdienne dans le corps
<b>Hypotension</b>	pression sanguine anormalement basse
<b>Hypothalamus</b>	la partie basale du diencephale qui comprend les centres vitaux réglementaires autonome (par exemple pour le contrôle de l'alimentation)
<b>Hypothermie</b>	température du corps sous-normales (moins de 36,6 degrés Celsius)
<b>Hypothyroïdie</b>	"activité déficiente de la glande thyroïde; Aussi un état corporel caractérisé par un taux métabolique abaissé et la perte de dynamisme général"
<b>Système</b>	immunitaire protège le corps contre des substances

# à propos de la thalassémie

	étrangères
<b>Anticorps</b>	immunoglobuline (abréviation: Ig)
<b>In vitro</b>	vivant à l'extérieur du corps et dans un milieu artificiel
<b>Infecter</b>	contaminer d'un agent ou de substances produisant une maladie (comme les bactéries)
<b>Réponse</b>	Immune réponse par inflammation aux blessures marquée par la rougeur, la chaleur, la douleur, le gonflement et souvent la perte de fonction
<b>Interféron</b>	molécule antivirale produite par les cellules exposées à la diffusion de virus, de bactéries ou médicament antiviral fabriqué synthétiquement
<b>Intravasculaire</b>	dans un vaisseau sanguin
<b>Intraveineuse</b>	à travers une veine
<b>Fer</b>	"élément métallique lourd malléable magnétique blanc-argent qui rouille facilement dans l'air humide et qui est vital pour les processus biologiques (par exemple le transport de l'oxygène dans l'organisme); Symbole Fe"
<b>Jaunisse</b>	pigmentation jaunâtre de la peau, les tissus et certains fluides corporels causés par une anomalie de production et le rejet de la bile excessive ou rupture des globules rouges
<b>Rein</b>	généralement l'un de deux organes qui se trouvent près de la colonne vertébrale, qui excrètent les déchets produits du métabolisme
<b>Leucocyte</b>	globule blancs
<b>Foie</b>	grand organe glandulaire — le plus important dans le corps humain — qui sécrète la bile et les changements produits contenus dans le sang qui passe à travers elle
<b>Lombaire</b>	de ou reliés à l'échine
<b>Poumon</b>	généralement l'un de deux organes dans de les vertébrés qui respirent l'air, trouvés dans la partie latérale du thorax, utilisés dans la respiration
<b>Lymphocytes</b>	cellules incolores provenant de cellules souches qui forment des cellules lymphatiques et le système immunitaire et constituent 20-30% des globules blancs dans les humains normaux
<b>Imagerie</b>	par Résonance Magnétique technique de diagnostic non-invasive qui produit des images informatisées de tissus internes par l'application d'ondes radio pour mesurer la résonance magnétique des atomes dans le corps (IRM)
<b>Paludisme</b>	maladie aiguë ou chronique causée par les parasites dans les globules rouges, transmis d'une personne infectée par un moustique
<b>Méningite</b>	maladie légère causée par un virus ou une maladie mortelle causée par une bactérie, provoquant fièvre, maux de tête, vomissements et raideur de la nuque
<b>Microbes</b>	micro-organisme, germes, notamment des bactéries pathogènes
<b>Micro-organisme</b>	organisme de taille microscopique ou ultramicroscopique

<b>Mitochondrie</b>	(pluriel mitochondries) structure chargée de produire de l'énergie à travers la respiration cellulaire
<b>Mutation</b>	changement du matériel héréditaire
<b>Myocarde</b>	couche musculaire au center du mur du cœur
<b>Neurologie</b>	étude du système nerveux
<b>Noyau</b>	(pluriel noyaux) organite cellulaire des eucaryotes nucléaires composé de sève et réseau riche en nucléoprotéines enfermé dans une membrane et qui est essentiel pour les fonctions cellulaires
<b>Œdème</b>	accumulation en excès de fluide
<b>Œstrogène</b>	substance (comme les hormones sexuelles) tendant à promouvoir l'œstrus et stimuler le développement de caractéristiques sexuelles secondaires féminines
<b>Oral</b>	prise par voie orale, la bouche
<b>Organe</b>	composé de cellules et de tissus effectuant certaines fonctions d'un organisme
<b>Organisme</b>	un être vivant, avec des organes mutuellement dépendants et distincts ayant chacun des fonctions
<b>Organomégalie</b>	élargissement anormal des organes (par exemple, foie, rate)
<b>L'ostéoporose</b>	maladie affectant les os, caractérisée par une diminution de la masse osseuse avec une diminution de la densité osseuse et l'élargissement des espaces des os produisant de la porosité et de la fragilité
<b>Ovaire</b>	glande reproductif féminin, généralement une paire
<b>Oxygène</b>	gaz incolore, sans goût, sans odeur qui constitue 21% de l'atmosphère
<b>Oxygéner</b>	approvisionner avec de l'oxygène
<b>Pancréas</b>	glande large logée derrière l'estomac, attachée au duodénum, et sécrétant des enzymes digestives et les hormones insuline et glucagon
<b>Pancytopénie</b>	une réduction anormale du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes dans le sang
<b>Parasite</b>	organisme vivant, avec ou sur un organisme hôte, généralement endommageant l'hôte tout en obtenant des avantages de celui-ci
<b>Parathyroïde</b>	généralement une de quatre petites glandes endocrines adjacentes ou ancrées dans la thyroïde, qui produisent l'hormone parathyroïdienne
<b>Pathogène</b>	agent (comme les virus ou bactéries), qui provoque des maladies
<b>Pathologie</b>	étude de la nature essentielle des maladies et des modifications structurelles et fonctionnelles produites par eux
<b>Pénicilline</b>	antibiotique qui est un mélange d'acides, relativement non-toxique, et avec un effet puissant contre les diverses bactéries
<b>Péricardite</b>	inflammation du péricarde
<b>Péricarde</b>	sac conique qui enveloppe le cœur et les racines des

# à propos de la thalassémie

	vaisseaux sanguins majeurs
<b>Phénotype</b>	propriétés visibles d'un organisme produit par l'interaction du génotype et de l'environnement
<b>Phosphore</b>	non métalliques polyvalent élément qui se forme généralement combiné (P)
<b>Hypophyse</b>	petite glande endocrinienne, ovale, de couleur gris-rougeâtre, très vascularisée et attachée à l'infundibulum du cerveau
<b>Plasma</b>	partie liquide du sang, de la lymphe ou du lait qui se distingue des matières en suspension
<b>Plaquette</b>	la plus petite cellule, en forme de disque, libérée par la moelle osseuse dans le sang
<b>Pneumonie</b>	maladie des poumons causée par une infection ou des irritants
<b>Polymorphisme</b>	la mesure d'assumer différentes formes
<b>Prion</b>	particules protéinée souvent considérée comme la cause de diverses maladies infectieuses du système nerveux
<b>Progestérone</b>	hormone sexuelle féminine, stéroïde, sécrétée par le corps jaune pour préparer l'endomètre pour l'implantation et, pendant la grossesse, par le placenta pour prévenir le rejet de l'embryon en développement ou du fœtus
<b>Pronostic</b>	perspective de survie et de récupération d'une maladie
<b>Prophylactiques</b>	tendant à prévenir ou à repousser la maladie
<b>Protéine</b>	molécule large composée de centaines de milliers d'acides aminés reliés en longues chaînes.
<b>Réfractaires</b>	résistants à tout traitement ou insensible à la stimulation
<b>Rénale</b>	de ou liés aux reins
<b>Enzyme</b>	de Restriction groupe de divers enzymes qui découpent l'ADN en fragments à des sites spécifiques à l'intérieur de la molécule et sont souvent utilisées comme outils pour l'analyse moléculaire
<b>Rétrovirus</b>	groupe de virus contenant de l'ARN (telles que le VIH), qui infectent les cellules en les provoquant à reproduire l'ADN dès l'ARN du virus
<b>Ribavirine</b>	antiviral synthétique
<b>L'acide</b>	ribonucléique (ARN)
<b>Saline</b>	Composé ou contenant une solution salée
<b>Aménorrhée</b>	Secondaire arrêt des menstruations chez la femme, qui a déjà connu des règles normales
<b>Septicémie</b>	état toxique résultant de la propagation de la bactérie
<b>Sérum</b>	proportion aqueuse d'un liquide animal qui demeure après la coagulation; le liquide jaunâtre claire de ce qui reste après que les facteurs de coagulation du plasma ont été enlevés par la formation de caillots (sang sérum)
<b>Signe</b>	preuve objective de la maladie, un fait observé en particulier par un médecin plutôt que par un patient ou des observateurs laïcs (comparer symptôme)



<b>Rate</b>	organe abdominale impliquée dans la destruction des globules rouges, la filtration et de stockage du sang, et la production de lymphocytes
<b>Splénomégalie</b>	élargissement anormal de la rate
<b>Cellule</b>	Souche cellule non-spécialisée qui donne lieu à des cellules différenciées (cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse)
<b>Excréments</b>	matière fécale — déchets corporels rejetés par l'anus
<b>Streptocoque</b>	genre de bactéries qui sont des pathogènes importants de l'être humain et les animaux domestiques
<b>Sous-cutanée</b>	sous la peau
<b>Symptôme</b>	preuve subjectif de la maladie observée par un patient; une indication de la présence d'un trouble physique (à comparer à signe)
<b>Synthèse</b>	combinaison de pièces pour former un tout, ou la production d'une substance par l'union ou la dégradation d'autres
<b>Syphilis</b>	maladie chronique contagieuse, généralement vénériennes, produisant des chancres, des éruptions cutanées et des lésions systémiques
<b>Systole</b>	contraction du cœur par laquelle le sang est forcé hors du cœur et la circulation est maintenue
<b>Tachycardie</b>	rythme cardiaque relativement rapide
<b>Testicule</b>	glande reproductrice masculine, le plus souvent une paire (pluriel testicules)
<b>Testostérone</b>	hormone mâle produite par les testicules qui est responsable de l'induction et le maintien de caractéristiques secondaires du sexe masculin
<b>Thrombocytes</b>	voir plaquettes
<b>Thrombophilie</b>	prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose — un caillot dans un vaisseau sanguin
<b>Thrombus</b>	un caillot de sang formé dans un vaisseau sanguin tout en restant attaché à son lieu d'origine — comparer embolisme
<b>Thyroïde</b>	glande endocrine logée dans la base antérieure du cou ou la partie ventrale de la partie antérieure du thorax, qui produit des hormones thyroxine et triiodothyronine
<b>Tissus</b>	groupe de cellules, le plus souvent d'un type particulier, qui, avec leurs substances intercellulaires constituent l'un des matériaux structurels d'une plante ou d'un animal
<b>OPT</b>	œdème pulmonaire transfusionnel
<b>Transfuser</b>	transférer (comme avec le sang) dans une veine ou une artère
<b>Ulcère</b>	rupture de la peau ou des membranes muqueuses avec perte de la surface de tissus et production de pus
<b>Urée</b>	composante solide principale de l'urine des mammifères et un produit final de la décomposition des protéines.
<b>Acide</b>	urique un déchet produit de la répartition des acides nucléiques dans les cellules du corps. Une petite quantité est

	également produite par la digestion des aliments riches en acides nucléiques, tels que le foie et les reins. La plupart de l'acide urique produit passe par les reins qui l'excrètent dans l'urine.
<b>Urine</b>	déchets sécrétés par le rein contenant de l'urée, l'acide urique, la créatinine, les sels et les pigments
<b>Urticaire</b>	allergie cutanée
<b>Vaccin</b>	préparation d'un ensemble vivant ou mort de micro-organismes, injecté dans le corps en vue de produire ou d'augmenter l'immunité à une maladie particulière
<b>Valvule</b>	structure en mesure d'ouvrir et de fermer, à l'arrêt et le début de la régulation du flux d'un liquide (par exemple le sang) à travers les veines, le cœur, etc.
<b>Veine</b>	vaisseau qui transporte le sang des capillaires au cœur
<b>Hépatite</b>	virale (comme l'hépatite A) provoquée par un virus
<b>Virus</b>	membre d'un groupe d'agents infectieux, qui peut être un micro-organisme très simple ou une molécule extrêmement complexe capable de provoquer des infections chez les humains
<b>Vitamine D</b>	tout ou part de plusieurs vitamines liposolubles chimiquement liés aux stéroïdes, essentielle pour la structure normale des os et des dents
<b>Zinc</b>	cristalline blanc-bleuâtre, élément métallique bivalent qui est micronutriment essentiel pour les plantes et les animaux (Zn)
<b>Zygote</b>	cellule qui est produite quand un spermatozoïde féconde un ovule

(Basé sur les définitions trouvées dans Merriam-Webster's Medical Desk Dictionary, Merriam-Webster, Springfield MA, 1996)

## Index

<b>ADN</b>	9, 10, 20, 83, 87, 88, 91, 98, 125, 128.
<b>Agranulocytose</b>	59
<b>Anémie</b>	7, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 38, 42, 62, 63, 65, 69, 71, 73, 76, 89, 90, 91, 92, 94, 96, 97, 98, 120, 121, 123.
<b>Cellules</b>	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 38, 39, 41, 48, 49, 58, 59, 62, 63, 67, 69, 72, 77, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 90, 91, 93, 94, 95, 99, 100, 103, 106, 117, 124, 125, 127, 128, 129.
<b>Chélation (fer)</b>	21, 41, 42, 44, 45, 46, 48, 50, 51, 55, 58, 60, 62, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 74, 77, 78, 80, 82, 89, 93, 100, 108, 109, 110, 113.
<b>Chromosome</b>	10, 11, 12, 97, 122, 123.
<b>Cœur</b>	1, 17, 25, 38, 40, 45, 48, 49, 50, 54, 58, 65, 66, 67, 68, 71, 75, 95, 96, 100, 103.
<b>Desferrioxamine</b>	42, 46, 47, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 68, 69, 73, 76, 77, 113.
<b>Défériprone</b>	55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 68.
<b>Erythrocytes</b>	4.
<b>Endocrine</b>	2, 65, 68, 69, 71, 73, 100.
<b>Excès (de fer)</b>	18, 32, 33, 39, 45, 65, 66, 69, 71, 72, 76, 77, 80, 82, 93, 96, 100, 102.
<b>Fer</b>	7, 12, 18, 21, 30, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 80, 82, 93, 94, 96, 100, 102, 108, 109, 110, 113, 115, 120, 124, 125.
<b>Fœtus</b>	13, 16, 84, 98, 103, 123, 126, 127.
<b>Foie</b>	2, 22, 30, 38, 39, 41, 42, 45, 47, 48, 49, 50, 57, 58, 60, 61, 65, 69, 72, 78, 79, 80, 81, 82, 86, 93, 94, 96, 100, 102, 103, 115.
<b>Ferritine</b>	40, 41, 42, 45, 47, 48, 49, 52, 53, 56, 59, 61, 75, 77, 93, 125.
<b>Granulocytes</b>	33.
<b>Gène(s)</b>	3, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 90, 91, 96, 97, 98, 100, 101, 106, 118, 119, 120, 122, 123, 128.

<b>Globuline</b>	4.
<b>Hémoglobine</b>	4, 7, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 29, 30, 38, 39, 62, 63, 67, 85, 90, 91, 96, 97, 105, 116, 117, 118, 121, 122, 124, 125, 128.
<b>Hépatites</b>	24, 39, 45, 59, 65, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 86, 100, 115.
<b>Infection</b>	2, 5, 28, 30, 45, 46, 54, 59, 62, 63, 64, 66, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 87, 90, 100, 103, 117.
<b>Immunité</b>	2, 3, 31, 63, 80, 83, 85.
<b>Intermédiaire (thalassémie)</b>	14, 18, 20, 38, 75, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 105, 121, 122.
<b>IRM</b>	49, 50, 57, 68, 93, 96.
<b>Lymphocytes</b>	5, 34, 83, 87, 104.
<b>Malaria</b>	20, 24, 30, 32, 86, 117. 142 143
<b>Matières fécales</b>	38.
<b>Moelle Osseuse</b>	3, 7, 17, 22, 27, 29, 31, 39, 45, 62, 73, 85, 89, 94, 95, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106.
<b>Neutrophiles</b>	5, 59.
<b>Oral (chélateur)</b>	55, 61, 64, 80, 82.
<b>Os</b>	22, 23, 27, 28, 40, 42, 53, 69, 74, 92, 94, 105, 110.
<b>Ostéoporose</b>	74, 89, 94.
<b>Phagocytose</b>	27.
<b>Sang</b>	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 52, 54, 55, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 103, 104, 105, 108, 117, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 129.
<b>SQUID</b>	49, 50, 93.
<b>Rate</b>	17, 22, 29, 30, 42, 62, 63, 64, 65, 76, 90.
<b>Splénectomie</b>	63, 64, 65.

<b>Transfusion</b>	6, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 42, 46, 55, 58, 62, 63, 65, 67, 74, 76, 77, 78, 81, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 96, 99, 105, 108, 109, 116.
<b>Toxicité</b>	32, 41, 45, 52, 55, 56, 57, 58, 60, 69.
<b>Urine</b>	2, 38, 41, 50, 56, 57, 58, 61.
<b>VIH</b>	32, 77, 78, 83, 84, 85, 87, 88.
<b>Virus</b>	4, 24, 76, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 106.

## Le régime alimentaire et la thalassémie

### Réduire le fer dans la nourriture absorbée

Dans la thalassémie, bien que la plupart de l'excès en fer est due à la transfusion sanguine, l'augmentation de l'absorption du fer provenant de l'alimentation est également importante. Seule une petite quantité de fer dans notre corps est absorbée à partir de l'alimentation. La quantité absorbée est plus élevée lorsque l'hémoglobine dans le sang est faible. Les personnes ayant un faible taux d'hémoglobine tels que ceux de la thalassémie intermédiaire ou ceux avec thalassémie majeure, qui ne sont pas régulièrement transfusés pourrait donc adapter leur alimentation, afin que non seulement la quantité totale de fer dans leur alimentation est faible, mais qu'également le montant de fer dans leur organisme est faible. Il existe deux types de fer dans l'alimentation: le fer, qui est présent dans la viande rouge (fer de viande) et le fer qui est largement distribué dans l'alimentation (fer autre que de viande).

#### Fer de Viande

Le fer de viande est présent dans la viande rouge, comme le bœuf, l'agneau et le porc et la viande rouge du poulet ainsi que dans les produits de mer, comme les sardines, les coques et les moules. Le foie est une source très riche du fer de viande. Essayez de réduire et peut-être de substituer la viande par la protéine de soya. Cependant, il ne s'agit pas d'une bonne idée d'exclure la viande, le poulet ou le poisson complètement de votre alimentation, car ils contiennent d'autres nutriments importants, particulièrement pour les enfants. Choisissez la partie blanche du poulet plutôt que de la viande rouge car elle contient moins de fer.

En moyenne, après un repas contenant de la viande rouge, environ 35% du fer sera absorbé par le corps. Toutefois, cela peut varier entre 10-40%, en fonction principalement de la présence du lait ou des produits laitiers dans le repas. Le calcium présent dans le lait, le fromage, le yaourt et la crème diminue l'absorption du fer de viande. Essayez de boire un verre de lait avec un repas contenant de la viande et d'utiliser du lait dans la cuisine. De bons exemples sont le fromage blanc dans les sauces lasagnes, le pastiche, et la moussaka et les cannellonis, ajouter beaucoup de fromage aux spaghettis bolognaise et utiliser le yaourt et le lait pour préparer votre curry.

La consommation de lait doit être d'au moins un demi-litre par jour, en





particulier parce qu'elle contribue également à prévenir l'ostéoporose, comme on le verra plus tard. Si vous êtes préoccupé par votre poids, utilisez du lait demi-écrémé ou du lait écrémé qui sont sources de calcium tout aussi riches que le lait entier.

## Le fer de sources autres que la viande

Le fer de sources autres que la viande est largement distribué dans le régime alimentaire, présent dans les œufs, le chocolat, les céréales, les légumes, les fruits, les racines (pommes de terre, panais), les haricots et les lentilles. Au Royaume-Uni, plusieurs aliments sont enrichies en fer, tels que les céréales pour le petit déjeuner, la farine de blé et le pain. Cependant, ceci peut ne pas être le cas dans d'autres pays.



L'absorption du fer de sources autres que la viande provenant de l'alimentation dans notre corps est bien inférieure à celle du fer de viande, mais elle peut varier de plus de 20 fois, selon la composition des repas. Les aliments qui diminuent son absorption sont: (i) les céréales et (ii) les produits laitiers. Les aliments qui augmentent l'absorption sont (i) les fruits et les légumes riches en vitamine C, (ii) la viande, le poisson, les mollusques et la volaille, et (iii) les cornichons, la choucroute, la sauce soja, le vinaigre et l'alcool.

Il est très difficile d'éviter de manger le fer d'autres sources que la viande, car il est présent dans la plupart des aliments. Cependant, le régime alimentaire peut être modifié en mangeant plus de la nourriture qui diminue, et moins des aliments qui augmentent la quantité du fer absorbé par notre corps.

## Les aliments qui diminuent l'absorption du fer provenant de sources autre que la viande

### 1. Céréales

Le blé, le maïs, l'avoine, le riz et le soja diminuent le fer absorbé dans notre corps et combattent les effets de la vitamine C. Les aliments riches en vitamine C augmentent l'absorption du fer. Il est bénéficiaire de manger beaucoup de céréales dans votre alimentation, mais rappelez-vous de ne pas prendre des aliments riches en vitamine C avec elles, comme le jus d'orange. Essayez de combiner le lait et les céréales, (ex, sandwich au fromage, pain perdu, macaronis au fromage, céréales et lait). Au Royaume-Uni, la loi exige que tous les aliments autres que la farine de blé complet soient enrichis en fer. L'enrichissement des céréales pour le petit déjeuner est volontaire. Il peut donc être préférable de choisir la farine de blé non-fortifié et non-entier et le pain et d'étudier attentivement l'étiquette de vos petits déjeuners favoris. Les céréales non-fortifiées pour le petit déjeuner comprennent le gruau d'avoine et certaines céréales dans les magasins diététiques mais

regardez bien l'étiquette pour s'assurer que vous choisissiez une variété non fortifiée.

Dans d'autres pays, la farine de céréales pour le petit déjeuner peut ne pas être fortifiée.

Les protéines du soya diminuent aussi la quantité de fer absorbé dans le corps. Les protéines du soya peuvent bien fonctionner dans de nombreuses recettes (ex, spaghettis bolognaise, ragoûts et casseroles) et le goût peut être amélioré par l'utilisation d'épices.

## 2. Le thé, le café et les épices

Le thé, le café et certaines épices (ex origan) diminuent l'absorption du fer. Buvez du thé et du café quotidiennement, et en particulier avec votre repas. Mieux encore, si vous le prenez avec du lait. Le thé est également une très bonne source d'antioxydants comme on le verra plus tard.



## 3. Produits laitiers

Le lait, le fromage et le yaourt diminuent le fer absorbé dans le corps. Le calcium est également important pour l'ostéoporose, et il est donc bon d'inclure autant de produits laitiers que vous pouvez, dans votre alimentation. Les variétés de lait et de fromage contenant moins de matières grasses (écrémé ou semi écrémé) sont aussi élevés en calcium et peuvent être préférables si vous observez votre poids. Au moins un demi-litre de lait doit être bu tous les jours.

## Les aliments qui augmentent sans viande absorption de fer

### 1. Vitamine C

La vitamine C est présente dans les fruits, le jus de fruits et les légumes. Il est préférable d'éviter de boire du jus de fruits, comme le jus d'orange, avec votre repas ou votre toast le matin. En revanche, une tasse de thé ou de café est une meilleure option puisqu'elle empêche l'absorption du fer. Alternativement, buvez un verre de lait! La bière augmente l'absorption du fer de sorte qu'il est préférable d'éviter d'en boire trop souvent avec votre repas, mais vous pouvez toujours la boire seule ou avec quelques noix! Les fruits et le jus de fruits sont, cependant, de bonnes sources d'antioxydants et devraient être consommé à part comme collation. Les légumes cuits contiennent beaucoup moins de vitamine C car la vitamine ce dissout dans l'eau.

### 2. Viande, volaille, poisson et fruits de mer

La viande, la volaille, le poisson et les fruits de mer, contiennent non seulement beaucoup de fer de viande, mais ils aident aussi à absorber le fer d'autres sources que la viande dans votre nourriture! Il ne serait pas judicieux, cependant, de renoncer à leur consommation au total

car ils contiennent d'autres nutriments vitaux, particulièrement importants pour les enfants et les adolescents.

### 3. Cornichons, choucroute, soja vinaigre et sauce d'alcool

Le choucroute, les oignons conservés dans du vinaigre, les navets et les carottes, ainsi que les produits de soja fermenté (ex, les sauces miso et du soja) augmente l'absorption du fer. La quantité de fer absorbée est encore plus élevée lorsque les légumes marinés sont ajoutés à un repas avec du pain et du seigle.



En général, un régime alimentaire pauvre en fer contiendrait des céréales (maïs, farine de grains entiers, haricots) et des légumes avec peu de viande, de poisson ou des aliments riches en vitamine C. Un régime de fer modéré serait composé de céréales et de légumes, mais contiendra aussi certains aliments riches en vitamine C et de la viande. Un régime généreux en fer contient une large quantité de viande, de volaille et de poisson. Il contient également des aliments aux niveaux élevés de vitamine C comme les agrumes et quelques légumes. Un régime riche en fer peut être réduit à un niveau modéré par la consommation régulière d'aliments qui diminuent la quantité de fer absorbé par notre corps, tels que les produits laitiers, les céréales, les haricots, le café et le thé.

## Les antioxydants dans les aliments

Les antioxydants jouent un rôle important dans la nourriture car tout comme leur nom l'indique, ils empêchent les dommages oxydatifs dans le corps. Ceci dit, ils jouent un rôle important dans la prévention de maladies telles que les cardiopathies coronariennes et le cancer. Dans la thalassémie, en raison de l'excès de fer dans le corps, il existe un risque élevé de dommages oxydatifs. Dans cet article, l'auteur se concentrera sur les quatre principaux antioxydants: la Vitamine E, la Vitamine C, les caroténoïdes et les flavonoïdes.

### 1. Vitamine E

La vitamine E est l'antioxydant alimentaire le plus important. Plusieurs études ont démontré que de nombreux patients atteints de thalassémie ont des niveaux plus bas de vitamine E dans le sang par rapport à d'autres non-atteints. Ceci pourrait être soit parce que ces patients ne consomment pas autant de Vitamine E dans leur régime alimentaire ou parce que leurs besoins sont plus élevés. Dans de nombreuses études, lorsque la Vitamine E a été supplémentée le niveau de vitamine E dans le sang a augmenté. Cependant, même si votre médecin ou diététiste vous recommande de prendre un supplément, le meilleur moyen pour accéder à toutes les vitamines dont votre corps a besoin est à travers la nourriture.

La vitamine E est soluble dans la graisse qui signifie qu'elle est

présente dans les aliments qui ont une grande quantité de matière grasse. Les meilleures sources de vitamine E sont les huiles végétales (olive, tournesol, soja et huile de palme). La meilleure à consommer est l'huile d'olive probablement parce que le type de matière grasse qu'elle contient peut contribuer à prévenir les maladies cardiaques. Dans les pays méditerranéens où l'huile d'olive est très utilisée (Grèce, Portugal, Espagne et Italie), les maladies cardiaques sont inférieures comparé à l'Europe du Nord. Cependant, souvenez-vous que la vitamine est lentement détruite avec la friture. Par conséquent, la meilleure façon de tirer le meilleur parti de votre huile d'olive est de l'ajouter à l'alimentation, vers la fin de la cuisson ou même après, il est cuit, comme un assaisonnement. L'huile d'olive mélangée avec du citron, par exemple, peut former une sauce délicieuse pour le poisson, le poulet, les légumes cuits et les salades. Choisissez l'huile d'olive extra vierge, si vous aimez une saveur intense et vous avez tendance à l'utiliser comme un assaisonnement, ou expérimenter avec des variétés plus raffinées si vous voulez l'employer dans la cuisine, les gâteaux etc. Le ghee contient également de la vitamine E, mais puisque l'huile d'olive a des avantages supplémentaires en matière de santé, vous pouvez essayer de l'utiliser dans la cuisine.

D'autres sources de la vitamine E sont les produits laitiers, les céréales, les noix, les œufs et la viande. Les produits laitiers sont particulièrement bons pour inclure dans le régime alimentaire, non seulement parce qu'ils contiennent de la vitamine E, mais aussi parce qu'ils empêchent l'absorption du fer de notre alimentation dans notre corps et aussi parce qu'ils contiennent beaucoup de calcium qui peuvent contribuer à prévenir l'ostéoporose (la fragilisation des os). Vous pouvez essayer d'utiliser le lait dans la cuisine ou d'avoir un verre de lait avec votre repas.

Le lait écrémé a des niveaux plus bas de vitamine E que le lait entier, mais la quantité de calcium est la même.

## 2. Vitamine C

La vitamine C augmente l'absorption du fer provenant de sources autres que la viande. Par conséquent, bien que la vitamine C soit un antioxydant très puissant, l'utilisation d'aliments contenant beaucoup de vitamine C en combinaison avec des aliments riches en fer, autre que la viande, devrait être limitée. Cela est particulièrement important pour les personnes qui ont la thalassémie intermédiaire, qui ne sont pas régulièrement transfusées.

N'oubliez pas que le fer qui ne provient pas de la viande est largement distribué dans le régime alimentaire, présent dans les œufs, le chocolat, les céréales, les légumes, les fruits, les racines (pommes de terre, panais), les haricots et les lentilles.

Au Royaume-Uni, plusieurs aliments sont enrichis en fer, tels que les céréales pour le petit déjeuner, la farine de blé et le pain, mais cela

peut ne pas être le cas dans d'autres pays. La vitamine C est essentiellement retrouvée dans les fruits, les jus de fruits et les légumes. Il serait peut-être préférable d'avoir votre morceau de fruit ou votre verre de jus de fruit à part, entre les repas et non pendant ou immédiatement après le repas.

Les professionnels de santé recommandent que chaque consomme 5 portions de fruits et de légumes quotidiennement.

Des exemples pratiques de ce qu'est une portion sont les suivants: un verre de jus de fruit, un morceau de fruits tels qu'une pomme, une poire, une banane, une orange, la moitié d'un pamplemousse, une tomate, d'une portion de légumes comme les carottes, les courgettes, les haricots verts ou d'une petite salade. La vitamine C est soluble dans l'eau, et si les légumes sont cuits, elle s'écoule dans l'eau. La vapeur légère préserve les vitamines mieux. Les légumes cuits à l'huile d'olive et le citron peuvent former une collation très savoureuse ou un repas léger. La vitamine E et la vitamine C fonctionnent mieux quand ils se trouvent ensemble, alors souvenez vous d'ajouter de l'huile d'olive à vos légumes!

### 3. Les caroténoïdes

Les principales sources alimentaires de caroténoïdes sont les carottes, les courges jaunes, le maïs, les tomates, la papaye, les oranges et les légumes à feuilles de couleur vert foncé. Là encore, la plupart de ces aliments sont riches en vitamine C et, par conséquent, il faut être prudent comme ci-dessus. Il est nécessaire de souligner que l'absorption des caroténoïdes dans la nourriture est beaucoup plus élevée lorsque l'aliment contient de la graisse ou de l'huile. Donc, il faudra faire attention en ajoutant de l'huile d'olive! Les caroténoïdes peuvent être détruits à des températures élevées alors il est préférable de cuisiner à température basse et de garder le temps de cuisson court si vous le pouvez.

### 4. Les flavonoïdes

Ceux-ci sont trouvés dans le thé, le vin rouge, les fruits et les légumes. Pas de meilleure excuse pour inclure un verre de vin rouge avec votre repas! S'il s'agit d'une occasion plus sobre, demandez une tasse de thé avec votre repas! Le thé permettra non seulement de vous donner beaucoup d'antioxydants, mais il peut aussi diminuer l'absorption du fer provenant de votre repas, surtout si vous le prenez avec du lait. Essayez de boire plusieurs tasses de thé par jour. N'oubliez pas que nous avons besoin d'environ 8 verres de liquides par jour pour être bien hydraté.

## Résumé

- La vitamine E est trouvée principalement dans les huiles végétales comme l'huile d'olive et l'huile de tournesol. Le choix meilleur est

sans doute d'utiliser l'huile d'olive, car elle peut aider à se protéger contre les maladies du cœur. Ajouter la à la fin de la cuisson, après la cuisson ou d'un repas ou aux légumes crus parce que la chaleur peut détruire la vitamine.

- La vitamine C est présente dans les fruits et les légumes. Il est préférable de ne pas consommer un grand nombre de ceux-ci en combinaison avec des aliments autres que la viande qui sont riches en fer si vous êtes atteints de thalassémie intermédiaire et n'êtes pas transfusés. Vous pourriez manger des fruits et légumes en dehors des repas. Ajouter l'huile d'olive à vos légumes car la vitamine C et la vitamine E fonctionnent mieux ensemble.
- Les caroténoïdes se trouvent dans les carottes, la courge jaune, le maïs, les tomates, la papaye, les oranges et les légumes à feuilles de couleur vert foncé. Comme ces aliments sont également riches en vitamine C, il faut aussi être prudence. Là aussi, l'huile d'olive.
- Le thé et le vin rouge contiennent des flavonoïdes qui sont également des antioxydants. En outre, le thé diminue l'absorption du fer.

Cet article a été inclus dans ce livre avec la permission de l'auteur:

Dr. Dona Hileti - Telfer  
Diététiste Supérieur  
Hôpital de Great Ormond St. pour les Enfants Malades  
Londres.



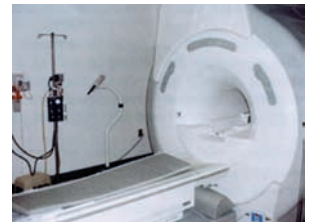
## Mesure du fer intracardiaque par T2\*

T2 \* est une mesure du temps qui reflète la quantité de fer contenue dans les tissus. La mesure T2 \* est obtenue à partir d'images prises par une machine standard d'Images de Résonance Magnétique (IRM). L'appareil IRM emploie un aimant puissant et des ondes radio pour former des images des tissus de l'organisme. La machine IRM détecte les différences dans les propriétés magnétiques de l'organisme et convertit ces différences en images que les médecins peuvent utiliser pour diagnostiquer diverses maladies. L'excès de fer provoque des changements dans les propriétés magnétiques des tissus, ce qui conduit à des valeurs T2 \* plus petites. La mesure T2 \* du cœur est importante car il a été constaté que les patients avec une valeur T2 cardiaque \*, par exemple, de moins de 20 millisecondes (Une milliseconde équivaut à 1 / 1000 de seconde) sont à un risque plus élevé pour les problèmes cardiaques liés à l'excès de fer que les patients avec une valeur T2 \*, par exemple, de plus de 20 millisecondes.

La mesure T2\* implique un test de 45 minutes dans un scanner IRM du type fermé. Le patient sera placé sur une table à matelas et des conduits électriques spécialisés seront placés sur la poitrine pour surveiller leur rythme cardiaque. Le patient portera aussi un casque avec un microphone pour qu'il / elle puisse communiquer avec le technicien. La table sera progressivement introduite dans la machine d'IRM, de sorte que le corps entier du patient sera à l'intérieur du tunnel. (La machine d'IRM est en forme de grand beignet avec un tunnel profond.) Au cours de l'IRM, le patient doit rester immobile et écouter les directions pour maintenir son souffle pour de courtes durées de temps pendant que les mesures sont effectuées. Le casque porté par le patient protégera leurs oreilles de ces sons. L'essai est totalement non-invasif et sans douleur.

En outre, parce que l'IRM prend des images du cœur qui bat tout en effectuant la mesure T2 \*, la fonction cardiaque peut également être évaluée. La mesure de la fonction cardiaque faite dès l'IRM est considérée plus exacte qu'une mesure effectuée par une échographie cardiaque de routine. L'IRM peut aussi mesurer la taille et les performances du ventricule droit, la chambre du cœur qui pompe le sang vers les poumons. Les patients atteints de thalassémie sont à risque de développer l'hypertension pulmonaire (haute pression dans les poumons), qui peut entraîner l'élargissement du ventricule droit du cœur. Cela, à son tour, peut diminuer l'efficacité du pompage de sang.

Les scientifiques impliqués sont en court de confirmer toutes ces informations obtenues à partir des observations cliniques et la FIT et l'INS des USA soutiennent ces efforts.





## Organigrammes

### A GESTION DES PATIENTS ATTEINTS DE THALASSEMIE MAJEURE

#### AVANT DE COMMENCER LES TRANSFUSIONS SANGUINE

CONFIRMER LE DIAGNOSTIC EN LABORATOIRE ET DEFINIR LE PRONOSTIC:

ANALYSE COMPLETE DU SANG  
HEMOGLOBINE ET ELECTROPHORESE  
CHROMATOGRAPHIE EN PHASE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE (CLHP)  
TESTS MOLECULAIRES (pour identifier les mutations  $\alpha$  et  $\beta$ , et la présence de Xmn1)

DEFINIR DES CRITERES CLINIQUES ET DE LABORATOIRE AVANT DE COMMENCER LES TRANSFUSIONS:

Niveau Hb <7g/dl (à deux reprises> deux semaines d'intervalle et / ou d'observations cliniques (même si Hb> 7g/dl):

- **CHANGEMENTS DU VISAGE**
- **CROISSANCE RALENTIE**
- **FRACTURES D'OS**

Une fois la décision de commencer la transfusion est prise les étapes suivantes sont exécutées

Investigations de laboratoire:

Groupe sanguin, génotype, ferritine, fonction du foie, profil biochimique complet, la sérologie du VHB, VHC, VIH et le statut CMV

Procéder à la vaccination contre le VHB si la sérologie est négative

Procéder à des tests spécialisés, si la sérologie du VHB et / ou du VHC et / ou du VIH est POSITIVE

### B GESTION DES PATIENTS ATTEINTS DE THALASSEMIE $\beta$ MAJEURE

#### THERAPIE DE TRANSFUSION

Pour le sang:

- **Collecté de donateurs volontaires, non-payés**
- **Testé pour l'HBV, l'HVC, le VIH et le Syphilis**
- **Emballé à fin de concentrer les globules rouges**
- **Enrichi avec des anticoagulants et des éléments nutritifs pour maintenir la qualité des globules rouges**

Pour le patient

- A) tester pour de nouveaux anticorps avant chaque transfusion
- B) calculer le volume nécessaire
- C) transfuser 10-15 ml de RBC / kg de poids corporel
- D) transfuser au long de 3-4 heures
- E) 2 - 5ml de RBC / kg / heure pour les patients ayant des problèmes cardiaques

Niveau Hb 9-10.5 g / dl (avant la transfusion)

Niveau Hb supérieure à 15 g / dl (après transfusion)

Évaluer l'efficacité des transfusions:

La chute d'Hb ne doit pas dépasser 1g/dl/semaine chez les patients ayant une rate intacte et 1.5g/dl/semaine chez les patients avec splénectomie

## C GESTION DES PATIENTS ATTEINTS DE THALASSEMIE $\beta$ MAJEURE

### CHÉLATION DE FER

- Après 10-20 transfusions sanguines ou
- Quand la ferritine > 100 g / l ou
- fer intra-hépatique > 3.2mg / g de poids sec ou
- gé(e) plus que ou égale à 3 ans

Commencer avec la chélation de fer

Desferrioxamine (DFO) 500mg de solution diluée à 10% avant l'utilisation

Pour les enfants: 20-40mg/kg  
Pour les adultes: 30-50mg/kg

Là où L1 est utilisé, 75mg/kg est la dose communément recommandée. Surveillance de la toxicité de L1 implique:

- Compte de globules blancs chaque 1-2 semaines
- Tests des fonctions du foie
- Mesure de niveau Zinc

Ajouter la vitamine C  
Pour les enfants: 50mg/jour  
Pour les adultes: 200g/jour

Comme recommandé par le médecin utiliser le DFO sous forme:

- Sous-cutanée (8-12 heures) pour plus de 6 jours par semaine ou
- IV 8-12 heures (> 6 jours par semaine) ou
- IV perfusion de 24 heures ou
- Autrement

ÉVALUER  
L'EFFICACITÉ

- Ferritine tous les 3 mois
- Niveau de fer dans l'urine rassemblée durant 24 heures
- La quantité de fer intra-hépatique par biopsie du foie et /ou SQUID et / ou IRM
- Tests des fonctions du foie

## D LA SURVEILLANCE DES EFFETS INDESIRABLES / COMPLICATIONS LIÉS A LA DESFERRIOXAMINE

- Irritations de la peau - conseiller aux patients d'alterner le site d'injection
- Allergies graves – ARRÊTER le DFO. Traitement spécifique nécessaire "désensibilisation"
- Surveillance des complications qui peuvent être liées à la dose:

Audition (ototoxicité) – Audiométrie chaque année

Des problèmes oculaires (toxicité oculaire) - funduscopie, électrorétinographie chaque année  
Ralentissement de la croissance et changements des os, suivre comme dicte la figure G

- Les symptômes gastro-intestinaux, les douleurs abdominales, la diarrhée, la fièvre soupçon clinique pour:

Yersinia → ARRÊTER le DFO

Investigations:

Culture du sang et des matières fécales

Sérologie

Échographie abdominale

Traiter avec des antibiotiques et s'engager à nouveau au traitement de DFO quand les symptômes cliniques ont complètement disparu

## E LES PATIENTS SOUFFRANT DE HYPERSPLENISME (ELARGISSEMENT DE LA RATE)

Lorsque les critères suivants sont satisfaits, à l'enlèvement de la rate (splénectomie) est considéré:

- Augmentation de volume des globules rouge de 1,5 fois ou plus, ou
- Plus de 200-220ml/kg/an de globules rouges sont nécessaires pour maintenir des niveaux appropriés de Hb
- Taille de la rate > 6cm

Avant la splénectomie:

- L'âge doit être examiné avec soin (de préférence patient devrait avoir plus que 5 ans)
- Commencer les vaccinations appropriées: pneumocoques, haemophilus, méningocoque (environ 2 semaines avant la splénectomie)

Après la splénectomie

PROGRAMME DE VACCINATION ACHÉVÉ



L'initiation appropriée et précoce des transfusions peut empêcher ou retarder la splénectomie

LES ANTIBIOTIQUES SONT INITIÉS (PÉNICILLINE OU AUTRES ANTIBIOTIQUES ALTERNATIFS)

SURVEILLER LES PLAQUETTES, COMMENCER L'ASPIRINE SI PLAQUETTES > 800.000 /MM<sup>3</sup>

Les médecins doivent informer les patients sur les risques élevés d'infections graves lorsque la rate est enlevée et l'importance de rechercher des conseils médicaux lors qu'ils souffrent de fièvre.

## F EVALUATION CARDIOLOGIQUE ANNUELLE COMPLETE

Plus fréquemment en cas de complications lors du traitement ou si les médecins l'estiment nécessaire:

- Electrocardiogramme (ECG) combiné à l'exercice
- ECG de 24 heures permettant d'identifier les anomalies du rythme cardiaque
- Échocardiogramme pour mesurer la taille des chambres et la fonction dont chaque partie du cœur (au repos ou lors d'un exercice)
- MUGA est un test radioisotopique qui fournit des renseignements supplémentaires sur la fonction cardiaque
- Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pour mesurer le fer intracardiaque (actuellement sous enquête)

## GESTION DES TROUBLES

G

### ENDOCRINIENS ET DES OS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE THALASSEMIE MAJEURE

Pour la croissance:

Mesurer la taille (en position assise et debout) –  
chaque trimestre

Développement sexuel

- (i) Les étapes Tanner – tous les 6 mois à partir de l'âge de 10 ans
- (ii) FSH, LH (les hormones) - tous les 6 mois
- (iii) œstradiol, testostérone (les hormones) - tous les 6 mois

Diabète:

- (i) mesure de glucose dans le sang et l'urine à chaque visite
- (ii) test de tolérance du glucose (TTG) une fois par an

Hypothyroïdisme:

T4, et TSH tous les 6 mois

Hypoparathyroïdie:

- (i) Ca, PO4 tous les 3 mois
- (ii) PTH et Vit D si le calcium est faible

Os:

- (i) l'âge osseux (radiographies des genoux, poignets) Au début du traitement et tous les 1-2 années, jusqu'à ce que la croissance est complète
- (ii) Balayage DEXA pour l'ostéoporose un fois par an après l'âge de 8 ans
- (iii) Radiographie de la colonne vertébrale chaque année jusqu'à ce que la croissance est complète

H

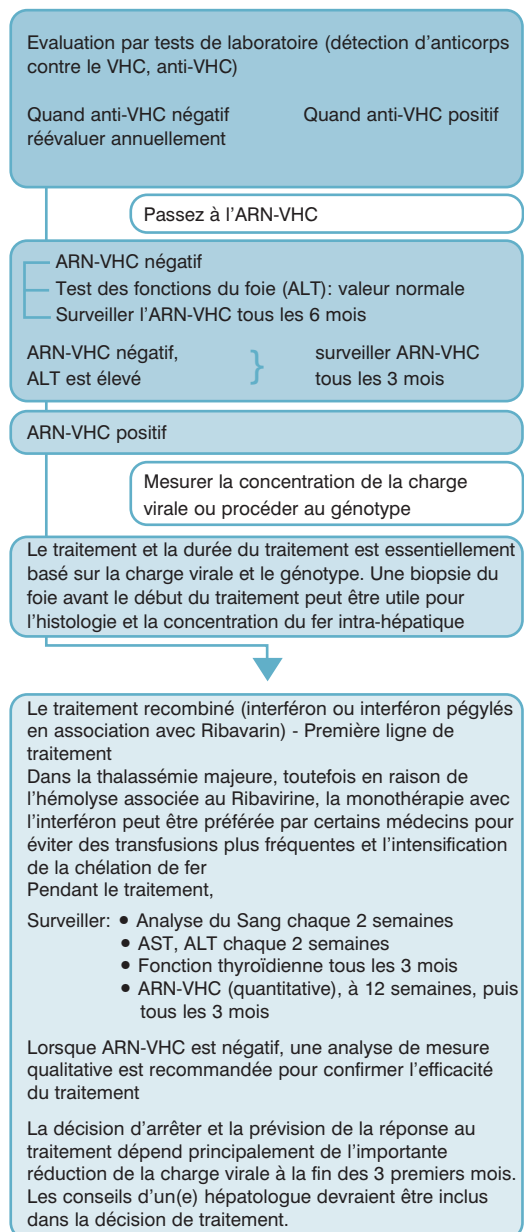
### SURVEILLANCE DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT AVEC LE DFO

Ferritine Fer intra-hépatique	<1000µg/l Ou 3.2-7mg/g poids sec	Continuer et réduire uniquement si l'index thérapeutique est <0.025
Fer intra-hépatique	<3.2mg/ g poids sec	Considérer d'arrêter la DFO et réévaluer dans 6 mois
Ferritine Fer intra-hépatique	>2000µg/l 7-15mg/g poids sec	Augmenter la dose ou la fréquence
Ferritine Fer intra-hépatique	Toujours >2500µg/l > 15mg/g poids sec	Infusion de DFO IV de 24-heures ou infusion sous-cutanée pour 24-heurs peut réduire les niveaux de ferritine et le fer intra-hépatique

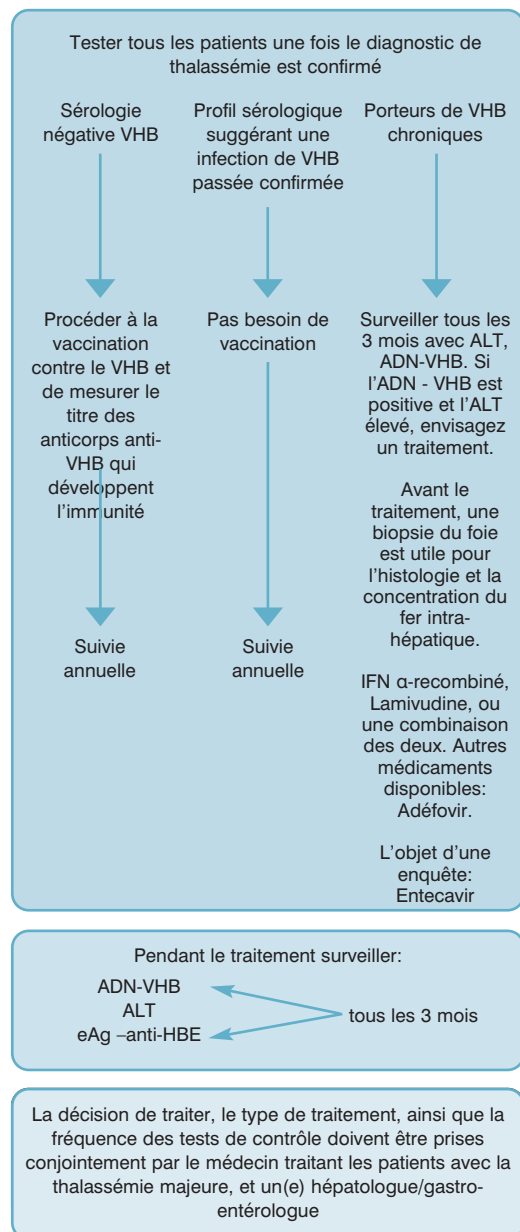
- \* Prenez soin de ne pas dépasser les doses maximales recommandées lorsque ceux-ci sont augmentés

(Pris de « Stratégies et perspectives dans le traitement de la thalassémie » par Dr J Porter)

## I SURVEILLANCE POUR L'INFECTION PAR LE VIRUS HEPATITE C (VHC)



## J SURVEILLANCE POUR L'INFECTION PAR LE VIRUS HEPATITE B (VHB)



## Abrévoatopms, unités et mesure dans le livre

### UNITÉS:

Volume de sang:	millilitres (ml) 1/1000 ème d'un Litre
Hémoglobine:	gramme par décilitre (g/dl) décilitre = 1/100ème d'un Litre
Poids:	kilogrammes (kg)
Dose de la majorité des médicaments:	milligrammes (mg) (DFO, L1) 1/1000ème
Ferritine:	microgrammes (µg/L) 1/10,000ème d'un gram par litre

### ABRÉVIATIONS COMMUNES:

B19:	Parvovirus B-19
VEB:	Virus Epstein-Barr
Desferrioxamine:	DFO
Fer:	Fe
Hépatite A virus:	VHA
Hépatite B virus:	VHB
Hépatite C virus:	VHC
Virus d'Immunodéficience Humaine:	VIH
Sérum Aminotransferase d'Alanine:	sALT – (test de fonction du foie)
Sérum Aminotransferase d'Aspartame:	sAST – (test de fonction du foie)
Hémoglobine:	Hb
Globules Rouges:	RBC
IRM:	Image à Résonance Magnétique

## Sites Internet Utiles:

- <http://www.thalassaemia.org.cy>

Vous y trouverez:

1. Conseillers scientifiques
2. Collaborateurs scientifiques
3. Associations de Thalassémie Nationales
4. Matériel d'Education
5. Evénements à Venir

## Information pour le voyage:

« International Travel and Health » 2002 préparé par l'OMS

- <http://www.who.org/ith>
- E-mail : [cdsdoc@who.int](mailto:cdsdoc@who.int)

## OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OMS Genève - Siege principal

- <http://www.who.ch>

Bureau Régional de l'OMS – Afrique

- [www.whoafr.org](http://www.whoafr.org)

Bureau Régional de l'OMS – Europe

- [www.who.dk](http://www.who.dk)

Bureau Régional de l'OMS – Asie du Sud-est

- [www.paho.org](http://www.paho.org)

Bureau Régional de l'OMS – Méditerranée Orientale

- [www.who.sci.eg](http://www.who.sci.eg)

Bureau Régional de l'OMS – Pacifique Ouest

- [www.who.org.ph](http://www.who.org.ph)

## VIH et Hépatite

- [www.hivandhepatitis.com](http://www.hivandhepatitis.com)

## VIH

- [www.who.int/hiv\\_aids/first.html](http://www.who.int/hiv_aids/first.html)

## ICBS: Consortium International pour la Sécurité Transfusionnelle

- [www.icbs.com/about/htm](http://www.icbs.com/about/htm)



## **ISBT : Société Internationale pour la Transfusion du Sang**

- [isbt@eurocongress.com](mailto:isbt@eurocongress.com)

## **Sécurité Transfusionnelle**

- [www.who.int/health\\_topics/blood\\_safety/fr](http://www.who.int/health_topics/blood_safety/fr)

## **Groupes Interactifs pour les Discussions**

- <http://groups.msn.com/thalassemiapatientandfriends/home.htm>

## **Information sur les vaccins, préparé la l'OMS**

- [www.inf/vaccines\\_documents/](http://www.inf/vaccines_documents/)

## Correspondance et Information Utiles:

### OMS Siège Principal

#### **Siège Principal de L'organisation Mondiale de la Santé**

Avenue Appia 20, 1211 Genève 27, Suisse

**Téléphone:** (41 22) 791-21-11/ Fax : (41 22) 791-0746

**Câble:** UNISANTE GENEVA / Téléx : 415 46

**Email:** [info@who.int](mailto:info@who.int) / Site Web : <http://www.who.ch/>

### Afrique

#### **Bureau Régional de l'OMS**

Dr Naomi Nhiwathiva, Chef DCP, Bureau Régional de l'Afrique,  
Organisation Mondiale de la Santé,

Hôpital Parirenyatwa, Boite Postale BE 773, Harare, Zimbabwe

**Téléphone:** (263) 407-69-51 ou (263) 470-74-93

**Fax:** (263) 479-01-46 ou (263) 479-12-14

**Télex:** 5217 ou 5364 Câble: UNISANTE BRAZZAVILLE

**Email:** [regafr@whoafr.org](mailto:regafr@whoafr.org)

**Site Web:** <http://www.whoafr.org/>

### Europe

#### **Bureau Régional de l'OMS**

J.E. Asvall, Directeur General, Bureau Régional pour le Programme  
de Prévention des Accidents en Europe, Organisation Mondiale  
de la Santé.

8, Scherfigsvej, DK-2100

Copenhagen, Danemark

**Téléphone:** (45) 39-17-17-17 / Fax: (45) 39-17-18-18

**Télex:** 15348 or 15390 / Câble: UNISANTE COPENHAGEN

**Email:** [postmaster@who.dk](mailto:postmaster@who.dk)

**Site Web:** <http://www.who.dk/>

### Amériques

#### **OMS Bureau Régional**

Bureau Régional de l'OMS

Coordination des Secours en Cas de Catastrophe, Organisation

Mondiale de la Santé,  
Bureau Sanitaire Pan Américain, 525 Rue 23 NW, Washington,  
DC 20037, Etats-Unis

**Téléphone:** (202) 974-3000 / Fax: (202) 974-3663

**Télex:** 248338-440057-64152-892744

**Câble:** OFSANPAN WASHINGTON

**Email:** postmaster@paho.org / Site Web: <http://www.paho.org/>

## Asie du Sud-est

### Bureau Régional de l'OMS

Mme Harsaran Bir Kaur Pandey, IO Bureau régional Pour l'Asie du  
Sud-est Organisation Mondiale de la Santé, World Health House  
Indraprastha Estate, Rue Mahatma Gandhi, New Delhi, 110002 Inde

**Téléphone:** (91) 11-331-7804 ou (91) 11-331-7823

**Fax:** (91) 11-331-8607 ou (91) 11-332-7972

**Télex:** 3165095 or 3165031 / Câble: WHO NEW DELHI

**Email:** postmaster@whosea.org

**Site Web:** <http://tron.um.u-tokyo.ac.jp/>.

## Méditerranée Orientale

### Bureau Régional de l'OMS

Hussein A. Gezairy, M.D., F.R.C.S., Directeur Régional  
Bureau Régional de la Méditerranée Orientale  
Organisation Mondiale de la Santé, PO Box 1517, Alexandrie,  
21511 Égypte

**Téléphone:** (203) 48-202-23 ou (203) 48-202-24 ou (203) 48-300-90

**Fax:** (203) 48-389-16 ou (203) 48-243-29

**Télex:** 54028 or 54684 / Câble: UNISANTE ALEXANDRIA

**Email:** emro@who.sci.eg / Website: <http://www.who.sci.eg>

## Pacifique Ouest

### Bureau régional de l'OMS

Dr Shigeru Omi, Directeur Régional, Bureau Régional Pour le Pacifique,  
Services Occidentaux de la Santé, Développement et Organisation,  
Organisation Mondiale de la Santé PO Box 2932, 1099 Manille,  
Philippines

# à propos de la thalassémie

**Téléphone:** (632) 528-80-01 / Fax: (632) 521-10-36 ou (603) 536-02-79

**Télex:** 27652-63260-40365 / Câble: UNISANTE MANILA

**Email:** [postmaster@who.org.ph](mailto:postmaster@who.org.ph)

**Site Web:** <http://www.who.org.ph/>

## Conseil de l'Europe

**M. Karl Friedrich Bopp**

Officier Administratif, Santé et Affaires Sociales

Direction Générale de la Cohésion Sociale

67075 Strasbourg, France

**Tél:** 33388412214 / Fax: 33388412726

**Email:** [Karl-friedrich.bop@coe.int](mailto:Karl-friedrich.bop@coe.int)

## Commission Européenne

Dr Lieve Fransen, Administrateur Principal, Santé et Planification

Familiale, Unité du SIDA, Rue de Genève/Genevestraat

12, B1140, Bruxelles

**Tél:** +32-2 2963698/2969117

**Fax:** 2963697

## Food and Drug Administration (FDA), États-Unis

Dr Jay Epstein, Directeur de l'Office de Recherche sur le Sang, le

Center pour l'Évaluation et la Recherche Biologiques,

La Food and Drug Administration, HFM - 300, 1401 Rockville Pike,

Rockville, MD 20852

**Tél:** + 13018273518 / Fax: + 13018273533

**Email:** [epsteinj@cber.fda.gov](mailto:epsteinj@cber.fda.gov)

## Consortium International Pour la Sûreté Transfusionnelle

Dr Mohamed El Nageh, Directeur Exécutif, New York

Blood Centre, 310E 67th Street, New York, NY 10021, États-Unis

**Tél:** +12125703319 / Fax: +12125703320

**Email:** [elnagehmm@aol.com](mailto:elnagehmm@aol.com)

## **Fédération Internationale des Organisations du Don de Sang**

M. Niels Mikkelsen, Secrétaire Général, Bloddonorerne  
Danemark, Vesterbrogade 191, 1800 Frederiksberg, Danemark

**Tél:** + 4570137014 / **Fax:** + 4570127010

**Email:** mikkelsen@bloddonor.dk

## **Fédération Internationale de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge (FISCRCR)**

M. Peter Carolan, Officier Senior,  
Boite postale 372, 1211 Genève 19, Suisse

**Tél:** + 41227304222

**Fax:** + 41227330395

**Email:** carolan@ifrc.org

## **Société Internationale des Transfusions Sanguines (SITS)**

Dr Paul Strengers, Secrétaire Général, PO Box 9190, NL 1006 AD  
Amsterdam,  
Les Pays-Bas

**Tél:** 31205123212 / **Fax:** 31205123560

**Email:** p\_strengers@clb.nl

## Reference for Chapter 4: Iron Chelation

- 1a. Victor A Hoffbrand and Beatrix Wonke "Long-term Deferiprone Chelation therapy" in Iron Chelation therapy Advances in experimental medicine and Biology" Vol 509 pages 127-139.
- 1b. Lisa J Anderson, Beatrix Wonke, Emma prescot, Sally Holdan, J. Malcolm Walker, Duddley J. Pennell "Comparison pf effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardia iron concentrations and ventricular function in beta thalassaemia" The Lancet vol 360. August 17, 2002.
2. Grady Rw, Berdoukas Va, Giardina Pj, "Iron Chelators: combined therapy could be a better approach Blood 1998; suppl. 1. P + 2:16b
3. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Di Palma A, Vullo C, Tricta F, Safety profile of the iron chelator Deferiprone: a multicentre study." Br. J. Haematol 2000; 108, 305-312.
4. Olivieri NF, Brittenham GM, Mc Laren CE, Templeton DM, Cameron RG KA, "Long-term safety and effectiveness of iron chelation therapy with Deferiprone in thalassaemia major". N Engl J Med 1998; 339, 417 - 423.
5. Ian R. Wanless, George Sweeney, Amar P. Dhillon, Maria Guido, Antonio Piga, Renzo Galanello, M. Rita Gamberini, Elias Schwarz and Alan R. Cohen: Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with Deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassaemia. Blood September 2002. Volume 100, number 5 pages 1566 - 1569.
6. A.V. Hoffbrand, A. Cohen, C. Hersko Role of Deferiprone in Chelation Therapy for transfusional iron overload" Blood March 13, 2003
7. Review John B Porter "Practical Management of Iron Chelation" British Journal of Haematology 2001, 115, 239-252
8. Lancet 2003; 361:1597 - 1602

## Remerciements

Tous les efforts ont été faits pour reconnaître les sources de toutes les illustrations utilisées dans ce livre mais aussi à souligner la contribution de toutes les personnes qui ont contribué à ce livre et ont fourni les images, les schémas et les figures. Si une omission est découverte, la Fédération Internationale de la Thalassémie et l'auteur auront le plaisir de d'insérer la reconnaissance nécessaire dans toutes les éditions à venir de ce livre.