

Complications chez l'enfant avec thalassémie

S. AGGOUNE,
Service de Pédiatrie,
EPH Hassen Badi, El Harrach, Alger.

Résumé

Le tableau clinique de la β -thalassémie majeure apparaît généralement entre 6 et 24 mois, avec classiquement la triade d'hémolyse associant : une anémie microcytaire sévère, un ictère et une hépatosplénomégalie. La β -thalassémie intermédiaire doit être suspectée chez les personnes qui, à un âge plus avancé, présentent des résultats cliniques similaires mais plus modérés. Le retard de la croissance est l'une des comorbidités les plus courantes observées chez les enfants et les adolescents atteints de β -thalassémie, et présente une cause importante de mauvaise image corporelle chez ces enfants. La prévalence de l'échec de croissance et de la petite taille chez les enfants atteints de thalassémie varie de 30 à 50% dans la plupart des études. Les causes sont multifactorielles. Malgré le traitement chélateur, ces enfants développent des complications endocriniennes telles que l'hypothyroïdie, l'hypoparathyroïdie, le diabète sucré, une puberté retardée due à un hypopituitarisme ou à un hypogonadisme, ainsi que des maladies osseuses, des cardiomyopathies et des complications hépatiques dues à une surcharge en fer. En outre, ils courent également un risque d'infections transmises par la transfusion. Un monitoring doit être proposé de manière appropriée par des spécialistes afin de guetter ce genre de complications.

>>> Mots-clés

Thalassémie, enfant et adolescent, complications, petite taille, chélation.

Introduction

Selon l'OMS, le risque de naissance d'enfants malades β -thalassémiques est de 1 pour 10.000 naissances, et celui d'une union entre β -thalassémiques hétérozygotes est de 2 pour mille mariages. Il naît entre 300 et 400.000 enfants porteurs d'une hémoglobino-pathie sévère parmi lesquels 100.000 thalassémiques majeurs ⁽²⁾.

Abstract

The clinical presentation of β -thalassaemia major usually occurs between 6 and 24 months of age with severe microcytic anaemia, mild jaundice, and hepatosplenomegaly. β -thalassaemia intermedia should be suspected in individuals who, at a later age, present similar but milder clinical findings. Growth failure is one of the most common co-morbidities witnessed in children and adolescents with TM and an important cause of poor body image in these children. The prevalence of growth failure and short stature in children with thalassemia varies from 30- 50% in most studies. The causes are multifactorial. Despite iron chelation, these children develop endocrine complications such as hypothyroidism, hypoparathyroidism, diabetes mellitus, short stature, delayed puberty due to hypopituitarism or hypogonadism as well as bone disease, cardiomyopathies, liver related complications due to iron overload. Additionally, they are at a risk of transfusion transmitted infections too. They need to be monitored for these complications and treated appropriately by specialists.

>>> Key-words

Thalassemia, child and adolescent, complications, small size, chelation.

En Algérie, nous ne disposons pas encore de chiffre précis concernant la prévalence ou l'incidence des thalassémies. Une communication fait état d'une prévalence de 750 cas en 2006 ⁽³⁾. Si l'on se réfère aux chiffres référence de l'OMS, la prévalence pour notre pays serait de 2%, dans notre service plus de 85 malades thalassémiques sont suivis. Ces maladies

constituent un réel problème de santé publique, lié à une prise en charge difficile, et à un taux de mortalité élevé.

Parmi les complications qui guettent l'enfant thalassémique, l'hémochromatose cardiaque post-transfusionnelle est la plus grave, et la principale cause de mortalité des malades atteints d'une β -thalassémie. À elle seule, elle est à l'origine de la moitié des décès ⁽⁵⁾.

Toxicité du fer

La quantité de fer apportée par les transfusions et l'hyper absorption intestinale du fer suite à l'érythropoïèse inefficace, sont les deux facteurs responsables de la surcharge martiale. Chaque concentré érythrocytaire apporte environ 200 mg de fer. L'organisme ne disposant d'aucun mécanisme régulateur permettant d'éliminer le fer en excès, le fer apporté par chaque transfusion s'accumule progressivement dans l'organisme des patients. Une surcharge en fer apparaît après 10 à 20 transfusions de concentrés érythrocytaires.

En l'absence de chélation, la surcharge en fer entraîne des atteintes tissulaires et, à terme, des défaillances viscérales et des décès. Chez les patients thalassémiques, le traitement est habituellement initié précocement dès 10 à 20 concentrés érythrocytaires, et cela dès que le patient a une ferritine supérieure à 1.000 ng/ml ⁽¹⁸⁾.

Complications de la thalassémie

La surcharge martiale dans les thalassémies est secondaire au fer, apporté par les transfusions érythrocytaires et par l'hyper-absorption digestive, au cours de ces maladies. Elle expose aux complications viscérales, majorées en cas de comorbidités associées. Les principales complications de l'hémochromatose post-transfusionnelle sont :

a. Les atteintes cardiaques

Comme pour les hépatocytes, le fer déposé dans les cardiomyocytes induit une augmentation de la peroxydation des lipides membranaires du sarcolemme et des mitochondries par formation de radicaux libres. Ceci aboutit à une altération de l'activité de la pompe Na^+/K^+ -ATPase, une augmentation de la fragilité des lysosomes et une entrave à l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale. La surcharge en fer a pour conséquence ultérieure une dilatation cavitaire et un épaississement des parois ventriculaires. L'altération de la relaxation ventriculaire gauche apparaît en premier lieu, en rapport avec la surcharge myocardique en fer ⁽³¹⁾.

Aujourd'hui, les complications cardiaques rendent compte d'au moins 70% des décès dans la thalassémie majeure, en raison de la gravité de cette complication. Les patients soumis à des transfusions répétées, doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque régulière, avec les méthodes les plus précises telles que, la mesure de la fraction d'éjection systolique, l'échocardiographie.

L'utilisation de l'IRM cardiaque, permet également de suivre l'évolution de la surcharge en fer intra myocardique. L'évaluation du temps de relaxation de $T2^*$ par IRM cardiaque, est un excellent moyen non invasif d'évaluation du dépôt de fer myocardique et une technique utile après une réponse au traitement de chélation du fer.

b. Les atteintes hépatiques

Après l'atteinte cardiaque, l'atteinte hépatique est la seconde cause de mortalité chez les patients atteints de surcharge en fer, post-transfusionnelle.

Plus de 70 % du fer en excès est stocké dans le foie. L'appréciation du contenu hépatique en fer (CHF) est par conséquent l'examen de référence dans l'appréciation de la surcharge martiale.

La toxicité hépatique du fer s'exprime sous la forme d'une nécrose hépatocytaire, suivie d'une fibrose hépatique pouvant évoluer vers une cirrhose et un cancer du foie. Le degré de surcharge et le délai d'exposition sont 2 facteurs qui participent à cette évolution. Les infections virales, notamment par le virus de l'hépatite C, constituent un facteur aggravant.

L'imagerie en résonance magnétique (IRM) est maintenant la méthode non invasive la plus utilisée dans l'évaluation quantitative de la surcharge en fer des organes. Elle utilise le caractère paramagnétique du fer stocké (ferritine et hémossidérine) responsable d'un raccourcissement du temps de relaxation, surtout prononcé en pondération T2, entraînant une diminution du signal en T2 c'est-à-dire un aspect plus noir de l'organe riche en fer.

L'IRM peut s'avérer plus précise que la biopsie chez les patients présentant des dépôts de fer hépatiques hétérogènes (comme en cas de cirrhose), car elle mesure le fer dans la totalité de l'organe. C'est une technique sensible et spécifique, mais dont la méthode n'est pas standardisée.

c. Les complications endocriniennes

Sont observées dès l'âge de 12-15 ans, et contribuent à la morbidité de la thalassémie majeure à partir de la fin de la deuxième décennie. Les plus fréquentes sont le déficit en gonadotrophines et l'hypothyroïdie.

Un retard statural est fréquent, et peut être associé à un retard pubertaire, ce dernier étant d'habitude plus sévère chez le garçon. La puberté peut demeurer incomplète ⁽³⁹⁾. Le déficit statural n'est pas secondaire à un déficit en hormone de croissance, mais il s'accompagne de taux circulants bas du facteur IgF1 en raison de l'atteinte hépatique. Le retard pubertaire est en grande partie responsable du déficit statural après l'âge de 10 ans. Chez la plupart des malades, on observe une hypothyroïdie clinique ou biologique et une hypoparathyroïdie. Chez les enfants plus âgés, un diabète insulino-dépendant par insuffisance pancréatique endocrine peut apparaître.

d. Les atteintes osseuses

Les signes osseux peuvent apparaître dans les premières années de la vie dans les formes majeures :

- Au niveau du crâne, le diploé est épaissi, la table externe très amincie, la déformation siège d'abord en frontal puis s'étend à l'ensemble de la voûte. Les travées osseuses perpendiculaires à la table externe vont par leur disposition radiaire réaliser un aspect en « poils de brosse ».
- Les os de la face sont concernés par l'hyperplasie médullaire qui donne une expansion osseuse avec des déformations caractéristiques en faciès de rongeur. On observe un hypertélorisme, une absence ou un retard de pneumatisation des sinus maxillaires, un prognathisme supérieur. Au niveau des os longs la transparence osseuse est excessive ; les diaphyses sont déformées, élargies ; les métaphyses sont larges, les corticales sont amincies de par leur versant interne, les travées osseuses restantes paraissent épaissies et la spongieuse a un aspect granité ou réticulé.
- Les vertèbres ont une transparence excessive, elles peuvent parfois être tassées ; les arcs costaux antérieurs sont parfois dédoublés et les arcs postérieurs peuvent présenter un renflement en bulbe à leur partie interne, témoignant de l'hyperplasie médullaire. Au niveau des membres, malgré l'ostéoporose, les fractures pathologiques sont relativement rares chez ces patients ⁽⁴³⁾.
- L'ostéopénie et l'ostéoporose sont deux autres problèmes osseux dont souffre l'enfant thalassémique, et les mécanismes intriqués sont divers. Les auteurs retiennent habituellement comme ostéoporotiques, les sujets ayant un Z-score inférieur à -2, parfois -2,5 ; et comme ostéopéniques les sujets ayant un Z-score entre -1 et -2,5.

e. Les complications buccales et maxillo-faciales

Chez les patients thalassémiques, du fait des apports transfusionnels fréquents, des dépôts pigmentaires ferriques sont observés au niveau des téguments et notamment des muqueuses buccales. L'examen dentaire peut révéler chez le jeune enfant des retards

d'éruption dentaire, ainsi que des hypominéralisations de l'émail et la dentine. La pathologie carieuse est plutôt imputée à la mauvaise pratique des instructions d'hygiène aggravée par la respiration buccale ⁽⁵³⁾.

f. Les complications pulmonaires

Il existe un syndrome restrictif pulmonaire, avec diminution de la compliance thoracique, ainsi que la capacité vitale et les volumes de réserve expiratoire chez le splénectomisé. Ceci est expliqué par l'existence d'un état d'hypercoagulabilité ainsi qu'une activation des plaquettes. Ce phénomène contribue à l'installation d'une hypertension artérielle pulmonaire, plus importante chez le thalassémique ⁽⁵⁷⁾. Le dépistage régulier de la fonction pulmonaire devrait être adopté dans le suivi clinique des patients.

g. Les complications transfusionnelles

• Allo immunisations anti érythrocytaires

- Apparition d'allo-anticorps anti-érythrocytaires : l'apparition d'allo-immunisation anti-érythrocytaire par transfusion est l'effet indésirable receveur le plus déclaré. Les auto-anticorps sont le plus souvent associés à l'existence d'allo-anticorps anti-érythrocytaires.
- Incompatibilités immunologiques érythrocytaires non ABO : Aujourd'hui les effets indésirables immédiats, graves causés par des anticorps irréguliers anti érythrocytaires sont plus nombreux que les accidents ABO ⁽⁵⁹⁾. Ces effets indésirables sont peu connus. Ils sont causés par des faux-négatifs lors de la recherche d'agglutinines irrégulières, par erreur d'étiquetage du tube, ou bien d'anticorps apparus entre le moment du prélèvement et celui de la transfusion.

• Incompatibilités ABO

L'incompatibilité ABO en cas de transfusion de plasma résulte très souvent d'une mauvaise interprétation de l'universalité du groupe sanguin O.

Il est important que cette notion soit rayée du vocabulaire transfusionnel.

Le tableau clinique classique de l'hémolyse intravasculaire est en fait variable selon la précocité du diagnostic, la quantité d'hématies incompatibles transfusées, la puissance de l'anticorps, la vitesse de la transfusion et l'état clinique du patient ⁽⁶¹⁾.

• Incompatibilités par allo-immunisation anti-HLA ou HPA

Ces anticorps ne sont pas recherchés généralement en pré-transfusionnel, leur présence ou apparition sont imprévisibles en l'état actuel ⁽⁶³⁾. Ils sont acquis par grossesse ou par transfusion.

• Réaction fébrile non hémolytique (RFNH)

Elle est en règle sans gravité et doit constituer un diagnostic d'exclusion. Bien que son incidence ait été

réduite de moitié par la déleucocytation, la RFNH reste la réaction per ou post-transfusionnelle la plus fréquente, et représente en moyenne annuelle plus de 40 % de l'ensemble des effets indésirables transfusionnels immédiats déclarés.

• Risque allergique

Il s'agit dans 90 % des cas de signes cutanés variés, souvent sans autre manifestation clinique. Dans 10 % des cas, il n'y a pas de signes cutanés et l'allergie se manifeste par une gêne. Plus rarement, des complications allergiques graves de type bronchospasme sévère ou choc anaphylactique apparaissent, pouvant engager le pronostic vital du patient.

• Œdème aigu pulmonaire (OAP)

L'OAP de surcharge ou OAP cardiogénique est la complication la plus fréquente de la transfusion, bien que son incidence soit vraisemblablement sous-estimée, mais heureusement plus rare dans la population pédiatrique. Il est classique de considérer comme prédisposantes certaines particularités du receveur : cardiopathie, petit poids, insuffisance rénale oligoanurique.

• Incompatibilité par les protéines du plasma

Elle est essentiellement représentée avec l'accident anaphylactique causé par les anticorps anti-IgA du receveur, présents chez certains sujets déficitaires en IgA, ou par les anticorps dirigés contre les IgA, apportées dans le plasma résiduel du CGR, chez certains polytransfusés.

Il faut prévoir pour les polytransfusés :

- Une détermination du phénotype étendu avant la toute première transfusion
- La mention systématique de la pathologie sur l'ordonnance de produits sanguins labiles
- La prescription de la qualification phénotypée, tant que l'espérance de vie est raisonnable
- L'organisation du prélèvement pour recherche d'agglutinines irrégulières, voire identification des anticorps irréguliers, le plus près possible de la transfusion, mais, en faisant en sorte que les résultats soient disponibles au moment prévu pour la délivrance des produits sanguins labiles
- Une bonne coordination avec le CTS, en cas d'allo-immunisation connue.

h. Nouvelles menaces

Les virus majeurs de la transfusion semblent être bien maîtrisés, et le XX^{ème} siècle voit apparaître d'autres agents infectieux, nouvellement identifiés : Virus du Nil occidental ou West Nile virus (WN-V), Parvovirus B19, Cytomégalovirus (CMV) (HHV-5), Hépatites virales.

i. Splénectomie

Au cours des thalassémies, la rate augmente le plus souvent de volume pendant la première décennie, et peut être à l'origine de diverses complications qui grèvent la morbidité et la mortalité des thalassémies majeures. Le risque infectieux existe également en cas de thalassémie par une défaillance de l'immunité.

L'intérêt de la splénectomie dans la prévention et le traitement de ces différentes complications, au cours de la drépanocytose ou de la thalassémie, a été démontré. Il a été aussi documenté, que les patients porteurs de β -thalassémie présentent un état d'hypercoagulabilité attribué d'une part à un dysfonctionnement du système d'anti-coagulation endothélial naturel, et d'autre part, l'implication de la thrombomodulation et des protéines C et S⁽⁷²⁾. Le taux de complications thromboemboliques chez ces patients, est compris entre 9 et 29 % avec une forte prévalence dans les formes bêta thalassémiques intermédiaires.

Conclusion

La prise en charge d'un enfant atteint de thalassémie, nécessite une évaluation régulière. La prévention est la meilleure approche car l'efficacité de la chélation intensive pour inverser les complications établies est inconnue. Ainsi, prévenir l'anémie grâce à un programme de transfusion régulier, une chélation optimale, un maintien d'un état nutritionnel adéquat, une reconnaissance et un traitement rapide des comorbidités sont les pierres angulaires de la prévention des complications liées à la thalassémie.

Date de soumission

13 juillet 2019.

Liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. D. J. Weatherall et J. B. Clegg. Hémoglobinopathies congénitales : un problème de santé publique d'importance croissante. Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé : la revue internationale de santé publique : recueil d'articles 2002 ; 6 : 153 ;
2. M. Belhane. Epidémiologie de la β Thalassémie en Algérie. Revue Algérienne d'hématologie. 2009; NO1.
3. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna Pignatti C et al. Survival and causes of death in Thalassaemia major. Lancet 1989; 2: 27-30.
4. Ángel Remacha, Cristina Sanz, Enric Contreras, Cristina Díaz de Heredia et al. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. Blood Transfus. Jan 2013; 11(1): 128-139.
5. Vassiliou Ladi, Giorgos Choularas, Vasilios Berdoukas, Christos Kattamis et al. Relation of chelation regimes to cardiac mortality and morbidity in patients with thalassaemia major: an observational study from a large Greek Unit. Eur J Haematol. Oct 2010; 85(4): 335-344.
6. Vincenzo De Sanctis, Ashraf T. Soliman, Heba Elsedfy, et al. Growth and endocrine disorders in thalassaemia: The international network on endocrine complications in thalassaemia (I-CET) position statement and guidelines. Indian J Endocrinol Metab. 2013 Jan-Feb; 17(1): 8-18.
7. Naselli A, Vignolo M, Di Battista E, Garzia P, Formi GL, Traverso T, et al. Long-term follow-up of skeletal dysplasia in thalassaemia major. J Pediatr Endocrinol Metab. 1998; 11:817-25.
8. Jaideep Singh, Reader, Nitin Singh, Senior Lecturer, Amit Kumar, Senior Lecturer, et al. Dental and Periodontal Health Status of Beta Thalassaemia Major and Sickle Cell Anemic Patients: A Comparative Study. J Int Oral Health. Oct 2013; 5(5): 53-58.
9. Prapaporn Pornsuriyasak, Kulaneer Vongvivat, Khanchit Likittanasombat, et al. Pulmonary function abnormalities in non-splenectomized and splenectomized adult hemoglobin E/ β -thalassaemia patients and their correlation with pulmonary hypertension. Thalassaemia Reports. 2013; volume 3:E5.