

Profil hématologique et nutritionnel chez les malades béta thalassémies majeur (BTM) au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique SHOP Hôpital d'enfant de Rabat, Maroc

Amr Loutfi¹, Samira Jache¹, Mohamed El Hioui¹, Mohamed Khattab², and Ahmed Omar Touhami Ahami¹

¹Équipe de Neurosciences Comportementale & Santé Nutritionnelle, Laboratoire de Biologie & Santé, Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, BP 133 Kénitra 14 000, Maroc

²Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique SHOP Hôpital d'enfant de Rabat, Maroc

Copyright © 2016 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Beta thalassemia major (also known as Cooley's anemia) is an inherited red blood cell disorder that results in the complete absence or decreased synthesis of the beta globin chains of hemoglobin. Beta thalassemia is among the most common genetic diseases in Morocco and characterized by mild to severe anemia, delay of growth and puberty, enlargement of the spleen, cardiac disease and dysmorphic bone changes. Untreated newborns have a higher risk of death within the first two years of life.

Aim: The aim of this study is to evaluate the hematological and nutritional profile in young beta-thalassemia major patient in the Rabat commune.

Material and Methods: This retrospective study assessed 104 young beta-thalassemia major patient followed at the division of pediatric hematology-oncology, Rabat children's hospital, Morocco between October 2014 and 30 June 2015. Patients received regular transfusions every three weeks to maintain hemoglobin levels greater than 10 g/dl. To reduce iron overload, chelation therapy was considered to maintain the serum ferritin levels between 800-1000 ng/mL. Epidemiological, clinical and biological data were collected from medical records and transfusion files of patients. Furthermore, evaluation of the nutritional status and anthropometric measures such as weight-for-age and height-for-age of subjects were investigated.

Results: Data from medical records showed that the average age in our cohort is 11.42 years (the youngest age is 6 and the oldest age is 16). Low hemoglobin count (9.70 g/dl \pm 1.20) indicated a severe anemia which result in an important microcytosis and hypochromia. Indeed, 39.5% of patient developed leukocytosis, 12.5% neutrophilia, 23% eosinophilia, 9.6% basophilie, 85% monocytopenia, and 28% lymphocytosis. The percentage of subjects presenting stunting and wasting were 39.4% and 19.2%, respectively in patients.

Conclusion: This study substantiates that beta thalassemia major young patients require a monitoring from birth, life-long transfusion support, reduction of overloaded iron, and regular nutritional assessment to prevent or reduce the risk of hematological and anthropometric complications.

KEYWORDS: Beta thalassemia major; Anemia; Iron overload; Morocco.

RESUME: La bêta-thalassémie majeure, ou anémie de Cooley, fait partie des hémoglobinopathies les plus fréquentes au Maroc. L'évolution spontanée en l'absence de traitement est le décès entre deux et cinq ans dans un tableau d'anémie extrême, de défaillance cardiaque, de retard massif de croissance et de dysmorphie majeure.

Objectif: l'objectif de cette étude était d'évaluer le profil hématologique et nutritionnel des enfants malades de bêta-thalassémie majeure.

Sujets et méthodes: Cette étude rétrospective (1 octobre 2014–30 juin 2015) portant sur 104 patients bêta-thalassémiques suivis au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique SHOP Hôpital d'enfant de Rabat Maroc.

Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été récoltées à partir des dossiers médicaux et transfusionnels des malades. Le protocole transfusionnel adopté visait à maintenir un taux d'hémoglobine > 10 g/dl par des transfusions régulières toutes les trois semaines. Un traitement chélateur en fer dans le but de maintenir une ferritinémie < 1500 ng/mL était introduit lorsque la ferritinémie dépassait 800 à 1000 ng/mL. Ainsi que l'état nutritionnel de l'enfant évalué par poids par âge et taille par âge.

Résultats. – l'âge moyen est de 11.42 ans \pm 3.71 et des extrêmes à 6 et 16 ans. La répercussion de l'anémie sur le plan biologique, est intense, au-dessous de 9.70 \pm 1.20 d'Hb, avec une microcytose et une hypochromie très importante.

En ce qui concerne la lignée leucocytaire, 39.5% des malades souffrent de leucocytose, 12.5 % de neutrophilie, 23% d'éosinophilie, 9.60% de basophilie, 85 % de monocytopenie et 28% de lymphocytose. La répercussion de bêta-thalassémie s'était traduite par un retard statural chez 39.4% par contre l'insuffisance pondérale a été notée chez 19.2%.

Conclusion : Les résultats de notre étude suggèrent que, la bêta-thalassémie majeure est un problème de santé le plus fréquente chez les enfants de moins marocain dans notre région.

MOTS-CLEFS: Bêta-thalassémie ; Hématologie ; Anémie et Maroc.

INTRODUCTION

Dans les pays en voie de développement, le bêta-thalassémies représente un problème de santé publique, ce type d'anémie est une urgence médicale qui impose dans la majorité des cas des sanctions transfusionnelles sanguines. La bêta-thalassémie est une maladie autosomique récessive fréquente au niveau national. Les thalassémies, de transmission généralement autosomique récessive, constituent un groupe de maladies héréditaires caractérisées par une diminution de la production de l'hémoglobine (Hb) normale. C'est un problème de santé le plus répandue à l'échelle mondiale (270 millions de porteurs dans le monde), sont dues à un défaut de la production de chaînes α ou β de la globine (Rund et al. 2005 ; Millot et al., 2011). On les retrouve plus fréquemment dans les pays de l'est méditerranéen et de l'Extrême-Orient et où elles touchent plus du quart de la population (Modell and Darlison 2008). Leurs formes cliniques sont très nombreuses, caractérisées par des degrés variables d'anémie microcytaire due à une insuffisance de production de l'hémoglobine (ter Kuileet al., 2004). Les bêta-thalassémies sévères (dites majeures) se caractérisent par une anémie (manque de globules rouges et d'hémoglobine). Celle-ci se traduit par une pâleur, une grande fatigabilité, parfois des vertiges et des essoufflements. L'anémie peut s'accompagner de diverses complications (problèmes de croissance, déformations osseuses...). Selon la gravité de l'anémie, les premiers signes vont apparaître dans la petite enfance (entre 6 et 12 mois) ou plus tardivement. Dans les formes majeures, des transfusions sanguines régulières systématiques sont nécessaires pour permettre une croissance et une activité normales (Eleftheriou, 2007). L'organisation mondiale de la santé (OMS, 2006) a publié des données concernant l'épidémiologie des thalassémies : plus de 90000 nourrissons naissent avec une thalassémie.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le profil hématologique et nutritionnel chez les enfants dans un milieu hospitalier marocain, service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique SHOP Hôpital d'enfant de Rabat.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portée sur un échantillon de 104 patients atteint bêta-thalassémies majeures hospitalisés dans l'hôpital du jour du centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique CHOP Hôpital d'enfant de Rabat durant la période allant de 1 octobre 2014 au 30 juin 2015. Pour chaque patient ont été réalisés :

La mesure anthropométrique a été basée sur la méthode normalisée d'organisation mondiale de la santé (OMS) et de Fonds des Nations Unies pour l'enfance. Le poids d'enfants habituel a été mesuré au 0.1 kilogramme le plus proche sur une échelle numérique à piles. La taille a été mesurée au 0.1cm la plus proche avec une balance à bande mobile de barre et d'acier. La taille-pour-âge et le poids-pour-âge ont été déterminés par Z-points et calculés avec Einfo 2000. Le déficit en taille a été défini par l'OMS pour Z-points de la taille-pour-âge au-dessous de -2 (WHO, 1995).

Une étude de l'héogramme qui permet d'une part, de poser le diagnostic de beta-thalassémie et d'autre part d'en donner les caractéristiques, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) et l'hématocrite (Ht). Ainsi que les caractéristiques de la ligne leucocytaire. Le statut en fer a été déterminé par le niveau de ferritine sérique.

L'anémie était définie par un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 11 g/dl et typée, selon le volume globulaire moyen (VGM), en anémie macrocytaire (VGM > 90 FL), normocytaire (80 FL ≤ VGM ≤ 90 FL) et microcytaire (VGM < 80 FL). En effet, selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) dont la valeur normale varie de 32 à 36 picogrammes, on distingue les anémies hypochromes (TCMH < 32 picogrammes) et les anémies normochromes (36 < TCMH < 32 picogrammes). Elle était considérée comme sévère si Hb était inférieur à 7 g/dl, modérée si 7 g/dl ≤ Hb < 9 g/dl et légère si 9 g/dl ≤ Hb < 11 g/dl.

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS (version 17). La mesure de l'association entre les facteurs de risques potentiels et la thalassémie est réalisée selon un modèle de régression logistique utilisant la méthode descendante pas à pas (conditionnelle). Les résultats sont donnés sous forme de tableaux. La différence a été considérée significative pour la valeur $p \leq 0,05$. Les indicateurs anthropométriques (Z score) ont été calculés par Epi-info 2000.

RESULTATS

104 patients présentant une. Il s'agit de 51 filles et 53 garçons. 45.2% des patients proviennent du milieu rural alors que 54.8% sont issus de la zone urbaine.

L'âge moyen des patients est de 11.42 ans ± 3.71 et des extrêmes à 6 et 16 ans.

La distribution des malades par tranche d'âge dégage deux classes presque équiprobables

Tableau 1. Caractéristiques générales des malades

Caractéristiques	Effectif N	Pourcentage (%)
Age des enfants (ans)		
6-10 ans	46	44.3%
11-16 ans	58	55.7%
Sexe		
Masculin	53	51%
Féminin	51	49%
Milieu de résidence		
Rural	47	45.2%
Urbaine	57	54.8%

Tableau 2. Valeurs moyennes des paramètres hématologiques des malades

Paramètres	Garçons moyenne ±Ecart type	Filles moyenne ±Ecart type	Population Total moyenne ±Ecart type	p
Nb d'hématies	3.69±0.54	3.72±0.46	3.70±0.50	p>0.05
Hémoglobine (g/dl)	9.60±1.26	9.80±1.13	9.70±1.20	p>0.05
Hématocrite	28.26±3.97	28.80±3.67	28.52±3.82	p>0.05
VGM (fl)	77.04±6.57	77.46±4.44	77.24±5.60	p>0.05
TCMH (pg)	26.13±2.29	26.46±1.91	26.29±2.11	p>0.05
CCMH (g/l)	34.06±1.51	34.18±1.32	34.12±1.41	p>0.05
Ferritine ng/ml	4667±2868	4233±2990	4450±2923	p>0.05

VGM : Volume Globulaire Moyen ; **TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine ; **C.C.M.H** : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

Le tableau 2 rapporte les valeurs moyennes des paramètres hématologiques des malades. tel que, le taux d'hémoglobine moyen est de 9,7 g/dl avec un écart type de 1,20.

Le taux moyen de ferritine est de 4667±2868 ng/ml chez les garçons et 4233±2990 ng/ml

Tableau 3. Valeurs moyennes des paramètres de la lignée leucocytaire

Paramètres	Garçons moyenne ±Ecart type	Filles moyenne ±Ecart type	Population Total moyenne ±Ecart type	p
Leucocytes	9.49±4.46	10.62±5.34	10.05±4.93	p>0.05
Neutrophiles	4.54±2.00	5.68±3.06	5.10±2.62	P=0.021
Eosinophiles	0.33±0.34	0.35±0.43	0.34±0.39	p>0.05
Basophiles	0.04±0.04	0.04±0.04	0.04±0.04	p>0.05
Lymphocytes	4.50±4.87	3.65±2.33	4.08±3.85	p>0.05
Monocytes	0.65±0.40	0.67±0.35	0.66±0.37	p>0.05

Une différence significative selon le sexe a été notée pour le nombre des polynucléaires neutrophiles (p=0,021). Pour les autres paramètres, aucune différence significative n'a été observée.

Tableau 4. Classification des anémies selon les données hématologiques avant la transfusion.

Le Taux d'hémoglobine			Volume Globulaire Moyen (VGM)			Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine T.C.M.H		
Valeur	N	%	Valeur	N	%	Valeur	N	%
Hb<7 g/dl	11	10.5%	VGM>98 μm^3	0	0%	T.C.M.H>33 pg	0	0%
7 g/dl≤Hb< 9 g/dl	80	77%	VGM 80-98 μm^3	33	32%	T.C.M.H 27-33 pg	40	38.5%
9 g/dl ≤ Hb< 11 g/dl	13	12.5%	VGM <80 μm^3	71	68%	T.C.M.H<27 pg	64	61.5%

Le tableau 4 montre que : La majorité de nos malades (77 %) ont un taux d'hémoglobine compris entre 7 g/dl≤Hb< 9 g/dl et 12,5 % des cas ont un taux d'hémoglobine compris entre 9 g/dl ≤ Hb< 11 g/dl. En outre, 10,5 % des malades ont un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dl, alors que 68% présentent une anémie microcytaire (VGM <80 μm^3) et 61.5% présentent une anémie hypochrome (T.C.M.H<27 pg).

Tableau 5. Etude comparée du statut anthropométrique selon le taux d'hémoglobine.

	Anémie sévère		Anémie modère		Anémie légère		Population Total		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Insuffisance de taille (T/A < -2 Z score)									p>0.05
- Oui	11	100 %	26	32.5%	04	30.7%	41	39.4%	
- Non	00	0 %	54	67.5	09	69.3%	63	60.6%	
Insuffisance pondérale (P/A < -2 Z score)									P=0.035
- Oui	07	63.6%	13	16.2%	00	0 %	20	19.2%	
- Non	04	36.4%	68	84.8%	13	100%	84	80.8%	

L'analyse de la relation entre l'anémie et la croissance staturo-pondérale, figurée dans le tableau 5, a montré que l'insuffisance staturale et pondérale (maigreur, ou faible poids pour l'âge) était fréquente chez les malades qui présente une

anémie sévère avant la transfusion. En outre, 39,4 % des malades souffrent du déficit statural (cote Z taille pour âge < -2,0) par contre l'insuffisance pondérale a été notée chez 19,2 % des malades.

DISCUSSION

Dans la présente étude réalisée dans l'hôpital du jour au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique SHOP Hôpital d'enfant de Rabat. La population étudiée est constituée de 51 (49%) des filles et de 53 (51%) des garçons. L'âge moyen de notre population d'étude est de 11.42 ans \pm 3.71 avec des extrêmes de 6 et 16 ans dont la moitié soit 49 % étaient d'origine rurale, ce milieu étant connu par la fréquence élevée de mariages consanguins.

Le taux de prévalence du déficit en taille (cote Z taille pour âge < -2,0) est de 39,4% dans l'échantillon. L'insuffisance pondérale touche 19,2% des enfants ce retard staturo-pondéral a été rapporté par Martinet Thompson (2013) et Romdhane *et al* (2014) et Trehan *et al* (2014). Il serait dû surtout à un taux d'Hb pré transfusionnel bas (9.70 g/dl \pm 1.20) pour des enfants dont l'âge moyen est de 11.42 ans \pm 3.71 ans alors que Perrimond, (2000) et Girot, (2006) et Chevet (2015) ont mentionnés que l'apport martial très important qu'introduisent ces transfusions itératives entraînait malheureusement une hémochromatose progressive avec, comme conséquence, un arrêt de la croissance, avec retard pubertaire.

Pour la lignée érythrocytaire il n'y pas de différence significatif selon le sexe. En outre, l'anémie modérée (77%) est plus élevée que celles des autres anémies chez les deux sexes avec une légère augmentation chez les garçons.

Les anémies microcytaires représentent à peu près deux tiers des anémies diagnostiquées (68%), alors que les anémies normocytaires ne représentent que (32%). L'anémie microcytaires se voit chez les deux sexes avec une légère augmentation chez les filles.

Les anémies hypochromes représentent (61.5%) des malades, alors que les anémies normochromes ne représentent que 38,5%. L'anémie hypochrome se voit chez les deux sexes avec une légère augmentation chez les garçons.

Ce phénomène, d'anémies microcytaire hypochromes est très souvent rapporté dans la littérature pour les thalassémies (Perrimond, 2000 ; Romdhane *et al.*, 2014 ; Trehan *et al.*, 2014).

En ce qui concerne la lignée leucocytaire une différence significative selon le sexe a été notée pour le nombre des polynucléaires neutrophiles, 39.5% des malades souffrent de leucocytose, 12.5 % de neutrophilie, 23% d'éosinophilie, 9.60% de basophilie, 85 % de monocytopenie et 28% de lymphocytose, en effet les transfusions répétées exposent les patients β -Thalassémiques à de nombreux risques tels que la transmission d'infection, l'allo-immunisation ou encore la surcharge en fer. Des réactions immunologiques variées peuvent survenir, dans n'importe quel contexte de transfusions (Joly, 2014; Chevet, 2015).

La ferritinémie très élevée chez tous nos malades (avec une moyenne 4667 \pm 2868ng/ml) traduit une surcharge martiale (Taheret *al.*, 2009). Les malades ont été traités selon disponibilité par différents chélateurs (Desferal®, Ferriprox® et Exjade®). Malheureusement ses chélateurs ont des effets indésirables, gastro-intestinaux tels que nausée, vomissement et douleurs abdominales sont relativement fréquents, avec 20%, et 10% pour les réactions cutanées pouvant aller jusqu'à la vascularite leucocytoclastique. La déféripone orale provoque malheureusement des agranulocytoses (Infanti *et al.*, 2009).

L'hémochromatose expose à terme aux complications les organes endocriniens tels que l'hypophyse, la thyroïde, les cellules des îlots pancréatiques et les gonades notamment sont atteints. Parmi les organes parenchymateux, ce sont d'abord le cœur et le foie qui sont touchés. (Rundet *al.*, 2005; Infanti *et al.*, 2009 ; Chevet, 2015). Ainsi que, Cette étude montre que 39.4 % d'une population d'enfants hospitalisés présentent un déficit statural. Un tiers d'entre eux ont des apports énergétiques insuffisants à l'hôpital. La moitié de ces enfants ne sont pas suivis par une diététicienne. Notre étude concorde d'autres travaux qui rapportent que la malnutrition est un problème fréquent dans la pratique médicale courante (Hankard *et al.*, 2001 et Moyen *et al.*, 2011)

CONCLUSIONS

La thalassémie a besoin de stratégies plus de sensibilisation du public et de prévention dans notre pays. Les programmes d'éducation et de dépistage prénatal obligatoire semblent être à l'ordre du jour.

La prévention de la thalassémie repose sur l'identification des sujets à risque par le biais de programmes de dépistage des porteurs ou par l'examen des antécédents familiaux et par la communication d'informations suffisantes sur le risque et les possibilités qu'on a de le réduire.

REFERENCES

- [1] Alissa M, Alexis A. T, 2013. Thalassemiias. *Pediatric Clinics of North America*. Volume 60, Issue 6, Pages 1383-1391
- [2] Chevet E, 2015. Nouvelles pistes thérapeutiques dans la β Thalassémie. Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie, France. (p42/176).
- [3] Eleftheriou A. 2007 A propos de la thalassémie. Publie par la federation internationale de la thalassemie
- [4] Girot R, Hagège I, Deux J-F, Lionnet F. 2006. Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues), *Hématologie*, vol. 12, n° 3
- [5] Hankard, J. Bloch, P. Martin, H. Randrianasolo, M.F. Bannier, S. Machinot, J.P. 2001. État et risque nutritionnel de l'enfant hospitalisé. *ArchPédiatr* ; 8 : 1203-8
- [6] Infanti L, Krapf R. 2009. Surcharge en fer secondaire aux transfusions. Le plus important en bref pour non-hématologues. *Forum Med Suisse*;9(23):417
- [7] Joly P, Pondarre C, Badens C. 2014. Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Ann Biol Clin* ; 72(6) : 639-68 doi:10.1684/abc.2014.1015
- [8] Millot.S, H Woimant, AL Ejeil et JL Charrier. 2011. A propos d'un cas de β -thalassémie : nouvelles implications de cette pathologie et de ses traitements en chirurgie buccale. published by EDP Sciences.
- [9] Modell.B. and Darlison.M. 2008. "Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators." *Bulletin of the the World Health Organization*, 86(6): 480-487.
- [10] Moyena E, Ganga-Zandzoub P.-S, Cardorelle A.M., Njombo Mamadou C.I., Chenaud M, Atanda L.-H. 2011. Moyen Etat nutritionnel de l'enfant hospitalise au centre hospitalier de Tourcoing. *Archives de Pediatrie* ;18:461-462
- [11] OMS, 2006 Conseil exécutif EB118/5 Cent dix-huitième session, Thalassémie et autres hémoglobinopathies.
- [12] Perrimond. H ,b 2000.-thalassémie – manifestations cliniques. Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital de La Timone, Marseille, France.Manuscrit n°2292/drépano 2.Journée "Drépanocytose et b-thalassémie", Société de pathologie exotique, Paris.
- [13] Romdhane.H, Amara.H, Abdelkefi.S, Souyeh.N, Chakroun.T, Jarrey.I, Bouslama.M ,Belhedi.S, Houissa.B, Boughammoura.L, JemniYacouba.S. 2014. Profil clinico-biologique et immunohématologique des patients atteints de B-thalassémie en Tunisie : à propos de 26 cas. *Transfusion Clinique et Biologique*.
- [14] Rund D, Rachmilewitz E. 2005. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*;353:1135–46.
- [15] Taher A, El-Beshlawy A, Mohsen S. 2009. Efficacy of Derasirox,an oral iron chelateur, in heavily iron overloaded patients with beta-thalassemia: the escalator study. *Eur J Haematol* ;82:458–65
- [16] TrehanAmita, Nivedita Sharma, Reena Das, Deepak Bansal, R. K. Marwaha. 2015. Clinico investigational and Demographic Profile of Children with Thalassaemia Major. *Indian J Hematol Blood Transfus* 31(1):121–126.
- [17] Ter Kuile F.O., Parise M.E., Verhoeff F.H., Udhayakumar V. 2004. "The burden of co-infectionwith human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-saharan Africa." *American Journal Tropical and Medicine Hygiene*, 71(2 Suppl): 41-54.
- [18] World Health Organization.1995. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical report series 854. Geneva.