

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du
Diplôme de docteur en médecine dentaire

Les manifestations oro-faciales au cours des syndromes thalassémiques

Présenté et soutenu en Aout 2020

Par :

- | | |
|------------------|---------------------|
| - Zidouk Ahmed | - Makaya Martin |
| - Mebarki Loubna | - Belmokhtar Hanane |
| - Amrine Hadjer | - Belhadi Naouel |

Dr. Bareche.R Assistante spécialiste en pathologie et chirurgie buccale Encadreur

Membre de jury:

Dr. Maouene.S Maitre assistante en pathologie et chirurgie buccale Présidente

Dr. Ammar Boudjlal.H Maitre assistante en pathologie et chirurgie buccale Examinatrice

Remerciements :

A notre présidente de jury, Docteur Maouene
Maitre assistante en pathologie et chirurgie buccale
Saad Dahleb, Blida

Nous souhaitons vous remercier d'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de mémoire, nous avons eu le grand plaisir d'apprendre à connaître, sous votre direction, le côté passionnant et intéressant de la médecine dentaire.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

À notre jury de mémoire, Docteur Ammar boudjlal
Maitre assistante en pathologie et chirurgie buccale
Saad Dahleb, Blida

*C'est un honneur pour nous que vous acceptiez de siéger parmi nos jurys de mémoire, on vous remercie pour la qualité de l'enseignement que vous nous avez dispensé tout au long de notre cursus, vous nous avez permis de profiter pleinement de vos connaissances
Veuillez recevoir ici notre grand respect et notre gratitude.*

A notre promoteur, Docteur Bareche
Assistante spécialiste en pathologie et chirurgie buccale
Saad Dahleb, Blida

*Nous avons eu l'honneur et le plaisir de réaliser ce travail sous votre direction, merci pour la confiance que vous nous avez accordée ; et pour votre patience tout au long de notre travail.
Veuillez trouver, ici le témoignage de notre profonde estime et l'assurance de nos remerciements les plus respectueux.*

Table des matières :

- Remerciements.....	3
- Table des matières.....	6
- Liste des abréviations.....	9
- Liste des figures.....	10
- Liste des tableaux	11
• Chapitr I : les syndromes thalassémiques	
I. Introduction	12
II. 13	
1. Introduction	13
2. β -thalassémie	13
2.1. Généralité sur le β -thalassémie.....	13
2.1.1. Définition	13
2.1.2. Epidémiologie	14
2.1.3. Classifications de la β -thalassémie	15
2.1.4. Basses moléculaires de la β -thalassémie	16
2.1.5. Physiopathologies	20
2.2. les types de β -thalassémie	22
2.2.1. β -thalassémie majeure	22
2.2.1.1. Description clinique	22
2.2.1.2. Signes biologique.....	24
2.2.1.3. Evolution	25
2.2.1.4. Surcharge en fer et ces complications	25
2.2.1.4.1. Les complications cardiaques	26
2.2.1.4.2. L'atteinte hépatique	26
2.2.1.4.3. L'atteinte endocrinienne	27
a. Retard de croissance	27
b. Retard pubertaire et hypogonadisme.....	27
c. Hypothyroïdie	27
d. Hypoparathyroïdie	28
e. Diabète et intolérance au glucose	28
2.2.1.4.4. L'ostéoporose	28
2.2.2. β -thalassémie Intermédiaire.....	29
2.2.2.1. diagnostic et évolution.....	29
2.2.2.2. Complications de β thalassémie intermédiaire.....	30
2.2.3. β -thalassémie mineure.....	30
2.2.3.1. Critères diagnostic.....	30
2.2.3.2. Signes biologiques.....	30
2.2.3.3. Complications de β -thalassémie mineure.....	31
3. α -thalassémie.....	31
3.1. Définition.....	31
3.2. physiopathologie	31
3.3. bases moléculaires.....	31
3.4. Epidémiologie	32
3.5. Présentations clinique.....	32
III. Aspects thérapeutiques de la thalassémie	
1. Introduction	34

2.	Traitement conventionnel.....	35
2.1.	Traitement de la forme majeure.....	35
2.1.1.	Transfusion sanguine.....	35
2.1.2.	Chélation du fer.....	37
2.1.3.	Splénectomie.....	37
2.2.	Traitement de la forme intermédiaire.....	38
2.2.1.	Les transfusions sanguines.....	38
2.2.2.	Splénectomie.....	38
2.2.3.	Chélation du fer.....	38
2.2.4.	Traitement de la surcharge en fer par saignées.....	39
2.2.5.	Recommandations pour la prise en charge des thalassémies intermédiaires.....	39
3.	Traitement non conventionnel.....	40
3.1.	Transplantation médullaire.....	40
3.2.	Agents pharmacologiques inducteurs de l'hémoglobine fœtale (Hb F)	42
3.3.	Thérapie génique.....	43
4.	Nutrition des patients thalassémiques.....	43

• **Deuxième partie : manifestations oro-faciale de syndrome thalassémique**

IV.	Rappel général sur l'organe dentaire.....	45
1.	Les bases osseuses.....	45
2.	La dent.....	46
3.	Le parodonte.....	48
V.	Manifestations oro-faciale des syndromes thalassémique.....	52
1.	Manifestations oro-faciale de β thalassémie majeur.....	52
1.1.	Sur le plan osseux.....	52
1.2.	Sur le plan muqueux.....	54
1.2.1.	Sur la Muqueuse.....	54
1.2.2.	Sur la Langue.....	54
1.2.3.	Sur la Salive.....	54
1.2.4.	Gingivite et parodontite	54
1.2.5.	Infections.....	55
1.3.	Sur le plan dentaire.....	55
1.3.1.	Retard de dentition.....	55
1.3.2.	Forme et couleur des dents.....	56
1.3.3.	Class squelettique.....	57
1.3.4.	Dimensions d'arcades dentaires	57
1.3.5.	Disharmonies dento-maxillaire.....	58
1.3.6.	Carries dentaire.....	59
2.	Manifestation oro-faciale de β thalassémie intermédiaire	60
3.	Manifestations oro-faciale de β thalassémie mineur	60
4.	Manifestations oro-faciale de α thalassémie.....	60
5.	Variations et fréquences des manifestations de thalassémie.....	60
6.	Tableau de récapitulations.....	61
VI.	Impact du syndrome thalassémique sur l'approche dentaire.....	62
1.	Rôle de la médecine dentiste avec les patients thalassémique.....	62
2.	Considérations et recommandations de prise en charge des patients thalassémiques et les Facteurs pouvant influencer les traitements dentaires.....	62
2.1.	Type de syndrome thalassémique.....	63
2.2.	L'anémie et niveau d'hémoglobine.....	63
2.3.	La surcharge en fer et ses complications	64

2.3.1.	Complications cardiaque.....	64
2.3.2.	Complications hépatique.....	65
2.3.3.	Diabète.....	65
2.3.4.	Splénectomie.....	65
2.3.5.	Chélateurs oraux.....	66
2.4.	Les infections.....	66
2.5.	Les bisphosphonates.....	66
2.6.	L'anesthésie.....	67
2.6.1.	L'anesthésie local et sédation.....	67
2.6.2.	Anesthésie générale.....	67
2.7.	L'État psychologique.....	67
2.8.	maladie du greffon contre l'hôte (Gvhd).....	68
2.9.	Carie dentaire et maladie parodontale.....	68
2.10.	Traitement orthodontique.....	69
3.	Plan de traitement dentaire pour les patients thalassémique.....	70
VII.	Conclusion.....	73
VIII.	résumé.....	74
IX.	Annexe.....	81
X.	référence.....	84

LISTE DES ABREVIATIONS :

AAV	adeno-associated-virus
Ag	Antigène
ARN	Acide Ribonucléique
AINS	anti inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur marché
ALAT	Transaminase glutamo-oxaloacétique
ASAT	Transaminase glutamo-pyruvique
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CE	Concentré érythrocytaire
CIVID	Coagulation intra vasculaire disséminée
CMV	Cytomégalovirus
CRP	Protéine C réactive
CS	Coefficient de saturation
CSH	cellules souches hématopoïétiques
DFO ou DF	Desferoxamine ou désferal
Epo	Erythropoïétine recombinante
GH	Growth hormone
GVH	Graft versus host
Gvhd	Graft versus host disease
GMO	Greffe de moelle osseuse
GR	Globule Rouge
Hb	Hémoglobine
Hb A	l'hémoglobine Adulte
Hb F	Hémoglobine fœtal
HLA	Human Leucocyt Antigen
HPLC	Chromatographie liquide haute pression
Hu	Hydroxyurée
Ig	Immunoglobulin
Kb	Kilo base
LAD	Ligaments alvéolo-dentaire
LDH	Lactate déshydrogénase
NTBI	Non transferrin-bound plasmatic iron
RDW	Red distribution wide
SRE	System Réticulo-Endothéliale
TGMH	Teneur globulaire moyenne en hémoglobine
TI	Thalassémie intermédiaire
TM	Thalassémie majeure
TS	Transfusion sanguine
VHB	virus hépatite B
VHC	virus hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
S.aureus	Staphylocoque doré

Liste des figures :

Figure 1 : répartition géographiques de thalassémie.....	15
Figure 2 : structure de l'hémoglobine.....	16
Figure 3 : ontogénèse de l'hémoglobine.....	18
Figure 4 : Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène de bêta et alpha globine et leurs emplacements.....	19
Figure 5 : Aspect exobuccal caractéristique de la thalassémie (vue frontal).....	23
Figure 6 : Aspect exo buccal caractéristique de la thalassémie (vue de profile).....	24
Figure 7 : vue antérolatérale de la mandibule humain.....	45
Figure 8 : vue latéral de l'os maxillaire droit.....	46
Figure 9 : les différents types de dents humaines(De gauche à droite : molaire, prémolaire,canine,incisive).....	47
Figure 10 : structure d'une dent.....	48
Figure 11 : structures parodontales.....	49
Figure 12 : faisceaux de fibres gingivale et désmodontale, cément, os alvéolaire.....	50
Figure 13 : architecture des fibres gingivale en coupe horizontale.....	50
Figure 14 : Aspect chipmunk caractéristique du thalassémie (vue frontal).....	53
Figure 15 : Aspect chipmunk caractéristique de la thalassémie (vue de profil).....	53
Figure 16 : aspect poils de brosse caractéristique chez un patient thalassémique.....	53
Figure 17 : l'état parodontal d'un patient thalassémique.....	55
Figure 18 : Décoloration des dents chez un patient thalassémique.....	56
Figure 19 : Radiographie Rétro-alvéolaires des molaires permanentes taurodontique ...	57
Figure 20 : encombrement dentaire chez un patient thalassémique.....	58
Figure 21 : diastème chez une patiente thalassémique.....	58
Figure 22 : overjet augmenté chez une patiente thalassémique.....	59

Liste des tableaux :

Tableau 1 : indications de la transfusion et de la splénectomie dans la thalassémie intermédiaire.....	39
Tableau 2 : manifestations important chez les patients thalassémique.....	61
Tableau 3 : manifestations important chez les patients thalassémique.....	70

I. Introduction :

La thalassémie est considérée comme la maladie génétique relativement fréquente à l'échelle mondiale. Les thalassémies constituent un ensemble hétérogène de maladies génétiques dues à des anomalies des gènes de l'hémoglobine. Caractérisé par un grand polymorphisme génétique et une diversité d'expression clinique, allant des formes atténuées, à des formes sévères d'évolution spontanément mortelle.

C'est un problème majeur de santé publique et une condition difficile qui nécessite une approche multidisciplinaire impliquant des praticiens de la santé de différents horizons (hématologue, dentiste, orthodontiste, cardiologue...etc).

Les modifications de la région maxillo-faciale résultant de cette forme génétique d'anémie, obligent les dentistes à avoir une connaissance approfondie de la nature de ce syndrome, de ses effets sur la santé bucco-dentaire et une meilleure compréhension de la bonne prise en charge des patients bêta-thalassémiques.

Le but de ce mémoire est d'établir une compréhension simplifiée de la physiopathologie de la maladie, de ses diverses manifestations systémiques et oro-faciales, et les clés d'une meilleure approche dentaire. Jusqu'à ce que la recherche médicale soit en mesure de fournir une solution définitive à ces maladies, par le biais de la thérapie génique ou autre, il est nécessaire d'accueillir ces patients dans le cycle des soins dentaires et de leur offrir l'expérience dentaire la plus complète possible grâce à un travail d'équipe coordonné.

Chapitre I : les syndromes thalassémiques

II. le syndrome thalassémique :

1. Introduction :

La thalassémie est considérée comme la maladie génétique la plus courante à l'échelle mondiale. La condition a été décrite pour la première fois par Thomas B Coolley et Pearl Lee de Detroit en 1925 et apparu dans un single article d'une page intitulé «Une série de cas de splénomégalie chez les enfants avec une anémie et un changement osseux particulier ». Le terme «thalassémie» a été utilisé pour la première fois par Wipple et Bradford en 1932 dans leur article sur la pathologie de la condition, Parce qu'il a été trouvé dans la région de la mer Méditerranée (Thalassa est un vieux mot grec pour la mer) [2], Bien qu'historiquement l'affection ait été décrite chez des Méditerranéens, elle touche aussi bien d'autres populations: Sud-est asiatique, Afrique noire, Inde, Chine, encore appelé le «Ceinture de thalassémie» (Chernoff, 1959) (figure 1). Cependant, les migrations récentes des gens ont propagé les gènes de la thalassémie dans le monde entier.

Les thalassémies constituent un ensemble hétérogène de maladies génétiques dues à des anomalies des gènes de l'hémoglobine. Les thalassémies sont définies par une diminution de synthèse des chaînes de globine et désignées par la chaîne déficiente : α -thalassémie, β -thalassémie. Les syndromes thalassémiques se transmettent génétiquement selon le mode mendélien récessif autosomique. L'affection est mortelle en l'absence de traitement mais Des progrès importants ont été faits dans le traitement des thalassémies au cours de ces 20 dernières années, transformant le pronostic de cette maladie.

2. B-thalassémie :

- **Généralité sur le β -thalassémie :**

2..1. Définition :

La β -thalassémie est une anémie hémolytique congénitale de transmission héréditaire autosomale récessive, caractérisé dans la forme homozygote par un défaut partiel ou total de la synthèse des chaînes β globines de l'hémoglobine , avec pour conséquence un excès de chaînes α libres responsable d'érythropoïèse inefficace, d'hémolyse et de surcharge en fer, Il s'agit d'un groupe d'affection hétérogène , caractérisé par un grand polymorphisme génétique et une diversité d'expression clinique , allant des formes atténuées ,a des formes sévères d'évolution spontanément mortelle.

Même s'il existe deux sortes de thalassémie α et β , du fait de la rareté de la première, les thalassémies « sans précision » correspondent, en fait, à des thalassémies bêta.

2..2. Epidémiologie :

De par le monde la β -thalassémie avec la drépanocytose reste la maladie génétique la plus répandue, les derniers chiffres publiés l'OMS en 1994, faisaient état de 2.9% de la population mondiale porteuse d'une mutation thalassémique, et 2.3% porteuse de trait drépanocytaire [3], en 2004 on a estimé près de 270 millions de porteuse d'une mutation thalassémique et fait de la thalassémie la maladie mono génique la plus fréquente dans le monde[4].

La β -thalassémie est particulièrement fréquent dans tout le bassin méditerranéen [5] dans certain régions d'Italie, le pourcentage des sujets porteuse varie de 5 à 20%, elle est également fréquent en Europe oriental (Grèce, Turquie), mais également au proche Orient et dans tout l'Afrique du nord et la péninsule Ibérique. Elle est également fréquente dans la région méridionale du continent asiatique, on la retrouve en Iran, en Inde, en Indonésie, au sud du Vietnam et en chine, régions ou coexiste l' α -thalassémie (figure1). La fréquence élevée de la thalassémie dans les pays fortement impaludés, a fait évoquer le rôle sélectif du paludisme (bien démontré dans la drépanocytose) ; en effet les thalassémiques hétérozygotes sont plus résistants vis-à-vis du paludisme falciparum [6].

Actuellement la distribution de la β -thalassémie tend à devenir mondiale du fait du mouvement des populations, des flux migratoire et du métissage.

En Algérie la fréquence n'est pas connue avec certitude. Le trait thalassémique, évalué en 1982, était de l'ordre de 2.3% [7].

Depuis aucune autre étude épidémiologique n'a réévalué ces données. Les données épidémiologiques restent partout fragmentaires. Une évaluation précise de la démographie et de l'incidence des mutations est le premier impératif qui doit permettre pour chaque pays d'évaluer l'importance du problème et de définir des stratégies appropriées.

Le ratio de porteuse selon le sexe est égal $H=F$ [7]



Figure 1 : répartition géographiques de thalassémie [3]

2..3. Classification de la β -thalassémie :

Les tableaux clinique et biologique des syndromes thalassémiques étant très hétérogène, caractérisé par une grande complexité ; trois niveaux de classification peuvent être individualisés :

- Clinique, en fonction de la dépendance vis –à-vis des transfusions sanguins.
- Génétique, selon que la chaîne soit non synthétisée ou réduite.
- Moléculaire, selon la mutation affectant le gène.

A. Classification clinique :

Trois états de la maladie sont individualisés :

* **La forme majeure** : ou forme grave (encore appelé maladie de Cooley) dépendante d'une assistance médicale très poussée, mortelle en l'absence de traitement approprié.

* **La forme mineure** : aussi appelée trait thalassémique ; cliniquement asymptomatique. Elle n'est détectée que lors d'enquêtes génétiques familiales ou d'examen sanguins systématiques.

* **Les états intermédiaires** : réalisent un large éventail entre la forme majeure et la forme mineure, Les signes clinique sont moins graves que ceux de la forme majeure, et les transfusions sanguines sont épisodiques.

A

B. Classifications génétique :

Les syndromes thalassémiques sont caractérisés par un déficit des chaînes α au cours des α -thalassémies et des chaînes β au cours des β -thalassémies.

Sur le plan génotypique on distingue dans la β -thalassémie, la forme β^0 caractérisés par l'absence totale de synthèse de l'Hb A , et la forme β^+ avec une synthèse réduite de l'Hb A.

C. Classification moléculaire :

Cette classification rend compte de la nature du défaut moléculaire en cause, Elle peut être topographique, selon le lieu de la mutation sur le gène ; elle peut être aussi fonctionnelle selon l'étape de biosynthèse touchée.

2..4. Bases moléculaire de la β -thalassémie :

a. Structure de l'hémoglobine :

L'hémoglobine (Hb) est le principal composant du globule rouge (GR), et a pour fonction essentielle de transporter l'oxygène des poumons aux tissus. Elle est formée de quatre molécules d'hème et de quatre chaînes de globine. L'hème est une porphyrine qui contient un atome de fer. C'est grâce à elle que l'Hb fixe l'oxygène lors du passage des hématies dans les poumons et le délivre aux tissus. La globine est un ensemble de quatre chaînes polypeptidiques avec pour chaque molécule d'Hb, quatre chaînes, identiques deux à deux, soit α 2 et β 2 pour l'Hb A qui est le constituant principal de l'Hb chez l'adulte sain. [8]

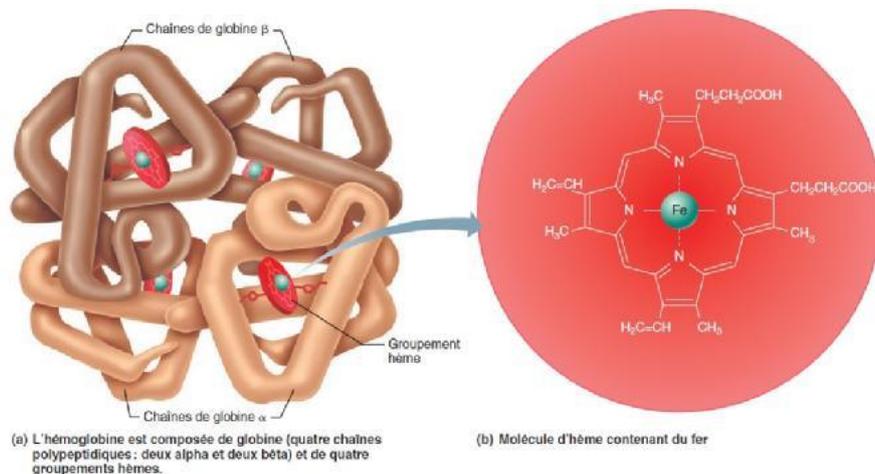


Figure 2: structure de l'hémoglobine [8]

b. Evolution ontogénique des hémoglobines humaines :

L'assemblage des chaînes de globines est à l'origine de différents types d'Hb. Deux chaînes α (ζ ou α) s'apparient systématiquement à deux chaînes non α (ϵ , γ , δ , ou β) et permettent la production successive de diverses Hb présentes à chaque stade de vie. De même, la proportion relative des Hb évolue en fonction du changement de lieu de l'érythropoïèse au cours des étapes successives de la vie. [9]

- **Chez l'embryon :**

L'érythropoïèse a lieu dans le sac vitellin et les GR contiennent totalement des Hb embryonnaires. Deux types de chaînes alpha (ζ puis α) et de deux chaînes de type β (ϵ et γ) coexistent. Ces diverses sous-unités permettent de réaliser les trois Hb de l'embryon [9.10]:

- Gower 1 ($\zeta_2 \epsilon_2$).
- Gower 2 ($\alpha_2 \epsilon_2$).
- Portland ($\zeta_2 \gamma_2$).

- **Chez le fœtus :**

L'érythropoïèse se déroule au niveau du foie et de la rate. Cette période fœtale débute à partir de la 6^{ème} semaine et on observe une synthèse d'Hb fœtale ou Hb F ($\alpha_2 \gamma_2$). A ce stade le taux de l'Hb F est faible, puis entre la 8^{ème} et 10^{ème} semaine son taux s'élève jusqu'à 90% [25.27]. C'est aussi à partir de ce moment que commence la synthèse d'Hb adulte A ($\alpha_2 \beta_2$) et de l'Hb A₂ ($\alpha_2 \delta_2$) avec des taux faibles. A noter que durant les périodes de vie intra-utérine, le cluster α -globine subit une seule commutation ou Switch pendant le développement ($\zeta \alpha$), alors que le cluster β en subit deux ($\epsilon \gamma$) pendant la vie embryonnaire puis de $\gamma \beta$ qui s'achève vers l'âge de 6 à 12 mois. [8.10.11]

- **A la naissance et chez l'adulte :**

La synthèse des Hb se poursuit dans la moelle osseuse. Chez le nouveau-né, on retrouve principalement l'Hb F avec un taux avoisinant les 85%, de l'Hb A et de l'Hb A₂ avoisinant 0,3 à 0,7%. Chez l'adulte (au-delà de 2 ans), il ne subsiste plus d'Hb F (<1 %) et sa production reste limitée à une population restreinte « les cellules F ». Les GR sont constitués essentiellement de l'Hb A avec un taux voisin de 97%, associée aux Hb dites minoritaires notamment l'HbA₂ et l'Hb F. [11.12]

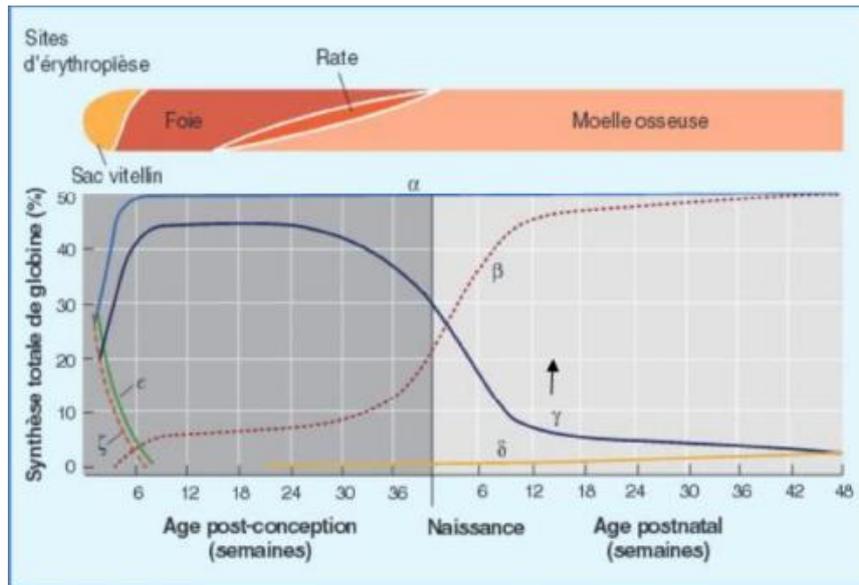


Figure 3 : ontogénèse de l'hémoglobine [8]

c. Structure et famille des gènes de globine :

Les gènes de globine α et β sont relativement petits, respectivement de 1,8 kb et 1,2 kb et leur structure est pratiquement identique (trois exons séparés par deux introns) [11.13]. Cependant le second intron étant plus long que le premier dans la famille des gènes β globine. Les gènes de la globine (et de la myoglobine du muscle) représentent une famille de gènes. L'ancêtre commun a plus de 500 millions d'années. Des duplications du gène ancêtre se sont succédé, et des mutations sur chacun des gènes ont assurés une certaine diversité. Parmi ces gènes dupliqués, beaucoup sont fonctionnels, ils vont entrer eux se répartir la tâche à accomplir au sein de l'individu, d'autres ne le sont pas car ils codent pour des protéines non fonctionnelles, ils sont appelés pseudogènes. [14]

d. Localisation des gènes de l'Hb :

Les gènes de la famille alpha sont situés dans la région distale du chromosome 16 et ceux de la famille bêta sur le chromosome 11. La famille alpha comporte trois gènes fonctionnels. La famille bêta en compte cinq: un gène embryonnaire (epsilon), deux gènes fœtaux (gamma) et deux gènes adultes (bêta et delta). [15]

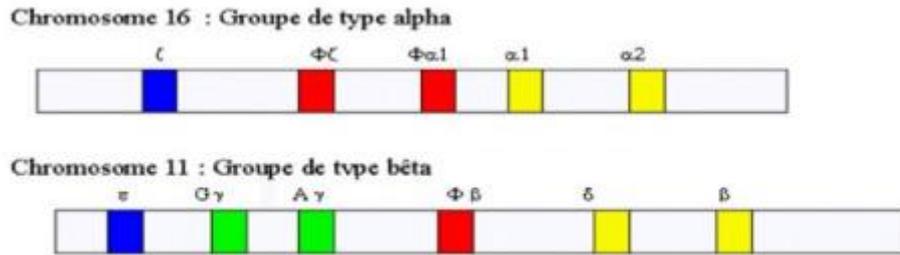


Figure 4: Les chromosomes 11 et 16 montrant le gène de bêta et alpha globine et leurs emplacements [15]

e. Bases moléculaires de thalassémie :

Les β -thalassémies sont un groupe d'affection mono génique, dus plus souvent à des mutations ponctuelles au niveau du gène β , ou de petites délétions ou insertions. A l'heure actuelle plus de 200 mutations ont été rapportées, mais une dizaine seulement est responsable de 80% des syndromes thalassémiques. Ces mutations entraînent une abolition totale ou partielle de la synthèse de l'HbA. Le phénotype sera fonction de l'expression ou non de la chaîne β résiduelle, et sera β^0 ou β^+ thalassémie. Il est important de signaler qu'il n'existe pas obligatoirement un parallélisme entre la gravité clinique et la quantité de chaînes β exprimée. Un phénotype β^0 thalassémie peut avoir une expression intermédiaire, et paradoxalement une forme β^+ thalassémie peut être sévère. En fait d'autre déterminant interviennent dans la sévérité de la maladie.

Un grand nombre de mutations diminuent l'abondance de l'ARN de la β globine, il existe 3 types :

- Mutation de l'épistage de l'ARN (qui constitue la forme la plus fréquente)
- Mutation du promoteur, qui s'accompagne d'une hyperproduction de l'HbA2
- Mutation de la queue de l'ARN du site de polydénylation

D'autres formes de β thalassémie sont dues à des défauts dans une région codante, qui conduisent à la synthèse d'un polypeptide court et instable.

D'autres formes de β -thalassémies sont dues à des défauts dans une région codante (mutations non-sens ns, et frameshift Fs, par décalage du cadre de lecture), qui conduisent à la synthèse d'un polypeptide court et instable. Les différents formes moléculaires ont pu être rattachées à la classification initiale β^+/β^0 . En effet les mutations des sites d'épissage, les mutations non-sens et frameshift sont toujours β^0 -thalassémiques. A l'opposé, on trouve dans la catégorie des β^+ -thalassémie les mutations de la région promotrice et en 3' celles du site de polyadénylation.

Si ces mutations sont multiples, on a cependant montré que dans une région géographique donnée, le nombre de celles qui sont fréquents est limité de 4 à 6 habituellement, auxquelles il faut ajouter un nombre variable de mutations rares.

2..5. Physiopathologie :

Le défaut partiel ou total de la synthèse des chaînes β aboutit à un déséquilibre de synthèse entre les chaînes α et non α (β, γ, δ), avec un ratio α / non α supérieur à 1. L'excès des chaînes α non appariées (dites célibataires) forment des polymères peu solubles, entraînant des altérations des membranes cellulaires et nucléaires des érythroblastes responsables d'une érythropoïèse inefficace, et même des hématies responsables de l'hémolyse périphérique. Les deux composantes conduisent à l'installation d'une anémie, dont l'importance et la sévérité déterminera la gravité de la thalassémie et sera par conséquent proportionnelle au déséquilibre α /non α . Des déterminants génétiques peuvent réduire la sévérité de la maladie, il s'agit :

- L'association d'une α thalassémie
- Expression des gènes γ
- Synthèse résiduelle des chaînes β , dans les formes dites β^+ thalassémies

Les conséquences physiopathologiques de ce déséquilibre de chaînes sont :

a. Anémie :

L'hémolyse est due à des altérations des globules rouges (GR), qui deviennent rigides, 3 à 4 fois moins déformable qu'un globule rouge normal. Cette perte de déformabilité est secondaire à la déshydratation des GR qui prennent un aspect de cellules denses [16] et à une altération des protéines intrinsèques de la membrane, L'accumulation de fer, d'hème et d'hémi chromes est à l'origine de lésions oxydatives du cytosquelette et des protéines transmembranaires, responsable de la formation de néo-antigènes qui suscitent une réponse immune aux Ig G et au complément qui se lient sur ces sites [17]. ainsi ces globules rouges rigides sont piégés au niveau des sinus capillaires, surtout au niveau de la rate et seront phagocytés par les macrophages qui reconnaissent les Ig G et le complément fixés sur les néo antigènes. Au niveau médullaire on observe une accélération de l'apoptose des précurseurs érythroblastique, qui dans les forme sévère de β -thalassémie augmente à plus de 15 fois la normale [18], Il en résulte une hypersécrétion de l'éryprotéine qui stimule l'érythrothpoïèse et suscite une hyperplasie érythroblastique qui reste inefficace, caractéristique des syndrome thalassémique. L'expansion érythroïde est responsable de déformation osseuse

caractéristique, et également d'une ostéopénie avec déminéralisation osseuse, caractérisée histologiquement par des micro-fractures et une ostéomalacie.

L'anémie peut être aggravée par différents facteurs :

- L'hémodilution : proportionnelle au volume splénique (hypersplénisme), mais également par l'hémodilution proportionnelle à l'expansion osseuse
- La carence en folates par hyperconsommation
- Une complication immunologique : auto ou par allo immunisation post transfusionnelle.
- Infections : lors d'infection bactériennes ou virales ; l'infection par le parvovirus B19 peut être responsable d'érythroblastopénie.
- Médicament : tels que la ribavirine qui aggrave l'hémolyse
- Une hémorragie : telle que les hémorragies digestives lors d'une hypertension portale

b. Surcharge en fer :

Au cours de la β -thalassémie, l'anomalie principale est l'érythropoïèse inefficace, qui entraîne un catabolisme important de l'hémoglobine et une absorption intestinale accrue du fer. La surcharge en fer au cours de l'évolution de la thalassémie est à la fois la conséquence de l'apport transfusionnelle, mais aussi celle de l'hyper-absorption intestinale. En effet en dépit de l'augmentation de la surcharge en fer de l'organisme, l'absorption intestinale est accrue. Cette augmentation inappropriée est liée à des taux relativement bas d'hépcidine, qui joue normalement un rôle négatif sur la sortie du fer des entérocytes duodénaux et des macrophage. Cette diminution se voit aussi bien dans les formes de thalassémie majeure, qu'intermédiaire [19]. L'addition d'une surcharge en fer et du recyclage accrue du fer catabolique par le system réticulo-endothélial (SRE), dépasse les capacités de transport de la transferrine ; il en résulte l'existence d'une fraction de fer plasmatique non lié à la transferrine très toxique : c'est le NTBI (Non Transferrine-Bound Plasmatic Iron) , qui induit la formation de radicaux hydroxyles libres et accélère la peroxydation des lipides membranaires tissulaire [20.21]. En absence de traitement chélateur l'accumulation pathologique du fer augmente inexorablement en fonction du temps. On peut s'attendre à des manifestations de toxicité lorsque le stock de fer dans l'organisme dépasse le seuil de 20 grammes. Par comparaison, chez l'homme, le pool totale de fer est estimé à environ 35à45 mg /kg, soit approximativement 3 à 5 g chez un adulte de 70 kg. [22.23]

- **les types de β -thalassémie :**

- **2..1. β -thalassémie majeure (TM) : Anémie de Cooley**

C'est la forme la plus grave décrit par Cooley en 1925 chez des patients italiens ; son évolution spontanée se fait vers le décès les cinq premières années de vie.

La maladie est asymptomatique à la naissance, les premiers signes apparaissent vers l'âge 3 mois. Le diagnostic est évoqué chez le nourrisson de 6 mois et 1 an d'âge sur une cassure de la courbe de croissance associée à une pâleur et une splénomégalie, après l'âge de 1 an le diagnostic est évident. Le diagnostic peut être attendu à la naissance quand un diagnostic anténatal est déjà effectué.

Le tableau clinique complet de l'anémie de Cooley ne s'observe qu'en cas de diagnostic tardif ou chez un patient insuffisamment transfusé.

- **2..1.1. Description clinique :**

Les signes cliniques sont représentés par la pâleur cutané-muqueuse, un ictère conjonctival, une hépato-splénomégalie, une dysmorphie cranio- faciale et un retard staturo-pondéral.

- La pâleur est constante, s'associe fréquemment d'un ictère conjonctival. Une mélanodermie réactionnelle avec pigmentation brunâtre du peu apparait traduisant une surcharge en fer chez des malades polytransfusés non ou mal chélate
- La splénomégalie s'installe progressivement dès les premiers mois de la vie , modéré dans son volume chez les jeunes enfants et chez les sujet plus âgés bien transfusé , elle devient énorme chez les enfants insuffisamment transfusé . La rate peut dépasser la ligne ombilicale et même atteindre la fosse iliaque .Une volumineuse splénomégalie a plusieurs conséquences néfaste : inflation plasmatique responsable de l'hémodilution une séquestration des globules rouge aggravant ainsi l'anémie, voire même l'installation d'une leucopénie et une thrombopénie définissant l'état d'hypersplénisme. L'hépatomégalie peut être considéré en particulière chez les patients splénectomisés de façon précoce ; elle est aggravée par la surcharge en fer à un stade plus avancé ; le foie de consistance dure traduit une évolution vers la cirrhose
- Le faciès est caractéristiques, confèrent à l'enfant un aspect asiatique ou mongoloïde, caractéristiques (figure 5-6), avec un élargissement des os malaires , un hypertélorisme et un aspect bridé des yeux , aplatissement de la base du nez n un prognathisme , une malposition dentaire ; au niveau du crane on ,observe un aspect en « tour » avec saillie des régions frontales et occipitales . Cette dysmorphie cranio faciale est la conséquence de l'hyperplasie érythroblastique médullaire, surtout marquée chez les patients insuffisamment traité, elle est décreet voire absente chez les enfants transfusé précocement et régulièrement. Les fractures pathologiques ne sont pas exceptionnelles, toutefois on note l'absence de rachitisme chez ces patients. Des

arthralgies sont fréquentes chez l'adolescentes et l'adultes .Les articulations les plus touchées sont les chevilles, puis les genoux et les hanches.

- Les signe radiologique sont la conséquence de l'hyperplasie erythroblastique , responsable de l'élargissement des espaces médullaire avec corticales amincies et une ostéoporose généralisé. Ces signes radiologique sont particulièrement caractéristique au niveau de crane ou s'observe un épaissement important de la voute, associé à de fines striation allant de la table interne à la table externe, réalisant un aspect dit « en poils de brosse » .Les os des mains et des pieds prennent un aspect réticulé, les corps vertébraux sont élargis, la déminéralisation vertébrale peut être responsable de scoliose, cyphose, tassement voire une compression médullaire. Les extrémités costales sont élargies ; les os longs peuvent avoir un aspect massif et mal modelé, les bras raccourcis. Tous ces signes radiologiques, absents chez le très jeune enfant, apparaissant et se développent au cours des années, ils sont réduit voir absentes chez les enfants correctement traité.



Figure 5: Aspect exobuccal caractéristique de la thalassémie (vue frontal)



Figure 6: Aspect exo buccal caractéristique de la thalassémie (vue de profile)

2..1.2. Signes biologiques :

A. Signes hématologique :

L'hémogramme retrouve : une anémie sévère $Hb < 6g/dL$, microcytaire hypochrome (CCMH $< 30\%$, TGMH $< 26pg$) ; le taux de réticulocytes est modérément élevé (2-6%), contrastant avec la sévérité de l'anémie, témoignant de l'érythropoïèse inefficace. Les chiffres des leucocytes et des plaquettes sont habituellement normaux ; ils sont toutefois diminués en cas d'hypersplénisme.

Le frottis sanguin est frappant par un état d'anisocytose et une poikilocytose, une hypochromie importante donnant parfois un aspect d'annulocytes, des cellules cibles, une microcytose important. Une érythroblastose sanguine est fréquente, dont le pourcentage augment de façon important après splénectomie. La présence de corps de Jolly est surtout observée après la splénectomie.

B. Signes biochimiques :

- **signes de l'hyper hémolyse :**
 - Bilirubine non conjugué augmentée. Elle est mixte en cas de lithiase des voies biliaires, ou d'atteinte hépatique cholestatique
 - Taux de LDH élevé.
 - Haptoglobine diminuée, voire effondrée.
- **Bilan martiale :**
 - Fer sérique et le coefficient de saturation (CS) sont toujours élevés même en absence de transfusions sanguines.
 - Ferritine sérique est augmentée proportionnellement à la surcharge en fer de l'organisme. Une valeur dépassant 2500 ng/ml est considérée comme le seuil critique

- associé à des complications graves. Mais son interprétation doit tenir compte de l'état inflammatoire (par la mesure de la CRP), est d'une cytolyse hépatique qui majorent sa valeur.
- L'élévation progressive des transaminases hépatique témoigne d'une surcharge en fer du foie. Elle peut être aggravé par une hépatite B et/ou C.

- **Evolution :**

En absence de traitement, l'anémie sévère se complique d'insuffisance cardiaque, le risque infectieux est majeur et paraît lié à l'importance de l'anémie et représente une cause de morbidité et de mortalité importante. Le décès survient le plus avant 5 ans.

L'enfant insuffisamment transfusé présente un retard de croissance, il existe un syndrome hyper-métabolique avec réduction de la masse musculaire, un état de léthargie, somnolence, une fièvre récurrente, un abdomen protubérant en rapport avec une hépato-splénomégalie, les déformations osseuse sont manifestes. Le décès survient souvent lors de la première décade.

Les enfants correctement transfusé, mais non ou mal chélates en fer , vont rester asymptomatiques jusqu'à l'âge de 11-12 ans , au-delà on observe une cassure de la courbe de croissance , un retard pubertaire et installation des signes de surcharge en fer , cardiaque , hépatique endocrinienne . Les décès surviennent lors de la deuxième décade dans un tableau de défaillance cardiaque.

Chez les patients correctement transfusé pour lesquels une chélation de fer a été optimale, la survie est actuellement prolongée au-delà de l'âge de 30 ans.

La survie des patients thalassémique dépendra de la qualité de la prise en charge initiale.

3. La surcharge en fer et ces complications :

L'hémochromatose représente la complication majeure la plus redoutable chez les patients polytransfusés, en particulier les formes sévères de thalassémies avec installation de lésions cardiaques, hépatique et endocriniennes [24]. Le traitement précoce et régulier par des agents chélateurs du fer permet de préserver la fonctions de ces organes. [25]

En absence de traitement chélateur, l'accumulation pathologique du fer augmente inexorablement en fonction du temps. En effet un concentré érythrocytaire (CE) de 280 ml apporte environ 200 mg de fer ; aussi pour un sujet âgé de 15 ans, qui a reçu une moyenne d'un CE par mois, a accumulé entre 30 et 40 grammes de fer en excès, comparés aux 3 à 4 gramme de fer présents chez l'adulte normale. L'organisme a des capacités limitées d'excrétion du fer , qui va se déposer d'abord dans le foie , la rate , puis les glandes endocrines et le cœur ,à l'origine d'un tableau d'hémochromatose secondaire mortelle après l'Age de 15 ans , en absence d'un traitement chélateur efficace. On peut s'attendre à des manifestations cliniques toxiques lorsque le stock de fer dans l'organisme atteint le seuil

d'environ 20 grammes. La mesure de la ferritine reflète le stock en fer de l'organisme, est le paramètre le plus utilisé pour l'évaluation de la surcharge en fer, supérieur à 1000ng/ml, soit le plus souvent après les 10 ou 20 premières transfusions [26], elle signifie la nécessité d'un traitement chélateur.

A) Les complications Cardiaques :

Les complications cardiaques sont diagnostiquées le plus souvent dans la 2ème décennie, elles menacent le pronostic vital. Les lésions de fibrose myocardique secondaires au dépôt de fer existent à un stade avancé. Les signes cliniques et électriques de l'atteinte cardiaque sont présents à un stade tardif de la surcharge en fer. Une maladie cardiaque pouvait se constituer quand la ferritinémie était régulièrement supérieure à 2500 ng/ml. L'insuffisance cardiaque congestive est la complication ultime chez les malades ayant une hémochromatose secondaire, précédée le plus souvent par des accès récurrents de péricardite aiguë. Les dépôts de fer myocardique débutent dès l'âge de 5-6 ans ; A l'âge de 10-12 ans, quand le patient a reçu plus de 100 CE, un dysfonctionnement cardiaque gauche peut être mis en évidence par l'écho doppler de stress ou à la scintigraphie cardiaque.

L'insuffisance cardiaque congestive est en général une complication plus tardive, la plupart des maladies décèdent dans les 12 mois qui suivent son apparition. Actuellement, les complications cardiaques rendent compte d'au moins 70% des décès dans la thalassémie majeure. Le pronostic des patients ayant une thalassémie majeure est déterminé par l'atteinte cardiaque. L'âge moyen de décès pour les malades insuffisamment traités se situe entre 15 et 20 ans, si bien que quelques patients puissent survivre jusqu'à la troisième décennie.

En raison de la gravité de cette complication, les patients soumis à des transfusions régulières doivent être régulièrement évalués du point de vue cardiaque avec les méthodes les plus précises.

B) L'atteinte Hépatique :

Typiquement on note un débord hépatique de plusieurs centimètres du rebord costal droit, les transaminases sont à un taux de 2 à 4 fois la normale. Malgré une surcharge en fer de 20 à 30 fois la normale, les altérations hépatiques appréciables sur l'albumine et le taux de prothrombine sont peu perturbés. La biopsie hépatique retrouve constamment une fibrose hépatique qui peut aboutir à une cirrhose franche. Chez les malades polytransfusés, il est souhaitable de maintenir le fer hépatique au-dessus d'un seuil de 7g par gramme de poids sec de foie. Le seuil de 15 g par gramme de poids sec de foie est considéré comme celui au-delà duquel la fibrose commence à se former. L'atteinte hépatique est la seconde cause de mortalité, après l'atteinte cardiaque, chez les patients thalassémiques polytransfusés.

C) L'atteinte endocrinienne :

L'atteinte endocrinienne révèle de mécanismes multiples, dus soit directement à l'accumulation de fer dans chacune des glandes endocrines, soit indirectement au dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

C-1) Retard de croissance :

Le retard de croissance staturale est observé chez près de 30% des patients, même correctement traité. La croissance est généralement normale jusqu'à l'âge de 9 ans, un ralentissement s'observe au-delà, l'accélération pubertaire de la croissance est de moindre amplitude, notamment chez les garçons et aboutit à une taille finale inférieure à celle de la population générale. Ce retard de croissance staturale est multifactoriel, on incrimine l'anémie chronique, l'hypersplénisme, le déficit en folates, la toxicité directe du fer, le déficit endocrinien en particulier l'hypogonadisme, l'hypothyroïdie, le déficit en facteur de croissance (GH), La déferoxamine (DFO) a pu être incriminée dans les troubles de la croissance des patients thalassémiques régulièrement transfusés et chélatés par de hautes doses et même par des doses thérapeutiques quand la surcharge en fer était modérée. La DFO peut être en effet toxique sur l'ostéogenèse, la synthèse du collagène et le turnover osseux, entraînant une dysplasie vertébrale avec un raccourcissement du tronc, des déformations articulaires en valgus et une atteinte de la tête fémorale.

C-2) Retard pubertaire et hypogonadisme :

Le retard pubertaire (défini par l'absence complète de développement pubertaire après l'âge de 13 ans chez la fille et 14 ans chez le garçon) et l'hypogonadisme (absence de développement testiculaire chez le garçon et des seins chez la fille) sont les complications endocriniennes les plus fréquentes de la surcharge en fer. L'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire se voit chez 50% des thalassémiques des deux sexes. L'hypogonadisme peut être primaire, mais de nombreux patients, même ayant bénéficié d'une chélation du fer précoce, ont développé un hypogonadisme secondaire. Cliniquement l'absence de caractères sexuels secondaires, l'interruption de la puberté sont associés à un retard de la croissance.

C-3) Hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie est périphérique (diminution du taux circulant de thyroxine et élévation de l'hormone thyroïdienne). Elle est en rapport avec le dépôt de fer dans l'épithélium folliculaire responsable d'une fibrose du gland thyroïde. La prévalence est de 3 à 10% avec un âge de diagnostic de 15 ans. Elle est rare chez les patients ayant reçu un traitement optimal ; elle est par contre fréquente chez les patients anémiques et/ou avec une chélation de fer insuffisante. L'atteinte thyroïdienne est d'aggravation progressive sur plusieurs années et survient en général chez les patients qui présentent un hypogonadisme. L'hypothyroïdie franche est caractérisée par des taux bas de thyroxine et thyroxine libre avec une symptomatologie clinique manifeste tel que le ralentissement psychomoteur, bradycardie, prise de poids et constipation.

C-4) Hypoparathyroïdie :

L'hypoparathyroïdie, est une complication tardive de la surcharge en fer par atteinte des glandes parathyroïdiennes, elle est généralement associée à d'autres atteintes viscérales (diabète, insuffisance cardiaque), sa prévalence est de 5 à 13% et survient après l'âge de 16 ans. Elle est caractérisée par une hypocalcémie avec un taux normal ou légèrement augmenté de phosphate sérique et une diminution de la parathormone. L'hypocalcémie peut se manifester par des fourmillements, des crampes, des spasmes, des crises de tétanie, voir même des troubles cardiaque.

C-5) Diabète et intolérance au glucose :

L'intolérance au glucose et le diabète sucré sont des complications relativement fréquentes chez les patients insuffisamment chélatés en fer et quand la mise en route de la chélation est tardive ; ils résultent de la destruction progressive des îlots beta du pancréas par le fer en excès. La prévalence est de 3 à 10% et surviennent après l'âge de 10 ans.

L'intolérance au glucose est plus commune et plus précoce que la survenue d'un diabète franc, elle est asymptomatique, définie par une élévation de la glycémie deux heures après la prise de 75 g de glucose, caractérisée par une augmentation de la production d'insuline en réponse à une insulino-résistance. L'intervalle entre le diagnostic de l'intolérance au glucose et le développement d'un diabète est d'environ 3 ans. La survenue d'un diabète complique d'avantage la prise en charge de la maladie.

D) L'ostéoporose :

Le traitement classique basé sur un programme transfusionnel optimal et la chélation du fer, a permis d'améliorer l'Espérance et la qualité de vie de ces patients, ainsi que la prolongation de le survie, toutefois les altérations osseuses, en particulier l'ostéoporose émerge comme une importante cause de morbidité. L'incidence de l'ostéoporose est élevée chez les β -thalassémiques des 2 sexes [27] ; la sévérité du tableau clinique et radiologique augmente avec l'âge.

Nombreuse anomalies osseuses sont observées chez les patients atteints de β -thalassémie, incluant : douleurs osseuses, déformations spinales, compressions nerveuse, fractures pathologique, ostéopénie et ostéoporose. L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse osseuse avec risque de fracture pathologique.

Les facteurs favorisants sont : l'anémie, le taux d'Hb de base inférieur à 7g/dl contribue significativement à son installation : mais l'hypogonadisme reste le facteur majeur. L'Œstrogène et la progestérone jouent un rôle dans le métabolisme osseux en limitant la résorption osseuse, alors que la testostérone a un effet stimulateur de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes. D'autres facteurs peuvent contribuer à l'ostéoporose, incluant la surcharge en fer ou son traitement, le déficit en acide ascorbique, l'hypoparathyroïde, l'hypothyroïdie, en plus d'autres attitudes comme l'alcool, le tabac et la sédentarité.

3..1. Thalassémie intermédiaire :

A) Diagnostic et caractéristiques évolutives :

La β -thalassémie intermédiaire correspond à un syndrome β -thalassémiques de sévérités atténué, caractérisé par une anémie modérée à sévère et une microcytose, une splénomégalie des anomalies osseuse caractéristique de la maladie modérées. Les transfusions sanguines ne sont pas nécessaire, ou seulement de façon occasionnelle.

Sa définition est avant tout clinique, recouvrant un large éventail allant de la forme sévère de la β -thalassémie majeure, à la forme silencieuse du sujet hétérozygote. La différenciation avec la forme majeure est parfois difficile, et reposera de ce fait sur combinaison de critère clinique, hématologique, génétique et moléculaire. D'un point de vue pratique, il est important de différencier au moment du diagnostic la thalassémie majeure, de la forme intermédiaire, en raison de la prise en charge ultérieure ; en effet un diagnostic correct évitera des transfusions inutile.

L'âge du diagnostic est souvent retardés, vers 2 à 5 ans, mais il n'est pas exceptionnel due le diagnostic soit porté beaucoup plus tardivement. L'hémoglobine, en dehors des complications est de l'ordre de 6 à 11 g/dl. Les altérations osseuse sont généralement modérées, les anomalies morphologiques faciales sont présents, mais moins marqués due dans la forme majeure. Un index simple est l'évaluation de la cavité médullaire dont la largeur élevée ou son augmentation récente est en faveur de la forme majeure. La croissance chez l'enfant porteur de thalassémie intermédiaire est le plus souvent normale ; ces malades peuvent atteindre l'âge adulte. La mesure de la concentration d'érythropoïétine peut être utile, plus élevé dans la forme intermédiaire que dans la forme majeure.

Des taux relativement faibles d'Hb F (10-15%) chez des patients B^+ -thalassémiques, peuvent être observé dans la forme intermédiaire. Un taux élevé d'HbA2 est en faveur d'une mutation du promoteur responsable d'un phénotype intermédiaire.

L'évolution peut être marquée par l'aggravation de l'anémie lors des épisodes infectieux, érythroblastopénie(en rapport avec le parvovirus B19), grossesse, carence en folates et lors du développement d'un hypersplénisme.

L'état de dysérythropoïse entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du fer, responsable d'une surcharge tissulaire, avec installation progressive d'une hémochromatose avec ses mêmes conséquences cardiaque, hépatique et endocriniennes ; la surcharge en fer chez les TI est estimée à 2-5 g/an, comparée à 7,5-15 g/an pour les patients TM transfusées. Ainsi les complications de l'hémochromatose seront bien tardives que dans la forme majeure, mais restent similaires.

B) Complications du β -thalassémie intermédiaire :

D'autre part les patients avec TI peuvent présenter d'autres complications. Parmi celles-ci :

- Erythropoïèse extra médullaire : il s'agit de masses ectopiques d'hématopoïèse extra médullaire, siégeant au niveau du thorax ou la région para spinale, en rapport avec une hyperplasie médullaire et un remodelage osseux.
- Lithiase biliaire : causé par la dysérythropoïèse et l'hémolyse périphérique.
- Ulcères de jambe : l'hypo perfusion et l'hypoxie tissulaire chronique sont à l'origine d'ulcère cutané qui se développe au niveau des parties déclives surtout au niveau des chevilles. Il s'agit d'ulcères tenaces persistant difficiles à traiter.
- Complication rénale : l'hyper uricémie qui résulte de l'avortement médullaire peut être à l'origine de néphropathie chez les patients atteints de TI.
- Fonction endocrine : l'hypogonadisme, l'hypothyroïdie et le diabète sont rare dans la TI, même si les patients présentent souvent un retard pubertaire. Le développement sexuel est normal et le plus souvent il n'existe pas de problème de fécondité. Une hypothyroïdie peut être observée à des stades avancés de la vie.
- Hépatite : les hépatites virales (B ou C) sont moins fréquentes chez les patients atteints de TI que dans la TM. L'élévation des transaminases (ALAT ou ASAT), fréquemment observées dans la TI, résulte d'une surcharge hépatique en fer, elles se normalisent après un traitement chélateur approprié.
- Hypertension artérielle pulmonaire : fréquente et représente la cause principale de l'insuffisance cardiaque congestive.
- Thrombophilie : Les thromboses sont surtout veineuse profondes, thrombose de la veine porte, embolies pulmonaires et même les accidents vasculaires cérébraux. Les facteurs des risque de thromboses sont l'âge (>20), antécédents personnels ou familiaux d'accidents thromboemboliques, et surtout la splénectomie qui représente un haut risque de thrombose

3..2. B-thalassémie mineure ou forme hétérozygote

A) Critère diagnostic :

Cliniquement asymptomatique, c'est la forme des porteurs sains. Les sujets ne sont pas anémiques, exceptionnellement une petite splénomégalie peut être palpée sous le rebord costal.

B) Signes biologiques :

Les deux signes biologiques fondamentaux sont la microcytose et l'élévation de l'Hb A₂. Le taux d'Hb est normal ou discrètement diminué, entre 10-13 g/dl ; la microcytose est constante à 70 fl ; elle peut s'accompagner d'une pseudo-polyglobulie (le taux de globules rouges peut atteindre ou dépasser 6m/μl). L'indice de distribution érythrocytaire (IDR ou RDW) est normal, alors qu'il est élevé au cours de la carence en fer. Le frottis sanguin montre une anisocytose et une poikilocytose, la réticulocytose est normale ou discrètement augmenté.

L'électrophorèse de l'Hb révèle une élévation du taux d'Hb A₂, dont le dosage est compris entre 4-7% (valeur normale : 2,5-3,5%). Cette anomalie électrophorétique peut être masquée par une carence en fer, ce qui implique parfois la nécessité de contrôler les examens biologiques après une supplémentation martiale de quelques semaines, si le fer sérique est bas.

c) B-thalassémie mineure et grossesse :

Une aggravation de la l'anémie peut être observé chez les parturientes porteuse de β-thalassémie mineure, à partir du 2^{ème} trimestre, avec un taux d'Hb entre 7-8.5 g/dl.

3. α-thalassémie :

3.1. Définition :

L'alpha-thalassémies est une hémoglobinopathie en rapport avec un défaut total ou partiel de synthèse des chaînes alpha α de l'hémoglobine avec des conséquences de gravité variable. Le déficit peut être de 20%, 40% ou 50% sans conséquences cliniques et hématologique importantes, il correspond aux formes (-α/αα), (--/αα) ou (-α/-α). Quand le déficit est supérieur à 50%, jusqu'à 100% la traduction clinique est celle d'une hémolyse chronique correspondant à l'hémoglobinose H (--/-α), ou d'une hémolyse gravissime débutant in utéro incompatible avec la vie dans l'hémoglobinose Bart en cas d'absence totale de synthèse des chaînes α (--/--).

3.2. Physiopathologie :

La présence de 4 gènes α conduit à plusieurs possibilités d'α thalassémies. La grande majorité est due à des délétions d'un ou de plusieurs gènes α. La diminution de la synthèse des chaînes α a pour corollaire un excès relatif des chaînes β ou γ. Les chaînes γ forment un tétramère γ₄ ou Hb Bart's, observée chez le fœtus et le nouveau-né, dont le taux est proportionnel à la sévérité de l'α thalassémie. Les chaînes β forment un tétramère β₄ ou Hb H observée chez l'adulte, mais seulement lorsque un seul est fonctionnel. Ces homotétramères sont soluble, contrairement aux chaînes α non appariées dans la β thalassémie, il n'y aura donc ni érythropoïèse inefficace, ni avortement intra médullaire, mais seulement une hémolyse périphérique. Cependant, ils présentent une très forte affinité pour l'oxygène et ne présentent pas d'effet Bohr, inaptés ainsi à la transition allostérique et donc à la fonction oxyphorique, ajoutant donc à l'anémie une proportion d'hémoglobine non fonctionnelle.

3.3. Bases moléculaires :

Le mécanisme moléculaire le plus souvent incriminé est une délétion des gènesα, liée à une perte de matériel génétique. Des mutations ponctuelles affectant la transcription ou la traduction de la chaîne α ont été également décrites.

Environ 90% des α thalassémies sont d'origine délétionnelle avec cinq délétions particulièrement fréquents dans les populations méditerranéenne : -3,7 Kb ; -4,2 Kb ; -20,5 Kb ; SEA et MED [28]. Celles-ci sont secondaires à des phénomènes de recombinaison génétique inégale entre les chromosomes homologues 16.

Dans 10% des cas, les α thalassémies sont d'origine mutationnelle, les formes non délétionnelles sont plus sévères que les variantes délétionnelles [29].

La nomenclature usuellement utilisé pour les α thalassémies est la suivante : un allèle normal est symbolisé « $\alpha\alpha$ », la délétion d'un seul gène alpha sur un allèle : « $-\alpha$ » et la délétion des 2 gènes sur le même allèle « $--$ », et en exposant on précise la taille de la délétion (ex : $-\alpha$ -3,7 Kb) ou le symbole qui lui a été affecté (ex : α polyA pour une mutation ponctuelle siégeant dans le polyA ; -SEA pour une délétion décrite dans la population du Sud Est Asiatique).

3.4. Epidémiologie

Les α thalassémies sont fréquents en Afrique, en Asie du sud Est et en Chine et même dans le pourtour méditerranéen. En général, elle n'ont de conséquence clinique que dans les formes où 3 ou 4 gènes sont anormaux ou absentes. La délétion des 4 gènes α concerne particulièrement les populations du sud-est Asiatique. La prévalence peut atteindre 30 à 40% en Thaïlande et au Laos. Elles sont fréquentes en Afrique équatoriale.

Les α^+ thalassémie (hétérozygote $-\alpha/\alpha\alpha$ ou homozygote $-\alpha/-\alpha$) sont d'une grande fréquence en Afrique noire, chez les noirs caribéens et américains, les indiens et les asiatiques du sud.

L' α^0 thalassémie ($--/\alpha\alpha$) est particulièrement fréquent dans le sud-est asiatique et aussi chez les méditerranéens orientaux.

3.5. Présentations clinique :

La thalassémie α se manifeste par 4 tableaux clinique principaux qui diffèrent par la nature des manifestations clinique et biologiques et leur gravité.

3.5.1. Porteur silencieux : α^+ thalassémie hétérozygote ($-\alpha/\alpha\alpha$)

C'est une forme complètement inapparente, elle ne se traduit par aucune anomalie hématologique, ni par une anomalie de l'hémoglobine, en dehors de la période néo-natale. A la naissance le diagnostic peut être porté du fait de la présence d'une petite quantité d'Hb Bart's de l'ordre de 1 à 2%, qui disparaît dans les 6 premiers mois de la vie. Le diagnostic est souvent établi lors d'une enquête familiale d'une hémoglobinose H chez un parent ou les collatéraux. En dehors de la période néo-natale le diagnostic ne peut se faire que par les techniques de biologie moléculaire.

3.5.2. Trait thalassémique : α^0 thalassémie hétérozygote ($--/\alpha\alpha$) et α^+ thalassémie homozygote ($-\alpha/-\alpha$)

Cette forme est cliniquement inapparente, elle se traduit sur le plan hématologique par un pseudo polyglobulie microcytaire, comme une β thalassémie hétérozygote.

3.5.3. Hemoglobinose H ($--/-\alpha$)

Correspond d'un point de vue génétique, à l'atteinte des 3 α gènes. Les chaînes β en excès s'associent en tétramère instable β^4 : c'est l'hémoglobine H. d'un point de vue clinique elle se traduit par une anémie hémolytique chronique de sévérité variable, prenant le plus souvent le tableau d'une β thalassémie intermédiaire, apparenté à celui du aux hémoglobines instables. Une dysmorphie cranio facial secondaire à une expansion médullaire érythroïde peut être observé, mais moins prononcé qu'au cours de la maladie de Cooley. Un retard de croissance peut être également observé chez l'enfant. Des masses d'hématopoïèse ectopique ont été décrit. Les patients peuvent développer un hypersplénisme, nécessitant le recours à la splénectomie, mais qui peut se compliquer d'hypertension artérielle pulmonaire, de sepsis et de thrombose, des crises aiguës de déglobulisation peuvent être secondaire à une erythroblastopénie au parovirus B19. Une lithiase biliaire pigmentaire peut compliquer l'hémolyse chronique. Contrairement à la β thalassémie intermédiaire il n'existe pas d'hyper absorption intestinale de fer et de ce fait l'hémochromatose ne peut être que post transfusionnelle, nécessitent le recours à la chélation de fer quand la ferritinémie s'élève à plus de 1000ng/ml et lorsque le nombre total de culots transfusés dépasse les 10 concentré érythrocytaires (CE). Sur le plan biologique, il existe une anémie modérée entre 7 à 10g/dl d'hémoglobine microcytaire.

3.5.4. Syndrome d'hydrops fetalis : ($--/--$)

C'est la forme la plus grave de la thalassémie α , elle est fréquente en extrême orient ; caractérisée par l'absence totale de chaînes α , et par conséquent d'Hb A et Hb F et la présence exclusive d'Hb Bart's.

Cliniquement, l'hémoglobinose de Bart peut se manifester par un décès in utéro entre le 5^{ème} mois de grossesse et la naissance dans un tableau d'anasarque (hydrops foetalis) anémique, avec une morbidité maternelle important, en particulière la survenue d'éclampsie et ses complications. Il s'agit d'une présentation typique d'anasarque foeto-placentaire d'un nouveau-né prématuré de faible poids de naissance, souvent mort-né, ou qui décès dans les quelques heures qui suivent la naissance. Se manifeste par des œdèmes importants, une ascite, une pâleur cutanéomuqueuse, associée à une hépato splénomégalie. Sur le plant hématologique, l'anémie est sévère, de type microcytaire et hypochrome, modérément régénérative et une érythroblastose importante. La détermination de l'hémoglobine note une absence totale d'HbA et F, et la présence d'Hb Bar's (80 à 90%) et un petit pourcentage d'Hb H. L'évolution est gravissime constamment mortelle et une transfusion in utéro peut être pratiquée en cas de dépistage prénatal.

III. Aspects thérapeutiques des thalassémies :

1. introduction :

L'objectif du traitement de la thalassémie est d'améliorer l'espérance de vie, la morbidité et la qualité de vie des patients.

Il convient de distinguer la prise en charge clinique des thalassémies majeures de celle des thalassémies intermédiaires.

Dans les formes de thalassémie majeures les principaux objectifs sont :

- De corriger l'anémie par un régime transfusionnel et de prévenir et traiter les complications au long cours des transfusions, en particulier la surcharge en fer
- De prévenir et traiter les complications infectieuses
- De rechercher un donneur intrafamilial HLA-A identique et d'évaluer la faisabilité d'une greffe de moelle

Dans les formes intermédiaires le traitement a pour objectif :

- d'améliorer l'anémie par des transfusions ponctuelles, la splénectomie, voire les inducteurs de la synthèse de l'hémoglobine fœtale Hb H
- de prévenir et traiter la surcharge en fer qui reste moins fréquente et plus tardive que dans les formes majeures, en plus de la prise en charge de certaines complications infectieuses, thromboembolique et l'ostéoporose

Le bilan initial comporte avant la première transfusion :

- examen de frottis sanguin (morphologie érythrocytaire) et compte des réticulocytes
- détermination du groupe sanguin ABO RH1, du phénotype érythrocytaire étendue (RH,Kell,Duffy,Kidd,MNS) et rechercher d'agglutinines irrégulières
- étude de l'Hb par HPLC ou par électrophorèse
- ferritinémie
- sérologie CMV
- les sérologies VIH, VHC, VHB

Au cours des premiers mois de prise en charge :

- étude moléculaire des mutations β thalassémique
- typage HLA intrafamilial

L'étude familiale comportera l'hémogramme, l'étude de l'Hb et la ferritinémie

Les aspects génétiques : la caractérisation des mutations β globine par biologie moléculaire, éventuellement complété par l'étude du polymorphisme Xmn1 et des gènes α globine, est indiquée pour approcher le degré de sévérité du tableau clinique.

Chez les hétérozygotes, la recherche de la mutation en cause n'est pas indiquée sauf chez les couples à risque afin de préparer un diagnostic prénatal au cours d'une grossesse ultérieure.

2. Traitement conventionnel :

Le traitement classique repose sur les transfusions sanguines à vie et la chélation du fer, en plus de la prévention des infections. La splénectomie est indiquée en cas d'hypersplénisme. Ce traitement transfusionnel a permis de réduire voire faire disparaître l'anoxie et l'hyperplasie érythroblastique, et a prolongé l'espérance de vie des patients, actuellement supérieure à 30 ans (x1, 2), il a en revanche l'inconvénient majeur, la surcharge en fer, mortelle à plus ou moins long terme en absence de traitement chélateur efficace et précoce. La lourdeur de ce traitement a incité à rechercher d'autres alternatives thérapeutiques.

2.1. Traitement de la forme majeure :

Classiquement le traitement de forme majeure repose sur les transfusions sanguines à vis, la prévention et le traitement de l'hémochromatose post transfusionnelle et la splénectomie en cas d'hypersplénisme, en plus de la prévention et le traitement des épisodes infectieux. La prise en charge des diverses complications chroniques liées à la maladie et à la surcharge en fer doit se faire en étroite collaboration pluridisciplinaire.

2.1.1. Transfusion sanguine :

A. Seuil transfusionnel :

Chez l'enfant et l'adolescent, la transfusion de CE a pour but de maintenir un taux d'Hb au-dessus de 10 g/dl, seuil qui permet des activités scolaires, ludiques ou professionnelles, et de réduire les troubles de développement de l'hyperplasie érythroblastique, responsable des déformations morphologiques. Les risques immunologiques, infectieux, et surtout la surcharge en fer ont conduit à ne pas choisir un seuil plus élevé, proposé dans des schémas dits hyper-transfusionnels, qui maintenaient le taux d'Hb à 12-13g/dl. Cet objectif est obtenu grâce à des transfusions régulières de 15ml/kg de CE toutes les 3 semaines, ou 20ml/kg toutes les 4 semaines. Ce seuil peut être moins élevé chez l'adulte, de l'ordre de 8 à 9g/dl.

B. Traitement des complications liées aux transfusions

a. Infections post-transfusionnelles :

En particulier les infections virales, qui représentent la seconde cause de mortalité dans la thalassémie majeure. Les principaux agents viraux sont : virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, de l'immunodéficience humaine HIV .dans les pays développés le risque de transmission virale a été massivement réduit, notamment par la systématisation du diagnostic génomique sur les dons de sang (x3).

a.1. L'hépatite B : le contrôle sérologique pour l'Ag HBs du sang donneur, ainsi que l'instauration de la vaccination anti-hépatite B systématique, ont permis de réduire de façon significative l'hépatite B chez les patients thalassémiques, avec une incidence de l'ordre de 3% (x4), qui reste néanmoins une des causes principales des maladies hépatiques, de survenue de cirrhose, voire de carcinome. L'évolution vers la forme chronique se fait dans 5 à 10% des cas. La coexistence d'une surcharge hépatique en fer, ou la co-infection par l'hépatite C, aggrave la sévérité et la progression vers la cirrhose. L'inefficacité vaccinale expose à la transmission de l'hépatite B, certains auteurs recommandent un contrôle sérologique annuel.

a-2. L'hépatite C : avant sa découverte en 1989, le virus de l'hépatite C (VHC) était responsable des hépatites dites non-A, non-B, chez un nombre important, de l'ordre de 34%, de malades polytransfusés (x4). En absence de vaccination, les mesures préventives pour minimiser le risque post-transfusionnel de l'HVC reposent sur la sélection des donneurs volontaires de sang et le dépistage sérologique systématique. En cas d'exposition, la phase aiguë est généralement bénigne, asymptomatique et anictérique dans 80% des cas. En revanche le passage à la chronicité se fait dans 85% des cas. La cirrhose se développe lentement dans la majorité des cas sur 2 à 3 décades. Le stade terminal de la cirrhose doit amener à une transplantation hépatique, toutefois les infections récurrentes de l'HC surviennent dans plus de 90% des cas après la greffe, mais restent souvent de sévérité moyenne.

a-3. HIV : la prévalence de l'infection HIV chez les thalassémiques varie de moins de 1% à 20%, à travers le monde(x4). Ceci dépend de la période d'installation du dépistage et de la prévalence locale de la maladie HIV. Certaines considérations doivent être prises en compte chez les patients thalassémiques avec sérologie HIV positive, en particulier, la décision d'une splénectomie qui doit être prise avec une extrême précaution à cause du risque potentiel d'infection pneumococcique suraiguë. Par ailleurs le traitement antiviral augmente lui-même le risque de neutropénie.

a-4. Cytomégalovirus(CMV) : pose un problème de morbidité et de mortalité chez les patients immunodéprimés, en particulier les patients ayant reçu une greffe de moelle. Il est important pour les patients candidates à une greffe de recevoir des culots globulaires déleucocytés(filtrés).

a-5. Parvovirus humain B19 (HPV B19) : qui est un autre virus transmissible par le sang, même si ce mode de transmission n'est pas habituel. Ce virus peut être responsable d'une érythroblastopénie aiguë transitoire qui nécessite le recours à transfusions sanguines. Cependant chez les patients immunodéprimés, tel que les patients greffés ou lors d'une infection HIV des complications sévères chronique peuvent s'observer.

2.1.2. Chélation du fer :

La surcharge en fer peut être prévenue ou traitée par des agents chélateurs, capables de se complexer avec le fer, permettant son excrétion. La chélation a pour objectif de maintenir un stock de fer proche de la normale et d'éviter l'accumulation du fer dans les tissus. Lorsque la surcharge en fer est constituée, le traitement aura pour objectif de négativer la balance martiale, en maintenant en permanence une excrétion supérieure aux apports de fer. Le traitement chélateur doit être maintenu aussi longtemps que durent les transfusions sanguines.

Le premier chélateur est la Déféroxamine, qui reste le traitement de référence, puisque prescrit depuis plus de 40 ans, mais son mode d'utilisation parentérale reste problématique et contraignante, tous les malades n'acceptent pas l'utilisation à long terme des pompes portables ; le prix élevé représente un autre obstacle à sa très large diffusion, surtout dans les pays à ressources limitées. Ceci a suscité depuis plusieurs années la recherche de chélateurs oraux. La déféripone est le chélateur oral le mieux connu, ayant obtenu une AMM européenne en 2002 pour les malades intolérants ou résistants à la déféroxamine. Une deuxième molécule est connue depuis 2005 et qui prouvé son efficacité, il s'agit du déférasirox. Nous envisagerons d'abord la déféroxamine ; qui reste à ce jour le traitement de référence, puis nous décrirons les deux autres chélateurs oraux.

La disponibilité des trois différents chélateurs rend actuellement possible plusieurs régimes de chélation, soit en monothérapie ou en association alternée ou combinée. Le choix de plus d'un seul chélateur permet une approche plus flexible et améliore très probablement l'observation du traitement et aussi la qualité de vie des malades. En plus le mode d'action et les propriétés de chaque chélateur permettent d'accéder aux différents pools du fer dans les organes.

2.1.3. Splénectomie :

Le développement d'un hypersplénisme est pratiquement constant dans la β -thalassémie majeure. Il apparaît en général vers l'âge de 6 à 8 ans. Cependant une prise en charge optimale par un traitement transfusionnel peut retarder ou prévenir son installation. Dans la majorité des cas l'hypersplénisme est évoqué devant la modification du schéma transfusionnel, avec augmentation du besoin transfusionnel en dehors d'allo-immunisation ou d'infections répétées. Le diagnostic est fortement évoqué lorsque le besoin annuel dépasse 200 à 220 ml/kg/an en concentrés érythrocytaires (CE), pour maintenir un niveau d'Hb pré-transfusionnel autour de 10g/dl, et doit conduire à la splénectomie lorsque la rate devient volumineuse, avec un débord splénique supérieur à 6 cm du rebord costal inférieur, elle s'accompagne d'une gêne ou de douleur de l'hypochondre gauche, avec un risque de rupture splénique. La leucopénie et/ou la thrombopénie représentent un signe plus tardif. Une splénomégalie observée chez des patients sous-transfusés avec un taux d'hémoglobine bas, peut être réversible. Ainsi avant d'envisager une splénomégalie dans ces cas, il est plus

judicieux de soumettre le malade à un régime transfusionnel adéquat, pendant plusieurs mois, puis réévaluer l'état splénique.

Il est généralement conseillé de retarder la splénectomie jusqu'après l'âge de 5 ans, en raison du risque infectieux majeur. La survenue de sepsis en post-splénectomie dans la thalassémie majeure, augmente de 30 fois par rapport à la population normale.

Les infections peuvent s'accompagner d'un sepsis suraigu, qui évolue rapidement vers un état de choc, collapsus, accompagné d'une CIVID, avec un taux de mortalité de 50%, en dépit d'un traitement intensif.

2.2. Traitement de la forme de thalassémie intermédiaire :

Le large éventail que représente la thalassémie intermédiaire rend difficile d'établir un protocole thérapeutique bien défini. Le traitement sera adapté à chaque patient en tenant compte de certaines recommandations et sur la prise en charge des complications aiguës ou chroniques.

2.2.1. Les transfusions sanguines :

Les TS sont généralement ponctuelles, lors de l'aggravation de l'anémie. La décision d'instaurer des TS régulière dans la TI est très difficile, du fait de l'hétérogénéité de la maladie. L'apparition de complications telles que, un retard staturo-pondéral, des déformations osseuses, des fractures pathologique, des complications cardiaque dues à l'anémie, sont des indications à des transfusions régulières.

La supplémentation en acide folique est conseillée, la femme enceinte nécessite une surveillance particulière, des transfusions peuvent être nécessaires, en même temps qu'une prophylaxie des thromboses par un traitement par l'aspirine à faible dose lors du troisième trimestre.

2.2.2. Splénectomie :

Sa principale indication est l'hypersplénisme. Les recommandations avant la splénectomie sont identiques que pour la forme majeure.

2.2.3. Chélation du fer :

La chélation du fer peut être indiquée même chez les patients non transfusés. En effet même si l'hémochromatose s'installe plus lentement que dans les formes majeures, les conséquences cliniques, en particulier cardiaques, hépatiques sont identiques. L'étude de la balance en fer chez les patients avec TI indique que la surcharge peut être de l'ordre de 2 à 5 grammes de fer par an. La Déferoxamine, donné par voie sous cutanée 2 à 3 fois par semaine peut être suffisant.

La DFP a été utilisée avec efficacité dans la TI, permettant de réduire la ferritine sérique et le fer intra hépatique

2.2.4. Traitement de la surcharge en fer par saignées :

Des saignées seules non suivies de transfusions peuvent être proposées comme alternative au traitement de la surcharge en fer, généralement quand le taux d4Hb est supérieur à 10g/dl (pour certaines 8g/dl), généralement dans les formes intermédiaires et les formes mineurs compliquées de surcharge en fer. La quantité de sang retirée lors de chaque saignée peut varier de 3 à 8 ml/kg de poids du patient tous les 4 à 30 jours.

Des schémas individuels sont proposés en fonction du degré de l'anémie, les saignées sont mieux supportées lorsque le taux d'Hb est supérieur à 10g/dl qu'à 8g/dl, mais aussi en fonction de la présence ou non d'une hypotension artérielle, de l'état cardiaque et hépatique et enfin de la tolérance individuelle. La fréquence des saignées sera également adaptée en fonction de la variation de la ferritinémie et de la surcharge tissulaire en fer. Des saignées peuvent être proposées chez des patients ayant subi avec succès une greffe de moelle osseuse et souffrant d'une surcharge antérieure post-transfusionnelle.

2.2.5. Recommandations pour la prise en charge des thalassémies intermédiaires :

Il n'existe pas des conduites strictes ou un modèle de prise en charge de la thalassémie intermédiaire. La thérapeutique est basée sur un modèle de risque avec une adaptation individuelle à chaque patient. De façon générale les recommandations sont les suivants :

- Retarder la splénectomie, sauf situations nécessaires
- Transfusions précoce avec chélation du fer en cas d'anomalies de la croissance ou de déformations faciales ou une diminution de l'activité ludique.
- Suivi régulier par écho-doppler des complications cardiaques avec un traitement précoce dès le début de leur installation.
- Suivi régulier du niveau de fer par le dosage périodique de la ferritine sérique voire le dosage du fer hépatique par l'IRM et la biopsie hépatique.
- Eviter le tabagisme, l'immobilisation prolongée et l'utilisation de contraception orale ou le DIU.

Indications de la transfusion	indications de la splénectomie
Retard de la croissance	retard de croissance
situations transitoires (infections, grossesses)	leucopénie
anémie symptomatique	thrombopénie
insuffisance cardiaque	augmentation des besoins en TS
ulcère de jambes	splénomégalie symptomatique

Tableau 1 : Récapitulatif des indications de la transfusion et de la splénectomie dans la thalassémie intermédiaire

4. Traitement non conventionnels et expérimentaux :

Parmi les traitements dits non-conventionnels, la greffe de moelle osseuse est à l'heure actuelle le seul le traitement curatif, mais reste soumis à plusieurs impératifs et contraintes ; l'utilisation récente des inducteurs pharmacologiques de l'hémoglobine foetale représente une alternative au traitement transfusionnel pour certains groupes de patients. Enfin la correction du génome grâce à la thérapie génique est l'espoir de guérison qui n'est plus du domaine du fondamental puisque des essais cliniques sont déjà en cours d'évaluation.

3.1. Transplantation médullaire :

3.1.1. La greffe de moelle allo génique, à partir de donneurs apparentés :

Cette approche est de plus en plus adoptée dans le traitement des hémoglobinopathies. Depuis 1981, des centaines de greffes ont été réalisées chez des patients thalassémiques, dans plusieurs centres à travers le monde. La greffe de moelle est devenu ainsi une option thérapeutique alternative au traitement classique, surtout chez les patients ayant un donneur ou quand les parents n'acceptent pas les contraintes des transfusions et de la chélation du fer à vie. En Algérie, l'allogreffe à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH) géno-identiques a été réalisée dans une cohorte de patients, les résultats obtenus sont très encourageants. Les résultats de la greffe dans la TM ont été remarquablement améliorés après l'utilisation de la cyclosporine, l'amélioration des techniques d'asepsie, l'efficacité du traitement du CMV, et l'utilisation d'antibiotiques efficaces.

3.1.2. La transplantation à partir du sang du cordon ombilical apparenté (utilisation de cellules obtenues à partir du sang du cordon ombilical, au moment de la délivrance) :

Depuis un certain temps, ce mode de greffe revêt un intérêt considérable, par rapport aux avantages qu'offre cette approche. D'abord les cellules souches peuvent être obtenues facilement à la naissance en nombre suffisant et gagner ainsi un temps précieux, ensuite la réaction greffon contre l'hôte (GVH), peut-être moins sévère, quand les cellules sont recueillies à ce stade très jeune de la vie. Dans une récente étude du groupe coopérative Eurocord portant sur 38 patients greffés à partir du sang de cordon, n'a montré aucune mortalité liée à la greffe et une survie de l'ordre de 80%, ce qui confirme que cette procédure reste sûre. Toutefois la quantité de cellules souches peut être insuffisante pour la réussite de la greffe pour un sujet adulte. La possibilité de greffe à partir du cordon a encouragé beaucoup de couples avec un enfant thalassémique, à programmer une nouvelle naissance. La possibilité de pratiquer un diagnostic anténatal, voir même un diagnostic préimplantaire avec étude de la compatibilité HLA peut aider à la sélection d'enfants saine et compatible.

La greffe à partir du sang du cordon non apparenté est envisageable en absence de donneur dans la fratrie. Cette option nécessite au préalable la mise en place de banques de

sang du cordon et la création de registres des donneurs pour augmenter les chances d'une compatibilité HLA entre les donneurs et les receveurs.

3.1.3. Choix thérapeutique entre la greffe de moelle et le traitement conventionnel :

Durant les deux dernière décennies, l'amélioration de la sécurité transfusionnelle et l'efficacité de la chélation ont révolutionné la survie et la qualité de vie des patients thalassémique, et ont transformé le pronostic de la maladie, autrefois constamment mortelle en bas âge, en une maladie compatible avec une survie prolongé. Dans les pays développés, la survie est l'ordre de 30 à 55 ans, et va dépendre essentiellement de l'observance au traitement médical et surtout de la chélation, puisque 90% des patients compliants dépassent l'âge de 30 ans, lorsque moins de 10% avec une mauvaise compliance atteignent l'âge de 40 ans. Dans les pays en voie de développement et à fort prévalence de la maladie, les majorités des enfants thalassémiques majeurs meurent avant l'âge de 20 ans, du fait de la défaillance de la sécurité transfusionnelle et de l'insuffisance de la chélation du fer lié au cout. Comme déjà mentionné la GMO est actuellement le seul traitement qui peut guérir définitivement de la thalassémie, toutefois les risques liés à la greffe sont importants et les meilleurs résultats sont obtenus chez les sujets jeunes faiblement surchargés en fer et sans lésions organiques sévère. La GVH, considérée comme la plus sévère des complications de la GMO est rapportée dans 8% et 27% des patients greffés avec une qualité de vie des patients avec GVH chronique plus médiocre que chez les patients non greffés sous traitement classique.

Tenant compte de toutes ces considérations, le choix entre les deux options thérapeutiques doit tenir compte du ratio bénéfice/risque et les considérations socio-économique des pays. En effet l'évaluation économique des deux procédures reste également déterminante. Le cout du traitement conventionnel substitutif est considérable ; l'estimation durant la vie du patient faite au royaume uni a été évaluée à presque 300.000 €, alors que le cout de la GMO se situe entre 35.000 et 80.000 € et va dépendre surtout du pays ou se fera cette GMO. De ce point de vue, le rapport efficacité/cout est largement en faveur de la GMO, et il n'y a nul doute que pour les pays en voie de développement, la GMO est une option intéressant et un investissement dans le greffe est plus rentable et économique à long terme, qu'un prise en charge classique, qui reste par ailleurs insuffisante.

3.2. Agents pharmacologiques inducteurs de l'hémoglobine fœtale (Hb F) :

La recherche d'agents capables d'induire la synthèse de l'Hb F, a donné naissance ces dernières années à un certain nombre d'essais thérapeutiques. Deux catégories d'agents pharmacologiques agissent selon deux mécanismes différents :

- Modificateurs de la cinétique de la ligné érythroïde : hydroxyurée (HU) et l'érythropoïétine.

- Action directe sur la synthèse de l'Hb F : Le butyrate et ses dérivés.

3.2.1 Hydroxyurée :

L'hydroxyurée a fait l'objet de plus d'études. Des observations, incluant un nombre le plus souvent restreint de malades, ont conduit à des résultats qui restent fragmentaires et controversés, mais ont montré la possibilité d'un sevrage transfusionnel chez des patients thalassémiques intermédiaires et même majeurs. La plupart des auteurs s'accordent sur l'efficacité potentielle de l'HU dans les formes dites intermédiaires et que cette efficacité semble plutôt moindre dans les formes majeurs. L'activation de la synthèse de l'Hb F serait due à l'augmentation de la différenciation des cellules riches en Hb F, mais aussi en induisant la synthèse des chaînes γ , l'HU réduit le déséquilibre α /non α et par conséquent la sévérité de la thalassémie. Les mécanismes d'action et les déterminants de la réponse hématologique restent encore à élucider. En Algérie le traitement par l'HU a été instauré depuis l'an 2000, la réponse hématologique était pratiquement constantes dans les formes intermédiaires et dans près de 40% des formes majeures. Les critères prédictifs d'une bonne réponse étaient à la fois cliniques, hématologiques et moléculaires.

3.2.2. Erythropoïétine recombinante (Epo) :

L'effet attendu est la stimulation de l'érythropoïèse, l'hypothèse étant qu'une régénération rapide devrait s'accompagner d'une augmentation du taux de l'Hb F. Mais les essais selon des protocoles variables n'ont produit que des résultats limités et inconstants. Ce traitement nécessite un complément du fer, paradoxal pour les malades souffrant déjà d'une surcharge. Le coût excessif de l'érythropoïétine pose aussi un problème économique, limitant son utilisation à grande échelle, surtout dans les pays à ressources limitées.

3.2.3. Le butyrate et ses dérivés :

Agissent directement sur l'expression du gène γ par acétylation des histones, ont donné une certaine efficacité chez un nombre limité de thalassémiques intermédiaires, mais leur utilisation présente des inconvénients non négligeables. La demi-vie courte nécessite, dans le mode de traitement parentéral, des perfusions intraveineuses prolongées. D'autre part l'obtention d'une concentration plasmatique efficace requiert la consommation de doses énormes par voie orale difficile à supporter (jusqu'à 40 comprimé par jour).

3.3. Thérapie génique :

La β -thalassémie, affection particulièrement sévère, constitue un excellent candidat pour la thérapie génique. Le principe est la transduction d'un gène de globine à l'aide de vecteurs viraux. Deux types principaux de vecteur rétroviraux sont actuellement utilisés, adeno-associated-virus (AAV) et le lentivirus (V1H1) qui est aujourd'hui le plus efficace. L'objectif est d'intégrer le transgène dans les cellules souches hématopoïétique (CSH) du patient, puis

réaliser une autogreffe. Le vecteur VIH constitue un grand espoir, il est capable de transduire les cellules souches hématopoïétiques à longue durée de repopulation.

Toutefois cette approche pose un problème de double sécurité : la sécurité virale et la sécurité du site d'insertion. La sécurité virale est maximale en cas de fractionnement extrême du génome viral. Le deuxième problème est celui des mutations insertionnelles liées à l'intégration aléatoire du vecteur dans le génome qui peut être proche d'un oncogène, activer son expression et favoriser une transformation maligne d'une cellule souche hématopoïétique.

En absence de possibilité de réaliser une greffe allo génique de cellule souches hématopoïétiques, la correction génétique des CSH autologues est une alternative potentiellement curatrice. Cette approche permettra la fois de résoudre le problème de la recherche du donneur, élimine le risque de réaction du greffon contre l'hôte et le rejet de greffe observés lors de la greffe allo génique de CSH.

Un essai initial de thérapie génique pour la thalassémie dans les années 1980 a échoué, essentiellement en raison d'un transfert de gène inefficace et d'une expression très faible du gène de β -globine introduit. Les progrès réalisés dans la connaissance de l'expression de ce gène. L'utilisation du modèle murin et l'utilisation de nouveaux vecteurs viraux, ouvrent la voie à des essais thérapeutiques en cours. Bien que la thérapie génique soit encore à des stades préliminaires, elle suscite un intérêt considérable.

5. Nutrition des patients thalassémiques :

De façon générale, le régime alimentaire des patients thalassémique ne diffère pas de celui des autres enfants et d'adolescents. Un régime trop restrictif est d'ailleurs difficilement supportable chez des enfants déjà soumis à un traitement très contraignant. Durant l'adolescence et à l'âge adulte un régime réduisant les sucres d'absorption rapide est conseillé, du fait de l'intolérance au glucose, voire l'installation d'un diabète insulino-dépendant.

- **Fer** : l'augmentation de l'absorption intestinale du fer est caractéristique des thalassémies, surtout intermédiaire. La prise du thé noir avec les repas est conseillée, car réduit cette absorption. La prescription du fer est naturellement formellement contre-indiquée. Tous les aliments enrichis en fer, et les suppléments vitaminiques contenant du fer doivent être évités.
- **Acide folique** : une carence en folates par hyperconsommation est fréquemment observée, surtout chez les patients peu transfusés. Une supplémentation orale de 5mg/jour est recommandée.
- **Magnésium** : la déshydratation érythrocytaire existe dans la β -thalassémie, qui associée à un déficit en magnésium intracellulaire. Le supplément de magnésium

restaure le potassium et l'hydratation érythrocytaire. Cependant ces anomalies sont insuffisantes à elle seules pour réduire l'anémie.

- **Zinc** : un déficit en zinc peut être observé durant la chélation du fer. Une supplémentation doit être instituée si ce déficit est vérifié.
- **Vitamine C** : ne peut être administrée qu'en association avec la Déferoxamine
- **Calcium** : plusieurs facteurs contribuent au déficit en calcium, un régime riche en calcium (lait, fromage..) est recommandé. La prescription de calcium n'est indiquée qu'en cas d'indication claire, du fait du risque de néphrocalcinose.
- **Vitamine E** : le besoin en vitamine E est élevé au cours de la β -thalassémie. Une alimentation riche telle que les huiles végétales est conseillée. La supplémentation orale de vitamine E chez des patients thalassémique intermédiaires, a montré une réduction de la peroxydation des lipides membranaires érythrocytaire, sans toutefois de modification du taux de l'hémoglobine.

- **Chapitre II : Manifestations oro-faciale de syndrome thalassémique.**

IV. Rappel général sur l'organe dentaire :

1. Les bases osseuses :

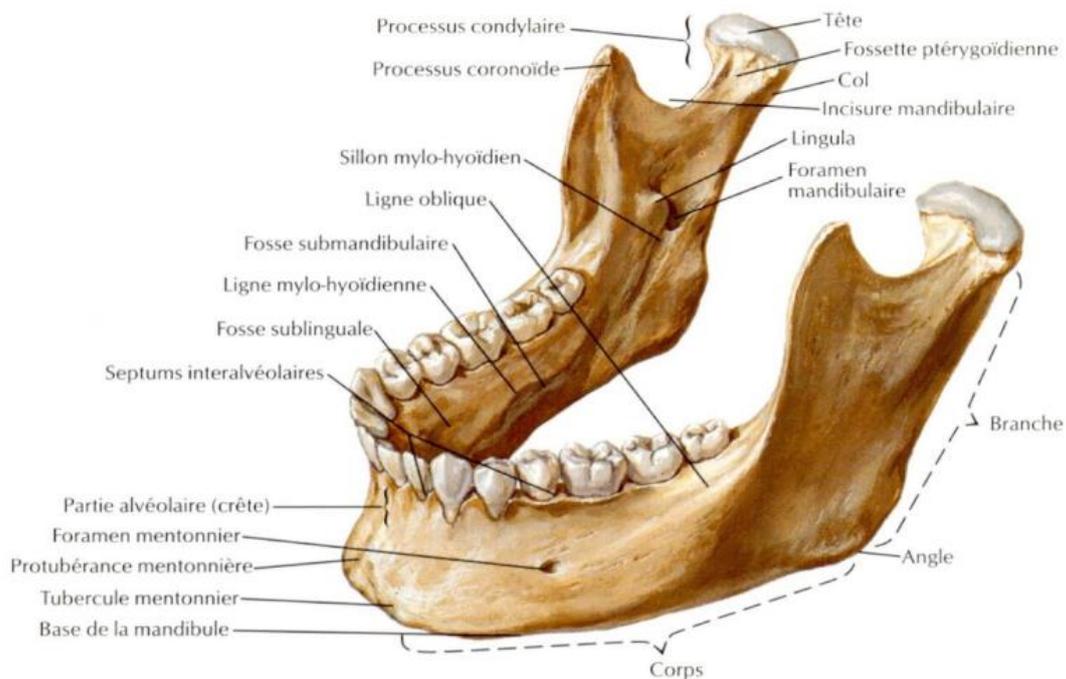
a) La mandibule :

La mandibule est un os impair, symétrique. Il se compose d'un :

Corps supportant l'arcade dentaire en forme de fer à cheval, est horizontal et constitué d'un os basal (très dense et nervuré) entourant le processus alvéolaire (spongieux) qui porte les dents. Il est creusé du canal dentaire inférieur où passent les nerfs et artères alvéolaires inférieures.

Deux Ramus (ou branches montantes) s'articulent avec l'os temporal par l'articulation temporo-mandibulaire (ou ATM), et permettent la mobilité de la mandibule.

L'innervation est assurée par le nerf alvéolaire (nerf dentaire inférieur).



Vue antérolatérale de la mandibule de l'adulte

Figure 7: vue antérolatérale de la mandibule humain

b) Le maxillaire :

Le maxillaire est un os pair, médian et symétrique situé à la partie centrale de la face. On en dénombre deux, de chaque côté du croisement de la ligne médiane.

Il compose, avec son homologue, l'arcade dentaire supérieure (qui s'articule avec l'arcade dentaire inférieure par l'intermédiaire des dents), la partie inférieure de l'orbite osseuse, la face latérale des fosses nasales ainsi que le palais dur. Il forme avec celui du côté opposé la plus grande partie de la mâchoire supérieure.

Il participe à la constitution de trois cavités, la cavité buccale, les fosses nasales et les orbites.

Il se compose d'un corps creusé d'un sinus maxillaire et d'un processus frontal.

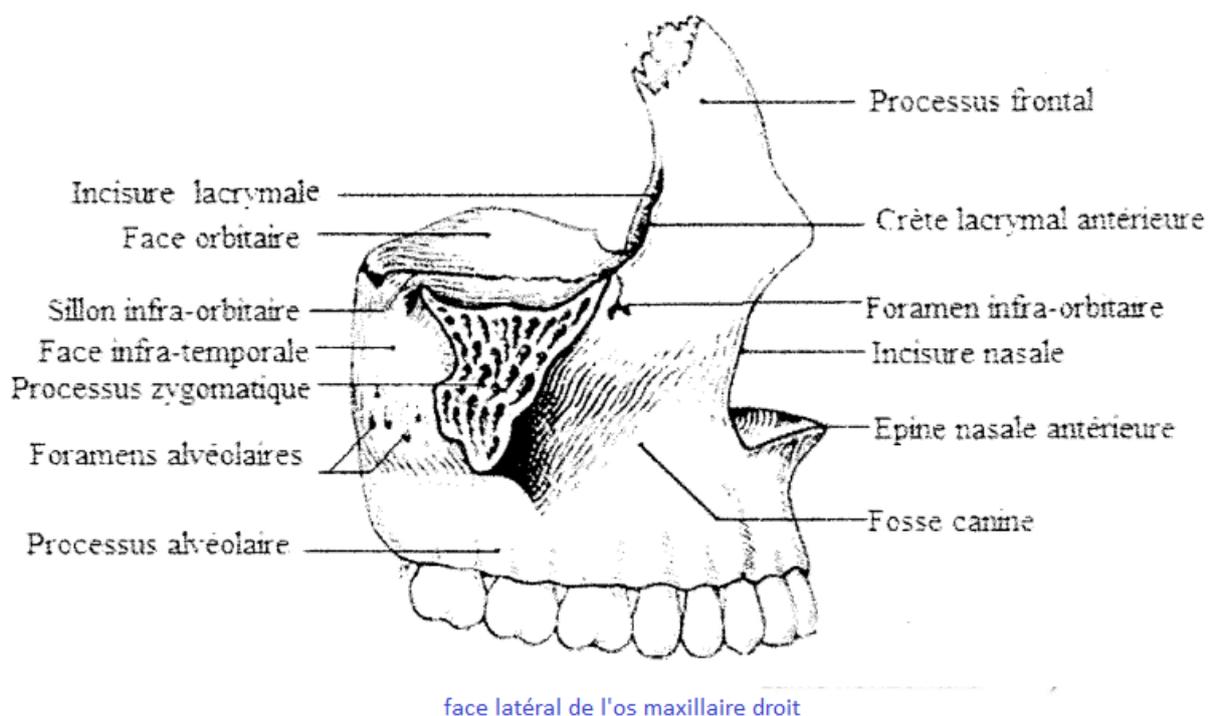


Figure 8: vue latéral de l'os maxillaire droit

2. La dent :

La dent est un organe innervé, irrigué et composé d'une couronne et d'une ou plusieurs racines implantées dans l'os alvéolaire des os maxillaires (maxillaire et mandibule) de la cavité buccale, et destiné à couper et à broyer les aliments. Elles soutiennent aussi les joues et les lèvres et contribuent à l'esthétique du visage ainsi qu'à la qualité de la prononciation. On distingue les incisives, les canines, les prémolaires et les molaires. Les dents se forment au cours de la dentition et leur nombre total est en principe de 20 ou 32 selon qu'il s'agisse de la denture temporaire ou définitive, respectivement.

La dent est de 3 parties distinctes : la couronne visible en bouche, la racine implantée dans l'os et le ligament alvéolo-dentaire qui relie la racine à l'os.

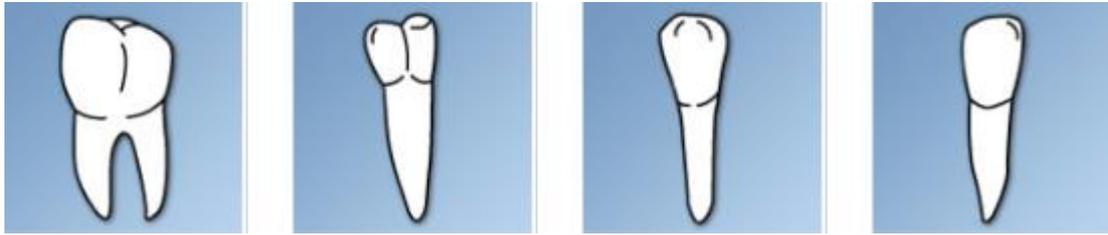


Figure 9: les différents types de dents humaines
(De gauche à droite : molaire, prémolaire, canine, incisive)

La dent est formée de plusieurs tissus :

2.1. L'émail :

Forme la couche externe de la couronne. Ce tissu est minéralisé à 97 % par l'hydroxyapatite. Les 3 % restants constituent la trame organique, composée essentiellement de collagène et d'eau. Tissu le plus dur du corps humain. L'émail est moins épais sur les dents temporaires que sur les dents définitives.

2.2. La dentine :

Constitue la couche intermédiaire de la couronne. Ce tissu est minéralisé à 70 % par l'hydroxyapatite. Les 30 % restants (dont 12 % d'eau) constituent la trame organique, composée essentiellement de collagène. La dentine est perforée de micro-tubes ou tubules dentinaires. Ceux-ci contiennent les prolongements des cellules dentaires, les odontoblastes.

2.3. La pulpe :

Est située tout au centre de la dent et assure l'innervation et la vascularisation en provenance des racines dentaires. On peut distinguer deux parties ; La pulpe coronaire ou pulpe camérale, confinée dans un espace cavitaire de la couronne dentaire appelé chambre pulpaire, et La pulpe radiculaire, contenue dans les canaux radiculaires.

Les odontoblastes tapissent la périphérie et envoient leurs prolongements dans les tubules dentinaires. Elles synthétisent la dentine secondaire tout au long de la vie, de manière centripète, et à un rythme très lent. En réponse à une agression carieuse ou traumatique, elles peuvent sécréter à un rythme plus rapide de la dentine réactionnelle.

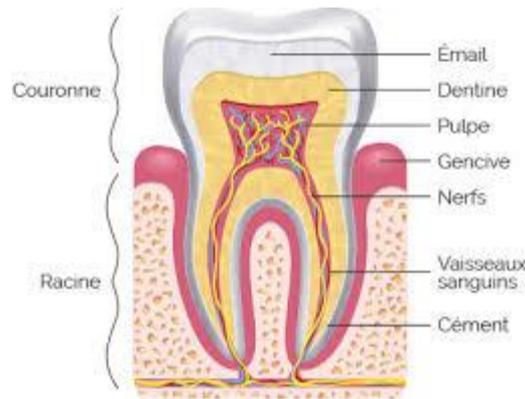


Figure 10: structure d'une dent

3. Le parodonte :

L'ensemble des tissus de soutien de la dent (paro : autour, odonte : dent) .Il comprend : l'os alvéolaire du maxillaire ou de la mandibule ; le ligament alvéolo-dentaire ou désmodonte; la gencive ; le cément de la racine dentaire ; ainsi que des éléments nerveux et sanguins.

3.1. La gencive :

La gencive est une partie de la muqueuse buccale. C'est aussi l'élément le plus superficiel du parodonte. La gencive commence à la jonction muco-gingivale, recouvre la partie de l'os alvéolaire la plus proche du collet des dents et se termine autour de ces collet en gencive marginale libre. Une collerette épithéliale différenciée, appelée attache épithéliale, assure la fixation de la gencive sur la structure calcifiée de la dent. Ainsi la gencive assure la continuité de la limite épithéliale de la cavité buccale.

Cliniquement on observe plusieurs zones gingivales : la gencive marginale libre, d'environ 1,5 mm de hauteur, la gencive attachée qui est de hauteur variable et la gencive inter dentaire qui occupe l'embrassure entre deux dents voisines.

La gencive saine et rose saumon ou corail, elle peut être aussi pigmentée, de teinte sombre, ce qui est banale chez les noirs mais se rencontre éventuellement chez les caucasiens et les orientaux. La gencive est de consistance ferme et fixée aux structures sous-jacentes. Sa surface est kératinisée et présente, de plus, un aspect de peu d'orange.

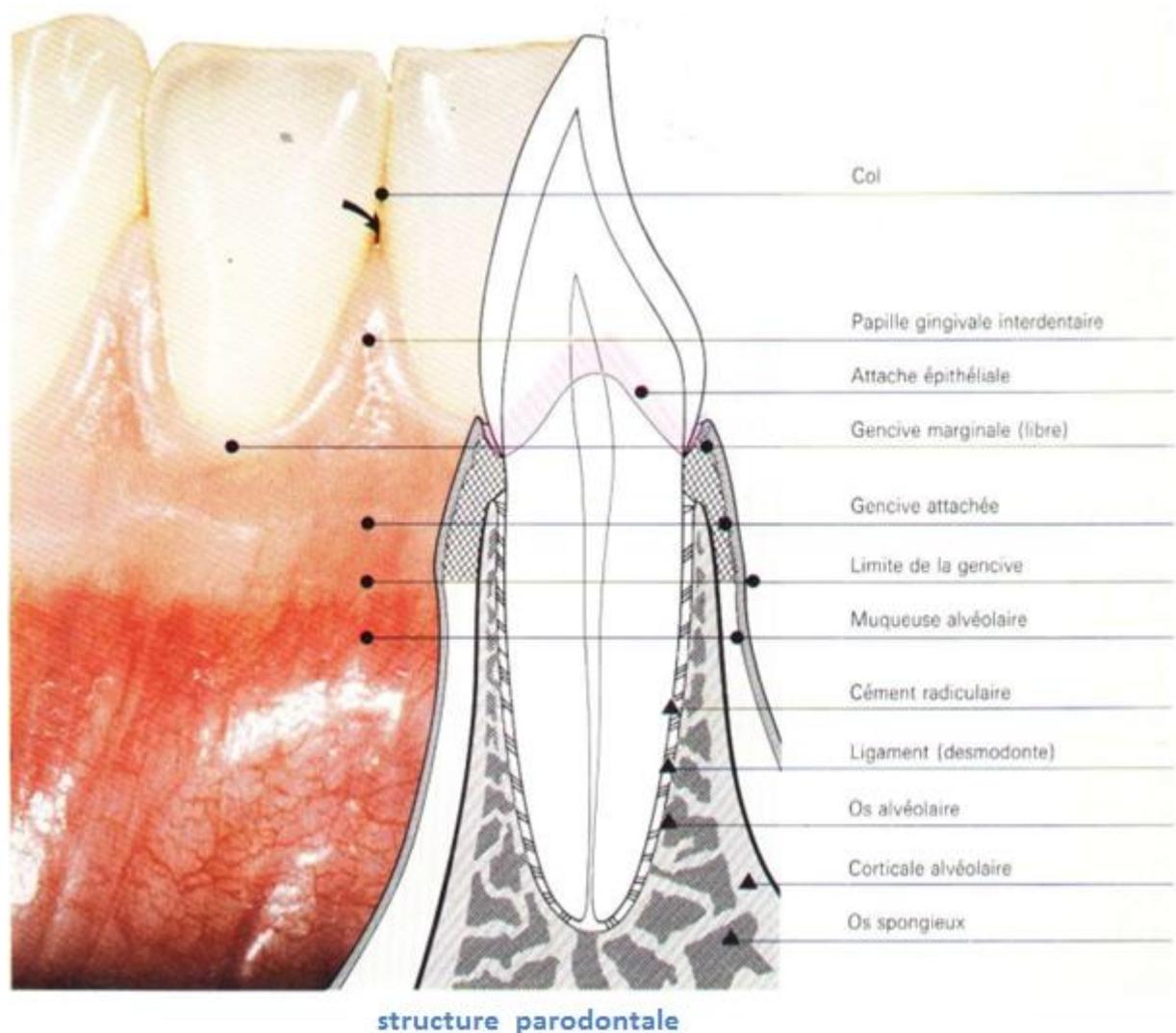


Figure 11: structures parodontales

3.2. Le desmodonte :

Appelé encore LAD (ligament alvéolo dentaire), le desmodonte est la structure conjonctive qui entoure la racine d'une dent et sert à relier la dent à l'os alvéolaire, il est constitué d'une substance fondamentale, des fibres et des éléments cellulaires. Les éléments les plus importants du LAD sont les fibres principales qui sont collagénique et disposées en faisceaux selon un trajet sinueux, elles se tendent sous l'effet des forces masticatoires.

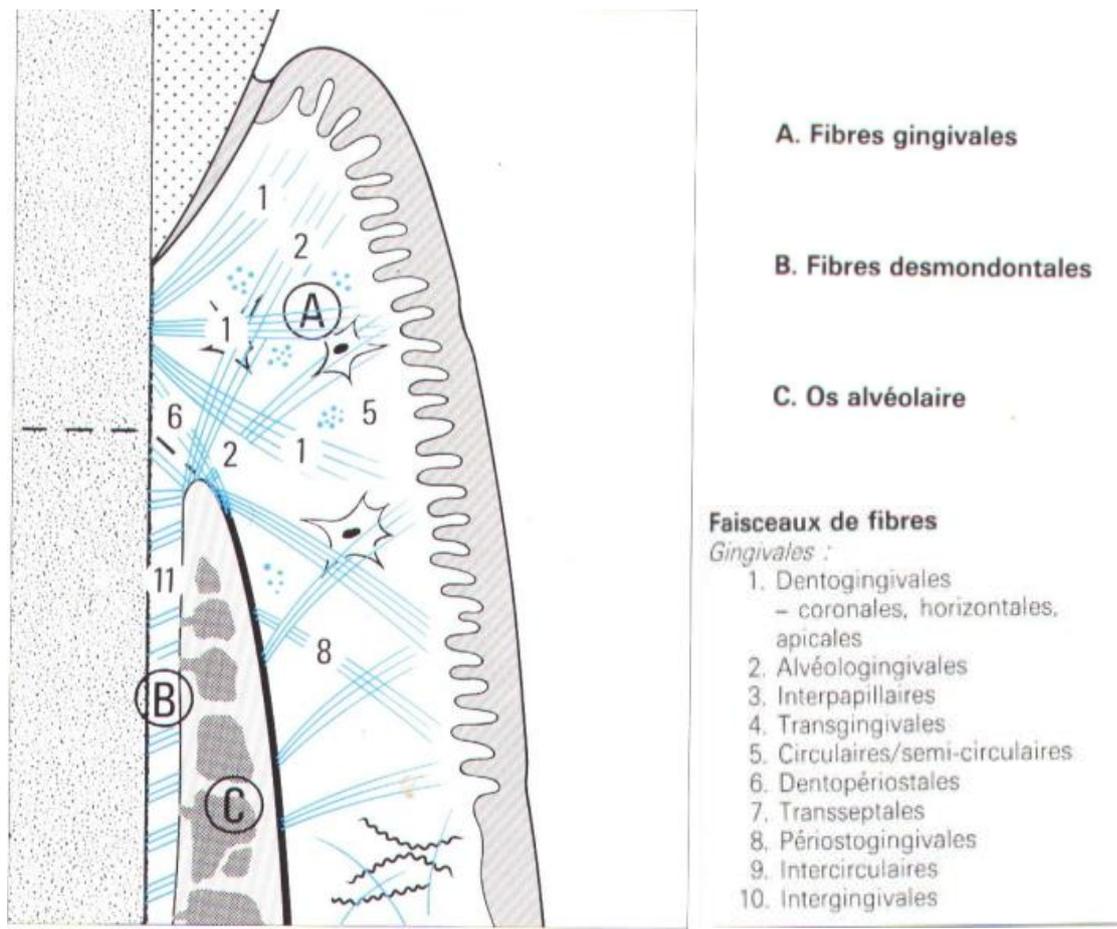


Figure 12: faisceaux de fibres gingivale et désmodontale, cément, os alvéolaire

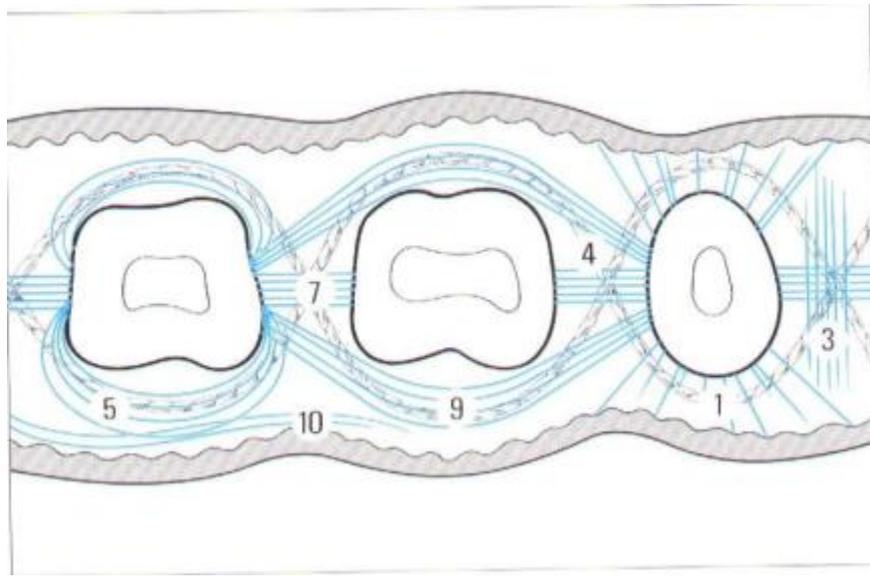


Figure 13: architecture des fibres gingivale en coupe horizontale

3.3. Le ciment :

Le ciment est un tissu conjonctif minéralisé (calcifié) spécialisé comme l'os, il recouvre l'enveloppe extérieure de la racine et occasionnellement des petites portions de la couronne dentaire, et sert de pôle d'insertions aux fibres du ligament desmodontales. Il n'est pas tout à fait aussi dur que la dentine, mais il possède les mêmes types de cristaux et la même substance minérale il possède beaucoup de caractéristiques communes avec le tissu osseux, cependant la principale différence réside dans l'absence de vaisseaux sanguins, de lymphatiques et de nerfs.

Le ciment joue un rôle de protection car il recouvre intimement la surface dentinaire et un rôle d'attachement par l'insertion des fibres desmodontales à son niveau et un rôle stabilisateur car il assure la compensation de la perte de substance provoquée par l'usure occlusale.

3.4. L'os alvéolaire :

L'os alvéolaire constitue le support osseux de la dent sur l'arcade il entoure les racines dentaires et détermine ainsi autant d'alvéoles que les racines, la base de ces alvéoles est en continuité avec l'os basale. Il se constitue avec le développement et l'éruption des dents et se résorbent progressivement après leur chute. Autrement dit, l'os alvéolaire naît et disparaît avec les dents.

V. Manifestations oro-faciale des syndromes thalassémique :

1. Manifestations oro-faciale de β thalassémie majeur :

1.1. Sur le plan osseux :

L'atteinte osseuse se traduit par deux affections distinctes : une hyperplasie de la moelle et une ostéoporose. [30]

L'ostéoporose, qui est à la fois une conséquence de la croissance des espaces inter-trabéculaires et de la surcharge ferrique, entraîne un amincissement des corticales, [30.31] Le tubercule de mandibule vu en panoramique donne un aspect nid d'abeille. [32]

La synthèse insuffisante d'hémoglobine se traduit par une importante diminution de la production d'hématies matures. L'hypoxie tissulaire, secondaire à l'anémie, stimule la synthèse d'érythropoïétine. Ce rétrocontrôle positif mène à une expansion médullaire massive intéressant surtout les os de la face et de la voûte crânienne, et certains os longs.³¹ Cette hyperplasie des espaces médullaires induit le développement de malformations crânio-faciales caractéristiques, retrouvées chez ce patient. Il présente un faciès dit thalassémique ou « chip Munk facies » [33] ; le visage est de forme carrée avec une proéminence fronto-pariétale, une protrusion des zygomatocaux et du menton, et un élargissement du dos du nez. Pour le pariétal dans les cas typiques, on peut observer les « traits osseux thalassémiques caractéristiques » : aspect en « poils de brosse » sur les clichés du crâne de profil. [34] Un aspect poils de brosse sur une radiographie du crâne n'est pas rare mais une apparence similaire dans les os du visage est rare et suggère un degré extrême d'érythropoïèse médullaire chez ce patient. [35]

La selle turcique présente une forme atypique, évasée, avec absence des processus clinoides antérieurs; ces modifications sont secondaires au retentissement de la maladie sur le développement et l'activité sur l'hypophyse. Ceci pourrait aussi expliquer le retard de croissance. [30.36] L'hyperplasie médullaire étant plus importante au maxillaire qu'à la mandibule qu'est à l'origine des relations squelettiques de classe II avec pro-alvéolié maxillaire [37]

La diminution de hauteur faciale totale et de la hauteur faciale inférieure peut s'expliquer par l'absence de pneumatisation des sinus maxillaires.[34]

La mandibule est généralement moins saillante que le maxillaire, apparemment parce que la couche corticale de la mandibule est dense et résiste à l'expansion. [38]

Les bords du canal alvéolaire inférieur (canal mandibulaire) peut être faible et indiscernable, la lamina dura faible et atténué. [39]



Figure 14: Aspect chipmunk caractéristique de la thalassémie (vue frontal)



figure 15: Aspect chipmunk caractéristique de la thalassémie (vue de profil)



Figure 16: aspect poils de brosse caractéristique chez un patient thalassémique [35]

1.2. Sur le plan muqueux : [40.41.42.43.72]

a. Sur la Muqueuse :

La muqueuse buccale présente fréquemment une pâleur avec teinte jaune citron due au dépôt de pigmentation de la bilirubine et à l'ictère chronique et l'anémie, caractéristique dans la thalassémie majeure, surtout lorsque l'hémoglobine tombe en dessous de 8 mg / dl. Les tissus gingivaux peuvent sembler fins et pâles, mais sont souvent sinon normal. La couleur de la gencive parfois a tendance à être sombre en raison des niveaux élevés de ferritine dans le sang.

b. Sur la Langue :

Concernant la langue La glossite atrophique est une constatation constante, et la macroglossie peut être présente en raison d'arcs plus gros. Anémie ferriprive et carence d'acide folique peut produire des symptômes de glossodynie. La glossodynie est multifactorielle comme pourrait être due à l'anémie, hypo fonction salivaire ou pour des causes psychologiques.

c. Sur la Salive :

Des niveaux élevés des ions ferriques dans le sérum sanguin causé par la thalassémie et son traitement sont déposés dans les cellules sécrétoires des parotides provoquant un dommage à la glande, qui est exprimé dans l'apparition des signes et symptômes comme l'inflammation douloureuse des glandes salivaires et diminution du flux salivaire. Ce qui provoque à son tour la xérostomie.

d. Gingivite et parodontite :

L'incidence de la gingivite et parodontite chez les patients atteints de la maladie semble probablement liée à des facteurs locaux tels qu'une mauvaise hygiène buccale, une malocclusion et un assèchement des gencives du fait du xérostomie et l'absence de stomion causé par les dents saillantes et le protrusion maxillaire. L'anoxémie chronique peut dans certains cas prédisposent le patient thalassémique aux troubles gingivaux. Une gingivite sévère est évidente si le patient est soumis à une splénectomie.



Figure 17: l'état parodontal d'un patient thalassémique

e. Infections :

Les patients thalassémique sont sensibles à de nombreuses bactéries et infections virales, La prévalence élevée de *S. aureus* ou *Candida albicans* chez les patients thalassémique peuvent être expliqué par le fait que la transfusion sanguine et l'état nutritionnel et la faiblesse du système immunitaire peuvent affecter la colonisation d'agents pathogènes potentiels. [44]

Une Glossite rhomboïde médiane avec lésions de contact sur le palais et les pétéchies palatines ont été signalés être des signes de candidose.

Sur le plan dentaire :

a. Retard de dentition :

Les patients β -thalassémiques ont une dentition retardée. Cela pourrait être attribué à différents changements pathologiques des tissus, causé par hypoxie chronique, dépôts de fer, complications de transfusion sanguine ou complication d'une thérapie de chélation en plus des déformations osseuses. L'hypoxie, l'anémie et / ou les facteurs associés dépriment l'éruption précoce des dents [46]. L'hypoxie chronique tissulaire ; en particulier ceux impliqués dans le processus de la dentition (par exemple composants du ligament parodontal, follicule dentaire) peut être un facteur important de retard dentition chez ces patients. [47.48]

L'hémolyse chronique et la surcharge en fer est à l'origine d'une insuffisance hépatique chronique qui peut altérer le métabolisme de nombreux éléments essentiels pour une dentition adéquate, y compris les vitamines liposolubles et nutriments. Tout cela peut compromettre le

développement dent. Les nutriments essentiels à une dent saine comprennent le calcium, phosphore et vitamines (A, C et D). Le calcium et le phosphore sont nécessaires pour former correctement les cristaux d'hydroxyapatite. Leurs taux sanguins sont maintenus par la vitamine D. La vitamine A est nécessaire pour la formation de kératine et la vitamine C pour le collagène. Le fluorure est incorporé dans les cristaux d'hydroxyapatite d'une dent en développement et la rend plus résistante à la déminéralisation et à la désintégration ultérieure. [49]

b. Forme et couleur des dents :

La Perturbations des tissus impliqués dans le développement des dents entraînent l'apparition de racines courtes et en forme d'épines ; le taurodontisme, dans lequel le corps de la chambre dentaire et pulpaire est agrandi verticalement au détriment des racines. En conséquence, le plancher de la pulpe et la furcation de la dent se déplacent apicalement le long de la racine. Le taurodontisme est produit le plus souvent dans les dents molaires permanentes.[41]

L'ictère chronique associé à la thalassémie, et l'incorporation de pigment sanguin de bilirubine, qui est un produit de dégradation de l'hémoglobine, dans les tubules dentinaires pendant la formation des dents, entraîne une coloration couleur rouge violacé ou brun rougeâtre. Les dents affectées seront fluorescentes en rouge avec la lumière ultraviolette. [50]

En outre, l'émail et la dentine sont les meilleurs indicateurs des dépôts de fer. De plus, les dents de lait et les dents permanentes des patients atteints de thalassémie contiennent jusqu'à cinq fois plus de concentration de fer qu'à celle des individus normaux. Une concentration élevée en fer peut aussi expliquer la décoloration des dents chez les patients atteints de β -thalassémie majeure. [51]



Figure 18: Décoloration des dents chez un patient thalassémique [50]



Figure 19: Radiographie Rétro-alvéolaires des molaires permanentes taurodontique [52]

c. Class squelettique:

L'une des manifestations buccales les fréquentes chez les patients atteints de la thalassémie est la classe II squelettique avec proalvéolie supérieur provoquée par l'expansion médullaire [37]. Souvent, l'arcade mandibulaire est télescopée à l'intérieur de l'arcade maxillaire (syndrome de Brodie). [53]

Il y a une variation concernant la fréquence et type de malocclusion chez les patients TM. L'une des explications de cette variation pourrait être dérivée de « Scutellari et al » [54] qui a démontré que tous les patients TM traités avec un faible régime de transfusion avaient une classe dentaire et / ou squelettique II, contre 40,7% pour les patients adéquatement transfusés.

d. Dimensions d'arcades dentaires :

les dimensions des arcades maxillaire et mandibulaire sont réduites chez les patients atteints de thalassémie majeure par rapport aux patients saine, La taille et la forme de l'arcade dentaire sont influencées par plusieurs facteurs génétiques, environnementaux, conditions pathologiques, éruption; position, nombre de dents et diversité ethnique [55.56.57], pour les patients thalassémique ; la réduction des dimensions des arcades dentaires pourraient être une réflexion du retard général de croissance et du changements squelettique chez les patients thalassémiques. [58.39]

e. Disharmonies dento-maxillaire:

Un autre effet buccal indésirable et fréquent de la thalassémie est la disharmonie dento-maxillaire, principalement causée par le développement excessif du maxillaire qu'entraîne l'élargissement des procès alvéolaires maxillaires. La denture est secondairement déplacée par l'expansion médullaire d'où l'existence de diastèmes particulièrement inter-incisifs et d'espaces entre les germes. Cela, associé à la classe 2 conduit à un over-jet et open-bite antérieur marqué. Au contraire, la réduction de la taille d'arcade mandibulaire conduit quelquefois à un encombrement dans l'arcade inférieure. [31]



Figure 20: encombrement dentaire chez un patient thalassémique



Figure 21: diastème chez une patiente thalassémique

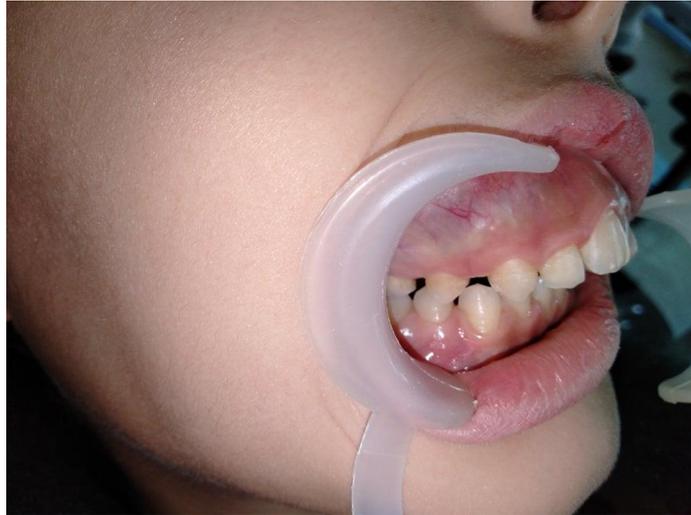


Figure 22: overjet augmenté chez une patiente thalassémique

f. Caries dentaire:

Les personnes atteintes de thalassémie ont un taux de carie dentaire plus élevé que les personnes qui ne souffrent pas de thalassémie, la prévalence des caries à des facteurs endocriniens représenté par la réduction du flux salivaire et concentrations médianes salivaire de phosphore et d'Ig a significativement plus faibles chez ces patients, ce qui pourrait permettre une prolifération microbienne accrue. [59.60]

La carie dentaire chez ces patients semble être associée principalement à la négligence dentaire, cela se produit parce que les patients thalassémiques sont plus préoccupés par les complications médicales graves de la thalassémie et que leurs dents sont négligées dans le processus. [61]

En raison d'une vulnérabilité élevée à la caries dentaires et de patients thalassémiques ne prêtant pas beaucoup d'attention à leurs soins dentaires par des traitements et/ou obturations dentaires réparatrices, il arrive une phase où les individus commencent à ressentir des douleurs dentaires. C'est alors que les patients thalassémiques tentent d'obtenir un traitement dentaire d'urgence. Lorsque les patients commencent à ressentir de la douleur, c'est généralement lorsque la carie dentaire est passée à un stade avancé. À ce stade, il y a un risque plus élevé d'abcès et d'infection de se propager dans les tissus du cou et du visage. Lorsqu'un patient atteint ce stade, le traitement le plus probable consiste à extraire les dents des patients plutôt qu'à fournir des obturations. En conséquence, les patients thalassémiques perdent plus de dents. [62.63]

2. Manifestation orale de β thalassémie intermédiaire :

La thalassémie intermédiaire se situe entre la thalassémie majeure et la thalassémie mineure en termes de gravité [64], Les signes et symptômes de la thalassémie intermédiaire sont comparables à ceux de la thalassémie majeure mais moins intenses. Les patients atteints de thalassémie intermédiaire ont une croissance et un développement relativement normaux. Cependant, une pâleur, une splénomégalie et des altérations faciales sont régulièrement observées comme dans la thalassémie majeure. Ces personnes sont chroniquement anémiques, mais ils ne nécessitent pas de transfusions régulières sauf en cas d'infections récurrentes ou d'aggravation de l'anémie. [65.66]

3. Manifestations orale de β thalassémie mineur :

La thalassémie mineure est légère, avec une expression clinique minimale [67]

4. Manifestations orale de α thalassémie :

La condition est asymptomatique chez les patients atteints de α -thalassémie, une légère anémie est exprimée au niveau oral par la pâleur muqueuse. [68]

5. Variations et fréquences des manifestations de thalassémie :

Les manifestations de la thalassémie majeure dépendent de la gravité de l'anémie, de l'âge du patient, de la durée des symptômes cliniques, du moment et de la fréquence des transfusions sanguines, de l'âge du début du traitement par chélation du fer, de la greffe de moelle osseuse et de la splénectomie Le traitement précoce par transfusions et chélation adéquate a limité le développement des anomalies squelettiques. [49]

Les manifestations de la thalassémie augmentent avec l'âge. Un diagnostic et une prise en charge précoces permettent un pronostic plus favorable et minimisent les complications. [39]

6. Tableau de récapitulations :

	manifestations	causes
osseux	« chipmunk » facies	une proéminence fronto-pariétale, une protrusion des zygomas et du menton, et un élargissement du dos du nez
	aspect « poils de brosse »	hyperplasie médullaire
	protrusion maxillaire	hyperplasie médullaire dans les os maxillaires
	corticales mandibulaires fin, canal inférieur indiscernable	expansion médullaire dans le mandibule
parodontale	pâleur, glossite atrophique, glossodynie	anémie
	inflammation des parotides, réduction de flux salivaire	dépôt de fer dans les glandes salivaires
	absence de stomion	protrusion maxillaire, overjet augmenté
	gingivite sévère	Si splénectomie effectuée
	Gencive de couleur sombre	taux élevé de ferritine dans le sang
dentaire	retard de dentition, taurodontisme	hypoxie chronique, Hémochromatose
	coloration des dents	pigments sanguins dans les tubules dentinaires
	class II squelettique	protrusion maxillaire
	syndrome de Brodie	arcade mandibulaire télescopé dans l'arcade maxillaire
	dimensions des arcades réduites	retard de croissance
	dysharmonie dento-maxillaire	développement pathologique des maxillaires
	taux de carie dentaire élevé	mauvaise hygiène, concentrations salivaire de phosphore et d'Ig a réduit

Tableau 2 : récapitulations des manifestations important chez les patients thalassémique

VI. Impact du syndrome thalassémique sur l'approche dentaire :

1. Rôle de la médecine dentiste avec les patients thalassémique :

Les dentistes doivent avoir une compréhension approfondie des éventuelles manifestations buccales de la maladie, des similitudes avec l'anémie ferriprive et des complications pouvant survenir à la suite du traitement. La prise en charge réussie d'un patient atteint de thalassémie dépend d'un diagnostic approprié et d'un plan de traitement qui prend en compte les conditions systémiques et orales.

Le risque de maladie buccale chez les patients atteints de thalassémie reste élevé et la prévention contre les maladies bucco-dentaires reste très importante compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie de ces patients et du rôle que le bon état buccal a dans une meilleure qualité de vie.

En outre, le traitement des foyers d'infections buccales augmente encore l'espérance de vie de ces patients immuns déficients, car ces infections peuvent entraîner de plus gros problèmes dans d'autres organes.

2. Considérations et recommandations de prise en charge des patients thalassémiques et les Facteurs que pouvant influencer les traitements dentaires : [41.39.69.70.71]

La prise en charge dentaire d'un patient thalassémique nécessite une attention particulière, car ce patient pourrait souffrir de complications de la maladie, telles que dysfonctionnement cardiaque et hépatique, diabète, immunité compromise et infection post-splénectomie. Une évaluation soigneuse de la condition évitera les complications qui pourraient survenir à cause du traitement. La plupart des patients atteints de thalassémie peuvent recevoir en toute sécurité des soins d'hygiène dentaire et des traitements dentaires de routine. Cependant, les procédures longues doivent être évitées chez les patients atteints de formes plus graves de la maladie.

Le travail d'équipe multidisciplinaire est la clé de soins dentaires optimaux pour les patients atteints de thalassémie en général et les patients atteints de bêta-thalassémie majeure en particulier. Une liaison étroite doit être maintenue avec l'hématologue et / ou le cardiologue à chaque étape de la planification du traitement dentaire. Plus le dentiste est

informé de cette maladie complexe et de ses implications systémiques, meilleur est le niveau de soins qu'il peut fournir à ses patients.

Lors de la prise en charge d'un patient thalassémique, l'attention doit être concentrée sur l'obtention d'autant d'informations que possible. Avant de commencer le traitement, un rapport complet des antécédents médicaux et situation actuel est requis pour une évaluation de santé de base. Cela devrait inclure :

- Type de thalassémie
- Taux d'hémoglobine actuel du patient
- Degré de surcharge en fer dans le corps
- Chélateurs administrés au patient
- Présence ou absence de splénomégalie
- Histoire de la splénectomie
- sérologie
- Pronostic global du patient et espérance de vie.

a. Type de syndrome thalassémique :

Le plan de traitement diffère selon que le patient présente une thalassémie mineure, majeure ou intermédiaire. Chez les patients présentant α thalassémie ou thalassémie mineure, des procédures plus complexes peuvent être envisagées.

Le diagnostic de thalassémie intermédiaire ne doit pas être considéré comme bénin par le dentiste, des tests de coagulation et de taux d'Hb appropriés doivent être effectués avant de subir une intervention chirurgicale.

L'anémie ferriprive et la carence en acide folique peuvent provoquer des symptômes de glossodynie et de perte de papilles. Les résultats hématologiques de la thalassémie mineure sont très similaires à ceux de l'anémie ferriprive, et la carence en acide folique est une complication courante de la thalassémie mineure. Par conséquent, une forme de thalassémie peut être envisagée dans un diagnostic différentiel de glossodynie et de perte de papilles. [61]

b. L'anémie et niveau d'hémoglobine :

Outre les symptômes oro-faciales associées à l'anémie chronique, les patients peuvent sembler épuisés, paresseux et peu intéressés dans les activités physiques et l'hygiène oral.

Une mauvaise cicatrisation peut en résulter après les interventions dentaires chirurgicales. La possibilité de symptômes exacerbés d'hypoxie cérébrale ou cardiaque persiste chez un patient anémique en cas de saignement important.

Donc les visites doivent être courtes et adaptée au niveau de tolérance du patient, une mauvaise cicatrisation, en particulier pendant les procédures invasives, doit être prise en considération.

Les traitements chirurgicaux complexes sont contre-indiqués chez les patients si la transfusion sanguine et le traitement chélateur ne sont pas optimaux.

Toute procédure invasive chez ces patients doit être effectuée après une transfusion et une prophylaxie antibiotique obligatoire et l'étude du profil de coagulation. Le taux d'Hb doit être supérieur à 10 g/dl avant toute procédure clinique.

Une prophylaxie antibiotique similaire à celle utilisée pour la prévention de l'endocardite bactérienne doit être administrée. C'est-à-dire 50 mg / kg d'amoxicilline (jusqu'à une dose maximale de 2 g) 1 heure avant le travail dentaire. Si le patient est allergique à la pénicilline, 20 mg / kg de clindamycine (jusqu'à une dose maximale de 600 mg).

Une liaison étroite avec l'équipe d'hématologie est nécessaire pour déterminer les complications potentielles lors de la prestation d'un traitement dentaire extensif et les mesures nécessaires doivent être mises en place pour confirmer un traitement efficace.

c. La surcharge en fer et ses complications :

Si elle n'est pas traitée, une surcharge en fer peut endommager les organes et être mortelle. Le fer s'accumule dans les tissus cardiaque, endocrinien et hépatique ainsi la gencive des patients de la thalassémie et augmente le risque de fibrose, de cirrhose et de cancer du foie.

Les dentistes doivent toujours être conscients de la surcharge en fer (légère, modérée ou lourde) à l'aide des tests biologiques, car elle a un impact sur le pronostic. Les dentistes doivent prendre des précautions supplémentaires pour compenser les complications potentielles et les effets secondaires des chélateurs oraux.

-Complications cardiaque :

Les patients atteints de bêta-thalassémie majeure souffrent de nombreuses complications cardiaques dues à une anémie chronique associée à une accumulation de fer dans le myocarde, et cela doit être pris en considération lors du traitement de ces patients.

Même les dysfonctionnements cardiaques asymptomatiques peuvent se compliquer dans des situations de stress. Les dentistes devraient se renseigner sur toute affection cardiaque ou médicament sous-jacent. Les anesthésiques avec vasoconstricteurs doivent être soigneusement utilisés, L'adrénaline en anesthésie peut entraîner des problèmes cardiovasculaires, ce qui implique une pression artérielle élevée, des douleurs thoraciques, une crise cardiaque et des arythmies. Les dentistes doivent être conscients du degré d'atteinte cardiaque.

Le risque de péricardite et de septicémie doit être pris en compte en cas de procédures invasives et de maladie parodontale.

-Complications hépatique :

Les patients atteints de bêta-thalassémie sévère souffrent d'une augmentation de la concentration en fer du foie. Et présentent un risque élevé de transmission du VIH et des virus de l'hépatite B et C.

Des précautions appropriées doivent être prises par l'équipe dentaire pour réduire le risque de transmission, et il faut être prudent lors de la prescription de médicaments, afin d'éviter les médicaments hépatotoxiques.

Certains des médicaments à éviter sont les sulfamides, le chloramphénicol, la ciprofloxacine, la doxycycline et l'aspirine. Le paracétamol est une alternative sûre à l'aspirine et les AINS.

-Diabète :

La possibilité d'apparition du diabète en tant qu'expression de l'hémochromatose secondaire nécessite des mesures préventives strictes de la part du dentiste qui incluent l'évaluation de glycémie et une prophylaxie antibiotique avant d'entreprendre toute procédure dentaire.

La parodontite, la gingivite sont des foyers d'infection très dangereux chez ces personnes immunodéprimées. Cette situation est aggravée en présence d'une splénectomie.

-Splénectomie :

La présence ou l'absence de cet organe modifie l'approche dentaire. Dans ce contexte, l'absence d'hypersplénisme, de leucopénie et de thrombocytopénie, facilite le traitement dentaire. En revanche, la présence d'hypersplénisme avec leucopénie et thrombocytopénie nécessite la prescription d'antibiotiques et de concentrés plaquettaires avant les procédures dentaires.

Chez les individus splénectomisés, il y a une augmentation des plaquettes en circulation et la sensibilité à la septicémie par les bactéries et les protozoaires augmentent.

La cavité buccale doit être empêchée d'être une source de propagation bactérienne, ce qui nécessite une radicalité accrue dans le traitement dentaire. La prophylaxie antibiotique est obligatoire, Comme les patients splénectomisés sont généralement sous chimio-prophylaxie à la pénicilline régulière, un changement d'antibiotique est recommandé pendant le traitement dentaire pour éviter la résistance bactérienne.

L'augmentation du nombre de plaquettes résultant de la splénectomie implique un plus grand risque de thrombose, il est possible de recourir à l'administration de médicaments antiplaquettaires pour réduire le risque de thrombose dans de tels cas avec une surveillance du temps de saignement ou une consultation avec un hématologue.

-Chélateurs oraux :

Les chélateurs oraux sont couramment utilisés par les patients thalassémiques. Les effets secondaires de la déféripone orale comprennent l'hépatite, l'agranulocytose et la neutropénie. Le déférasirox affecte principalement la fonction rénale et provoque également une hépatite, des saignements gastro-intestinaux et une cytopénie. L'implication possible du système immunitaire comme effet secondaire de ces médicaments donne une raison de plus pour laquelle la couverture antibiotique est obligatoire chez les patients thalassémiques. Une extrême prudence doit être apportée au type de médicament et à la posologie telle que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et certains antibiotiques car les fonctions hépatiques et rénales sont altérées avec la présence possible de saignements gastro-intestinaux.

d. Les infections :

L'augmentation des infections chez les patients atteints de bêta-thalassémie découle à la fois de facteurs liés à la maladie et au traitement. Ces patients souffrent d'un plus grand risque d'infection. Ces infections peuvent être une infection bactérienne, virale ou fongique.

Les infections ou abcès dentaires doivent être une urgence et ne doivent pas être laissés sans traitement.

e. Les bisphosphonates :

Les bisphosphonates sont couramment utilisés chez les patients thalassémiques. En raison de leur puissante inhibition de la résorption osseuse, ils sont largement utilisés pour la gestion de l'ostéoporose associée à la thalassémie et la prévention des fractures. Cependant, ces

dernières années, il y a eu un nombre croissant de cas d'ostéonécrose de la mâchoire liée aux bisphosphonates. Cela se caractérise par une exposition transe-muqueuse de l'os nécrotique, associée à une mauvaise cicatrisation des gencives, un engourdissement et une douleur à la mâchoire.

Pour les patients déjà sous bisphosphonates, il est important de réduire les traumatismes muqueux et d'éviter les extractions dentaires inutiles, les traitements restaurateurs et non chirurgicaux semblent sûrs. Pour une intervention chirurgicale invasive, les patients doivent être informés du risque en préopératoire et étroitement surveillés en postopératoire.

f. L'anesthésie :

***L'anesthésie local et sédation :**

La plupart des patients thalassémiques peuvent être traités normalement en utilisant un anesthésique local complété si nécessaire par une sédation par inhalation. En raison de la possibilité d'altérer la circulation locale, une procédure courte peut être effectuée en utilisant un anesthésique sans vasoconstricteur. Cependant, si la procédure prend du temps, la lidocaïne à 2% avec un vasoconstricteur 1/100 000 (l'épinéphrine est préférée) peut être utilisée. L'oxyde nitreux peut être utilisé en toute sécurité dans la mesure où la concentration en oxygène est > 50%, le débit est élevé et le patient est capable de ventiler correctement. La sédation orale est une alternative pour aider à diminuer les niveaux d'anxiété préopératoire.

***Anesthésie générale :**

Les patients peuvent se présenter pour une chirurgie électorale ou d'urgence, telle que la correction des déformations faciales et le traitement opératoire des fractures. En raison de l'anémie et de l'hypoxie causées par la maladie, le taux d'Hb doit être optimisé en préopératoire et maintenu à des niveaux adéquats avec des stratégies de transfusion et d'économie de sang. Une évaluation soignée des voies aériennes est d'une importance vitale, car une intubation difficile peut être rencontrée en présence d'une hypertrophie maxillaire ou d'une hypertrophie amygdalienne.

g. L'État psychologique :

Les patients atteints de thalassémie sont vulnérables aux défis psychologiques, y compris la dépression et l'anxiété qui peuvent avoir un impact sur la motivation des patients et leur volonté d'accepter des interventions dentaires. En raison de l'anémie chronique sous-jacente,

les patients thalassémiques peuvent ressentir de la fatigue, des étourdissements, un essoufflement, des maux de tête et des crampes aux jambes.

Le soutien psychologique dans le but d'améliorer la santé émotionnelle doit être adapté à l'âge du patient et à sa tolérance à l'intervention prévue le jour du traitement. Le rendez-vous doit être aussi court que possible pour réduire le stress.

h. maladie du greffon contre l'hôte (Gvhd) :

La greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques issues du cordon ombilical ou du sang périphérique reste le seul traitement curatif de la β -thalassémie majeure, surtout pour les patients ayant une faible conformité avec le traitement chélateur.

La GVHD est une complication majeure de la greffe de moelle osseuse allogénique touchant entre 20 et 70 % des patients. Elle se présente sous deux formes ; aiguë et chronique. Les manifestations buccales fréquentes, comportent des lésions lichénoïdes, une atrophie muqueuse, des ulcérations, une dysgueusie et une hyposialie.

Une évaluation de la sécrétion salivaire doit être effectuée régulièrement car la GvHD chronique induit une diminution de la sécrétion salivaire à l'origine d'une augmentation du risque carieux et une susceptibilité accrue aux infections, en particulier d'origine fongique, du fait de l'hyposialie, il doit être prévenu par l'application topique de fluorures et du traitement immunosuppresseur local.

Malgré l'absence de consensus, une antibioprofylaxie est recommandée en cas d'acte invasif. Une surveillance rapprochée ainsi que la réalisation de biopsies sur les lésions lichénoïdes suspectes sont nécessaires du fait du risque accru de transformation maligne en carcinome épidermoïde.

i. Carie dentaire et maladie parodontale :

Les patients thalassémiques sont à risque élevé de carie dentaire et de maladie parodontale. Par conséquent, les patients doivent être maintenus sur un programme préventif intensif avec un suivi régulier. Des mesures préventives efficaces doivent être mises en œuvre pour minimiser le besoin de procédures dentaires étendues. Le dentiste doit surveiller les soins dentaires préventifs lors des visites de suivi de routine. Un rappel de 3 mois peut être nécessaire dans certains cas. Des instructions d'hygiène buccale, des conseils diététiques et un renforcement doivent être fournis. Des mesures préventives, y compris la prophylaxie, l'application de fluorure et scellant pour fissures, devraient être mises en œuvre pour

minimiser le besoin de procédures dentaires étendues. Chez les enfants chez qui la dextérité manuelle est limitée, l'utilisation de brosses électriques est recommandée.

La prise en charge endodontique du taurodontisme (si présent) se révèle être parfois un réel défi pour le chirurgien-dentiste. Le traitement endodontique peut échouer pour de nombreuses raisons : canal oublié, mise en forme canalaire incomplète, irrigation et obturation insuffisante. Lorsque le traitement est jugé très difficile, l'extraction peut être envisagée.

Un traitement conservateur des caries est beaucoup plus souhaitable qu'un traitement pulpaire ou une extraction dentaire. Il est important d'éviter les traitements répétitifs afin de minimiser le risque d'infection, d'obtenir la coopération des parents de l'enfant et de stabiliser les caries actives.

j. Traitement orthodontique :

Les patients thalassémique peuvent présenter une malocclusion ou des anomalies squelettiques. La correction des dents antérieures maxillaires dérivées et l'augmentation du surplomb doivent être entreprises pour améliorer l'esthétique, réduire la sensibilité aux traumatismes, éviter l'inflammation gingivale et améliorer la capacité fonctionnelle et l'estime de soi de l'enfant.

En thalassémie, l'orthodontie préventive et interceptive prend la priorité sur l'orthodontie thérapeutique. Il est recommandé de commencer le traitement orthodontique le plus tôt possible en se concentrant sur les approches préventives et interceptive. Les appareils orthodontiques doivent être conçus pour prévenir l'irritation et les infections bactériennes des tissus mous. De faibles forces doivent être appliquées car les plaques corticales sont minces et en raison de l'augmentation du remodelage osseux. Par conséquent, ces patients doivent être suivis de plus près avec des intervalles plus courts entre les rendez-vous car les dents se déplacent plus rapidement que dans la situation normale. La taille des dents plus petites, les racines épineuses courtes et les dimensions réduites de l'arcade dentaire dans la thalassémie doivent être prises en compte lors de la planification du traitement orthodontique. Cependant, le processus de la maladie peut compromettre le résultat du traitement prévu.

Ces problèmes chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire et d'autres variantes moins graves peuvent être traités chirurgicalement, y compris le remodelage de la protubérance maxillaire suivi d'un traitement orthodontique pour aligner les incisives. L'ostéotomie maxillaire pour le repositionnement du maxillaire peut également être effectuée pour un meilleur résultat esthétique.

3. Plan de traitement dentaire pour les patients thalassémique :

examen clinique	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enregistrer les manifestations cranio-faciales 2. Notez la carie dentaire et l'état parodontal 3. Identifier toutes les sources d'infection, présentes et potentielles 4. Prenez des radiographies 5. Évaluer le statut de l'hygiène buccale
approche psychologique	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le dentiste doit comprendre la probabilité que le patient et sa famille se conforment aux mesures préventives et aux recommandations dentaires. 2. Le soutien psychologique dans le but d'améliorer la santé émotionnelle doit être adapté à l'âge du patient.
plan de traitement	<ol style="list-style-type: none"> 1. La première étape des soins dentaires consiste à obtenir un historique détaillé du patient: <ol style="list-style-type: none"> a) type de thalassémie b) Présenter les niveaux d'hémoglobine et de coagulation c) traitements fournis d) degré de surcharge en fer e) chélateurs administrés f) atteinte des organes (cœur, foie, glandes endocrines), médicaments possibles g) présence ou absence de splénomégalie h) splénectomie i) Calendrier transfusionnel j) présence d'infections transmises par transfusion (hépatite C, B, VIH) k) utilisation potentielle des bisphosphonates l) greffe de moelle m) Pronostic du patient n) Futures thérapies pour les patients 2. Établir un plan de traitement et différencier le type de procédures: invasives, non invasives et urgentes ou non. Planifier les interventions dentaires en fonction de la transfusion

programme.

3. Éliminez les sources d'infection existantes ou potentielles. S'il y a besoin de procédures invasives, le dentiste devrait être en mesure d'évaluer les risques potentiels en examinant l'historique et les tests du patient, et de rester en contact étroit avec l'hématologue responsable pour discuter de la faisabilité en cabinet dentaire et de la nécessité d'une antibioprophylaxie.

4. Anesthésie:

a) La plupart des patients peuvent recevoir une anesthésie locale sans problème. Pour les interventions courtes, l'anesthésie sans vasoconstricteur peut être

utilisée pour les procédures plus longues nécessitant une anesthésie plus profonde. Faites attention à l'épinéphrine et vasoconstricteurs en cas de complications cardiaques.

b) La sédation doit être utilisée avec prudence en raison de l'anémie et du risque de dépression respiratoire

c) L'anesthésie générale doit être évitée. Si cela est absolument nécessaire, il doit être effectué sous la garde d'une équipe d'hématologues en tant que procédure hospitalière

d) Discuter des soins sous sédation ou anesthésie générale avec un hématologue ou un anesthésiste avant de procéder.

5. Atteinte pulpaire:

a) Évaluez soigneusement le risque d'infection après le traitement pulpaire, car ces patients sont immunologiquement fragile

b) S'il n'y a pas de résultat positif possible, il vaut mieux être du bon côté et extraire

c) Un excès de confiance n'est pas conseillé

d) Les dents de lait dont la pulpe est infectée doivent être enlevées sans tentative de traitement pulpaire

	<p>6. Extractions dentaires:</p> <p>a) La prophylaxie antibiotique doit être discutée avec le médecin du patient</p> <p>b) Vérifier les niveaux d'hémoglobine</p> <p>c) Les avulsions doivent se faire en douceur</p> <p>d) À éviter si le patient est sous bisphosphonates</p> <p>e) Attention au risque hémorragique</p> <p>7. Traitement orthodontique: discuter de la possibilité avec le médecin du patient, faibles forces devrait être utilisé et une surveillance plus étroite obligatoire.</p> <p>8. priorité des mesures préventives pour minimiser le besoin de procédures invasives:</p> <p>a) Instructions d'hygiène buccale</p> <p>b) Conseils diététiques</p> <p>c) Application de fluorure, scellants pour fissures</p> <p>d) Diagnostic précoce des manifestations oro-faciales pour évaluer le besoin d'orthodontie thérapeutique interceptive.</p>
contrôle	<p>1. Établir un calendrier en fonction du risque de carie du patient</p> <p>2. Mettre en place un programme préventif</p>

Tableau 3 : Plan de traitement dentaire pour les patients thalassémique

VII. conclusion

La thalassémie est l'un des troubles génétiques courants dans le monde et présente un problème de santé publique et un défi social majeurs dans les régions où la fréquence est élevée. Les symptômes de la maladie sont modulés par divers facteurs environnementaux, raciaux et génétiques. Et les symptômes sur la sphère oro-faciale et l'effet du traitement de la maladie peuvent entraîner une diminution significative de la qualité de vie. Par conséquent, les dentistes sont obligés de connaître la nature de la maladie et ses effets sur la sphère oro-faciale. Pour donner le meilleur traitement médical possible.

Annexe

1. Cas clinique #1 :

Melle M.Chaima ; âgée de 21 ans, présente une β -thalassémie majeure homozygote. Suivie depuis sa naissance au niveau du Service d'hématologie de Frans fanon à Blida

Elle a été initialement traitée par des transfusions mensuelles, puis a subi à l'âge de 10 ans une splénectomie, suite à une splénomégalie puis en 2007 une amygdalectomie et une polypictomie nasal.

Elle est sous hydroxyure 500mg /zanitra 5mg /et Aspégic.

Les dernières analyses montrent :

-HB de 8,1g /dl PLT :681 *10³ /MM3 GR : 3,28 *10⁶ /mm3

Ferritine : 719, 3 mm3

Une sérologie négative

A l'examen exo-buccale ; elle présente le visage caractéristique d'un patient ayant une thalassémie majeure ; Un visage de forme carrée avec une proéminence fronto-pariétale, profil convexe avec un sillon labio-mentonnier marqué, protrusion du menton avec biprochélie.



Figure 23 : visage type « chipmunk » d'une patiente thalassémique

A l'examen endo-buccale ; On observe une pâleur de la muqueuse associée à des épisodes fréquents de perlèche érosive (décrits par la patiente), et Une hypertrophie des procès alvéolaires maxillaires.

On observe des relations molaires Class II, une infraclusion incisive avec béance antérieure et une vestibuloversion incisive, des diastème, et un retard d'éruption des dents.

Elle a des troubles de posture, et une mastication et phonation altérée, avec Syndrome D'apnées Obstructives du sommeil.

Chaima est programmée pour une extraction

Elle est mise sous une anti biophylaxie débutée un jours avant l'extraction et poursuivie jusqu'à cicatrisation (amoxicilline 1g 2fois par jour)et les dents sont extraites sans complications, elle motivé à l'hygiène bucco-dentaire et un rendez-vous ultérieur est programmé pour la contrôle de cicatrisation.



2. Cas clinique #2 :

B.Amine âgé de 21 ans ayant un β -thalassémie intermédiaire, se présente à la consultation dentaire à clinique Zabana, Blida pour une remise en état de la cavité buccal avant l'introduction d'un traitement au bisphosphonates.

Amine est suivi à l'hôpital Frantz Fanon, mis sous Hydria, Zanetra et Orapen .

La dernière transfusion remonte à 4 ans. Il a développé une splénomégalie qui a conduit à une splénectomie.

Il n'a jamais bénéficié d'un traitement parodontal antérieur, en revanche l'extraction de plusieurs dents a été faite dans d'autres services.

A l'examen exo-buccale ; on observe le visage chipmunk caractéristique des patients thalassémique avec une asymétrie faciale. Il a une béance labiale et les signes d'un herpès sur la lèvre inférieure.

A l'examen endo-buccale ; on observe les signes d'une mauvaise hygiène, des caries et extractions multiples (indice CAO 7 : 3 caries, 4 absente).

Le patient présente une hyperplasie et une inflammation gingival modéré surtout au niveau des sextants 2 et 5, la gencive est rouge foncée, avec un œdème marqué, un saignement

spontané, une fistule et suppuration, la consistance est molle, le contour est irrégulier, l'aspect est lisse et brillant

L'indice gingival, GI est =3 selon Silness et Loe

Le PI, Indice de plaque =3 selon Silness et Loe

On observe des récessions parodontales, mobilité dentaire et Le sondage révèle la présence des poches parodontales vraies entre 3 et 5mm au niveau des sextants 2 et 5.

Le patient présente une occlusion perturbée vu l'absence de plusieurs dents et un encombrement antérieur important, class II canin et L'overjet et overbite sont augmenté, la mastication est unilatérale.



Figure 24 : malocclusion, inflammation gingival, récession, décoloration

La dernière analyse révèle :

Hb=8.2 g /dl

GR=3.27*10⁶/mm³

GB=33 16 /mm³

Plaquettes = 683 000 /mm³

Htc =24.6 %

CCMH=33.3 %

Sérologie : négative

- Diagnostic positif : Parodontite chronique généralisé
- le plan de traitement commence avec la motivation à l'hygiène bucco-dentaire
- Amine est mis sous antibioprofylaxie e et des Anti vitamine K pour réduire le risque d'accidents thromboemboliques. (par son hématologue)

On réalise un traitement parodontal mécanique qui consiste d'un détartrage sus et sous gingival, surfaçage radiculaire et polissage.

On a prescrit un antiseptique en bain de bouche à base de Chlorhexidine 2 fois par jour pendant 5 jours,(se rincer 20minutes après brossage)

Ensuite il est orienté chez les services d'odontologie conservatrice, de prothèse et de orthodontie dento-faciale ; pour traiter les caries multiples, remplacé les dents manquantes et mise sous un traitement orthodontique spécialisé respectivement.

Des séances ultérieurs sont programmées pour contrôlé l'hygiène et pour une réévaluation.



Figure 25- deux semaine après le détartrage /le surfaçage

Referances :

1. Bradai Mohamed – Les hémoglobinopathies : les syndromes thalassémique et autres syndrome apparentés 2014 , 19-32
2. LEHMAN H - Histoire de la thalassémie. Ann Pédiatr, 1985, 32,745-751
3. Watherall DJ , Clegg JB .inherited haemoglobin disorders : an increasing global health problem .bulletin of the who 2001 ;79 : 704-712
4. Watherall,DJ. Thalassemia : the long road from bedside to genome. Nat Rev Genet 2004;5:625-631
5. Watherall DJ . The thalassemiias ,in: stamatoyanopoulos G, Nienhuis A,W; Majeurs P.H , Vermus H,Eds, Themolecular basis of blood disease,2nd ed.Philadelphia W,B saunders, 1994;157-205
6. Wilcox M,Bjorkman A, Brohut J , Falciparum malaria and β -thalassemia trait in northern Liberia. Ann Trop Med Parasitol 1983;77:335-339
7. Ducloy-Bouthors, A. S., Wibaut, B., & Rose, C. Thalassémie. Prise En Charge Des Maladies Rares En Anesthésie et Analgésie Obstétricales 2015 710
8. P. Joly, C. Pondarre, Cathérine Badens. Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Ann Biol Clin. 2014;72(6):639-68.
9. A. Eleftheriou. A propos de la thalassémie. Fédération Internationale de la thalassémie. 2007; 170.
10. H. Wajcman. L'hémoglobine: structure et fonction. EMC hematologie. 2005;2:145-57
11. R. de Girot, I. Thuret, C. Pondarré. La thalassémie chez l'enfant. 2013;12.
12. L. Jeanne. Place de l'électrophorèse capillaire dans le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies. REV Option bio, 2010, 21(434):17-20.
13. D. Greene, C. Vaugn,. Advances in detection of hemoglobinopathies. Clinica Chimica Acta. 2015, 439:50-7.
14. Gènes de la globine ; drépanoctose – thalassémie, Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 9 Aout 2016.
15. Génétique de l'hémoglobine, dynamique cellulaire (biotic), 2012.
16. de Montalembert M, Girot R, Mattlinger B, Lefrere JJ. Transfusion dependant thalassemia : viral complications (epidemiology and follow ups) semin hematol 1995 ;32:280-287

17. Hoffbrand AV, Gorman A, Laulicht M, et al. Improvement in iron status and liver function in patients with transfusional iron overload with long term subcutaneous desferrioxamine. *Lancet* 1979;1:947-949
18. De Sanctis V, Pintor C, Aliquo MC, et al. Prevalence of endocrine complications in patients with beta-thalassemia major : an italian multicenter study in : pintor C, Muller
19. De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C. Thalassaemia international study group on growth and endocrine complications in thalassaemia ; a multicenter study by the (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev* 2004,2:249-255
20. Casuro-Nicoletti M, De Sanctis V, Capra M et al. Short stature and body proportion in thalassaemia. *J pediatr Endocrinol Metab* 1998, 11:811-816
21. De Virgiliis S, Congia M, Frau F et al. Deferoxamine induced growth retardation in patients with thalassaemia. *J pediatr* 1998;113 :661-669
22. Lafond JL, Arnaud J. Métabolisme du fer. *Rev Prat* 2000 ; 50 : 945-9.
23. Andrews NC. Iron metabolism : iron deficiency and iron overload. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000 ; 1 : 75-98
24. Zurlo M F, De Stefano P, Borgan-Pignatti C et al, Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*, 1989;2-27
25. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta thalassaemia. *N Engl J Med* 1994;331:574-8
26. Gabutti V, Borgana-pignatti C. Clinical manifestations and therapy of transfusional haemosiderosis. *Clin Haematol* 1994; 7: 919-40
27. Domrongkitchainporn S, Sirikulchayanonta V, angchaisuksiri P. abnormalities in bone mineral density and bone histology in thalassaemia. *J bone miner Res* 2003;18:1682-1688
28. Higgs DR, Vickers MA, Wilkie AO, Pretorius IM, Jarman AP, Weatherall DJ. A review of the molecular genetics of the human alpha globine gene cluster. *Blood* 1989;73:1081-1104
29. Chen FE, Ooi C, Ha SY, et al. Genetics and clinical features of hemoglobin H disease in chinise patients. *N engl J med.*200;343:544-550.
30. SOMMERMATER JI, BACON W. Manifestations dento-maxillaires et maxillo-faciales de la thalassémie majeure : à propos d'un cas. *Act Odont Stomatol* 1981 ; 135 : 489-99

31. DREW SJ, SACHS SA. Management of the thalassemiainduced skeletal facial deformity: case reports and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1997 ;
32. De Mattia D, Pettini PL, Sabato V, et.al. Oromaxillofacial changes in thalassemia major. *Minnerva Pediatr* 1996;48:11-20.
33. 1331-39 42. DUGGAL MS, BEDI R, KINSEY SE, WILLIAMS SA. The dental management of children with sickle cell disease and β -thalassemia: a review. *Int J Paediatr Dent* 1996 ; 6 : 227-34.
34. Jung S, Garret-Bernardin A, Grollemund B, Cojean N, Lutz P, Manière MC, Féki A. Manifestations dento-maxillo-faciales chez un enfant atteint d'une bêta-thalassémie majeure traitée par greffe de cellules souches hématopoïétiques. A propos d'un cas. *Med Buccale Chir Buccale* 2006;12;3:163-70
35. Basu S, Kumar A. Hair-on-end appearance in radiograph of skull and facial bones in a case of beta thalassemia. *Br J Haematol* 2008;144:807
36. POYTON HG, DAVEY KW. Thalassemia: changes visible in radiographs used in dentistry. *Oral Surg* 1968 ; 25 : 564-76.
37. PURSAKSRIKIT S, ISARANGKURA P, HATHIRAT P. Occlusion of the teeth in thalassemic patients. *Birth Defects Original Articles Series* 1987 ; 23 : 429-33.
38. Cutando SA, Gil MJ, López-González GJD. Thalassemias and their dental implications. *Med Oral*. 2001 ;7(1):36– 40. 1–5.
39. Hattab FN. Thalassemia Major and related Dentomaxillofacial Complications: Clinical and Radiographic Overview with Reference to Dental Care. *Int J Experiment Dent Sci* 2017;6(2):95-104
40. Robert I. Kaplan DENTAL AND ORAL FINDINGS IN COOLEY'S ANEMIA: A STUDY OF FIFTY CASES ;665
41. . Sakshi Madhok, Saksham Madhok Dental considerations in Thalassemic patients *IOSR-JDMS Volume 13, Issue 6 Ver. IV (Jun. 2014), PP 57-62*
42. Pope E, Berkovitch M, Klein J, et al. Salivary measurement of deferiprone concentrations and correlation with serum levels. *Ther Drug Monit* 1997;19:95-7
43. Tunaci M, Tunaci A, Engin G et.al. Imaging features of thalassemia. *European Radiology* 1999;9:1804-1809
44. *Malath N. Fawaz D.* Oro-facial manifestations, microbial study and salivary enzyme analysis in patients with β -Thalassemia Major *J Bagh Coll Dentistry* 2012;24(1):52-56
45. Van Dis, Langlais, The thalassemic: Oral manifestations and complications 230-235

46. Giglio MJ, Sanz AM, Bozzini CE. Depressed eruption rate of the rat maxillary incisor in a drug-induced uncompensated hemolytic state model. *J Dent Res* 1990; 69:906–908.
47. Kjaer I. Mechanism of human tooth eruption: review article including a new theory for future studies on the eruption process. *Scientifca* 2014; 2014:341905.
48. Cahill DR, Marks SC Jr. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol* 1980; 9:189–200
49. Gehan, Ashraf . The impact of β -thalassemia major on dental maturity in children at different stages of dental development .*Tanta Dental Journal* 2018, 15:186–191
50. Hattab FN, Qudeimat MA, Al-Rimawi HS. Dental discoloration: an overview. *J Esthet Dent* 1999 Nov;11(6):291-310
51. Greenberg MS, Glick M (2003) *Burket's Oral Medicine: Diagnosis & Treatment* (10th Edn) PMPH-USA, Canada.
52. Tamburini P. Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux [Thèse d'exercice]. [France]: Faculté d'odontologie de Nancy; 2015.
53. Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A et.al. Orofacial manifestations of hematological disorders: Anemia and hemostatic disorders. *Indian Journal of Dental Research* 2011;22:454-461
54. Scutellari PN, Orzincolo C, Andraghetti D, Gamberini MR. Anomalies of masticatory apparatus in beta-thalassemia. The present status after transfusion and iron-chelating therapy.*Radiol Med* 1994 Apr;87(4):389-396.
55. . Proffit WR, Field HW. *Contemporary Orthodontics* (2nd ed), St Luois: Mosby 1993:6-10, 117-21
56. Merz ML, Isaacson RJ, Germane N, Rubenstein LK. Tooth diameters and arch perimeters in a black and a white population. *Am J Dentofac Orthop* 1991;100:53-58
57. Bu X, Kalaf K, Hobson RS. Dental arch dimensions in oligodontia patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2008; 134:768-72.
58. Hattab FN, Yassin OM. Dental Arch Dimensions in Subjects with Beta-thalassemia Major. *J Contemp Dent Pract* 2011;12(6):429-433.
59. Siamopoulou-Mavridou A, Mavridis A, Galanakis F, *et al*/. Flow rate and chemistry of parotid saliva related to dental caries and gingivitis in patients with thalassaemia major. *IntJ Paed Dent* 1992 2: 93-97.

60. Elangovan A, Mungara J, Joseph E, Guptha V. Prevalence of dentofacial abnormalities in children and adolescents with β - thalassaemia major. *Indian J Dent Res* 2013;24(4):406-10.
61. Hattab FN, Hazza'a AM, Yassin OM, Daoud N. Caries risk in patients with thalassaemia major. *Int Dent J* 2001 Feb;51(1): 35-38.
62. Luglie PF, Campus G, Deiola C, Mela MG, Gallisai D. Oral condition, chemistry of saliva, and salivary levels of *Streptococcus mutans* in thalassemic patients. *Clin Oral Investig.* 2002; 6(4): 223-6.
63. Harteveld CL, Higgs DR. α -thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 13.
64. WINTROBE, M. M.: Clinical hematology. Lea & Febiger, Philadelphia 1981, pp.869-903
65. AKsoY, M.: Thalassaemia intermedia: a genetic study in 11 patients. *J. Med. Genet.* 1970: 7:47 54
66. P~ARSON, H. A.: Thalassemia intermedia: genetic and biochemical considerations. *Ann N. Z Acad. Sci.* 1964: 119: 390-397
67. Bradai Mohamed – Les hémoglobinopathies : les syndromes thalassémique et autres syndrome apparentés 2014 ,
68. . Weatherall J, Clegg J (1983) *The thalassaemia syndromes* (3rd Edn) Blackwell Science, Oxford.
69. Labrini, F., Oubenyahya, H.(2018). Dental Management of Beta Thalassemia Major patients: A Review.. *International Journal of Medicine & Health Research*, 4(1). 1-5
70. AlDallal S, AlKathemi M (2016) Oro dental Considerations in Talassemia Patients. *J Hematol Blood Disord* 2(2): 205.
71. . S. Jung et coll Oral features in a child with β -thalassemia major treated by haematopoietic stem cell transplantation. Report of a case *Med Buccale Chir Buccale* 2006; 12: 163-70)
72. Goldfarb A, Nitzan DW, Marmary Y: Changes in the parotid salivary gland of β -thalassemia patients due to hemosiderin deposits. *Int J Oral Surg* 12: I 15-1 19. 1983.

Résumé :

➤ Resumé

La thalassémie est considérée comme la maladie génétique la plus courante à l'échelle mondiale. La condition a été décrite pour la première fois par Thomas B Coolley et Pearl Lee de Detroit en 1925. Le nom "thalassémie" vient de l'origine grecque (thalassa signifie mer et emia signifie sang) donc ça veut dire la maladie du sang de la mer et il a été choisi car il touchait principalement les personnes des pays méditerranéens

Les manifestations oro-faciale cliniques de la thalassémie dépendent de nombreux facteurs tels que l'âge du patient, l'efficacité du transfusions et chélation de fer et la motivation a l'hygiène , car la plupart des patients seraient trop lourdement chargés par le traitement de la thalassémie qu'ils négligent leur santé bucco-dentaire.

Les modifications de la région maxillo-faciale résultant de cette forme génétique d'anémie obligent les praticiens dentaires à avoir une connaissance approfondie de la nature de cette maladie, de ses effets sur la santé bucco-dentaire et d'une meilleure compréhension de la bonne prise en charge des patients thalassémiques. Les manifestations oro-faciales les plus courantes sont dues à une hyperplasie compensatrice intense de la moelle et à l'expansion de la cavité médullaire. Les patients majeurs de la thalassémie développent une malocclusion squelettique de classe II à la suite d'une protrusion maxillaire et d'une atrophie mandibulaire. La fusion précoce des sutures occipitales a lieu en même temps que l'hyperplasie médullaire des structures maxillo-faciales antérieures, provoquant une protrusion squelettique maxillaire.

Dans la prise en charge d'un patient souffrant de thalassémie ; l'attention devrait être concentrée sur l'obtention d'autant d'informations que possible pour un traitement dentaire sûr et une distinction adéquate entre les sujets thalassémiques.

Le plan de traitement diffère selon que le patient présente une thalassémie mineure, majeure ou intermédiaire. Chez les patients présentant des formes majeures de thalassémie, des procédures plus complexes peuvent être envisagées. Toute procédure invasive chez ces patients doit être effectuée immédiatement après la transfusion, après une prophylaxie antibiotique obligatoire et l'étude du profil de coagulation.

.Mot clés: thalassémie, thalassémie majeure, manifestations orale, considérations dentaire chez thalassémie

➤ Summary

Thalassemia is considered to be the most common genetic disease worldwide. The condition was first described by Thomas B Coolley and Pearl Lee of Detroit in 1925. The name "thalassemia" comes from Greek origin (thalassa means sea and emia means blood) so it means the disease of the blood of the sea and it was chosen because it mainly affected people from Mediterranean countries. The clinical oro-facial manifestations of thalassemia dependent on many factors such as the age of the patient, the efficacy of transfusions and iron chelation and their general attention to the oral sphere since most patients are too heavily loaded with the treatment of thalassemia they neglected their oral health. The changes in the maxillofacial region resulting from this genetic form of anemia require dental practitioners to have a thorough knowledge of the nature of this disease, its effects on oral health and a better understanding of the proper management of thalassemic patients. The most common orofacial manifestations are due to intense compensatory hyperplasia of the cord and the expansion of the medullary cavity. Major thalassemia patients develop class II skeletal malocclusion following maxillary protrusion and mandibular atrophy. The early fusion of the occipital sutures takes place at the same time as the medullary hyperplasia of the anterior maxillofacial structures, causing a maxillary skeletal protrusion. In the care of a patient suffering from thalassemia; attention should be focused on the results of the information as possible for safe dental treatment and an adequate distinction between thalassemic subjects. The treatment plan differs depending on whether the patient has a minor, major or intermediate thalassemia. In patients with major forms of thalassemia, more complex procedures may be considered. Any invasive procedure in these patients should be performed immediately after transfusion, after mandatory antibiotic prophylaxis and the study of the coagulation profile.

Keywords: thalassemia, thalassemia major, oral manifestations, dental considerations in thalassemia