

**MISE AU POINT SPECIALISEE**

## **Quelles nouveautés dans la thalassémie ?**

L. HESSISSEN, M. HARIF

Société Marocaine d'Oncologie et Hématologie Pédiatrique

[www.smhop.org.ma](http://www.smhop.org.ma)



Correspondance à : [laila\\_hsn@yahoo.fr](mailto:laila_hsn@yahoo.fr)

**INTRODUCTION**

La  $\beta$  thalassémie, dite à l'origine anémie de Cooley, a été décrite pour la première fois à Detroit par Dr Cooley en 1925 comme une maladie héréditaire du sang [1]. Que la thalassémie ait été reconnue pour la première fois aux Etats Unis et non dans une région de forte prévalence a été rapporté au fait que dans ces régions la malaria est ubiquitaire et les similitudes cliniques entre les deux maladies font que toutes anémie, hémolyse et splénomégalie sont rapportées au paludisme et non pas à la thalassémie. Actuellement, il est reconnu qu'il existe plusieurs types de thalassémies qui sont des anémies héréditaires liées à des mutations dans les locus des gènes de globines situés sur les chromosomes 16 et 11 qui affectent la production des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  respectivement [2,3].

Les syndromes thalassémiques sont désignés par la chaîne de globine déficiente ou par celui de la chaîne de globine anormale produite. Ainsi, une mutation dans les gènes de  $\beta$  globine est à l'origine de la  $\beta$  thalassémie et celle des gènes de  $\alpha$  globine, de l' $\alpha$  thalassémie. Les thalassémies se définissent également cliniquement en fonction de leur sévérité. La thalassémie majeure (TM) correspond à une forme nécessitant plus de huit transfusions en culots globulaires annuellement et la thalassémie intermédiaires (TI) aux formes qui ont besoin de peu ou pas de transfusions. Le trait thalassémique se réfère aux individus porteurs de la mutation qui auront une hypochromie et une microcytose sans anémie ou avec une anémie modérée. En l'absence de traitement, l'évolution d'une TI est fatale pendant les premières années de vie. Par ailleurs, la TM et une TI sévère peuvent être à l'origine d'une morbidité importante pouvant affecter presque tous les organes [4].

Le diagnostic précoce, l'amélioration des techniques de dépistage et surveillance des complications et les soins de support ont permis aux patients atteints de syndromes thalassémiques sévères d'avoir une meilleure survie avec une bonne qualité de vie [5,6].

**EPIDEMIOLOGIE**

Comme pour la drépanocytose et le déficit en G6PD, il est probable que les mutations dans les gènes des  $\alpha$  et  $\beta$  globines soient la conséquence d'une évolution de la protection de l'espèce contre le plasmodium falciparum [7,8]. Avant le vingtième siècle, la prévalence de la thalassémie était élevée dans les régions paludéennes. Ainsi, la  $\beta$  thalassémie était retrouvée dans le bassin méditerranéen, le moyen orient, le sud et sud-est asiatique et la chine méridionale. L' $\alpha$  thalassémie était retrouvée en Afrique, au moyen orient, en Chine, en Inde et en Asie du sud-est. Cependant la migration et l'immigration des populations a été à l'origine de changements démographiques et actuellement, les patients thalassémiques et les porteurs hétérozygotes sont retrouvés partout dans le monde [9,10].

L'Organisation Mondiale de la Santé a publié en 2008 des données concernant l'épidémiologie des hémoglobinopathies. Les pays où les troubles de l'hémoglobine sont un problème de santé important représentaient 71 % des 229 pays considérés et totalisaient aussi 89 % de la natalité mondiale. Plus de 330 000 nourrissons naissent chaque année avec de tels troubles (83 % avec une drépanocytose, 17 % avec une thalassémie). Les troubles de l'hémoglobine étaient responsables d'environ 3,4 % des décès chez les moins de 5 ans. A l'échelle mondiale, 7 % environ des femmes enceintes étaient porteuses d'une bêta-thalassémie ou d'une alpha-zéro-thalassémie, ou

encore d'une hémoglobine S, C, D-Punjab ou E, et plus de 1 % des couples étaient à risque [11].

Au Maroc, l'épidémiologie des hémoglobinopathies reste une inconnue. L'OMS estime le taux des porteurs au Maroc à 6,5% ; ce qui laisserait supposer l'existence de 30.000 cas de formes majeures de Thalassémie et drépanocytose au Maroc [12]. Une étude non publiée sur la prévalence de la thalassémie en milieu hospitalier dans la région nord du Maroc semble montrer que le Gharb est la région la plus touchée.

### **BASES GENETIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE**

Les syndromes thalassémiques ont été parmi les premières pathologies identifiées à l'échelle moléculaire. Plus de 200 mutations de la chaîne de  $\beta$  globine et 30 mutations de la chaîne de  $\alpha$  ont été identifiées; ces mutations sont à l'origine de la diminution ou de l'absence de synthèse d'une chaîne de globine ( $\alpha$  ou  $\beta$ ) et d'un excès de production relatif de l'autre. Le degré de déséquilibre dans les chaînes de globines est déterminé par la nature de la mutation du gène de globine en question. Ainsi, dans la  $\beta$  thalassémie,  $\beta^0$  se réfère à l'absence totale de production de chaînes de  $\beta$  globine.  $\beta^+$  se réfère à un allèle avec une production résiduelle de chaînes  $\beta$  (autour de 10%). Dans la  $\beta^{++}$ , la réduction de la production de chaîne de  $\beta$  globine est très modérée. Le Tableau I montre les types communs de mutations dans la  $\beta$  thalassémie en fonction du degré de sévérité et de la distribution ethnique [13]. Le tableau I montre les mutations les plus fréquentes dans la  $\beta$  thalassémie, leur degré de sévérité et leur répartition ethnique.

Une étude réalisée au Maroc a montré six mutations importantes : la ( $\beta^0$ ) codon 39, ( $\beta^+$ ) IVS-I-6, la ( $\beta^0$ ) codon 6, la ( $\beta^0$ ) codon 8, la ( $\beta^0$ ) IVS-I-1 et la ( $\beta^+$ ) -29 qui constituent 75.7% des mutations

retrouvées. Il a été observé une prédominance régionale (Gharb et régions occidentales) pour la mutation ( $\beta^+$ ) IVS-I-6. Les distributions des mutations et des haplotypes étaient concordants avec la localisation géographique du Maroc et aux liens historiques des communautés méditerranéennes qui se sont mêlés successivement aux Berbères, les phéniciens, les Carthaginois, les Romains, les Arabes, la population de la péninsule ibérique et, à un moindre degré avec les Byzantins et de manière permanente, avec les Africains sub-sahariens [14].

Le déséquilibre qui résulte de ses mutations entraîne l'apparition de chaînes de globines dépareillées à l'origine, au niveau médullaire, d'une mort cellulaire prématurée ou apoptose des précurseurs de la lignée rouge dite aussi érythroïèse inefficace. Les globules rouges (GR) pathologiques mais viable libérés par la moelle osseuse sont en partie détruits au niveau splénique ou directement hémolysés dans la circulation par précipitation de l'hémoglobine. La combinaison de la destruction médullaire, splénique et périphérique des globules rouges entraîne une anémie aboutissant progressivement au tableau clinique d'une thalassémie sévère. Les GR altérés entrent dans la rate où ils sont capturés dans son environnement à pH bas et pauvre en oxygène. Par la suite, la splénomégalie exacerbe le trappage de GR et aggrave l'anémie. L'anémie et la faible oxygénation des tissus entraînent une hyperproduction d'érythropoïétine par le rein qui stimule l'érythroïèse inefficace médullaire et donne les déformations osseuses classiques retrouvées chez les patients atteints de TM mal prise en charge et de TI sévère. En plus de la surcharge en fer liée aux transfusions, l'érythroïèse inefficace stimule l'absorption gastro-intestinale de fer et peut être à l'origine

d'une surcharge en fer même chez des patients atteint de TI ne nécessitant pas de transfusion [15].

La surcharge en fer lors de l'érythropoïèse inefficace serait liée à une action inadéquate de la hepcidine. Il s'agit d'une hormone anti-microbienne qui joue un rôle majeur dans les

surcharges et les déficits en fer. En situation normale, cette hormone maintient à un taux bas le fer biodisponible circulant en réduisant l'absorption intestinale du fer, en prévenant le relargage et en recyclant le fer libéré par les macrophages et les cellules du système réticulo-endothélial [16-17].

Population	$\beta$ -gene Mutation	Severity
Indian	-619 del	$\beta^0$
Mediterranean	-101	$\beta^{++}$
Black	-88	$\beta^{++}$
Mediterranean; African	-87	$\beta^{++}$
Japanese	-31	$\beta^{++}$
African	-29	$\beta^{++}$
Southeast Asian	-28	$\beta^{++}$
Black	-26	$\beta^{++}$
Mediterranean; Asian Indian	IVS1-nt1	$\beta^0$
Mediterranean; Asian Indian	IVS1-nt5	$\beta^0$
Mediterranean	IQS1-nt6	$\beta^{+}/++$
Mediterranean	IVS1-nt110	$\beta^+$
Chinese	IVS2-nt654	$\beta^+$
Mediterranean	IVS2-nt745	$\beta^+$
Mediterranean	codon 39	$\beta^0$
Mediterranean	codon 5	$\beta^0$
Mediterranean; African-American	codon 6	$\beta^0$
Southeast Asian	codons 41/42	$\beta^0$
African-American	AATAAA to AACAAA	$\beta^{++}$
Mediterranean	AATAAA to AATGAA	$\beta^{++}$
Mediterranean	Hb Knossos	$\beta^{++}$
Southeast Asian	HbE	$\beta^{++}$

**Tableau I** montre les mutations les plus fréquentes dans la  $\beta$  thalassémie, leur degré de sévérité et leur répartition ethnique.

Le fer non lié à la transferrine peut endommager les glandes endocrines, le cœur et le foie. Il peut altérer les myocytes et entraîner une arythmie et

une défaillance cardiaque première cause de décès chez les patients thalassémiques [18-19].

**LES CHANGEMENTS DEMOGRAPHIQUES ET**

**DEPISTAGE**

Le profil clinique de la thalassémie dans les pays développés a connu des changements importants ces trois dernières décennies depuis l'introduction du traitement chélateur [5-6]. Les nouvelles possibilités de traitement et de prévention des complications de la maladie associées aux changements démographiques dus à l'immigration ont été à l'origine d'importantes modifications du profil de la thalassémie en Amérique du nord. La population la plus jeune de thalassémiques est d'origine asiatique et la plus âgée d'origine méditerranéenne. Aux Etats-Unis, le nombre d'asiatiques a augmenté significativement depuis 1980 pour atteindre un total de 6.9 million in 1990. Il est estimé actuellement que plus de 100 millions de personnes d'origine africaine, hispanique, européenne, du moyen orient et asiatique résident actuellement aux Etats-Unis [9-10]. De même, au Canada approximativement 1/6<sup>ème</sup> de la population est étrangère avec un afflux. Plusieurs ethnies d'immigrants sont porteuses de mutations des gènes de globine qui ont d'importantes implications dans le dépistage des porteurs. Des cas récents ont été décrits aux Etats unis de naissances d'enfants atteints de thalassémie sévère et pour lesquels aucun conseil génétique n'a été proposé aux parents [20].

La prévention de la thalassémie se base sur le dépistage des porteurs, le conseil génétique et le diagnostic anténatal. Le dépistage peut être un dépistage de masse ou un dépistage ciblé dans une minorité à risque. Le dépistage des porteurs d'hémoglobinopathies est simple et relativement peu coûteux mais il nécessite d'être intégré dans une stratégie nationale qui s'adapte aux données

épidémiologiques, aux conditions socioculturelles et économiques.

Un exemple est le programme de prévention de la bêta-thalassémie en Iran, un pays avec une tradition de l'endogamie et d'une culture religieuse conservatrice, et dans lequel la thalassémie est fréquente. Un programme iranien exigeant le dépistage prénuptial obligatoire a été commencé en 1997, et entre 1998 et 2005 les lois du pays ont été modifiées pour permettre l'interruption volontaire de grossesse en cas de diagnostic anténatal positif. L'histoire de cet effort indique comment un pays avec un système social particulier a pu s'adapter pour répondre à un problème médical [21].

Au Maroc, Il a été proposé le dépistage prénuptial par électrophorèse de l'hémoglobine dans certaines régions à risque comme le Gharb mais aucune stratégie nationale n'a été adoptée. Un dépistage de masse dans la région de Rabat-Salé- Zemmour-Zaër est en cours.

**LA SURCHARGE EN FER POST-TRANSFUSIONNELLE**

Au cours des dernières années, la prise en charge de la surcharge en fer post-transfusionnelle a été notablement améliorée par le développement parallèle des chélateurs du fer actifs par voie orale et des techniques d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permettant l'évaluation et la surveillance sous traitement du fer tissulaire hépatique et surtout myocardique. Le pronostic vital des surcharges en fer post-transfusionnelles restant principalement lié à leur localisation cardiaque, le suivi de la surcharge tissulaire myocardique s'est récemment imposé comme critère majeur d'évaluation de l'efficacité des traitements chélateurs. La chélation du fer

s'est diversifiée et complexifiée évoluant d'une modalité standard majoritairement prescrite à l'ensemble des patients, la monothérapie par déferoxamine (DFO) en perfusion sous cutanée 5 à 7 jours par semaine, vers plusieurs solutions alternatives médicamenteuses permettant une individualisation du traitement par son adaptation à l'importance de la surcharge, à sa localisation (hépatique, cardiaque) et également au profil de tolérance du patient [22].

La surcharge en fer est constante chez les patients recevant un traitement transfusionnel au long cours et reste cliniquement silencieuse pendant plusieurs années. Le dépistage au stade présymptomatique des atteintes d'organes repose essentiellement sur des examens paracliniques. Le suivi régulier des ferritinémies, tous les 1 à 3 mois, est l'élément biologique le plus couramment utilisé pour évaluer le degré de surcharge en fer. Le traitement chélateur est généralement débuté chez un enfant polytransfusé lorsque les ferritinémies atteignent 1000 ng/ml à 2 déterminations consécutives. Leur valeur cible sous traitement se situe entre 500 et 1000 ng/ml [13].

La concentration en fer intrahépatique (CFH) déterminée par une biopsie hépatique reste la référence pour apprécier la charge globale en fer de l'organisme. Cependant les méthodes d'IRM, dont plusieurs ont été validées par une excellente corrélation entre mesures par IRM et par biopsie hépatique, deviennent en pratique courante l'outil principal du suivi régulier de la CFH. L'IRM peut aussi estimer indirectement la concentration intra cardiaque en fer en particulier par la mesure du T2\* [23-24]. Le dépistage de la surcharge en fer myocardique dont le diagnostic était autrefois toujours tardif, au stade symptomatique, est maintenant disponible. Un signal à moins de 20

millisecondes (ms) traduit une surcharge en fer et à moins de 8 ms une surcharge sévère. Chez les patients thalassémiques, les valeurs de T2\* et de fraction d'éjection systolique (FES) sont corrélées de manière significative et la probabilité de survenue dans l'année d'une atteinte cardiaque symptomatique est fonction de la valeur de T2\*. La place de l'IRM cardiaque dans le suivi thérapeutique s'annonce majeure puisqu'en permettant une adaptation précoce de la chélation elle participe à la prévention des décès d'origine cardiaque. Elle doit maintenant être systématique, d'autant plus que chez les patients recevant une chélation, fer myocardique et intra-hépatique ne sont le plus souvent pas corrélés. Le T2\* est en règle normal chez l'enfant âgé de moins de 10 ans recevant un traitement chélateur. Enfin, l'importance de la surcharge martiale est proportionnelle au nombre de concentrés érythrocytaires transfusés. À partir des volumes transfusés, de l'hématocrite et/ou de l'hémoglobine des concentrés reçus, la quantité de fer apportée par les transfusions, exprimée en mg/Kg/j est en règle calculée tous les ans chez un patient polytransfusé [22].

**T**rois médicaments chélateurs du fer sont actuellement disponibles pour traiter une surcharge en fer post-transfusionnelle (tableau II) :

- la déferoxamine (DFO), prescrite depuis plus de 40 ans a bouleversé le pronostic vital des patients polytransfusés en particulier thalassémiques et permet, en perfusion IV continue, de réverser certaines atteintes cardiaques symptomatiques [19] ;
- la déféripone (DFP), utilisée en clinique depuis plus de 20 ans bénéficie actuellement d'une AMM chez les patients thalassémiques âgés de plus de 10 ans, en cas d'échec ou d'intolérance à la DFO

du fait principalement de son profil de toxicité (risque d'agranulocytose). Son efficacité sur la surcharge myocardique estimée par le T2\* et sur l'amélioration de la FES a été démontrée supérieure à celle du DFO dans une étude randomisée [25]. Un impact positif sur la prévention de la survenue d'événement cardiaque et sur la mortalité cardiaque a également été rapporté dans une très large étude rétrospective de patients thalassémiques [26]. L'amélioration de la survie observée parallèlement à la prescription croissante de DFP est aussi argumentée par les

études de mortalité des registres thalassémiques chypriote et anglais. Le traitement combinant DFO et DFP seule association de chélateurs étudiée est particulièrement efficace et peut être considérée comme le traitement de référence des patients thalassémiques lorsqu'un traitement renforcé, une «hyperchélation» pour une surcharge en fer sévère est indiqué : en particulier, en cas de surcharge en fer myocardique sévère, en relais précoce du DFO continu pour une atteinte cardiaque symptomatique ou pour améliorer les troubles du métabolisme glucidique [22-24].

	Déféroxamine (DFO) 20-60 mg/kg/j 5-7 j/semaine Desféral®	Déféripnone (DFP) 50-100 mg/kg/j Ferriprox®	Déférasirox (DFX) 10-40 mg/kg/j Exjade®
Voie d'administration	SC, IV, IM	PO	PO
½ vie	20 minutes	3 heures	8-16 heures
Excrétion	Urines + Selles	Urines	Selles
Action sur les ferritinémies	+++	++	+++
Action sur la CFH	+++	+	+++
Action sur le fer + cardiaque et la FES		+++ (DFP et DFP+DFO > DFO)	+ (doses de 30 à 40 mg/kg/j)
Toxicité	Locale (voie SC) Neurosensorielle Croissance Infections à Yersinia	Agranulocytose Articulaire Digestive Hépatique	Rénale Cutanée Digestive Hépatique
Statut 2008 : indications (AMM)	Surcharge martiale post-TF quelle que soit la pathologie sous-jacente.	Surcharge martiale post-TF des patients thalassémiques âgés de + de 10 ans si DFO contre-indiqué ou inadéquat	- Surcharge martiale post-TF des patients thalassémiques polytransfusés >6 ans - Pour les 2 -6 ans, les patients moins transfusés ou souffrant d'autres maladies si DFO contre-indiqué ou inadéquat
Derniers développements		- Impact sur la survie - Associations DFP+ DFO : traitements combinés et alternés	- Amélioration des T2*cardiaques - Utilisation de plus fortes doses : 30-40 mg/kg/j (actuellement hors AMM)
CFH : concentration en fer hépatique, FES : fraction d'éjection systolique, TF : transfusion			

Tableau II : Traitements chélateurs disponibles [22]

- le déférasirox (DFX) chélateur oral pour lequel les essais cliniques chez l'homme ont débuté il y a 10 ans, s'est développé dans le cadre de grandes études contrôlées. À plus long terme, les résultats des études ont souligné la nécessité d'adapter les doses de DFX aux apports transfusionnels d'une part et au but de la chélation d'autre part qui peut être de stabiliser (traitement préventif) ou de réduire (traitement curatif) la surcharge en fer [27]. L'adaptation des doses de DFX (en règle de 5 à 10 mg/Kg/j tous les 3 mois) permet une meilleure maîtrise de la surcharge quelle que soit la pathologie sous-jacente et nécessite assez fréquemment le recours à de plus fortes doses de DFX (jusqu'à 40 mg/Kg/jour). C'est également avec des doses de 30 à 40 mg/Kg/j qu'une étude incluant 200 patients âgés de plus de 10 ans, sans altération initiale de la FES [28].

L'utilisation de plus fortes doses de DFX et sa prescription à plus long terme ne se sont pas accompagnées d'une majoration de sa toxicité rénale, cutanée ou digestive chez l'enfant, ni d'effets secondaires sur la croissance staturo-pondérale [29]. Du fait de l'utilisation très large du DFX depuis sa commercialisation, de nouveaux effets indésirables, peu fréquents, ont été rapportés : tubulopathies rénales, cytolyses hépatiques sévères, ulcérations et hémorragies gastro-intestinales [22].

#### TRAITEMENT CURATIF ET SURVIE

**H**istoriquement, les patients thalassémiques étaient connus pour avoir une faible survie. Aux Etats-Unis, la médiane de survie d'une cohorte de patients nés entre 1969 et 1976 était de 17 ans [30]. La médiane de survie d'une cohorte italienne de patients nés dans les années 60 était de 12 ans [5]. Cependant, des progrès remarquables et prometteurs ont été réalisés en

matière de survie des patients thalassémiques comme ceux rapportés par Pearson et al [31-32]. Dans une étude publiée en 1973, bien avant l'ère de la chélation par DFO, les auteurs rapportent une série de 243 patients thalassémiques suivis dans 12 différents centres de l'Amérique du nord, dont l'âge était inférieur à 5 ans dans 22% des cas et 2.1% des patients avaient plus de 25 ans.

A partir de l'âge de 15 ans le nombre de patients vivant diminuait rapidement. En 1985, les auteurs ont rapportés que dans les mêmes centres et sur 303 patients, 11% étaient âgés de moins de 5 ans et le nombre de patients de plus de 25 ans avait augmenté à 11% ( $p < 0.01\%$ ).

Plus récemment, Borgna-Pignatti et al, sur une cohorte d'environ 1100 patients suivis dans 7 centres en Italie ont montré qu'il existait une différence significative en terme de survie en fonction de l'année de naissance du patient [19]. Ainsi, la mortalité dans le groupe de patients nés entre 1960 et 1964 était de plus de 60% à 30 ans. Elle était à 10% à 25 ans dans le groupe de patients nés entre 1975 et 1979. La majorité des décès était due à une hémossidrose cardiaque.

La stratégie transfusionnelle étant un simple traitement palliatif à l'origine de beaucoup de complications, des traitements à visée curative comme la greffe de la moelle (GM) et la thérapie génique ont été proposés. Le premier succès d'une GM comme traitement curatif d'une  $\beta$  thalassémie a été rapporté en 1982 par Thomas et al. La plus grande expérience en GM chez des patients thalassémiques est celle de l'équipe italienne de Lucarelli et al qui rapportent 93% de survie dans une série de 33 enfants thalassémiques et le rejet de greffe a diminué de 30 à 8% [33-36]. Les données disponibles actuellement, recommandent la GM chez les patients thalassémiques recevant une chélation adaptée, sans atteinte hépatique évidente et ayant un donneur

familial HLA compatible. Ces patients ont de bonnes chances de guérison. Une réaction greffon contre hôte chronique reste une complication potentielle à long terme même après succès de l'allogreffe. Le problème majeur reste de trouver un donneur familial HLA compatible et non atteint de thalassémie. Les tentatives de greffe en utilisant le sang du cordon ou un donneur sur fichier permettra d'augmenter le pool de donneurs potentiels [4].

**U**ne autre possibilité de traitement curatif en cours d'étude est la thérapie génique. Le succès de cette thérapeutique a été démontré sur des rongeurs et des singes; Les obstacles à cette thérapie étant la nécessité d'améliorer l'efficacité du transfert de gène, réguler et maintenir l'expression du gène introduit et insérer le gène dans un site non-oncogénique. Cependant, des transferts de gènes de globines ont été effectués avec succès dans des cellules hématopoïétiques humaines et de primates [37-39]. Une étude phase I sur la thérapie génique dans la thalassémie et la drépanocytose a été lancée en France mais les résultats ne sont pas encore disponibles.

### Références bibliographiques

- Weatherall DJ, Clegg JB. Historical perspectives: the many and diverse routes to our current understanding of the thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB, editors. The thalassaemia syndromes. 4th edition. Oxford (England): Blackwell Science; 2001. p. 3-62.
- Deisseroth A, Nienhuis A, Turner P, et al. Localization of the human alpha-globin structural gene to chromosome 16 in somatic cell hybrids by molecular hybridization assay. *Cell* 1977; 12(1):205-18.
- Deisseroth A, Nienhuis A, Lawrence J, et al. Chromosomal localization of human beta globin gene on human chromosome 11 in somatic cell hybrids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75(3):1456-60.
- Cunningham MJ. [Update on thalassemia: clinical care and complications](#). *Pediatr Clin North Am.* 2008 Apr;55(2):447-60.
- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De SP, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:40-7.
- Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331(9):574-8.
- Clegg JB, Weatherall DJ. Thalassemia and malaria: new insights into an old problem. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111(4):278-82.
- Weatherall DJ. Thalassaemia and malaria, revisited. *Ann Trop Med Parasitol* 1997;91(7): 885-90.
- Vichinsky EP. Changing patterns of thalassemia worldwide. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:18-24.
- Vichinsky EP, Macklin EA, Waye JS, et al. Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease. *Pediatrics* 2005;116(6):e818-25.
- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization* June 2008, 86: 480-487.
- Harif M, Khattab M, Hessissen L. Etat des lieux de l'hématologie et l'oncologie pédiatrique au Maroc. [www.smhop.org.ma](http://www.smhop.org.ma) (consulté en ligne le 7/12/2010)
- Guidelines for the clinical management of thalassemia. 2<sup>nd</sup> Edition. Thalassaemia International Federation (TIF) Dec 2007, [www.thalassaemia.org.cy](http://www.thalassaemia.org.cy).
- [Lemsaddek W, Picanço I, Seuanes F, Nogueira P, Mahmal L, Benchekroun S, Khattab M, Osório-Almeida L.](#) The beta-thalassemia mutation/haplotype distribution in the moroccan population. [Hemoglobin](#). 2004 Feb;28(1):25-37.
- Logothetis J, Economidou J, Constantoulakis M, et al. Cephalofacial deformities in thalassemia major (Cooley's anemia). *A*

- correlative study among 138 cases. *Am J Dis Child* 1971; 121(4):300-6.
16. Kearney SL, Nemeth E, Neufeld EJ, et al. Urinary hepcidin in congenital chronic anemias. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(1):57-63.
  17. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and upregulation of ferroportin. *Blood* 2007; 109(11):5027-35.
  18. Porter JB, Abeyasinghe RD, Marshall L, et al. Kinetics of removal and reappearance of nontransferrin-bound plasma iron with deferoxamine therapy. *Blood* 1996;88(2):705-13.
  19. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De SP, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89(10):1187-93.
  20. Lorey F, Cunningham G, Vichinsky EP, et al. Universal newborn screening for HbH disease in California. *Genet Test* 2001;5(2):93-100.
  21. [Strauss BS](#). Genetic counseling for thalassemia in the Islamic Republic of Iran. [Perspect Biol Med](#). 2009 Summer;52(3):364-76.
  22. Thuret I, Barlogis V, Michel G. [Current concepts in the management of transfusional iron overload](#). *Arch Pediatr*. 2009 Jun;16(6):559-61.
  23. Standards for the clinical care of children and adults with thalassemia in the UK. 2nd edition 2008. [www.ukts.org](http://www.ukts.org).
  24. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare (PNDS), Juin 2008 : Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires <http://www.has-sante.fr>.
  25. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomised controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006;107:3738-44.
  26. Borgna-Pignatti C, Capellini M, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 107:3733-7.
  27. Cohen AR, Glimm E, Porter J. Effects of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood* 2008; 111:583-7.
  28. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Efficacy and safety of Deferasirox (Exjade®) in reducing cardiac iron overload in patients with  $\beta$ -thalassemia major: results from the cardiac substudy of the EPIC trial. Presented at ASH, San Francisco, USA 2008, Abstract 955.
  29. Piga A, Forni GL, Kattamis A, et al. Deferasirox (Exjade®) in pediatric patients with  $\beta$ -thalassemia: update of 4.7 year efficacy and safety from extension studies. Presented at ASH, San Francisco, USA 2008, Abstract 965.
  30. Ehlers KH, Giardina PJ, Lesser ML, et al. Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine. *J Pediatr* 1991;118(4 Pt 1):540-5.
  31. Pearson HA, Rink L, Guiliotis DK. Thalassemia major in Connecticut: a 20-year study of changing age distribution and survival. *Conn Med* 1994;85(5):259-60.
  32. Pearson HA, Guiliotis DK, Rink L, et al. Patient age distribution in thalassemia major: changes from 1973 to 1985. *Pediatrics* 1987; 80(1):53-7.
  33. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet* 1982;2(8292):227-9.
  34. Hongeng S, Pakakasama S, Chuansumrit A, et al. Reduced intensity stem cell transplantation for treatment of class 3 Lucarelli severe thalassemia patients. *Am J Hematol* 2007; 82(12):1095-8.
  35. La NG, Argioli F, Giardini C, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: the experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:186-95.
  36. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990;322(7): 417-21.

37. Nishino T, Tubb J, Emery DW. Partial correction of murine beta-thalassemia with a gammaretrovirus vector for human gamma-globin. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37(1):1-7.
38. Rivella S, May C, Chadburn A, et al. A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral-mediated human beta-globin gene transfer. *Blood* 2003; 101(8):2932-9.
39. Sadelain M, Lisowski L, Samakoglu S, et al. Progress toward the genetic treatment of the beta-thalassemias. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054:78-91.