



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Constantine 3  
Faculté de Médecine de Constantine  
Année Universitaire 2018-2019



# THÈSE

En vue de l'obtention du diplôme de :

## DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Présentée à la Faculté de Médecine de Constantine

Intitulée :

**Fréquence et Déterminants des Troubles de la  
Croissance Staturo-pondérale et Pubertaire chez les  
Adolescents et Adultes Jeunes Bêta-thalassémiques  
Majeurs de l'Est Algérien :  
Étude Descriptive sur une Année**

Soutenue publiquement le 26 Décembre 2018

*Par*

**Dr SABRINA KHENSAL épouse YOUSFI**

**Maître-assistante en Endocrinologie-CHU Benbadis de Constantine  
Faculté de Médecine, Université Salah Bounider de Constantine**

**Directeur de thèse :**

**Pr. LEZZAR ALKASSEM**

Devant le Jury composé de :

**Pr Zoughaileche Djamel  
Pr Bioud Belkacem  
Pr Djenouni Amel  
Pr Lezzar Alkassem**

**Faculté de Médecine de Constantine  
Faculté de Médecine de Sétif  
Faculté de Médecine d'Annaba  
Faculté de Médecine de Constantine**

**Président  
Examineur  
Examineur  
Directeur**

# SOMMAIRE

Liste des tableaux .....	xiv
Liste des figures .....	xvii
Liste des abréviations et acronymes .....	xix

## *Première partie : connaissances actuelles*

### CHAPITRE 1

Introduction .....	1
<b>1.1 <math>\beta</math>-thalassémie.....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Définition-Historique .....	3
1.1.2 Epidémiologie et distribution géographique .....	5
1.1.3 Rappel physiologique .....	7
1.1.3.1 Les différentes hémoglobines .....	7
1.1.3.2 Structure et organisation des gènes de globines .....	8
1.1.4 Bases moléculaires de la $\beta$ -thalassémie .....	9
1.1.4.1 Anomalies moléculaires de la $\beta$ -thalassémie.....	10
1.1.4.2 Hétérogénéité phénotypique .....	11
1.1.4.3 Corrélation génotype/phénotype.....	11
1.1.5 Physiopathologie de la $\beta$ -thalassémie : .....	12
1.1.5.1 Conséquences primaires de la $\beta$ -thalassémie .....	12
1.1.5.2 Conséquences secondaires de la $\beta$ -thalassémie .....	14
1.1.6 Diagnostic positif de la $\beta$ -thalassémie .....	16
1.1.7 Classification des $\beta$ thalassémie .....	19
1.1.8 Evolution de la $\beta$ -thalassémie majeure.....	22
1.1.9 Complications de la B thalassémie majeure : .....	23
1.1.10 Prise en charge de la $\beta$ thalassémie majeure .....	27
1.1.10.1 Traitement conventionnel.....	29
1.1.10.2 Greffe des cellules souche hématopoïétiques .....	44
1.1.10.3 Splénectomie .....	45
1.1.10.4 Approches nouvelles et alternatives .....	46
1.1.10.5 Thérapie génique.....	48
1.1.10.6 Soutien psychologique.....	49
1.1.10.7 Les stratégies de dépistage et de prévention.....	50
<b>1.2 Hémochromatose post transfusionnelle .....</b>	<b>52</b>
1.2.1 Toxicité du fer .....	55
1.2.2 Diagnostic et évaluation de la surcharge en fer .....	64
1.2.3 Complications de l'hémochromatose post transfusionnelle.....	63
1.2.3.1 Complications cardiaques .....	63
1.2.3.2 Complications hépatiques et biliaires .....	66
1.2.3.3 Complications endocriniennes : .....	67
1.2.3.3.1 Intolérance au glucose et diabète sucré .....	70
1.2.3.3.2 Hypoparathyroïdie .....	77
1.2.3.3.3 Hypothyroïdie.....	79

1.2.3.3.4	Insuffisance surrénale .....	81
1.2.3.3.5	Ostéoporose .....	85
<b>1.3</b>	<b>Troubles de la croissance staturo-pondérale et pubertaire secondaires à l'hémochromatose post transfusionnelle dans la <math>\beta</math>-thalassémie majeure .....</b>	<b>.94</b>
1.3.1	Petite taille et retard de croissance .....	.95
1.3.2	Retard pubertaire et Hypogonadisme : .....	105
1.3.2.1	Retard pubertaire et hypogonadisme gonadotrope chez la femme $\beta$ -thalassémique polytransfusée.....	107
1.3.2.2	Dysfonction gonadique chez les patients TM de sexe masculin.....	115
1.3.2.3	Fertilité et grossesse.....	124

## **DEUXIEME PARTIE :**

### **ETUDE DES TROUBLES DE LA CROISSANCE STATURO-PONDERALE ET PUBERTAIRE SECONDAIRES A L'HEMOCHROMATOSE POST TRANSFUSIONNELLE DANS LA $\beta$ -THALASSEMIE MAJEURE**

## **Chapitre 2**

### **PATIENTS ET METHODES**

<b>2.1</b>	<b>Méthodologie de l'étude .....</b>	<b>137</b>
2.1.1	Problématique.....	137
2.1.2	Objectifs de l'étude .....	137
2.1.3	Type de l'étude.....	138
2.1.4	Population de l'étude .....	138
2.1.5	Lieu et période de l'étude .....	138
2.1.6	Critères d'inclusion et non inclusion .....	139
2.1.7	Échantillonnage .....	139
<b>2.2</b>	<b>Déroulement de l'étude.....</b>	<b>140</b>
2.2.1	Recueil des données .....	140
2.2.1.1	Support de l'étude .....	140
2.2.1.2	Type de données .....	140
2.2.1.2.1	Renseignements généraux .....	140
2.2.1.2.2	Paramètres cliniques .....	140
2.2.1.2.3	Techniques de dosage biologique .....	148
2.2.2	Plan d'analyse :.....	161

## **Chapitre 3**

<b>Résultats .....</b>	<b>162</b>	
<b>3.1</b>	<b>Analyse univariée .....</b>	<b>162</b>
3.1.1	Caractéristiques générales de la population étudiée .....	162
3.1.1.1	Dysmorphie cranio-faciale.....	163
3.1.1.2	Age .....	163
3.1.1.3	Sexe .....	163
3.1.1.4	Origine .....	164

3.1.1.5 Couverture sociale.....	164
3.1.1.6 Groupage .....	165
3.1.1.7 Rhésus.....	165
3.1.1.8 Consanguinité.....	166
3.1.1.9 Degrés de consanguinité .....	166
3.1.1.10 Age et circonstances de diagnostic de la $\beta$ -TM.....	167
3.1.1.11 Antécédents personnels et familiaux.....	168
3.1.1.12 Rythme transfusionnel .....	170
3.1.1.13 Traitement chélateur .....	170
<b>3.1.2 Paramètres cliniques.....</b>	<b>172</b>
3.1.2.1 Poids-Taille .....	172
3.1.2.2 BMI.....	173
<b>3.1.3 Paramètres paracliniques.....</b>	<b>174</b>
3.1.3.1 Hémoglobine avant et après transfusion.....	175
3.1.3.2 Ferritinémie.....	175
3.1.3.3 Axe somatotrope.....	176
3.1.3.4 Axe gonadotrope.....	176
3.1.3.5 Axe corticotrope.....	177
3.1.3.6 Age osseux.....	177
3.1.3.7 Echographie pelvienne.....	178
3.1.3.8 IRM hypophysaire .....	178
3.1.3.9 DMO .....	179
<b>3.1.4 Complications endocriniennes .....</b>	<b>179</b>
3.1.4.1 Retard de croissance .....	180
3.1.4.2 Retard pubertaire et Hypogonadisme .....	184
3.1.4.3 Hypothyroïdie .....	187
3.1.4.4 Hypoparathyroïdie.....	189
3.1.4.5 Vitamine D .....	190
3.1.4.6 Hyperparathyroïdie secondaire au déficit en vitamine D .....	190
3.1.4.7 Diabète sucré & Intolérance au glucose.....	190
3.1.4.8 Insuffisance surrénale.....	191
3.1.4.9 Ostéoporose .....	192
<b>3.2 Analyse bivariée.....</b>	<b>193</b>

## Chapitre 4

<b>DISCUSSION.....</b>	<b>195</b>
------------------------	------------

<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>225</b>
--	------------

<b>Annexe.....</b>	<b>228</b>
--------------------	------------

<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>268</b>
---------------------------	------------

# Résumé

**Introduction :** La bêta-thalassémie majeure (TM), ou anémie de Cooley, fait partie des hémoglobinopathies les plus fréquentes au monde. En Algérie, sa prévalence est de 2 %. Sa prise en charge doit être précoce, nécessitant la mise en place d'un régime transfusionnel au long cours associé à un traitement chélateur du fer.

La morbidité (cardiaque, hépatique et endocrinienne) et la mortalité de la maladie sont majoritairement liées à la surcharge en fer post-transfusionnelle « hémochromatose post-transfusionnelle ». Les patients TM présentent souvent un retard de croissance (RC) et de puberté avec réduction de la taille finale adulte.

**L'objectif principal** de ce travail consiste à mesurer la fréquence des anomalies de la croissance et de la puberté dans une population de l'Est Algérien âgée de 10 à 30 ans et présentant une bêta-TM, tout en recherchant en particulier le déficit en GH et l'hypogonadisme hypogonadotrophique.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective et descriptive de type transversal, allant de janvier 2017 à janvier 2018, réalisée au niveau du service d'endocrinologie CHU de Constantine. Elle comprenait 65 patients TM polytransfusés (25 garçons (38%) et 40 filles (62%)) qui ont une moyenne d'âge de  $18 \pm 6$  ans (10-30 ans). Les paramètres cliniques et biologiques étudiés sont : l'âge au moment de l'étude, l'âge au début de la chélation, le sexe, l'histoire transfusionnelle et les paramètres anthropométriques.

Tous nos patients ont bénéficiés d'une évaluation hormonale, portant sur la fonction somatotrope, gonadotrope, thyrotrope et corticotrope ainsi qu'une évaluation de la fonction des glandes parathyroïdes, un dosage de la vitamine D, une exploration du métabolisme glucidique et de la densité minérale osseuse à la recherche d'une ostéoporose. La méthode de mesure de la surcharge en fer utilisée dans notre population est basée seulement sur l'histoire transfusionnelle ainsi que sur les taux de ferritine sérique.

**Résultats :** Tous nos patients présentent au moins une atteinte endocrinienne : une seule patiente (1,53 %) avait un axe endocrinien touché, huit patients (12,30 %) avaient deux axes affectés, vingt trois patients (35,38 %) avaient 3 endocrinopathies présentes, 14 patients (21,53 %) en avaient 4 et 18 patients (27,69 %) avaient plus de 5 axes endocriniens touchés. Les anomalies pubertaires et le RC statural constituaient les complications endocriniennes les plus fréquentes avec 72,30 % et 65% respectivement, suivis de l'insuffisance surrénale dans 32%, l'hypothyroïdie avec 28% des cas, l'hypoparathyroïdie dans 18,5 % des cas, les troubles du métabolisme glucidique étaient présents dans 38,5 % et l'ostéoporose dans 52,38 %.

**Conclusion :** la fréquence des troubles endocriniens et métaboliques est élevée parmi les patients TM étudiés. La prévention de ces complications chez les TM, doit commencer dès l'enfance et ce, en utilisant des transfusions et une chélation efficace.

**Mots clés :** thalassémie, endocrinopathies.