

Pancytopénie secondaire à la surcharge en fer chez une patiente suivie pour une bêta thalassémie majeure

- A propos d'un cas -

Introduction :

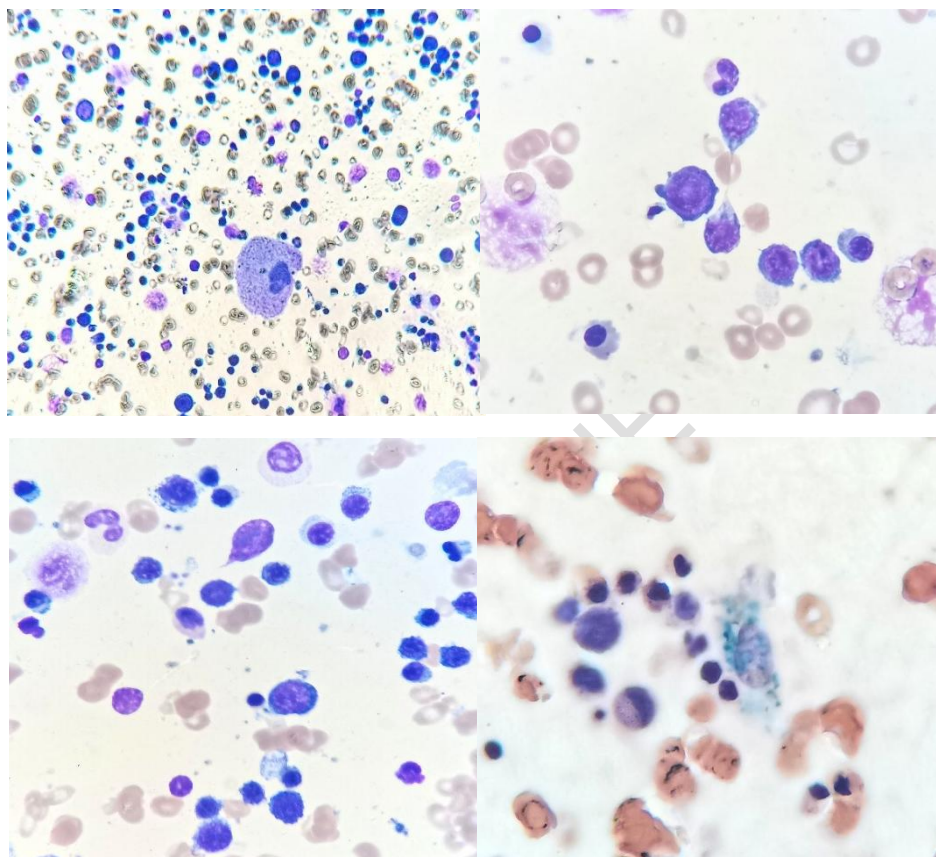
Les β -thalassémies sont des maladies génétiques, à transmission généralement autosomique récessive, résultant d'une insuffisance de production des chaînes bêta de globine. Ces hémoglobinopathies sont très répandues dans le bassin méditerranéen mais leur distribution tend à devenir ubiquitaire en raison du mouvement des populations.¹ Si les progrès considérables réalisés dans la prise en charge de ces patients ont permis une augmentation significative de l'espérance de vie, il n'en demeure pas moins des complications gravissimes, pour la plupart liées à la surcharge en fer.² La ferritine, une protéine majeure de stockage du fer, est essentielle à l'homéostasie du fer et participe à de nombreux processus physiologiques et pathologiques. En médecine clinique, la ferritine est principalement utilisée comme marqueur sérique des réserves totales de fer dans l'organisme. Elle joue un rôle crucial dans le diagnostic et la gestion de la surcharge et de la carence en fer.³ Nous rapportons le cas d'une patiente atteinte de thalassémie majeure et dépendante des transfusions depuis l'âge de huit ans.

Observation :

Une patiente âgée de 14 ans, suivie pour une β -thalassémie majeure et nécessitant des transfusions répétées depuis l'âge de huit ans sans chélation appropriée du fer, s'est présentée pour une anémie sévère réfractaire aux transfusions sanguines. Par ailleurs, la patiente présente comme antécédant une leishmaniose viscérale diagnostiquée et traitée en 2019 non documentée. À l'examen général, la patiente était asthénique, polypnéique à 24 c/mn et tachycarde à 123 b/mn. Elle présentait une pâleur cutanéomuqueuse intense avec des œdèmes des membres inférieurs sans notion de fièvre ni de syndrome hémorragique. L'examen abdominal a objectivé une hépatomégalie, une splénomégalie mesurant 20cm, un reflux hépato-jugulaire et une circulation abdominale collatérale. Le reste de l'examen systémique était normal, à l'exception des déformations osseuses liées à la thalassémie.

Le bilan biologique, réalisé lors de l'admission, confirme l'anémie sévère avec un taux d'hémoglobine de 2g/dl, un taux d'hématocrite de 6%, VGM à 78.2 μm^3 , TCMH à 25.6 pg, des globules blancs à 2 830 éléments/ mm^3 avec des PNN à 1 630 éléments/ mm^3 , des lymphocytes à 1 030 éléments/ mm^3 et un taux de plaquettes à 69 000 éléments/ mm^3 . Le frottis sanguin a objectivé une anisopoikilocytose érythrocytaire très marquée faite de dacryocytes et de quelques hématies en cible. En outre, le myélogramme a mis en évidence une moelle de richesse moyenne avec présence d'assez nombreux mégacaryocytes. La lignée érythroblastique était hyperplasique (a) montrant de nombreux signes de dysplasie (b+c), à savoir la présence de ponctuations basophiles, de filaments intercytoplasmiques, de cytoplasme feuilleté et caryorrhexis. La lignée granuleuse neutrophile était réprimée quantitativement sans signes de dysplasie. Par ailleurs, la recherche de la forme amastigote du parasite de la leishmaniose s'est révélée négative après l'examen de l'ensemble des lames. Ces résultats sont en accord avec ceux de la sérologie par ELISA (IgG et IgM), également négative. La coloration de Perls a objectivé la présence d'histiocytes contenant des granules de fer (d). Le bilan biochimique a objectivé une importante surcharge en fer

avec un taux de ferritine sérique de 2 427 ng/ml. Les sérologies virales pour l'hépatite B, l'hépatite C, le VIH, l'EBV et le CMV étaient négatives. L'évaluation cardiaque par échographie transthoracique a révélé une cardiomyopathie dilatée, accompagnée d'un épanchement péricardique conséquence d'une décompensation de la cardiopathie sous-jacente. Une IRM thoraco-abdominale est planifiée dans le but d'évaluer quantitativement la surcharge en fer dans les différents tissus. Sur la base de l'ensemble des résultats obtenus, la patiente a été soumise à une thérapie d'hyperchélation visant à réduire la charge de fer. Cette approche thérapeutique a conduit à une amélioration de son état clinique général, comme l'indique l'augmentation du taux d'hémoglobine à 6 g/dl.



(a) Vue (objectif×40) de l'aspiration de moelle osseuse montrant une hyperplasie de la lignée érythroblastique (b) Vue (objectif×100) d'un filament intercytoplasmique entre deux érythroblastes polychromatophiles (c) Vue (objectif×100) de quelques signes de dysplasie : ponctuations basophiles/ caryorrhexis. (d) Vue (objectif×100) de la coloration de Perls révélant des dépôts de fer au niveau d'un histiocyte.

Discussion :

La pancytopenie est une complication rare mais importante de la surcharge en fer. Diverses étiologies peuvent conduire à des cytopénies chez les patients thalassémiques, notamment l'hypersplénisme, les infections virales, telles que l'hépatite C, et certains médicaments (ex l'interféron) etc.⁴ Dans la β -thalassémie, la dysérythropoïèse se manifeste par une expansion des précurseurs érythroïdes précoces et des progéniteurs érythroïdes, suivie d'une érythropoïèse inefficace. Cette érythropoïèse inefficace est caractérisée par une production sous-optimale d'érythrocytes matures, issue d'un pool proliférant d'érythroblastes immatures. Elle se manifeste par une hyperplasie de la lignée érythroblastique associée à un arrêt de la

maturation au stade polychromatophile et l'apoptose des précurseurs érythroïdes.⁵ Cette érythropoïèse inefficace est principalement due au stress oxydatif induit par l'excès de chaînes α -globine, à la surcharge en fer et à des facteurs endocriniens, cytokiniques et environnementaux.^{5,6,7}

En outre, la surcharge en fer, résultant de transfusions sanguines régulières et combinée à une absorption intestinale accrue du fer, conduit à une accumulation progressive du fer dans la moelle osseuse et engendre des effets délétères sur les cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces dernières jouent un rôle crucial dans l'homéostasie de la moelle osseuse et le soutien de l'hématopoïèse.⁸ Dans des conditions de surcharge en fer, l'excès de fer libre peut générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS) directement via la réaction de Fenton et de Haber-Weiss. Cette réaction génère des radicaux hydroxyles (OH°) à partir du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et du superoxyde (O_2^-) catalysés par les ions fer. Une fois produits, les OH° peuvent endommager l'ADN, les protéines et les lipides, provoquant ainsi des dommages structuraux et biochimiques aux CSH, responsables d'une dysérythropoïèse.⁹ Dans un modèle murin de surcharge en fer, la toxicité du fer a augmenté la production de ROS et a réduit le nombre de cellules souches hématopoïétiques.¹⁰ Plus récemment, Borriello et al ont démontré que la toxicité du fer stimule la prolifération des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (BM-MSC) de manière dépendante de la concentration en fer in vitro, et que ce phénomène n'était pas associé à une augmentation des ROS.¹¹ Il est important de noter que la prolifération des BM-MSC dépendante du fer a été associée à une capacité réduite de ces cellules à se différencier en ostéoblastes matures, à une réduction de la synthèse et de la maturation du collagène, ainsi qu'à une perturbation du processus de calcification de la matrice. Par conséquent, la toxicité du fer est principalement médiée par des ROS excessifs qui peuvent réduire le nombre de cellules souches hématopoïétiques et leur capacité normale d'auto-renouvellement, inhiber la prolifération et la différenciation des cellules souches mésenchymateuse, ainsi que l'expression des chimiokines hématopoïétiques et des molécules d'adhésion dans la moelle osseuse. Le stress oxydatif entraîne également des lésions des cellules stromales hématopoïétiques et réduit l'expression de molécules essentielles à l'hématopoïèse.¹²

Les signes de dysplasie sont rarement décrits dans la littérature scientifique concernant ces deux entités pathologiques. En effet, la thalassémie ne nécessite généralement pas de myélogramme, tandis que la surcharge en fer au niveau de la moelle osseuse est une occurrence peu fréquente. L'examen de la moelle osseuse de la patiente a révélé des signes de dysplasie majeure, traduisant l'association des deux causes. En effet, l'association de ces deux affections est fréquente chez les patients thalassémiques en raison des transfusions sanguines régulières, ce qui complique l'interprétation des signes cliniques et l'analyse des résultats des examens biologiques.

Par ailleurs, l'excès de fer absorbé et introduit par les transfusions est principalement stocké dans le foie, qui est le principal organe de stockage et de détoxification du fer. Avec le temps, l'accumulation de fer dans le foie peut entraîner une fibrose hépatique, une cirrhose et finalement un carcinome hépatocellulaire.¹³ Outre le foie, le fer s'accumule également dans d'autres organes, tels que les glandes endocrines et le cœur. Le dépôt de fer dans les glandes endocrines peut provoquer un dysfonctionnement du pancréas, entraînant un diabète, et affecter l'hypophyse, entraînant un retard de croissance et un retard de puberté.^{14,15} La surcharge cardiaque en fer est particulièrement dangereuse, car elle peut entraîner une cardiomyopathie, une insuffisance cardiaque et des arythmies, qui sont des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de thalassémie.¹⁶ La surveillance et la prise en charge de la surcharge en fer sont donc des éléments essentiels du traitement de la thalassémie.

De nombreux biomarqueurs permettent d'effectuer des évaluations précises et fiables de la surcharge en fer. Il s'agit notamment des taux d'hépcidine, qui permettent de mieux comprendre la régulation de l'absorption du fer¹⁷, et des concentrations du récepteur soluble de la transferrine, qui reflètent l'activité érythropoïétique et la demande en fer.¹⁸ La méthode la plus précise et, par conséquent, la norme actuelle idéale pour déterminer le taux de fer dans l'organisme, consiste à mesurer la concentration hépatique en fer (LIC). Toutefois, son évaluation nécessite une biopsie hépatique percutanée, laquelle peut ne pas être réalisable chez certains patients.¹⁹ L'imagerie par résonance magnétique (IRM) apparaît comme un outil non invasif prometteur pour évaluer la concentration en fer dans les tissus. En effet, il a été démontré que la concentration hépatique en fer (LIC) mesurée dans les échantillons de biopsie est directement corrélée à la concentration hépatique en fer par IRM.²⁰ L'IRM cardiovasculaire pourrait potentiellement être utilisée non seulement pour déterminer la concentration en fer du myocarde, mais aussi la fonction cardiaque.²¹ Par conséquent, elle pourrait être utilisée pour étudier les effets des lésions organiques dues à une surcharge en fer chez les patients atteints de bêta-thalassémie.

Néanmoins, dans les environnements à ressources limitées, les mesures de la ferritine sérique peuvent constituer le seul outil disponible pour les cliniciens. La ferritine sérique, reflète les réserves de fer de l'organisme ; des niveaux élevés indiquent une surcharge en fer. Dans le cas de thalassémie dépendante des transfusions (TDT), nous avons tendance à utiliser un seuil de ferritine sérique supérieur à 1 000 ng/mL pour indiquer la nécessité d'initier une thérapie de chélation du fer. Les taux de ferritine sérique inférieurs à 1 000 ng/mL sont, quant à eux, associés à une morbidité et à une mortalité plus faible.²² Cependant, la ferritine sérique peut être influencée par l'inflammation, les maladies hépatiques et d'autres états de stress. Par conséquent, sa fiabilité pour évaluer la surcharge en fer reste limitée. Il est donc préconisé de procéder à des mesures de la ferritine sérique en série et de fonder les décisions relatives aux traitements de chélation du fer sur l'évolution de la concentration de ferritine au fil du temps plutôt que sur les mesures individuelles.²³

Notre patiente recevait une chélation du fer insuffisante, responsable d'une pancytopenie secondaire à la surcharge en fer. Ce cas souligne l'importance d'une surveillance attentive et d'une gestion rigoureuse de la surcharge en fer chez les patients thalassémiques. La pancytopenie secondaire à une surcharge en fer est une complication rare et complexe qui requiert une évaluation approfondie. Cette situation souligne la nécessité pour le biologiste et le clinicien d'adopter une approche multidisciplinaire pour optimiser la prise en charge, en ajustant les traitements de chélation et en surveillant régulièrement les paramètres biologiques et hématologiques. Une détection précoce de la surcharge en fer et un traitement adéquat permettent de prévenir des complications sévères et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Conclusion :

La β -thalassémie majeure est une pathologie rare, mais grave. L'intérêt du cas présenté réside dans la nécessité de sensibiliser les patients aux conséquences d'une surcharge en fer sur leur organisme. L'élévation du taux de ferritine sérique chez ces patients souligne l'importance d'un suivi régulier pour les thalassémiques dépendants des transfusions, afin de garantir une prise en charge optimale des complications liées à cette surcharge. Ce cas met également en évidence la nécessité d'une chélation appropriée et bien suivie. Par ailleurs, de nouveaux biomarqueurs sont à l'étude pour permettre d'effectuer des évaluations plus précises et plus fiables de la surcharge en fer, et ainsi améliorer la qualité de vie des patients atteints de thalassémie.

169 **Références :**

- 170 1- Higgs DR, Thein SL, Woods WG.
 171 The molecular pathology of the thalassemias.
 172 In: The thalassemia syndromes (pp. 133-91), 4th ed. Blackwell Science, Oxford, 2001.
- 173 2- Fung EB, Harmatz P, Milet M, Ballas SK, De Castro L, Hagar W, et al.
 174 Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell
 175 disease: A report from the multi-center study of iron overload.
 176 Am J Hematol 2007;82:255-65.
- 177 3- Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM.
 178 Ferritin for the clinician.
 179 Blood Rev 2009;23:95-104.
- 180 4- Singh G, Agrawal DK, Agrawal R.
 181 Etiological profile of childhood pancytopenia with special references to non malignant
 182 presentation.
 183 Int J Med Res Prof. 2016;2(2):204-8.
- 184 5- Ribeil, J.-A., Arlet, J.-B., Dussiot, M., Cruz Moura, I., Courtois, G., & Hermine, O. (2013).
 185 Ineffective Erythropoiesis in β -Thalassemia.
 186 The Scientific World Journal, 2013, 1–11.
- 187 6- L. de Franceschi, M. Bertoldi, L. de Falco et al.,
 188 Oxidative stress modulates heme synthesis and induces peroxiredoxin-2 as a novel
 189 cytoprotective response in β -thalassemic erythropoiesis.
 190 Haematologica, vol. 96, no. 11, pp. 1595–1604, 2011
- 191 7- Quesnel, B.
 192 Niches hématopoïétiques et cellules souches.
 193 (2012) EMC - Hématologie, 7(4), 1–9.
- 194 8- J.P. Kehrer
 195 The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity
 196 Toxicology (2000)
- 197 9- Chai X, Li D, Cao X, Zhang Y, Mu J, Lu W, et al.
 198 ROS-mediated iron overload injures the hematopoiesis of bone marrow by damaging
 199 hematopoietic stem/progenitor cells in mice.
 200 Sci Rep 2015;5:10181.
- 201 10- Borriello A, Caldarelli I, Speranza MC, Scianguetta S, Tramontano A, Bencivenga D, et al.
 202 Iron overload enhances human mesenchymal stromal cell growth and hampers matrix
 203 calcification.
 204 Biochim Biophys Acta 2016;1860(6):1211-23.
- 205 11- Isidori, A., Borin, L., Elli, E., Latagliata, R., Martino, B., Palumbo, G., ... Cianciulli, P.
 206 Iron toxicity – Its effect on the bone marrow.
 207 Blood Reviews. (2018)
- 208 12- A.T. Taher et al.
 209 Iron overload in thalassemia: different organs at different rates
 210 Hematology (2017)
- 211 13- M.S. Abdulzahra et al.
 212 Study of the effect of iron overload on the function of endocrine glands in male
 213 thalassemia patients
 214 Asian J Transfus Sci(2011)
- 215 14- Bagus Aditya Ansharullah MD Henry Sutanto MD, MSc, PhD Pradana Zaky Romadhon
 216 MD
 217 Thalassemia and iron overload cardiomyopathy: Pathophysiological insights, clinical
 218 implications, and management strategies
 219 15- E. Nemeth et al.

- Hepcidin and iron in health and disease
Annu Rev Med (2022)
- 16- C. Désidéri-Vaillant *, H. Galinat , J. Sapin-Lory , E. Valero , V. Perennec , F. Lefevre
Serum transferrin receptor in the assessment of iron status
Fédération de biologie, hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre, 3 mars 2011
- 17- St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al.
Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton
magnetic resonance.
Blood 2005; 105:855–61
- 18- Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ.
Comparison of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron
concentrations and ventricular function in betathalassemia.
Lancet 2002;360:516–20.
- 19- Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, and Viprakasit V.
Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT).
3rd ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2014
- 20- Malcovati, L. (2007).
Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients
with myelodysplastic syndromes.
Leukemia Research, 31(Suppl 3), S2–S6