

Aspects épidémiologiques et économiques des traitements chélateurs au centre thérapeutique de la thalassémie au Maroc

Epidemiological and economic aspects of chelating therapy in the therapeutic center of thalassemia in Morocco

M. Agouzal¹, A. Qyou¹, K. Benchekroune² et M. Khattab³

¹Laboratoire des Essais Biologiques, Kenitra, ²Département marketing, Novartis Maroc,

³Service d'Onco-Hématologie, Hôpital d'Enfants, Rabat

RESUME

Cet article décrit la pratique de chélation du fer chez des patients bêta-thalassémiques majeurs en termes de type de drogue utilisée ainsi que d'adhésion au traitement et d'effets secondaires. Il s'agit d'une enquête déclarative. Elle a été effectuée dans le centre thérapeutique de la thalassémie situé à l'Hôpital d'Enfants de Rabat. Les statistiques ont été effectuées dans le Laboratoire d'Essais Biologiques à Kenitra. Cette étude a été réalisée en étroite collaboration avec Novartis qui nous a fourni toutes les données économiques et pharmacologiques.

La taille de l'échantillon a été de 89 cas. Il inclut tous les patients transfusés au sein de service. Le traitement chélateur a été initié au sein du service depuis 2004. 78 % des patients prennent le deferiprone seul alors que 13 % d'entre eux combinent le deferiprone et le deferoxamine. L'âge et le sexe n'influent ni sur l'adhésion au traitement par le deferiprone ni sur la provenance de ses effets secondaires. La plupart des patients respectent la régularité des traitements. Ces traitements ont réduit la mortalité. Les patients prenant du deferoxamine ont expérimenté des réactions au site d'injection tandis que le deferiprone a surtout induit des troubles digestifs.

En conclusion, le principal problème avec les chélateurs au Maroc est le manque d'accessibilité aux médicaments (sauf les dons et certains parents pouvant payer ou assurés).

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 79-87

ABSTRACT

The study aims to give a general idea about the new experience of chelating drugs among beta-thalassemia patients.

It is a declarative survey. It was done in the therapy center of Morocco. Statistics were done in the Laboratory of Biological Essays in Kenitra. All economic and pharmacological data were given by Novartis.

Sample size was 89. The only treatment available now in the therapy center is deferiprone. 78 % of patients attending the service regularly take deferiprone as treatment while 13 % of them combine deferiprone and deferoxamine. Most of the patients take treatments regularly. Chelators have reduced mortality. Patients taking deferoxamine experienced injection site reactions. Most of ADR due to deferiprone were digestive.

In conclusion, the main problem with chelators in Morocco is lack of accessibility to drugs (except for some patients insured or paying).

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 79-87

Key words : deferiprone, deferoxamine, prospective study, adverse events, socio-economic level, behavior

INTRODUCTION

Initialement, on pensait que la thalassémie était une maladie limitée à la région de la Méditerranée. Toutefois, il est maintenant connu qu'elle se trouve à travers de nombreuses régions du monde. La thalassémie a été identifiée dans le Sud de l'Europe, du Portugal à l'Espagne, l'Italie et la Grèce, ainsi que dans un certain nombre de pays d'Europe centrale et dans certaines parties de l'ancienne Union Soviétique. La thalassémie affecte également le Moyen-Orient et s'étend jusqu'à l'Iran, le Pakistan, l'Inde, le Bangladesh, la Thaïlande, la Malaisie, l'Indonésie et le Sud de la Chine, ainsi que les pays le long de la côte nord de l'Afrique et en Amérique du Sud.

Le Maroc est classé en 28^{ème} position à l'échelle mondiale relativement aux pourcentages des sujets porteurs de la bêta-thalassémie (3 %) ainsi qu'au nombre annuel des femmes enceintes porteuses de la bêta-thalassémie (12.000). Selon la répartition de l'O.M.S., le Maroc est en 10^{ème} classe dans la région de la Méditerranée orientale en ce qui concerne les conceptions de la bêta-thalassémie majeure (BTM) (300) (Model, 2008). Selon la dernière enquête effectuée au Nord-Ouest du Maroc, la prévalence de la bêta-thalassémie est de $3,8 \times 10^{-3}$ % (Agouzal, communication personnelle, 2009).

La prise en charge des patients thalassémiques est assurée essentiellement dans le cadre de consultations régulières. C'est au cours de ces consultations que sont analysées les complications de la maladie et décidés les traitements à entreprendre¹.

Le traitement actuel de la BTM comporte deux volets :

- le traitement curatif : la greffe de cellules souches hématopoïétiques est actuellement le seul traitement curatif de la BTM, avec de très bons résultats chez l'enfant disposant d'un donneur HLA-identique intrafamilial ;
- le traitement qui vise à corriger l'anémie et éviter la surcharge en fer par l'association au long cours des transfusions et de la chélation.

La complication très fréquente chez les bêta-thalassémiques majeurs est la surcharge en fer. Cette complication peut être responsable d'une accumulation tissulaire de fer et se manifester par des symptômes cardiaques, hépatiques et endocriniens. Par conséquent, un traitement chélateur du fer est proposé chez ces patients, souvent après un certain nombre de transfusions. Les médicaments disponibles à cet effet sont le deferoxamine (DFO) (Desferal®), administrée par voie injectable et la deferiprone (DFP) (Ferriprox® et Kelfer®), administrée par voie orale, indiquée en tant que traitement de deuxième intention dans les thalassémies majeures lorsque le traitement par deferoxamine est contre-indiqué ou inadapté².

Le deferasirox (Exjade®), élargit le champ des indications et peut constituer une alternative à ces

traitements. Il peut être utilisé, selon les indications de l'AMM, en tant que médicament de première intention ou de deuxième intention.

Voici les recommandations internationales dans le domaine de la chélation qui sont au nombre de cinq^{3,4} :

1. Pour commencer la chélation, les méthodes d'appréciation quantitative de la surcharge en fer par IRM au niveau hépatique et l'estimation indirecte de la concentration myocardique en fer, exprimée en ms, par le T2*, permettent de mieux apprécier quantitativement la surcharge en fer.
2. Les patients devraient commencer la chélation après 10 transfusions ou quand la concentration de la ferritine dépasse 1.000 ng/ml. Si l'histoire transfusionnelle du patient n'est pas connue ou sa chélation est inadéquate, le patient devrait commencer la chélation quand la concentration du fer dans le foie dépasse la concentration fixée par la norme du dosage du fer dans le foie.
3. Les enfants qui commencent la chélation avant l'âge de six ans, quand la surcharge en fer est modérée, et quand le rôle de la chélation est la maintenance prophylactique du fer, devraient être chélatés par le deferoxamine.
4. Les patients sous chélation doivent avoir un contrôle périodique de leur ferritinémie. Si le taux de ferritine dépasse ou est inférieure à 1.000 ng/ml, la concentration du fer dans le foie devrait être mesurée pour éviter le sous-traitement ou sur-traitement. Les patients, chez qui on détermine la concentration en fer dans le foie avant de commencer la chélation, devraient refaire la mesure de la concentration en fer dans leur foie chaque année. Pour les patients ayant une faible histoire de la chélation ou dont la concentration en fer du foie révèle une thérapie chélatrice qui n'est pas optimale, un suivi par la technique T2*MRI devrait être fait chaque année.
5. Chez les patients qui ne sont pas compliants au deferoxamine ou ayant expérimenté des effets indésirables graves de la DFO qui entravent son utilisation et qui n'ont pas une grave surcharge en fer, un chélateur oral devrait être utilisé comme traitement alternatif au deferoxamine. Le deferasirox est le traitement alternatif du deferoxamine grâce à son profil d'innocuité comparé au deferiprone. Le deferiprone devrait être pris en cas de résistance ou intolérance au deferasirox. Les patients qui développent une ferritinémie qui dépasse 3.000 ng/ml ou une cardiomyopathie maintenue pendant trois mois au moins, devraient avoir une chélation combinée du DFO et DFP. Les patients qui développent une cardiomyopathie qui engage le pronostic vital devraient avoir une chélation intensive ou combinée continue.

L'étude a pour objectif de décrire la pratique de la chélation du fer chez les patients thalassémiques majeurs en termes de type de drogue utilisée ainsi que d'adhésion au traitement et d'effets secondaires.

PATIENT ET METHODES

Cadre de l'étude

C'est une étude prospective. L'enquête s'est déroulée à l'hôpital du jour au Service d'Hémo-Oncologie de l'Hôpital d'Enfants de Rabat. Ce service est le centre de référence de la thalassémie au Maroc.

L'étude statistique a été effectuée au Laboratoire de Génétique et Biométrie au sein de la Faculté des Sciences de Kenitra.

L'étude s'est déroulée durant le mois de juin 2009 pour pouvoir questionner tous les patients qui viennent pour être transfusionnés mensuellement au sein du service.

- Les critères d'inclusion : les patients atteints de la bêta-thalassémie majeure et transfusés régulièrement au sein du service.
- Les critères d'exclusion : les patients atteints de la bêta-thalassémie majeure et qui ne sont ni transfusés ni chélatés au sein du service.

Population

Les cas relevés correspondent aux patients atteints de la β -thalassémie majeure et qui consultent à l'hôpital du jour ; à l'issue de chaque consultation, les patients reçoivent leur transfusion sanguine et éventuellement l'administration du deferoxamine.

L'échantillon est constitué de 89 cas.

L'indication du traitement chélateur de fer est une hémochromatose. En règle générale, la chélation n'est instaurée que si plus de 10 ou 20 transfusions sont administrées, ou que leur ferritine dépasse 1.000 mg/l.

Les patients sont transfusés dès le troisième mois de la naissance, une fois par mois. Seuls 13 % de la population ont un taux de ferritine < 1.000 ng/ml alors que 87 % ont un taux de ferritine > 1.000 ng/ml et sont ainsi chélatés.

Collecte des données

La collecte des données sur les patients thalassémiques s'est faite suite à la visite de la salle de transfusion de l'hôpital du jour du Service d'Hémo-Oncologie de Rabat.

Les données sources fournies par les médecins à Meknes et Larache sont équivalentes ; ces médecins ont déclaré que leurs huit patients prennent le deferoxamine sauf que ces médecins n'ont pas pu déterminer les effets secondaires auprès de ces patients parce qu'ils prennent le deferoxamine d'une façon discontinue.

Le matériel utilisé était un questionnaire. Au terme de l'enquête, il s'est avéré que la compliance des patients et leurs parents était excellente : ils ont tous accepté de répondre au questionnaire, il a été rempli intégralement et sans difficultés.

Les éléments de base du questionnaire portaient sur le comportement du patient vis-à-vis de la prise du traitement, le mode d'administration (quand s'il s'agit du deferoxamine) ; les complications apparues au cours de la chélation ont été identifiées.

Pour compléter les informations, on a interrogé deux secrétaires de " l'association marocaine des thalassémies et des maladies de l'hémoglobine " et deux infirmières qui prennent en charge ces patients.

Variables analysées

Les caractéristiques démographiques (sexe, âge), le niveau socio-économique du patient, le comportement du patient vis-à-vis de ce médicament et la pathologie inhérente à la prise des traitements chélateurs ont été analysés.

Analyse

Nous avons saisi les données relevées sur *Excel*.

Nous avons utilisé le logiciel SPSS pour effectuer une étude statistique descriptive et analytique.

- Statistiques descriptives : Nous avons d'abord cherché à décrire les caractéristiques démographiques de notre effectif. Dans un second temps, nous avons effectué une analyse de la disponibilité des molécules chélatrices, du comportement des patients ainsi que des complications dues au traitement.
- Statistiques analytiques : Elles sont basées sur des tests d'association tels que le test chi carré qui mesure l'écart entre les fréquences observées et les fréquences théoriques. Nous avons utilisé ce test pour comparer les deux sexes et les antécédents familiaux. Nous avons utilisé également l'analyse de variance à un facteur (ANOVA), qui estime la variation intergroupe par rapport à la variation intragroupe (rapport F), pour savoir si l'âge (variable dépendante) influe sur le comportement des patients ainsi que sur la provenance des complications (variable indépendante). Si la valeur de P est inférieure à 0,05, on conclut une association entre les variables dépendante et indépendante. D'autre part, le calcul du risque relatif (RR) pour le sexe nous a permis de déceler le degré d'association entre le comportement des patients envers la chélation et le sexe d'une part et entre le sexe et la provenance des complications dues aux médicaments d'autre part. Si la valeur 1 est exclue de l'intervalle de confiance (IC 95 %) du RR, on en déduit qu'il existe une association entre ces deux paramètres. L'âge des populations comparées est bien connu.

RESULTATS

La transfusion

Le traitement qui vise à corriger la thalassémie et éviter la surcharge en fer correspond à l'association au long cours des transfusions et de la chélation.

Tout malade qui reçoit des transfusions itératives est à risque de surcharge en fer. Un traitement chélateur du fer doit être envisagé dès qu'un programme transfusionnel au long cours est institué.

Au sein du service, les transfusions se font une fois par mois.

Les patients ayant reçu 10 à 20 transfusions représentent 17 % de la population thalassémique et ceux qui ont reçu plus de 20 transfusions représentent 83 %.

70 % des patients sont transfusés depuis 9 ans. Pour les 30 % des patients restant, ils sont transfusés d'une durée allant de 11 à 19 ans (figure 1).

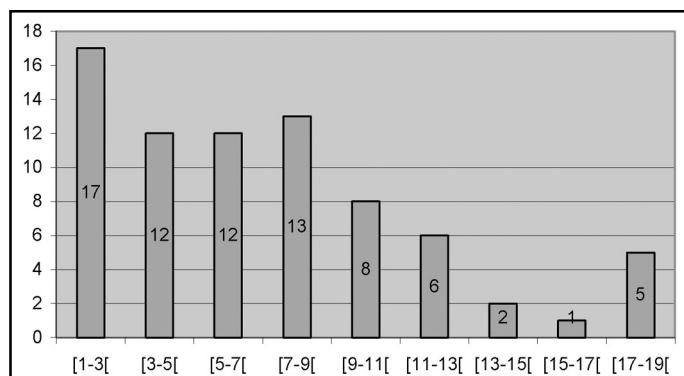


Figure 1 : Répartition des patients chélatés selon la durée de transfusion (par an) (n = 76).

Les principaux organes cibles de la surcharge en fer sont le cœur, le foie, les glandes endocrines et le tissu osseux. En ce qui concerne les complications cardiaques, l'hémossidérose cardiaque constitue la première cause de mortalité chez les patients atteints d'hémochromatose post-transfusionnelle. En effet, 6 % des patients ont eu des complications cardiaques selon une étude épidémiologique effectuée précédemment au sein du même service sur le même échantillon (Khattab, communication orale, Larache, 2008). La même étude a montré que 4 % des patients ont développé une hypoparathyroïdie et 9 % ont développé un diabète.

Parmi les décès explorés, deux patientes sont décédées à cause du diabète et une autre par insuffisance cardiaque. Le diabète et l'insuffisance cardiaque sont des complications graves qui résultent d'une mauvaise prise en charge de la thalassémie. L'observance est un facteur majeur d'efficacité et de survie. Par le biais de notre enquête observationnelle, nous avons pu relever les caractéristiques épidémiologiques de la population chélatée.

Epidémiologie des patients

La tranche d'âge qui recevait le plus le traitement se situe entre 0 et 15 ans avec un pourcentage de 77 % (tableau 1). L'âge moyen est de 12 ± 8 ans.

Tableau 1 : Analyse descriptive de la population chélatée.

Variables	Pourcentages
Age (n = 84)	
[0-15[77 %
[15-50[23 %
Sexe (n = 89)	
Masculin	56 %
Féminin	44 %
Antécédents familiaux (n = 55)	
Présents	73 %
Absents	27 %
Niveau socio-économique (n = 65)	
Assurés	2 %
CNOPS	22 %
CNSS	2 %
Indigents	74 %
Lieu de provenance (n = 87)	
Gharb-Chrarda - Bani Hassan	28 %
Rabat-Sale - Zemmour Zaer	24 %
Tanger - Tetouan	20 %
Autres	25 %

La répartition des patients chélatés selon le sexe montre que c'est le sexe masculin qui est le plus sujet à la chélation avec un taux de 56 % (tableau 1). Le *sex ratio* est en faveur d'une prédominance masculine (1,28) mais il n'y a pas de différence significative entre le sexe masculin et le sexe féminin en ce qui concerne la prise du traitement chélateur ($P = 0,2$).

La majorité des patients chélatés sont issus de la région Gharb-Chrarda - Bani Hassan avec un taux de 28 % (tableau 1) parce que la majorité des patients thalassémiques proviennent de cette région.

Les patients ayant des antécédents familiaux de thalassémie sont sujets à la chélation avec un taux de 73 % (tableau 1). Le test de chi carré a montré une différence hautement significative entre les patients chélatés ayant des antécédents familiaux par rapport à ceux qui n'en ont pas ($P = 0,001$).

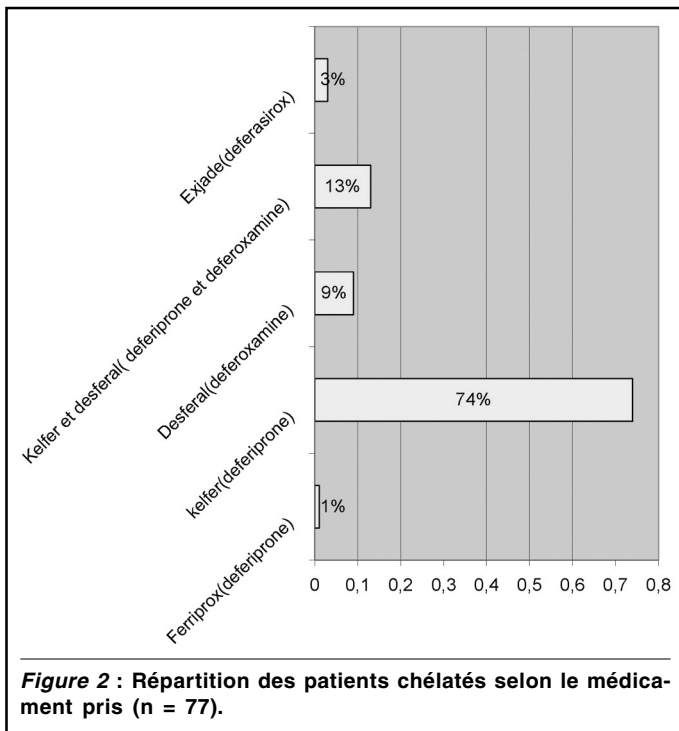
La majorité des patients sont indigents avec 74 % des cas, alors que seuls 26 % sont assurés (tableau 1).

Traitements chélateurs administrés

Trois traitements chélateurs sont administrés aux patients : le deferoxamine, le deferiprone et le deferasirox.

La répartition des patients thalassémiques selon le médicament chélateur pris montre que (figure 2) :

- 3 % prennent l'Exjade® : 2 patients seulement le prennent, ils l'achètent au laboratoire directement.



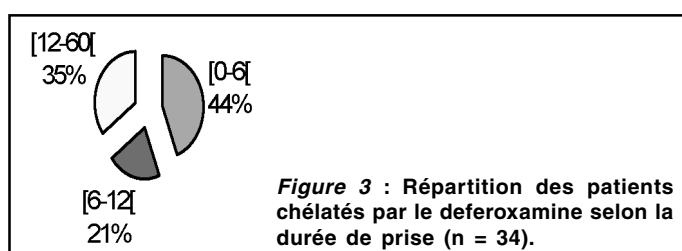
- 1 % prennent le Ferriprox® : 1 seul patient le prend, il l'achète de l'Italie.
- 9 % prennent le Desferal® : ce pourcentage correspond aux patients suivis à Meknes et à Larache.
- 13 % prennent simultanément le Kelfer® et le Desferal® : ils les achètent de temps en temps selon leurs moyens.
- 74 % prennent le Kelfer® parce que c'est la seule molécule disponible au service et parce que leur niveau socio-économique ne leur permet pas de prendre d'autres traitements.

Deferoxamine

L'administration du deferoxamine a commencé en 2004 au sein du service.

La majorité des patients prennent le deferoxamine au cours de la perfusion étant donné que leur état d'indigence ne leur permet pas de s'accaparer une pompe personnelle. Seuls 12 % possèdent leur propre pompe.

Cependant, la durée de prise du deferoxamine n'est pas la même chez ces patients puisque 65 % des patients l'on débuté seulement depuis un an (figure 3).



La prise du deferoxamine est, d'autre part, discontinuée chez les patients ; ceci ne permet pas de définir l'adhésion au traitement d'une part et de comparer les populations ayant développé des EIM avec ceux qui ne les ont pas d'autre part.

Il nous est donc impossible de calculer le risque relatif parce que la durée du traitement n'est pas la même pour les deux populations.

Deferiprone

78 % ont un comportement régulier envers le deferiprone, tandis que 22 % ne respectent pas la dose prescrite.

La durée du traitement par le deferiprone est de 1 an : depuis le mois de septembre 2008. Cette durée est la même pour tous les patients qui le prennent.

Par conséquent, les deux populations - adhérente au deferiprone et non adhérente - sont ainsi comparables ; il en est de même pour les deux populations : population sans effets indésirables des médicaments (EIM) avec celle ayant développé des effets indésirables (EI) secondaires au deferiprone.

Le comportement lié à la prise du deferiprone ainsi que les effets secondaires dus au deferiprone ne dépendent pas de l'âge des patients (tableau 2).

Tableau 2 : Influence de l'âge sur l'adhésion au deferiprone ainsi que sur ses effets secondaires.

Variables indépendantes	Variable dépendante : âge (n = 42)	
	F (rapport de variance)	p
Comportement lié à la prise du deferiprone (irrégulier/régulier)	0,2	0,6
EIM dus au deferiprone (présents /absents)	0,9	0,3
Sexe (masculin/féminin)	4	0,05

La tranche d'âge des patients qui prennent le plus le deferiprone est située entre [5-10], avec un taux de 40 %. Il n'y a pas de différence significative d'âge entre les deux sexes (F = 4 et P = 0,05) (tableau 2).

C'est le sexe masculin qui est surtout chélaté par le deferiprone avec un taux de 57 % (tableau 3) sans différence significative avec le sexe féminin (P = 0,3).

L'étude de l'influence du sexe sur le deferiprone montre qu'il n'y a pas d'association entre le sexe des patients et le comportement des patients vis-à-vis du deferiprone. Aucune association n'est présente non plus entre le sexe des patients et les effets secondaires dus au deferiprone (tableau 4).

Tableau 3 : Répartition des patients chélatés par le deferiprone selon leur âge et sexe.

Tranches d'âge	Masculin	Féminin	Pourcentage
[0-5[3	3	14
[5-10[7	10	40
[10-15[10	5	35
[15-20[4	0	9
Pourcentage	57	43	100

Tableau 4 : Influence du sexe sur l'adhésion au deferiprone et sur ses effets secondaires.

	Sexe (féminin/masculin)
Comportement deferiprone (irrégulier/régulier)	2 (0,5-7)
EIM dus au deferiprone (présents /absents)	3 (0,8-12)

Concernant les effets secondaires (ES) associés au deferiprone, 71 % des patients n'ont rien notifié après l'avoir ingéré. Les 29 % restants ont connu les 14 effets secondaires (tableau 5).

53 % des patients ont notifié des effets secondaires suite à la perfusion du deferoxamine : 26 EIM déclarés (tableau 6).

Tableau 5 : Complications dues au deferiprone.

Description	Nombre de patients touchés	Nature des effets secondaires
Mal de tête et vertige	2	Neurologiques
Douleurs abdominales, vomissements, mal à l'estomac et aussi nausées au début du traitement	9	Digestifs
Arthralgies	1	Rhumatologiques
Perte d'appétit	2	Signes généraux

Tableau 6 : Complications dues au deferoxamine.

Description	Nombre de patients touchés	Nature des effets secondaires
Vertige	3	Neurologiques
Douleurs abdominales, vomissements, mal à l'estomac et nausées	1	Digestifs
Allergie	2	Dermatologiques
Tremblements, sueur, fatigue	3	Signes généraux
Gonflement, douleur, rigidification du lieu de l'injection, boutons dans le lieu d'injection	17	Réactions locales

Le premier effet bénéfique du traitement chélateur chez un patient surchargé en fer et traité correctement est l'éclaircissement de la peau. Ceci a été le cas de 30 % de patients. A l'inverse, le signe évident d'une mauvaise adhésion ou d'un traitement insuffisant est l'aspect gris métallique des téguments chez 70 % des patients. Ces signes sont l'expression clinique immédiate de l'efficacité du traitement chélateur et de son application par les patients.

DISCUSSION

Epidémiologie des patients

77 % des patients chélatés sont situés dans la tranche d'âge de 0 à 15 ans. C'est un taux proche du taux des patients atteints de la thalassémie au Nord-Ouest du Maroc dont sont issus la majorité des patients suivis dans cette étude. Ceci trouve son explication dans le fait que si les enfants ne sont pas transfusés, ils meurent avant l'âge de 6 ans et s'ils sont transfusés et non chélatés, ils meurent avant 20 ans (El Khattab M : Table ronde " Hémoglobino-pathies et chélation de fer chez les thalassémiques et les polytransfusés ", Larache, 2008).

En ce qui concerne le sexe, la prédominance est masculine avec un taux de 56 %. Il en est de même pour le sexe des patients atteints de la thalassémie au Nord-Ouest du Maroc. La thalassémie n'est pas une maladie liée au sexe. Par conséquent, l'âge et le sexe n'influent pas sur la chélation par le deferiprone.

La région de Gharb-Chrarda - Bani-Hassan est la région la plus touchée par la thalassémie au Maroc comme le montrent les résultats de notre enquête.

Selon les professionnels de l'Hôpital Régional Idrissi de Kenitra, les patients de Gharb viennent à Rabat pour recevoir leur traitement chélateur. 16 % des patients proviennent de Tanger (ils préfèrent être traités à Rabat parce que le sang est de meilleure qualité selon eux et les traitements chélateurs sont disponibles).

Deferiprone

En ce qui concerne les 22 % des patients qui ne prennent pas le deferiprone (Kelfer®) régulièrement : 2 enfants refusent de prendre la gélule : leurs parents ont essayé par tous les moyens de les aider à l'ingérer mais sans résultats ; 1 patiente a une difficulté à ingérer la molécule et l'autre refuse son goût.

Deux patients se sont plaints de la contrainte imposée par le comprimé (3 fois par jour).

Le reste des patients ne prennent pas la molécule régulièrement par manque de sérieux de leur part ou par manque de conviction envers l'efficacité du traitement.

71 % des patients n'ont rien notifié en ingérant le

Kelfer®, ceci peut être dû au fait qu'il faut du temps pour l'apparition des effets secondaires étant donné qu'ils viennent de commencer le traitement.

Selon le responsable scientifique de la fondation indienne de la thalassémie, les résultats du Kelfer® chez ses patients sont satisfaisants quoique des effets secondaires soient apparus ; ce chélateur s'est montré plus efficace que les autres.

Le traitement par le deferiprone devrait être prescrit aux patients qui ne peuvent utiliser le deferoxamine ou aux patients ayant eu des résultats insatisfaisants avec le deferoxamine (les résultats sont basés sur la mesure de la concentration du fer dans le foie ou par la surcharge de fer cardiaque induisant un dysfonctionnement cardiaque⁵). Dans notre étude, la plupart des patients n'ont pas ce choix : ils prennent le deferiprone parce qu'il est le seul traitement disponible dans le service.

Deferoxamine

27 % des patients peuvent acheter le Desferal® parce qu'ils sont assurés, 73 % ont bénéficié d'un don américain du mois 09/2007 au mois 05/2008. C'est pourquoi Novartis ne vend que 50 boîtes par mois (parfois ils vendent moins). Son prix est cher par rapport au pouvoir d'achat de la population marocaine.

27 % des patients suivis à Rabat ne prennent pas le Desferal® régulièrement parce que le traitement est chronique et lourd. En France, 20 à 40 % des patients ne sont pas compliants avec la deferoxamine pour la même raison⁶.

L'analyse du taux de survie en fonction de l'âge, selon la fréquence des perfusions du deferoxamine, montre que les patients quotidiennement chélatés ont un taux de survie de 100 % ; les patients perfusés un jour sur deux décèdent à un âge moyen de 32 ans ; ceux qui ne sont pas perfusés décèdent à un âge moyen de 22 ans.

Contrairement à une étude effectuée en Italie et qui montre que le deferoxamine est un facteur de risque de prédiction de la mortalité chez les patients atteints de la thalassémie majeure⁷, dans notre étude, aucun décès n'a été associé au deferoxamine.

En ce qui concerne les effets secondaires du deferoxamine, la firme française a déposé des données de tolérance issues d'une synthèse des notifications spontanées françaises enregistrées dans la base de données internationale de Pharmacovigilance interne du 1^{er} juillet 2000 au 31 juillet 2005. 56 notifications spontanées ont été répertoriées dont 20 présentaient un critère de gravité. Parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés, on relève les réactions locales au site d'injection et les troubles cutanés. Les données de tolérance présentées dans ce dossier sont en accord avec le profil de tolérance décrit par l'AMM de Desferal® (Novartis 2009).

Deferoxamine et deferiprone

Les études précédentes de la chélation, y compris les essais cliniques rétrospectifs et prospectifs montrent que la mortalité due au dysfonctionnement cardiaque était réduite ou complètement absente chez les patients traités par le deferiprone seul ou par le deferiprone et le deferoxamine combinés⁸.

De même, le deferiprone assure une meilleure cardioprotection que le deferoxamine⁹.

Les essais cliniques sur 5 ans montrent que les traitements séquentiels avec le deferiprone et le deferoxamine combinés et par le deferiprone seul diminuent significativement la ferritine sans une grande différence en termes de survie, effets indésirables et coût entre les deux groupes suivis¹⁰.

Des données publiées en ligne dans le journal *Blood* et présentées à l'occasion de la conférence annuelle de la fédération internationale de la thalassémie (TIF) à Dubaï, montrent que le deferiprone offre une cardioprotection significativement meilleure que le DFO, traitement standard actuel. En dépit de l'amélioration des taux de survie des thalassémiques avec DFO, les troubles cardiaques persistent et constituent la cause la plus courante de décès, en étant à l'origine des 70 % des décès de patients traités avec DFO, le plus souvent dans les 20 ans et les 30 ans. Dans notre étude, aucun décès n'a été associé à la prise du DFP seul ou en combinaison avec le DFO.

En ce qui concerne les EIM, une patiente a déclaré avoir connu plus d'EIM avec le deferiprone qu'avec le deferoxamine, et deux patients déclarent être plus compliants avec le deferoxamine qu'avec le deferiprone.

Malgré que le deferoxamine soit la première molécule chélatrice apparue, elle présente des inconvénients : le DFO est une grosse molécule que l'intestin ne peut pas absorber totalement. Les meilleures voies d'administration sont donc la voie sous-cutanée ou intraveineuse. En même temps, parce que le DFO est rapidement éliminé (sa demi-vie est de 5-10 minutes), le traitement doit être administré lentement sur une période de temps prolongée, afin d'obtenir une concentration stable dans le sang le plus longtemps possible. Le DFO est administrée par une pompe particulière qui injecte le médicament lentement sous la peau, pendant 8-12 heures, au moins 5 jours par semaine.

C'est pourquoi, il y a eu introduction de la chélation orale par le deferiprone avec une prise journalière de trois fois. Tout de même, le deferiprone est moins efficace que le deferoxamine dans la chélation du fer et il est donc administré en forte dose. Ses effets secondaires graves sont la neutropénie et l'agranulocytose comme l'a indiqué la secrétaire de l'association des thalassémies.

La combinaison du deferiprone et du deferoxamine est efficace dans l'élimination du fer et aussi pour contrer la surcharge en fer cardiaque. Les études comparatives¹¹ du deferoxamine et du deferiprone montrent que chez les patients ayant une surcharge en fer grave ou un dysfonctionnement cardiaque, la chélation intensive est vivement recommandée pour éviter un risque accru de toxicité.

Les caractéristiques des EIM

Les EIM observés par les patients sont proches de ceux mentionnés par Novartis (tableau 7).

La majorité des EIM dus au Desferal® sont cutanés et ceux dus au Kelfer® sont digestifs ; ceci est similaire aux résultats de la littérature¹². Une patiente âgée de 21 ans a montré des troubles neurosensoriels avec le Desferal® et une neutropénie avec le Kelfer®. La toxicité du deferiprone est légère et modérée mais acceptable : le plus souvent l'arthralgie, les nausées et les vomissements ont été observés dans une étude similaire effectuée en Egypte¹³.

Quel que soit le traitement chélateur entrepris, une surveillance rigoureuse est indispensable : surtout hématologique avec le deferiprone et neurosensorielle avec le deferoxamine.

Deferasirox

Novartis a créé deferasirox qui a fait preuve d'efficacité chez les patients de même que le deferoxamine¹⁴. Une posologie de 20 mg/kg/j à 30 mg/kg/j du deferasirox et le deferoxamine ont été comparés. Le deferasirox a donné des résultats meilleurs sur la concentration en fer intrahépatique¹⁵. Les deux patients qui le prennent régulièrement au cours de notre étude n'ont pas montré d'EIM et ont remarqué une bonne compliance parce que l'Exjade® est sous forme « dispersible » et pris une seule fois par jour.

Le traitement au sein du service de deux patients avec le deferasirox a montré en effet les résultats suivants :

- une bonne compliance parce qu'il est « dispersible » et pris une fois par jour seulement : le deferasirox a montré une demi-vie de 8 à 16 heures (Piga *et al.*, 2006) ;
- pas d'EIM notables.

D'ailleurs, le deferasirox est le meilleur chélateur recommandé par la fédération internationale de la thalassémie (TIF, 2007).

Mais en règle générale, la chélation s'est montrée efficace parce qu'elle a réduit la mortalité et la morbidité. L'efficacité du traitement est en effet démontrée par l'allongement de l'espérance de vie des patients thalassémiques qui a atteint 25 à 30 ans¹⁶.

Le premier effet bénéfique du traitement chélateur chez un patient surchargé en fer et traité correctement est l'éclaircissement de la peau. Ceci a été le cas de 30 % de patients étudiés. A l'inverse, le signe évident d'une mauvaise adhésion ou d'un traitement insuffisant est l'aspect gris métallique des téguments chez 70 % des patients. Ces signes sont l'expression clinique immédiate de l'efficacité du traitement chélateur et de son application par les patients.

Dans la région Nord-Ouest du Maroc, seuls 65 % des patients sont chélatés comme l'a indiqué notre étude. Par contre, deux études effectuées dans le service qui recrute les patients atteints de la thalassémie issus de la région Sud du Maroc ont montré respectivement que 15 % des patients sont chélatés et 2 % seulement dans la deuxième étude (Mahmal L *et al.* Les bêta-thalassémies - clinique traitement, évolution : A propos de 75 cas. Congrès 2001).

Propriété	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox
Dose journalière (mg/kg/jour)	25-60	75	20-30
Voie d'administration	Sous-cutanée, intraveineuse	Orale	Orale
Demi-vie	20-30 minutes	3-4 heures	12-16 heures
Excrétion	Urinaire, fécale	Urinaire	Fécale
Effets secondaires	Réactions locales, ophtalmologiques, auditives, retard de la croissance, allergie	Troubles gastro-intestinaux, agranulocytose/neutropénie, arthralgie	Troubles gastro-intestinaux, rash, augmentation non progressive de la créatinine, ophtalmologique, auditif
Fréquence	(8-12 heures, 5 fois/semaine)	3 fois par jour	1 fois par jour
Toxicité	Neurosensorielle	Hématologique	Rénale
Coût	578 dh/boîte de 10 flacons	Kelfer® : 100 dh/boîte de 100 capsules	8.000 dh/boîte de 28 comprimés
Efficacité	Survie	Cardioprotecteur	Elimination du fer intrahépatique

D'autre part, des études ont montré que moins de 40 % des patients transfusés reçoivent une chélation adéquate dans le monde. Au moins 3.000 personnes meurent chaque année à un âge compris entre 10 et 20 ans d'une surcharge en fer incontrôlée¹⁷.

Le pourcentage des patients chélatés au Nord-Ouest du Maroc est 65 %, c'est un effectif supérieur à celui de la région de la Méditerranée de l'Est (27 %) et aussi supérieur à celui du monde (39 %), ceci montre que cette région du Maroc est bien classée.

Cependant, le Maroc est en face du problème de disponibilité des médicaments chélateurs.

Dans une étude effectuée en Australie, malgré la disponibilité des traitements chélateurs, les patients ont eu une surcharge en fer et une forte incidence de complications. Ceci met en évidence d'autres problèmes liés à la chélation outre la disponibilité des traitements dans notre pays, à savoir le nombre d'années de transfusion qui augmente, la coprescription du DFO et du DFP pour 8 % des patients et la faible adhésion au deferoxamine.

La majorité des enfants atteints de la thalassémie sont nés dans des pays à faible revenu. Il y a un besoin d'un traitement combiné et de programmes de prévention dans ces pays. Là où les traitements combinés existent, la survie augmente, le nombre de bébés atteints diminue et le nombre de patients est stabilisé. Cette politique est répandue dans les pays industrialisés, et la thalassémie est devenue graduellement maîtrisée.

Situation socio-économique des traitements au Maroc

Dans les pays en voie de développement comme le Maroc, le recours aux dons est à recommander, particulièrement dans les régions défavorisées, ceci en attendant que les instances compétentes appliquent une politique régionale et fassent en sorte que les médicaments soient accessibles même pour les patients indigents. Des efforts sont grandement déployés à ce niveau par l'association marocaine de la thalassémie et les maladies de l'hémoglobine qui prend en charge ces patients. Ces efforts ont été couronnés de succès dans la mesure où l'association a pu collaborer avec l'Italie au sein du projet 3H#59779 (2007-2011) pour offrir les médicaments chélateurs de fer dont le Kelfer® en est un exemple.

CONCLUSION

Le principal problème rencontré au Maroc est le manque de traitement chélateur à l'Hôpital d'Enfants (sauf les dons et certains parents pouvant payer ou assurés) et dans les différentes structures sanitaires qui accueillent les patients thalassémiques. Une politique sanitaire des responsables de ces gens est vivement recommandée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Girot R : La drépanocytose : de l'enfance à l'âge adulte. Archives de la pédiatrie 2007 ; 14 : 605-6
2. Fédération française des associations de malades de l'hémochromatose. [02/06/2009]. Place des chélateurs du fer dans le traitement de l'hémochromatose [en ligne] 2008. <http://www.ffamh.hemochromatose.org/spip/spip.php?article290>
3. Emmanuele A, Giovanni B, Clara C, Maria D, Mario, Renzo G : Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. Haematologica 2008 ; 93 : 741-52
4. Smiers FJ, Krishnamurti L, Lucarelli G : Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hemoglobinopathies : current practice and emerging trends. Pediatr Clin North Am, in press
5. Hoffbrand V, Cohen A, Hershko C : Role of deferiprone in chélation therapy for transfusional iron overload. Blood 2003 ; 102 : 7-24
6. Girot R : Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues). Hématologie 2006 ; 42 : 247-51
7. Aurelio M, Angela V, Marcello C *et al.* : Improving survival with deferiprone treatment in patients with thalassemia major : A prospective multicenter randomised clinical trial under the auspices of the Italian Society for Thalassemia and Hemoglobinopathies. Blood Cells Mol Dis 2009 ; 42 : 247-51
8. Maggio A, Vitranò A, Capra M *et al.* : Deferiprone treatment Improving survival with in patients with thalassemia major : a prospective multicenter randomised clinical trial under the auspices of the Italian Society for Thalassemia and Hemoglobinopathies, 2009
9. Borgna-Pignati C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC : Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica 2004 ; 89 : 1187-93
10. Kolnagou A, Economides C, Eracleous E, Kontoghiorghe GJ : Long term comparative studies in thalassemia patients treated with deferoxamine or a deferoxamine/deferiprone combination. Identification of effective chélation therapy protocols. Hemoglobin 2008 ; 32 : 41-7
11. Cappellini M : Long term efficacy and safety of deferasirox. Blood Reviews 2008 ; 22 (Suppl 2) : S35-S41
12. Agouzal M, Quayou A, El Khattab M : Prévalence de la bêta-thalassémie au Nord-ouest du Maroc. Revue marocaine des maladies de l'enfant, sous presse
13. El Beshlawy A, Manz M, Naja M, Eltagui M, Tarabishi C, Yousry I : Iron chélation in thalassemia : combined or monotherapy ? The Egyptian experience. Ann Hematol 2008 ; 87 : 545-50
14. Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, Coates TD : Cost effectiveness of once-daily oral chélation therapy with deferasirox *versus* infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients : US healthcare perspective. Pharmacoeconomics 2007 ; 25 : 329-42
15. Rose C, Thuret I, Ernst O : Hémochromatose post-transfusionnelle. Paris, Elsevier Hématologie, 2008
16. Girot R : Utilisation des chélateurs du fer dans le traitement préventif et curatif de l'hémochromatose secondaire. Médecine thérapeutique 1997 ; 3 : 821
17. Modell B, Darlison M : Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bulletin of the World Health Organization 2008 ; 86 : 480-7

Correspondance et tirés à part :

M. AGOUZAL
Université Ibn Tofaïl, Faculté des Sciences
Laboratoire des Essais Biologiques
B.P. 133 Kenitra 14.000
Maroc
E-mail : agouzal.mouna@yahoo.fr

Travail reçu le 10 août 2009 ; accepté dans sa version définitive le 16 mars 2010.