



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de MASTER

Domaine : Sciences Biologiques

Filière : Biologie Appliquée

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème :

*Etude de la prévalence de la B-thalassémie dans
l'Est Algérien*

Présenté par :

Melle. OUDIE Fatma

Melle. ZOGHBI Ouafa

Devant le jury :

Dr. Bouzeraa Hayette	MCB	Université de Tébessa	Présidente
Melle.Boushaba Sara	MAA	Université de Tébessa	Examinatrice
Dr.Guedri Kamilia	MCA	Université de Tébessa	Promotrice

Date de soutenance : 18/06/2019

Note :

Mention :

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي
تَبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ

الأحقاف: 15



REMERCIEMENTS

Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux

Merci dieu tout puissant, qui nous a honoré d'être parmi ceux qui savent, lient et écrivent, et qui a guidé nos pas sur le chemin de la science.

Nous tenons à remercier tout d'abord les membres de jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail nous voudrions exprimer nos plus grande gratitude envers Dr

***GUEDRI K**, pour la confiance, le soutien, et l'exemple qu'il nous a donné pendant cette période du travail ensemble. Si nos chemins ne s'étaient pas croisés par hasard, maintenant nous écrivons ces mots. nous lui dois beaucoup, et nous lui serons toujours reconnaissant.*

*Bien évidemment merci à **Dr BOUZARAA H** d'être le président du jury, pour ses soutiens et ses encouragements.*

*Un immense merci à **Mlle BOUSHABA S** pour avoir accepté d'examiner ce mémoire,*

*Nous adressons nos vifs remerciements à **Dr BIN FTIMA** médecine à l'hôpital Sidi Mabrouk à Constantine en Algérie.*

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.



Dédicace

« Dans la vie il y a ce qu'on doit faire, ce que l'on veut faire et puis ce qu'on peut faire. Et parfois tout se combine bien.

»

Je tiens à remercier tout d'abord, mes parents, pour leur patience à m'écouter, infini témoignage de leur courage et de leur abnégation. Leur générosité, de m'avoir pris sous leurs ailes au soleil comme par temps gris, et puis tout le reste quine se dit pas et qui se vit.

A mes chers frères : « Aymen, Ali, Abd El Moutaleb, Nour El-Islem »

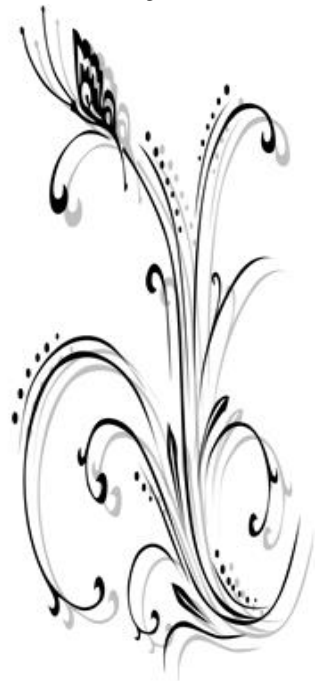
Merci pour vos aides inestimables.

A Mon amis « Sara, Fouzia », qui ont su distiller en moi, la rigueur et le sérieux nécessaire à l'accomplissement de ce travail.

Un énorme merci à mon amie et binôme « Ouafa », pour avoir été toujours présente et avoir partagée avec moi des choix importants et pas toujours faciles ; aussi pour m'avoir soutenu en me permettant de poursuivre ce chemin, J'espère

de tout mon cœur que ces efforts seront récompensés dans notre avenir ensemble.

OU DIE Fatma





Dédicace

*À mes chers parents, pour leur soutien, leur patience et
leurs sacrifices durant*

Ce projet est mon étude.

À mes sœurs et frères.

*A toute ma famille et mes amis, en particulier mon amie
Fatma, de se tenir à mes côtés*

*Je remercie mon mari "Yaakoub" pour leur soutien, leur conseil et leur
encouragement.*

Et la famille de mon mari

ZOGHBI Ouafa





Les Abréviations



Liste des abréviations et symboles

A : Alanine

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique Messenger

ASAT : Aspartate Amino-Transminase

ALAT : Alanine Amino-Transminase

B-TI : Béta Thalassémie Intermédiaire

B-TM : Béta Thalassémie Majeure

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

FNS : Formule Numération Sanguine

G : Glycine

GR : Globule Rouge

GB : Globule Blanc

GRAN : Granulocyte

Hb : Hémoglobine

HbA : Hémoglobine Adulte

HbF : Hémoglobine Fœtale

HBB : Hémoglobine Béta

HBD : Hémoglobine Delta

HPLCT : Chromatographie Liquide Haute Performance

HCT: Hématocrite

HS: Hypersensitive Sites

Kb: Kilo Base

LCR: Locus Control Region

LYM: Lymphocyte

MGG: May-Grünwald Giemsa

NMD: Non-Sense Mediated Decay

O2: Oxygène

P : Position

PCR : Polymerase Chain Reaction

PLT : Plaquettes

PH : Potentiel Hydrogène

T : Thréonine

TDT : Thalassémie Dépendante Des Transfusions

Thal : Thalassémie

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

VGM : Volume Globulaire Moyenne

VPM : Volume Plaquettes Moyennes

α : Alpha

β : Béta

γ : Gamma

δ : Delta

ζ : Zêta

% : Pourcent

+ : plus

> : Supérieure

< : Inferieure

fl : Femto litre (1fl = 10⁻¹⁵L)

dl : Décilitre

g : Gramme

μm : Micromètre

μL : Microlitre



*Liste des Figures et
Tableaux*



Liste des Figures

N°	Figure	Page
CHAPITER 01		
01	Aspect des globules rouges circulent dans un capillaire	2
02	Schéma de l'érythropoïèse	3
03	Représentation d'une molécule tétramère $\alpha_2\beta_2$ de l'hémoglobine adulte normale (HbA).	6
04	Structure de sous unité β globine à forte résolution	7
05	Evolution de la structure tridimensionnelle de la β globine.	7
06	Le locus de la β -globine	11
07	Organisation des deux familles de gènes de la globine	12
CHAPITER 04		
08	ALFA thalassémies	13
09	Répartition de la β -thalassémie dans l'ancien monde	14
10	Répartition mondiale des β thalassémies	15
11	Bêta thalassémie homozygote ou maladie de Cooley	16
12	Physiopathologie générale de la thalassémie	18
CHAPITER 03		
13	Les différents types de mutations β -thalassémiques	19
14	Mode de transmission de la β -thalassémie	21
MATERIEL ET METHODES		
15	Un automate d'Abacus 380 à 19 paramètres.	30
16	Une frotte de sang d'un patient thalassémique.	32
RESULTATS		
17	Nombre de nouveaux nés atteints de β thalassémie par année d'étude.	33
18	Répartition des patients par rectangle d'âge.	34
19	Répartition des patients selon l'âge du diagnostic.	35
20	Répartition des patients selon le sexe.	35
21	Répartition des patients selon leurs origines.	36
22	Répartition des malades selon l'existence ou non de la consanguinité.	37
23	Répartition des patients selon les signes cliniques révélateurs.	37
24	Répartition des patients en fonction de leurs examens cliniques	38
25	Répartition des malades selon leurs taux d'hémoglobine.	39
26	Répartition des patients selon leurs taux d'hémoglobine adulte et fœtale.	40
27	Répartition des malades selon leurs taux de GR.	40
28	Répartition des malades selon leurs taux de VGM.	41
29	Répartition des malades selon leurs taux de HCT.	41
30	Répartition des malades selon leurs taux de TCMH.	42
31	Répartition des malades selon leurs taux de CCMH.	42
32	Répartition des malades selon le rythme transfusionnel.	43
33	Répartition des patients ayant bénéficié ou non d'une splénectomie.	44
34	Patients suivis au niveau de l'hôpital spécialisé de Sidi Mabrouk à Constantine.	44
35	Arbre généalogique d'un patient thalassémique.	45

Liste des Tableaux

N°	Tableau	Page
CHAPITRE 01		
01	Valeurs normales de l'hématie et variations en fonction de l'âge	2
02	Les valeurs normales de l'hémoglobine	5
CHAPITRE 04		
03	Valeurs des différentes fractions d'hémoglobine	25
MATERIEL ET METHODES		
04	Comment réaliser un frottis sanguin	31
05	Comment fait une coloration d'un frottis sanguin	32

Résumé

La Bêta Thalassémie est une maladie Héritaire portée dans le chromosome n°11 à transmission autosomique récessive atteint surtout les personnes originaires du pourtour méditerranéen, c'est une anomalie quantitative de l'hémoglobine protéine contenue dans les globules rouges du sang, elle est de sévérité variable, certaines formes m'entraînent aucun symptôme et d'autres mettent en danger le pronostic vital.

Ce travail est une étude rétrospective descriptive portant sur des cas de la β - thalassémie suivis au sein des établissements suivants (Etablissement public sanitaire hospitalier (EPSH) de Bakaria à Tébessa, ESPH Khaldi Abdel-Aziz de Tébessa et l'hôpital spécialisé Sidi Mabrouk de Constantine) durant une période allant de janvier 1996 jusqu'à janvier 2019.

L'objectif de notre étude est la connaissance de la prévalence de la B-thalassémie dans l'Est algérien par l'analyse des paramètres épidémiologiques, hématologiques, cliniques et thérapeutiques des dossiers médicaux des patients thalassémiques.

Nous avons colligé 116 cas B-thalassémiques âgés entre 2 et 25 ans, confirmés par l'électrophorèse d'hémoglobine, avec une moyenne de 13,5 ans et un sexe ratio (M/F) de 0.81%. Ces patients sont issus de mariages consanguins dans 41.38% des cas et le motif de consultation le plus fréquent est la présence de pâleurs dans 59 cas. La majorité des patients présentent une dysmorphie cranio-faciale, soit 72,41%.cas et une splénomégalie dans 43,10%cas et un retard staturo-pondéral actuel élevé. L'étude hématologique montre une diminution intense des globules rouges (48.28% des cas) et une anémie hypochrome chez 63.79% des cas et microcytaire chez 60.34% des cas.

On peut conclure que la beta thalassémie est une maladie fréquente et grave dans l'Est Algérien avec un risque des complications parfois mortelles

Mots clés : Beta thalassémie, hémoglobine, héréditaire, prévalence, anémie.

ملخص

البيتا تلاسيميا او فقر الدم البحرى هو مرض وراثى يحمل فى الصبغى رقم 11 مع وراثه جسمية متنحية يؤثر بشكل أساسى على الأشخاص الذين ينحدرون من مناطق البحر الأبيض المتوسط، وهو شذوذ كمى لمادة الهيموغلوبين الموجودة فى خلايا الدم الحمراء، وهو ذا خطورة متغيرة، حيث ان بعض الأشكال لا تسبب أى أعراض والبعض الآخر يهدد التشخيص الحيوى.

هذا العمل عبارة عن دراسة وصفية بأثر رجعى لحالات التلاسيميا المتابعة فى مستشفى الصحة العامة: (سيدي مبروك التخصصى فى قسنطينة وخالدى عبد العزيز فى تبسة والمختبر الداخلى لمستشفى بوقرة بولعراس بكارية) خلال الفترة من جانفى 1996 الى غاية جانفى 2019 .

الهدف من دراستنا هو معرفة انتشار مرض البيتا تلاسيميا فى شرق الجزائر من خلال تحليل الأوضاع الوبائية، الدموية، السريرية والعلاجية للسجلات الطبية لمرضى التلاسيميا.

جمعنا 116 حالة من حالات الإصابة بمرض التلاسيميا تتراوح أعمارهم بين 2 و 25 عامًا، مؤكدة من خلال الفصل الكهربائى للهيموغلوبين بمعدل 13.5 سنة ونسبة الجنس (ذكر / انثى) بنسبة 0.81%، وزواج الاقارب فى 41.38% من الحالات والسبب الأكثر شيوعا للتشخيص هو وجود شحوب فى 59 حالة. كان غالبية المرضى يعانون من خلل التنسج القحفي الوجهى 72.41% حالة وتضخم الطحال بنسبة 43.10% ومعدل فقدان الوزن الحالى مرتفع. أظهرت دراسة أمراض الدم انخفاض كبير فى كريات الدم الحمراء 48.28% من الحالات وفقر الدم الناقص الصبغى فى 63.79% من الحالات و60.34% من الحالات فقر دم حاد مصحوب بصغر حجم الكريات الحمراء.

يمكن أن نخلص إلى أن بيتا تلاسيميا مرض شائع وخطير فى الشرق الجزائري مع خطر حدوث مضاعفات تهدد الحياة فى بعض الأحيان .

الكلمات المفتاحية: بيتا تلاسيميا، هيموغلوبين، وراثى، انتشار، فقر الدم.

Abstract

Beta Thalassemia is a hereditary disease carried in chromosome N°11 with autosomal recessive inheritance mainly affects people originating from the Mediterranean rim, it is a quantitative abnormality of the hemoglobin substance contained in the red blood cells, it is of severity variable, some forms cause no symptoms and others endanger life-threatening.

This work is a descriptive retrospective study of cases of β -thalassemia followed in the within the public health hospital (EPSH) follow : (specialized hospital SidiMabrouk in Constantine and Khaldi Abed Al-Aziz in Tebessa and the internal laboratory of BouguerraBoularesse Hospital at Bekkaria), during a period from January 1996 to January 2019.

The objective of our study is the knowledge of the prevalence of B-thalassemia in eastern Algeria by analyzing the epidemiological, hematological, clinical and therapeutic parameters of the medical records of thalassemic patients.

We collected 116 B-thalassemic cases aged between 2 and 25 years, confirmed by hemoglobin electrophoresis, with an average of 13.5 years and a sex ratio (M / F) of 0.81%. These patients are from consanguineous marriages in 41.38% of cases and the most frequent reason for consultation is the presence of paleblocks in 59 cases. The majority of patients had cranio-facial dysmorphism, 72.41% .cas and splenomegaly in 43.10%, and a current high rate of weight loss. The hematological study shows an intense reduction of red blood cells (48.28% of cases) and hypochromic anemia in 63.79% of cases and microcytaires in 60.34% of cases.

It can be concluded that beta thalassemia is a common and serious disease in the Algerian Est with a risk of sometimes life-threatening complications.

Key words: Beta thalassemia, hemoglobin, hereditary, prevalence, anemia.



Table des Matières



Table des matières

I.	Liste des abréviations	
II.	Liste des figures	
III.	Liste des tableaux	
IV.	Résumé	
V.	ملخص	
VI.	Abstract	
VII.	Introduction.....	01

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralité.

1.	Globules rouges	02
1.1.	Erythropoïèse.....	03
1.1.1.	Siège de l'érythropoïèse.....	04
1.1.2.	Facteurs nécessaires à l'érythropoïèse.....	04
1.2.	Morphologie des hématies	04
1.3.	Vie et mort de globules rouges	05
2.	L'hémoglobine	05
2.1.	Structure des hémoglobines	05
2.1.1.	Rôle	06
2.1.2.	L'hème	06
2.1.3.	La globine	06
2.2.	Les différentes hémoglobines	08
2.3.	Synthèse de l'hémoglobine	09
2.3.1.	La synthèse de l'hème	09
2.3.2.	La synthèse de la globine	09
2.4.	Fonction de l'hémoglobine	09
2.5.	Élimination de l'hémoglobine	09
2.6.	Pathologie de l'hémoglobine	09
3.	Gènes des globines	10
3.1.	Structure et famille des gènes des globines	10
3.2.	Localisation des gènes de l'hémoglobine	11

3.3. La famille des gènes des chaînes β -globine	11
4. Anémie	12

Chapitre II : Présentation de la maladie

1. Définition	12
2. Les différents types de thalassémies	13
2.1. Les α -thalassémie	13
2.2. Les β - thalassémies	13
3. Epidémiologie	14
3.1. Répartition géographique de la bêta thalassémie	15
4. Classification des syndromes β -thalassémiques	15
4.1. La β -thalassémie majeure (β -TM)	16
4.2. La β -thalassémie intermédiaire (β -TI)	16
4.3. La β -thalassémie mineure	16
5. Complications de la β -thalassémie	16
6. Physiopathologie de la β -thalassémie	17

Chapitre III : Génétique de la B-thalassémie

1. Bases moléculaires de la β -thalassémie	18
1.1. Les mutations ponctuelles	19
1.1.1. Mutations β^0 thalassémiques	19
1.1.2. Mutations β^+ thalassémiques	19
1.1.2. Mutations β thalassémiques dominantes	20
1.2. Les larges délétions β thalassémiques	20
1.2.1. Délétions emportant le gène HBB	20
1.2.2. Délétions emportant la région régulatrice	20
2. Transmission héréditaire	20
3. Corrélation génotype-phénotype	21
4. Les facteurs modulateurs d'origine génétique de la β -thalassémie	21
4.1. Facteurs influençant l'équilibre entre les chaînes α et β	21
4.2. Facteurs génétiques influençant la synthèse d'HbF à l'âge adulte	22

Chapitre IV : Diagnostic et Traitement

1. Diagnostic	22
1.1. Diagnostic biologique et clinique	22
1.1.1. Diagnostic de la β -thalassémie majeure	22

1.1.1.1.	Diagnostic hématologique	22
1.1.1.2.	Diagnostic biochimique	22
1.1.1.3.	Diagnostic clinique	22
1.1.2.	Diagnostic de la β -thalassémie intermédiaire	23
1.1.2.1.	Diagnostic hématologique	23
1.1.2.2.	Diagnostic biochimique	23
1.1.2.3.	Diagnostic clinique	23
1.1.3.	Diagnostic de la β -thalassémie mineure	23
1.2.	Autres bilans biologiques	24
1.3.	Analyse des hémoglobines	24
1.4.	Analyses de génétique moléculaire	25
1.5.	L'enquête familiale	25
1.6.	Diagnostic prénatal	25
1.7.	Diagnostic préimplantatoire	26
2.	Traitements des β -thalassémies	26
2.1.	Le traitement conventionnel	26
2.1.1.	Transfusion sanguine	26
2.1.2.	La chélation du fer	26
2.1.3.	Splénectomie	26
2.2.	Les nouvelles approches thérapeutiques	27
2.2.1.	La transplantation de moelle osseuse	27
2.2.2.	La thérapie génique	27

Partie 2 : Etude expérimentale

Matériel et méthodes

1.	Matériel	28
1.	population d'étude	28
2.	Présentation de région d'étude	28
3.	La Durée de l'étude	28
4.	Type de l'étude	28
5.	Supports utilisés dans l'enquête statistique	29
2.	Méthodes	29
1.	Méthodologie de l'enquête	29
2.	Méthodes d'analyse au laboratoire	29

Résultats

1. Données épidémiologiques.....	33
1.1. La fréquence.....	33
1.2. Âge des patients	34
1.3. Âge du diagnostic	34
1.4. Le sexe	35
1.5. L'origine	36
2. Données cliniques	37
2.1. Fréquence de consanguinité.....	37
2.2. Circonstances de découverte	37
2.3. Examen clinique des patients	38
3. Données para cliniques	38
3.1. Taux d'hémoglobine	38
3.2. Taux d'hémoglobine adulte et fœtale	39
4. Profil hématologique	40
4.1. Taux des globules rouges	40
4.2. Taux de Volume globulaire moyen (VGM)	41
4.3. Taux d'hématocrite HCT	41
4.4. La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine TCMH	42
4.5. Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)	42
5. Traitement	43
5.1. Transfusion sanguine	43
5.2. La splénectomie	44

Discussion

1. Données épidémiologiques	46
1.1. Répartition des malades selon la fréquence de la β Thalassémie	46
1.2. Répartition des malades selon l'âge	46
1.3. Répartition des malades selon l'Âge du diagnostic	47
1.4. Répartition des malades selon le sexe	47
1.5. Répartition des malades selon leur origine	47
2. Données cliniques	48
2.1. Fréquence de la consanguinité	48
2.2. Circonstances de découverte	48
2.3. Examen clinique des patients	49

3. Données para cliniques	50
3.1. Taux d'hémoglobine	50
3.2. Taux d'hémoglobine adulte et fœtale	50
4. Profil hématologique	50
5. Traitement	51
5.1. La transfusion sanguine	51
5.2. La splénectomie	51

Conclusion

Références bibliographiques

Annexe



Introduction



Introduction

Les hémoglobinopathies sont des anomalies héréditaires, liées aux modifications structurales des chaînes polypeptidiques de la globine. Parmi elles on distingue la β thalassémie, qui représente un problème de santé publique, dont la transmission se fait selon le mode autosomique récessif (**Littee, 2016**).

Cette maladie est caractérisée par la réduction ou l'absence de synthèse de la chaîne β globine (**Littee, 2016**), suite aux mutations ponctuelles et/ou aux larges délétions au niveau du cluster β globine du chromosome 11 (**Galanello, 2010**), entraînant une anémie de sévérité variable, qui se développe progressivement dans les premières années de la vie (**Chevet, 2015**).

Les thalassémies sont des maladies génétiques, caractérisées par un défaut de synthèse des chaînes de globine qui interviennent dans la composition de l'hémoglobine. Elles font partie du groupe des hémoglobinopathies. Elles sont à l'origine soit d'une diminution soit d'une absence totale de synthèse des chaînes de globines. En fonction du type des chaînes de globine atteintes on parle de β ou α -thalassémie.

De transmission autosomique récessive, la β -thalassémie présente un problème de santé publique vu sa fréquence et ses difficultés de traitement. Non prise en charge, elle entraîne le décès des malades dans l'enfance. Alors qu'elle est asymptomatique à l'état hétérozygote, elle se traduit à l'état homozygote par une anémie plus ou moins sévère et une surcharge martiale. Cette dernière étant due non seulement aux multiples transfusions de concentrés globulaires nécessaires pour assurer le bon développement staturo-pondéral des enfants mais également à la physiopathologie de la maladie.

La bêta-thalassémie a été observée initialement dans le bassin méditerranéen, puis s'est propagée (**Joly et al., 2014**), avec une fréquence de 56000 naissances dans le monde. L'Algérie est l'un des pays méditerranéens, malheureusement, touché par cette maladie avec une proportion de 3%, Ceci nous a poussés à mener une étude rétrospective réalisée sur les patients atteints de β thalassémie, puisque les α thalassémies sont très rares.

Dans le but d'estimer le prévalence de la B-thalassémie les régions de l'Est Algérien, nous avons réalisé une étude rétrospective sur les dossiers de 116 patients ausein des établissements suivants (Hôpital Sidi Mabrouk à Constantine (service pédiatrie), EPSH Khaldi Abdel-Aziz (service de maternité) à Tébessa et EPSH Bouguera Boulaaras (laboratoire interne) à Bakaria sur une période de 3 mois allant de Janvier 2019 jusqu'a Mars 2019.



Synthèses
Bibliographiques



1. Globules rouges

Les hématies ou érythrocytes (du grec **erythro**: rouge et **kutos**: cellule) plus communément appelé : globule rouge «GR» sont des petits disques cellulaires anucléés. Saturés d'hémoglobine, (95% de leur poids sec). Les GR sont capables de se déplacer dans les capillaires les plus fins, grâce à leur remarquable déformabilité (Germain *et al.*,1981).

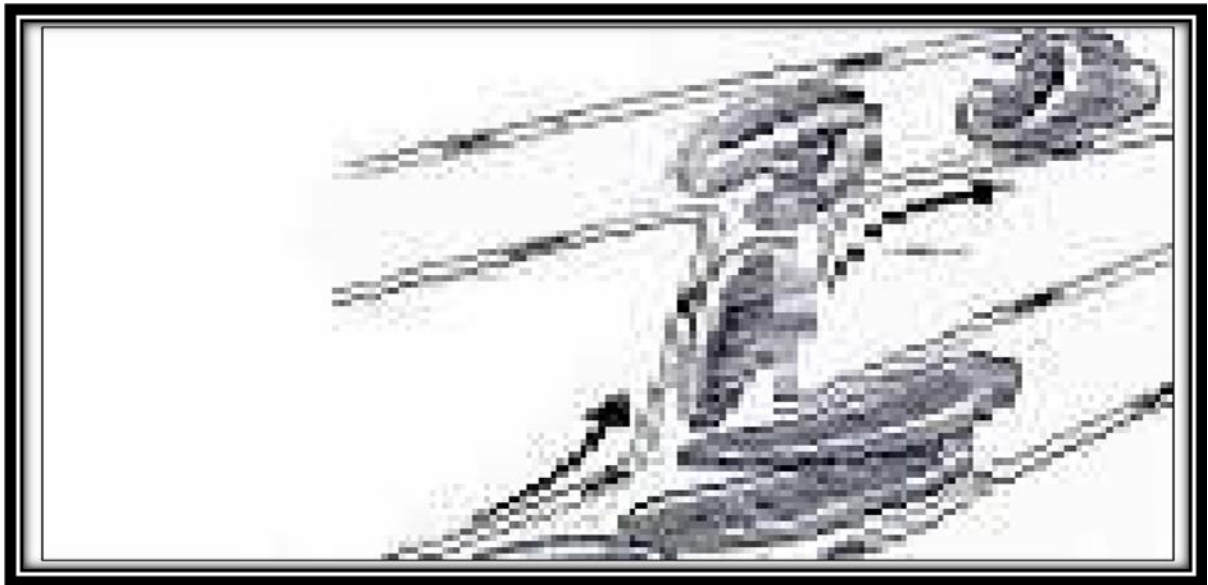


Figure 01 : Aspect des globules rouges circulant dans un capillaire

Leur fonction essentielle est de transporter l'oxygène des poumons aux tissus, ce transport de l'oxygène se fait grâce à l'hémoglobine (Belhani, 1987). Le sang renfermant 4,5 à 5.10⁶ hématies par mm³ et le volume sanguin total étant de l'ordre de 4,5 à 5 litres, on peut estimer à environ 23000 milliard le nombre des hématies circulaires (Tableau 1).

Tableau 01 : Valeurs normales de l'hématie et variations en fonction de l'âge (Anonyme, 1982).

	Hématies x 10 ⁶ / litre	Million d'hématies / mm ³
Hommes	4,5 – 5,5	4,5 5,5
Femmes	4,0 – 5,0	4,0 – 5,0
Enfants (4ans)	4,2 – 5,2	4,2 – 5,2
Nourrissons (1 à 6 mois)	3,8 – 5,2	3,8 – 5,2
Nourrissons- nés	5,0 – 6,0	5,0 – 6,0

1.1. Érythropoïèse

L'érythropoïèse est l'ensemble des phénomènes aboutissant à la formation du GR, assurant le maintien du nombre de GR et du taux d'hémoglobine dans des limites physiologiques très étroites, la durée de vie d'un GR étant de 120 jours ; l'érythropoïèse compense cette perte. En effet, la production des hématies est toujours 5 à 10 % supérieure à leur disparition (**Belhani, 1987**).

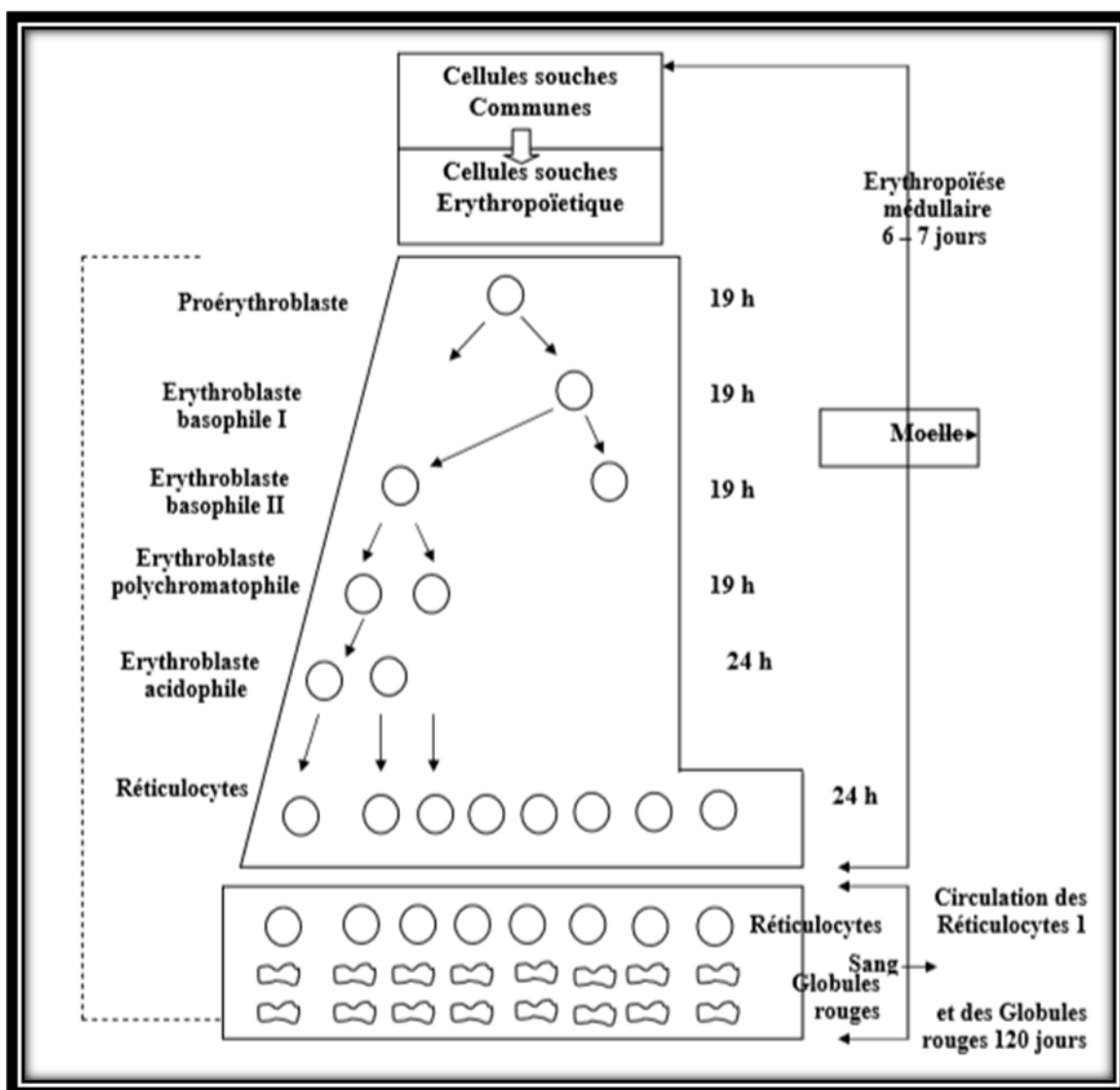


Figure 02 : Schéma de l'érythropoïèse

1.1.1. Siège de l'érythropoïèse

Pendant la vie intra-utérine, l'érythropoïèse débute au niveau de l'endothélium vasculaire des îlots de Wolff et Pander vers la 3ème semaine. Cette hématopoïèse primitive se résume à une érythrognèse isolée de type mégaloblastique.

A partir du 35ème jour l'hématopoïèse se diversifie progressivement et devient hépatosplénique. La mégaloblastose tend à disparaître. L'activité hématopoïétique est prédominante au niveau du foie. Entre le 3ème et le 6ème mois ; l'érythropoïèse splénique présente à partir du 3ème mois reste de faible importance. L'hématopoïèse définitive osseuse débute vers le 4ème mois pour devenir prépondérante à partir du 7ème mois. L'érythropoïèse pendant la vie intra-utérine passe donc par trois étapes topographiques : mésoenchymateuse, hépatosplénique et osseuse.

Après la naissance, l'érythropoïèse purement médullaire occupe un territoire très vaste qui va se réduire par involution adipeuse pour se localiser. Après la puberté, essentiellement au niveau des os plats (Orsini, 1982).

1.1.2. Facteurs nécessaires à l'érythropoïèse

Une érythropoïèse correcte nécessite en premier lieu une moelle de bonne qualité possédant des érythroblastes en nombre suffisant, pourvues de capacités normales de multiplication et de différenciation. Mais l'érythropoïèse est par ailleurs dépendante d'un ensemble de facteurs extrinsèques indispensables à la synthèse de l'hémoglobine et à la maturation correcte des érythroblastes. Le plus importants parmi ces facteurs, est le fer, indispensable à la synthèse de l'hémoglobine dont il est élément fonctionnellement actif.

Quelques autres métaux, cuivre, cobalt, zinc. Un certain nombre de vitamines sont également nécessaires ; les plus importantes sont les vitamines anti mégaloblastiques, vitamine B12 et acide folique ; mais d'autres vitamines, vitamines B2, B6, E, PP et un rapport correct en protéine (Orsini, 1982).

1.2. Morphologie des hématies

L'hématie est un élément discoïde biconcave dont le diamètre est de l'ordre de 7 µm et l'épaisseur de 2,5 µm à la périphérie et 1 µm au centre. Elle peut être assimilée à un petit sac d'hémoglobine dont la grande flexibilité lui permet de circuler dans les fins capillaires dont le diamètre est de l'ordre de 3 à 4 µm. La membrane de l'hématie qui est constituée d'une double couche lipidique tapissée intérieurement et extérieurement d'une couche protéique discontinue, présente environ 100000 pores dont le diamètre est compris entre 3 et 4 Å (Muller *et al.*,1977).

1.3. Vie et mort de globules rouges

Les érythrocytes de l'adulte sain sont issus de cellules souches de la moelle osseuse hématopoïétique (moelle élaborant les hématies, les thrombocytes et les leucocytes polynucléaires) qui au cours des différents stades de leur évolution (durant 3 à 5 jours) s'enrichissent en hémoglobine puis, in fine, après expulsion de leur noyau, deviennent des réticulocytes qui sont émis par diapédèse dans le courant circulatoire (Muller *et al.*, 1977). Les réticulocytes circulants perdent très rapidement (en 2 jours environ) les derniers éléments caractéristiques d'une cellule active (RNA, mitochondries) et deviennent ainsi des hématies matures : cellules annulées, incapables de synthèse protéiques, leur durée de vie est 120 jours (Orsini *et al.*, 1982).

La destruction de GR se fait par l'hémolyse dans les cellules phagocytaires du système réticulo-endothélial.

La partie la plus importante de cette hémolyse physiologique se fait dans la moelle ; une petite partie seulement s'effectue dans le foie et la rate ; on soulignera que ce dernier organe ne joue qu'un rôle assez mineur dans les phénomènes d'hémolyse physiologique. Après la destruction des globules rouges dans les cellules réticulaires, le sort de ses différents constituants est très variable (Orsini *et al.*, 1982).

2. L'hémoglobine :

L'hémoglobine est le constituant majeur des érythrocytes. Un érythrocyte normal contient 640 millions de molécules d'Hb qui confèrent au sang sa couleur rouge (Steiger, 2015). La concentration en Hb dans le sang est en moyenne de 14g/dl chez la femme et de 16g/dl chez l'homme (Horn *et al.*, 2005).

Tableau 02 : Les valeurs normales de l'hémoglobine (Anonyme, 1982).

	Hémoglobine (m mol/l)	Hémoglobine (g/l)
Enfants à la naissance	8.4 - 12.1	13.6 - 19.6
Enfants de 1 an	7.0 - 8.1	11.3 - 13.0
Enfants 10 à 12 ans	7.1 - 9.2	11.5 - 14.5
Femmes	7.1 - 10.2	11.5 - 16.5
Hommes	8.1 - 11.2	13.0 - 18.0

2.1. Structure des hémoglobines :

Les hémoglobines sont des tétramères constituées de quatre chaînes polypeptidiques, les chaînes de globine, dont il existe plusieurs entités (leur structure primaire), et elles sont identiques deux à deux. À chaque globine est fixée une molécule d'hème qui contient un atome de fer pouvant lier une molécule d'oxygène. L'hémoglobine A (HbA), la forme majoritaire circulant dans le sang des adultes de l'espèce

humaine, est constituée de deux chaînes de type α et deux chaînes de type β , une structure qui est résumée par l'abréviation $\alpha_2\beta_2$. La chaîne α comporte 141 résidus d'acides aminés et la chaîne β 146 (Schechter, 2008; Wahed *et al.*, 2015 ; Baudin, 2016).

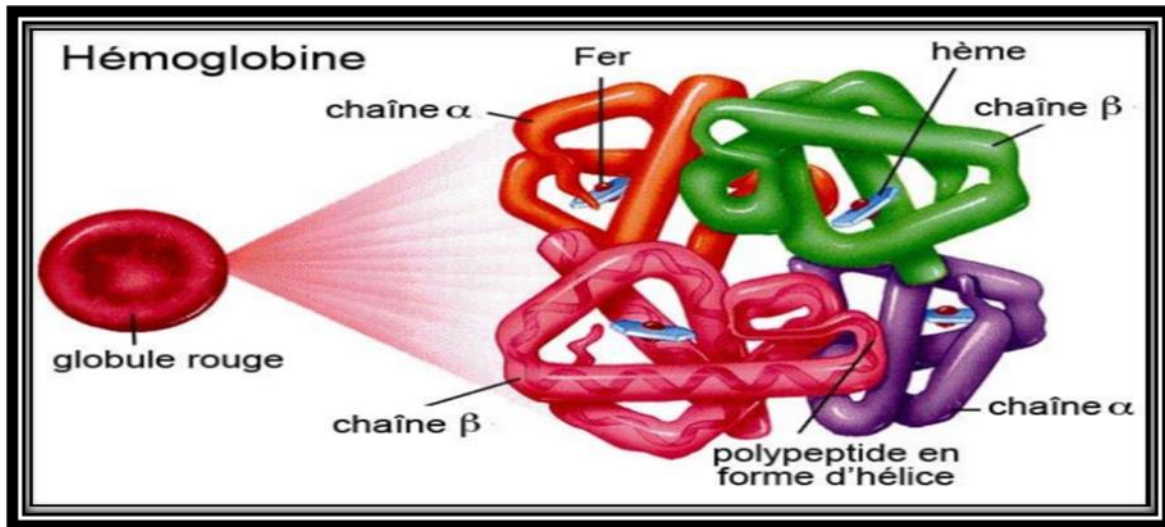


Figure 03 : Représentation d'une molécule tétramère $\alpha_2\beta_2$ de l'hémoglobine adulte normale (HbA)

2.1.1 Rôle

L'hémoglobine a un rôle physiologique, elle permet de fixer l' O_2 au niveau des poumons pour le transporter vers les différents tissus de l'organisme (Schechter, 2008), en fixant quatre molécules d' O_2 par tétramère, une par groupement hème (Murray *et al.*, 2010). Elle joue aussi un rôle dans le maintien du pH sanguin à 7.4 grâce à son pouvoir tampon (Horn *et al.*, 2005).

2.1.2 L'hème

L'hème est synthétisé à partir de la glycine et de l'acide succinique dans les mitochondries d'érythroblastes, où il y a toutes les enzymes nécessaires. Chaque sous unité composant l'hémoglobine est constituée par une protoporphyrine liée à un atome de fer ferreux (Fe^{2+}), au centre, ayant la capacité de fixer une molécule d'oxygène et donc quatre molécules de cette dernière peuvent être transportées par une molécule d'Hb.

2.1.3 La globine

La globine est constituée par une chaîne polypeptidique composée d'un certain nombre d'acides aminés unis par l'intermédiaire de liaisons peptidiques. La molécule d'hémoglobine est formée par quatre chaînes polypeptidiques, chaque chaîne fixant un groupement hème. Chaque chaîne polypeptidique est constituée d'une série de segments affectant une disposition hélicoïdale. Ces différents segments hélicoïdaux étant unis les uns aux autres par de courts fragments curvilignes. Les chaînes se replient sur

elles-mêmes au niveau des segments curvilignes. De ce fait, la molécule d'hémoglobine n'a pas l'aspect linéaire qu'on pourrait imaginer, mais revêt une forme sphéroïdale. Les quatre chaînes polypeptidiques ne sont pas semblables, elles sont identiques deux à deux. Chaque molécule étant donc constituée par deux dimères différents l'un de l'autre dans l'hémoglobine.

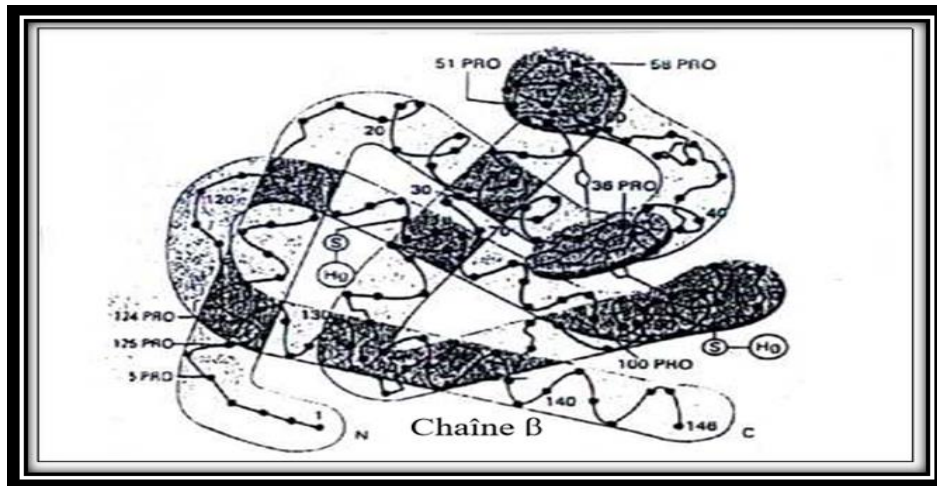


Figure 04 : Structure de sous unité β globine à forte résolution

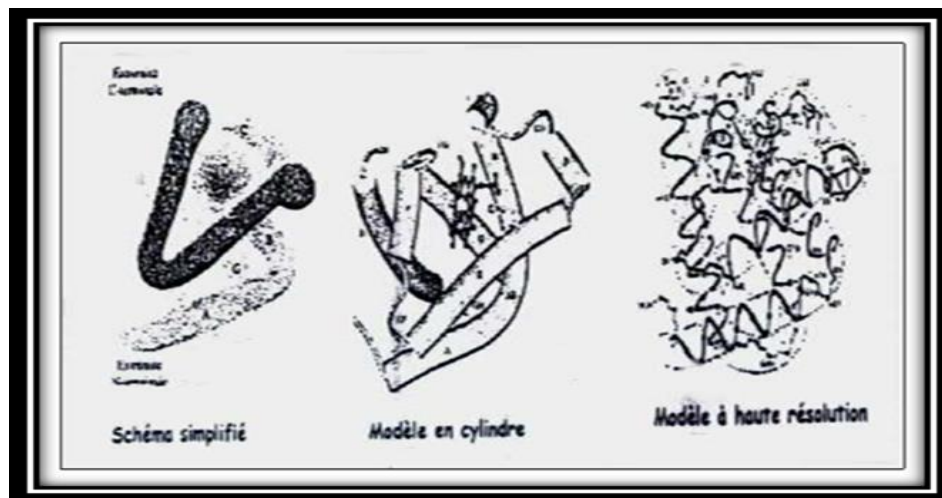


Figure05 : Evolution de la structure tridimensionnelle de la β globine.

Il existe 6 types de chaînes : α , β , γ , δ , ϵ et ζ .

- ✓ La chaîne α comprend 141 acides aminés, dont le premier est une valine à l'extrémité N-terminale.
- ✓ La chaîne β est formée de 146 acides aminés, le premier étant également une valine.
- ✓ La chaîne δ très voisine de la précédente, compte 146 acides aminés, dont 10 seulement différent de ceux de la chaîne β .

✓ La chaîne γ est également voisine de chaîne β avec 146 acides aminés, dont 39 sont différents. Cette chaîne est la seule à posséder des isoleucines. Il existe deux variétés de chaîne γ se distinguant par leur 136^e acide aminé qui est soit une glycine (G γ), soit une alanine (A γ). Un troisième type de chaîne γ a été récemment décrit où l'isoleucine, en position 75, est remplacée par une thréonine (T γ). En outre, une partie des chaînes γ est acétylée à son extrémité N - terminale.

✓ Les chaînes embryonnaires ϵ et ζ sont encore incomplètement connues. La séquence des acides aminés dans la chaîne polypeptidique détermine son arrangement spatial organisé autour de ponts hydrogène. Ainsi se détermine la structure secondaire et tertiaire de la molécule (**Germain *et al.*, 1981**).

2.2 Les différentes hémoglobines

Trois grands types peuvent être distingués :

- **L'hémoglobine embryonnaire**, détectable de la 3^e semaine de gestation jusqu'à la 10^e semaine et correspondant aux tétramères suivants : Hb Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Hb Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$), Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$).

- **L'hémoglobine fœtale** (HbF : $\alpha_2\gamma_2$), qui constitue le principal transporteur d'O₂ durant la grossesse.

- **L'hémoglobine adulte** (HbA : $\alpha_2\beta_2$), qui remplace l'hémoglobine fœtale peu de temps après la naissance ainsi qu'un composant minoritaire adulte, l'HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$).

Sous des conditions standard, les érythrocytes d'un adulte contiennent approximativement 97-98% d'HbA, 2-3% d'HbA₂ et des traces d'HbF (<1%) (**Manning *et al.*, 2007 ; Schechter, 2008 ; Couque *et al.*, 2013 ; Wahed *et al.*, 2015**).

Durant les périodes de vie intra-utérine, le cluster α globine subit une seule commutation ou switch pendant le développement ($\zeta \rightarrow \alpha$), alors que le cluster β en subit deux : ($\epsilon \rightarrow \gamma$) pendant la vie embryonnaire puis ($\gamma \rightarrow \beta$) qui s'achève vers l'âge de 6 à 120 mois (**Lewin, 2004 ; Girot *et al.*, 2006 ; Wajcman, 2013 ; Joly *et al.*, 2014**).

2.3. Synthèse de l'hémoglobine

2.3.1. La synthèse de l'hème

Se fait dans les mitochondries des érythroblastes qui contiennent toutes les enzymes nécessaires. A partir de la glycine et de l'acide succinique une série de précurseurs intermédiaires sont synthétisés : les porphyrines : l'incorporation du fer dans la protoporphyrine III réalise l'hème (**Belhani, 1987**).

2.3.2. La synthèse de la globine

Elle se fait dans les polysomes comme les autres synthèses protéiques (**Auclerc et al., 1990**).

A partir d'ADN génique par transcription en ARN messenger, traduction donc la synthèse de l'hémoglobine (**Belhani, 1987**).

2.4. Fonction de l'hémoglobine :

Le rôle essentiel de l'hémoglobine est le transport de l'oxygène des poumons aux tissus et de l'anhydride carbonique des tissus aux poumons. Au niveau des poumons, l'oxygène se fixe sur l'hémoglobine désoxygénée pour former l'oxyhémoglobine. La fixation réversible de l'oxygène se fait à raison de quatre molécules d'oxygène par molécule d'hémoglobine selon une courbe d'aspect sigmoïde caractéristique appelée courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (**Auclerc et al., 1990**).

Deux paramètres sont particulièrement importants dans l'étude de l'oxygénation : l'affinité pour l'oxygène et le coefficient d'interaction (**Orsini et al., 1982**).

2.5. Elimination de l'hémoglobine :

L'hémoglobine est dégradée dans la rate et le foie en bilirubine (porphyrine sans fer) de couleur verte, puis excrétée par la vésicule biliaire dans la bile. La bile se déverse dans l'intestin et la bilirubine est dégradée par des bactéries en biliverdine de couleur brune, qui donne sa couleur aux selles. La bilirubine est également évacuée dans les urines. Lorsque la bilirubine ne peut pas être excrétée (cas de certains cancers), sa concentration augmente dans le sang. Elle est alors essentiellement éliminée par les urines, ce qui provoque des urines foncées et des selles décolorées, presque blanches.

2.6. Pathologie de l'hémoglobine :

Ceux sont des anomalies hémoglobiniques héréditaires liées à une modification structurale des chaînes polypeptidiques de la globine. Elles sont constitutionnelles et dues à des gènes anormaux. Elles

sont très nombreuses et relèvent des mécanismes variés. Elles peuvent être classées en fonction de ces mécanismes ou en fonction des conséquences phénotypique.

On distingue :

- Les anomalies qualitatives : synthèse d'une chaîne de globine structurellement anormale (Drépanocytose ...). Il existe :
 - L'hémoglobine C : diffère de l'hémoglobine normale par le 6ème acide aminé de la chaîne β (une lysine remplace un acide glutamique)
 - L'hémoglobine E : diffère de l'hémoglobine normale par le 26ème acide aminé de sa chaîne β (une lysine remplace un acide glutamique)
 - L'hémoglobine D punjab
 - L'hémoglobine O arabe
 - L'hémoglobine la plus connue et la plus importante est l'hémoglobine S responsable de la drépanocytose.

Les anomalies quantitatives synthèse diminuée ou nulle d'une chaîne de globine entraînant ainsi des perturbations dans la synthèse de l'Hb (syndromes thalassémiques)

- Défaut de Switch de chaînes de globine après la naissance : par exemple la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (PHHF).

3. Gènes des globines

3.1. Structure et famille des gènes des globines

Les gènes de globine ont généralement la même structure chez toutes les espèces, ils dérivent d'un ancêtre unique (il y a environ 450 millions d'années), ceci explique leur structure globale identique (3 exons et 2 introns). L'ordre des gènes, de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', au sein de chaque complexe reflète l'ordre de leur expression séquentielle au cours de l'ontogénèse (**Lewin, 2004**). Tous les différents gènes de globines sont issus de recombinaisons et/ou de duplications du gène ancestral unique. Chaque gène a ensuite pu évoluer indépendamment par des événements de mutations ou de recombinaisons divers qui ont abouti aux variations observées entre les différents gènes (**Hardison, 2012**). Les gènes de la globine humaine sont regroupés en familles multigéniques (cluster : « agrégat »), le cluster α (ζ , $\alpha 2$, $\alpha 1$) et

le cluster β (ϵ , $G\gamma$, $A\gamma$, δ , β). Ces gènes sont relativement petits, respectivement de 1.8 Kb et 1.2 Kb (Greene *et al.*, 2015)

3.2. Localisation des gènes de l'hémoglobine

Les gènes de la famille α sont localisés près de l'extrémité télomérique du bras court du chromosome 16, et ceux de la famille β sur l'extrémité distale du bras court du chromosome 11 (11p15.5) (Joly *et al.*, 2014).

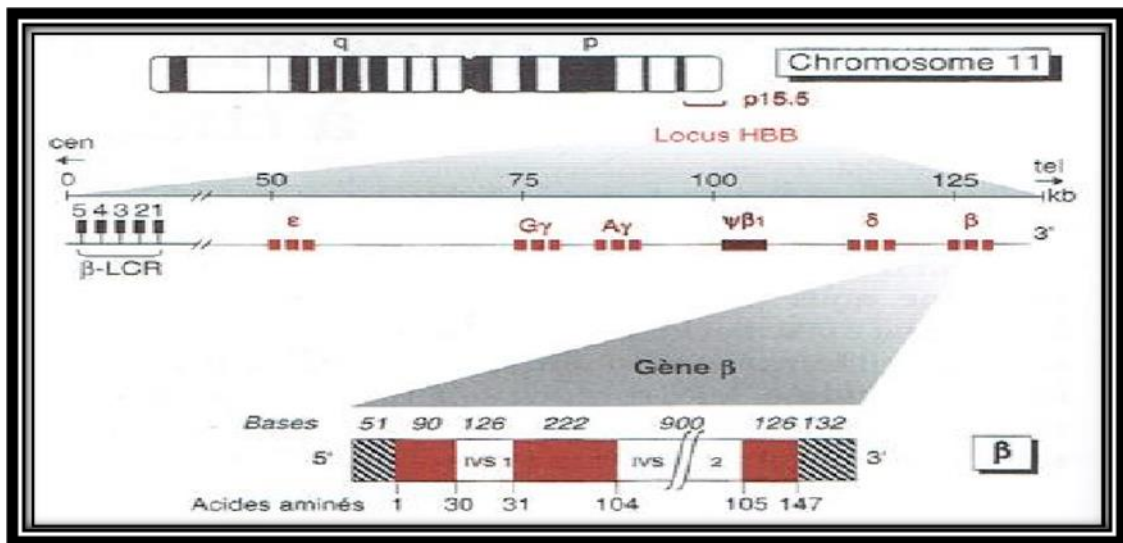


Figure 06 : Le locus de la β -globine (Kaplan et Delpech 2007)

3.3. La famille des gènes des chaînes β -globine

Le cluster β -globine s'étend sur 45 Kb, il comprend 6 gènes dont 5 sont exprimés : un gène embryonnaire (ϵ), deux gènes fœtaux ($G\gamma$, $A\gamma$), et deux gènes adultes (δ et β), et un pseudo-gène $\psi\beta 1$ dans l'ordre 5' → 3'. Le gène ϵ le plus distal en 5', est le premier à être exprimé, durant la vie embryonnaire. Les gènes $G\gamma$ et $A\gamma$ s'expriment durant la vie fœtale (HbF : $\alpha 2\gamma 2$). Leur produit ne diffère que par un seul acide aminé en position 136 sur la chaîne polypeptidique, qui est une glycine dans le gène $G\gamma$, et une alanine dans le gène $A\gamma$. Les gènes δ et β sont également très homologues et ne diffèrent dans leur partie codante que par quelques nucléotides. Le pseudo-gène est localisé entre les paires $G\gamma/A\gamma$ et δ/β .

La transcription globale du cluster β -globine est régulée par une région dite LCR située à l'extrémité 5' et constituée de 5 sites hypersensibles à l'ADN ase I (HS1 à HS5), dont le rôle primordial a été démontré dans l'ouverture de la chromatine et la régulation de l'expression des gènes au cours du développement (Bensimon, 1999; Banello-Palot *et al.*, 2010; Joly *et al.*, 2014; Couqueet *et al.*, 2016).

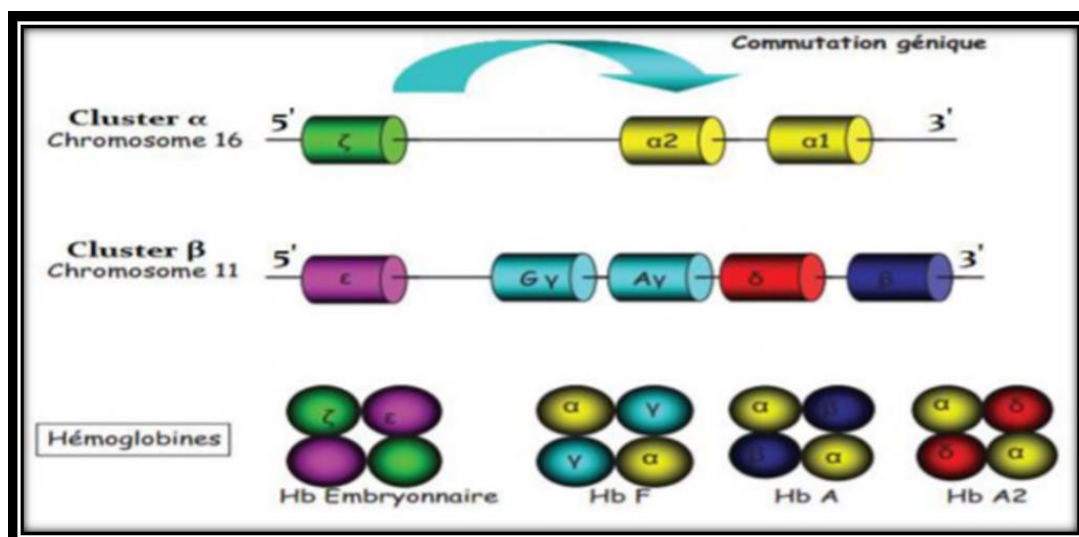


Figure 07 : Organisation des deux familles de gènes de la globine.

4. Anémie

L'anémie se définit par la diminution de la quantité d'hémoglobine circulante avec ou sans diminution du nombre des hématies. Les conséquences physiopathologiques de l'anémie sont en effet, liées uniquement au taux d'hémoglobine disponible et ne dépendent pas directement de la diminution du nombre des globules rouges. Cette définition laisse prévoir d'emblée deux possibilités de causes responsables d'une anémie. Si la masse des hématies diminue, du fait d'une élaboration insuffisante ou d'une destruction excessive, il se produit évidemment une diminution parallèle de la quantité d'hémoglobine caractérisant les anémies dites monochromes. Mais la quantité d'hémoglobine circulante peut être réduite par une altération élective des mécanismes de l'hémoglobine synthèse sans diminution parallèle du nombre des hématies ; ce mécanisme caractérise les anémies de type hypochrome (Orsini, 1982). L'anémie est plus communes chez la femme avant la ménopause que chez l'homme, mais chez l'enfant : les 2 sexes sont également atteints, plus fréquente entre 6 et 20 mois, surtout le prématuré (Belhani, 1987).

1. Définition

Le terme thalassémie (en grec : **Thalassa** : mer, **hémia**: sang), en appelant aussi syndrome thalassémique. En effet, ces maladies sont un groupe d'anémies hémolytiques chroniques et microcytaires, sont surtout fréquentes chez les sujets originaires du porteur du bassin méditerranéen (Orsini, 1982).

La thalassémie est une forme d'anémie infantile héréditaire, le plus souvent transmises sur le mode récessif autosomique, due à des délétions ou substitutions de gène qui entraînent l'absence ou la diminution de la synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine constituant de l'hémoglobine si le défaut

de synthèse porte sur les chaîne α ; la forme est : α -thalassémies, s'il porte sur les chaîne β ; la forme est β -thalassémie. (Delamare *et al.*, 1992).

2. Les différents types de thalassémies

Selon la nature des chaînes dont la synthèse est inhibée, on peut distinguer plusieurs formes de thalassémie :

a. Les α -thalassémie

Il est découvert en 1932 par Whipple et Bradford (Garnier *et al.*, 1992).

Il est la conséquence d'un défaut congénitale de synthèse des chaînes α sur le chromosome 16 (Fattorusso *et al.*, 2001).

Le degré de gravité des α -thalassémies est proportionnel au nombre de gènes atteints.

Les α -thalassémies sont très fréquents dans toutes les régions du Sud et de l'Est d'Asie, mais aussi de l'Afrique noire où elles peuvent toucher jusqu'à 30 % de la population. Elles sont présentées rarement dans le Bassin Méditerranéen (Garnier *et al.*, 1992).

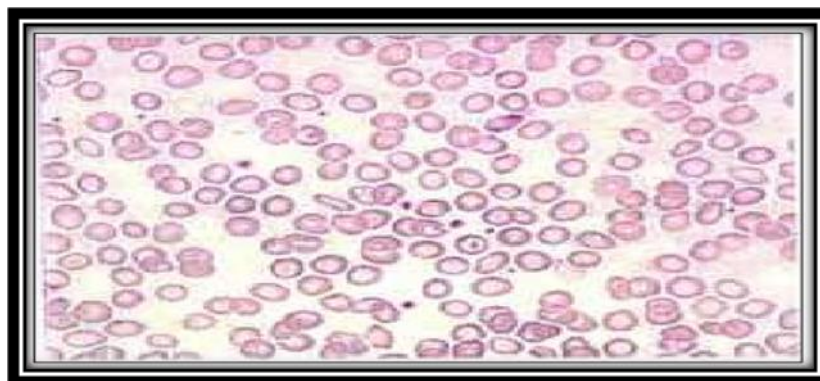


Figure 08 : ALFA thalassémies

b. Les β -thalassémies

Sont un groupe de troubles sanguins héréditaires caractérisés par des anomalies dans la synthèse des chaînes β de l'Hb, qui se traduisent par des phénotypes variables allant de l'anémie grave aux individus cliniquement asymptomatiques (Alain *et al.*, 2007).

Elles comprennent trois formes principales : la thalassémie majeure ("Anémie de Cooley" ou "Anémie méditerranéenne"), la thalassémie intermédiaire et la thalassémie mineure ("Porteurs de β -thalassémie" ou "Trait β -thalassémique" ou "thalassémie hétérozygote") (Galanello *et al.*, 2010).

3. Epidémiologie

La β -thalassémie est répandue dans les pays Méditerranéens, Moyen-Orient, Asie centrale, Inde, Sud de la Chine et l'Extrême-Orient, ainsi que le long des pays de la côte nord de l'Afrique et en Amérique du Sud représente la prévalence de la maladie dans les pays de l'ancien monde.

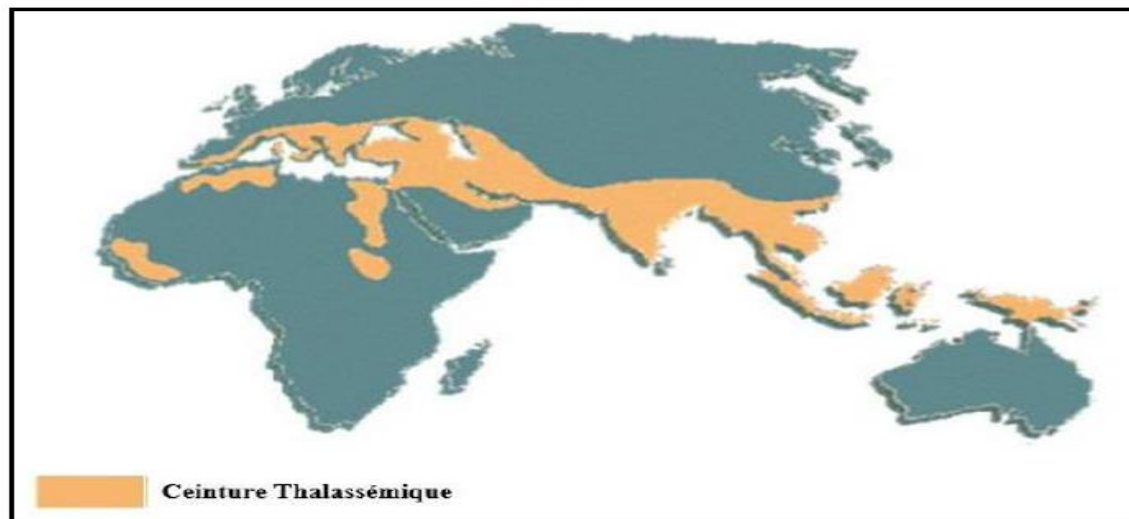


Figure 09 : Répartition de la β -thalassémie dans l'ancien monde.

La fréquence la plus haute des porteurs est signalée à Chypre (14%), en Sardaigne (10,3%) et en Asie du Sud-Est. La migration de populations et le mariage mixte entre les différents groupes ethniques a introduit la thalassémie dans presque tous les pays du monde, y compris l'Europe du Nord où la thalassémie était auparavant absente. On a estimé qu'environ 1,5% de la population mondiale (80 à 90 millions de personnes) sont des porteurs de β -thalassémie, avec environ 60 000 individus symptomatiques nés chaque année. L'incidence annuelle totale des personnes symptomatiques est estimée à 1 sur 100 000 à travers le monde et 1 sur 10 000 personnes dans l'Union Européenne (**Galanello et al.,2010**).

En Algérie, la prévalence du trait thalassémique est variable, allant de 1.66 à 3% selon les différentes enquêtes réalisées sur plusieurs échantillons (**Addour et al.,2009, Belhani, 2009**). Les approches épidémiologiques réalisées témoignent d'une augmentation de la prévalence de la maladie. En 2006, 750 patients ont été recensés et 931 en 2014, dont 56 enfants (59.7%) et 66% sont des thalassémiques majeurs (**Tensaout, 2017**).

3.1. Répartition géographique de la bêta thalassémie

Initialement décrite dans les populations du Bassin Méditerranéen, on sait maintenant que la bêta thalassémie est aussi répandue dans tout le Moyen-Orient, le Sud et l'Est de l'Asie, l'Afrique et les Antilles. La bêta-thalassémie est rare dans les populations originaires de l'Europe du Nord. En raison des mouvements de populations des régions concernées par les thalassémies vers l'Amérique et l'Europe de l'Ouest, ces affections sont maintenant répandues dans la plus grande partie du monde. Dans les pays où leur incidence est particulièrement forte, les thalassémies constituent un problème de santé publique.



Figure 10 : Répartition mondiale des β thalassémies

- Ceinture thalassémique : pays de point de départ des β thalassémies.
- Pays ayant vu l'apparition des β thalassémies suite aux immigrations.
- Vagues d'immigrations

4. Classification des syndromes β -thalassémiques

Les β -thalassémies sont réparties en trois grands syndromes selon l'importance des signes cliniques exprimés :

- La β -thalassémie majeure et la β -thalassémie intermédiaire, constituent les formes sévères ;
- La β -thalassémie mineure qui représente généralement la forme asymptomatique.

4.1. La β -thalassémie majeure (β -TM)

La β -thalassémie majeure, est la forme habituelle à l'état homozygote où il existe une suppression totale (forme β^0) ou une diminution considérable (forme β^+) de la synthèse des chaînes β de l'Hb. L'organisme réagit pour compenser le manque en augmentant la synthèse des chaînes γ , ce qui aboutit à un fort pourcentage de l'HbF. Cela n'est néanmoins pas suffisant pour pallier le déficit complet d'HbA. Il en résulte alors une diminution de l'Hb totale. Les transfusions sont vitales (Sandhya *et al.*,2013).

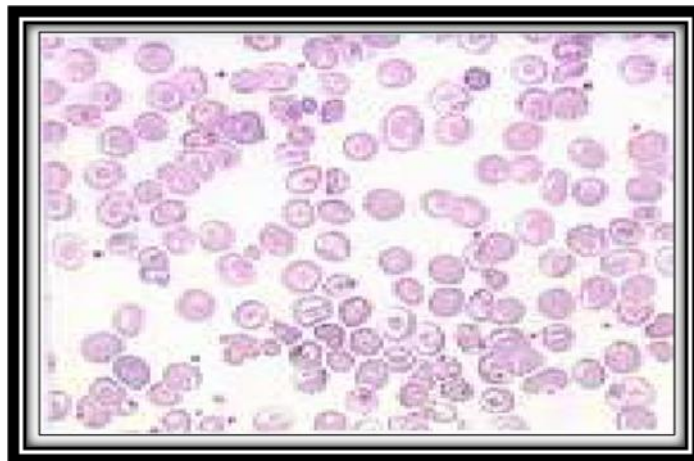


Figure 11 : Bêta thalassémie homozygote ou maladie de Cooley

4.2. La β -thalassémie intermédiaire (β -TI)

La β -TI désigne une entité clinique de gravité très variable, plus sévère que la forme mineure, mais moins sévère que la thalassémie majeure. Elle représente 5 à 10% de l'ensemble des β -thalassémies homozygotes. Sur le plan génotypique, la β -thalassémie intermédiaire est habituellement β^+/β^+ ou peut être β^+/β^0 (Perrimond, 2001; Thuret, 2014). Les β -TI sont également nommées TNDT (Taher *et al.*,2013).

4.3. La β -thalassémie mineure

La β -thalassémie mineure ou hétérozygote, est due à la mutation d'un seul des deux gènes de la β -globine, l'autre gène est capable de compenser l'anomalie et produire un taux d'Hb normal ou proche de la normale. Elle est en règle asymptomatique et ne nécessite aucune prise en charge spécifique (Desrosiers, 2003 ;Joly *et al.*, 2014 ;Thuret, 2014).

5. Complications de la β -thalassémie

Les patients atteints de β -TM nécessitent des transfusions sanguines répétées tout au long de leur vie pour survivre, celles-ci peuvent être inadéquates ou provoquant des infections, ce qui entraîne de

nombreuses complications : troubles cardiaques, endocriniens et hépatiques associés aux surcharges de fer et les toxicités des chélateurs de fer (Agarwal, 2004). La majorité de ces problèmes dépendent de l'âge. L'atteinte cardiaque est la complication la plus importante et le principal déterminant de la survie (Dimitrios *et al.*, 2001). Elle est responsable de plus de la moitié des décès, celle-ci peut prendre la forme de cardiomyopathie, hypertension pulmonaire, d'insuffisance cardiaque, d'arythmies, péricardite et de myocardite (Sayed *et al.* 2013). Bien que la surcharge en fer soit la cause principale, d'autres facteurs génétiques, immunitaires ou infectieux, peuvent être importants.

Les complications endocriniennes incluent le diabète sucré, l'hypothyroïdie, l'hypo-parathyroïdien, l'hypogonadisme et la puberté retardée (Ayfer *et al.*, 2011 ; Noetzli *et al.*, 2012). Les complications les moins importantes comprennent l'atteinte hépatique, les complications neurologiques et la manifestation psychologique (Deborah *et al.*, 2005; Manoj *et al.*, 2013).

6. Physiopathologie de la β -thalassémie

Les déficits de synthèse des chaînes β s'accompagnent d'une augmentation des chaînes α libres, non associées en tétramères. Cet excès de chaînes α s'oxyde et se précipite dans le cytoplasme des érythroblastes, induisant ainsi leur apoptose excessive (Androlla, 2007). A cela s'ajoute des lésions cellulaires causées par cet excès de chaînes α libres, qui Co-précipite sur la membrane avec les protéines formant des héli-chromes et libérant des espèces réactives de l'oxygène. L'érythropoïèse inefficace, qui en résulte, est la principale cause de l'anémie dans la β thalassémie. Cependant, certains érythroblastes, essentiellement ceux qui synthétisent de l'Hb F, réussissent à donner naissance à un réticulocyte, puis à un globule rouge mature qui passe dans le sang périphérique.

L'hématie circulante, hypochrome, microcytaire, et déformée (poikilocytose), a une demi vie restreinte et rend compte de la deuxième cause de l'anémie : l'hyper hémolyse. La splénomégalie se développe progressivement, elle résulte d'une part de l'élimination accrue des globules rouges contenant les amas de chaînes α et d'autre part d'une érythropoïèse extra médullaire.

Par ailleurs, l'hypoxie tissulaire entraîne une augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine, engendrant une inflation importante du secteur érythroblastique médullaire : la moelle devient hyperactive et augmente sa surface pour produire plus de GR. L'expansion de la moelle osseuse entraîne une déformation du crâne, de l'implantation des dents de la mâchoire supérieure, des côtes et des vertèbres. C'est ainsi que les os s'amincissent, se fragilisent ce qui induit un risque de fractures (Androlla, 2007). Toutefois, l'hyperplasie érythroïde provoque une baisse très importante de la synthèse d'hépcidine, hormone qui régule l'absorption du fer au niveau intestinal (hypo sideremiant), entraînant une sur

absorption du fer, qui va s'accumuler dans différents organes (surrénales, pancréas, cœur, myocarde... etc.) d'où une tendance à l'hémochromatose accentuée par les transfusions itératives (**Rani et al., 2013**). La physiopathologie générale de la β thalassémie est illustrée dans la figure.

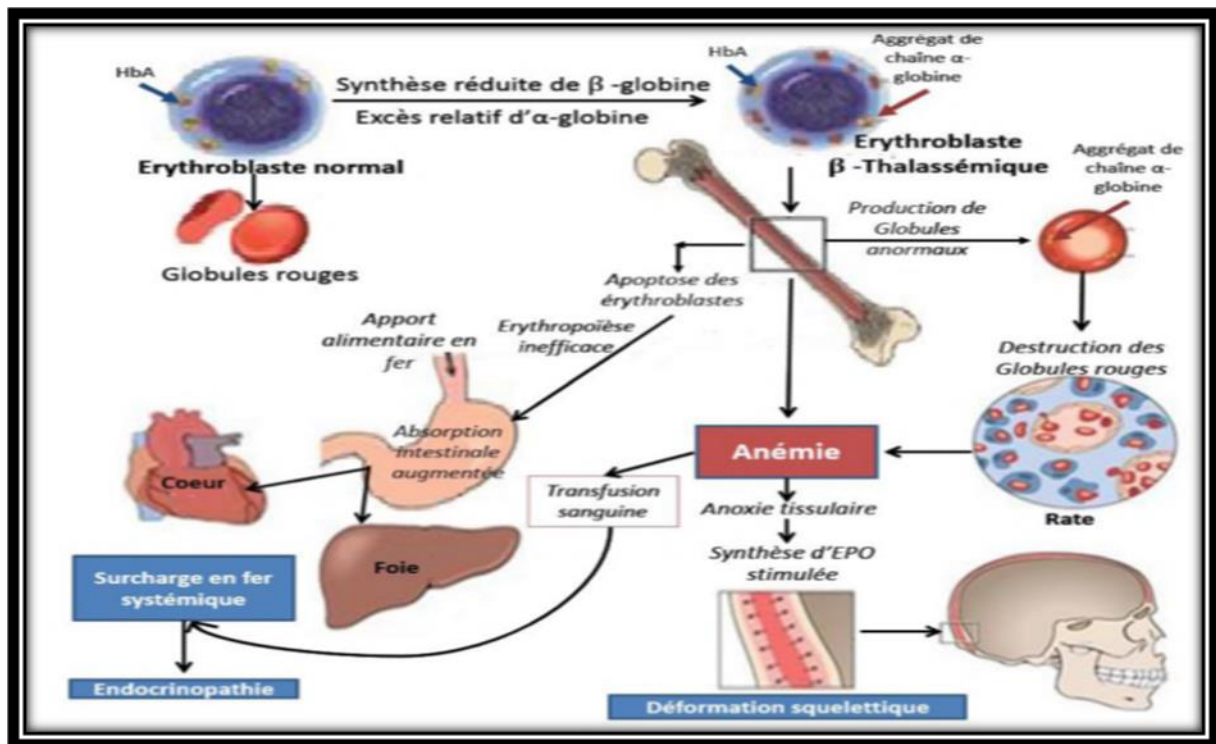


Figure 12 : Physiopathologie générale de la thalassémie.

1. Bases moléculaires de la β -thalassémie

Si le tableau clinique des thalassémies est relativement homogène, les bases moléculaires en sont extrêmement variées. Plus de 300 mutations ponctuelles, rarement des délétions, affectant l'expression des gènes de globine ont été rapportées, les 3 quarts concernant le locus β -globine (**Bonello-Palot et al., 2010; Couque et al., 2016**). On sait que la grande majorité des β -thalassémies est due à des mutations ponctuelles ou à des micro-délétions ou insertions de nucléotides. Ces mutations ont été observées sur toute l'étendue du gène β : exons, introns, promoteurs, autres régions non transcrites ou non traduites en 5' et en 3'. Elles ont par ailleurs été identifiées à toutes les étapes de la synthèse protéique : transcription, maturation de l'ARNm, traduction, et même pendant l'étape post-traductionnelle (**Labie et al., 2005**).

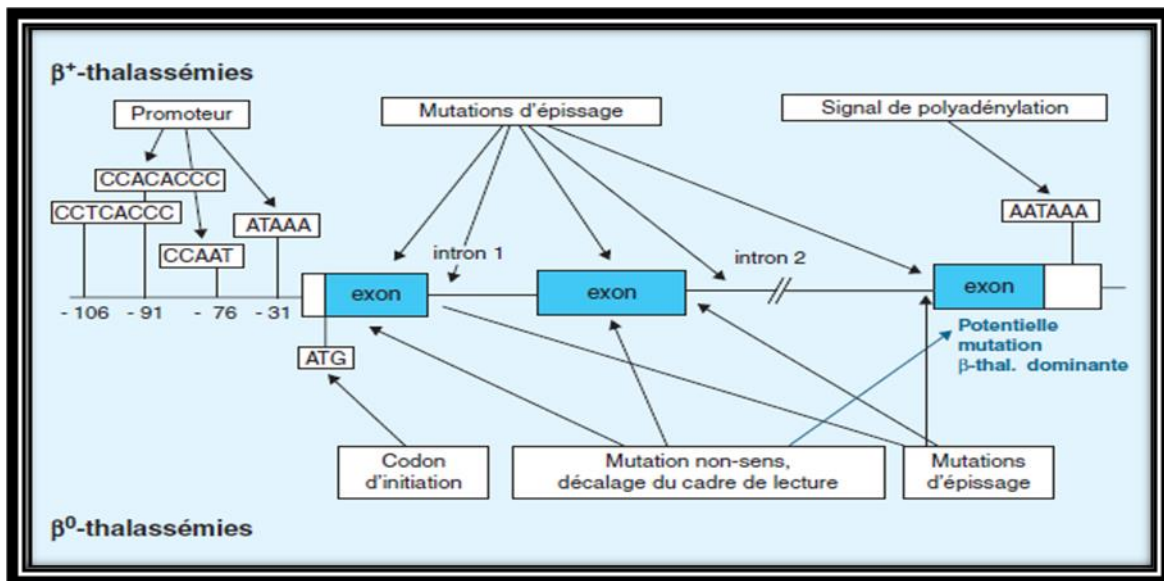


Figure 13 : Les différents types de mutations β -thalassémiques

1.1. Les mutations ponctuelles

1.1.1. Mutations β^0 thalassémiques :

Ce sont des mutations qui touchent principalement, soit le codon d'initiation qui conduisent à l'abolition complète de l'étape de transcription, ou les sites d'épissage dont la conséquence est l'inhibition totale de l'épissage du pré-ARNm β -globine. D'autres mutations donnent également naissance à des allèles β^0 thalassémiques, telle que les mutations non-sens et les délétions/insertions courtes, mais uniquement lorsqu'elles touchent les deux premiers exons du gène, entraînant un décalage du cadre de lecture, causant la dégradation précoce, avant l'étape de traduction de l'ARNm beta par la machinerie cellulaire (system NMD), ce qui évite la synthèse d'une chaîne de globine anormale et instable.

1.1.2. Mutations β^+ thalassémiques

Il s'agit souvent des mutations au niveau des séquences régulatrices comme les séquences conservées du promoteur (TATA box, CAAT box ou motif CACCC) conduisant à une diminution de la fixation des facteurs de transcription (mais pas nulle), ou au niveau des séquences 5', 3' non traduites (la queue poly A). D'autres mutations faux-sens sont également observées et entraînent des anomalies sur les chaînes de globine (Weatherall *et al.*, 2012).

1.1.3. Mutations β thalassémiques dominantes

Ce sont des altérations rares à transmission dominante, représentées par des mutations fausses sens ou « frame- shift » au niveau de l'exon 3 du gène d'hémoglobine beta (HBB). Ces mutations conduisent à la synthèse d'une chaîne protéique tronquée et hyper instable incapable de s'associer avec la chaîne alpha-globine normale. Cette chaîne instable va s'accumuler au niveau des érythroblastes, suite à l'inactivation du système NMD, aboutissant à leur élimination par apoptose.

1.2. Les larges délétions β thalassémiques

1.2.1. Délétions emportant le gène HBB

Elles emportent soit le gène HBB de façon isolé (β^0 -thal), soit en association avec d'autres gènes du locus tel que le gène HBD ($\delta\beta^0$ -thal), soit l'intégralité du cluster β globine ($\epsilon\gamma\delta\beta^0$ -thal). Les conséquences hématologiques sont identiques dans les troiscas à l'âge adulte, à la différence près que le taux d'Hb A2 n'est pas augmenté dans les deux derniers cas. Les délétions emportant les gènes beta /delta globines et les régions régulatrices des gènes fœtaux (situés en 3') responsables de leur répression durant la vie adulte, permettent la persistance d'Hb F pendant la vie adulte, induisant l'atténuation du tableau clinique de beta-delta thalassémie, à l'état homozygote (**Sankaran *et al.*, 2011**).

1.2.2. Délétions emportant la région régulatrice

Ce sont des délétions emportant tout ou une partie de la région régulatrice de la transcription de l'intégralité du cluster β globine, qui est la région HS3, dont l'absence entraîne une ($\epsilon\gamma\delta\beta$) 0-thalassémie (**Joly *et al.*, 2011**).

2. Transmission héréditaire

La β -thalassémie se transmet selon le mode autosomique récessif. Les parents d'un enfant atteint sont obligatoirement hétérozygotes et portent une seule copie du gène muté de la β -globine. À la conception, chaque enfant issu de parents hétérozygotes a 25% de chances d'être atteint (homozygote), 50% de chances d'être porteur asymptomatique (hétérozygote) et 25% de chances d'être sain et non porteur (**Sandhya *et al.*, 2013**). L'un des problèmes des maladies autosomiques récessives réside dans le fait que les couples à risque l'ignorent souvent, les hétérozygotes n'étant pas symptomatiques, leur statut de porteur sain n'est pas forcément connu. C'est parfois seulement à la naissance d'un enfant malade que la présence d'une mutation chez les parents est décelée.

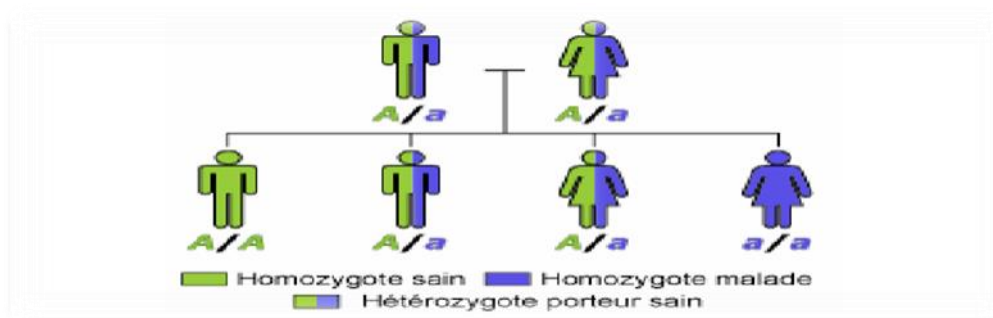


Figure 14 : Mode de transmission de la β -thalassémie.

3. Corrélation génotype-phénotype

Il existe une corrélation assez forte entre le type de mutation β -thalassémique qui conditionne le niveau de perturbation de la synthèse de la chaîne protéique et la sévérité clinique. L'effet d'une mutation sur le niveau d'expression du gène dépend de sa nature et de sa localisation. Les mutations β -thalassémiques sont schématiquement classées en β^0 , β^+ , β^{++} ou selon un retentissement décroissant sur le niveau d'expression du gène. Les mutations localisées dans le promoteur ou dans les introns sont en principe moins délétères que les mutations non-sens ou les mutations localisées sur les sites consensus d'épissage ou encore les délétions emportant l'ensemble du gène. En règle générale, l'hétérozygote β thalassémique ou porteur sain n'est pas symptomatique, il présente seulement les modifications érythrocytaires typiques (pseudo-polyglobulie et microcytose) et une élévation modérée de l'HbA2. Chez l'homozygote ou l'hétérozygote composite, les 2 allèles sont mutés ; on observe alors, en fonction de la nature des mutations, un continuum de sévérité pouvant aller d'une forme intermédiaire à une forme majeure (Bonello-Palot *et al.*, 2010; Bonello-Palot *et al.*, 2016).

4. Les facteurs modulateurs d'origine génétique de la β -thalassémie

4.1 Facteurs influençant l'équilibre entre les chaînes α et β

-Le type de mutation dans le gène β -globine

-Une α -thalassémie associée : l'inactivation d'un ou plusieurs gènes α -globine peut corriger le déséquilibre de synthèse des chaînes de globine en normalisant le rapport α/β . La sévérité de la thalassémie est proportionnelle au niveau de déséquilibre entre les chaînes de globine (Bonello-Palot *et al.*, 2016)

-**La protéine AHSP** : elle a un rôle éventuel dans la modulation de la sévérité chez le sujet β thalassémique. Ce rôle a été suggéré, mais d'autres visant à le démontrer ont donné des résultats contradictoires (**Bonello-Palot *et al.*, 2010**).

4.2 Facteurs génétiques influençant la synthèse d'HbF à l'âge adulte

-Un facteur présent dans le locus β -globine : une mutation dans le promoteur $A\gamma$, couramment appelée polymorphisme Xmn1. Des études ont montré que ce polymorphisme est associé à un taux d'HbF plus élevé à l'âge adulte.

-Autres facteurs présents non liés au locus β -globine : Des polymorphismes d'une région en 6q23 ont été associés à un taux d'HbF élevé (**Bonello-Palot *et al.*, 2016**)

1. Diagnostic

1.1. Diagnostic biologique et clinique

1.1.1. Diagnostic de la β -thalassémie majeure

1.1.1.1. Diagnostic hématologique

L'hémogramme est marqué par une anémie sévère ($Hb < 7-8g/dl$), qui commence dès la petite enfance, associée à une anémie microcytaire ($VGM < 70fl$) et une hypochromie ($CCMH < 20pg$) (**Thuret, 2014**). Le taux des réticulocytes est bas, voisin de 100 000 par mm^3 . Le frottis sanguin montre des anomalies érythrocytaires (anisocytose, poikilocytose, hématies à ponctuations basophiles et érythroblastose parfois très élevée, jusqu'à 100 000 éléments par mm^3). La moelle osseuse est très riche en érythroblastes (**Steiger, 2012 ; Bonello-Palot *et al.*, 2016**).

1.1.1.2. Diagnostic biochimique

L'électrophorèse de l'Hb montre que le taux de l'HbA est nul dans les formes (β^0) ou quasi-nul dans les formes (β^+), l'HbF devient donc la fraction majoritaire avec un taux supérieur à 90%, le taux d'HbA2 est normal ou augmenté (Vinatier 2006). La bilirubine non conjuguée est augmentée du fait de l'hémolyse chronique. Le taux du fer est toujours augmenté, même en absence de transfusion, du fait de l'hyperabsorption intestinale du fer, secondaire à la dysérythropoïèse (**Djemaa, 2013**).

1.1.1.3. Diagnostic clinique

La présentation clinique de la β -TM se produit entre 6 et 24 mois. Les nourrissons atteints deviennent progressivement pâles, souffrant d'irritabilité, fièvre, diarrhée. L'élargissement progressif de

l'abdomen causé par la spléno-hépatomégalie peut survenir mais il n'est plus observé de nos jours du fait de la prise en charge précoce par des transfusions régulières. En l'absence de transfusion, l'espérance de vie est inférieure à 20 ans (**Taher *et al.*, 2008; Bonello-Palot *et al.*, 2016**).

1.1.2. Diagnostic de la β -thalassémie intermédiaire

1.1.2.1. Diagnostic hématologique

La numération sanguine montre une pseudo-polyglobulie associée à une anémie de sévérité variable (Hb entre 6 et 9g/dl), microcytaire (VGM entre 50 et 80fl) et hypochrome (CCMH entre 26 et 30pg). L'hyper réticulocytose, l'érythroblastose et la poikilocytose sont plus ou moins prononcés (**Bonello-Palot *et al.*,2016**).

1.1.2.2. Diagnostic biochimique

L'électrophorèse de l'Hb montre une augmentation significative du taux de l'HbF (>78%). Ce taux est extrêmement variable d'un patient à un autre en fonction de l'importance du déficit relatif en chaînes β -globine et il peut atteindre 60-70 % (**Joly *et al.*, 2014**).Le taux d'HbA2 est anormalement élevé entre 4 et 7%, avec la présence d'HbA(**Bonello-Palot *et al.*, 2016**).

1.1.2.3. Diagnostic clinique

Les formes de β -TI ont une sévérité qui peut être très variable mais qui ne sont pas dépendantes des transfusions ou seulement pendant certaines périodes de la vie. Certains patients, pendant leur enfance et leur adolescence peuvent évoluer vers une transfuso-dépendance totale avec l'âge. Dans ces formes atténuées, l'anémie sera plus ou moins bien tolérée. La surcharge en fer est également une complication même en l'absence de transfusion, car l'anémie chronique entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du fer (**Bonello-Palot *et al.*,2016**).

1.1.3. Diagnostic de la β -thalassémie mineure

Les porteurs de la β -thalassémie mineure présentent une hypochromie et une microcytose marquées ainsi qu'une augmentation du taux d'HbA2 (entre 3,8 et 5,5 % le plus souvent) et un taux variable d'HbF (0,5 à 4 %). Le frottis sanguin peut montrer une anisocytose et une poikilocytose(**Joly *et al.*,2014 ; Thuret, 2014**).

1.2. Autres bilans biologiques

□ Bilan hépatique

Il repose sur le dosage des transaminases (aspartate amino transaminase ASAT, alanine amino transaminase ALAT) qui sont augmentées chez les personnes atteintes de la β thalassémie.

□ Bilan rénal

Ce bilan montre une créatinémie abaissée et un taux d'urée sanguine modifié, notamment chez les patients β -TM.

□ Variation ionique

Chez les patients β -TM les taux de calcium, sodium et de chlore sont abaissés.

□ Vitamines

Les réserves en vitamine C et vitamine D chez les patients β -TM sont considérablement appauvries. D'autres part, le taux d'acide folique (vitamine B9) est abaissé surtout chez les patients β -TI (étant consommé lors de l'érythropoïèse) (chevet, 2015).

1.3. Analyse des hémoglobines

Afin de diagnostiquer, au mieux, une éventuelle β thalassémie, il est primordial de passer par plusieurs techniques, dans le but de déterminer et de quantifier les différents types d'hémoglobines des patients (Bardakdjian-Michaub *et al.*, 2003).

□ L'électrophorèse

Cette technique est basée sur la séparation des protéines (hémoglobine) en fonction de leurs différences de charge électrique et de leurs tailles.

□ La chromatographie liquide haute performance (HPLC)

L'HPLC est considérée comme une technique de référence pour la quantification des fractions A2 et F. Elle est basée sur la séparation des différentes fractions d'hémoglobine selon leur affinité avec la colonne échangeuse d'ion et leur vitesse de migration (l'affinité est inversement proportionnelle à la migration)

□ **Spectrophotométrie de masse**

Elle est basée sur la séparation des fragments protéiques selon leurs masses et permet aussi le repérage des acides aminés.

Afin de confirmer le diagnostic, des tests supplémentaires sont parfois réalisés. Le plus souvent il s’agit de la mesure des chaînes α libres en excès dans les réticulocytes, réalisée à l’aide d’une protéine qui fixe ces chaînes libres lors de leur élution dans une colonne. D’autre part, des tests de stabilité de l’Hb ou encore des méthodes de mesure de l’affinité de l’hémoglobine pour l’oxygène sont utilisés depuis peu afin de permettre une meilleure compréhension et étude du phénotype exprimé (Couque *et al.*, 2013). Les valeurs des fractions d’hémoglobine sont répertoriées dans le tableau

Tableau 03 : Valeurs des différentes fractions d’hémoglobine (Rani *et al.*, 2013).

Hémoglobine	Témoin non malade	B thalassémie majeure	B thalassémie intermédiaire	B thalassémie mineure
HbA (%)	97	Absent ou très faible	30 – 90	87 – 96
HbA2(%)	2.5	3.5 – 7	>3.5	3.5 – 7.5
HbF(%)	0.5 – 1	90>	7 – 70	0.5 – 4

1.4. Analyses de génétique moléculaire

La prévalence d'un nombre limité de mutations dans chaque population a considérablement facilité les tests de génétique moléculaire. Les mutations communes du gène de la β -globine sont détectées par des procédures basées sur la PCR. Les méthodes les plus couramment utilisées sont : dot-blot inverse ou l'amplification spécifique de l'amorce, avec un ensemble d'amorces complémentaires aux mutations les plus courantes dans la population d'où provient l'individu concerné (Al Mosawy, 2017).

1.5. L'enquête familiale

L’enquête familiale est indispensable au diagnostic et peut révéler que les deux parents présentent une β -thalassémie hétérozygote avec à l’hémogramme une pseudo-polyglobulie microcytaire et à l’électrophorèse de l’Hb une augmentation du taux d’HbA2> 3.3%. Ce qui définit le caractère homozygote de la β -TM (Tensaout, 2017).

1.6. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal pour les grossesses à risque accru est possible par l'analyse de l'ADN extrait de cellules fœtales obtenues par amniocentèse, habituellement réalisée environ 15 à 18 semaines de

gestation ou sur des villosités chorales à 11 semaines de la gestation. L'analyse de cellules fœtales dans le sang maternel et l'analyse de l'ADN fœtal dans le plasma maternel peuvent également être réalisée (Sandhya *et al.*, 2013).

1.7. Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire peut être disponible pour les familles dans lesquelles les mutations responsables de maladies ont été identifiées. Il consiste à la recherche de l'anomalie génétique responsable de la maladie sur des embryons obtenus par fécondation in vitro (Djemaa, 2013).

1. Traitements des β -thalassémies

Il existe deux types de traitement des β -thalassémies : le traitement conventionnel et les nouvelles thérapeutiques.

2.1. Le traitement conventionnel

2.1.1. Transfusion sanguine

Transfusions concentrées de globules rouges de façon régulière pour maintenir l'Hb au-dessus de 9-10g/dl afin de permettre une croissance et une activité normales. Le second but des transfusions est la répression de l'érythropoïèse thalassémique pour prévenir déformations osseuses, splénomégalie et « tumeurs » d'hématopoïèse extra médullaire (Galanello *et al* 2010 ; Thuret, 2014 ; Joly *et al.*, 2014).

2.1.2. La chélation du fer

Le traitement chélateur du fer est systématiquement associé aux transfusions régulières. Il a pour but de prévenir les décès d'origine cardiaque et la morbidité secondaire à la surcharge en fer (Olivieri *et al.*, 2013; Thuret, 2014).

2.1.3. Splénectomie

Lorsque les besoins transfusionnels sont trop élevés il peut s'avérer nécessaire de retirer la rate par chirurgie (splénectomie) La splénectomie expose donc les patients à un risque infectieux accru notamment aux germes encapsulés comme le pneumocoque. Pour cela, il faut attendre l'âge de 5-6 ans avant d'opérer un enfant (Joly *et al*, 2014 ; Littee, 2016).

2.2. Les nouvelles approches thérapeutiques

Ces approches thérapeutiques potentielles peuvent être divisées en trois catégories, visant à agir sur la synthèse des chaînes de globine par adressage ou compensation.

2.2.1. La transplantation de moelle osseuse

Egalement appelée transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Elle est en pratique courante, le seul traitement curateur. Elle est indiquée chez l'enfant ou l'adolescent disposant d'un donneur familial HLA-identique, permettant actuellement de guérir 9 enfants sur 10 (**Lucarelli et al.,2012 ; Thuret, 2014**). -Inducteur de l'HbF : Pour compenser la synthèse de la chaîne β -globine réduite ou absente chez les patients β -thalassémiques, des agents pharmacologiques capables d'induire la production d'HbF sont utilisés (**Bonello-Palot et al.,2016**).

2.2.2. La thérapie génique

Aujourd'hui, la seule possibilité reconnue de traiter définitivement la β -thalassémie est de recourir à la greffe allo-génique de moelle osseuse. Mais cette approche est limitée par la disponibilité de donneur compatible pour seulement 25% des patients et le risque significatif de réaction de greffon contre l'hôte. La thérapie génique pourrait alors représenter une alternative pour traiter définitivement l'hémoglobinopathie en cas d'impossibilité de recourir à un donneur pour une greffe allo-génique, en offrant la possibilité d'une greffe autologue : les propres cellules souches hématopoïétiques du patient sont génétiquement modifiées avant de lui être réinjectées. Ainsi, l'addition du gène β -globine par un vecteur et son intégration chromosomique dans les cellules souches hématopoïétiques du patient est une approche de choix, grâce à des éléments de régulation génétiques appropriés contenus dans le vecteur. Les virus ont la capacité d'intégrer leur propre matériel génétique dans les cellules humaines, ils représentent donc de potentiels vecteurs pour ce type de thérapie. Le principe général est d'ôter au virus les séquences génétiques responsables de son caractère pathologique, le rendant inoffensif, et de lui supprimer la capacité de se reproduire. Enfin, Le gène à visée thérapeutique vient remplacer ces Séquences. 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. Des transferts de gènes de globines ont été effectués avec succès dans des cellules hématopoïétiques humaines et de primates (**Lahlou, 2016**).



Partie
Expérimental





Matériel et
Méthodes



1. Matériel

1.1. Population d'étude

a- Critères d'inclusion :

- Age inférieur à 25 ans.
- Tous les enfants ayant un diagnostic confirmé de β thalassémie.
- Patients suivis régulièrement au sein de l'unité pédiatrique.

b- Critères d'exclusion :

- Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- Enfants non originaires de la région de l'Est algérien.

1.2. Présentation de région d'étude :

✓ Hôpital Sidi Mabrouk à Constantine en Algérie : Etablissement spécialisé Mère et enfant, de Constantine Sidi Mabrouk, est composé de deux structures hospitalières distantes l'une de l'autre : la clinique de gynécologie obstétrique et l'hôpital de pédiatrie et chirurgie pédiatrique.

✓ Etablissement Public Sanitaire Hospitalier (EPSH) Khaldi Abed Al-Aziz à Tébessa en Algérie : d'une capacité de 120 lits, a été rouvert en septembre 2005. Cet établissement est réservé exclusivement aux maladies maternelles et infantiles et à la pédiatrie.

✓ Etablissement Public Sanitaire Hospitalier (EPSH) Bouguerra Boulaaressa à Bekkaria en Algérie : cet établissement situé à 10km au Nord-Est de Tébessa, contient plusieurs services pour homme et femme et les patients les plus en vue sont des patients atteints de cancer.

1.3. La Durée de l'étude :

Notre stage s'est étalé sur une période d'environ 3 mois 27 Janvier 2019 jusqu'au 1 mars 2019.

1.4. Type de l'étude :

Notre étude est rétrospective descriptive, elle consiste à l'étude de la prévalence de la B-thalassémie dans les régions de l'Est Algérien.

1.5. Supports utilisés dans l'enquête statistique :

Pour mener à bien ce travail, nous avons utilisé les supports suivants :

- Les dossiers des patients sous forme papier.
- Les fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- Les données recueillies font l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel EXEL.

2. Méthodes

2.1. Méthodologie de l'enquête

Pour connaître la fréquence de la β thalassémie, dans l'Est Algérien, nous avons consulté les dossiers médicaux et les fiches de surveillance des patients, afin de recueillir plusieurs données générales concernant chaque patient (l'âge, le sexe, âge de diagnostic, la consanguinité, leur origine, et les caractéristiques cliniques).

Enfin, tous ces paramètres ont été organisés dans un tableau EXEL (Microsoft office Excel 2007) afin de faciliter l'interprétation des résultats.

2.2. Méthodes d'analyse au laboratoire

Au laboratoire, les analyses sont basées essentiellement sur la réalisation des examens complémentaires qui permettent de confirmer l'existence de l'anémie hémolytique et de mettre en évidence la thalassémie. Ces examens biologiques sont :

a. Technique de FNS (Formule Numération Sanguin) : C'est un examen biologique permettant de comptabiliser les différents éléments figurés du sang d'une manière à caractériser quantitativement les populations érythrocytaires (numérations, hématocrites, taux d'hémoglobine et indices érythrocytaires et leucocytaires numération).

-L'hémogramme : a été déterminé le même jour du prélèvement à partir de sang total sur un automate compteur de type (d'Abacus 380) à 19 paramètres. Cet appareil, destiné à l'analyse hématologique de manière automatique, donne directement les valeurs des différents paramètres hématologiques (globules blanc (GB), plaquettes (PLT), globules rouges (GR), hématocrite (HCT), hémoglobine (HGB), volume globulaire moyen (VGM), teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), IDR, volume plaquettes moyen (VPM) , lymphocytes (LYM), GRAN (granulocyte), MID (monocyte).



Figure 15 : Un automate d'Abacus 380 à 19 paramètres.

b. Frottis sanguin : Le frottis sanguin, précieux outil de diagnostic cytotologique, permet de déceler les anomalies morphologiques (taille, forme, coloration, inclusions) des hématies. Il consiste en l'étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre, colorée par le MGG et lue au microscope optique.

Protocole de la réalisation d'un frottis sanguin (**Picaud, 2006**) : La goutte de sang doit être étalée sur une lame porte-objet.

Matériel à disposition

- Tube à hémolyse contenant du sang.
- Pipette compte-gouttes.
- 2 lames.
- Gants.
- Papier essuie-tout.
- Feutre indélébile.

Tableau 04 : Comment réaliser un frottis sanguin.

Etapes	Précisions
1- Homogénéiser le sang	<ul style="list-style-type: none"> - Manipuler délicatement. - Attendre quelques instants après l'agitation avant d'ouvrir.
2- Ouvrir le tube	<ul style="list-style-type: none"> - Saisir le bouchon avec un papier, poser le bouchon sur le papier.
3- Déposer une goutte de sang à 1 cm de l'extrémité de la lame (1)	<p>The diagram shows four stages of creating a blood smear. Stage 1: A red drop labeled 'Sang' is placed on a slide labeled 'Lame'. A cover slip labeled 'Lamelle' is positioned above it. Stage 2: The cover slip is moved towards the drop. Stage 3: The cover slip is pushed forward, spreading the blood. Stage 4: The final spreaded smear is shown, labeled 'Réalisation du frottis'.</p>
4- Faire glisser la seconde lame à étalement inclinée de 45° vers la goutte de sang jusqu'à la toucher (2)	
5- Laisser s'étaler la goutte de sang le long de l'arête de la lame à étalement (3)	
6- Glisser la lame en tirant ou en poussant : tout le sang doit être étalé avant d'atteindre l'autre extrémité de la lame (4)	
7- Sécher le frottis par agitation dans l'air.	<ul style="list-style-type: none"> - Le mouvement doit être rapide, régulier, sans trop appuyer, en maintenant la même inclinaison.
8- Marquer la lame au feutre, côté frottis.	<ul style="list-style-type: none"> - Le séchage doit être rapide afin d'éviter que les cellules ne se rétractent.

Coloration d'un frottis sanguin

La reconnaissance des différentes cellules du sang nécessite une coloration du frottis par le MGG

Matériel - La lame de frottis.

- Bac de coloration inox + barrettes de support.
- Flacons compte-gouttes.
- Papier essuie-tout.
- Eau distillée.
- Un bécher 100mL pour prélever de l'eau distillée au compte-gouttes.
- Colorants (MGG) ; Cristalliseur pour la récupération des eaux de rinçage.

Tableau 05 : Présenté comment fait une coloration d'un frottis sanguin.

Etapes	Manipulations	Durées d'action
1- Coloration au May-Grunwald	a- Placer la lame du frottis sur les barrettes de support horizontal d'un bac de coloration. b- Recouvrir le frottis de 15 gouttes de colorant.	3 minutes
2- Coloration au May-Grunwald (suite)	c- Ajouter 15 gouttes d'eau distillée.	2 minutes
3- Coloration au Giemsa	a- Eliminer le May-Grunwald sous un faible courant d'eau distillée. b- Déposer 2 gouttes de Giemsa puis 20 gouttes d'eau distillée.	10 minutes
4- Séchage	a- Rincer par un faible jet d'eau distillée. b- Laisser sécher la lame à l'aire, en position inclinée, après avoir essuyée la face inférieure avec du papier essuie-tout.	Au moins 5 minutes

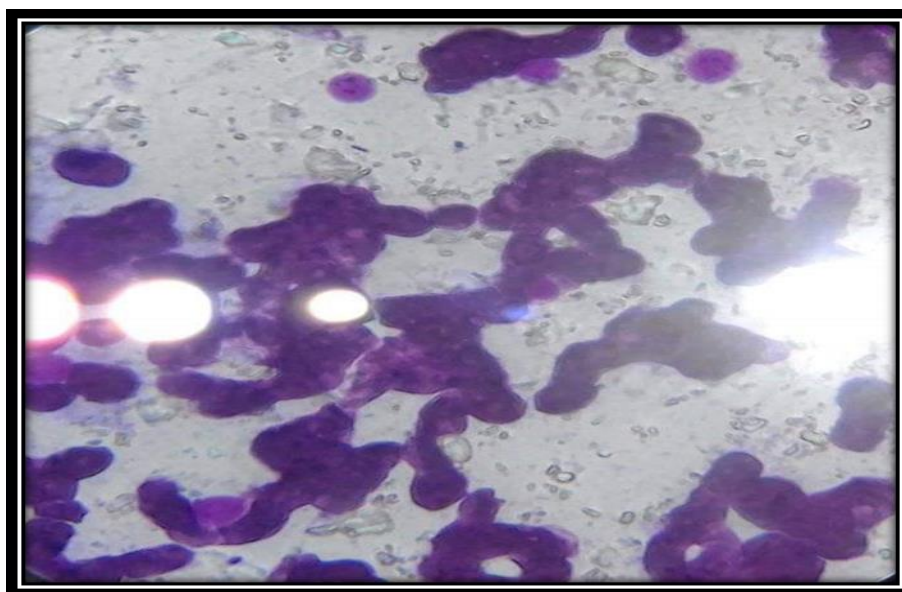


Figure 16 : Un frottis sanguin d'un patient B- thalassémique sous Microscopique Optique



Résultats



Résultats

1. Données épidémiologiques

1.1. La fréquence

Durant la période allant de janvier 1996 à janvier 2019 et en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude, les établissements dans lesquels nous avons mené notre stage (hôpital spécialisé Sidi Mabrouk à Constantine, EPSH Khaldi Abed Al-Aziz à Tébessa et EPSH à Bekkaria en Algérie), nous avons accueilli 116 cas atteints de la β -thalassémie.

Notre étude rapporte une répartition inégale des patients. Le plus grand nombre des patients ont été constaté en 2015 avec 19 cas (16.38%), et après en 2017 avec 17 cas (14.65%), et enfin en 2011 avec 12 cas (10.34%), 5 patients (4.31%) ont été comptabilisés dans chacune des années 2006, 2007, 2009, 2012, 2018.

Une fréquence égale à 3 patients (2.59%) a été notée dans les années 2004, 2008 et 2019 aussi que une fréquence égal à 1 cas (0.86%) constaté en 1998 et 2002 et enfin des variables fréquence 2, 6, 9, 4, 11 patients (27.59%), sont notée dans les années 1996, 2010, 2013, 2014, 2016 par ordre.

Dans les années 1997, 1999, 2000, 2001 et 2005 aucun cas n'a été noté.

La fréquence des patients est illustrée dans la figure n°17.

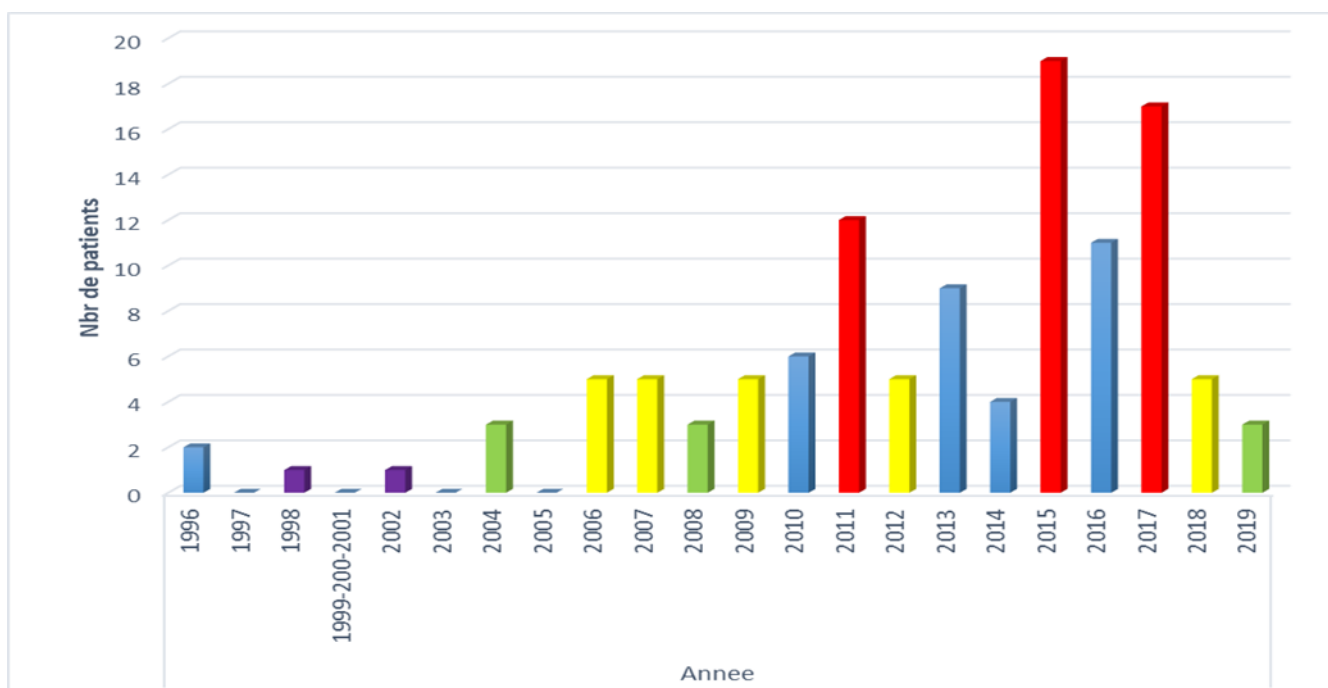


Figure 17 : Nombre de nouveaux nés atteints de β thalassémie par année d'étude.

1.2. Âge des patients

L'âge des patients varie entre 2 et 25ans, avec un âge moyen de 13.5 ans. Le rectangle d'âge situé entre 2 et 9 ans est prédominant avec 60 cas (51.72%), suivie du rectangle compris entre 10 et 17 ans avec 42 cas (36.21%) et le rectangle d'âge entre 18 et 25 ans avec 14 cas (12.07%).

La fréquence de la maladie selon les rectangles d'âges est présentée dans la figure n° 18.

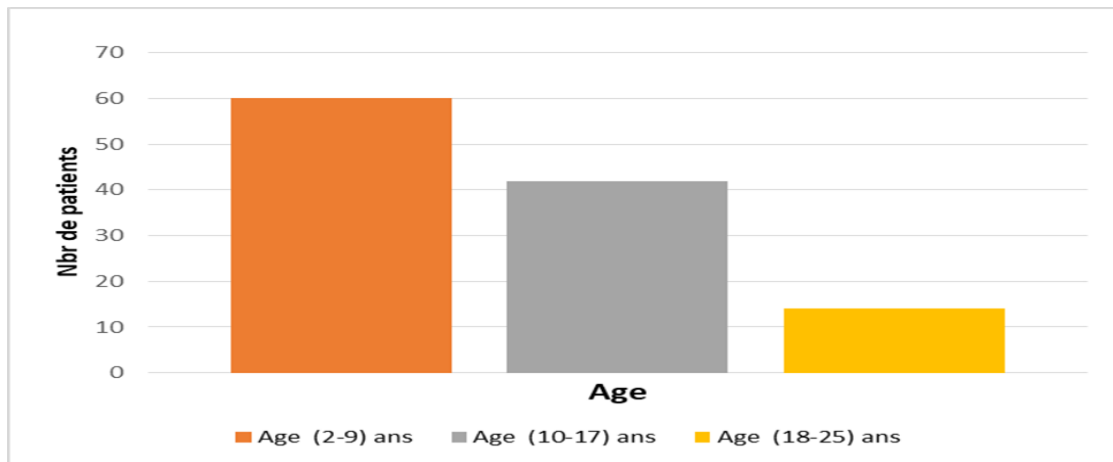


Figure 18 : Répartition des patients par rectangle d'âge.

1.3. Âge du diagnostic

L'âge des patients, au moment du diagnostic, varie entre 1 mois et 15 ans.

- 33 patients (28,45%) ont un âge variant entre 1 mois et 1 an.
- 15 patients (12.93%) ont un âge variant entre 1ans et 2 ans.
- 14 patients (12.07%) ont un âge variant entre 2 ans et 3 ans.
- 11 patients (6.90%) ont un âge variant entre 6 ans et 7 ans
- 8 patients (6.89%) appartiennent à chacune des rectangles d'âge 3 ans-4 ans et 5 ans-6ans
- 7 patients (6.03%) ont un âge variant entre 4 ans-5 ans.
- 5 patients (4.31%) appartiennent à chacune des rectangles d'âge 8 ans- 9 ans et 9 ans – 10 ans.
- 2 patients (1.72%) appartiennent à chacune des rectangles d'âge 7 ans - 8 ans et 10 ans-11 ans et 13 ans -14 ans.
 - 3 patients (2.58%) ont un âge variant entre 11 ans et 12 ans.
 - Enfin, seulement un patient (0.86%) a un âge variant entre 14 ans et 15 ans.

L'âge du diagnostic de nos patients est illustré dans la figure n° 19.

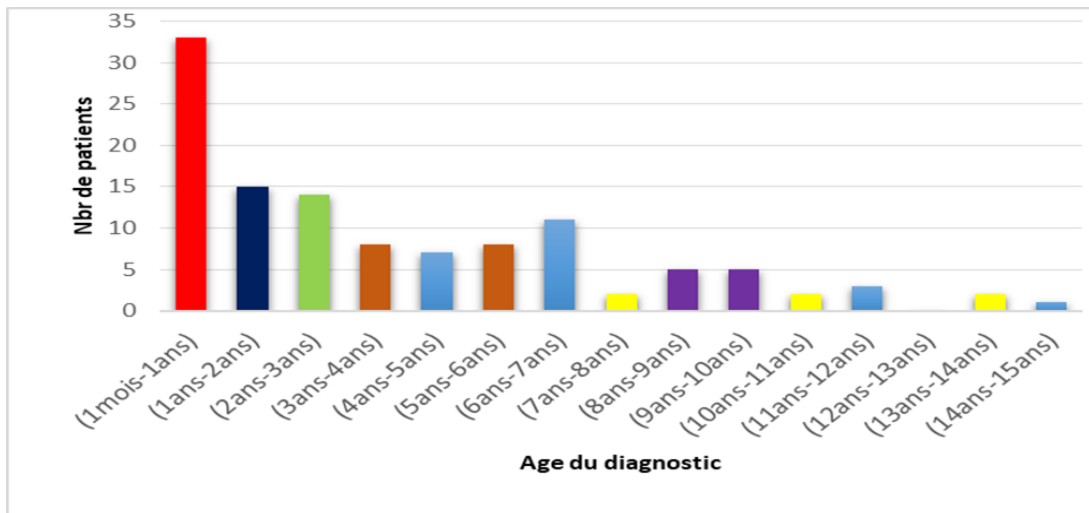


Figure 19 : Répartition des patients selon l'âge du diagnostic.

1.4. Le sexe

Il y a une prédominance du sexe féminin. Le nombre de garçons est de 52, soit 45% et le nombre de filles est de 64, soit 55%.

Cette prédominance est présentée dans la figure n° 20.

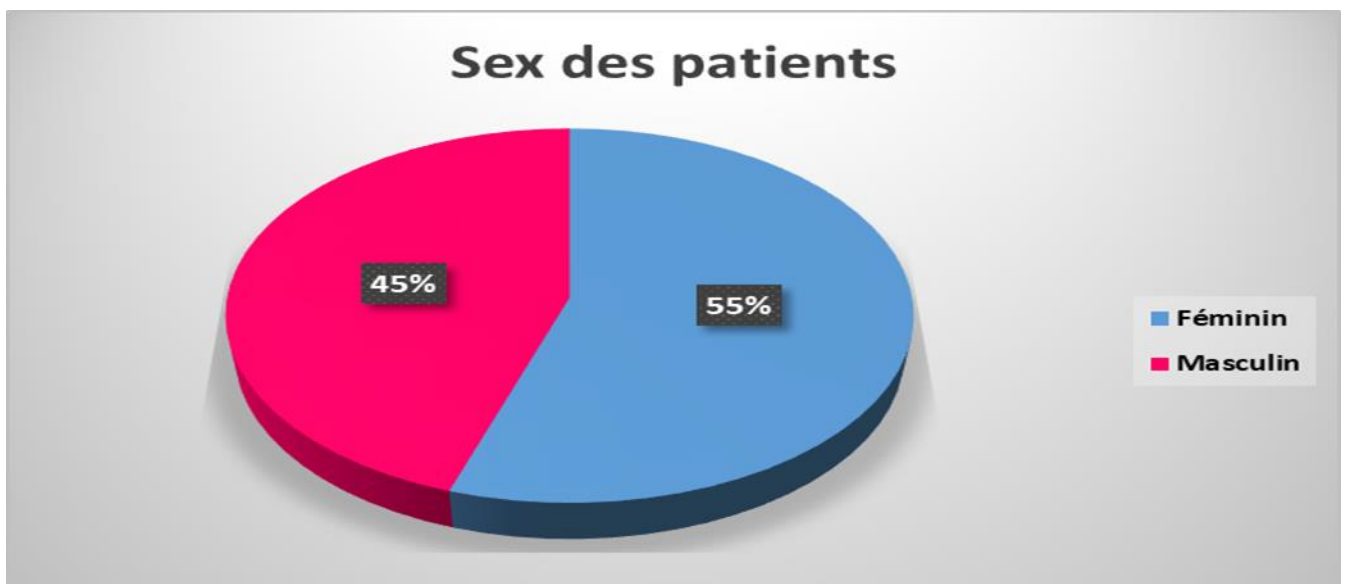


Figure 20 : Répartition des patients selon le sexe.

1.5. L'origine

Parmi les patients répertoriés on a :

- ✓ 36 patients sont originaires de Constantine, soit 31.03%.
- ✓ 20 patients de Mila, soit 17.24%
- ✓ 15 patients de Tébessa, soit 12.93 %
- ✓ 11 patients de Skikda, soit 9.48%.
- ✓ 9 patients d'Oum El-Bouaghi, soit 7.76%.
- ✓ 7 patients de Guelma, soit 6.03%.
- ✓ 6 patients originaires de Sétif, soit 5.17%.
- ✓ 5 patients originaires de Jijel, soit 4.31%.
- ✓ 3 patients originaires d'Annaba, soit 2.58%.
- ✓ 3 patients originaires d'Alger suivie en Constantine, soit 2.58%.
- ✓ 1 patient originaire de Batna, soit 0.86%

La figure n° 21 précise l'origine des patients étudiés.

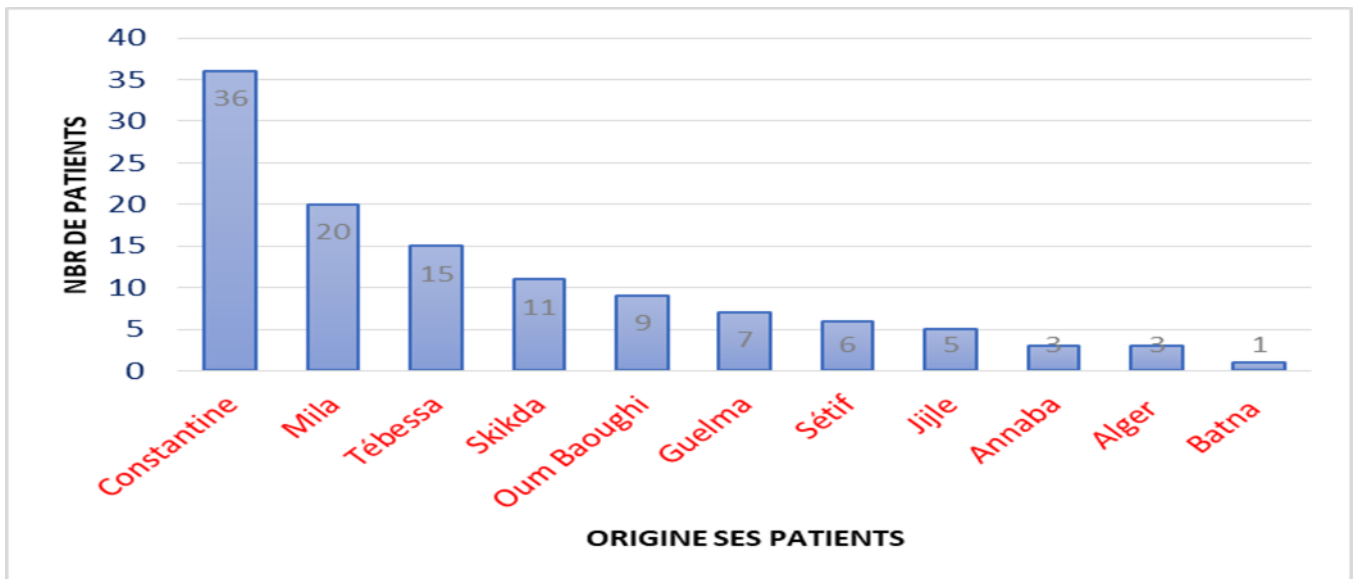


Figure 21 : Répartition des patients selon leurs origines.

2. Données cliniques :

2.1. Fréquence de consanguinité :

Dans notre étude, la consanguinité est absente dans 54 cas (46.55%), nous la retrouvons dans 48 cas seulement (41.38%). Dans 14 cas (12.07%) la consanguinité ne pas préciser.

La consanguinité des patients est présentée dans la figure n° 22

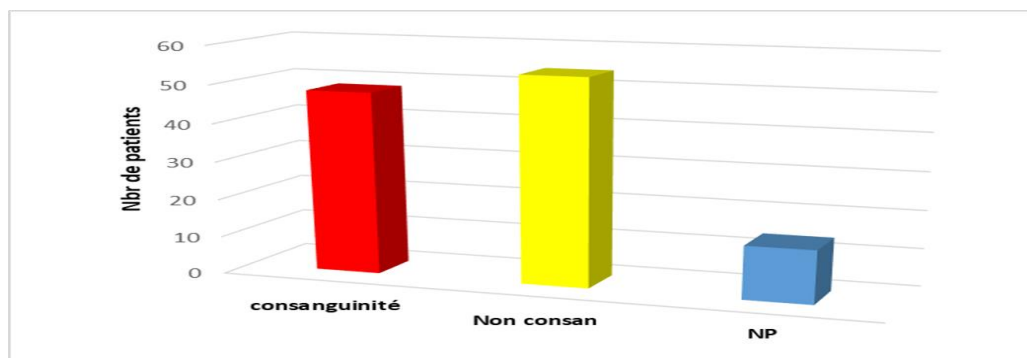


Figure 22 : Répartition des malades selon l'existence ou non de la consanguinité.

2.2. Circonstances de découverte

Dans les dossiers que nous avons consultés, les circonstances de découvertes n'ont pas été précisées dans 30 cas, soit 34.8%.

- Pâleur cutano-muqueuse chez 59 patients, soit 68,44%
- Ictère chez 34 patients, soit 39.44%
- Ictère + pâleur dans 30 patients, soit 34.8%

La pâleur constitue le motif de consultation le plus fréquent comme démontré dans la figure n°23

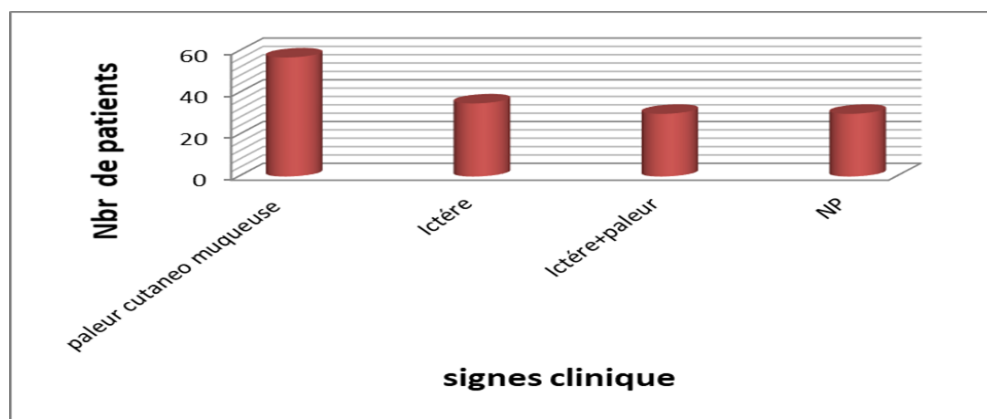


Figure 23 : Répartition des patients selon les signes cliniques révélateurs.

2.3. Examen clinique des patients

- 59 patients ont une pâleur cutaneo-muqueuse, soit 50,86 %.
- 50 patients présentent une splénomégalie, soit 43,10%.
- 14 patients présentent une hépatomégalie, soit 12,06%.
- 28 patients soit 24.13%, présentent une anémie.
- 28 patients ont un retard staturo-pondéral, soit 24,13%.
- 8 patients présentent un retard pubertaire, soit 6,89%.
- 84patients ont une dysmorphie cranio-faciale, soit 72,41%.

Les Examen clinique des patients n'ont pas été précisés dans 11 cas (9.48).

Les différents examens cliniques sont précisés dans la figure n°24

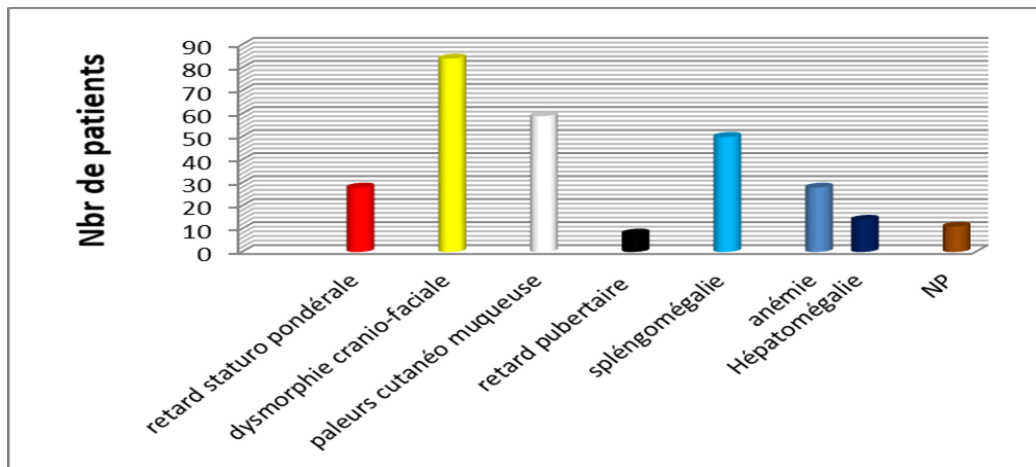


Figure 24 : Répartition des patients en fonction de leurs examens cliniques.

3. Données para cliniques

3.1. Taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine est compris entre 2 et 10,3 g/dl.

- Chez 19 patients, soit 16,37% le taux d'hémoglobine est inférieur à 7g/dl.
- 75patients, soit 64,65%, avaient un taux d'hémoglobine entre 7 et 9g/dl.
- 13 patients, soit 11.20%, avaient un taux d'hémoglobine supérieur à 9g/dl.
- Chez 9 patients, soit 7,75%, le taux d'hémoglobine n'était pas précisé, ces résultats sont

présentés dans la figure n°25

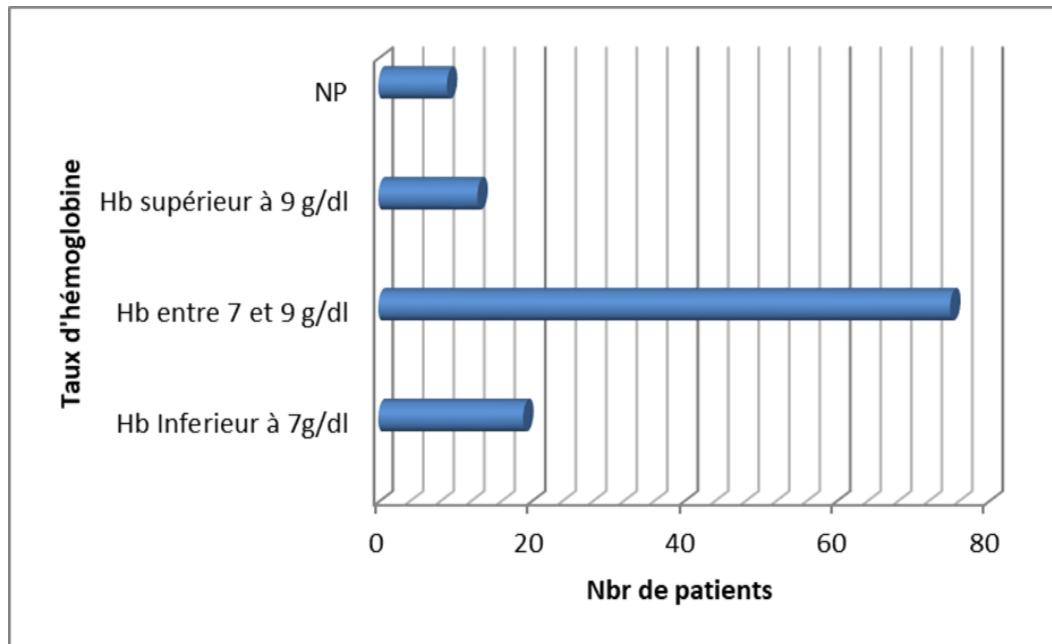


Figure 25 : Répartition des malades selon leurs taux d'hémoglobine.

3.2. Taux d'hémoglobine adulte et fœtale

- Dans les dossiers de 37 patients, les résultats de l'électrophorèse d'hémoglobine ne sont pas précisés.
- Pour les 79 autres patients ces taux sont mentionnés
 - 56 patients, soit 70,88%, ont un taux d'HbA entre 0 et 10%.
 - 13 patients, soit 16,45%, ont un taux d'HbA entre 10 et 50%.
 - 10 patients, soit 12,65%, ont un taux d'HbA entre 50 et 100%.
 - 1 patients, soit 1,26%, ont un taux d'HbF entre 0 et 10%.
 - 7 patients, soit 8,86%, ont un taux d'HbF entre 10 et 50%.
 - 71 patients, soit 89,87%, ont un taux d'HbF entre 50 et 100%.

Ces valeurs sont présentées dans la figure n°26

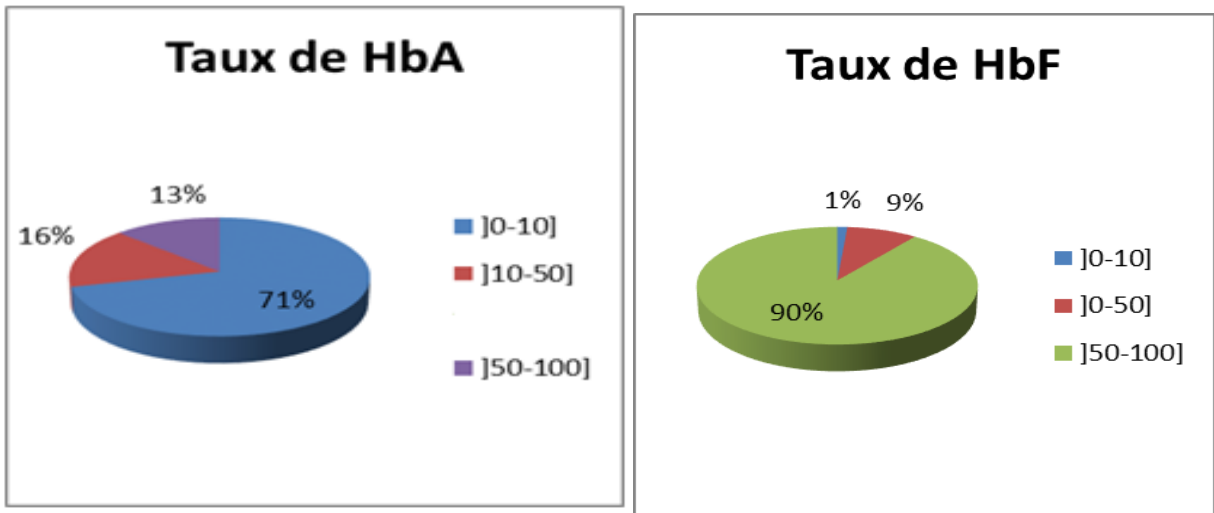


Figure 26 : Répartition des patients selon leurs taux d'hémoglobine adulte et fœtale.

4. Profil hématologique

4.1. Taux des globules rouges

Le taux de globules rouges chez les patients β -thalassémiques, varie entre 1,67 ($10^6/\mu\text{l}$) et 4,83 ($10^6/\mu\text{l}$).

- ✓ Chez 13 patients, soit 11.21% le taux de GR est inférieur à 2 μl .
- ✓ Chez 56 patients, soit 48.28%, avaient un taux de GR entre 2 et 3 μl .
- ✓ Chez 47 patients, soit 40.52%, avaient un taux De GR supérieur à 3 μl .

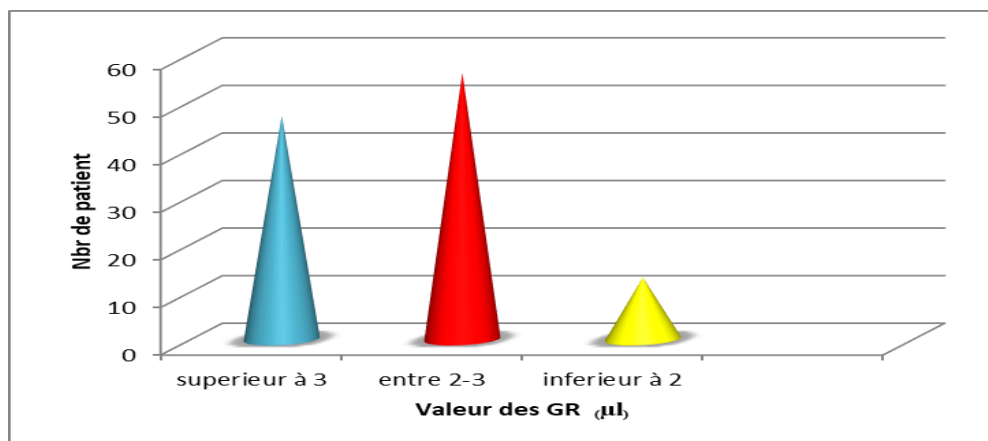


Figure 27 : Répartition des malades selon leurs taux de GR.

4.2. Taux de Volume globulaire moyen (VGM)

Le taux de VGM est compris entre 54fL et 108fL.

- ✓ Chez 12 patients, soit 10.34% le taux de VGM est inférieur à 70 fL.
- ✓ Chez 34 patients, soit 29.31%, avaient un taux de VGM entre 70 et 80 fL.
- ✓ Chez 70 patients, soit
- ✓ 60.34%, avaient un taux de VGM supérieur à 80 fL.

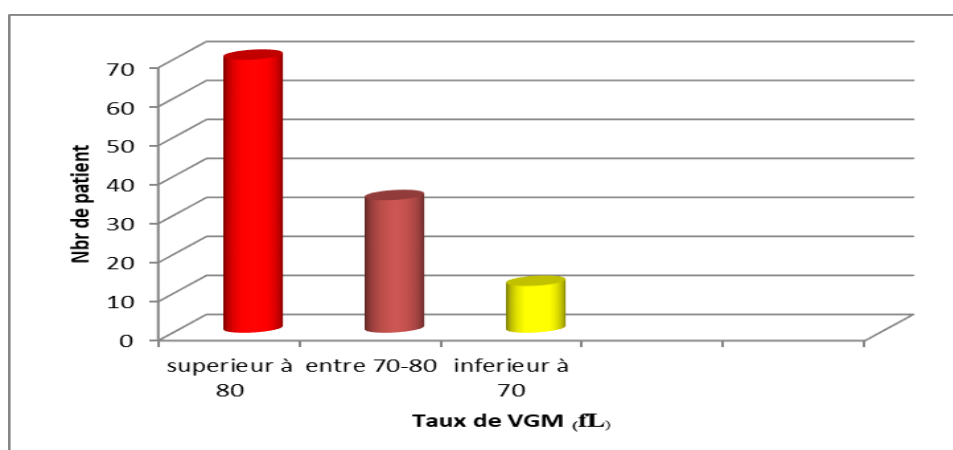


Figure 28 : Répartition des malades selon leurs taux de VGM.

4.3. Taux d'hématocrite HCT

Taux de HCT varie entre 6% et 35.6%.

- ✓ Chez 22 patients, soit 18.96% le taux de HCT est inférieur à 20%.
- ✓ Chez 81 patients, soit 69.87%, avaient un taux de HCT entre 20 et 30%.
- ✓ Chez 13 patients, soit 11.20%, avaient un taux de HCT supérieur à 30%.

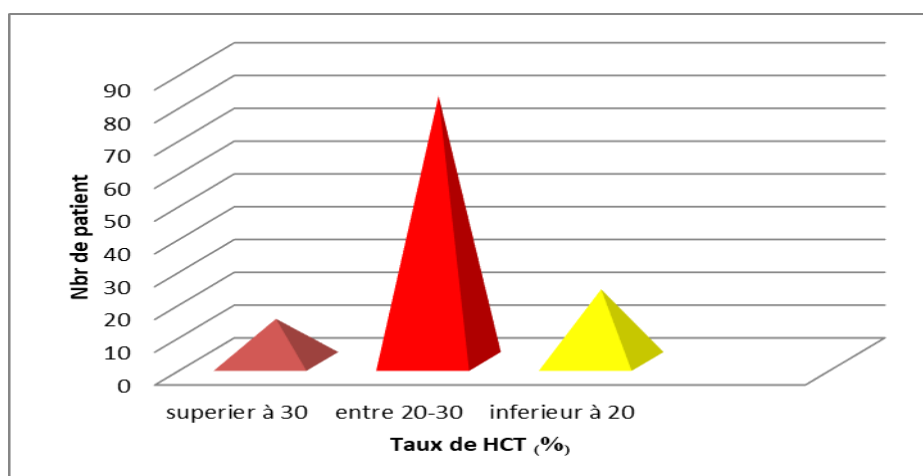


Figure 29 : Répartition des malades selon leurs taux de HCT.

4.4. La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine TCMH :

Le taux de TCMH chez les β -thalassémiques, varie entre 10.5pg et 35.6pg.

- ✓ Chez 09 patients, soit 7.76% le taux de TCMH est inférieur à 20pg.
- ✓ Chez 74 patients, soit 63.79%, avaient un taux de TCMH entre 20 et 30pg.
- ✓ Chez 33 patients, soit 28.45%, avaient un taux de TCMH supérieur à 30pg.

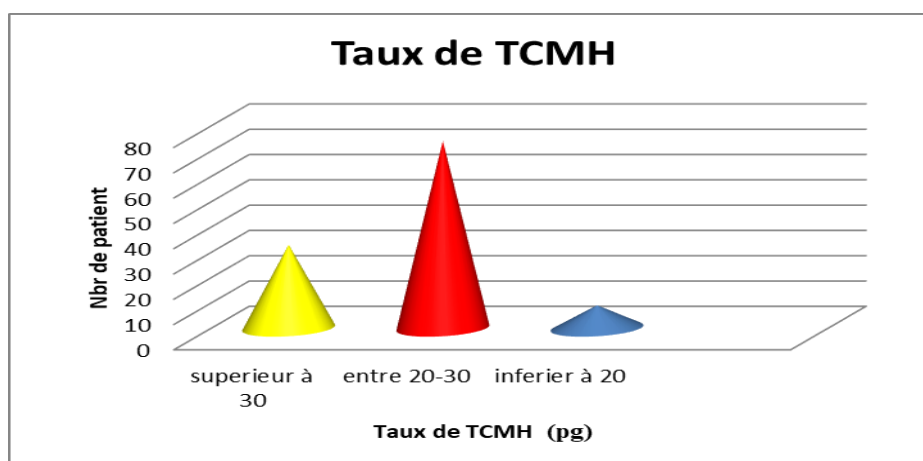


Figure 30 : Répartition des malades selon leurs taux de TCMH.

4.5. Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)

Taux de CCMH chez les β -thalassémiques, varie entre 20.5g/L et 50g/L.

- ✓ Chez 19 patients, soit 19.38% le taux de CCMH est inférieur à 30g/L.
- ✓ Chez 88 patients, soit 75.86%, avaient un taux de CCMH entre 30 et 40g/L.
- ✓ Chez 09 patients, soit 7.76%, avaient un taux de CCMH supérieur à 40g/L.

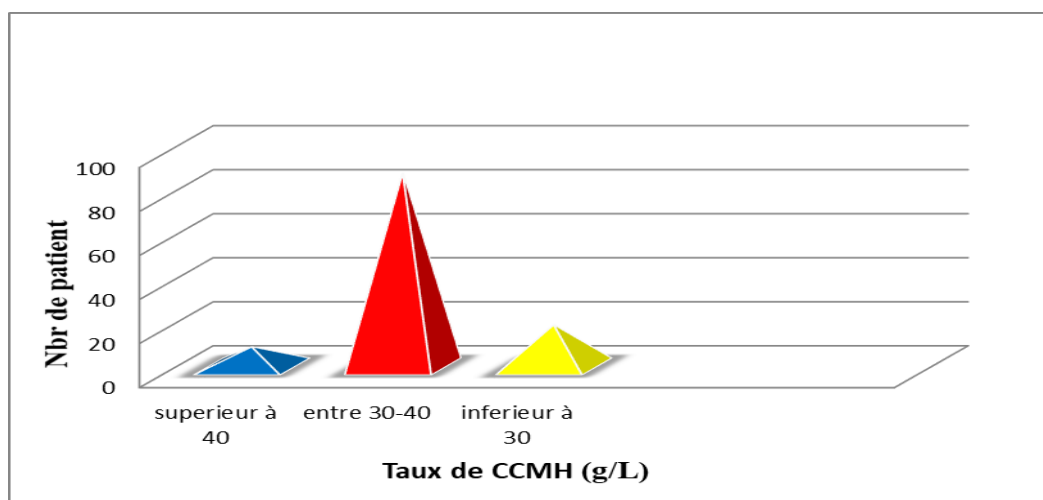


Figure 31 : Répartition des malades selon leurs taux de CCMH.

5. Traitement

5.1. Transfusion sanguine

Dans les dossiers de 25 patients, soit 29% la transfusion sanguine ne pas mentionné, et on a 4 patients (4.64%) a la demande.

Le taux de transfusion sanguine est compris entre 7 jours et 45 jours.

- 7 jours il y a 1 patient, soit 1.16%
- Tous 15 jours on a 5 patients, soit 5.8%
- Tous 21 jours on a 43 patients, soit 49.88%.
- Chaque mois on a 34 patients, soit 39.44%.
- Tous les 35 jours on a 3 patients, soit 3.48%
- Tous les 45 jours on a 1 patient, soit 1.16%

Le rythme transfusionnel de chaque patient est présenté dans la figure n°32

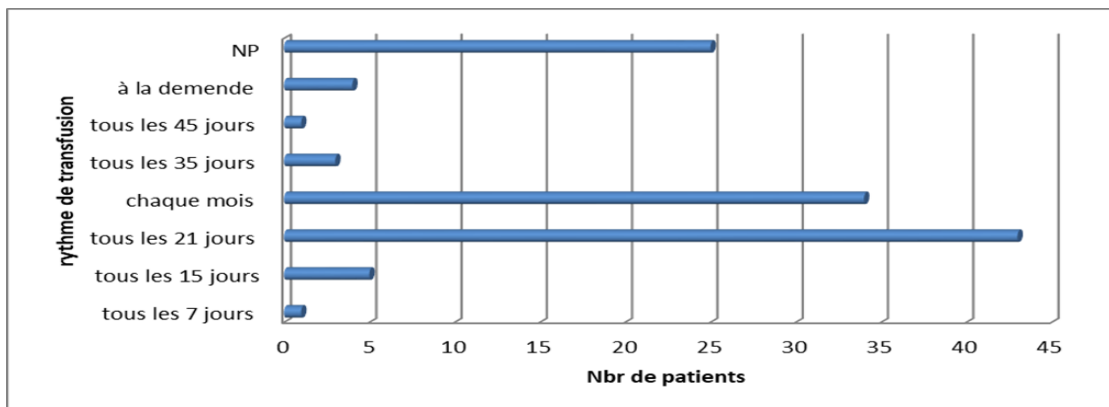


Figure 32 : Répartition des malades selon le rythme transfusionnel.

5.2. La splénectomie

Dans notre étude, 62 patients, soit 53,44% ont subis une splénectomie, alors que les 54 patients restants, soit 46,55%, ne l'ont pas faite. L'indication était une énorme splénomégalie avec un hypersplénisme.

La figure n°33 représente le nombre de patients qui ont bénéficiés d'une splénectomie.

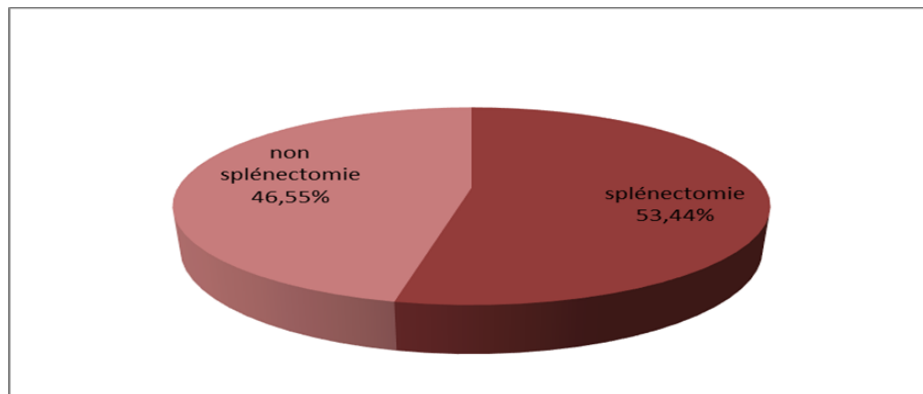


Figure 33 : Répartition des patients ayant bénéficié ou non d'une splénectomie.



Figure34 : Patients suivis au niveau de l'hôpital spécialisé de Sidi Mabrouk à Constantine. (Dr. Bin Ftima).

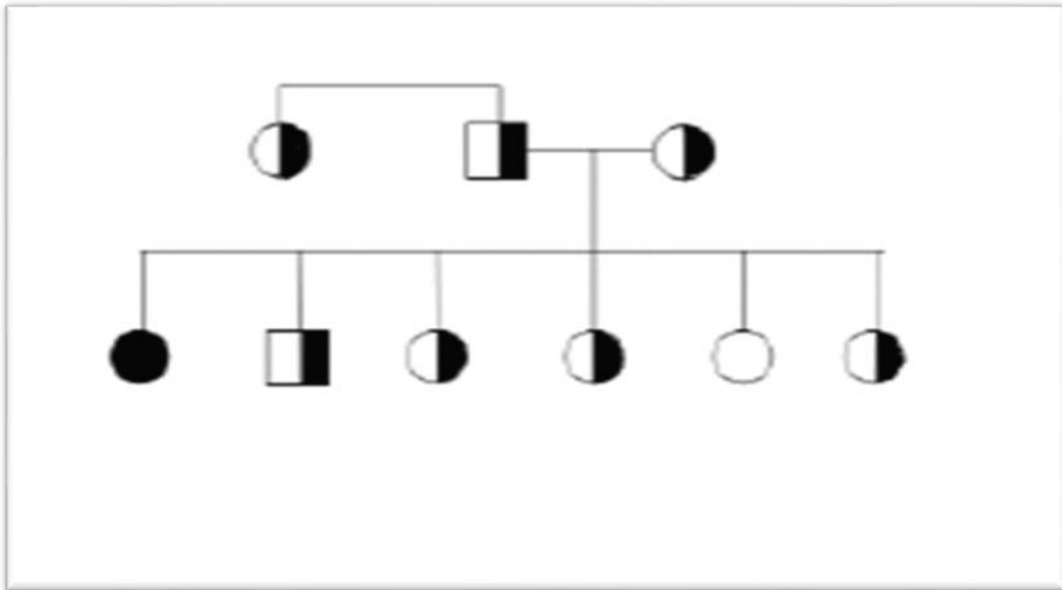


Figure 35 : Arbre généalogique d'un patient B-thalassémique.



Discussion



Discussion

La bêta thalassémie majeure est une hémoglobinopathie homozygote, de transmission héréditaire autosomale récessive. Elle est particulièrement fréquente dans les pays riverains de la méditerranée. En Algérie, la prévalence du trait thalassémique est de 1.66 à 3% et en absence de prévention, le nombre de patients est en augmentation constante (**Belhani, 2009 ; 2014**). Elle se manifeste par une anémie sévère, qui nécessite un régime transfusionnel au long cours. La surcharge en fer qui en résulte est la principale cause de mortalité et de morbidité.

1. Données épidémiologiques

1.1. Répartition des malades selon la fréquence de la β Thalassémie

On remarque que le nombre d'enfants, atteints de thalassémie, nés récemment entre 1996 et 2011 est inférieur au nombre de naissances après 2011. Ceci peut s'expliquer par le fait que cette maladie n'était pas connue dans le passé.

Dans l'année 2017 la fréquence des patients thalassémiques sont démené, Ceci peut s'expliquer par le fait que la société est devenue plus consciente du mode de transmission de la maladie, ce qui oriente les futurs parents vers les analyses biologiques avant tout projet de grossesse.

1.2. Répartition des malades selon l'âge

On remarque que la plupart des thalassémiques ont un âge variant entre 2 et 9ans, avec un pourcentage de 51.72%, alors que les patients âgés entre 10 et 17 ans représentent une proportion de 36.21%. Les patients âgés de plus de 18 ans sont au nombre de 14 cas, soit 12.07%, avec un âge moyen de 13.5 ans.

Donc La β -thalassémie est une maladie à révélation pédiatrique, et héréditaire qui touche l'enfant dès la naissance et les complications apparaissent au fur et à mesure de l'évolution.

Nos résultats sont identiques à celle réalisé au CHU Hassan II de Fès (**Laouar et al., 2017; Lahlou ,2016**).

1.3. Répartition des malades selon l'Âge du diagnostic

Nous remarquons que chez la majorité de nos patients, à savoir 33 cas, soit 28.45%, l'âge du diagnostic est estimé entre 1 mois et 1 an. On peut dire que le diagnostic est fait assez précocement et ceci grâce à la bienveillance des parents, surtout s'ils se savent porteurs d'une β thalassémie mineure, ou s'ils ont des enfants, ou des cas de β thalassémie dans la famille et d'autre part le développement des techniques du diagnostic des maladies génétique

1.4. Répartition des malades selon le sexe

Les résultats obtenus indiquent ou suggèrent que les thalassémiques de sexe féminin sont plus nombreux que les thalassémiques de sexe masculine, puisque les proportions sont de 55% et de 45% respectivement, avec un sexe ratio M/F de 0.81 %

Cette prédominance féminine a été retrouvée à l'étude réalisée au CHU Hassan II de Fès en Maroc (**Lahlou, 2016**). Et en Italie (**Conte et al., 2016**). Avec un sexe ratio M/F respectivement de 0,6 et 0,9 et au CHU Mohammed VI avec un sexe ration M/F de 0.8%.

Nos résultats sont en accord avec celles de (**Haddad et al., 2016 ; Sall et al., 2014**) qui ont rapporté une légère prédominance féminine avec un sexe ratio respectivement de 1.3 et 0.87.

Nos résultats diffèrent de ceux obtenus par (**Djamaa, 2013 ; Romdhane ,2014**) soulignant une prédominance masculine.

La prédominance féminin ne peut pas être expliquée par une relation entre le sexe et la maladie puisque sa transmission est autosomique récessive c'est à dire qu'elle touche les deux sexes de façon égale (**Bedir et al., 2006 ; Roussey, 2011**).

1.5. Répartition des malades selon leur origine

Une prédominance de la β -thalassémie est notée au niveau de Constantine, suivie selon un ordre décroissant de Mila, Tébessa, Skikda, Oum Baoughi, Guelma, Sétif.....etc.

Ceci peut s'expliqué par la fréquence élevée de mariages consanguins dans ces milieux (**Galanello, 2010**).

2. Données cliniques

2.1. Fréquence de la consanguinité

Dans notre étude, la consanguinité est absente dans 54 cas (46.55%), nous la retrouvons un mariage consanguin dans 48 cas seulement (41.38%). Dans 14 cas (12.07%) la consanguinité ne pas préciser, La différence entre les deux ratios (consanguinité et non consanguinité) n'est pas significative (5%).

Par ailleurs, 68% ; 52,5% ; 65,6% et 35,5% des patients qui ont un antécédent de consanguinité selon des études qui ont été faites respectivement : à la région d'El-Oued d'Algérie (**Bedir et al., 2006**) ; CHU Hassan II de Fès (**Lahlou, 2016**); CHU HédiChaker en Tunisie (**Maaloula et al., 2017**)et CHU KhelilAmarane en Algérie (**Bourkeb, 2017**).

La consanguinité seule, ne semble pas être la cause principale de la thalassémie mais elle augmente la probabilité de l'apparition de la maladie.

Le nombre des membres thalassémiques dans une famille peut avoir des répercussions significatives sur la prise en charge des malades. Plus il y a d'enfants malades, plus les charges sont élevées, plus il y a de décès.

2.2. Circonstances de découverte

Dans notre étude, La pâleur cutanéomuqueuse est le motif de découverte le plus fréquent avec 14 cas, soit 45,16%, suivi par l'ictère avec une fréquence de 25,8%. Ceci rejoint les résultats obtenus dans une autre étude marocaine réalisée au niveau du CHU Hassan II de Fes (**Lahlou, 2016**).Où ils ont notés aussi la présence d'un ictère chez 17,5% des cas avec une prédominance d'une pâleur (**Lahlou, 2016**), et aussi même résultats obtenues dans une autre étude réalisée par (**Bourkeb et al., 2017**).

Ces fréquences confirment que la pâleur cutanéomuqueuse est classée comme le deuxième signe indicateur de la maladie, causé par la fragilisation des globules rouge ils se cassent facilement. Ils libèrent alors l'hémoglobine qui est rapidement transformée en bilirubine, qui est un pigment brun jaune. C'est cette bilirubine libre qui va colorer la peau et les yeux et être responsable de la jaunisse.

Les pourcentages notés, expliquent l'amélioration du niveau intellectuel des parents, qui sont observateurs et plus éveillés à l'égard de la santé de leurs enfants.

2.3. Examen clinique des patients

Dans notre étude, dysmorphie cranio-faciale est présente chez la majorité des Patients avec 72,41%, les anomalies morphologiques dépendent du degré de l'anémie, puisqu'elles sont la conséquence de l'inflation érythroïde, L'hyperplasie des os plats de la face confère aux enfants un aspect asiatique :

Les os malaires sont élargis, la base du nez est aplatie, il existe un hypertélorisme, une protrusion du maxillaire supérieur, La dysmorphie est plus marquée chez les patients pris en charge tardivement et chez ceux qui bénéficient d'un programme transfusionnel irrégulier, alors qu'elle est plus discrète lorsque la prise en charge thérapeutique est précoce.

Le pourcentage de l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech atteints 17,3%, et du CHU Hassan II de Fès atteints 55%. (**Laghmami ,2018 ; Lahlou, 2016**).

La pâleur cutanéomuqueuse est présente la deuxième signe Avec 59 cas, soit 50,86% l'apparition de ce signe indique la présence d'une anémie, notée dans 28 de nos dossiers, soit 24,13%, causée par une hyper-hémolyse et/ou une dysérythropoïèse, Les mêmes résultats sont obtenus dans d'autres études, tels que celle menées au niveau du CHU Hassan II de Fès où 75% des patients présentent une pâleur associée à une anémie avec une proportion de 77,5% (**Lahlou, 2016**).

Dans notre étude l'hépatomégalie est notée chez 14 patients, soit 12,06%, la splénomégalie est présente chez 50 patients, soit 43,10%, L'hépatosplénomégalie se développe progressivement durant les premiers mois de la vie, où elle peut atteindre un volume considérable et déformer l'abdomen.

L'hypertrophie s'accroît avec le temps, suite à l'érythropoïèse ectopique, L'érythrophagocytose, et quelquefois chez les patients plus âgés, une hypertension portale, Des résultats semblables sont obtenus à Une autre étude marocaine a noté également une splénomégalie chez 70% des patients et une HMG chez 25% et une autre étude à Bejaia (**Lahlou, 2016; Bourkeb et al., 2017**).

Le retard staturo-pondéral est noté chez 28, soit, 24.13% Ils sont caractérisés par une taille moyenne inférieure à celle de la population générale, due à un déficit en hormone de croissance (GH), et surtout à un taux d'Hb pré transfusionnel bas.

08 patients présentent un retard pubertaire, soit 6,89%, le retard pubertaire est résultant de l'anémie sévère et à la faiblesse de la fonction gonadique.

3. Données para cliniques

3.1. Taux d'hémoglobine

La majorité des patients (75 cas), inclus dans cette étude, soit 64.65%, possèdent un taux d'hémoglobine entre 7g/dl et 9g/dl, 19 patients soit 16.37% ont un taux d'Hb inférieure à 7 g/dl et 11.20% des patients ont un taux d'Hb supérieur à 9g/dl. Et chez 9 patients soit 7.75% le taux d'hémoglobine n'était pas précisé.

Par ailleurs les résultats qui obtenus au CHU Hassan II de Fès (**Lahlou, 2016**). , où ils ont notés un taux d'Hb inférieure à 7g/dl chez 60% des cas et un taux variant entre 7 et 9,9 g/dl chez 40% des cas avec une moyenne de 6,4 g/dl, ainsi qu'au CHU de Batna où le taux moyen d'Hb chez les patients est de 6,9 g/dl (**Lahlou, 2016; Belhadi, 2011**).

Les valeurs des moyennes obtenues confirment la présence d'une anémie, sachant que la valeur caractéristique de cette dernière, chez un enfant, est inférieure à 11g/dl (**Coman, 2011**).

2.2. Taux d'hémoglobine adulte et fœtale

Chez la majorité des patients, soit 70, 88%, ont un taux d'HbA entre 0 et 10%, alors que l'HbF est augmentée chez la plupart des malades soit 89,87%, ont un taux d'HbF entre 50 et 100%.

Ces résultats confirment il y a une mutation au niveau du gène β globine, traduit par des pourcentages anormaux des fractions d'hémoglobine.

4. Profil hématologique

L'anémie était définie par un taux d'hémoglobine (Hb) inférieure à 11 g/dl et typée, selon le volume globulaire moyen (VGM), en anémie macrocytaire (VGM > 90 FL), normocytaire ($80 \text{ FL} \leq \text{VGM} \leq 90 \text{ FL}$) et microcytaire (VGM < 80 FL). En effet, selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) dont la valeur normale varie de 32 à 36 pictogrammes, on distingue les anémies hypochromes (TCMH < 32 pictogrammes) et les anémies normochromes ($36 < \text{TCMH} > 32$ pictogrammes). Elle était considérée comme sévère si Hb était inférieure à 7 g/dl, modérée si $7 \text{ g/dl} \leq \text{Hb} < 9 \text{ g/dl}$ et légère si $9 \text{ g/dl} \leq \text{Hb} < 11 \text{ g/dl}$.

Nos résultats montrent d'une part, une intense diminution du nombre de globules rouges chez les patients atteints de formes sévères de β -thalassémie (48.28% des cas), alors que l'anémie microcytaire est marquée chez 60.34% des cas, l'anémie hypochrome a été marquée chez 63.79% des patients. Ce phénomène, d'anémies microcytaire hypochromes est très souvent rapporté dans la littérature pour les thalassémies (**Perrimond, 2000; Romdhane et al., 2014; Bonnelo-Palot et al., 2016**), qui rapportent que les formes sévères de β -thalassémies sont marquées par une anémie plus ou moins profonde liée directement au déficit quantitatif de la chaîne β qui limite ou empêche la formation du tétramère, la chaîne α privée de son partenaire, précipite dans l'érythroblaste et dans le globule rouge et entraîne leur destruction.

5. Traitement

5.1. La transfusion sanguine

Dans notre étude, la plupart des patients sont sous-programme transfusionnel tous les 21 jours, soit 49,88 %, suivi par les patients transfusés chaque mois à 39,44%, et 5.8% des cas sont transfusés tous les 15 jours, 4,64% sont à la demande.

Ces résultats rejoignent ceux obtenus par d'autres régions, où l'intervalle de transfusion est de 3 semaines chez les patients de CHU Hassan II de Fès et En région de Marrakech (**Laghmami, 2018**), et de 3 semaines à 4 semaines chez les patients de Bejaia (**Lahlou, 2016 ; Laghmami, 2018; Bourkeb et al., 2017**), et de 3 semaines et 5 jours chez les patients tunisiens (**Lahlou, 2016; Romdhane, 2014**).

5.2. La splénectomie

Dans le but de réduire le degré d'anémie, en limitant la destruction massive et anticipée des globules rouges, Cette opération est également effectuée en vue de la réduction ou de l'arrêt des transfusions et éviter la Complications cardiaque en raison de surcharge de fer.

Le pourcentage des 62 patients, soit 53,44%, ont été splénectomisés suite un hypersplénisme, contre 19,35% à Bejaia et 5% au CHU Hassan II de Fès (**Bourkeb ,2017; Lahlou ,2016**), et 46,1% en Tunisie et 3,4% au CHU de Annaba (**Lahlou, 2016 ; Romdhane, 2014**).



Conclusion



Conclusion

Notre travail a porté sur une maladie génétiquement transmissible. Au cours d'une enquête effectuée au niveau des Établissements suivants : hôpital spécialisé Sidi Mabrouk à Constantine, ESPH Khaldi Abed Al-Aziz à Tébessa et ESPH Bouguerra Boulaaressa à Bekkaria en Algérie. Nous pouvons ressortir les points suivants :

La β -thalassémie est une maladie génétique à révélation pédiatrique dont la majorité est diagnostiquée dans les premiers mois de la vie. Avec la prédominance du sexe féminin et que son apparition n'est pas uniquement due à la consanguinité.

Les signes cliniques sont très variables, allant d'une simple fièvre à une anémie très sévère. Cette maladie peut entraîner une série de complications liées soit à la maladie elle-même tel que le retard staturo-pondérale et les déformations osseuses, ou bien liée à la surcharge en fer post transfusionnel, dans différents organes, causant une mortalité accrue. L'électrophorèse de l'hémoglobine de nos patients a confirmé la maladie par l'existence d'un pourcentage élevé d'Hémoglobine fœtale. Ainsi, le traitement basique, prescrit aux patients, est la transfusion du concentré globulaire associé aux chélateurs de fer, où une splénectomie peut être nécessaire, mais la greffe de cellules souches hématopoïétiques reste le seul traitement curatif.

Par ailleurs, afin de diminuer l'incidence de la beta thalassémie, il serait nécessaire de développer un programme de prévention reposant sur l'éducation sanitaire, les nouveaux mariés, ayant un trait thalassémique, doivent faire des analyses sanguines afin d'éviter la forme majeure, le conseil génétique, le dépistage anténatal de la maladie et la création de centres spécialisés et nous proposons également d'éviter les mariages consanguins qui favorisent l'apparition des maladies héréditaires à transmission autosomique récessive suivant les conseils du notre prophète Mohamed :

"قال رسول الله صلى الله عليه وسلم «نقو لنسلكم فان العرق دساس

Enfin, pour apporter plus de précision et de compléter nos résultats, il est très intéressant d'élaborer de nouvelles études de biologie moléculaire ayant pour objectif les mutations ponctuelles comme l'identification des mutations du gène de la β -globine.



Références

Bibliographiques



Références bibliographiques

-A-

Addour N, Zidani N, Carion N, Labie D, Belhani M et Beldjoud. 2009. Molecular Heterogeneity of β -Thalassemia in Algeria: How To face Up To a Major Health Problem. Hemoglobin. 1(33) : 25.

Agarwal Mb. 2004. Advances in management of thalassemia. Indian pediatrics. 41 (10) : 989-992.

Alain J et Marengo-Rowe Md. 2007. The thalassemias and related disorders. Baylor University Medical Center Proceedings. 20: 27-31.

Al-Mosawy W. 2017. The bêta-thalassemia. Scientific Journal Of Medical Research. 1 (1) : 24-30.

Androulla, E. 2007. A propos de la thalassémie. Fédération internationale de la thalassémie. Nicosie-chypre.

Anonyme, 1982. Manuel des techniques de base pour le laboratoire médical. Genève

Auclerc G et Khayat.D. 1990. Hématologie. Deuxième édition. Maloine, Paris, pp136-139.

Ayfer G, Turgay D, Gokalp D, Bevazit N, Haspolat K et Soker M. 2011. Assessment of thyroid function in children aged 1-13 years with bêta-thalassemia major. Iranian Journal of Pediatrics. 1 (21): 77-82.

-B-

Baudin, B. 2016. Les hémoglobines normales et pathologiques. Revue Francophone Des Laboratoires. 481: 27-34.

Bardakjian-Michau, J., Dhondt, J.L., Ducrocq, R., Galacteros, F., Guyard, A., Huchet, F.X., Lahary, A., Lena-Russo, D., Madoudou, P. et al. 2003. Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. Annales de biologie clinique, (61) : 9-401.

Bedir, L et Miloudi R. 2006. Prévalence de thalassémie dans la wilaya d'El-Oued. Mémoire de fin d'études supérieures en Biochimie. Université Kasdi-Merbah. pp44-45

Bensimon, D. 1999. Les gènes des globines humaines : que nous apprend leur polymorphisme?. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique (4) : 242-248.

Références Bibliographiques

Belhadi, K. 2011. Etude des hémoglobinopathies dans la population de la région de Batna. Mémoire de Magister en Biologie cellulaire et physiologie animale. Université El-HadjLakhdar. pp 29-57.

Belhani, M. 1987. Hématologie. TOME I. Alger, pp226..

Belhani, M. 2009. Epidémiologie de la β -thalassémie homozygote en Algérie. Revue Algérienne d'hématologie. 1 : 22-26.14.

Belhani, M.2014 Thalassemia in Maghreb. Situation in Algeria. First Thalassemia Maghreb Summit 6 - 7 .Tunisie.

Bonello-Palot, N etBadens, C. 2010. Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la bêta-thalassémie. Revue Méditerranéenne de Génétique Humaine. 1 : 1-10.

Bonello-Palot N, Cerino P, Joly P etBadens C. 2016. Les thalassémies en 2016. Revue Francophone Des Laboratoires. 481: 67-75.

Bourkeb , Y etKahlat, H. 2017. “Etude de la prévalence de la beta thalassémie dans la région de Bejaia” Mémoire de Fin de Cycle En vue de l'obtention du diplôme master.

-C-

Chevet, E. 2015. Nouvelle piste thérapeutique dans la β -thalassémie. UFR sciences pharmaceutiques

Coman, T etKarlin, L. 2011. Cahiers des ECN : hématologie, oncohématologie. Paris : Elsevier lemasson.et ingénierie de la santé, université Angers.

Conte, R ; Ruggieri, L ; Gambino,A ; Bartoloni,F ; Baiardi,P ;Bonifazi, D ; Bonifazi, F ; Felisi, M ;Giannuzzi, V ; Padula, R, A ; Pepe, A ; Putti, M ; DelVecchio, G ; Maggio,A ; Filosa,A ; Iacono, A et Mangiarini, L. 2016 Ceci.The Italian Multiregional Thalassemia Registry: centers characteristics, services and patients' population. Journal : Hematology.

Couque, N et De-Montalembert M. 2013. Diagnostic d'une hémoglobinopathie. Feuilles de Biologie. 311: 5-18.

Couque, N, Trawinski, E etElion J. 2016. Génétique des maladies de l'hémoglobine. Revue Francophones Des Laboratoires. 481 : 49-60.

-D-

Deborah, R et Elizer R. 2005.Medicalprogressbêta-thalassemia. The New England Journal of Medecine. 11 (353): 1135-1146.

Delamare, G. 1992. Dictionnaire des termes de médecine. 22E édition. Maloine, Paris.

Desrosiers P. 2003. La thalassémie mineure. Le Médecin du Québec. 10 (38) : 59.

Djemaa I. 2013. Mise au point de la DGGE en vue du diagnostic des bêta thalassémies et drépanocytose. Mémoire de Magister en génétique moléculaire des populations humaines. Université de Tlemcen. pp11-20.

Dimitrios, T etKremastinos, Md. 2001. Heart failure in β -Thalassemia. Congestive HeartFailure. 6 (7): 312-314.

-F-

Fattorusso, V etRitterO. 2001.Vadmecum clinique du diagnostic au traitement. Paris, pp566-568.

-G-

Galanello, R etOrigina, R. 2010. Bêta-Thalassemia. Orphanet Journal Of Rare Diseases. 5:115.

Germain, D.,Coiffier, B., Gentilhomme, O et Bryon, P.A. 1981. Physiologie humaine. Paris : ED. SIMEP. P. 28-105.

Giroto, R et De Montalembert M. 2006. Thalassémies chez l'enfant. EMC-PédiatrieMaladiesinfectieuses (6) : 1-3.

Greene, D., Vaugn, C., Crews, B., Agarwal, A. 2015.Advances in detection of hémoglobinopathies. ClinicaChimica Acta. 439: 50-57.

-H-

Haddad, N et Bradai, M. 2016. Epidémiologie de la bêta thalassémie hétérozygote, dans le CHU de Blida : Implications, pour le dépistage de la population. Santé-Mag. 53 : 10-13

HardisonR. 2012. Evolution of Hemoglobin and Its Genes. Cold Spring Harpor Perspectives in Medicine: 1-18.

Horn, F., Lindenheher G., Grilhosl, C., Moc I., Berghold, S., Schneider, N et Munster B. 2005. Biochimie Humaine. Medecine Science –Flammarion. pp 484.

-J-

Joly, P., Lacan P., Garcia, C., Meley, R., Pondarre, C et Francina A. 2011. A novel deletion/insertion caused by a replication error in the bêta-globin gene locus control region. Hemoglobin. 35: 316-322.

Joly, P., Pondarre, C., et Badnes C. 2014. Les beta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Annales de Biologie Clinique. 72 (6) : 641-664.

-K-

Kaplan, J et Delpech M. 2007. Biologie Moléculaire et Médecine. Flammarion. pp 87-88

-L-

Labie D et Elion J. 2005. Molecular and pathophysiological bases of haemoglobin diseases. EMC-Hématologie. 2: 220-239.

Lahlou, S. 2016. Profil épidémio-clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de la thalassémie chez l'enfant, expérience de l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fes (a propos de 40 cas). Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, faculté de médecine et de pharmacie, université Sidi mouhammed ben abdellah pp 80-82

Laghmami, R. 2018. Les thalassémies en région de Marrakech, Haouz et Sud du Maroc. pp 11-44. pour l'obtention du doctorat en médecine

Laouar, R et Saada, M. 2017. Profils génétique et hématologique des β -thalassémies dans l'Est Algérien. Pour l'obtention du Diplôme de Master.

Lewin B. 2004. Genes VIII. Prentice Hall. pp 87-88.

Littee K. 2016. Analyse descriptive de quatre patients beta-thalassémiques majeures avec un diagnostic néonatal : apport de la greffe de moelle osseuse allogénique intrafamiliale. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Bordeaux .pp 34

Lucarelli G., Isgro A., Sodani P et Gaziev J. 2012. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia. Management of the Thalassemias. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2-3.

-M-

Maaloula ;Laaroussib,O ;Jedidib,I ;Sfaihia,L ;Kmihaa,S ;Kamouna,T ;Alouloua,H ;Hachicha ,M.2017'' Prise en charge thérapeutique des patients atteints de bêta - thalassémie majeure dans un service de pédiatrie du sud tunisien : à propos de 26 cas'' Transfusion Clinique et Biologique xxx

Manning L, Russell E, Padovan J, Chait B, Popowicz A, Manning R, Manning J. 2007. Human embryonic, fetal and adult hemoglobin's have different subunit interface strengths. Correlation with lifespan in the red cell. Protein Science (16): 1641-1658.

Manoj, J., Abhay, Sb., etAshokP. 2013. Psychological problems in thalassemic adolescents and young adults. Chronicles of Young Scientists. 1 (4) : 21-23.

Muller, F et Perret, G. 1977.Biochimie tissulaire humaine. ED. Maloine, Paris, pp7-10.

Murray, B., Botham, K, Rodwell, W. 2010. Biochimie de Harper. De Boeck Université. pp 45.

-N-

Noetzli, L., Mittelman, S., Watanabe, R., Coates, Tet Wood J. 2012. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. American Journal of Hematology. 87: 155-160.

-O-

Olivieri, N et Brittenham G. 2013. Management of the Thalassemias. Cold Spring Harbor Perspectives in Medecine. 3 :1-11.

Orsini,A., Perrimond, H., Vovan, L etMattei, M. 1982.Hématologie pédiatrique. ED. Flammarion, Paris, pp442

-P-

Perelman, R. 1977.Pédiatrie pratique. Tome I.ED. Maloine, Paris, pp420-422

Perrimond, H. 2001. B-thalassémie- manifestations cliniques. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. 94 (2) : 92-94.

Perrimond, H. 2000. Bêta - thalassémie, manifestations cliniques. Journée « Drépanocytose et bêta - thalassémie ». Bull Soc PathoExot.

Picaut C.2006. Contribution a l'étude statistique de la formule leucocytaire manuelle chez le chien : effet frottis et effet observateur. Thèse de doctorat de vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. pp19-21.

-R-

Rani, PS. et Vijayakumar, S. 2013. Beta thalassemia, mini review. International journal of pharmacology research, 3(12) : 71-79.

Romdhane, H., Amra, H., Abdelkefi, S., Souyeh, N., Chakroun, T., Jarrey, I., Bousla, M., Belhedi, S., Huouissa, B., Boughammoura, L., Jemni, etYacoub S. 2014. Profil clinic-biologique et immunohématologique des patients atteints de beta thalassémies en Tunisie : à propos de 26 cas. Transfusion clinique et pathologique. 6 (21) : 309-313.

Roussey, M. 2011. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Paris.

-S-

Sall, A, Toure., A, Sene, A., Diatta, A., Cisse, F., Seck, M., Faye, B etDiop, S. 2014. Approche diagnostique par le phénotype de la bêta-thalassémie hétérozygote à Dakar. CAME SANTE. 1(2) : 41-44.

Sandhya R., Vijayakumar S., Kumar V etChandana N. 2013. B-ThalassemiaMini Review. Internationnal Journal of Pharmacology Research. 2(3): 71-79.

Sankaran, V., Xu J., Byron, R., Greisman H., Fisher C., Weatherall D., Sabath D., Groudine M, Orkin S., Premawardhena, A et Bender M. 2011. A functional element necessary for fetal hemoglobin silencing. The New England Journal of Medicine. 365: 807-814.

Schechter, A. 2008. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. Blood (112): 3927-3938.

Steiger, A. 2012. Paramètres hématologiques de la bêta-thalassémie. Point de vue Hématologie : 1-2.

Steiger, A. 2015. Hémoglobinopathies. Point de vue Hématologie : 1

-T-

Taher A., Vichinsky E., Musallam K., Cappellini M etViprakasit V. 2013. Guidelines for the management of non-transfusion dependent Thalassemia (NTDT). Thalassemia International Federation. pp1.

Taher A., Vichinsky E., Musallam K., Cappellini M etViprakasit V. 2008. Guidelines for the clinical management of thalassemia. Thalassemia International Federation. pp1-120.

Tensaout, F. 2017. Allogreffe des cellules souches hématopoïétiques dans la β -thalassémie majeure. Thèse de doctorat en science médicales. Université d'Alger. pp 4-12.

-W-

Thuert, I. 2014. Prise en charge des béta-thalassémies. La revue du praticien (64) : 11321137

Wajcman, H. 2013. Hémoglobines : structure et fonction. EMC Hématologie (13) : 1-11

Wahed A etDasgupta A. 2015. Hematology and coagulation. Elsevier. pp 55-61.

Weatherall, DJ. etFuchroen, S. 2012. The hemoglobin E thalassemia. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2(18) :1-16.

○ Glossaire

VGM: Le volume globulaire moyen désigne la mesure correspondant à la taille des globules rouges qui sert principalement à dépister une anémie. Un alcoolisme chronique ou une pathologie hépatique.

HCT: Correspond au volume occupé par les globules rouges (hématies ou érythrocytes) dans le sang par rapport au volume total de sang. Exprimé en pourcentage. Le taux d'hématocrite est mesuré lors d'une analyse de sang pour prévenir diagnostique ou suivre certaines anomalies sanguines comme **l'anémie.**

TCMH: Est un paramètre sanguin donnant la masse moyenne d'hémoglobine contenue dans un globule rouge. Elle est calculée par le rapport entre le taux d'hémoglobine et la numération globulaire

Cette mesure est souvent comparée à la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).

$TCMH = CCMH * \text{le nombre de globule rouge.}$

CCMH: Est un paramètre sanguin donnant la concentration massique moyenne d'hémoglobine contenue dans un certain volume de globule rouge. Elle est calculée par le rapport entre le taux d'hémoglobine et l'hématocrite la CCMH exprimée généralement en g/100ml



Annecees



Annexe

Fiche d'exploitation

Nom :

Prénom :

Date :

Numéro (code) :

Age :

Adresse :

Diagnostique :

Age du diagnostic :

Signe clinique révélateurs :

Pleur cutaneo muqueuse

Ictère

Ictère+pâleur :

Examen clinique

Retard staturo pondérale

Dysmorphie cranio-faciale

Pâleur cutané muqueuse

Retard pubertaire

Splénomégalie

Hépatomégalie

Anémie

L'électrophorèse de l'Hb:

A1%:

A2 %:

F%:

Bilan hématologique :

Hb: GR:
HCT : VGM :
TCMH : CCMH :

L'électrophorèse d'Hb des parents :

Père : A1 : A2%: F%:
Mère : A1%: A2%: F%:

L'enquête familiale :

Consanguinité des parents : degré :

Lien de parenté des parents :

Nb d'enfants par famille : Nb d'enfants atteints par famille :

Nb d'enfants atteints par grande famille :

Lien de parenté avec les enfants atteints dans la grande famille (cousin, tante maternelle,

Oncle paternel) :

Nombre des antécédents familiaux :

Nombre des décès :

Traitement :

Splénectomie

Transfusion :