

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn  
Badis-Mostaganem  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**Hamani Fatima**

**Oribi Chahrazad**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité : Biochimie Appliquée**

THÈME

*La prévalence de la bêta thalassémie  
au niveau de l'EPH Ain Tadless*

Soutenu publiquement le : 03/07/2018

DEVANT LE JURY

Président	M. AIT SAADA D	MCA	U. Mostaganem
Encadreur	M. NEBBACHE Salim	MCB	U. Mostaganem
Examineurs	M BEKADA Ahmed M.A	Pr	U. Tissemsilt

*Thème réalisé au Laboratoire de Biochimie EPH Ain Tedles*



*Je dédie ce travail spécialement:*

*A celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifié pour mon Bonheur, ma réussite à ma mère Qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donné l'aide et à me prier. Que Dieu la garde et la protégé.*

*A l'âme de mon père Allah yrhmh*

*A mes adorables sœurs NAIMA, AMEL et la petite SOUNDOUS.*

*A toutes mes grandes familles HAMANI, BOURAS.*

*A mes proches amies HIZIA, NADIA, HANANE, SOUHILA, ABIR et ma binôme CHAHRAZAD*

*A tous mes amies de la promotion biochimie appliquée que je les souhaités toute la réussite et une belle vie.*

*FATIMA*



*Je dédie ce modeste travail à mes parents pour tout leur sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et pour leur prière tout au long de mes études.*

*À mes chères sœurs Houda, Hayat, Hajer, Chaïma, et la petite Hiba, pour leur encouragements permanents et leur soutien moral.*

*A toute ma famille*

*Pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.*

*A tous mes amis surtout ma binôme Hamani Fatima.*

*Sans oublier mes voisines. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tout allégués, et le fruit de votre soutien infailible. Merci pour d'être là pour moi.*

*Chahrazad*

# Remerciement

*Au terme de ce travail, On tient à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail.*

*J'ai l'honneur et le plaisir de présenter ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à Notre encadreur **M Nebbache** , pour son précieux aide, ces orientations et le temps qu'il m'a accordé pour mon encadrement.*

*Nous remercions par ailleurs vivement les membres du jury **M Ait Saada** et **M Bekada** de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail et d'assister à la soutenance.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à tout les travailleurs de nous avoir accueilli dans son laboratoire et pour la confiance et l'aide qu'il nous a accordé, ainsi que toute l'équipe service de pédiatrie et hématologie au niveau d'hôpital d'Ain Tadless.*

*Sont oublier tous les employées de la bibliothèque de l'ITA pour leur aide et leur compréhension.*

*Finalement, nous remercions toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire.*

## Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
1	érythropoïèse	3
2	Structure de l'hémoglobine	6
3	La synthèse et l'évolution d'hémoglobine selon l'âge	9
4	Localisation des gènes globines sur les chromosomes	11
5	Structure de l'hème	13
6	Préparation d'un frottis sanguin	46
7	lecture de coloration MGG sous microscope	46
8	Formule sanguine périphérique d'un frottis sanguin	49
9	La répartition des types de la $\beta$ -TM selon les fractions des l'hémoglobine obtenues par l'électrophorèse	50
10	Répartition de la $\beta$ -TM selon sexe	51
11	Répartition des patients par tranche d'âge	52
12	Nombre des malades et sains aux niveaux de l'hôpital Ain tedeles.	52

## Liste des tableaux

<b>Tableau N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
1	Valeurs normales de l'hématie et variations en fonction de l'âge	1
2	Répartition des hémoglobines dans les érythrocytes	6
3	Classification des anémies	16
4	Les mutations du gène $\beta$ de l'hémoglobine	23
5	les 10 cas d'hémogramme FNS des malades de $\beta$ -thalassémie	60
6	les fractions des hémoglobines	60
7	Le nombre et le pourcentage des patients selon l'âge	61

# Liste des abréviations

**$\beta$ - TM-m:** La béta thalassémie mineure

**$\beta$ - TM:** La béta thalassémie

**$\beta$ - TM-M:** La béta thalassémie Majeure

**$\beta$  :** Bêta

**$\beta^{\circ}$ :** La chaîne de globine correspondante est absente

**$\beta +$  :** Les sous unités de globines normales sont synthétisées en quantité réduite

**VGM:** Volume globulaire moyenne

**TCMH:** Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

**HbF:** Hémoglobine fœtale

**Hb:** Hémoglobine

**GR:** Globules rouges

**CCMH:** Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

**$\gamma$  :** Gamma

**$\delta$  :** delta

**$\alpha$  :** Alpha

**EPO:** érythropoïétine

**$\zeta$ :** Zeta

**HbC :** Hémoglobine C

**HbD :** Hémoglobine D

**HbE :** Hémoglobine E

**HbF :** Hémoglobine Fœtale

**HbH :** Hémoglobinosé H

**HbS :** Hémoglobine S

# Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction ..... 1

## Partie I : Théorique

### Chapitre I : érythropoïèse

I-Les érythrocytes .....	2
I-1-La morphologie des érythrocytes.....	3
I-2-L'érythropoïèse.....	3
I-3-La régulation d'érythropoïèse.....	4
I-4-La vie et mort des globules rouges .....	4-5
I-2-Hémoglobine.....	5-6
I-2-1-Le rôle d'hémoglobine .....	6
I-2-2-Structure d'hémoglobine .....	6
I-2-3-Les différents hémoglobines .....	7-8-9
I-2-4-Biosynthèse d'hémoglobine .....	9
I-3-La globine .....	11
I-3-1-La gène globine .....	11
I-3-2-Organisation des familles des gènes globines .....	12
I-3-2-1-La famille des gènes $\alpha$ -globine .....	12
I-3-2-2-La famille des gènes-globine .....	12-13
I-3-3-La synthèse de globine .....	13
I-4-L'hème.....	14
I-4-1-Les types de l'hème.....	15
I-4-2-La synthèse de l'hème .....	15
I-5-Anémie.....	15-16

I-5-1-Les types des anémies .....	16
I-6-Pathologie d'hémoglobine .....	18

## **Chapitre II : La bêta thalassémie**

II-La thalassémie .....	19
II-1-La bêta thalassémie .....	19
II-1-1-Définition .....	19-20
II-1-2-Histoire de la $\beta$ -thalassémie .....	20-21
II-1-3-Epidémiologie .....	21
II-1-4-Aspect physiopathologie de la $\beta$ -thalassémie .....	21-22
II-1-5-Aspect génétique de la $\beta$ -thalassémie .....	22-23
II-1-6-Les différents types de la $\beta$ -thalassémie .....	24
II-1- 6-1-La $\beta$ -TM homozygote .....	24
II-1- 6-1-1-Epidémiologie .....	25
II-1-6-1-2-Description clinique .....	25
II-1-6-1-3-Etiologie .....	26
II-1-6-1-4-Diagnostic da la $\beta$ -TM homozygote .....	26
II-1-6-1-4-1-Diagnostic biochimique .....	26
II-1-6-1-4-2-Diagnostic biologique .....	26
II-1-6-1-4-3-Diagnostic prénatal .....	26
II-1- 6-1-5-Prise en charge et traitement .....	27-28-29-30
II-1-6-1-6-Conseil génétique .....	30
II-1- 6-1-7-Pronostic .....	30
II-1-6-2-La $\beta$ -TM intermédiaire .....	31
II-1- 6-2-1-Epidémiologie .....	31
II-1-6-2-2-Description clinique .....	31-32
II-1- 6-2-2-Etiologie .....	32
II-1- 6-2-4-Méthodes diagnostics .....	32
II-1-6-2-5-Diagnostic différentielle .....	32
II-1-6-2-6-Diagnostic prénatal .....	32
II-1- 6-2-7-Conseil génétique .....	32
II-1- 6-2-8- Prise en charge et traitement .....	33
II-1-6-2-9- Pronostic .....	33
II-1-6-3-La $\beta$ -TM hétérozygote .....	33
II-1-6-3-1-Diagnostic de la $\beta$ -thalassémie hétérozygote .....	34
II-1-6-3-2-Aspect hématologique .....	34

II-1-6-3-3-Aspect biochimique .....	34
II-1- 6-3-4-Prise en charge et traitement .....	35
II-1-7-Mode de transmission de la $\beta$ -thalassémie.....	35-36
II-1-8-Les complications liées aux $\beta$ -TM .....	36
II-1-9-Symptômes de la $\beta$ -TM.....	37
II-1-10-Symptômes de la $\beta$ -TM chez les bébés .....	37-38
II-1-11-Autres formes thalassémiques.....	38
II-1-11-1- Thalassémie bêta-delta ( $\beta \delta$ ) .....	38
II-1-11-2-Thalassémie à hémoglobine lepre .....	38
II-1-11-3-Thalassémie delta-gamma ( $\delta \gamma$ ) .....	38
II-1-12-Formes associées des thalassémies .....	39
II-1-12-1-Association thalassémie hémoglobinopathie .....	39
II-1-12-2- $\beta$ -thalassémie-hémoglobinoase E .....	39
II-1-12-3- $\beta$ -thalassémie-hémoglobinoase C .....	39
II-1-12-4- $\beta$ -thalassémie-hémoglobinopathie $\beta$ .....	40
II-1-12-5- $\beta$ -thalassémie-hémoglobinopathie $\alpha$ .....	40
II-1-12-6- $\alpha$ -thalassémie-hémoglobinopathies.....	40
II-1-12-2-Association entre les différentes formes de thalassémie .....	41
II-1-13-La thérapie génique de la $\beta$ -TM .....	41
II-1-14-Nouveaux traitement médicamenteux de la $\beta$ -TM.....	41-42

## **Partie II : Pratique**

### **Chapitre III : Matériels et méthodes**

III-Matériels et méthodes .....	43
III-1-Problématique .....	43
III-2-Cadre d'étude .....	43
III-3-Objectifs .....	43
III-4-Population d'étude .....	43
III-4-1-Patients .....	43
III-5-Type et période d'étude .....	43
III-6-Présentation de la région d'étude .....	44
III-7-Supports utilisés dans l'enquête statistique .....	44
III-8-Méthodes de l'étude .....	44
III-8-1-Analyse phénotypique .....	44
III-8-2-Paramètres étudiés .....	44

III-8-3-Bilan initial .....	45
III-9-Matériels .....	45
III-9-1-Réactifs pour FNS .....	45
III-9-2-Réactifs pour frottis sanguine.....	45
III-9-3-Réactifs pour électrophorèse .....	45
III-10-Méthodologie.....	45
III-10- 1-Le prélèvement sanguin .....	45
III-10-1-1- Mode de prélèvement .....	45
III-10-2- La formule et numération sanguin FNS .....	45
III-10-2-1- Principe FNS ou NFS .....	45
III-10-3-Frottis sanguin .....	46
III-10-3-1-Le principe et la technique .....	46
III-10- 3-2-Réalisation d'un frottis sanguin .....	46
III-10-3-3- Préparation variante de la coloration de MAY- GRÜNWALD – GIEMSA .....	47
III-10-4-L'électrophorèse de l'Hb.....	47
III-10-4-1- Le principe d'électrophorèse de l'Hb .....	48

## **Chapitre IV : Résultats et discussion**

IV-Résultats et discussion.....	49
IV-1-L'étude des paramètres érythrocytaire FNS .....	49
IV-2-Formule sanguine périphérique .....	49
IV-3-Eléctrophorèse de l'hémoglobine .....	49
IV-4-Données épidémiologique.....	50
IV-4-1-Sexe .....	50
IV-4-2-L'âge.....	51
IV-4-3-Le taux de la $\beta$ -TM.....	52
Discussion générale .....	52-53
Conclusion .....	54
Références bibliographiques.....	55-56-57-58
Résumé .....	59
Annexes .....	60-61

# Résumé

---

La  $\beta$ -thalassémie est une anémie hémolytique héréditaire, sa fréquence en Algérie est de 3%. Ce travail est une étude rétrospective transversale portant sur des cas de  $\beta$ -thalassémies suivis au sein du service de Pédiatrie de l'hôpital d'Ain Tadless.

L'objectif de notre étude est la connaissance de la thalassémie dans la population de Mostaganem du point de vue fréquence, afin de la dissocier des autres anémies auxquelles elle est souvent confondue. Les enquêtes réalisées font apparaître un nombre limité de patients observés, dont la tranche d'âge est comprise entre 1 et 15 ans. Ce qui suggère que la thalassémie est une anémie pédiatrique. Les analyses effectuées au laboratoire ont permis de mettre en évidence la présence de l'hémoglobine F chez un thalassémique homozygote, et montrent aussi que le taux d'hémoglobine et le constant érythrocytaire sont fortement diminués par rapport aux taux normaux.

En effet, la physiopathologie de ces maladies est complexe et n'impliquant pas uniquement une anémie hémolytique chronique et une surcharge martiale mais toute une pathologie systémique initiée par des hématies anormales. Leur diagnostic repose sur l'analyse des fractions de l'hémoglobine par l'électrophorèse, par biologie moléculaire. Le pronostic de la forme majeure dépend de la qualité du traitement qui se base essentiellement sur les transfusions sanguines qui nécessitent l'administration conjointe d'un traitement chélateur de fer.

**Mots Clefs :** Thalassémie, anémie, héréditaire, hémoglobine. transfusions sanguines.

# ملخص

الثلاسيميا هو فقر دم انحلاي موروث ، وتواترها في الجزائر 3%. هذا العمل يسمح بدراسة حالات الثلاسيميا  $\beta$ - المتبعة في جناح طب الأطفال في مستشفى عين تادلس ,الهدف من دراستنا هو معرفة الثلاسيميا و محاولة فصلها عن أنواع فقر الدم الأخرى التي غالباً ما يتم الخلط بينها.

تُظهر الدراسات الاستقصائية عدداً محدوداً من المرضى الذين تتم ملاحظتهم والذين تتراوح أعمارهم بين 1 و 15 عامًا. مما يشير إلى أن الثلاسيميا هو فقر الدم لدى الأطفال. وساعدت هذه التحليلات التي أجريت في المختبر لتسليط الضوء على وجود الهيموجلوبين F في الثلاسيميا متماثل، وتبين أيضا أن الهيموجلوبين وكرات الدم الحمراء ثابتة تقلص إلى حد كبير بالمقارنة مع المعدلات الطبيعية.

والواقع أن الفيزيولوجيا المرضية لهذه الأمراض معقد وينطوي ليس فقط الانحلاي فقر الدم والحديد الزائد المزمن ولكن مرض النظامية التي بدأها خلايا الدم الحمراء غير طبيعية. ويستند تشخيصهم على تحليل أجزاء من الهيموجلوبين بواسطة الرحلان الكهربائي ، عن طريق البيولوجيا الجزيئية. يعتمد تشخيص الشكل الرئيسي على نوعية العلاج الذي يعتمد بشكل أساسي على عمليات نقل الدم التي تتطلب المعالجة المشتركة لمعاملة مخليبة بالحديد.

**الكلمات المفتاحية:** الثلاسيميا ، فقر الدم ، الوراثي ، الهيموجلوبين.نقل الدم

# Summary

---

$\beta$ -thalassemia is an inherited hemolytic anemia; its frequency in Algeria is 3%. This work is a cross-sectional retrospective study of cases of  $\beta$ -thalassemia followed in the Pediatric Department of Ain Tadless Hospital.

The objective of our study is the knowledge of thalassemia, in order to dissociate it from other anemias to which it is often confused. The surveys carried out show a limited number of patients observed, whose age range is between 1 and 15 years. Which suggests that thalassemia is pediatric anemia. Laboratory analyzes have demonstrated the presence of hemoglobin F in a homozygous thalassemic, and also show that hemoglobin levels and the constant erythrocyte are greatly reduced compared to normal levels.

Indeed, the pathophysiology of these diseases is complex and does not involve only chronic hemolytic anemia and overload, but a whole systemic pathology initiated by abnormal red blood cells. Their diagnosis is based on the analysis of fractions of hemoglobin by electrophoresis, by molecular biology. The prognosis of the major form depends on the quality of the treatment which is based mainly on blood transfusions which require the joint administration of an iron chelating treatment.

**Key words:**  $\beta$ -thalassémie, anemia, heredity, hemoglobin, blood transfusions

# Introduction

# Introduction

---

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  $\beta$  ou  $\alpha$ -thalassémie. De transmission autosomique récessive, la  $\beta$ -thalassémie présente un problème de santé publique vu sa fréquence et ses difficultés de traitement. Elle considère comme une maladie la plus répandue dans le bassin méditerranéen.

- La bêta-thalassémie hétérozygote ou thalassémie mineure où les sujets sont bien portants. Ils ne sont pas anémiques ; exceptionnellement, une splénomégalie de petite taille peut être palpée sous le grill costal;
- la  $\beta$ -thalassémie intermédiaire qui désigne les formes atténuées de bêta-thalassémies homozygotes et de nombreuses formes d'E-bêta. Ces formes sont caractérisées par une bonne tolérance à l'anémie. Ces patients peuvent mener une existence normale sans être transfusés puisque leur taux d'hémoglobine est spontanément élevé ( $> 8$  g/dl). Les thalassémies intermédiaires représentent 5 à 10 % de l'ensemble des bêta-thalassémies homozygotes;
- la bêta-thalassémie homozygote majeure où le patient présente une anémie hémolytique, pouvant se compliquer de lithiase biliaire, des déformations morphologiques, une hypertrophie de la lignée érythro-blastique, une splénomégalie, une hépatomégalie et une surcharge en fer.

Les mutations identifiées, se traduisant par un défaut de synthèse de la chaîne bêta-globine sont nombreuses, plus de 130 actuellement. La classification la plus habituellement retenue considère l'étape finale de la synthèse protéique selon qu'il persiste (bêta+-thalassémie) ou non (bêta0-thalassémie) une production de chaînes bêta-globine. L'information des familles à risque doit faire partie de la lutte contre les maladies génétiques de l'hémoglobine.

# Partie Théorique

*Partie Théorique*

# **Chapitre I** *Chapitre I*

# **érythropoïse** *érythropoïse*

# Chapitre I: érythropoïèse

## I-Les érythrocytes :

Les hématies, aussi appelées érythrocytes ou globules rouges, sont des cellules sanguines indispensables à l'oxygénation de l'organisme. Elles assurent le transport des gaz respiratoires comme le dioxygène (O<sub>2</sub>) et le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Lors d'un bilan sanguin, les taux en hématies sont particulièrement surveillés. Au même titre que les leucocytes (globules blancs) et les thrombocytes (plaquettes), les hématies sont des cellules circulant dans le sang. Ces cellules ont cette capacité grâce à leur forme particulière qui leur confère une grande élasticité et une bonne résistance. Les hématies sont reconnaissables par leur couleur rouge. Ce sont d'ailleurs ces cellules qui donnent la coloration rouge au sang. Cette couleur explique pourquoi les hématies sont aussi nommées globules rouges ou érythrocytes. Ce terme vient des mots grecs *erythros* signifiant rouge et *kutos* signifiant cellule. Les hématies doivent leur couleur rouge à la présence d'hémoglobine au sein de leur structure. L'hémoglobine est un pigment rouge, qui a aussi le rôle de fixer le dioxygène pour le transporter jusqu'aux différents tissus de l'organisme. L'érythropoïèse permet la synthèse de plusieurs centaines de milliards de globules rouges par jour, avec un rythme entre 2 et 3 millions par seconde. Ce rythme important de production permet de renouveler de manière continue les hématies en fin de vie. Leur durée de vie est estimée à 120 jours (Tableau 1) (Anonyme, 1982) ; (Nicard, 2017).

**Tableau 1 : Valeurs normales de l'hématie et variations en fonction de l'âge (Anonyme, 1982).**

	Hématies * 10 <sup>6</sup> / litre	Million d'hématies /mm <sup>3</sup>	Hb
Hommes	4,5 – 5,5	4,5 – 5,5	13-18g /dl
Femmes	4 ,0-5,0	4 ,0-5,0	12-16g /dl
Enfants (1ans)	4,2-5,2	4,2-5,2	11-13g/dl
Nourissons (1à6 mois)	3,8-5,8	3,8-5,8	15-18g/dl
Nourissons _nés	5,0-6,0	5,0-6,0	16-22g/dl

# Chapitre I: érythropoïèse

---

## I-1 -1- Morphologie des érythrocytes :

Les globules rouges ont une forme de disque biconcave d'un diamètre d'environ 7 micromètres. Cette forme particulière s'explique par l'absence de noyau au centre des érythrocytes et l'épaisseur de 2,5  $\mu\text{m}$  à la périphérie et 1  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$ . 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  $\text{\AA}$  (Nicard, 2017).

## I-1-2-érythropoïèse :

Les érythrocytes sont synthétisés au niveau de la moelle osseuse. Leur formation nécessite un processus complexe, que l'on nomme érythropoïèse. Les globules rouges sont issus de plusieurs mécanismes cellulaires à partir de cellules souches indifférenciées. Cette production est régie par une hormone : l'érythropoïétine (EPO), qui est souvent plus connue pour son usage comme agent dopant. 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 (Figure 1) (Binet, 2009) ;(Nicard, 2017).

### ❖ l'érythropoïétine (EPO) :

est une hormone qui contrôle la production des GR ,elle est produite dans le complexe péri-tubulaire du rein( 90%),dans le foie et dans d'autres organes .Elle stimule la prolifération et la différenciation des précurseurs des lignées mixtes et des GR .Et stimule par la diminution de la fourniture d'oxygène au niveau des récepteurs rénaux(Mahta et al,2003).

# Chapitre I: érythropoïèse

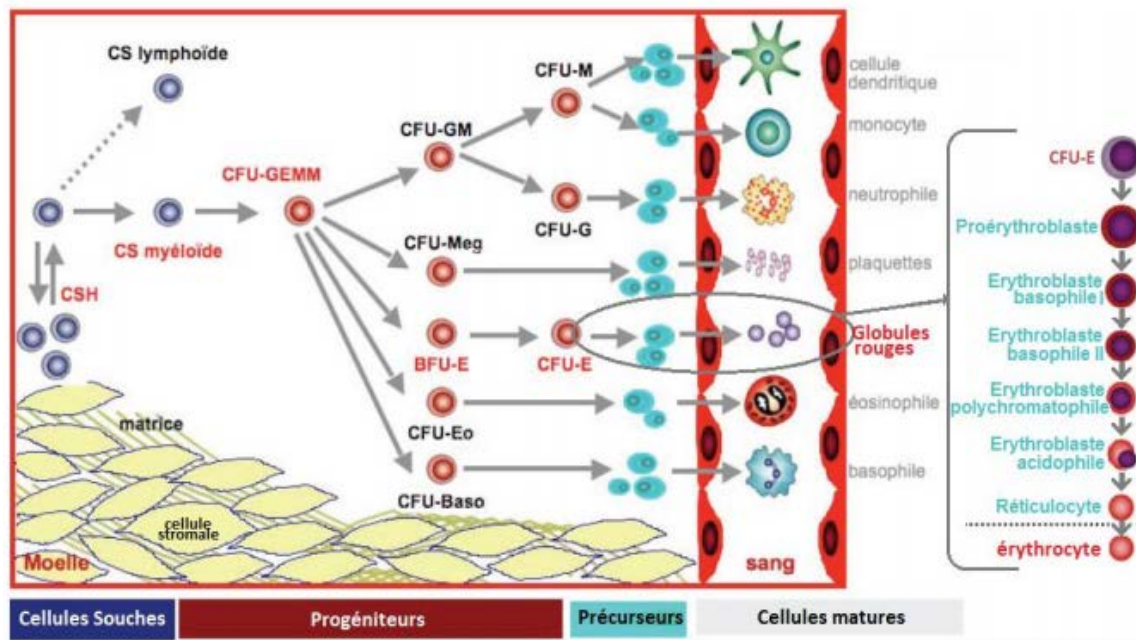


Figure 1 : érythropoïèse (Binet, 2009).

## I-1-3-Régulation de 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. L'érythropoïèse peut être régulée entre autres par la vitamine B12 et acide folique (augmente la production) mais d'autres vitamines, vitamines B2, B6, E, PP et par une hormone rénale, l'érythropoïétine (augmente le nombre de divisions de l'hémocytoblaste et en accélère le processus), elle-même activée par la testostérone (synthétisée par les testicules, les ovaires, la cortico-surrénale). L'érythropoïèse nécessite absolument une quantité suffisante de fer qui est indispensable à la synthèse de l'hémoglobine dont il est élément fonctionnellement actif. Quelques autres métaux, cuivre, cobalt, zinc, Parmi les facteurs de croissance hématopoïétiques on a vu le rôle de facteurs non spécifiques qui interviennent surtout aux stades initiaux (Diallo, 2014).

## I-1-4 -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)

# Chapitre I: érythropoïèse

---

s'enrichissent en hémoglobine puis, in fine, après expulsion de leur noyau, deviennent des réticulocytes qui sont émis par diapédèse dans le courant circulatoire . 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. 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 (**Reinert, 2005**).

## I-2-Hémoglobine :

L'hémoglobine est la molécule d'importance vitale qui, chez les Vertébrés, achemine l'oxygène depuis les poumons, ou les branchies, jusqu'aux tissus, et en retour favorise le transport, par le sang, du gaz carbonique des tissus aux poumons, ou aux branchies. Étant une protéine, l'hémoglobine se compose d'acides aminés liés entre eux de façon séquentielle en une chaîne linéaire dite polypeptidique. Les diverses sortes d'acides aminés qui réalisent cette chaîne se succèdent en fonction d'un déterminisme génétique qui assigne à chacun sa place dans la séquence polypeptidique. La molécule d'hémoglobine est formée par quatre chaînes polypeptidiques deux à deux semblables : **deux chaînes  $\alpha$**  qui contiennent 141 maillons acides aminés et **deux chaînes  $\beta$**  qui en renferment 146. Bien que leurs séquences en acides aminés soient différentes, ces chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  sont repliées en structures tridimensionnelles à conformation similaire. Chaque chaîne abrite un **hème**, petite molécule cyclique porphyrinique (donnant sa couleur rouge au sang). Elle est constituée par un anneau d'atomes de carbone, d'azote et d'hydrogène, au centre duquel s'attache un atome de fer. Un polypeptide, avec l'hème qu'il porte, forme une sous-unité qu'on appelle monomère de la molécule d'hémoglobine. Celle-ci rassemble donc quatre sous-unités en un tétramère (**Perutz, 2018**).

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**).

# Chapitre I: érythropoïèse

---

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**).

## I-2-1-Le rôle d'hémoglobine :

L'hémoglobine a un rôle physiologique, elle permet de fixer l'O<sub>2</sub> au niveau des poumons pour le transporter vers les différents tissus de l'organisme, en fixant quatre molécules d'O<sub>2</sub> par tétramère, une par groupement hème ; Elle joue aussi un rôle dans le maintien du pH sanguin à 7.4 grâce à son pouvoir tampon. 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. Deux paramètres sont particulièrement importants dans l'étude de l'oxygénation : l'affinité pour l'oxygène et le coefficient d'interaction (**Wajcman, 2013**).

## I-2-2-Structure Hémoglobine :

L'hémoglobine est un tétramère possède une structure quaternaire caractéristique de nombreuses protéines à sous-unités globulaires. La plupart de ses résidus d'acides aminés sont engagés dans des hélices  $\alpha$  reliées entre elles par des segments non hélicoïdaux. Les sections hélicoïdales sont stabilisées par des liaisons hydrogène qui confèrent à la protéine sa structure tridimensionnelle caractéristique, appelée repliement globine car on le retrouve également dans d'autres globines à groupe prosthétique héminique telles que la myoglobine. Ce repliement caractéristique présente une cavité dans laquelle est étroitement insérée une molécule d'hème constituant le groupe prosthétique de la protéine. L'hémoglobine contient donc une molécule d'hème par sous-unité. Chez l'homme adulte, le type d'hémoglobine le plus courant est l'hémoglobine A, constituée de deux sous-unités  $\alpha$  et deux sous-unités  $\beta$ , formées chacune de 141 et 146 résidus d'acides aminés respectivement. Cette structure est symbolisée par  $\alpha_2\beta_2$ . Chacune a une masse moléculaire d'environ 16 kDa, soit 64 kDa ( $64\,458\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) pour la protéine complète. Chez l'enfant, l'hémoglobine principale est dite hémoglobine F (fœtale), de formule  $\alpha_2\gamma_2$ , les chaînes  $\gamma$  étant progressivement remplacée par des chaînes  $\beta$  au cours de la croissance (**Figure 2**) ((**El kamah et al, 2015**) ; (**Baudin, 2016**)).

# Chapitre I: érythropoïèse

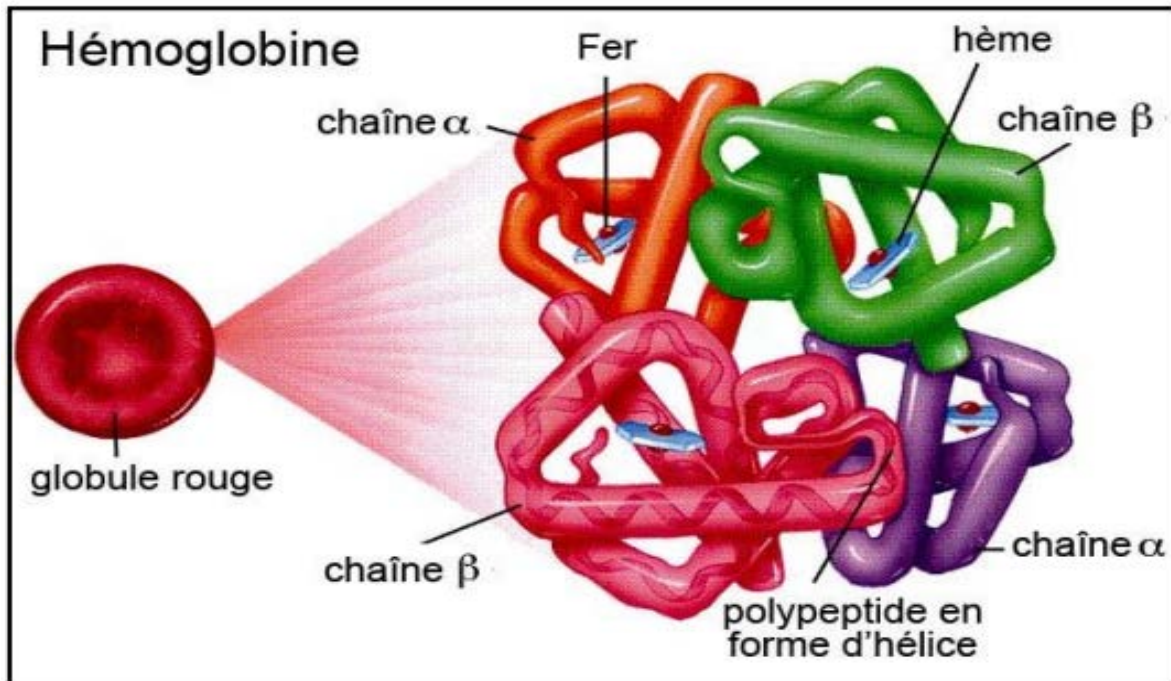


Figure 2 : Structure de l'hémoglobine ((El kamah et al, 2015).

La répartition des hémoglobines dans les érythrocytes ; cette dernière est représentée dans le tableau suivant (Tableau 2) (Galacteros et al, 2003) :

Tableau 2 : Répartition des hémoglobines dans les érythrocytes (Galacteros et al, 2003)

	Nouveau- né	Adultes
$\alpha\alpha/\beta\beta$ Hb A	15-30%	97%
$\alpha\alpha/\delta\delta$ Hb A <sub>2</sub>	0,5-15%	2,2 à 3,2
$\alpha\alpha/\gamma\gamma$ Hb F	60-80%	<1%

## I-2-3 - Les différentes hémoglobines :

### ➤ Hémoglobine embryonnaire chez l'homme :

- **Hb Gower-1**, de formule  $\zeta_2\varepsilon_2$ , est relativement instable et se décompose facilement ;
- **Hb Gower-2**, de formule  $\alpha_2\varepsilon_2$ , plus stable que la variante Gower-1, existe en petites quantités au cours de la vie embryonnaire et fœtale ; elle a été proposée comme traitement par réactivation du gène chez les patients souffrant d'hémoglobinopathies telles qu'une thalassémie  $\beta$  chez lesquels une réactivation de l'hémoglobine F est contre-indiquée pour des raisons de toxicité ;

# Chapitre I: érythropoïèse

---

- **Hb Portland-1**, de formule  $\zeta_2\gamma_2$ , est présente en faibles quantités au cours de la vie embryonnaire et fœtale ;
- **Hb Portland-2**, de formule  $\zeta_2\beta_2$ , est encore plus instable que la variante Gower-1 mais a été proposée comme traitement par réactivation du gène chez les patients souffrant de thalassémie  $\alpha$ .

L'hémoglobine embryonnaire est parfois symbolisée par Hb $\epsilon$ , qui ne doit pas être confondue avec l'hémoglobine E, notée HbE, laquelle est une variante pathologique d'HbA présentant une mutation délétère sur les sous-unités  $\beta$ , notées  $\beta^E$  (le « E » fait dans ce cas référence au résidu de glutamate modifié par mutation) (Zhenning et al,2001).

## ➤ L'hémoglobine fœtale :

L'hémoglobine fœtale **HbF**, de formule  $\alpha_2\gamma_2$ , remplace l'hémoglobine embryonnaire après 10 à 12 semaines de développement. Elle constitue jusqu'à 95 % du sang du nouveau-né, et est progressivement remplacée par l'hémoglobine adulte HbA à partir du sixième mois suivant la naissance ; elle demeure cependant présente à l'état de traces chez l'adulte, où elle n'excède pas 1 % de toutes les variantes d'hémoglobine détectables. Elle demeure produite chez l'enfant lors de certaines thalassémies particulières, parfois jusqu'à l'âge de cinq ans, et une maladie rare, dite syndrome de persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (en) (HPFH), se traduit par la production d'HbF au lieu d'HbA au-delà de la période normale. Par ailleurs, la production d'HbF peut être réactivée chez l'adulte dans un cadre thérapeutique pour traiter la drépanocytose .

L'hémoglobine fœtale est caractérisée par une plus grande affinité pour l'oxygène que l'hémoglobine adulte, ce qui permet au fœtus de s'oxygéner à partir du sang de sa mère : en effet, la  $p_{50}$  d'HbF vaut environ 19 mmHg (2,6 kPa), contre 26,8 mmHg (3,6 kPa) pour HbA. Cette différence d'affinité pour l'oxygène résulte d'une différence d'affinité pour l'un des effecteurs allostériques de l'hémoglobine : le 2,3-bisphosphoglycérate (2,3-BPG), dont la liaison avec l'hémoglobine a pour effet de stabiliser la forme T de cette protéine, laquelle correspond à la désoxyhémoglobine, ce qui réduit l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Dans le cas de l'hémoglobine fœtale, la sous-unité  $\gamma$  présente un résidu de sérine en position 143, là où une sous-unité  $\beta$  d'HbA présente un résidu d'histidine : cette position se trouve au niveau du site de liaison au 2,3-BPG, et le remplacement d'une histidine, dont la chaîne

# Chapitre I: érythropoïèse

---

latérale porte une charge électrique positive, par une sérine, électriquement neutre, affaiblit l'interaction du 2,3-BPG avec l'hémoglobine, car le 2,3-BPG est une petite molécule porteuse de cinq charges électriques négatives( **Lanzkron et al, 2008**).

➤ **Après 6 mois :**

- ❖ Hémoglobine A2 (( $\alpha_2 \delta_2$ ) 1,5 à 3 %
- ❖ HbF ( $\alpha_2 \gamma_2$ ) moins de 2 %
- ❖ Hémoglobine A3 : sous forme de traces

Les différences ne portent que sur des modifications du nombre ou de la composition des acides aminés des chaînes  $\beta$ ,  $\gamma$  ou respectives, la régulation de synthèse se faisant d'après les gènes opérateurs et régulateurs. Leur détermination se fait sur l'électrophorèse (**Zhenning et al, 2001**).

## **I-2-4-Biosynthèse de l'hémoglobine:**

Au cours du développement d'un érythrocyte, la transferrine et la ferritine cèdent un atome de fer, dans les mitochondries, la protoporphyrine est formée à partir de la Glycine et la succinyl CoA, en insérant du fer, le groupe hème est complété, sous l'influence d'une enzyme, la hémoglobine synthétase, l'hémoglobine est formée par concaténation d'hème et de globine. (**Herzele, 2018**).

La biosynthèse de l'hémoglobine fait intervenir un ensemble complexe d'étapes. L'hème est issu d'une suite de réactions qui commencent dans les mitochondries et se poursuivent dans le cytosol d'érythrocytes immatures, tandis que l'apoprotéine est produite au niveau de ribosomes du cytosol. La production d'hémoglobine se produit aux premiers stades de l'érythropoïèse, depuis le stade proérythroblaste jusqu'au stade réticulocyte dans la moelle osseuse. C'est à ce niveau que les érythrocytes des mammifères perdent leur noyau, tandis que ce dernier demeure dans les érythrocytes chez les oiseaux et de nombreuses autres espèces. La biosynthèse de l'apoprotéine se poursuit cependant après la perte du noyau car il subsiste de l'ARN messager dans la cellule, qui peut être traduit par les ribosomes du cytosol jusqu'à la mise en fonction de l'érythrocyte dans l'appareil cardiovasculaire. L'hémoglobine libérée est éliminée du sang par la protéine CD163, exclusivement exprimée dans les monocytes et les macrophages. L'hémoglobine est dégradée dans ces cellules et le fer de l'hème est recyclé, tandis qu'une molécule de monoxyde de carbone est libérée par molécule d'hème dégradée : la

# Chapitre I: érythropoïèse

dégradation de l'hème est l'un des rares processus naturels produisant du monoxyde de carbone dans le corps humain et est responsable de la présence de CO dans le sang d'individus respirant même l'air le plus pur. Ce processus forme de la biliverdine, puis de la bilirubine, de couleur jaune. Insoluble, elle est libérée par les macrophages dans le plasma sanguin, où elle se lie à la sérum albumine, qui la transporte jusqu'aux hépatocytes. Ces derniers la solubilisent par conjugaison avec l'acide glucuronique et la sécrètent dans les intestins avec la bile. Les intestins métabolisent la bilirubine en urobilinogène, qui est excrété dans les fèces sous forme de stercobiline ainsi que dans les urines. Lorsque la bilirubine ne peut être excrétée, sa concentration sanguine augmente et elle éliminée essentiellement par les urines, qui deviennent foncées tandis que les fèces sont décolorées (**Figure 3**) (Joly et al, 2014) ;(Kikuch et al, 2005).

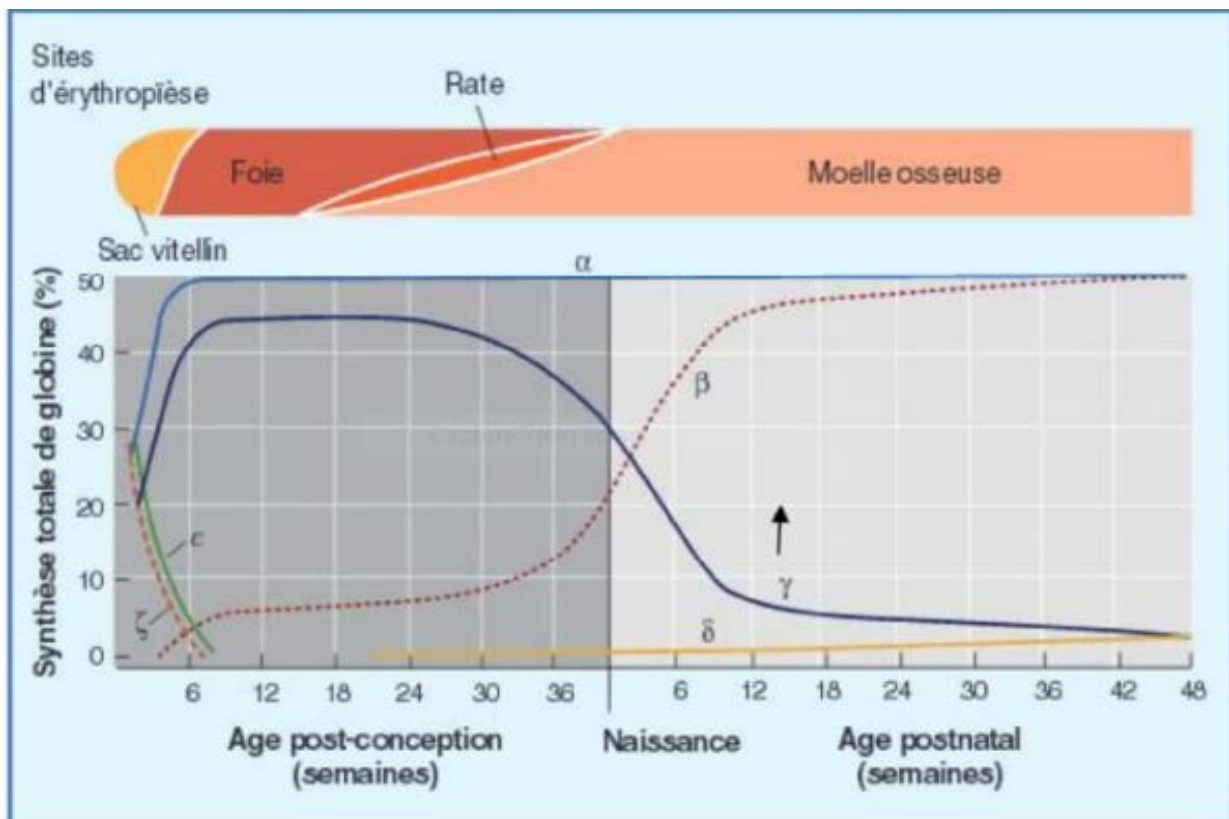


Figure 3 : La synthèse et l'évolution d'hémoglobine selon l'âge (Joly et al, 2014).

## I-3-La globine :

# Chapitre I: érythropoïèse

---

Les globines sont des protéines globulaires dont on pense qu'elles partagent un ancêtre commun, c'est-à-dire qu'elles forment une famille de protéines. Elles présentent toutes le repliement globine, qui fait intervenir huit hélices  $\alpha$ . Ce sont des hémoprotéines intervenant dans le stockage ou le transport de l'oxygène  $O_2$  : la myoglobine et l'hémoglobine sont deux membres éminents de cette famille, présente chez de très nombreux êtres vivants. Les globines peuvent être classées en trois groupes : les globines mono-domaines, les flavohémoglobines, et les capteurs à globines (*globin-coupled sensors* en anglais). Ces trois groupes sont présents chez les bactéries tandis que les flavohémoglobines sont absentes chez les archées et les capteurs à globines sont absents chez les eucaryotes. Plusieurs hémoglobines fonctionnellement différentes peuvent coexister chez une même espèce. La léghémoglobine, la cytoglobine, la neuroglobine et l'érythrocrurine sont des exemples de globines. (Serge et al, 2007).

## I-3-1-La gène globine :

Les gènes de la globine (et de la myoglobine du muscle) représentent une famille de gènes; l'ancêtre commun a plus de 500 millions d'années. Des duplications du gène ancêtre se sont succédé, et des mutations sur chacun des gènes ont assurés une certaine diversité. Parmi ces gènes dupliqués, beaucoup sont fonctionnels, ils vont entre eux se répartir la tâche à accomplir au sein de l'individu, d'autres ne le sont pas car ils codent pour des protéines non fonctionnelles, ils sont appelés pseudogènes.

### ❖ Localisation des gènes :

- Chromosome 11 : Localisation en 11p15, 5 .Gènes issus d'une duplication ancienne (existence de séquences homologues), ayant dérivés par mutation et recombinaison.
- Chromosome 16 : Localisation en 16p13, 3

Duplication plus récente des gènes  $\alpha$  et  $\alpha$  qui présentent des séquences nucléotidiques proches et une séquence codante identique. Le gène  $\theta$  est faiblement exprimé (Figure 4) (Jean-loup et al, 2008).

# Chapitre I: érythropoïèse

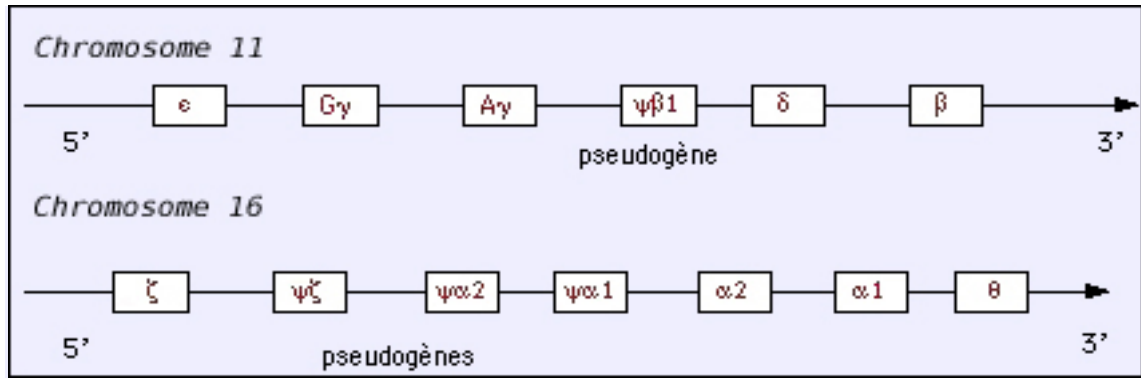


Figure 4 : Localisation des gènes globines sur les chromosomes (Jean-loup et al, 2008).

## I-3-2-Organisation des familles des gènes globines :

### I-3-2-1- La famille des gènes $\alpha$ -globine :

Cette famille est localisée sur la partie distale du bras court du chromosome 16 où elle occupe environ 30 kb. Le gène  $\zeta$ , le plus télomérique, est le premier exprimé durant l'embryogenèse. Les gènes  $\alpha 2$  et  $\alpha 1$  sont exprimés dès la vie fœtale et continueront à fonctionner durant la vie adulte. Les séquences exoniques des gènes  $\alpha 2$  et  $\alpha 1$  sont identiques, ainsi que celles de leur 1er intron. Cette homologie de séquence serait le résultat de l'évolution concertée par conversion génique. Les gènes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  sont eux-mêmes insérés dans deux régions de forte homologie, d'une taille de 4 kb, détaillées en trois boîtes X, Y et Z. Trois pseudogènes,  $\psi\zeta$ ,  $\psi\alpha 2$  et  $\psi\alpha 1$ , s'intercalent entre  $\zeta$  et  $\alpha 2$ . Une région cis-régulatrice a été identifiée à 40 kb en amont de  $\zeta$ . Nommée HS40, elle contrôle l'expression des gènes  $\zeta$  et  $\alpha$ . Le phénomène de la commutation des gènes (le switch), c'est-à-dire le passage de l'expression du gène  $\zeta$  à celle des gènes  $\alpha$ , au début de la vie fœtale, n'est pas encore clairement décrypté (Libbey, 2014).

### I-3-2-2-La famille des gènes des $\beta$ -globines :

La famille des  $\beta$  globines s'étend, elle, sur environ 50 kb à l'extrémité distale du bras court du chromosome 11. Le gène  $\epsilon$ , le plus en 5' du complexe, est le premier à être exprimé, durant la vie embryonnaire. Les gènes  $G\gamma$  et  $A\gamma$  s'expriment durant la vie fœtale (hémoglobine F :  $\alpha 2\gamma 2$ ); l'adulte présentera normalement moins d'1 % d'hémoglobine F. Leurs séquences exoniques sont identiques à une position près : le codon 136 (glycine pour la

# Chapitre I: érythropoïèse

---

chaîne Gg et alanine pour la chaîne Ag). À nouveau, l'évolution concertée est évoquée pour expliquer le maintien d'une si forte homologie. Entre les paires Gg / Ag et d / b e s t localisé un pseudogène de type b (yb). L'expression du gène b commence dès la vie fœtale et atteindra son plateau d'expression quelques mois après la naissance. Le gène d, dont l'expression débute seulement après la naissance, est faiblement transcrit. Il n'intervient que pour 2 à 3 % des tétramères (hémoglobine A<sub>2</sub> : a<sub>2</sub>g<sub>2</sub>). De 6 à 20 kb en amont du gène e, quatre sites, HS1 à HS4 constituent la région cis-régulatrice distale, ou LCR (Locus control Region), du complexe b. La commutation des gènes de la famille b, sous le contrôle des éléments du LCR entre autres, se fait en deux étapes : ε vers Gg et Ag, au début de la vie fœtale, puis b et d dans la période périnatale (Libbey, 2014).

## I-3-3- La synthèse de la globine :

Le chromosome 16 porte 2 gènes α-globine dénommés respectivement de 5' à 3', alpha<sub>2</sub>-globine et alpha<sub>1</sub>-globine. Ces gènes sont composés de 3 exons et 2 introns. Chacun des 4 gènes alpha-globines code pour environ 25% des chaînes α-globine synthétisées dans l'érythroblaste.

Chaque chromosome 11 porte les gènes de la famille β-globine. On distingue de 5' à 3', un gène gamma dupliqué (G gamma et A gamma), un gène delta et un gène bêta ; tous ces gènes sont également composés de 3 exons et 2 introns, chaque gène gamma dupliqué code pour 50% des chaînes gamma synthétisées dans l'érythroblaste, chaque gène bêta pour 50% des chaînes bêta ; et chaque gène delta pour 50% des chaînes delta. Dans l'érythroblaste normal, il y a toujours un équilibre de synthèse parfait entre les chaînes α-globines et les chaînes de la famille β-globines. Elle se fait dans les polysomes comme les autres synthèses protéiques ; à partir d'ADN génique par transcription en ARN messager, traduction = synthèse de l'hémoglobine. Tous les gènes de l'hémoglobine humaine ont été isolés grâce à la génie génétique. La régulation de la synthèse de l'hémoglobine est encore peu connue : le nombre de chaînes alpha et bêta synthétisées est égal et l'hème joue un rôle régulateur important. On pense que la régulation de l'expression des gènes a lieu essentiellement «dans le noyau». Le gène alpha qui code pour la chaîne alpha de l'hémoglobine F cesse presque complètement de fonctionner autour de la naissance, alors que les gènes βA et δA<sub>2</sub> entrent en fonctionnement.

# Chapitre I: érythropoïèse

Il faut attendre 6 mois après la naissance pour que le profil électrophorétique adulte soit réalisé (Guillet, 2011).

## I-4-L'hème :

C'est une molécule associant un atome de fer à l'état ferreux et une protoporphyrine. La protoporphyrine est un anneau tétra pyrrolique comportant des radicaux fixés de manière asymétrique : quatre radicaux méthyles (-CH<sub>3</sub>) en positions 1,3, 5, 8 ; deux radicaux propanoïques (-CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - COOH) en 6 et 7 (Figure 3). Le fer est relié par quatre valences à l'azote des noyaux pyrroles. La synthèse de l'hème est réalisée à partir de la glycine et de l'acide succinique. La combinaison d'une molécule de glycine et d'une molécule d'acide succinique aboutit à la formation d'une molécule d'acide delta-amino-lévulinique (ALA) sous l'action d'une enzyme, la ALA synthétase, en présence de vitamine B6. La condensation de deux molécules cyclique pentagonale, le porphobilinogène. Quatre molécules de porphobilinogène s'unissent pour constituer l'anneau de porphyrine sur lequel l'atome de fer sera fixé sous l'action d'une enzyme, l'hème-synthétase (Figure 5) (Menguel, 2012) ; (Libbey, 2007).

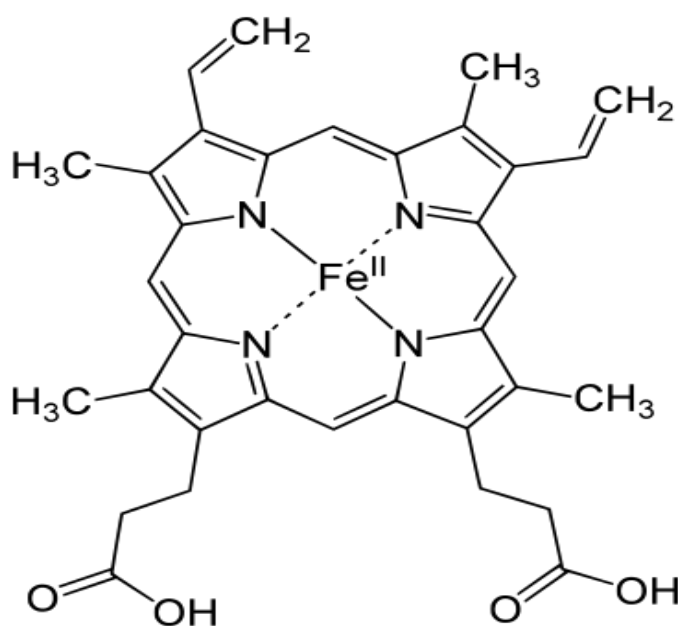


Figure 5 : Structure de l'hème (Menguel, 2012).

# Chapitre I: érythropoïèse

---

## I-4-1-Les types de l'hème :

Il existe trois types d'hème biologiquement importants :

- ❖ **L'hème *b***: est le type d'hème le plus commun. L'hémoglobine et la myoglobine sont des exemples de protéines qui contiennent de l'hème *b*. L'hème *b* n'a pas de liaison covalente avec l'apoprotéine, étant coordonné à celle-ci par son cation ferreux.
- ❖ **L'hème *a***: diffère de l'hème *b* en ce que sa chaîne latérale méthyle en position 8 est oxydée en aldéhyde et que sa chaîne latérale vinyle en position 3 est remplacée par un terpénoïde. Comme l'hème *b*, l'hème *a* n'est pas lié par covalence avec l'apoprotéine. Un exemple de protéine contenant de l'hème *a* est le cytochrome *c* oxydase.
- ❖ **L'hème *c***: diffère de l'hème *b* en ce que les deux chaînes latérales vinyle sont liées par covalence à la protéine elle-même. Le cytochrome *c* et le complexe *bc<sub>1</sub>* sont des exemples de protéines qui contiennent de l'hème *c*.

D'une manière générale, le nom des cytochromes tend à refléter — mais ce n'est pas une règle stricte — le type d'hème qu'ils contiennent. Ainsi, le cytochrome *a* contient de l'hème *a*, le cytochrome *c* contient de l'hème *c* (**Libbey, 2007**).

## I-4-2- 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 (**Libbey, 2007**).

## I-5- 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

# Chapitre I: érythropoïèse

---

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'hémoglobinosynthèse sans diminution parallèle du nombre des hématies ; ce mécanisme caractérise les anémies de type hypochrome. 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. de façon très schématique, une anémie peut être :

- ✓ Centrale : il ya alors insuffisance de production de GR quelle qu'en soit la cause
  - ✓ Périphérique : perte par hémorragie ou par destruction exagérée (hyperhémolyse)
- L'anémie caractérisée par :
- ❖ Diminution de la résistance périphérique : offrant une accessibilité facilitée aux tissus,
  - ❖ élévation des taux du *2.3 DPG* : avec une meilleure libération d'oxygène au niveau des tissus
  - ❖ répartition de l'irrigation sanguine dans certaines zones de l'organisme,
  - ❖ augmentation des taux d'éryproéctine. **(Herzele, 2018)**.

## I-5-1- Les types des anémies :

- une anémie par carence ferrique : causée par une absorption insuffisante de fer alimentaire ou par une perte de sang considérable.
- une anémie pernicieuse : causée par un déficit de sécrétion par la muqueuse intestinale du facteur intrinsèque, entraînant une malabsorption de la vitamine B12.
- une anémie macrocytaire : causée par un déficit en vitamine B12 (ou également en acide folique) avec des globules rouges anormalement grandes. **(Tableau 3) (Perelman, 1977) ; (Herzele, 2018)**.

# Chapitre I: érythropoïèse

Tableau 3 : Classification des anémies (Perelman, 1977).

Anémies par trouble de la production médullaire	Anémies par hyper hémolyse
<p><b>A) Anémies par déficience de facteurs nécessaire à l'érythropoïèse</b></p> <p><b>1) Anémies par carence de fer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anémies hypochrome par carence martiale</li> </ul> <p><b>2) Anémies par carence vitaminique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anémies par carence en vitamine B12</li> <li>- Anémies par carence en acide folique</li> <li>- Anémies par carence en vitamine C</li> </ul> <p><b>3) Autres anémies carentielles</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anémies par carence en protéines</li> </ul> <p><b>B) Anémies par aplasie de la moelle érythropoïétine</b></p> <p><b>1) Anémies hypoplasiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Blackfan- Diamond</li> <li>- Érythroblastopénies acquises</li> </ul> <p><b>2) Anémies aplasiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de fanconi - Formes acquises des aplasies médullaires globales</li> </ul> <p><b>C) Anémies par remplacement des éléments médullaires normaux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémies aiguës. Sympathoblastomes</li> <li>- Maladie d'Albers- schonerg</li> <li>- Infiltration de la moelle par des cellules anormales</li> </ul>	<p><b>A) Anémies hémolytique constitutionnelles (AHC)</b></p> <p><b>1) Hémoglobinoses :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thalassémies - Drépanocytose - Hémoglobinoase C ; - Hémoglobinoase D - Hémoglobinoase E</li> </ul> <p><b>1.1) Formes associées :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- thalasso-drépanocytose - drépanocytose - hémoglobinoase C</li> </ul> <p><b>1.2) Autres hémoglobinoses :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoglobines instables</li> </ul> <p><b>2) AHC avec déficit enzymatique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- déficit en glucose -6- phosphate déshydrogénase - déficit en pyruvate-kinase</li> <li>- autres déficits enzymatique :</li> <li>hexokinase : triosephosphate isomérase ; phospho-glycérate-kinase, diphosphoglycérémutase.</li> </ul> <p><b>3) AHC par anomalie de la membrane érythrocytaire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sphérocytose héréditaire (maladie de Minkowskichauffard)</li> <li>- autres anémies hémolytiques constitutionnelles par anomalie de la membrane :</li> <li>ovalocytose, stomatocytose, pyknocytose, acanthocytose.</li> <li>- Anémies hémolytiques inclassées.</li> </ul>

# Chapitre I: érythropoïèse

---

## I-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 (Aubry, 2007).

❖ On distingue :

✓ **Les anomalies qualitatives** : constituant les variants structuraux de l'hémoglobine. Il existe :

- L'hémoglobine C : diffère de l'hémoglobine normale par le 6ème acide aminé de la chaîne  $\beta$  (une lysine remplace un acide glutamique)
- L'hémoglobine E : diffère de l'hémoglobine normale par le 26ème acide aminé de sa chaîne  $\beta$  (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 (Zandeki, 2006).

✓ **Les anomalies quantitatives** : quand la synthèse d'un type de globines est totalement ou partiellement supprimée c'est le cas de thalassémie, on aura donc logiquement des  $\alpha$  ; des  $\beta$  ; des  $\delta$  ; des  $\gamma$  thalassémies, la chaîne nommée étant la chaîne absente ou insuffisante. Les globines normalement complémentaire non touchées par le défaut, produits en quantité normale ne trouveront pas leurs partenaires pour faire les tétramères souhaités et se retrouvent en excès dans la GR ; cet excès pour être néfaste, en particulier l'excès de monomère  $\beta$  ; la maladie de Cooley en est l'exemple le plus évident (Groff, 2007)

# Chapitre II

## La bêta-thalassémie

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

## II-La thalassémie :

Le terme thalassémie (en grec : thalassa : mer, hémia : sang), est un terme générique pour désigner un tableau clinique résultant d'une diminution quantitative c-à-dire de la partie protéique de l'hémoglobine ; en fonction de la nature de la chaîne touchée ; on parlera d'alpha ( $\alpha$ ), bêta( $\beta$ ), delta( $\delta$ ), ou gamma( $\gamma$ ) thalassémie (**Libbey, 2014**).

La thalassémie regroupe des maladies du sang génétiques et héréditaires qui se caractérisent par un défaut de fabrication de l'hémoglobine. Ces maladies se traduisent par une diminution de la quantité ou de la taille des globules rouges, et dans les formes les plus sévères, par une anémie chronique qui peut conduire au décès sans prise en charge adéquate. Elles touchent plus fréquemment certaines populations, notamment les personnes originaires des pays du pourtour méditerranéen, d'Asie du Sud-est, de Chine, d'Inde et du Moyen-Orient (**Jeff, 2018**).

La Thalassémie est un trouble sanguin qui est provoqué par des mutations d'ADN en cellules qui sont responsables de produire l'hémoglobine. Ceci mène à une réduction du nombre et de la capacité d'hématies de transporter l'oxygène dans tout le fuselage et peut faire ressentir des souffrants des symptômes tels que la fatigue (**Smith ,2015**).

## II-1- Bêta-thalassémies :

### II-1- 1-Définition :

La Bêta thalassémie se produit en raison de la synthèse insuffisante des réseaux de bêta-hémoglobine et d'un excès d'alpha réseaux. Il y a deux gènes sur le chromosome 11 qui sont exigés pour produire la bêta région du réseau d'hémoglobine, qui est hérité d'un parent. Le nombre de mutations géniques correspond à la gravité de la condition comme suit :

- Une mutation génique : signes modérés ou symptômes, désignés sous le nom du trait de mineur ou de thalassémie alpha de bêta thalassémie
- Deux mutations géniques : modérées aux symptômes sévères, désignés sous le nom du commandant de bêta thalassémie ou de l'anémie de Cooley (**Smith ,2015**).

Les bêta-thalassémies, appelées aussi « maladies des globules rouges », se caractérisent par l'absence ou un défaut congénital de la synthèse de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine. Donc dans ce cas, les chaînes bêta de l'hémoglobine sont produites en quantité insuffisante ou nulle,

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

ce qui provoque une production insuffisante d'hémoglobine globale. Seule la synthèse de l'HbA est entravée. Près de 200 allèles ont été décrits, concernant soit le gène de la chaîne  $\beta$ , soit, beaucoup plus rarement, des gènes régulateurs. Elles touchent chaque année 200 000 enfants à la naissance (**Higgs et al, 2012**).

Le type de thalassémie le plus courant et le plus grave est la bêta-thalassémie. Elle peut être mineure, intermédiaire ou majeure en fonction du nombre de gènes touchés. La forme la plus sévère est la forme majeure, également appelée anémie de Cooley, se traduit par une anémie marquée et commence le plus souvent à se manifester entre l'âge de 6 et 24 mois. Dans la forme intermédiaire, l'anémie est moins sévère et se manifeste plus tardivement. La forme mineure, ou maladie de Rietti-Greppi-Micheli, n'entraîne, elle, en général, quasiment aucun symptôme. Elle est le plus souvent découverte par hasard. (**Jeff, 2018**).

## II-1- 2- Histoire de la $\beta$ -thalassémie :

Quelques dates rappellent les principales étapes dans la compréhension de la maladie, dans sa description clinique et dans sa physiopathologie: -Dans les années 1800, Von Jaksch découvre à Prague une anémie non leucémique chez un enfant de 14 mois porteur d'une splénomégalie et qui mourut avant l'âge de deux ans.

- ✓ En 1925, la thalassémie a été décrite aux Etats-Unis, à Détroit, par deux pédiatres, Cooley et Lee. Le terme « thalassémie » fut introduit par Whipple et Bradford pour désigner une anémie en 1932.
- ✓ Aux Etats-Unis, Valentine et Neel, en 1944 et 1948 ont rapproché les différentes observations des chercheurs et ont donné la description classique de thalassémie à hérédité mendélienne hétérozygote et homozygote, telle que nous la connaissons aujourd'hui.
- ✓ Haldane, en 1949 pensait que la microcytose causée par la thalassémie était bénéfique pour les gens souffrant de malnutrition ou de maladies infectieuses, comme le paludisme.
- ✓ En 1959, Ingram et Strett ont suggérèrent l'existence de deux types de thalassémies : la thalassémie  $\alpha$  et la thalassémie  $\beta$ . Deisseroth a ensuite démontré que les gènes pour les deux types de chaînes étaient sur différents chromosomes. Fessas rapporte que ce sont les chaînes libres  $\alpha$  ou  $\beta$  qui lèsent les GR et causent l'hémolyse.

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

Nous arrivons aux dernières années quand le repérage des gènes a permis d'explorer les cas de thalassémie non seulement au niveau des symptômes cliniques, des paramètres hématologiques, des études de familles, de la source même de la maladie : séquence et structure de l'ADN (Yameogo ,2009).

## II-1- 3-Epidémiologie :

La bêta-thalassémie atteint surtout les personnes originaires du pourtour méditerranéen (Corse, Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord), du Moyen-Orient, d'Asie (Chine, Inde, Viêt-Nam, Thaïlande) et d'Afrique noire. Elle atteint autant les femmes que les hommes.

La prévalence globale (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) de la bêta-thalassémie n'est pas précisément connue puisqu'elle varie énormément selon les régions du monde. On estime à 100 000 par an le nombre d'enfants dans le monde naissant avec une forme grave de bêta-thalassémie et à 10 000 le nombre de malades vivant en Europe et en Amérique du Nord. En France, il y a environ 350 personnes atteintes de formes sévères dont près de 70 % sont des formes majeures (voir plus loin). Cela correspond à une prévalence d'environ 1/200 000. Les malades sont pour la plupart originaires d'Italie et d'Afrique du Nord (Thuret, 2008).

## II-1- 4- Aspect physiopathologique de la $\beta$ -thalassémie :

La bêta-thalassémie consiste en un défaut quantitatif des chaînes de globine de type  $\beta$  par rapport aux chaînes de type  $\alpha$ . Ceci a deux conséquences cliniques distinctes : (i) une anémie par diminution de la quantité globale d'hémoglobine produite au sein de globules rouges qui sont hypochromes et microcytaires et (ii) une hémolyse extra-vasculaire au sein des organes hématopoïétiques en raison des chaînes alpha en excès non appariées qui précipitent au niveau de la membrane des précurseurs érythroïdes. Cette hémolyse sera d'autant plus sévère que le déséquilibre alpha/bêta sera important.

L'anémie entraîne une hyperplasie réactionnelle du tissu érythroïde pouvant aller jusqu'à l'érythropoïèse extra-médullaire. Cette hyperplasie érythroïde provoque, par un mécanisme encore assez mal connu, une baisse très importante de la synthèse d'hepcidine, principale

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

hormone hypo-sidérémiant de l'organisme qui régule, entre autres, l'absorption de fer au niveau intestinal. Cette dernière est ainsi augmentée de façon totalement inappropriée ce qui engendre, à long terme, une surcharge en fer ou hémochromatose, notamment des glandes endocrines, du foie, du cœur. Enfin, le contexte pro-inflammatoire et pro-oxydant entretenu par l'hémolyse engendre un état d'hyper-coagulabilité lui-même source de nombreux désordres cliniques

Au final, même si 3 entités cliniques distinctes de bêta-thalassémies ont été décrites, il existe en réalité un véritable gradient de gravité, de la plus bénigne à la plus sévère (**Libbey, 2014**).

## II-1- 5-Aspect génétique de la $\beta$ -Thalassémie :

Les chaînes  $\alpha$  sont des protéines composées de 141 acides aminés et les chaînes  $\beta$  en contiennent 146. La modification d'un seul acide aminé peut engendrer de lourdes conséquences, notamment sur le plan clinique.

Plus de 200 anomalies génétiques différentes affectant les gènes des globines du cluster  $\beta$  peuvent être responsables de  $\beta$ -Thalassémies. De nouvelles mutations sont régulièrement découvertes, élargissant cette liste.

Selon le nombre d'acide aminés affectés et la localisation de la mutation sur le gène, celle-ci peut aboutir à des conséquences cliniques différentes. Les mutations ponctuelles sont largement les plus fréquentes (on compte 9 mutations ponctuelles, délétions ou insertion courte pour 1 délétion large).

Lorsque les mutations ponctuelles sont situées au niveau du promoteur ou des introns, elles ont généralement moins de conséquences que les mutations touchant les sites d'épissage ou que les mutations affectant une large partie du gène.

On distingue schématiquement 3 types d'allèles  $\beta$ -thalassémiques, en fonction de la quantité et/ou de la stabilité des chaînes bêta-globine résiduelles synthétisées par le chromosome 11 atteint :

- **Allèle  $\beta^0$  Thalassémique** : aucune synthèse résiduelle de chaîne  $\beta$ -globine.

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

Type de mutations : On observe des mutations non-sens qui mettent fin à la transcription de l'ADN, ou encore des délétions/insertions de nucléotides décalant le cadre de lecture pour le codage des acides aminés. L'expression du gène  $\beta$ -globine est supprimée dans son intégralité ou presque en présence de ce type de mutations, notamment lorsque celles-ci touchent le codon d'initiation ou les sites d'épissages.

- **Allèle  $\beta^+$  Thalassémique** : Synthèse résiduelle de chaîne de  $\beta$ -globines, avec un taux plus ou moins fortement diminué ou synthèse erronée des chaînes de globine  $\beta$ , qui ne peuvent s'associer avec les chaînes  $\alpha$  pour former le tétramère d'Hémoglobine.
- **Allèles  $\beta^{++}$  Thalassémique** : Mutation avec un faible impact quantitatif sur la synthèse de la  $\beta$ - globine, sans ressenti pathologique chez le patient hétérozygote.

Type de mutations : Ces types de mutations diminuent l'expression du gène  $\beta$ -globines, elles concernent les régions régulatrices, régions 3', 5', ou le promoteur. Il est également observé des mutations faux-sens qui entraînent des anomalies sur la chaîne de globine. A partir de ces différents tableaux génétiques, on distingue également 3 principaux types de  $\beta$ - Thalassémie clinique : majeure, intermédiaire, mineure, avec des conséquences d'intensité variable, en corrélation avec l'impact de la mutation (**Tableau 4**) (**Jean Louis Serre, 1997**) ; (**Libbey, 2014**).

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

Tableau 4: Les mutations du gène  $\beta$  de l'hémoglobine (Jean Louis Serre, 1997)

Nature de la mutation	Conséquence de l'effet sur le produit du gène	Effet primaire sur l'expression, du gène	Pathologie associée
Délétion partielle au totale du gène	Pas de chaîne $\beta$	Pas de transcrits ou transcrits incomplets	$\beta$ - Thalassémies (récessive)
Mutation dans le promoteur	Pas ou peu de chaîne $\beta$	Pas ou moins de transcription	$\beta$ - Thalassémies (récessive)
Mutation d'épissage	Pas de chaîne $\beta$	Transcription mais pas de messenger	$\beta$ - Thalassémies (récessive)
Mutation dans le site de polyadénylation	Pas de chaîne $\beta$	Messenger instable peu de traduction	$\beta$ - Thalassémies (récessive)
Mutation dans la séquence codante du gène :			
1-Mutation stop	1-Pas de chaîne $\beta$	1-Arrêt prématuré de traduction	1- $\beta$ - Thalassémies (récessive)
2-Mutation de décalage du cadre de lecture	2-Pas de chaîne $\beta$	2-Chaîne aberrante et arrêt prématuré de traduction	2- $\beta$ - Thalassémies (récessive)
3- Mutation faux sens	3-Substitution d'un acide aminé par un autre (Produit modifié)	3-Transcription et traduction	3-Selon la substitution $\beta$ - Thalassémies (récessive) - Drépanocytose (rece). - Anémie hémolytique (dominante)

## II-1- 6- Les différents types de la $\beta$ - TM:

### II-1- 6-1- $\beta$ -TM homozygote ou majeure :

La bêta-thalassémie (BT) majeure est une forme sévère et précoce de BT caractérisée par une anémie nécessitant des transfusions régulières d'hématies (Galanello et al, 2011).

La bêta-thalassémie majeure (TM), anciennement appelée maladie de Cooley, est une forme avec anémie sévère, diagnostiquée le plus souvent entre 6 et 24 mois. Elle s'associe à une hépatosplénomégalie et un ictère. En l'absence de transfusion, l'évolution se fait vers un

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

retard de croissance majeur et des déformations osseuses massives (touchant surtout les os longs et le crâne) en raison de l'expansion réactionnelle extrême de la moelle osseuse hématopoïétique. L'espérance de vie est alors inférieure à 20 ans. Ce tableau clinique typique de la maladie n'est en pratique plus observé de nos jours que dans les pays en voie de développement où les transfusions régulières sont impossibles ; L'ostéoporose est également une complication fréquente qui touche 40 à 50 % des patients adultes TM. Elle concerne les deux sexes et, si elle est principalement secondaire aux troubles endocriniens, à l'hyperplasie médullaire et à l'hémochromatose osseuse, elle peut également se développer malgré un traitement transfusionnel et chélateur optimal et sous supplémentation par calcium, vitamine D et stéroïdes sexuels (Libbey, 2014).

## II-1- 6-1-1-Epidémiologie :

L'incidence annuelle de cas symptomatiques est estimée à 1/100 000 dans le monde et 1/10 000 en Europe. La prévalence n'est pas connue (Galanello et al ,2011).

## II-1- 6-1-2-Description clinique :

La maladie débute dans la petite enfance avec une anémie sévère, une difficulté d'élevage et une pâleur progressive. Malnutrition, diarrhée, irritabilité, poussées de fièvre récurrentes, et splénomégalie et hépatomégalie peuvent survenir. Les patients peu ou pas traités présentent un retard de croissance, une pâleur, un ictère, une faible musculature, un *genu valgum*, des ulcères de jambe, la formation de masses dues à une hématopoïèse extra-médullaire et des modifications squelettiques incluant des déformations des os longs des jambes et des anomalies craniofaciales typiques telles que des bosses des os du crâne, un os malaire proéminent, une dépression du pont nasal, un biais mongoloïde de l'oeil et une hypertrophie des maxillaires qui expose les dents supérieures. Chez les patients transfusés régulièrement la croissance et le développement semblent normaux mais des complications liées à une surcharge en fer peuvent survenir (retard de croissance et échec ou retard de la maturation sexuelle). A long terme, la surcharge en fer peut entraîner une myocardopathie, des arythmies, une cirrhose hépatique, un diabète sucré et une insuffisance des parathyroïdes, thyroïde, pituitaire et, moins communément surrénales. D'autres complications sont l'hypersplénisme, la thrombose veineuse et l'ostéoporose. (Galanello et al ,2011).

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

## II-1- 6-1-3-Etiologie :

La BT est due à des mutations ponctuelles, ou plus rarement des délétions, du gène *HBB* (11p15.5), induisant une synthèse réduite (bêta+) ou nulle (bêta0) de la chaîne bêta de l'hémoglobine (Hb). La BT majeure est due à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites. (Galanello et al ,2011).

## II-1- 6-1-4-Diagnostic de la $\beta$ -TM-M :

### II-1- 6-1-4-1-Diagnostic biochimique :

L'électrophorèse de l'Hb montre que le taux de l'HbA est nul dans les formes ( $\beta^0$ ) ou quasi-nul dans les formes ( $\beta^+$ ), 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).

### II-1- 6-1-4-2- Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique de la TM est relativement aisé : taux d'Hb < 5-7 g/dL avec absence ou quasi-absence d'HbA au bilan de l'hémoglobine. L'HbF devient donc la fraction majoritaire (taux > 90 %). Mais, en valeur absolue, son taux reste identique à celui d'une personne adulte non thalassémique, c'est-à-dire environ 2-3 g/dL. Au niveau génétique, la TM est typiquement l'expression d'un génotype  $\beta$ -globine de type  $\beta^0/\beta^0$  pour lequel il n'y a donc plus aucune synthèse résiduelle de chaînes  $\beta$ . Mais des génotypes  $\beta^0/\beta^+$  ou  $\beta^+/\beta^+$  peuvent aussi donner un tableau clinique de TM (Libbey, 2014).

### II-1- 6-1-4-3-Diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal ou préimplantatoire est réalisable par amniocentèse si les deux allèles causaux ont été identifiés. (Galanello et al ,2011).

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

## II-1- 6-1-5-Prise en charge et traitement :

Dans les formes majeures, le principal objectif du traitement est de corriger l'anémie et de freiner l'érythropoïèse inefficace par un régime transfusionnel adapté, pour assurer à la fois une croissance staturo-pondérale et une vie normales. Ceci doit se faire en parallèle d'un traitement chélateur du fer adapté et débuté précocement afin de prévenir au maximum l'hémochromatose et ses complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes. On recherchera aussi un donneur HLA identique dans la fratrie en vue d'une greffe géno-identique, seul traitement curatif à ce jour de la maladie et qui doit idéalement être proposé dans la petite enfance (**Libbey, 2014**).

### ➤ La transfusion sanguine:

Pour les patients atteints de forme majeure, l'administration de concentrés de globules rouges déleucocytés et phénotypés RH-KEL toutes les 3 à 5 semaines, associée au traitement chélateur du fer, constitue le traitement conventionnel. Le but est de maintenir en permanence un taux d'Hb > 9-10 g/dL chez l'enfant et > 8-9 g/dL chez l'adulte (besoins moins importants car la croissance staturo-pondérale est achevée). Les transfusions systématiques sont initiées peu après le diagnostic mais après s'être assuré du caractère chronique et récidivant d'une anémie < 7 g/dL. Ce temps d'observation est primordial pour bien différencier les formes majeures et intermédiaires.

Le bilan initial avant la première transfusion doit comporter : frottis sanguin avec morphologie érythrocytaire et numération des réticulocytes, groupage sanguin avec phénotype érythrocytaire étendu (RH, KEL1, FY, JK, MNS3 et MNS4) avec recherche d'agglutinines irrégulières, bilan standard de l'hémoglobine et ferritinémie (les sérologies CMV, VIH, VHC et VHB ne sont plus indiquées à titre systématique) (**Chou et al, 2012**).

### ➤ Un agent chélateur :

Trois molécules sont disponibles pour la chélation des patients TM et/ou TI :

- ✓ la déféroxamine (DFO) ou Desferal<sup>®</sup> est la plus ancienne des trois puisqu'elle est administrée depuis plus de 30 ans aux patients TM à une posologie d'environ 40 mg/kg/jour avec une amélioration nette de leur espérance de vie et de la morbidité

## Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

cardiaque, hépatique et endocrinienne. La DFO agit majoritairement au niveau hépatique et elle est donc très efficace pour réduire la ferritinémie au long cours. Ses effets secondaires sont de type neuro-sensoriel avec de possibles troubles auditifs et visuels, le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement. On note également une atteinte des cartilages épiphysaires et vertébraux pouvant affecter la croissance, ce qui justifie des posologies moindres chez le jeune enfant. En fait, le principal inconvénient de la DFO est son mode d'administration standard qui est extrêmement contraignant et qui nuit donc beaucoup à son observance, particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes : perfusion sous-cutanée de 8 à 12 heures 5 à 7 jours par semaine, réalisée en ambulatoire par pompe portable ou infuseur ;

- ✓ la déféripone (DFP) ou Ferriprox<sup>®</sup>, chélateur actif par voie orale, est indiquée lorsque le traitement par DFO est contre-indiqué (AMM 1999) ou inadéquat (AMM 2004). Depuis 20 ans, elle a été prescrite à plusieurs milliers de patients atteints de TM à la posologie de 75 mg/kg/jour répartis en 3 prises. Elle agit principalement sur le fer stocké au niveau cardiaque d'où un fort effet cardio-protecteur (nette amélioration de la FES), effet amplifié en cas d'association à la DFO en bithérapie (hors AMM néanmoins). Les ferritinémies sont également très améliorées par le traitement DFP mais, en revanche, l'effet sur le CFH est inconstant. L'hémogramme est le principal élément de surveillance d'un patient sous DFP et son contrôle hebdomadaire est recommandé en raison d'un risque d'agranulocytose (réversible à l'arrêt du traitement), qui apparaît avec une fréquence de l'ordre de 0,5 pour 100 patients-année. Dans ce cas, la DFP est immédiatement arrêtée et sa réintroduction est ensuite contre-indiquée (**Libbey, 2014**).
- ✓ le déférasirox (DFX) ou Exjade<sup>®</sup>, chélateur actif par voie orale, a obtenu l'AMM en 2006 pour le traitement de première intention des patients thalassémiques âgés de plus de 6 ans recevant des transfusions fréquentes et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle. En cas de contre-indication ou d'inadéquation de la DFO, il est également indiqué chez l'enfant de 2 à 6 ans ou chez les patients thalassémiques moins transfusés. Le DFX est efficace sur la sidérose hépatique et cardiaque même si l'effet hépatique sur la CFH prédomine. Cette molécule présente également le gros avantage d'être administrée en une unique prise quotidienne à la dose de 20 à 30 mg/kg/jour (**Meerpohl et al, 2012**).

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

## ➤ La splénectomie :

Elle est rarement indiquée dans la TM, puis que le régime transfusionnel adapté permet dans une grande majorité de cas de réduire la splénomégalie. Elle est néanmoins proposée en cas d'hypersplénisme (thrombopénie, neutropénie, splénomégalie) ou pour abaisser les besoins transfusionnels quand ceux-ci dépassent 200 mL/kg/an (volume calculé pour des concentrés globulaires à 75 % d'hématocrite). Elle a pendant longtemps été fréquemment proposée dans les TI, pour réduire le degré d'anémie et donc limiter ou stopper les transfusions occasionnelles. Néanmoins, les risques infectieux et thromboemboliques associés tendent à limiter le recours à la splénectomie depuis quelques années (**Libbey, 2014**).

## ➤ Médications divers:

Quelques médicaments peuvent être utilisés dans le traitement de la maladie de Cooley. L'administration de Vitamine B6 et l'acide folique peuvent améliorer dans une certaine mesure l'érythropoïèse de ces patients, qui, du fait de leur hyperactivité médullaire ont des besoins accrus en ces vitamines. L'administration d'androgènes a été proposée par analogie avec certaines insuffisances médullaires, en dehors d'une amélioration certaine de l'état général, leur effet sur l'érythropoïèse thalassémique n'est pas démontré. La prescription de vitamine B12 ou de préparations polyvitaminiques a un effet non négligeable sur l'état général. Enfin, on signalera que la calcitonine est une thérapeutique très efficace des formes sévères de l'ostéoporose thalassémique (**Bedir et al, 2006**).

## ➤ Transplantation médullaire :

La greffe allogénique deCSH reste actuellement la seule thérapeutique curative de la maladie et les premières greffes de patients TM remontent à plus de 30 ans. La moelle osseuse ou le sang de cordon donnent des résultats à peu près équivalents, mais on évitera en revanche d'utiliser des CSH obtenues à partir de sang périphérique en raison d'un risque accru de réaction chronique du greffon contre l'hôte. Aujourd'hui, la recommandation est de greffer dès que possible un enfant TM dès lors qu'il a un frère ou une sœur HLA-compatible puisque la probabilité de survie sans maladie après greffe géno-identique dépasse les 80 % pour les enfants de moins de 14 ans. Les greffes à partir de donneur non apparenté ne se

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

discutent actuellement que dans des circonstances particulières, essentiellement en cas d'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel ou chélateur.

Les greffes chez l'adulte ne sont envisagées qu'au sein d'études cliniques contrôlées et en cas de parfaite chélation puisqu'il a été clairement démontré que l'état clinique du patient avant la greffe était le plus fort facteur permettant de prédire son succès. Ceci a été formalisé par la classification de Lucarelli qui, en fonction de la présence ou non des 3 facteurs de risque que sont l'hépatomégalie, la fibrose portale et la chélation insuffisante, classe les patients en trois classes de risque relativement au succès de la greffe .

Le conditionnement chimiothérapeutique pour une greffe de CSH dans un cadre de TM ou de TI est en règle générale fort car il faut au préalable « éliminer » une moelle érythroïde hyperplasique afin de permettre la prise du greffon. Pendant des années, le conditionnement-type incluait busulfan (14 mg/kg) et cyclophosphamide (120 à 200 mg/kg). Depuis quelques années, l'addition d'azathioprine, d'hydroxyurée et de fludarabine a permis d'améliorer grandement la survie sans rechute, principalement chez les patients à risque . Pour ce qui est de la prévention du risque de réaction du greffon contre l'hôte, la combinaison ciclosporine + méthotrexate est la plus souvent utilisée. Lorsque la greffe est un succès et qu'il persiste une surcharge en fer importante, les saignées répétées sont indiquées, permettant une déplétion du fer hépatique et prévenant l'évolution de la fibrose hépatique. Les anomalies du développement pubertaire sont fréquentes et l'infertilité est quasi constante chez les patientes greffées avec la préparation standard par busulfan et cyclophosphamide. Chez le garçon, si le développement pubertaire est en règle normal, le retentissement sur la spermatogenèse, encore mal évalué, est probable (Libbey, 2014).

## **II-1- 6-1-6-Conseil génétique :**

La transmission est autosomique récessive. Le conseil génétique doit être proposé. (Galanello et al ,2011).

## **II-1- 6-1-7-Pronostic :**

Sans transfusions régulières et traitement chélateur, l'espérance de vie est réduite (2ème ou 3ème décennie). Les complications cardiaques restent les principales causes de décès (Galanello et al ,2011).

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

## II-1- 6-2 - $\beta$ -TM intermédiaire :

La définition des thalassémies intermédiaires est purement clinique et regroupe des thalassémies presque toujours homozygotes, mais où l'anémie moins sévère n'entraîne pas un régime transfusionnel régulier. Il s'agit d'une situation rare (5 à 10 % des formes homozygotes) et très hétérogène sur le plan moléculaire, l'existence de gènes  $\beta^+$  étant une des explications possibles. Malgré l'absence de transfusions régulières, il peut se constituer une hémochromatose sévère dès le début de la troisième décennie, l'hyperplasie érythroblastique entraînant une hyperabsorption digestive du fer. Cette hyperplasie érythroblastique se manifeste aussi par des altérations morphologiques du segment céphalique et, d'une manière non exceptionnelle, de pseudo tumeurs érythroblastiques paravertébrales thoraciques. (Perrimond, 2000).

### II-1- 6-2-1-Epidémiologie :

L'incidence annuelle globale des cas symptomatiques de BT est estimée à 1/100 000 dans le monde et à 1/10 000 en Europe. L'incidence de la BTI n'est pas connue (Galanello et al, 2011).

### II-1- 6-2-2-Description clinique :

La BTI comprend un large spectre clinique dont les cas sévères débutent entre 2 et 6 ans avec une anémie, un élargissement de la rate et parfois du foie, ainsi qu'un retard de croissance et de développement. Dans les autres cas, les patients sont asymptomatiques jusqu'à l'âge adulte où ils présentent une anémie légère. Une hypertrophie de la moelle érythroïde, avec érythropoïèse extramédullaire possible, entraîne des déformations typiques des os et du visage, une ostéoporose avec fractures pathologiques des os longs, et la formation de masses érythropoïétiques affectant en premier lieu la rate, le foie, les ganglions lymphatiques, le thorax et la colonne vertébrale. Moins fréquemment, l'hypertrophie de la moelle érythroïde entraîne une compression de la moelle épinière avec paraplégie. Des ulcères de jambe et des calculs biliaires peuvent survenir. Une prédisposition à la thrombose, plus importante que dans la BT majeure, a été rapportée notamment après splénectomie. Même s'il y a un risque de surcharge en fer, l'hypogonadisme, l'hypothyroïdie et le diabète ne sont pas communs. Il peut y avoir une atteinte cardiaque secondaire à l'état d'hyperdébit et à une

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

hypertension pulmonaire, mais la fonction systolique ventriculaire gauche est généralement préservée (Galanello et al ,2011).

## **II-1- 6-2-3-Etiologie :**

La BTI est due à des mutations mineures et/ou silencieuses à l'état homozygote ou hétérozygote composite du gène *HBB* (11p15.5) codant la chaîne bêta de l'hémoglobine (Hb) (Galanello et al ,2011).

## **II-1- 6-2-4-Méthode(s) diagnostique(s) :**

Le diagnostic se base sur l'examen clinique et des analyses sanguines (Hb>7<10g/dL ; VGM>50<80fL ; TCMH > 16 < 24 pg), l'étude de l'Hb et la génétique moléculaire. **Génétiquement**, il peut s'agir soit d'une forme homozygote atténué, soit d'un hétérozygotisme particulièrement symptomatique soit surtout d'un double hétérozygotisme associant un des allèles  $\beta$ -thal+ ou  $\beta$ -thal- et l'allèle  $\beta$ -thalsilent ; **Cliniquement et biologiquement**, elle correspond à une maladie de Cooley très atténuée (Bedir et al, 2006).

## **II-1- 6-2-5-Diagnostic(s) différentiel(s) :**

Le diagnostic différentiel est simple mais il peut inclure des anémies sidéroblastiques génétiques, des anémies dysérythropoïétiques congénitales et d'autres conditions avec un niveau d'HbF élevé (leucémie myélomonocytaire et anémie aplasique (Galanello et al ,2011).

## **II-1- 6-2-6-Diagnostic prénatal :**

La corrélation génotype/phénotype est incertaine et le diagnostic prénatal n'est réalisé que dans certains cas (Galanello et al ,2011).

## **II-1- 6-2-7-Conseil génétique :**

La transmission est autosomique récessive, des formes dominantes ont rarement été rapportées (BT dominante). Le conseil génétique doit être proposé (Galanello et al ,2011).

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

## II-1- 6-2-8-Prise en charge et traitement :

Le traitement est symptomatique. Un complément d'acide folique peut prévenir un déficit dû à l'hyperactivité de la moelle osseuse. Le traitement des masses érythropoïétiques extramédullaires inclut la radiothérapie, les transfusions ou l'hydroxycarbamide. Les principales causes de splénectomie sont l'hypersplénisme, l'aggravation de l'anémie (non expliqué par des facteurs transitoires tels qu'une infection) parfois associé à une leucopénie et/ou une thrombocytopénie, un retard de croissance ou une atteinte cardiaque. La surcharge en fer est contrôlée par chélation. Un traitement anticoagulant adapté doit être administré avant toute chirurgie pour prévenir la thrombose. Les patientes enceintes nécessitent un suivi multidisciplinaire incluant des spécialistes des thalassémies (Galanello et al ,2011).

## II-1- 6-2-9-Pronostic :

Le pronostic est habituellement bon lorsque suivi et traitement sont adaptés. Les patients n'ont généralement pas d'hémossidérose sévère et sont peu sujets à l'atteinte cardiaque liée à la surcharge en fer. L'hypertension pulmonaire, les complications thromboemboliques, le sepsis post-splénectomie et le développement d'un hépatocarcinome peuvent cependant réduire l'espérance de vie (Galanello et al ,2011).

## II-1- 6-3-β-TM hétérozygote ou mineure :

Dénommée également trait bêta-thalassémique, elle correspond dans l'immense majorité des cas à une hétérozygotie pour un allèle  $\beta^0$  ou  $\beta^+$  thalassémique. Les porteurs d'un trait  $\beta$ -thalassémique présentent une hypochromie et une microcytose marquées ainsi qu'une augmentation du taux d'HbA<sub>2</sub> (entre 3,8 et 5,5 % le plus souvent) et un taux variable d'HbF (0,5 à 4 %). L'augmentation du taux d'HbA<sub>2</sub> est la conséquence d'une augmentation relative de la proportion des chaînes  $\delta$ -globine par rapport aux chaînes  $\beta$ -globine mais elle est aussi due, en cas de délétion emportant uniquement le gène HBB ou son promoteur, à une redistribution de certains facteurs de transcription du gène HBB inactivé vers le gène HBD. Cliniquement parlant, on a longtemps cru que le trait  $\beta$ -thalassémique n'avait pas de conséquence autre que l'apparition d'une anémie durant la grossesse. Cependant, une récente étude menée au Sri-Lanka suggérait que les individus  $\beta$ -thalassémiques hétérozygotes pouvaient présenter des symptômes typiques d'anémie (maux de tête, fatigue, léthargie,

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

intolérance à l'exercice), alors même que leur taux d'Hb restait dans les limites normales. De plus, les épisodes infectieux seraient également un peu plus fréquents (**Premawardhena et al, 2008**).

Une autre étude a montré que les hommes (mais pas les femmes) porteurs d'un trait  $\beta$ -thalassémique semblent avoir une fréquence d'accidents coronaires moindre pour une tranche d'âge donnée. Ces informations seraient impérativement à confirmer sur des cohortes plus larges (**Tassiopoulos et al, 2005**).

## II-1- 6-3-1-Diagnostic de la $\beta$ -TM m :

▪ **Cliniquement**, elle est le plus souvent asymptomatique où s'accompagne d'une pâleur discrète avec splénomégalie ;

▪ **Biologiquement**, soit anémie modérée, soit plus souvent pseudo-polyglobulie hypochrome microcytaire très évocatrice avec anisopoïkilocytose. La sédérémie est normale. L'électrophorèse de l'Hb montre une diminution de l'HbA, une HbA2 supérieure à 4% et une HbF normale ou très discrètement élevée (**Bedir et al ,2006**).

## II-1- 6-3-2-Aspect hématologique :

C'est une anémie modérée, soit plus souvent pseudopolyglobulie hypochrome microcytaire très évocatrice avec anisopoïkilocytose, diminution légère du taux d'hémoglobine (rarement inférieur à 9 g/dl) Le volume globulaire circulant n'est pas augmenté, une diminution de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine; par contre la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine n'est pas diminuée en règle générale. Le taux d'hématocrite est normal. Les réticulocytes pouvant être légèrement augmentés, mais fréquemment dans les limites normales. Fragilité osmotique considérablement diminuée. La sédérémie est normale (**Fattorusso et al, 2001**).

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

## II-1- 6- 3-3-Aspect biochimique :

Le signe biochimique le plus caractéristique est fourni par la mise en évidence d'une augmentation de la fraction A2. Cette augmentation est facilement démontrée par une électrophorèse sur acétate de cellulose isolant la fraction A2 qui se situe très en arrière de la fraction A1, et en permettant le dosage de façon simple par une méthode densitométrique ; Le taux normal de la fraction A2 se situe entre 2 et 3.5% ; les taux supérieurs à 4% sont certainement pathologiques ; des taux de 4.5 à 7 et 8% sont couramment décelés. L'augmentation de la fraction A2 est pathognomonique de la thalassémie hétérozygote. Pour des raisons peu claires la fraction F, dont on pourrait prévoir l'augmentation, est presque toujours normale dans la thalassémie hétérozygote (**Bedir et al ,2006**).

## II-1- 6-3-4-Prise en charge et traitement :

Il n'existe aucun traitement de la  $\beta$  thalassémie hétérozygote en dehors de traitements banaux de stimulation générale. Toute médication martiale est évidemment contre indiqué car sans action sur le taux d'hémoglobine mais susceptible d'entraîner une surcharge en fer, ce traitement est cependant nécessaire quand une carence martiale est associée à la thalassémie. Bien entendu le patient doit être soigneusement prévenu des risques que court sa descendance s'il se marie avec un sujet également porteur hétérozygote, il faut éviter les mariages consanguins (**Bedir et al ,2006**).

## II-1- 7- Mode de transmission de $\beta$ -thalassémie :

La  $\beta$ -thalassémie est transmise héréditairement, comme toutes les autres hémoglobinoses, selon un mode intermédiaire entre la dominance et la récessivité. Les manifestations cliniques et hématologiques de la maladie sont très atténuées à l'état hétérozygote, sont considérablement renforcés à l'état homozygote pour donner lieu à une anémie hémolytique particulièrement grave. Un porteur hétérozygote marié avec un sujet sain, transmet l'anomalie à la moitié de ses descendants qui sont également porteurs hétérozygotes. Par contre dans un couple dont les deux membres sont porteurs 25% des enfants hériteront le gène à la fois de leur père et de leur mère et présentent les manifestations très graves de la maladie de Cooley 50% des enfants seront porteurs hétérozygotes et 25% seront entièrement sains ; Dans les cas

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

exceptionnels où un hétérozygote peut se marier et procréer, tous ses enfants sont porteurs hétérozygotes quand le conjoint est indemne. Bien entendu ces pourcentages ne peuvent être vérifiés que sur des grandes séries. Dans une famille déterminée le hasard intervient et il est parfaitement possible que dans un couple d'hétérozygotes aucun enfant ne soit homozygote ou au contraire, que plusieurs enfants consécutifs le soient (**Laouar et al, 2017**).

## II-1- 8-Les complications liées aux $\beta$ -TM :

Certaines des complications associées avec la bêta-thalassémie (particulièrement commandant de thalassémie) comprennent :

- L'Hypertrophie de la rate augmente le risque de blessure et la rupture de l'organe qui peut être potentiellement mortel. Une rate agrandie appuie également contre d'autres organes vitaux, dans ce cas elle peut devoir être enlevée d'une procédure appelée une splénectomie. Depuis les jeux de rate par part importante dans l'infection de combat, une splénectomie peut avoir comme conséquence un risque accru d'infection.
- Les complications de Foie comprennent l'hépatite, le foie agrandi ou le marquage du foie (cirrhose).
- La moelle osseuse Affectée et les déformations osseuses augmentent le risque de douleurs articulaires, d'ostéoporose et de susceptibilité à la fracture.
- D'Autres complications comprennent l'hypertension artérielle pulmonaire (hypertension dans les vaisseaux sanguins des poumons), les complications thromboemboliques et la sepsie après splénectomie.
- La Transfusion sanguine est également associée avec des complications. Les transfusions Régulières peuvent augmenter le risque de surcharge de fer telles que lequel peut mener aux complications :
  - Bruits Hormonaux - la surcharge de Fer peut perturber le système endocrinien et le reste des hormones, qui peuvent avoir comme conséquence le hypogonadisme (fonctionnement faible du génital et des organes reproducteurs), l'infertilité, la hypothyroïdie et le diabète. La sécrétion de l'hormone de croissance peut également être causée la détérioration et accroissement de retard.
  - Lésions au foie et fibrose
  - Les dégâts et la maladie de Cœur (**Mandal, 2014**).

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

## II-1- 9-Symptômes de la $\beta$ - TM :

- ❖ Splénomégalie, hypersplénisme ;
- ❖ Hépatomégalie, lithiase vésiculaire pigmentaire ;
- ❖ Cardiopathie par hémosidérose ; troubles de conduction ; troubles de rythme ; péricardite isolée stérile ;
- ❖ Endocrinopathie diverses ; surtout diabète par hémochromatose hypogonadismes ou hyperparathroïdies ;
- ❖ Anémie et hypochromie survenant généralement de l'âge de 3mois ;
- ❖ peau pâle;
- ❖ fatigue;
- ❖ faiblesse;
- ❖ souffle court.
- ❖ irritabilité;
- ❖ croissance lente;
- ❖ protrusion de l'abdomen;
- ❖ déformations de l'os facial;
- ❖ urine foncée. (Pearson et al, 2003).

## II-1- 10-Symptômes de la $\beta$ - TM chez les bébés:

- Changements comportementaux chez les bébés
- Colique
- Constipation et diarrhée chez le nouveau-né
- Cyanose
- Déshydratation
- Douleur
- Douleur thoracique
- Fièvre
- Ictère (jaunisse)
- Mal de gorge (pharyngite)
- Mal de tête
- Pleurs chez les bébés
- Poussées fébriles (convulsions causées par la fièvre)
- Problèmes de croissance

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

- Retard de croissance
- Signes précurseurs de l'asthme
- Les signes et les symptômes des crises d'épilepsie
- Signes et symptômes du diabète
- Toux
- Troubles respiratoires et anomalies de la fréquence cardiaque
- Vomissements (**Pearson et al, 2003**).

## **II-1- 11- Autres formes thalassémiques :**

### **II-1- 11-1-Thalassémie bêta–delta ( $\beta \delta$ ) :**

Dans la thalassémie  $\beta \delta$ , le gène responsable détermine une inhibition de la synthèse portant à la fois sur les chaînes  $\beta$  et  $\delta$  ; la compensation ne peut pas se faire par un accroissement du taux de la fraction A2, mais uniquement par une augmentation de la fraction F. Même dans les formes hétérozygotes. Elle est aussi appelée F thalassémie,  $\beta$ - thalassémie de type 2. Beaucoup moins épanchée que la  $\beta$ -thalassémie classique, elle est rencontrée principalement dans le Bassin méditerranéen. Mais a été retrouvée chez les Noirs américains et chez des Asiatiques. Cette forme particulière de thalassémie pourrait résulter de la délétion des gènes  $\beta$  et  $\delta$  qui, on le sait, se succèdent sur le même chromosome (**Bedir et al ,2006**).

### **II-1- 11-2 - Thalassémie à hémoglobine lepore :**

C'est une forme rare de thalassémie, caractérisée par la présence d'une hémoglobine particulière formée par 2 chaînes  $\alpha$  normales, tandis que les deux chaînes «non alpha» sont des hybrides dont l'extrémité C- terminale étant formée par un fragment de chaînes  $\beta$  tandis que l'extrémité N- terminale est un fragment de chaîne  $\delta$ . Cette hémoglobine possède une mobilité électrophorétique identique à celle de l'hémoglobine S dans les méthodes habituellement utilisées (**Bedir et al ,2006**).

### **II-1- 11-3 - Thalassémie delta et gamma ( $\delta \gamma$ ) :**

Quelques observations de thalassémie affectant les chaînes  $\delta$  ont été rapportées. A l'état hétérozygote elle se manifeste par une diminution de la fraction A2 ; et par sa disparition complète à l'état homozygote. Dans un cas comme dans l'autre il n'existe aucun

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

retentissement clinique ou hématologique ; l'importance pratique de telles anomalies est nulle . Il a été également rapporté une anémie hémolytique hypochrome et microcytaire chez un nouveau-né dont le père était porteur d'une thalassémie hétérozygote. Cette anémie devait disparaître dans les premiers mois de la vie, l'enfant présente par la suite tous les signes d'une  $\beta$  thalassémie hétérozygote. L'étude in vitro de la synthèse des chaînes de l'hémoglobine montrait chez cet enfant une diminution de la synthèse affectant les chaînes  $\beta$  et  $\gamma$  ; l'enfant fut considéré comme porteur d'un double hétérozygotisme thalassémie-  $\beta$  thalassémie-  $\gamma$ . L'intérêt pratique de telles observations est nul (**Bedir et al ,2006**).

## **II-1- 12-Formes associées des thalassémies :**

De multiples associations peuvent être décrites à propos des thalassémies. Elles se partagent en deux groupes

### **II-1- 12-1 - Associations thalassémies hémoglobinopathie :**

#### **II-1- 12-1-1- $\beta$ -thalasso-drépanocytose :**

La forme la plus répandue, qui est une hémopathie fréquente en particulier dans le Bassin méditerranéen, et qui peut être assez couramment rencontrée dans le Sud-est de France. Cette association a été décrite remarquablement, pour la première fois par les auteurs italiens Silvestroni et Bianco dont elle mérite de porter le nom (**Perrimond, 2000**).

#### **II-1- 12-1-2- $\beta$ - thalassémie- hémoglobinoase E :**

L'association du gène  $\beta$ -thalassémique au gène de l'hémoglobinoase E entraîne une anémie hémolytique grave rappelant la symptomatologie d'une maladie de Cooley (**Bedir et al ,2006**).

#### **II-1-12-1-3- $\beta$ - thalassémie- hémoglobinoase C :**

Cette association, beaucoup moins fréquente que les précédentes, a été surtout décrite chez les Africains et les Noirs Américains ; elle a été signalée également chez les

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

Maghrébins. Comme dans les associations précédentes, chaque anomalie à été héritée de l'un des deux parents (**Bedir et al ,2006**).

## II-1- 12-1-4- $\beta$ – thalassémie–hémoglobinopathies $\beta$ :

Ces associations sont plus rares. On peut citer parmi elles les associations :

- ❖  $\beta$ -thalassémie–hémoglobines D
- ❖  $\beta$ -thalassémie–hémoglobines G San Jose
- ❖  $\beta$ -thalassémie–hémoglobines J Georgia

Il s'agit d'anomalies rares qui n'ont aucun intérêt pratique. Il suffit de retenir qu'elles sont cliniquement asymptomatiques ou manifestées par une très discrète anémie, et que leur structure hémoglobinique comporte toujours un pourcentage important de l'hémoglobine pathologique, associée ou non à une petite quantité de fraction A1 et à un pourcentage variable, de fraction F (**Bedir et al ,2006**).

## II-1- 12-1-5- $\beta$ –thalassémie–hémoglobinopathies $\alpha$ :

Sont encore plus rare. On peut citer parmi elles les associations :

- ❖  $\beta$ -thalassémie–hémoglobinoase  $J\alpha$
- ❖  $\beta$ -thalassémie–hémoglobinoase  $N\alpha$
- ❖  $\beta$ -thalassémie–hémoglobinoase  $L\alpha$

Dans ces cas, le pourcentage de la fraction pathologique n'est pas différent de ce qu'il est chez un porteur hétérozygote (**Bedir et al ,2006**).

## II-1- 12-1-6- $\alpha$ - thalassémie–hémoglobinopathies :

Il y a également de nombreuses associations. Les plus fréquentes sont les associations  $\alpha$ -thalassémie–hémoglobinoase E, très répandue en Extrême-Orient et il y a aussi des associations :  $\alpha$ -thalassémie–drépanocytose et  $\alpha$ -thalassémie–hémoglobinoase C qui ne seraient peut-être pas exceptionnelles en Afrique, mais dont le diagnostic est malaisé. Les associations  $\alpha$ -thalassémie–hémoglobinopathies  $\alpha$  sont représentées principalement par

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

l'association  $\alpha$ -thalassémie-hémoglobinoase contant-Spring. L'association  $\alpha$ -thalassémie-hémoglobinoase Q ne serait pas rare en Extrême-Orient. Il a été rapporté également une association  $\alpha$ -thalassémie-hémoglobinoase I (**Bedir et al ,2006**).

## II-1- 12-2-Association entre les différentes formes de thalassémie :

Les principales de ces associations :  $\beta$ -thalassémie-thalassémie,  $\beta$  thalassémie-hémoglobinoase Lepore. L'association entre les diverses formes de  $\alpha$ -thalassémie et  $\beta$  thalassémie sont fréquentes en Extrême-Orient. Le caractère le plus frappant de ces associations est de ne pas se traduire par une anémie hémolytique grave. Seule l'association d'une  $\beta$ - thalassémie à double hétérozygotisme  $\alpha$ -thalassémie 1- $\alpha$ -thalassémie 2 se traduit par une anémie hémolytique modérée identique dans sa gravité à une hémoglobinoase H (**Bedir et al ,2006**).

## II-1- 13-La thérapie génique de la $\beta$ -TM :

Le premier essai clinique de thérapie génique dans la  $\beta$ -thalassémie a été initié en 2007 chez un patient souffrant d'une thalassémie intermédiaire sévère de génotype  $\beta^E/\beta^0$ -thal. qui nécessitait des transfusions régulières de globules rouges. Les cellules CD34+ du patient transduites à l'aide d'un vecteur lentiviral dédié ont été transplantées après conditionnement myéloablatif et leur taux s'est stabilisé aux alentours de 10 % 30 mois après la greffe. Ceci a permis au patient de devenir transfuso-indépendant puisque son taux moyen d'Hb a atteint environ 9 g/dL contre 6 à 7 g/dL auparavant. L'analyse des sites d'intégration du vecteur dans les cellules sanguines a révélé chez ce patient, la dominance partielle d'un clone dans lequel le vecteur s'est inséré au niveau du gène *HMGA2*. Ce clone s'est stabilisé au bout de quelques années et aucun processus leucémique n'est apparu. Un second patient a été pris en charge de manière identique. D'autres essais cliniques sont en cours aux États-Unis (**Cavazzana-Calvo et al, 2010**)

## II-1- 14-Nouveaux traitement médicamenteux de la $\beta$ -TM :

### ➤ Les « pièges à ligands » du récepteur de l'activine (Sotatercept®) :

Le Sotatercept® (ACE-011) est une protéine de fusion qui constitue le premier représentant de la classe des récepteurs de l'activine de type IIA (ActRIIA). Cette molécule, qui fonctionne en tant que « piège à ligands » pour le récepteur de l'activine, avait

# Chapitre II:La bêta-Thalassémie

---

initialement été mise au point pour le traitement de l'ostéoporose mais, au cours des essais cliniques, les investigateurs se sont rendus compte d'une augmentation du taux d'hémoglobine chez des volontaires sains. Le Sotatercept<sup>®</sup> a par conséquent été testé chez un modèle murin de TM où il a entraîné une réduction significative de l'érythropoïèse inefficace avec amélioration de l'anémie, diminution du volume de la rate et du niveau d'hémochromatose (**Dussiot et al, 2014**).

Ces résultats très prometteurs ont déclenché la réalisation d'une étude clinique multicentrique de phase IIa dans laquelle les investigateurs ont testé l'efficacité et la non-toxicité du Sotatercept administré en sous-cutané toutes les trois semaines aux doses de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg et 0,5 mg/kg chez des patients atteints de TM ou de TI. Les résultats obtenus ont montré une amélioration de l'anémie dose-dépendante avec un profil de tolérance correct, ce qui justifiera l'évaluation complémentaire de la relation dose-efficacité à une plus grande échelle.

## ➤ **Les agonistes de l'hepcidine :**

Cette nouvelle classe thérapeutique est actuellement très prometteuse car, dans les  $\beta$ -thalassémies majeures et intermédiaires non transfusées, le processus d'érythropoïèse inefficace bloque indirectement la production d'hepcidine, stimulant ainsi une hyper-absorption chronique de fer. La réactivation d'une activité hepcidine normale limiterait donc l'apport de fer exogène, ce qui pourrait par la même occasion limiter également l'érythropoïèse inefficace puisqu'il est possible que cette dernière soit en partie alimentée par l'excès de fer.

Des études menées sur des modèles de souris  $\beta$ -thalassémiques ont montré que l'apport d'hepcidine, en plus de bloquer l'hyper-absorption chronique de fer, semblerait également limiter l'hémolyse extra-vasculaire et donc la sévérité du syndrome  $\beta$ -thalassémique (**Gardenghi et al, 2010**).

Des petits peptides *hepcidine-like* (mini-hepcidines) ont été développés et ont montré leur efficacité sur des modèles de souris hémochromatosiques (**Ramos et al, 2012**).

# Partie Pratique

*Partie Pratique*

# **Chapitre III**

*Chapitre III*

# **Matériels et Méthodes**

*Matériels et Méthodes*

# Chapitre III : Matériels et méthodes

---

## III-Matériels et méthodes :

### III-1-Problématique :

La malformation de l'Hb (absence totale ou partielle des chaînes  $\beta$ ) considéré comme une anémie sévère telle que les  $\beta$ - thalassémiques.

La transfusion sanguine répétée présente un traitement de routine pour les patients atteints la  $\beta$ -TM.

La transfusion sanguine sauve des vies et amélioré la santé néanmoins elle peut souvent entrainer des complications pour le receveur tel que le surcharge martiale.

### III-2-Cadre d'étude :

L'étude s'est déroulée au niveau laboratoire d'analyses d'Ain tedeles a Mostaganem Ce laboratoire comporte plusieurs sections à savoir le service hématologique et biochimique où nous avons effectué l'électrophorèse et l'hématologie et le frottis sanguin.

### III-3-Objectifs :

Cette présente étude expérimentale vise essentiellement à :

- ✓ Établir le diagnostic.
- ✓ Effectuer le bilan initial.
- ✓ Annoncer le diagnostic et présenter les différents aspects de la prise en charge.
- ✓ Etablir un bilan chez les  $\beta$ - thalassémiques.
- ✓ Déterminé les méthodes d'analyse chez les  $\beta$ - thalassémiques.

### III-4-Population d'étude :

#### III-4-1-Patients :

Notre étude à porté sur une population de 10 patients. Les 10 sujets sans lien de parenté (5 patient  $\beta$ -thalassémiques homozygotes, 3 thalasso-intermédiaire et 2  $\beta$ -thalassémiques hétérozygotes) ont été recrutés dans les centres de consultations de pédiatrie et d'hématologie du centre algérienne (Mostaganem, Ain tedeles). Sachant que ces derniers ont été transfusés au cours de leur traitement.

#### III-5-Type et période d'étude :

Il s'est agit d'une étude prospective allant du 18 mars 2018 au 29 mai 2018.

#### III-6-Présentation de la région d'étude :

Mostaganem est une ville portuaires de la méditerranée située au nord ouest de l'Algérie avec une population de 800 000 hab. et 32 commune.

# Chapitre III : Matériels et méthodes

---

## III-7-Supports utilisés dans l'enquête statistique :

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

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

## III- 8-Méthodes de l'étude :

Pour connaître la fréquence de la  $\beta$ -TM au niveau d'EPH d'Ain tadless Mostaganem nous avons consulté les dossiers médicaux et les fiches de surveillances des patients afin de recueillir plusieurs données générales concernant chaque patient tel que (le sexe le groupage sanguin leurs origine et les caractéristiques clinique)

### III-8-1-Analyse phénotypique :

Le diagnostic de  $\beta$ -thalassémie a été établi après examen clinique, analyse des paramètres hématologiques : taux d'hémoglobine, nombre de globules rouges par  $\text{mm}^3$ , volume globulaire moyen, électrophorèse sur acétate de cellulose de l'hémoglobine .

### III-8-2-Paramètres étudiés :

- Age, sexe, région d'origine
- Présentation clinique
- Taux d'Hb, VGM, nombre de GR
- L'association à une carence en fer (Bilan martial ou test thérapeutique)
- Profil électrophorétique (Electrophorèse de l'Hb sur gel d'agarose)
- Enquête familiale

### III-8-3-Bilan initial :

Il comporte avant la première transfusion :

- Examen du frottis sanguin (morphologie érythrocytaire) et compte des Réticulocytes.
- Détermination du groupe sanguin.
- Étude de l'Hb par électrophorèse.

### III-9-Matériels :

- ✓ Coulter d'hématologie.
- ✓ appareil de coloration des frottis sanguin.
- ✓ Microscope optique.

# Chapitre III : Matériels et méthodes

---

## **III-9-1-Réactifs pour FNS :**

- ✓ FNS : diluant ; la solution de lyse (chlore de sodium ; acide organique, sels d'ammonium, préservative).
- ✓ Fer biomagreb : guanidine tampon, acide ascorbique, étalon ferritine.

## **III-9-2-Réactifs pour Frottis sanguin :**

Solution de May-Grunwald, solution de Giemsa, l'eau tamponnée.

## **III-9-3-Réactifs pour électrophorèse :**

Tampon, solution hémolysante ; solution de lavage ; cupules réactif ; eau distillée ; capiclean, eau physiologique.

## **III-10- Méthodologie :**

### **III-10 -1- Le prélèvement sanguin :**

Le prélèvement sanguin a été réalisé pour chaque patient par ponction veineuse et le sang a été recueilli dans des tubes EDTA (Ethyle Diamine Tri Acétate) et dans des tubes secs. Après l'étiquetage, l'identité de chaque patient a été enregistrée.

Le test de falciformation, l'hémogramme et l'électrophorèse ont été réalisés dans les meilleurs délais avec le sang recueilli sur tube EDTA.

Après une centrifugation à 2500 tours/minute pendant 10 minutes.

#### **III-10-1-1- Mode de prélèvement :**

L'échantillon de sang nécessaire pour réaliser l'analyse peut être prélevé par différents moyens :

-à l'aide d'une aiguille insérée dans une veine, souvent au niveau du pli du coude ;

En piquant le bout du doigt, ou le talon chez le nouveau-né, avec un petit instrument, la lancette.

#### **III-10-2- La formule et numération sanguin FNS :**

L'hémogramme a été réalisé sur un automate ; est un appareil qui permet la numération des éléments figurés du sang par impédance ; la mesure du taux d'hémoglobine par spectrophotométrie et le calcul des constantes érythrocytaires.

#### **III-10 -2-1-Principe FNS ou NFS :**

La numération formule sanguine (NFS) ou "hémogramme" est un examen biologique permettant de déterminer la nature des cellules présentes dans le sang, de les quantifier et

# Chapitre III : Matériels et méthodes

---

d'évaluer certains paramètres sanguins. Cette analyse concerne : les globules rouges ou érythrocytes, chargés de transporter l'oxygène pour alimenter l'ensemble des tissus de l'organisme ; les globules blancs ou leucocytes, cellules immunitaires qui assurent la protection de l'organisme contre les agressions extérieures par des micro organismes (bactéries, virus, champignons...) et qui détruisent les cellules anormales (cancéreuses par exemple) ; Les plaquettes sanguines, qui participent au phénomène de coagulation sanguine.

## **III-10-3-Frottis sanguin :**

Un frottis sanguin est l'observation au microscope d'une goutte de sang étalée sur une lame de verre afin d'examiner les cellules sanguines.

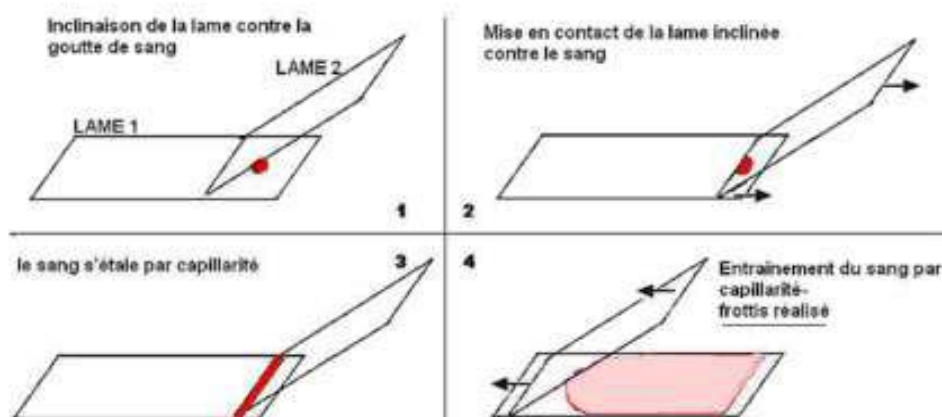
### **III-10-3-1-Le principe et la technique :**

Le frottis sanguin a pour but d'observer et de dénombrer les cellules sanguines d'une goutte de sang étalée sur une lame de verre d'un microscope. Cette technique permet de faire une étude morphologique des cellules du sang.

### **III-10-3-2-Réalisation d'un frottis sanguin (figure 6) :**

- 1- Nettoyer 2 lames à l'alcool (faces et tranches), les sécher avec du papier absorbant, les déposer sur papier absorbant.
- 2-Prélever, une goutte de sang à l'aide du compte-goutte.
- 3-Déposer la goutte de sang à l'extrémité d'une lame.
- 4-Appliquer une autre lame inclinée à 45° en avant de la goutte de sang de façon à ce que le sang s'étale sous la lame par capillarité.
- 5-Faire glisser la lame inclinée à 45° pour étaler uniformément la goutte.
- 6-Sécher le frottis avec le sèche-cheveux.
- 7-Repérer au marqueur, avec une lettre F, la face où se trouve le sang.

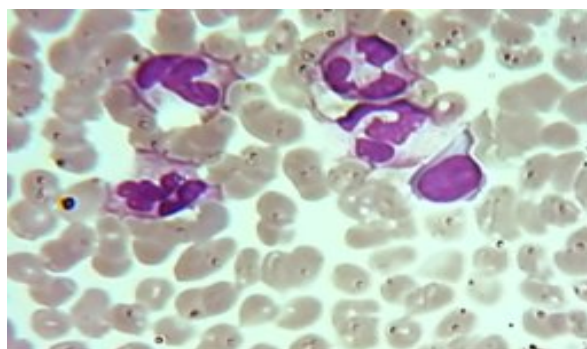
# Chapitre III : Matériels et méthodes



**Figure 6 : Préparation d'un frottis sanguin.**

## **III-10-3-3-Préparation variante de la coloration de MAY- GRÜNWALD – GIEMSA :**

- 1- Aligner devant soi, dans l'ordre, les trois flacons : Flacon 1 = fixateur (couleur violette), Flacon 2 = colorant rouge, Flacon 3 = colorant bleu.
- 2- Placer la lame sur une boîte de Pétri
- 3- Recouvrir le frottis de quelques gouttes de fixateur (flacon1) et attendre 5 secondes, égouttées verticalement au contact du papier absorbant.
- 4- Procéder comme à l'étape 2 pour le colorant (flacon 2 puis flacon 3).
- 5- Rincer la lame en l'arrosant délicatement avec la pissette d'eau distillée au dessus de l'évier.
- 6- Egoutter sur papier absorbant puis sécher la lame au sèche-cheveux.
- 7- Observer au microscope sans lamelle (bien repérer la face F où se trouve le sang) (**figure 7**).



**Figure 7 : lecture de coloration MGG sous microscope.**

## **III-10-4-L'électrophorèse de l'Hb :**

L'électrophorèse des hémoglobines du sang humain est une analyse très utile en laboratoire d'analyses cliniques pour rechercher les anomalies qualitatives et quantitatives de

# Chapitre III : Matériels et méthodes

---

l'hémoglobine. Parallèlement aux techniques d'électrophorèse sur différents supports ; dont le gel d'agarose ; la technique d'électrophorèse capillaire s'est développée car elle offre l'avantage d'une automatisation complète de l'analyse ; de séparations rapides et d'une bonne résolution.

## **III-10-4-1-Principe :**

L'électrophorèse capillaire se définit comme une technique de séparation électrocinétique effectuée dans un tube de diamètre interne inférieure à 100µm rempli d'un tampon composé d'électrolytes. Par de nombreux aspects ; elle se présente comme un intermédiaire entre l'électrophorèse classique de zone sur support et la chromatographie liquide.

L'instrument MINICAP FLEX-PIERCING utilise le principe de l'électrophorèse capillaire en solution libre ; qui représente la forme la plus courante de l'électrophorèse capillaire. Il permet la séparation de molécules chargées en fonction de leur mobilité électrophorétique propre dans un tampon de pH donné ; et selon le pH de l'électrolyte ; d'un flux électro-osmotique plus ou moins important.

L'instrument MINICAP FLEX-PIERCING comprend 2 capillaires en parallèle, permettant 2 analyses simultanées. L'injection dans les capillaires de l'échantillon dilué dans la solution hémolysante est effectuée à l'anode par aspiration. La séparation est ensuite réalisée en appliquant une différence de potentiel de plusieurs milliers de volts aux bornes de chaque capillaire ; la détection directe des hémoglobines est effectuée à 415 nm côté cathode.

L'ordre de migration des principales hémoglobines normale et anormales est le suivant ; de cathode vers l'anode.

Dès la fin de 14 analyses la quantification relative des fractions est automatiquement effectuée et les profils peuvent être interprétés sur écran d'ordinateur. Les pics d'hémoglobines A (Hb A), F (Hb F) ; A2 (HbA2) et C (Hb C) sont identifiés de façon automatique et le pic d' Hb A est positionné au centre de la fenêtre de reprise. Les profils électrophorétiques sont analysés visuellement pour détecter les anomalies. Les positions potentielles des différents variants de l'hémoglobine (identifier par les zones Z1 à Z15) sont repérées à l'écran et sur le compte – rendu des résultats.

# **Chapitre IV**

*Chapitre IV*

# **Résultats et Discussion**

*Résultats et Discussion*

# Chapitre IV : Résultats et discussion

## IV-Résultats et discussion:

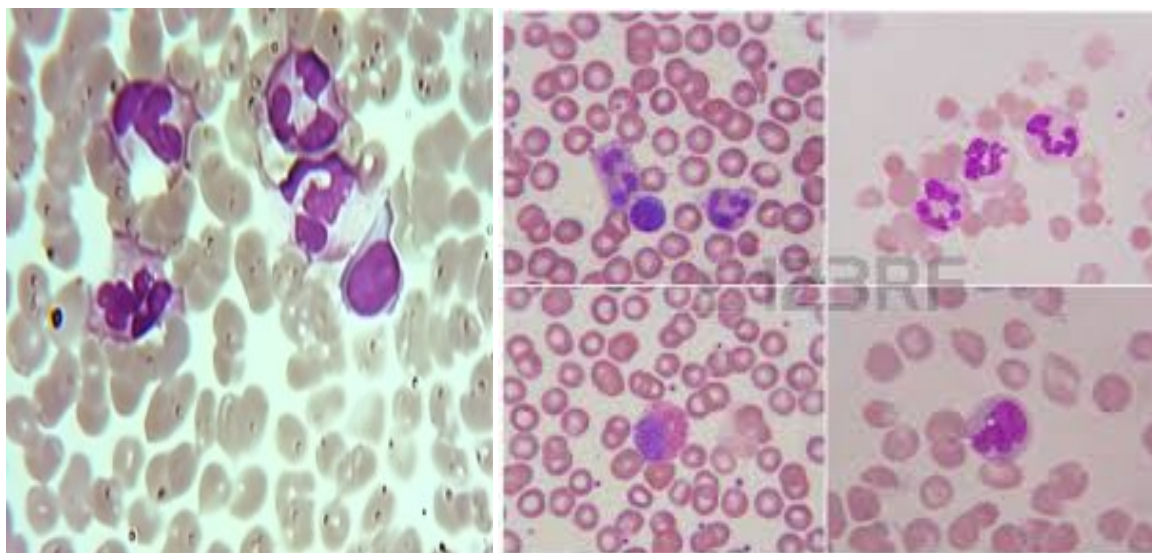
### IV-1-L'étude des paramètres érythrocytaire FNS :

La différence entre les valeurs normales des paramètres érythrocytaires les **GB** ; **GR** ; **L'HB** ; **VGM** ; **TCMH** ; **CCMH** et **I'HT** chez les  $\beta$ - thalassémiques est diffère selon le sexe .Chez la femme il existe une diminution considérable des paramètres érythrocytaires ; sachant que le nombre des **GR** d'une femme normal est entre ( 4-5)  $10^6/\mu\text{l}$  et **I'HT** normal entre( 11,5-16) g/dl et le taux de **I'HB** ( 37-47) % par contre chez les hommes on constate une baisse de ces paramètres surtout chez le patient N<sup>02</sup>; avec un nombre des **GR** varie entre (4.5-6) $10^6/\mu\text{l}$  ; le taux d'**Hb** normale ( 40-45)% et **I'HT** normale entre (13-17) g/dl .

Ces résultats des malades indiquent qu'il existe une anémie ; confirme avec la technique de FNS qui montre des formes des hématies (**Tableau 5**).

### IV-2-Formule sanguine périphérique :

L'étude des frottis sanguins sous le microscope optique en ce qui concerne les béta thalassémique montre une hypochromie, une microcytose, une anisocytose, une poikilocytose et des érythroblastes circulants pour les hématies (**figure8**).

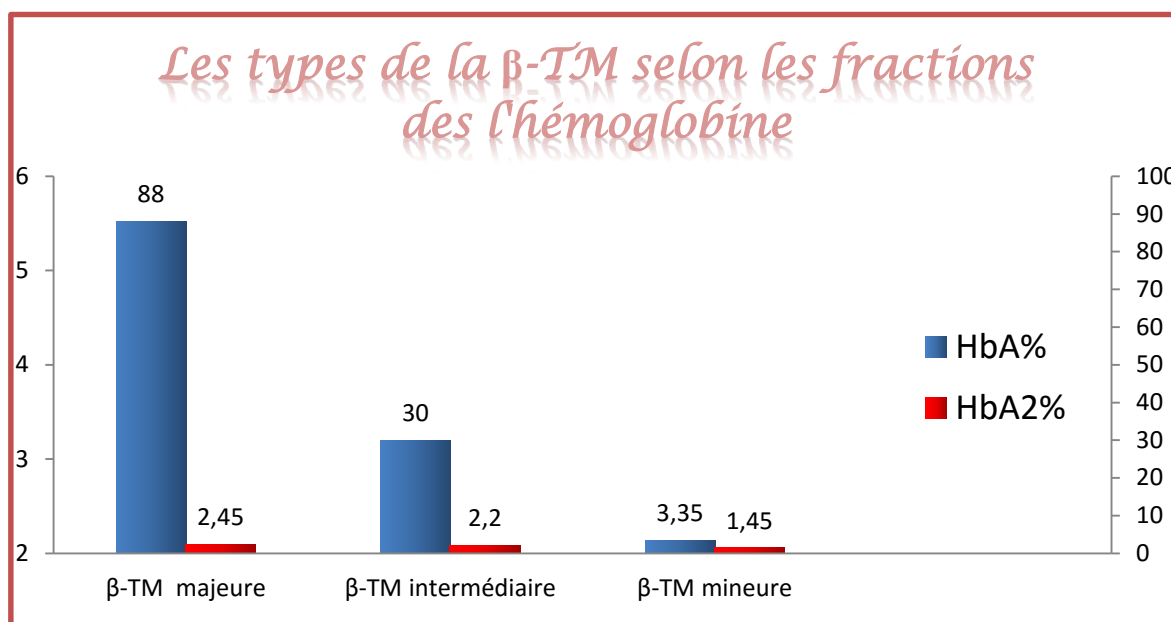


**Figure 8 : Formule sanguine périphérique d'un frottis sanguin.**

### IV-3-Electrophorèse de l'hémoglobine :

L'étude de l'électrophorèse d'Hb a concernée les 10 patients  $\beta$ - thalassémiques et cela pour confirmer le diagnostic posé, les résultats obtenus sont présenté dans le **tableau 6**, **figure9**.

# Chapitre IV : Résultats et discussion



**Figure 9 : La répartition des types de la  $\beta$ -TM selon les fractions des l'hémoglobine obtenues par l'électrophorèse.**

Chez les  $\beta$ -thalassémiques la conformation de la diagnostique repose sur les examens biologiques de l'hémoglobine suite l'analyse des différentes fractions **HbA** **HbA2**. Les 5 cas premiers sont en faveur d'une béta thalassémie majeure avec des valeurs assez élevées pour **HbA%** on a]83-93[et] 1,7-3,2[pour **Hb A2%**.

3 cas de  $\beta$ -TM intermédiaire avec valeurs entre [29- 31] pour **HbA%** et pour la **HbA2%** les valeurs entre [2- 2,4] ; et pour la  $\beta$ -TM mineurs il ya 2 cas ces valeurs entre [2,4- 4,3] pour **HbA%** et pour **HbA2%**les valeurs variées entre [1 -1,9].

## IV-4-Donnée épidémiologique :

### IV-4-1-Le sexe :

Il ya une prédominance du sexe masculin. Le nombre des garçons est de 6 soit 60% et le nombre des filles est de 4 soit 40% (**Figure 10**).

# Chapitre IV : Résultats et discussion

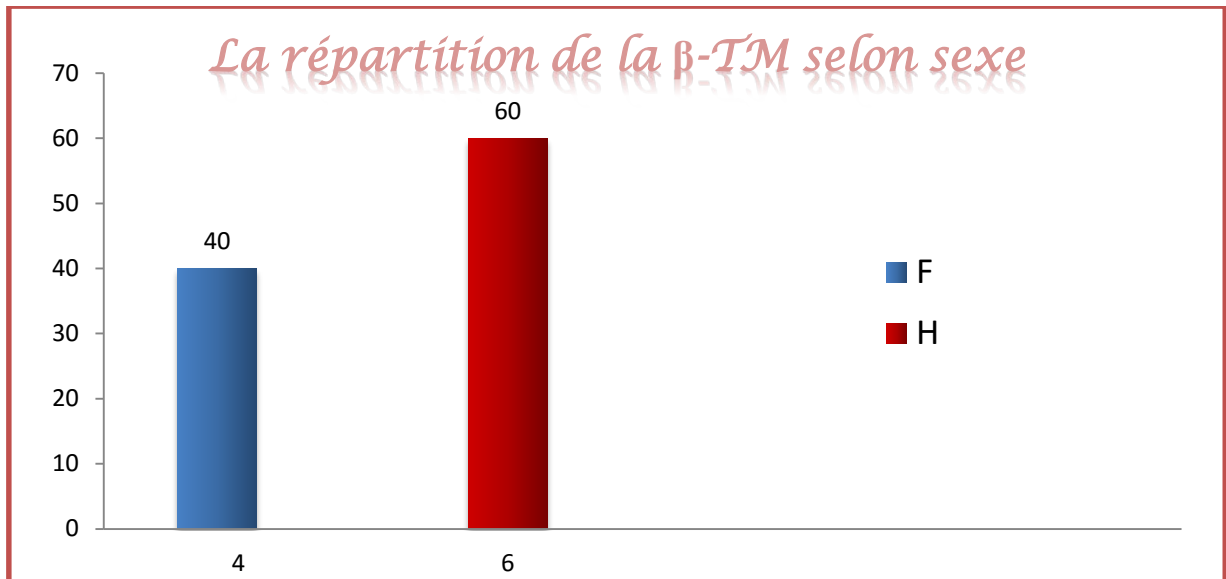


Figure 10 : Répartition de la  $\beta$ -TM selon sexe.

## IV-4-2- L'âge :

L'âge des patients varie entre 1 et 15 ans, avec un âge moyen de 8 ans. La tranche d'âge située entre 5 et 11 ans est prédominante avec 5 cas (50%), suivie de la tranche comprise entre 11 et 15 ans avec 3 cas (30%) et la tranche d'âge entre 1 et 5 ans avec 2 cas (20%). La fréquence de la maladie selon les tranches d'âges est présentée dans le **tableau 7**, **figure 11**.

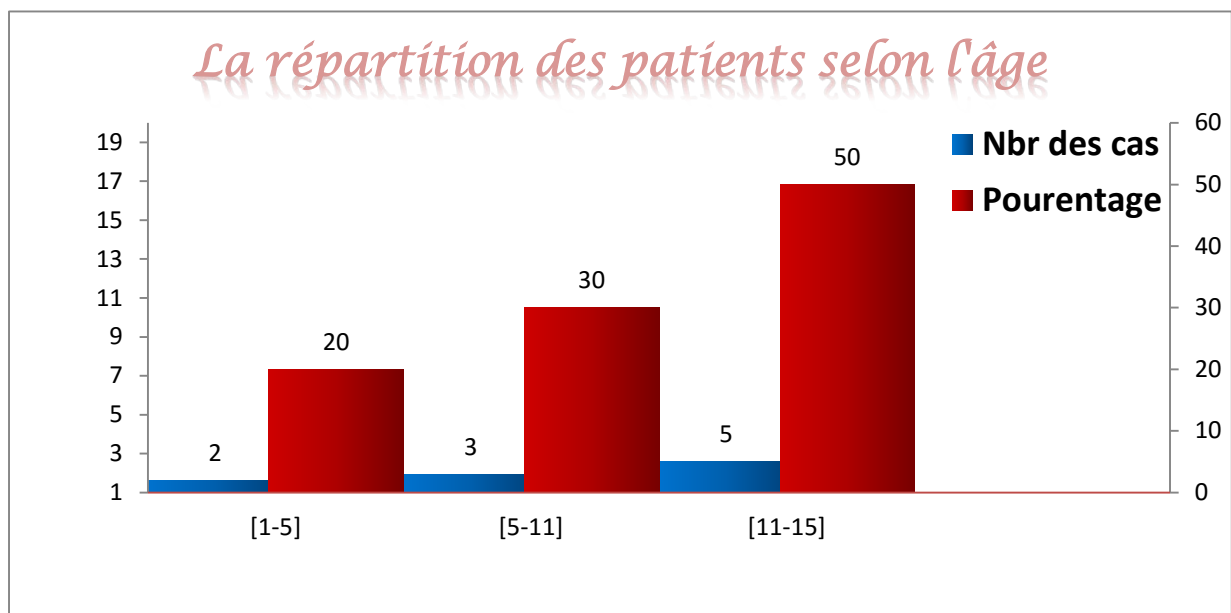
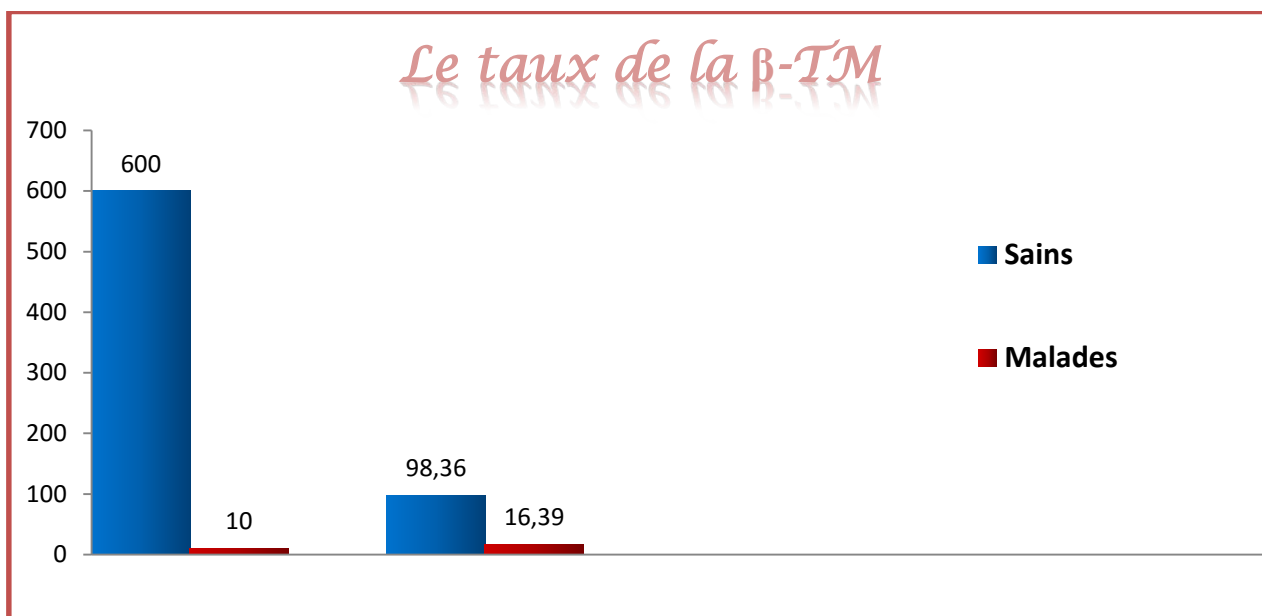


Figure 11: Répartition des patients par tranche d'âge.

# Chapitre IV : Résultats et discussion

## IV-4-3- Le taux de la $\beta$ - thalassémie :



**Figure 12 : nombre et le pourcentage des malades et sains aux niveaux de l'hôpital Ain tedeles.**

Notre étude est basée sur 10 patients (6 hommes et 4 femmes) atteints de cette maladie ( $\beta$ -TM) sur un total de 610 patients au niveau de l'hôpital d'Ain Tedeles (Figure 12).

### ➤ **Discussion général :**

La surcharge martiale post transfusionnelle est devenue un sujet de débat mondial dans le domaine biomédical ou des patients souffrant de pathologies hématologiques telles que les thalassémies. Reçoivent des transfusions régulières d'érythrocytes pour d'une part conserver une qualité de vie acceptable et d'autre part augmenter l'espérance de vie.

L'étude des paramètres érythrocytaires nous a permis de confirmer certains types d'anémie sur un total de 10 patients. Et que cette maladie est fréquente chez les hommes (60%) que les femmes (40%). La prédominance masculine ne peut pas être expliquée par l'existence d'une relation entre le sexe et la maladie puisque la transmission de cette maladie est autosomique récessive non liée au sexe.

Les résultats obtenus indiquent que les sujets sont atteints de la  $\beta$ -TM ; ceci est confirmé par la technique de FNS qui montre des formes des hématies.

- L'examen des frottis sanguin périphérique chez les 10 patients révèle généralement :
  - Une anisocytose : variation de la taille des érythrocytes
  - Une hypochromasie : coloration moins intense

# Chapitre IV : Résultats et discussion

---

- Une microcytose : présence des érythrocytes anormalement petits
- Une poikilocytose : présence des érythrocytes déformés de taille et de répartition inégale.

L'âge des patients varie entre 1 et 15 ans, avec un âge moyen de 8 ans. La tranche d'âge située entre 5 et 11 ans est prédominante avec 5 cas (50%), suivie de la tranche comprise entre 11 et 15 ans avec 3 cas (30%) et la tranche d'âge entre 1 et 5 ans avec 2 cas (20%).

D'une part le nombre d'enfants, atteints de thalassémie, nés récemment entre 2012 et 2017 est inférieur au nombre de naissances des années passées. 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.

Les 10 cas  $\beta$ -thalassémies présentent une anémie sévère c'est la raison pour laquelle la correction par un régime transfusionnel est recommandée afin d'assurer une croissance et une activité normale.

**Conclusion**

# Conclusion

---

La bêta-thalassémie est une des affections génétiques les plus répandues dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'il naît chaque année plus de 100 000 enfants atteints de cette maladie mortelle à l'état homozygote en l'absence de traitement. Ce dernier est astreignant pour les malades et coûteux pour la société. On attend, dans un futur que l'on espère proche, une thérapeutique aussi simple que possible, efficace et applicable au grand nombre.

Cette étude statistique des indicateurs de santé concernant la  $\beta$ -thalassémie nous a permis de retenir les points suivants:

- La fréquence et la prévalence restent basses par rapport aux autres affections pédiatriques.
- La sex-ratio différent de 1, ne reflète pas la nature autosomique de la transmission de la maladie sans doute parce nous ne disposons pas d'un échantillon assez important. Nous remarquons ainsi les garçons sont 2 fois plus touchés que les filles.
- La forme clinique que nous avons pu considérer, touche indifféremment les petits et moyens enfants sans tenir compte de l'âge.
- Les modalités évolutives semblent beaucoup dépendre des procédés thérapeutiques, du délai d'intervention mais surtout de la survenue d'autres maladies, essentiellement infectieuses qui viennent attiser l'apparition de complications graves.
- Enfin, la  $\beta$ -thalassémie est une maladie qui peut se montrer extrêmement graves dans certaines de ses formes et qui implique une prise en charge diagnostique et thérapeutique des plus adéquates et ce, afin d'améliorer la qualité de vie chez ces patient et de repousser au maximum l'apparition de complications.

Les 10 cas des  $\beta$ -thalassémiques qui sont étudiées montrent une anémie traitée par la transfusion sanguine ; mais elle reste bénéfique et peut donner des risques potentiels.

# **Bibliographie**

*Bibliographie*

# Références bibliographiques

---

1. **Anonyme, 1982.** Manuel des techniques de base pour le laboratoire médical. Genève.
2. **Aubry, 2007.** .hémoglobinoses ; étude des thalassémies, génétique et physiopathologie ,Hamida Habtiche ; p :27 ;
3. **Bedir Leila ; Miloudi Radia ,2006.** La Prévalence de thalassémie dans la wilaya d'el-oued mémoire fin d'étude ; p : 4-8 ;
4. **Binet C, 2009.** «Erythropoïèse : Cellules souches, morphologie, compartiments, régulation,» Tours, France.
5. **Baudin B, 2016.** Les hémoglobines normales et pathologiques. Revue Francophone Des Laboratoires. 481: 27-34.
6. **Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F, et al. 2010.**Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia. Nature; 467: 318-22.
7. **Chou ST, Liem RI, Thompson AA, 2012.** Challenges of alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. Br. J Haemato; 159 : 394-404.
8. **Diallo D, 2014.** Physiologie de l'érythropoïèse Diplôme Universitaire de drépanocytose Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, Bamako, Mali.
9. **Djemaa I, 2013.** Mise au point de la DGGE en vue du diagnostic de la bêta thalassémie et drépanocytose. Mémoire de Magister en génétique moléculaire des populations humaines. Université de Tlemcen. pp11-20.
10. **Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, et al, 2014.** An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. Nat Med; 20: 398-407.
11. **El Kamah G, Amr K, 2015.** Thalassaemia-From Genotype to Phenotype. Inherited Hemoglobin Disorders. Anjana Munshi. pp 13-33.
12. **Fattorusso, 2001.** Vademecum clinique du diagnostic au traitement. Paris, pp566-568.
13. **Galactros F, Dhondt J, Ducrocq R ,Guyarda A ,Lahary A ,Maboudou P, North M, Wajacman H ,2003.** bonnes pratiques de l'étude d'hémoglobine.
14. **Galanello Renzo, Dr Raffaella Origa, 2011.** La beta thalassémie majeure.
15. **Gardenghi S, Ramos P, Marongiu MF, Melchiori L, Breda L, Guy E, et al. 2010.**Hepcidin as a therapeutic tool to limit iron overload and improve anemia in beta-thalassemic mice. J Clin Invest; 120: 4466-77.

# Références bibliographiques

---

16. **Groff P, 2007.** Luxembourg Creuset des maladies moléculaire d'hémoglobine.
17. **Guillet Benoît ,2011 .**Gérard Charlotte Pouëdras Marie Hémato Physiologie du globule rouge.
18. **Herzele Paul Van ,2018.**L'Hémoglobine.
19. **Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G, 2012.**« Thalassaemia » Lancet; 379:373-83.
20. **Horn F, Lindenneher G, Grilhosl C, Moc I, Berghold S, Schneider N, Munster B,2005.** Biochimie Humaine. Medecine Science –Flammarion- . pp 484.
21. **Jean-Loup H, Xavier T, 2008.**Genetics dept medical informations, hopital of poitiers,laboratoire d'hématologie, France.
22. **Jeff., 2018.** « Thalassémie - Symptômes et traitement » Le Journal des Femmes Santé.
23. **Joly P, Pondarre C, 2014.** Cathérine Badens. Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Ann Biol Clin. ; 72(6):639-68.
24. **Kikuchi G, Tadashi Yoshida et Masato Noguchi , 2005.** « Heme oxygenase and heme *degradation* », Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 338, n° 1, 9p. 558-567.
25. **Lanzkron S, John J. Strouse, Renee Wilson, Mary Catherine Beach, Carlton Haywood, HaeSong Park, Catherine Witkop, Eric B. Bass et Jodi B. Segal, 2008.**« Systematic Review: Hydroxyurea for the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease », *Annals of Internal Medicine*, vol. 148, n° 12, , p. 939-955 .
26. **Libbey John, 2007.** hématologie ; Rôles protecteurs de l'hème oxygénase et des catabolites de l'hème, Volume 13, numéro 4 .
27. **Libbey John, 2014.** Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques diagnostiques et cliniques, Volume 72, numéro 6.
28. **Laouar R,Saada M,2017 .**Profils génétique et hématologique des  $\beta$ -thalassémies dans l'Est Algérien .
29. **Mahta A, Hoffbrand V ,2003.** Hématologie 1<sup>ère</sup> édition, Boeck supérieur.
30. **Mandal Ananya, 2014.**Test et Complications de Bêta thalassémie.
31. **Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D, 2012.**Annales de biologie cliniques Déférasirox pour la gestion de la surcharge ferrique transfusionnelle chez les personnes atteintes de thalassémie.

# Références bibliographiques

---

32. **Mengual P, 2012.** Biochimie, Structure et Fonction de l'Hémoglobine.
33. **Nicard Quentin, 2017.** Hématies tout savoir sur globules rouges.
34. **Pearson, Howard A , 2003.** Abnormalities of Hemoglobin Structure and Function Part of "Chapter 19 - Blood and Blood-forming Tissues", Rudolph's Pediatrics, Twenty-First Edition.
35. **Perelman R., 1977.** Pédiatrie pratique. Tome I.ED. Maloine, Paris, pp420-422.
36. **Premawardhena A, Arambepola M, Katugaha N, Weatherall DJ, 2008.** Is the beta thalassaemia trait of clinical importance? Br J Haematol; 141: 407-10.
37. **Perrimond H, 2000 .**Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital de La Timone, Marseille, France. Manuscrit n°2292/drépano 2.Journée "Drépanocytose et b-thalassémie», Société de pathologie exotique, Paris, France.
38. **Perutz Ferdinand, 2018.** « **HÉMOGLOBINE** », *Encyclopædia Universalis*
39. **Reinert ,2005.**Vie et mort d'un globule rouge ; Pédiatre, hôpital intercommunal, Créteil, France.
40. **Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, Kautz L, Preza GC, Nemeth E, et al. 2012.**Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. Blood; 120 : 3829-36.
41. **Serge N. Vinogradov, David Hoogewijs, Xavier Bailly, Kenji Mizuguchi, Sylvia Dewilde, Luc Moens et Jacques R. Vanfleteren, 2007.** « A model of globin evolution », *Gene*, vol. 398, n° 1-2, 15, p. 132-142 .
42. **Serre R.-J.-L., 1997.** Génétique des populations. ED. Nathan, Paris, p15.
43. **Smith Yolanda, 2015.**Pathophysiologie de Thalassémie.
44. **Steiger A, 2015.** Hémoglobinopathies. Point de vue Hématologie : 1.
45. **Tassiopoulos S, Deftereos S, Konstantopoulos K, Farmakis D, Tsironi M, Kyriakidis M, et al,2005.** Does heterozygous beta-thalassemia confer a protection against coronary artery disease? Ann N Y Acad Sci ; 1054 : 467-70.
46. **Thuret Isabelle ,2008 .**Centre de référence des thalassémies Service d'hématologie pédiatrique Hôpital des enfants de la Timone, Marseille Association Française de Lutte contre les Thalassémies France.
47. **Vinatier I, 2006.** Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine. Laboratoire CERBA. 10.

# Références bibliographiques

---

48. **Wajcman H ,2013.** Hémoglobines : structure et fonction, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-De-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France.
49. **Yameogo P, 2009.** Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une Alpha thalassémie au centre médical SAINT CAMILLE DE OUAGADOUGOU. Mémoire de l'école doctorale régionale du RABiotech en Biotechnologie Microbienne et Cellulaire. pp10-11.
50. **Zandecki Marc, 2006.Hématologie** biologique Faculté de Médecine DREPANOCYTOSE et principales autres hémoglobinopathies CHU 49000 Angers France
51. **Zhenning He et J. Eric Russell, 2001.** « Expression, purification, and characterization of human hemoglobins Gower-1 ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ), Gower-2 ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ), and Portland-2 ( $\zeta_2\beta_2$ ) assembled in complex transgenic–knockout mice », *Blood*, vol. 97, n° 4, 15 p. 1099-1105.

# Annexes

**Tableau 5 : les 10 cas d'hémogramme FNS des malades de  $\beta$ - thalassémie.**

	sexe	GB	GR	HT	HB	VGM	TGMH	CCMH	PLAQ	Groupe sanguine
1	F	4.8	2.3	18	7.4	80	32.1	30.3	230	O+
2	H	5.06	3.69	22.04	8.3	60	23.8	28.6	200	O+
3	H	6	3,3	22.5	8.2	70.4	23.6	33.5	300	O+
4	F	3.2	2.39	18.14	6.2	60	17.1	37.5	359	O+
5	H	5.8	2.88	20	9.5	69.44	22.57	32.50	370	B+
6	H	5.10	5.64	46.85	14.9	71	25.3	32.5	362	AB+
7	H	6.1	5.2	30.2	12.4	70	24	30.2	312	O+
8	F	3	2.2	17.4	5.5	50	16	31	321	B+
9	H	5.50	4	23	8.6	61	24	29	240	AB+
10	F	4.9	2.5	18.1	6.6	80	31.1	30	210	A+

**Tableau 6 : les fractions des hémoglobines.**

Types de $\beta$ -TM	HbA%	Hb2%
$\beta$ -TM majeure	] 83-93[	] 1,7-3,2[
$\beta$ -TM intermédiaire	] 29-31[	] 2-2,4[
$\beta$ -TM mineure	] 2,4-4,3[	] 1-1,9[

# Annexes

---

**Tableau 7 : le nombre et le pourcentage des patients selon l'âge.**

<b>L'âge</b>	<b>Nombre des cas</b>	<b>Pourcentage%</b>
[1-5]	<b>2</b>	<b>20</b>
[5-11]	<b>3</b>	<b>30</b>
[11-15]	<b>5</b>	<b>50</b>