

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

**EPIDEMIOLOGIE DE LA BETA THALASSEMIE
HETEROZYGOTE DANS LE CHU DE BLIDA**

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juin 2016.

Présenté par :

- **ABIDAT OMayMA.**
- **BELGACEM FELLA.**
- **SITOUAH AMINA ASMA.**

Devant le jury :

- **Dr BOUAAMRA. A : maitre assistant en Epidémiologie CHU Blida. Président de jury**
- **Dr. HAMEL .H : maitre assistante en Hémobiologie CHU Blida. Examinatrice**
- **Dr GUEMGHAR. S : maitre assistante en Pédiatrie CHU Blida. Examinatrice**
- **Dr HADDAD.N : Maitre assistante en Hémobiologie CHU Bida. Promotrice**

Remerciements :

Au Dr N. HADDAD

Merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter de nous encadrer.

Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité.

Aux Membres du jury.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour la qualité et la richesse de votre enseignement.

*Merci à tous ceux et celles qui nous ont aidée dans la
construction de ce travail*

*Merci aux parents, aux proches et aux amis de nous avoir
soutenues tout au long de notre parcours.*

Dédicace

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail qui est le fruit de ma profonde reconnaissance à :

Celle qui ma donner la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma chère mère **Naceira**.

Celui qui a été l'école de mon enfance, qui ma protéger et m'encourager pendant 19 ans d'études, à mon père **Mohamed**.

Que dieu les gardent et les protègent pour moi.

Celui qui a été mon ami et mon frère, à mon petit frère **Yahya**.

Celui qui m'a appris la patience, qui a été toujours à mes côtés, qui n'a jamais arrêté de me soutenir, à mon cher fiancé **Salah Eddine**.

Mes deux chères tentes **Houria et Zohra**.

Toute la famille Abidat : **Mani**, 3amto **Fatiha** et 3amto **Fatmazohra**, 3amo **Hamid** et sa femme **Zineb**, 3amo **Djilali**.

Et sans oublier les deux **nouveaux** membres de ma famille **Ryane** et **Lina**.

Mon frère, qui m'a soutenu pendant 6 ans **Hako**.

Sans oublier mes deux chères amies Fella et Amina.

Oumayma

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A ma chère mère Fatma Zohra

A mon cher père Mustapha

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

En témoignage de mon grand amour et respect pour vos sacrifices
Puisse dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé,
longue vie et bonheur

A ma tante Kheira

Celle qui n'a cessé de me soutenir et de m'encourager

A mes frères Ismail et Mohamed

Et ma sœur Randa

A qui je souhaite la réussite dans leurs vies

A mon cher petit Yasser que j'aime

A ma grand-mère Fatiha

Que dieu la garde pour nous

A toute ma famille et mes amis

A mes deux amies Oumayma et Amina

Avec qui j'ai partagé les moments de réalisation de ce travail

Je vous souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur

FELLA

Dédicace

Louange à dieu de nous avoir permis de réaliser et de faire ces études. Je dédie avec une très grande joie et de gaité gracieusement ce mémoire de fin d'études :

Aux être les plus chères de mon cœur, à mes parents (**ABDERRAHMANE, FARIDA**), pour toute leur tendresse et les sacrifices consentis pour mon éducation et ma formation et qui n'a égal que le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Que dieu les garde et les protège.

A celui qui n'a cessé de me soutenir et de m'encourager tout au long de l'année, à celui qui à été toujours présent à mes côtés pour me consoler quand il fallait à mon mari **YOUCEF**.

L'autre partie de mon cœur, ma belle-mère **FATMA**, mon beau père **ALI**.

A mon grand-père **MOULOUD** qui m'a toujours soutenu et m'a encourager.

A mes chères amies **OUMAYMA, FELLA** et **MESSAOUDA**.

A mon chers frère **ABD EL Malek**.

A mes deux chères sœurs **LATIFA** et **IKRAM**.

A mes beaux-frères **MOHAMED** et **HAMZA**.

Mon soutien à la vie, mes belles sœurs **SAMIA, MALIKA** et **DJAMILA**.

A mes chers neveux **YASSER, IYAD, ILYAS, ANES, AMINE, ALAA, LOKMAN** et **NADIR**.

A ma nièce **YOSRA**.

A tous les collègues de promotion de pharmacie.

Tous qui ont participé pour finir ce modeste travail de près ou de loin.

AMINA-ASMA

Table des matières

Liste des tableaux

Listes des figures

Liste des abréviations

Introduction	1
Partie théorique	
I. Rappel physiologique sur l'hémoglobine	2
I.1. Définition.....	2
I.2. Structure	2
I.3. Fonction.....	2
I.4. Ontogenèse	3
I.5. Génétique	4
II. Hémoglobinopathies	5
II.1. Définition.....	5
II.2. Classification.....	5
II.2.1. Les anomalies de structure de la protéine.....	5
II.2.1.1. Mutation de la poche de l'hème.....	5
II.2.1.2. Mutation des zones de contact.....	5
II.2.1.3. Mutation de la cavité centrale.....	6
II.2.2. Les anomalies de synthèse des chaînes de globine.....	6
III. Les β thalassémies	7
III.1. Définition.....	7
III.2. Mécanisme génétique.....	7
III.3. Physiopathologie.....	10

III.4. Diagnostic	11
III.4.1. Circonstances de découverte	11
III.4.2. Examens d'orientation	12
III.4.2.1. Béta thalassémie homozygote	12
III.4.2.2. Béta thalassémie hétérozygote	12
III.4.3. Diagnostic de certitude	13
III.4.3.1. Béta thalassémie homozygote	13
III.4.3.2. Béta thalassémie hétérozygote	13
III.4.4 Diagnostic différentiel	14
III.5. Les apparentés aux béta thalassémies	14
III.6. Prise en charge	16
III.6.1. Traitement	16
III.6.1. 1. Les transfusions de concentrés de globules rouges	16
III.6.1.2. Le traitement chélateur du fer	16
III.6.1.3. La splénectomie	19
III.6.1.4. La greffe de CSH	19
III.6.1.5. Traitement en cours de développement	20
III.6.2. Conseil génétique	24
III.6.3. Diagnostic prénatal	25
III.6.4. Pronostic	25
 Partie pratique	
I. 1. Matériel	26
I.1.1. Structure d'étude	26

I.1.2. Population de l'étude	26
I.1.3 Instruments de l'étude.....	26
I.1.3.1. Échantillons biologiques.....	26
I.2.Méthodes	27
I.2.1. Hémogramme.....	27
I .2.2. Électrophorèse à PH alcalin.....	29
I.2.2.1.Principe.....	29
I .2.2.2.Mode opératoire.....	29
I.2.3. Dosage : par densitomètre.....	34
I.2.4. Enquête familiale.....	36

Résultats

II.1. Répartition des sujets β thalassémiques par rapport à la population étudiée.....	37
II.2. Répartitions des sujets atteints de β thalassémie par rapport aux autres hémoglobinopathies.....	38
II.3.Répartition des formes β thalassémiques hétérozygotes au cours des années.....	39
II.4.Caractéristiques de la population étudiée	40
II.5.Circonstances de découverte.....	42
II.6. Etude de la transmission des gènes β thalassémiques.....	43
II.7.Les caractéristiques de l'hémogramme.....	44
II.8.Le profil électrophorétique de l'hémoglobine.....	45

Discussions

Conclusion

Bibliographie

Annexes

Résumés et mots clés

Liste des tableaux :

N ^o	Titre	Page
1	Les mutations les plus fréquentes dans la β thalassémie, leur degré de sévérité	09
2	Caractéristiques de l'hémogramme	12
3	Profil électrophorétique des formes β thalassémiques.	13
4	Les variations du bilan martial dans les différents types	14
5	Récapitulatif de stratégie de traitement chélateur de fer	18
6	Numération globulaire sanguine en fonction de l'âge selon l'OMS	27
7	Limites extrême des données humaines en fonction de l'âge	28
8	Répartition des sujets β thalassémiques par rapport à la population étudiée.	37
9	Répartition des sujets β thalassémiques par rapport aux autres hémoglobinopathies.	38
10	Répartition des formes β thalassémiques hétérozygotes au cours des années.	39
11	Répartition des sujets β thalassémiques hétérozygotes selon le sexe	40
12	Répartition de différents sujets hétérozygotes étudiés en fonction de leurs motifs de consultation.	42
13	Nombre de porteurs sains dans les couples	43
14	Nombre d'enfants porteurs	43
15	Caractéristique de l'hémogramme chez les formes hétérozygotes	44
16	Le profil électrophorétique de l'hémoglobine chez les hétérozygotes	45

Liste des figures :

Figure	Titre	Page
1	Structure de l'hémoglobine	2
2	Structure et organisation schématique des deux familles de gènes globine.	4
3	Les différents types de mutations bêta-thalassémiques	8
4	Correction de l'érythropoïèse inefficace par un médicament, le Sotatercept (Celgene®), qui bloque GDF11.	22
5	Schéma représentant l'érythropoïèse physiologique et inefficace et le rôle des inhibiteurs JAK2 et les pièges à ligands sur cette dernière.	24
6	Graphe montrant l'amélioration de survie au fil des années aux royaumes unis.	28
7	Préparation du tampon de migration. (Photo originale)	29
8	Trempe de la plaque d'acétate de cellulose dans le tampon de migration. (Photo originale)	30
9	Préparation des hémolysats. (Photo originale)	30
10 -11	Dépôts des hémolysats dans les alvéoles. (Photo originale)	31
12-13	Essorage de l'excès de tampon. (Photo originale)	31
14-15	Dépôt des hémolysats sur la plaque d'acétate de cellulose. (Photo originale)	31
16	Préparation de la chambre de migration. (Photo originale)	32
17-18	Migration des différentes fractions de l'hémoglobine. (Photo originale)	32
19	Coloration de la plaque d'acétate de cellulose. (Photo originale)	33

20-21	Résultat après migration sur acétate de cellulose à Ph alcalin	34
22	Profil électrophorétique.	36
23	Profil densitométrique.	36
24	Nombre des sujets hétérozygotes selon leur âge.	41

Liste des abréviations

β : béta

α : alpha

γ : gamma

θ : thêta

ζ : sigma

ε : epsilon

δ : delta

GR: globule rouge

CO₂ : le dioxyde de carbone

O₂ : oxygène

Fe ++ : fer ferreux

2,3-DPG: 2,3 diphosphoglyceraldehyde

Hb : hémoglobine

Pg: picogramme

fl: fintolitre

g : gramme

dl : décilitre

Ht: hématocrite

Plt : les plaquettes

FNS : formule numération sanguine

Homo : homozygote

Hétéro : hétérozygote

Drépano : drépanocytose

Hbc : hémoglobinosé C

Thal : thalassémie

SC : sous cutané

CFH : concentration de ferritine intrahépatique

GHVD : réaction Du greffon contre l'hôte

EI : érythropoïèse inefficace

L : litre

ml : millilitre

Kb : kilo bar

µg : microgramme

CTF : Capacité Totale de Fixation

CST : coefficient de saturation de la transferrine

RST : récepteur soluble de la transferrine

Glossaire

Hépatosplénomégalie : augmentation du volume de la rate et du foie.

L'hème : un cofacteur essentiel de l'hémoglobine contenant un atome de fer

Protoporphyrine : précurseur de porphyrine, protéine jouant un rôle majeur de transport de l'oxygène dans le sang

Hypochrome : la baisse de la teneur en hémoglobine de globule rouge.

Homozygote : se dit d'un individu dont les allèles (gène de la même fonction, situé au même niveau et portés sur les chromosomes d'une même paire.) sont identiques.

Hétérozygote : se dit d'un individu dont les allèles (gène de la même fonction, situé au même niveau et portés sur les chromosomes d'une même paire.) sont différents.

Splénectomie : ablation chirurgicale de la rate.

Hypersplénisme : syndrome se caractérisant par une nette diminution du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes dans le sang circulant, secondaire à une activité trop importante de la rate dont le volume est généralement augmenté (hypertrophie).

Récessive : se dit d'un gène qui manifeste son effet seulement s'il existe sur les deux chromosomes de la paire

Mutation : au moment de division cellulaire, modification brutale d'un segment plus ou moins étendu de la molécule d'ADN qui constitue le chromosome

Apoptose : processus actif d'autodestruction par fragmentation de certaines cellules (lymphocytes) aboutissant à leur phagocytose

Délétion : absence d'un fragment moléculaire dans une chaîne d'ADN, peut entraîner des malformations

Introduction :

Les hémoglobinopathies, principalement constituées par les thalassémies et la drépanocytose, sont les maladies héréditaires mono géniques les plus répandues et les plus étudiées dans le monde. On évalue à environ 7% de la population mondiale soit 400 millions le nombre de porteurs hétérozygotes d'une hémoglobinopathie. Il naît entre 300 et 400 000 enfants porteurs d'une hémoglobinopathie sévère parmi lesquels 100 000 thalassémiques majeurs.[1]

La B thalassémie, initialement décrite dans les populations du bassin méditerranéen où elle est endémique, d'où son nom (thalasso= mer, Haima= sang), elle est aussi très répandue dans tout le Moyen-Orient, le sud et l'est de l'Asie, l'Afrique de l'Ouest et les Antilles.

En Algérie, sa prévalence est de 2% (selon une enquête nationale réalisée en 2007 sur 2000 personnes tirées au sort).

Cette affection génétique, le plus souvent à transmission autosomale récessive se caractérise par la réduction ou l'absence de synthèse des chaînes B globines, entraînant un déséquilibre entre les chaînes, avec excès des chaînes non appariées, une érythropoïèse inefficace et une anémie hémolytique.[2]

C'est la profondeur de l'anémie et l'importance des besoins transfusionnels, qui permettent de classer les thalassémies homozygotes en forme majeure (anémie de Cooley) ou intermédiaire, les formes hétérozygotes sont asymptomatiques.

Cooley et Lee en 1925 décrivent chez cinq jeunes enfants, une anémie sévère associée à une hépato-splénomégalie, une pigmentation anormale de la peau et des déformations osseuses. Le résultat clinique chez les patients non traités est un échec catastrophique de la croissance et du développement, de nombreuses complications (l'insuffisance cardiaque, la sensibilité aux infections...) et la mort précoce sans traitement. La durée de vie moyenne des β -thalassémies majeures non traitées était inférieure à 4 ans, $\geq 80\%$ meurent dans les 5 premières années.

La principale modalité du traitement est des transfusions sanguines régulières chaque 2 à 4 semaines couplées avec la chélation du fer. Avec ce traitement, quelques chanceux ont atteint la 3^{ème} ou la 4^{ème} décennie.

Le seul traitement curatif actuellement disponible, sous la forme de la transplantation de la moelle osseuse, est au-delà de la portée de tous.

La nature chronique du traitement de la maladie impose un stress financier, émotionnel et social sur la famille.

Dans ce scénario, la prévention et le contrôle de la thalassémie méritent une priorité absolue.

L'expérience du Chypre, la Grèce et l'Italie montre que cette maladie génétique peut être efficacement contrôlée par l'éducation publique, le dépistage de la population, le conseil génétique, et le diagnostic prénatal.

L'incidence de la thalassémie majeure par ces mesures simples a été réduite de 96% à Chypre, 62% en Italie et 52% en Grèce.

En Algérie, la β thalassémie est l'hémoglobinopathie la plus fréquente avec une prévalence de 2%, mais les données exactes relatives à la prévalence des hémoglobinopathies et en particulier la beta thalassémie dans la région de Blida sont rares.

Objectif :

La présente étude a été entreprise pour :

- Déterminer la fréquence de la beta thalassémie hétérozygote diagnostiquée au CHU de BLIDA entre novembre 2012 et décembre 2015.
- Réfléchir sur un programme de dépistage des formes hétérozygotes et de prévention des formes homozygotes.

Partie théorique

I.4. Ontogenèse :

Plusieurs hémoglobines se succèdent au cours de la vie, et à tout moment, il en existe plusieurs simultanément. Ces hémoglobines se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent. Chez l'homme, au cours de l'évolution ontogénique, le profil des hémoglobines change deux fois. La première de ces commutation (ou « switch ») coïncide avec le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, le second avec celui de la vie fœtale à la vie adulte.

Durant la vie embryonnaire, deux chaînes de la famille α coexistent : ζ qui apparaît la première puis α . De même il existe deux chaînes de type β : ε spécifique à cette période initiale de la vie et les chaînes γ (ou fœtales). Ces diverses sous unités permettent de réaliser les trois hémoglobines de l'embryon, l'Hb Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), l'Hb Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) et l'Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$). [5-6]

Dans la période fœtale, l'Hb F de structure ($\alpha_2\gamma_2$) est le constituant principal. Sa synthèse débute dès les stades précoces de la gestation et s'élève entre les 8^e et 10^e semaines, à un taux de 90%. [7]

Peu avant la naissance, entre les 32^e et 36^e semaines de gestation, les chaînes γ sont progressivement remplacées par les chaînes β de l'adulte.

Chez le nourrisson, le profil électrophorétique s'observe à partir de l'âge de six mois. Le switch des chaînes γ et β est effectué à 90% à six mois, et à 95% à 1 an. Il est terminé vers 5-6 ans.

Il existe un constituant mineur, l'Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$) dont la synthèse débute pendant la période néonatale et qui est exprimée à un taux inférieur à 3,1%.

L'Hb F ne subsiste plus qu'à l'état de traces (<1%) et qui reste limitée à une population restreinte. [8]

Le statut hémoglobinique d'un adulte sain comporte :

Hb A ($\alpha_2\beta_2$) : 97%

Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$) \leq 3.1%

Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) \leq 1% [9]

I.5. Génétique :

La famille α globine est localisée sur le bras court du chromosome 16, la famille β globine sur le bras court du chromosome 11.

Les gènes sont organisés de 5' en 3' selon leur ordre d'expression au cours du développement :

- Dans la famille α , gène ζ embryonnaire, $\alpha 2$ et $\alpha 1$ fœtaux /adultes.
- Dans la famille β , gène ε embryonnaire, $G\gamma$ et $A\gamma$ fœtaux, δ (minoritaire) et β adultes. [10]

En amont du locus β -globine, cinq sites hypersensibles à l'ADNase 1 (HS1→5.numerotés de 3' en 5') constituent une zone régulatrice majeure : le LCR (Locus Control Région), un autre site, a été identifié en aval (3'HS1).

Sur le chromosome 16 (locus α -globine) un site unique, correspondant à une zone régulatrice majeure, le site HS-40, a été mis en évidence 40Kb en amont du gène ζ .

Le gène θ semble être transcrit mais non traduit en protéines. [11]

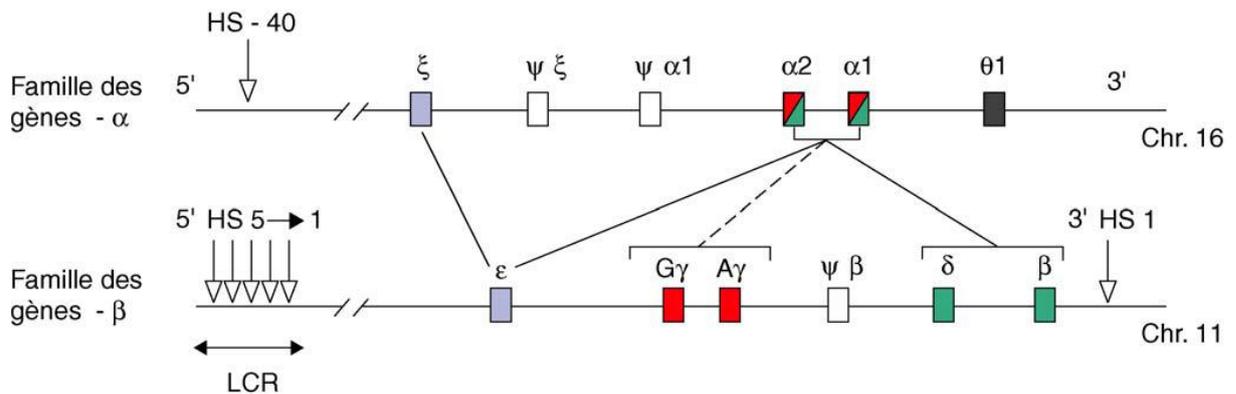


Figure 02 : Structure et organisation schématique des deux familles de gènes globine. [12].

Chez les sujets normaux, les gènes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ sont dupliqués. Il existe donc quatre gènes de structure α pour une partie de chromosome 16. En revanche, les gènes $\alpha 2$ sont trois fois plus exprimés que les gènes $\alpha 1$. Par contre le gène β n'est pas dupliqué, il existe donc que deux gènes β . [13]

II. Hémoglobinopathies

II.1. Définition :

Les hémoglobinopathies sont classiquement distinguées en deux catégories, selon que l'on observe un défaut qualitatif avec production en quantité normale d'une Hb « anormal » ou un défaut quantitatif de production de l'Hb normale, ce qui correspond à une thalassémie.

Il s'agit bien, en effet de maladies différentes dans leur expression et leur physiopathologie. Dans leur forme classique, ni la présentation, ni l'évolution ne sont les mêmes au niveau génétique, cependant la distinction reste un peu arbitraire.

D'autre part, plusieurs Hb anormales ont été identifiées qui s'avèrent aussi thalassémique, mais surtout ce sont souvent les mêmes défauts génétiques qui sont à l'origine des deux pathologies avec une transmission autosomique récessive. [14]

II.2. Classification :

Les anomalies de l'hémoglobine se répartissent en deux grands groupes :

II.2.1. Les anomalies de structure de la protéine :

Responsables d'anémies, plus rarement de polyglobulie ou de cyanose. C'est dans cette catégorie que situe la drépanocytose par exemple.

Ces anémies sont dues en général à des mutations qui peuvent être observées sur différents niveaux :

II.2.1.1. Mutation de la poche de l'hème :

La mutation de la poche de l'hème provoque la modification des de l'Hb et devient ainsi instable, entraînant une anémie hémolytique. Enfin l'affinité pour l'O₂ peut être modifiée ce que traduit une polyglobulie (affinité augmentée) ou une cyanose (affinité diminuée).

II.2.1.2. Mutation des zones de contact :

Des mutations peuvent toucher les zones de contact entre sous-unités. Leur mutation se traduira par une Hb instable et une anémie hémolytique.

II.2.1.3. Mutation de la cavité centrale :

Quelques mutations ont été décrites, touchant les résidus de la cavité centrale, extrémité des chaînes polypeptidiques impliquée dans les ponts salins qui stabilisent la forme désoxygénée de la molécule, sites de fixation du 2,3-DPG. Chez ces variants, l'affinité pour l'oxygène est le plus souvent augmentée

II.2.2. Les anomalies de synthèse des chaînes de globine :

Ce sont d'une part les syndromes thalassémiques dont α -thalassémie qui est due à un déficit de synthèse des chaînes α , et les β -thalassémies résultant d'un déficit de synthèse des chaînes β , et d'autre part les persistances héréditaires de l'hémoglobine fœtale. [14]

III. Les β thalassémies

III.1. Définition :

La β -thalassémie est une anémie hémolytique de transmission autosomique récessive. Elle se caractérise par la réduction (β^+ thalassémie) ou l'absence (β^0 thalassémie) de production de la chaîne β -globine. [15]

Cette hémoglobinopathie possède des présentations cliniques très variables : certaines formes n'entraînent aucun symptôme et d'autres mettent la vie en danger. Selon la gravité de l'anémie, les premiers signes vont apparaître dans la petite enfance (entre 6 mois et 12 mois.) ou plus tardivement.

Elle est très répandue dans les régions du bassin méditerranéen ainsi que dans tout le moyen orient, le sud et l'est de l'Asie, l'Afrique de l'ouest et les Antilles. [16]

III.2.Mécanisme génétique :

Dans le cas le plus fréquent, le défaut de synthèse des chaînes β résulte d'une mutation ponctuelle portant sur un des gènes β ou sur les deux.

On distingue des mutations qui abolissent totalement la synthèse d'hémoglobine A, ou mutations β^0 thalassémiques, de celle qui diminuent le taux de synthèse ou mutations β^+ thalassémiques qui peuvent donner naissance aux 3 types d'allèles β thalassémiques en fonction de leur localisation (figure3).[17]

- **mutations β^0 thalassémiques :**

Il s'agit principalement des mutations touchant le codon d'initiation ou les sites d'épissage (deux premières ou dernières bases d'un intron).

Dans le premier cas, l'étape de transcription sera complètement abolie ; dans le second, c'est l'épissage du pré-ARNm β globine qui sera caractérisé par l'absence des séquences consensus d'épissage en début ou en fin d'exon. Les mutations non-sens et les délétions/insertions courtes entraînant un décalage du cadre de lecture (FAUX-SENS) donnent également naissance à des allèles β^0 thalassémiques mais uniquement quand ces anomalies touchent les deux premiers exons du gène.

- **mutations β +thalassémiques :**

Il s'agit souvent de mutations au niveau des séquences promotrices du gène β qui ont pour conséquence une fixation moindre (mais pas nulle) des facteurs de transcription. Les zones concernées sont principalement les boîtes TATA, CAAT et la boîte CACCC qui est dupliquée. Peuvent également appartenir à cette catégorie des mutations introniques (hors des sites d'épissage) qui créent des sites alternatifs d'épissage et diminuent ainsi l'efficacité de l'épissage normal sans l'abolir totalement et des mutations au niveau de la région 3'-UTR (un-translated region) qui affectent l'addition de la queue poly-A à l'ARNm épissé.

- **mutations β thalassémiques dominantes :**

Elles sont relativement rares mais très importantes à diagnostiquer car elles sont associées à une expression clinique relativement sévère, même à l'état hétérozygote, en raison de la composante hémolytique associée. Il s'agit typiquement de mutations faux-sens au niveau de l'exon 3 du gène β [17][18]

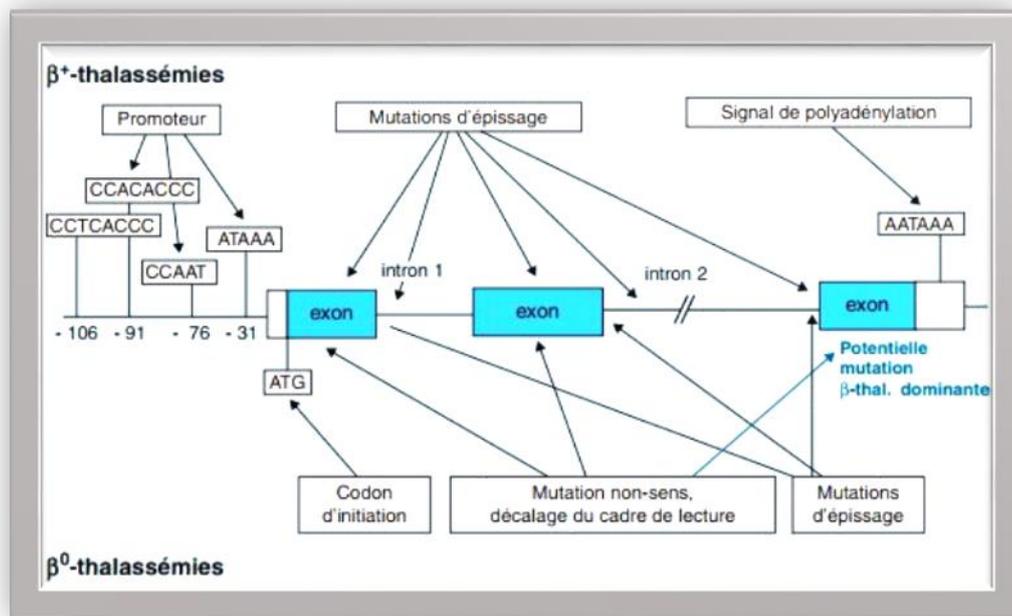


Figure 03. Les différents types de mutations bêta-thalassémiques. [17]

Population	β -gene Mutation	Severity
Indian	-619 del	β^0
Mediterranean	-101	β^{++}
Black	-88	β^{++}
Mediterranean; African	-87	β^{++}
Japanese	-31	β^{++}
African	-29	β^{++}
Southeast Asian	-28	β^{++}
Black	-26	β^{++}
Mediterranean; Asian Indian	IVS1-nt1	β^0
Mediterranean; Asian Indian	IVS1-nt5	β^0
Mediterranean	IVS1-nt6	β^{+++}
Mediterranean	IVS1-nt110	β^+
Chinese	IVS2-nt654	β^+
Mediterranean	IVS2-nt745	β^+
Mediterranean	codon 39	β^0
Mediterranean	codon 5	β^0
Mediterranean; African-American	codon 6	β^0
Southeast Asian	codons 41/42	β^0
African-American	AATAAA to AACAAA	β^{++}
Mediterranean	AATAAA to AATGAA	β^{++}
Mediterranean	Hb Knossos	β^{++}
Southeast Asian	HDE	β^{++}

Tableau 01 : les mutations les plus fréquentes dans la β thalassémie, leur degré de sévérité [19]

III.3. Physiopathologie :

Dans la thalassémie homozygote, le déséquilibre de chaînes α et β qui résulte des mutations entraîne l'apparition de chaînes de globines dépareillées à l'origine, au niveau médullaire, d'une mort cellulaire prématurée ou apoptose des précurseurs de la lignée rouge dite aussi érythropoïèse inefficace. Les globules rouges (GR) pathologiques mais viables libérés par la moelle osseuse sont en partie détruits au niveau splénique ou directement hémolysés dans la circulation par précipitation de l'hémoglobine. La combinaison de la destruction médullaire, splénique et périphérique des globules rouges entraîne une anémie aboutissant progressivement au tableau clinique d'une thalassémie sévère. Les GR altérés entrent dans la rate où ils sont capturés dans son environnement à pH bas et pauvre en oxygène. Par la suite, la splénomégalie exacerbe le trappage de GR et aggrave l'anémie. L'anémie et la faible oxygénation des tissus entraînent une hyperproduction d'érythropoïétine par le rein qui stimule l'érythropoïèse inefficace médullaire et donne les déformations osseuses classiques retrouvées chez les patients atteints de β thalassémie Majeur mal prise en charge. En plus de la surcharge en fer liée aux transfusions, l'érythropoïèse inefficace stimule l'absorption gastro-intestinale de fer et peut être à l'origine d'une surcharge en fer même chez des patients atteints de β thalassémie intermédiaire ne nécessitant pas de transfusion. La surcharge en fer lors de l'érythropoïèse inefficace serait liée à une action inadéquate de la hepcidine (hormone antimicrobienne qui joue un rôle majeur dans les surcharges et les déficits en fer). En situation normale, cette hormone maintient à un taux bas le fer biodisponible circulant en réduisant l'absorption intestinale du fer, en prévenant le relargage et en recyclant le fer libéré par les macrophages et les cellules du système réticuloendothélial.

Le fer non lié à la transferrine peut endommager les glandes endocrines, le cœur et le foie. Il peut altérer les myocytes et entraîner une arythmie et une défaillance cardiaque, première cause de décès chez les patients thalassémiques.

Ainsi, l'anémie de la β thalassémie homozygote aura une composante centrale (l'érythropoïèse inefficace en est le fait majeur), une composante hémolytique et une composante d'hémodilution (liée à l'hépatosplénomégalie).

L'excès de chaînes α entraîne une augmentation de la production d'Hb F ($\alpha_2\gamma_2$). [19]

Les formes hétérozygotes sont peu symptomatiques et l'excès de chaînes α entraîne une augmentation de la production de l'HbA2 ($\alpha_2\delta_2$). [19]

III.4.Diagnostic :

III.4.1.Circonstances de découverte :

Différentes formes de thalassémie se distinguent en fonction de la sévérité de la présentation clinique.

III.4.1.1.Bêta-thalassémie homozygote :

C'est la profondeur de l'anémie et l'importance des besoins transfusionnels qui permettent de classer les thalassémies en forme majeure (anémie de Cooley) ou intermédiaire.

- **Forme majeure :**

La bêta-thalassémie devient manifeste lorsque la synthèse des chaînes bêta (synthèse de l'hémoglobine adulte HbA ($\alpha_2\beta_2$) remplace celle des chaînes gamma (hémoglobine fœtale HbF ($\alpha_2\gamma_2$)) pendant les premiers mois de vie.

L'âge de présentation est la première année de vie entre 6 et 12 mois.

Les enfants de 1 an : ne se développent pas, n'ont pas un poids normal (retard de croissance) ; présentent une augmentation progressive du volume de l'abdomen du fait de la splénomégalie qui est souvent volumineuse ; hépatomégalie ; guérissent difficilement après un épisode infectieux ; lithiase pigmentaire ; déformations osseuse, faciès mongoloïde, des problèmes graves d'occlusion dentaire. [20][21][22][23][24]

- **Forme intermédiaire :**

Une forme dite intermédiaire dans laquelle l'anémie est moins sévère et se manifeste plus tardivement à la deuxième année de vie.

La croissance des patients est normale ou retardée, un retard pubertaire est habituel, pâleur cutanéomuqueuse ; l'examen clinique montre une splénomégalie.

Pas de nécessité de transfusion sanguine mensuelle. [25][23]

III.4.1.2.Bêta-thalassémie hétérozygote :

Les sujets porteurs sont asymptomatiques, exceptionnellement une discrète splénomégalie peut être constatée.

Elle se révèle par des stigmates biologiques dans trois circonstances :

- Lors d'une enquête familiale dans un contexte d'hémoglobinopathie.
- Lors d'un hémogramme demandé pour autre pathologie.
- Lors d'un dépistage systématique dans un but épidémiologique. [21][23]

III.4.2.Examens d'orientations :

III.4.2.1.Bêta-thalassémie homozygote :

- **Forme majeure :**

L'hémogramme montre une anémie sévère (Hb < 7 g/dl) ; microcytaire (VGM : 60-65 fl). Et hypochrome (TCMH < 26 pg), le taux de réticulocytes est peu élevé (régénérative).

Le frottis sanguin montre une anisocytose, une poïkilocytose, des hématies à ponctuations basophiles et une érythroblastose.

Hyper bilirubinémie libre est retrouvés supérieur à 10 mg /l à cause de l'hémolyse chronique.

La sidérémie est légèrement augmentée du fait de l'absorption intestinale accrue du fer qui est secondaire à la dyserythropoïese. [20][21][23]

- **Forme intermédiaire :**

Le taux d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dl donc l'anémie est modéré . En générale elle bien toléré. [23]

III.4.2.2.Bêta-thalassémie hétérozygote

Le signal biologique est la pseudo polyglobulie microcytaire hypochrome (VGM inférieur à 70fl) ; généralement il n'y a pas d'anémie, le taux de réticulocytes augmenté ou normal.

Les paramètres sideremiques sont normaux. [23][24]

Selon le tableau suivant :

	Thalassémie mineure	Thalassémie intermédiaire	Thalassémie majeure
Hb (g/dl)	10 à 14	6 à 10	<6
VGM	60 à 80	50 à 70	50 à 60
Microcytose/Hypochromie	modérée	modérée	sévère

Tableau 02 : Caractéristiques de l'hémogramme (extrait du livre d'hématologie en pratique clinique). [26]

III.4.3. Diagnostic de certitude :

III.4.3.1. Béta thalassémie homozygote :

L'étude de l'Hb (le dosage de ses différentes fractions inclus) permet de poser le diagnostic. Cette étude montre une présence quasi exclusive de l'Hb F (60-98 %), un taux d'HbA2 normal ou augmenté et une HbA absente ou très diminuée (dans les formes avec production d'une chaîne β anormale). [27].

III.4.3.2. Béta thalassémie hétérozygote :

Le diagnostic repose sur l'augmentation du taux d'HbA2, généralement de l'ordre de 4 à 5 %. Il s'agit d'une augmentation relative et non pas absolue. [8][28][29].

Il existe une augmentation d'HbF associée dans un certain nombre de cas, généralement comprise entre 2 et 7 % [8][28][29].

Hémoglobine (p.100)			
	Hb A	Hb F	Hb A2
Normal	97	<1	2 à 3
Thalassémie mineure	90 à 95	1 à 5	4 à 7
Thalassémie intermédiaire	30 à 50	50 à 70	0 à 5
Thalassémie majeure	0	95 à 100	0 à 5

Tableau 03 : Profil électrophorétique des formes β thalassémiques.

III.4.4. Le diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel des différentes formes de thalassémie et d'autres anémies microcytaire peut paraître à première vue complexe. Cependant, malgré le grand nombre de mutations et de combinaisons possibles, les tableaux cliniques et hématologiques se résument à une demi-douzaine de situations bien définies. Cette notion est importante pour l'élaboration rationnelle du diagnostic et du traitement [26].

	Fer sérique	CTF	CST	Ferritine	RST
Carence martiale	↓	↑↑	↓	↓	↑
Inflammation chronique	↓	↓	N	↑	N
Carence + inflammation	↓	↓ ou N	↓ ou N	↑ ou N	↑
Thalassémie	↑	N	N	↑	N
Anémie sidéroblastique	N	N	N	N	N
Atransferrinémie		↓↓		↑	

Tableau 04 : les variations du bilan martial dans les différents types d'anémie [30]

III.5. Les apparentés aux β thalassémie :

• Hémoglobine Lepore :

Est le produit d'un gène hybride résultant d'un crossing over inégal entre les loci β et δ . Elle est ainsi constituée de deux chaînes α et de deux chaînes non α résultant d'une fusion $\delta\beta$. Elle se traduit par un syndrome thalassémique.

L'hémoglobine Lepore migre pré de l'hémoglobine S et un peu plus rapidement que l'hémoglobine A2. Chez l'homozygote, c'est cliniquement une β thalassémie intermédiaire, l'électrophorèse de l'hémoglobine ne montre ni hémoglobine A1, ni hémoglobine A2 mais uniquement de l'hémoglobine F un taux avoisinant les 75% et le reste représenté par l'hémoglobine Lepore.

Par contre chez l'hétérozygote, l'électrophorèse montre un taux d'hémoglobine Lepore de 8 à 12%, hémoglobine A2 normal ou diminué, hémoglobine F 2 à 5% et le reste pour l'hémoglobine A1. [25]

•La persistante héréditaire de l'hémoglobine F (PHHF) :

Etat non pathologique au cours duquel les gènes γ demeurent actifs au cours de la vie adulte, il est lié à divers types de délétions ou de mutations ponctuelles.

Elle correspond biologiquement à une β thalassémie alors qu'elle est cliniquement asymptomatique. L'hémoglobine A1 est remplacée par l'hémoglobine F. Suivant les types observés, l'hémoglobine F est répartie de façon homogène ou hétérogène dans le globule rouge, l'étude de l'hémoglobine montre jusqu'à 30% d'hémoglobine F ou uniquement de l'hémoglobine F dans de très rares formes homozygotes. [25]

III.6. La prise en charge :

III.6.1. Traitement :

- Approche symptomatique :
- Transfusion de GR.
- Traitement de la surcharge en fer.
- Splénectomie.

- Approche curative :

Chez les homozygotes/en cas d'hémolyse grave : greffe allogénique de cellules souches pendant la petite enfance. [31]

III.6.1.1. Les transfusions de concentrés de globules rouges :

Les transfusions visent à maintenir un nombre de globules rouges fonctionnels assurant un transport suffisant d'oxygène et à augmenter les niveaux d'hémoglobine.

Le traitement conventionnel est défini par l'association du régime transfusionnel systématique au traitement chélateur du fer. L'administration de concentrés de GR déleucocytés, phénotypés RH-KEL1, toutes les 3 à 5 semaines, vise à maintenir en permanence le taux d'Hb entre 9 et 10,5 g/dl. Des taux d'hémoglobine plus bas (8 à 9 g/dl) peuvent être bien tolérés chez l'adulte.

Le traitement transfusionnel systématique est initié au décours du diagnostic après une courte période d'observation permettant de vérifier la récurrence d'une anémie chronique symptomatique (Hb en règle < 7 g/dl). Ce temps d'observation initial est primordial pour différencier les formes majeures des formes intermédiaires. [22]

III.6.1.2. Le traitement chélateur du fer :

Il est débuté après 10 à 20 transfusions et lorsque la ferritinémie dépasse 1 000 µg/l. Son but est de maintenir des concentrations tissulaires en fer n'induisant pas de lésions cellulaires.

En pratique, il est recommandé de maintenir des ferritinémies sous traitement chélateur inférieures ou égales à 1 000 µg/l. Dans la thalassémie majeure, la surcharge en fer est principalement liée aux transfusions, chaque unité de concentré globulaire apportant environ

200 mg de fer. Dans la thalassémie intermédiaire, le mécanisme principal de la surcharge est l'hyper absorption digestive du fer secondaire à l'anémie par dysérythropoïèse.

Trois médicaments ont une AMM dans le traitement de la surcharge transfusionnelle des patients thalassémiques (cf. conditions dans le tableau qui suit). Les posologies des agents chélateurs sont à adapter à l'importance des apports transfusionnels et aux objectifs du traitement qui peut être de stabiliser ou de réduire la surcharge [22].

- **La déféroxamine (DFO)** : est administrée depuis 40 ans aux patients atteints de thalassémie majeure et a permis d'améliorer leur espérance de vie et de réduire la morbidité cardiaque, hépatique et endocrinienne due à la surcharge en fer transfusionnelle.

Elle abaisse les ferritinémies et la concentration du fer intrahépatique (CFH). Son administration standard est la perfusion sous-cutanée (SC) de 8 à 12 heures, réalisée en ambulatoire de jour ou de nuit par pompe portable ou infuseur, 5 à 7 jours par semaine à la dose moyenne de 40 mg/kg/jour. Une alternative à la perfusion SC prolongée est l'administration de 2 bolus SC quotidiens (non validé par l'AMM). [22].

Chez le jeune enfant, particulièrement exposé aux effets secondaires de la DFO sur la croissance par atteinte des cartilages épiphysaires et vertébraux, elle est débutée à plus faible dose et très progressivement augmentée. Les patients peu surchargés recevant de fortes doses sont exposés à des atteintes neurosensorielles auditive et visuelle. La contrainte thérapeutique liée aux perfusions SC répétées et les effets secondaires locaux conduisent fréquemment à un défaut d'observance médicamenteuse [22].

- **La déféripone (DFP)** : chélateur actif administré par voie orale, est indiqué lorsque le traitement par DFO est contre-indiqué (AMM 1999) ou inadéquat (AMM 2004). Depuis 20 ans, il a été prescrit à des milliers de patients atteints. Il permet d'abaisser les ferritinémies [20]. Cependant il présente des complications nécessitant un arrêt définitif du traitement incluant agranulocytose, des nausées sévères, l'arthrite et un dysfonctionnement hépatique persistant [32].
- **Le déférasirox (DFX)** : chélateur actif administré par voie orale, a obtenu l'AMM en 2006. Il est indiqué en première intention chez les 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

indiqué chez l'enfant de 2 à 6 ans ou chez les patients thalassémiques moins transfusés.

Des études montrent que l'incidence de l'hypothyroïdie, le diabète sucré, et l'hypoparathyroïdie ont diminué, et le développement pubertaire chez les hommes atteints de thalassémie majeure est amélioré grâce à la chélation. [33]

Cependant l'impact des chélateurs oraux, d'introduction plus récente que la DFO, sur la morbidité et la mortalité secondaires à la surcharge en fer, est en cours d'évaluation. [22]

	Déféroxamine (Desféral®) 20-60 mg/kg/jour	Défériprone (Ferriprox®) 50-100 mg/kg/jour en 3 prises	Déférasirox (Exjade®) 10-30 mg/kg/jour en 1 seule prise
Voie	SC, IV, IM	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Demi-vie	20 minutes	3 heures	8-16 heures
Excrétion	Urines + selles	Urines	Selles
Action sur les ferritinémies	+++	+++	+++
Action sur la CFH	+++	+	+++
Action sur le fer cardiaque	+	+++	Évaluation en cours
Toxicité	Locale (voie SC) Neurosensorielle Croissance Infections à <i>Yersinia</i> et <i>Klebsiella sp.</i>	Agranulocytose Articulaire Digestive Hépatique	Rénale Cutanée Digestive Hépatique
Statut 2007 (AMM dans le cadre de la TM)	Surcharge martiale post-TF	Surcharge martiale post-TF des patients âgés de plus de 10 ans si DFO contre-indiquée ou inadéquate	Surcharge martiale post-TF des patients âgés de plus de 6 ans sous TF systématiques En cas de DFO contre-indiquée ou inadéquate si âgé entre 2 et 6 ans ou moins transfusés

Tableau 05 : Récapitulatif de stratégies de la chélation du fer [22]

III.6.1.3. La splénectomie

Elle est rarement indiquée dans la thalassémie majeure, puis que le régime transfusionnel adapté permet dans une grande majorité de cas de réduire la splénomégalie [17].

Elle est indiquée dans la thalassémie majeure en cas d'hypersplénisme (souvent évoqué devant l'augmentation des besoins transfusionnels avec parfois une leucopénie ou une thrombopénie) 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 est plus fréquemment effectuée dans les thalassémies intermédiaires, pour réduire le degré d'anémie, réduire ou stopper les transfusions occasionnelles. [22]

Les risques infectieux et thromboemboliques de la splénectomie justifient une prise en charge spécifique et une vaccination anti-pneumococcique est nécessaire. [34]

III.6.1.4. La greffe de CSH :

Une cellule souche hématopoïétique est capable de reconstituer l'ensemble du système hématopoïétique. [35]

Bien que cette greffe soit actuellement la seule thérapeutique curative de la maladie, elle présente un risque de complications immunologique à savoir la réaction du greffon contre l'hôte GVHD. [36]

La probabilité de survie sans maladie après greffe de moelle osseuse HLA-identique intrafamiliale varie de 49 à 94 % en fonction de la présence des facteurs de risque suivants : hépatomégalie, fibrose portale et chélation du fer insuffisante (classification de Lucarelli).

Les résultats chez l'enfant peu avancé dans sa maladie sont excellents : s'il existe un donneur HLA-identique intrafamilial (en règle un frère ou une sœur HLA-identique) la greffe est toujours proposée, à partir d'un greffon médullaire ou de sang du cordon (un plus faible risque de GVHD par rapport au greffon médullaire. [36]

Une stratégie de cryoconservation de sang de cordon sera systématiquement proposée au sein de la famille. La toxicité potentielle (hépatique en particulier) chez le nourrisson du busulfan, chimiothérapie administrée lors de la préparation à la greffe, incite plutôt à réaliser la transplantation à partir de l'âge de 2 ans. Chez un grand enfant ou un jeune adulte,

l'importance et le retentissement de la surcharge en fer seront évaluées par une ponction-biopsie hépatique afin de définir au mieux les chances de succès de la greffe [22].

III.6.1.5. Traitement en cours de développement :

III.6.1.5.1. La thérapie génique :

***Transfert de gène de béta globine :**

C'est un transfert de gène de béta globine normale et son intégration dans une cellule souche hématopoïétique pluripotente. [36]

Le premier essai clinique de thérapie génique dans la β -thalassémie a été initié en 2007 chez un patient souffrant d'une thalassémie intermédiaire de génotype β^E/β^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 mais cette hémoglobine représentait seulement un tiers de la totalité de l'hémoglobine synthétisée. 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 [22].

***Cellule souche hématopoïétique pluripotente induite iPSC et correction de gène :**

En alternative du transfert de gène de béta globine normale une cellule somatique reprogrammée en cellule souche hématopoïétique pluripotente induite iPSC est une nouvelle approche de thérapie génique de thalassémie. Ces iPSC sont générées à partir de cellules dérivant des fibroblastes de la peau, du liquide amniotique ou des villosités chorales des personnes atteintes de béta thalassémie. La mutation de la béta globine sera corrigée par la suite avant que ces cellules soient différenciées en cellules hématopoïétiques produisant de l'hémoglobine.

Cependant des études devront être menées avant que cette approche ne soit validée. [36]

III.6.1. 5.2. Les inducteurs de l'hémoglobine F :

On distingue schématiquement 3 classes de médicaments qui induisent une augmentation de la synthèse d'HbF avec des mécanismes d'action distincts :

- les agents cytotoxiques et/ou hypométhylants parmi lesquels on trouve l'hydroxyurée (HU), la décitabine et la 5-azacytidine ;
- les dérivés des acides gras à chaîne courte avec un effet inhibiteur des histones déacétylases (HDAC). Les principales molécules de cette classe sont le phénylbutyrate de sodium, le butyrate d'arginine et l'isobutyrate ;
- l'érythropoïétine recombinante.

Toutes ces molécules ont montré une capacité d'augmentation du taux d'HbF de 1 à 5 g/L par rapport au taux de base après un traitement d'au moins 3 à 6 mois. Néanmoins, à l'exception de l'HU qui a été testée à relativement grande échelle, toutes ces études incluaient généralement peu de patients et les résultats obtenus ont été très variables d'un individu à l'autre. À ce jour, seule l'HU (Hydréa[®], Siklos[®]) a franchi la barrière des essais cliniques et est à présent utilisée assez largement dans la thalassémie intermédiaire avec une efficacité chez environ 50 % des patients. Les principales indications de la mise sous HU sont l'anémie sévère et/ou les tumeurs hématopoïétiques extra-médullaires. Les doses utilisées sont de l'ordre de 16 mg/kg/j, soit environ 2 fois moins que dans la drépanocytose [17].

Quant à l'érythropoïétine, elle est révélée efficace chez les personnes non transfusion-dépendant ou les personnes présentant autres types d'anémie d'une façon temporaire. [37]

III.6.1.5.3. Les « pièges à ligands » du récepteur de l'activine (Sotatercept[®]) :

Le Sotatercept[®] (ACE-011) est une protéine de fusion qui constitue un piège à ligands de récepteurs de type IIA (ActRIIA). Les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) induits par les agrégats d'alpha-globine entraînent une augmentation de l'expression d'un facteur de croissance, le GDF11, un des ligands du récepteur de l'Activine IIA, qui va accroître la production d'érythroblastes immatures incapables de se différencier. Le blocage de l'interaction du GDF11 avec son récepteur est responsable de l'effet thérapeutique. [38]

Cette molécule avait 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[®] a par conséquent été testé chez un modèle murin de β thalassémie majeure 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.[39]

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 β thalassémie majeures ou de β thalassémie intermédiaires. 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.[17]

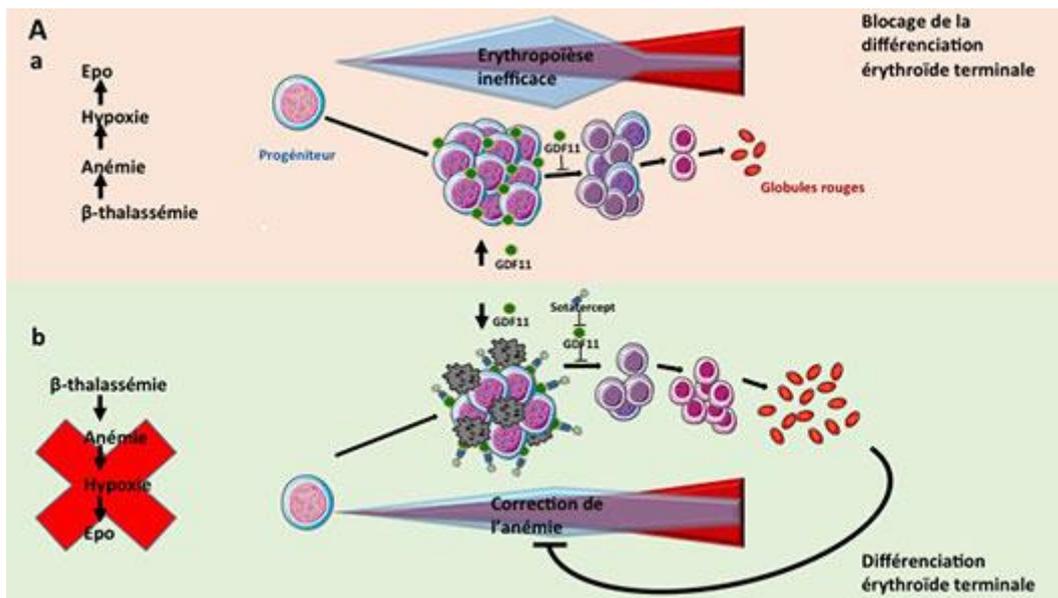


Figure 04 : Correction de l'érythropoïèse inefficace par un médicament, le Sotatercept (Celgene®), qui bloque GDF11. [39]

III.6.1. 5.4. Les agonistes de l'hepcidine :

Cette nouvelle classe thérapeutique est actuellement très prometteuse car, dans les β -thalassémies majeures et les β -thalassémies 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 β -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 β -thalassémique. Des petits peptides *hepcidine-like* (mini-hepcidines) ont été développés et ont montré leur efficacité sur des modèles de souris hémochromatosiques .[17]

III.6.1.5.5.HSP70 :

Une étude récente démontre que l'arrêt de différenciation des érythroblastes thalassémiques est lié à la séquestration cytoplasmique de la protéine HSP70 (Heat Shock Protein70) par les chaînes d'alpha-globine libres en excès. La fonction naturelle d'HSP70 est en effet de « chaperonner » des protéines déformées par les chocs thermiques ou anormales et en excès. Les chercheurs ont donc démontré que la prise en charge des chaînes d'alpha-globine en excès dans le cytoplasme des érythroblastes bêta-thalassémiques humains empêche HSP70 de migrer dans le noyau des cellules et d'y jouer son rôle protecteur du facteur de transcription GATA-1 indispensable à la différenciation terminale. La restauration in vitro d'HSP70 dans le noyau des érythroblastes thalassémiques permet de rétablir leur différenciation terminale.

Des médicaments capables de dissocier l'interaction HSP70/alpha-globine ou de retenir HSP70 dans le noyau pourraient donc constituer de nouvelles thérapies des thalassémies. [38][40]

III.6.1.5.6. Inhibiteur de JAK2 :

La JAK2 est une kinase cytoplasmique activée par l'interaction de l'érythropoïétine avec son récepteur qui à son tour joue un rôle dans l'activation de gènes responsable de la prolifération et de la différenciation des progéniteurs érythropoïétiques.

L'érythropoïèse inefficace est marquée par une prolifération importante et une différenciation moins prononcée à l'origine de cellules normales diminuée voire absente avec une prédominance de progéniteurs.

En présence de la JAK2 cette érythropoïèse inefficace est en progression. Dans ce sens des études sont munies pour déceler l'efficacité d'une molécule inhibitrice de JAK2 à limiter l'érythropoïèse inefficace. Des essais précliniques ont montré une diminution de la taille de la rate et une modulation de l'érythropoïèse inefficace suite à l'utilisation d'inhibiteurs de JAK2.

Cette molécule sera capable donc d'inverser une splénomégalie (éviter les splénectomies), de diminuer le besoin fréquent de transfusion et par conséquent diminuer le risque de l'excès de fer.[41]

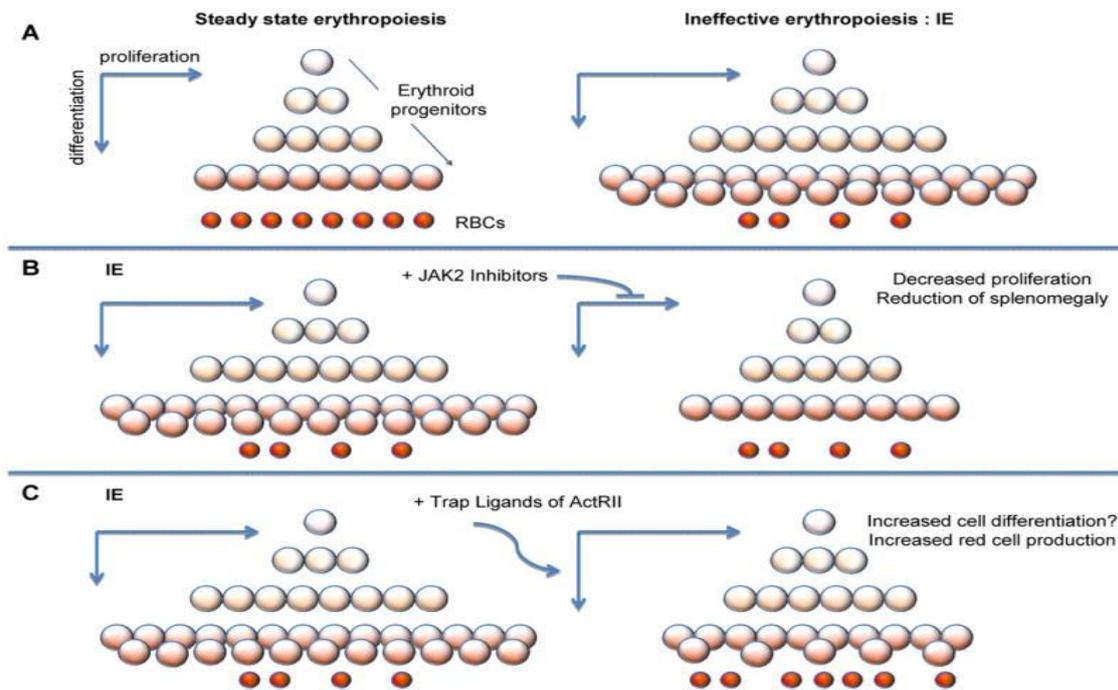


Figure 05 : Schéma représentant l'érythropoïèse physiologique et inefficace et le rôle des inhibiteurs JAK2 et les pièges à ligands sur cette dernière.[41]

III.6.2. Conseil génétique :

Le conseil génétique a pour but d'évaluer le risque de survenue de bêta thalassémie notamment dans sa forme majeure dans la descendance d'un couple, de proposer à celui-ci les différentes solutions de prévention qui s'offrent à lui et de l'aider dans sa décision. C'est une démarche médicale originale.[42]

Idéalement, le conseil génétique doit être donné avant une grossesse, ce qui laisse le temps de préciser le diagnostic, de compléter l'enquête familiale, de réaliser d'éventuels examens complémentaires et d'accompagner psychologiquement le couple dans sa décision.

Le conseil génétique permet donc d'établir un arbre généalogique incluant les antécédents malades et porteurs, qui permet d'étudier la transmission de la maladie et le calcul du risque de récurrence.[43]

III.6.3. Le diagnostic prénatal :

Si le couple a un risque de donner naissance à un enfant atteint de bêta-thalassémie majeure, il est possible de réaliser un diagnostic prénatal à chaque grossesse. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître sera malade ou non.

Les deux techniques de prélèvement utilisées sont l'amniocentèse et le prélèvement des villosités chorales.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable. Le résultat est connu en une ou deux semaines, et, s'il s'avère que le bébé est atteint de la forme la plus grave de la maladie (thalassémie majeure), les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse ou IMG).[44]

III.6.4. Pronostic :

Le pronostic de la bêta thalassémie hétérozygote est favorable du fait qu'elle est asymptomatique.

L'espérance de vie des patients atteints de thalassémie majeure a considérablement augmenté au cours des dernières années, tel que rapporté par plusieurs groupes dans différents pays. [45]

Les taux de survie et de survie sans complication continuent à s'améliorer, grâce à de meilleures stratégies de traitement, principalement les transfusions et le traitement chélateur en fer, après avoir été fatale à un âge précoce la bêta thalassémie majeure est devenue une maladie chronique mais le taux de mortalité reste élevé par rapport à la population générale.[46] De nouvelles complications apparaissent chez les survivants à long terme. La surcharge du cœur en fer reste la principale cause de morbidité et de mortalité [45].

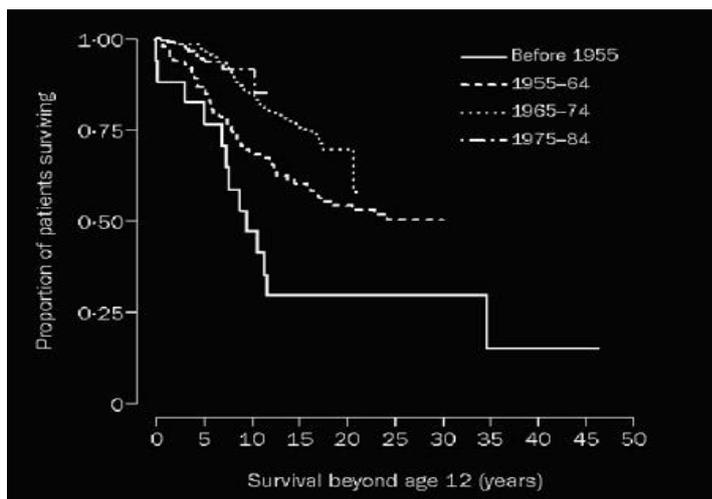


Figure 06 : graphe montrant l'amélioration de survie au fil des années aux royaumes unis [47]

Partie pratique

I.1. Matériel

I.1.1. structure d'étude :

Il s'agit d'une série de cas, descriptive s'étalant sur une durée de 3 ans allant d'octobre 2012 à décembre 2015, portant sur 1211 sujets à partir des registres de diagnostic.

Ces sujets ont été recrutés au niveau de l'unité d'hémiobiologie du laboratoire Hassiba Ben Bouali du CHU de Blida.

Ils nous ont été adressés par les différents services du CHU de Blida (pédiatrie, hématologie...) ou à titre externe (médecins privés, autres établissements publiques.)

I.1.2. Population de l'étude :

La population étudiée comprend tous les sujets qui étaient adressés pour le diagnostic des hémoglobinopathies dans le laboratoire d'hémiobiologie du CHU de BLIDA depuis novembre 2012 jusqu'à décembre 2015. Les dossiers médicaux de tous ces sujets ont été examinés.

Certains sujets ont été exclus en raison d'informations incomplètes ; ainsi la taille de l'échantillon final de 1211 a été analysée.

Les renseignements concernant les sujets à étudier nous ont été fournis par les fiches de renseignements. (Voir annexes)

I.1.3. Instruments de l'étude :

I.1.3.1. Échantillons biologiques :

L'échantillon biologique est représenté par 5ml de sang total prélevé stérilement par ponction au niveau de la veine du pli du coude et recueilli dans un tube stérile contenant de l'EDTA en respectant le rapport anticoagulant/sang (1/9).

Ce prélèvement a servi :

- à la réalisation d'une numération formule sanguine (NFS) éventuellement avec un frottis sanguin et taux de réticulocytes.
- à l'électrophorèse de l'Hb à PH alcalin sur acétate de cellulose. (Sur du sang frais ou conservé à +4 °c dans un délai maximal de 7 jours.)

I.2. Méthodes :

Tous les patients étudiés ont bénéficié d'un hémogramme et d'une électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin sur acétate de cellulose.

I.2.1. Hémogramme :

L'étude de l'hémogramme comporte 2 parties :

- **La numération formule sanguine (NFS)** est effectuée sur un compteur hématologique de type SYSMEX, afin de rechercher une anémie et de la typer.
- **Frottis sanguin** obtenu par l'étalement d'une goutte de sang sur une lame en verre et coloré manuellement au May Grünwald Giemsa. Il permet de détecter les anomalies morphologiques des globules rouges.

Valeurs normales de NFS :

	Nouveau-né	Femme	Homme	Enfant moins de 10 ans
Hématies ($10^{12}/l$)	4.5-5.9	4-4.5	5.5-6	3.2-4
Hématocrite (p.100)	40-54	37-47	50-54	32-40
Hémoglobine (g/dl)	13-18	12-16	13-19.5	10-13

Tableau 06 : Numération globulaire sanguine en fonction de l'âge. [48]

Définitions		Valeurs normales
VGM	Volume globulaire moyen : peut-être calculer par le rapport entre l'hématocrite et le nombre d'hématies.	83-98 fl.
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine : correspond à la concentration moyenne de l'hémoglobine par hématies (hémoglobine divisé par hématocrite).	32-36g/dl
TGMH	Teneur globulaire moyenne en hémoglobine : correspond au poids moyen d'hémoglobine contenu dans une hématie (hémoglobine divisé par le nombre d'hématies).	27-32 pg.

Tableau 07 : Les valeurs normales des indices hématimétrique en fonction de l'âge [48] p 582.

Interprétations :

VGM :

- Microcytose : $VGM < 80fl$
- Macrocytose : $VGM > 100fl$
- Normocytose : $80 < VGM < 100$

CCMH :

- $CCMH < 32$: hypochromie
- $32 < CCMH < 36$: normochromie

I.2.2.Électrophorèse d'hémoglobine à pH alcalin sur acétate de cellulose (pH=8.6) :

I.2.2.1 PRINCIPE :

Une électrophorèse est un procédé qui vise à séparer différentes fractions d'HB en fonction de leurs charge électrique (A pH =8.6, l'HB chargé négativement migre vers l'anode et les hémoglobines chargés positivement migre plus lentement) , de leur taille et de leur forme.

Cette séparation se fait grâce à un champ électrique généré par des électrodes (deux extrémités d'un support). [8]

I.2.2.2.Mode opératoire :

a. Préparation du tampon de migration :

Étape réalisable à l'avance et conservation de la solution à l'abri de la lumière à température ambiante (flacon emballé dans du papier aluminium) maximum pendant 1mois.

Dilution de la totalité du sachet de tampon EBT dans 1 Litre d'eau distillée.



Figure 07 : Préparation du tampon de migration. (Photo originale)

b. Préparation des bandes d'électrophorèse :

- Ouvrir le paquet de plaques d'acétate de cellulose.
- Prendre la plaque d'acétate de cellulose avec des pinces fines et la manipuler avec précaution.
- Faire tremper la plaque d'acétate de cellulose très lentement (pour éviter la formation des stries) pendant 20 minutes dans le tampon de migration.



Figure 08 : Trempage de la plaque d'acétate de cellulose dans le tampon de migration. (Photo originale)

c. Préparation de l'hémolysât :

- Préparer un hémolysât soigneusement débarrassé des protéines plasmatiques et des stromas globulaires.
- Les globules rouges sont lavés avec une solution de Na Cl à 0,9 % (5 volumes Na Cl pour 1 volume de sang total bien homogénéisé).
- Préparer l'hémolysât en ajoutant la solution hémolysante au culot globulaire dans une proportion de 1 volume de Culot Globulaire pour 6 volumes de l'hémolysant dans un tube à essais en verre de 5 ml.
- Cette préparation doit se faire juste avant la migration électrophorétique.



Figure 09 : Préparation des hémolysats. (Photo originale)

d. Dépôt :

- Déposer un volume d'hémolysât dans les alvéoles, bien répartir l'hémolysât.



Figure10



Figure11

Figure 10,11 : Dépôts des hemolysats dans les alvéoles. (Photo originale)

- Sortir la plaque du tampon et essorer l'excès de tampon en plaçant la plaque d'acétate de cellulose entre deux feuilles de papier absorbant.

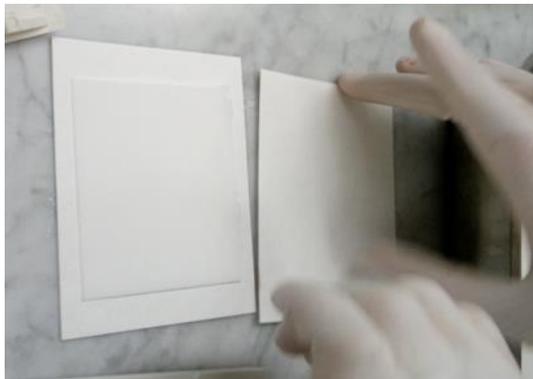


Figure 12 ,13 : Essorage de l'excès de tampon. (Photo originale)

- Déposer les hémolysâts sur la plaque d'acétate de cellulose à l'aide d'un applicateur.

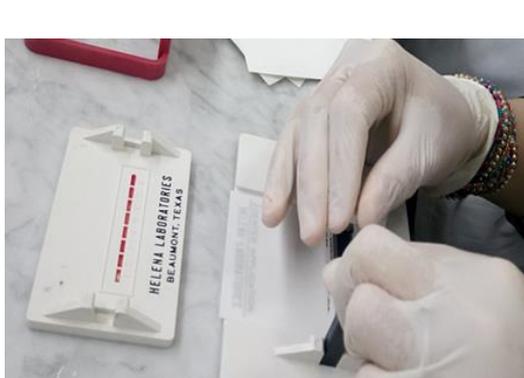


Figure 14 ,15: Dépôt des hémolysats sur la plaque d'acétate de cellulose. (Photo originale)

e. Préparation de la chambre de migration :

- Remplir les deux compartiments extérieurs de la chambre avec un même volume de tampon d'électrophorèse (5 ml).
- Appliquer les bandes du papier pont sur les bords internes des compartiments contenant le tampon pour former un pont sur les bords des compartiments vides en évitant de former des bulles d'air entre la paroi et la bande humide.



Figure 16 : Préparation de la chambre de migration. (Photo originale)

f. migration

- Placer la plaque dans la cuve en veillant à disposer la face brillante vers le haut.
- Fermer la cuve et mettre sous tension pendant 20 minutes à 350 - 400 volts.
- Migration de la cathode (-) vers l'anode (+).

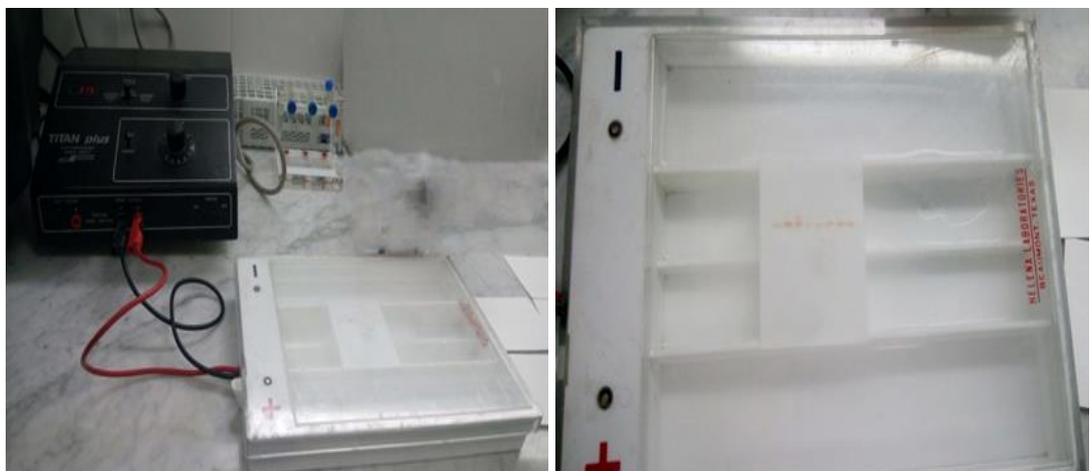


Figure 17 ,18 : Migration des différentes fractions de l'hémoglobine. (Photo originale)

g. coloration :

- Après migration, placer la plaque d'acétate de cellulose dans la solution de rouge ponceau pendant 03 minutes.



Figure 19 : Coloration de la plaque d'acétate de cellulose. (Photo originale)

h. décoloration

- Décolorer le fond dans 03 bains successifs d'acide acétique à 5 % pendant 03 minutes pour chacun.

i. Déshydratation :

- 02 bains successifs de 2 minutes de méthanol pur.

j. Transpiration :

- Entre 05 et 10 minutes dans un mélange composé de :
 - 67% méthanol pur
 - 29% acide acétique pur
 - 4% solution clarifiante
- Après le bain de solution clarifiante, bien égoutter la bande (placée verticalement sur coin) pendant environ 1 minute.
- Mettre à l'étuve pendant 10 minutes entre 50 et 60C°.
- Essuyer parfaitement les deux faces de la bande.

Interprétations :

L'évolution qualitative est visuelle, la plaque de migration est inspectée et on détermine la présence ou non d'hémoglobine anormales.

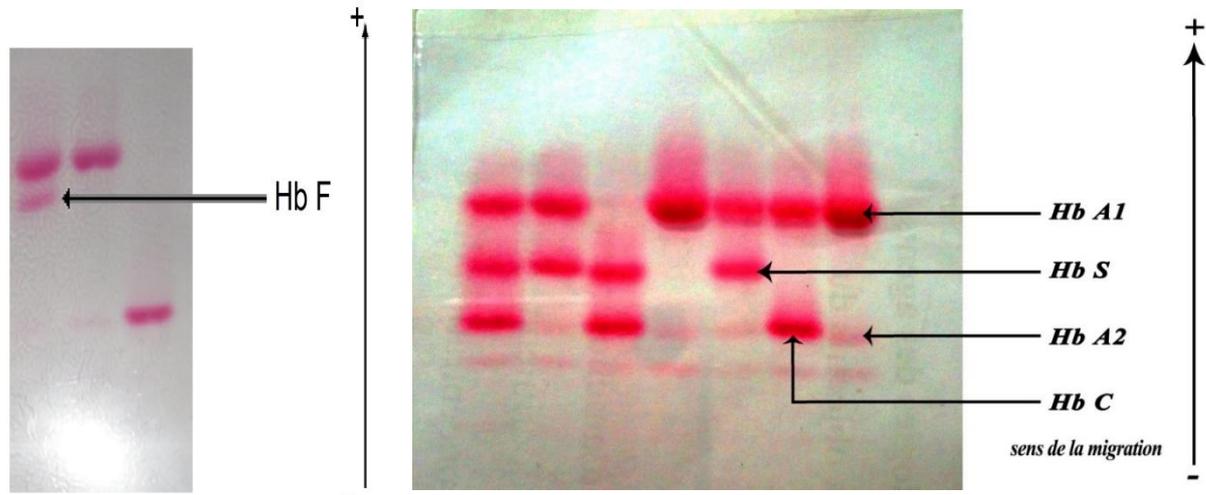


Figure 20.21 : résultat après migration sur acétate de cellulose à Ph alcalin

I.2.3. dosage par densitomètre :

Le densitomètre sert à quantifier les fractions d'hémoglobines séparées par électrophorèse à une longueur d'onde de 525 nm.

Le densitomètre permet de traduire les profils électrophorétiques en profils densitométriques sur un système informatique.

*Intérêt :

Elle permet de quantifier précisément les différentes fractions d'hémoglobine et donc de mener des comparaisons beaucoup plus précises par rapport aux profils électrophorétiques. [49][50]

*Interprétation :

L'analyse quantitative révèle dans le cas de formes hétérozygotes une augmentation du taux de l'hémoglobine A2 de 4 à 5 %.

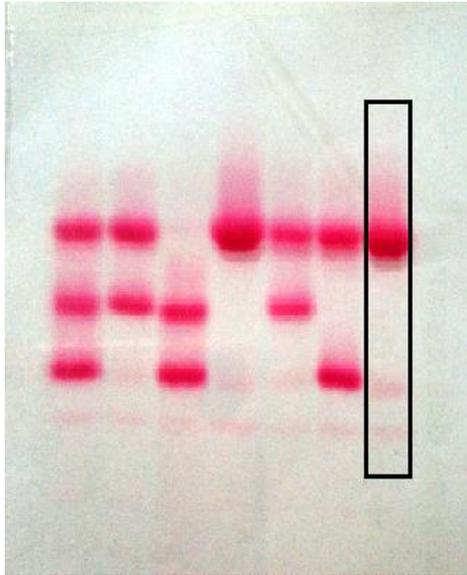


Figure 22 : Profil électrophorétique

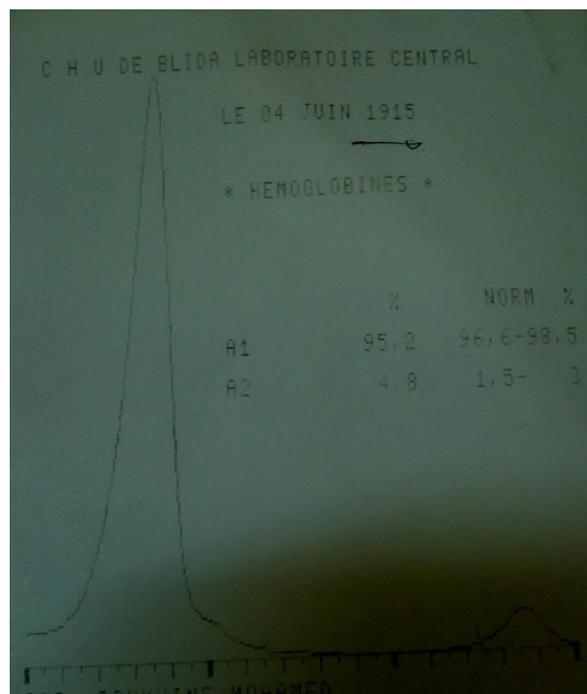
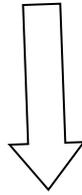


Figure 23 : Profil densitométrique

I.2.4. Enquête familiale :

L'enquête familiale est menée quand il y a un cas de bêta-thalassémie dans une famille pour confirmer le diagnostic et dépister la présence de la maladie chez les autres membres de la famille.

Résultats

II.1. Répartition des sujets β thalassémiques hétérozygotes par rapport à la population étudiée : (N= 1211)

β thalassémie hétérozygote	Autres	Total
22% (n=267)	78% (n=944)	1211

Tableau 08 : Répartition des sujets β thalassémiques hétérozygotes par rapport à la population étudiée. (N =1211)

La béta thalassémie hétérozygote est présente avec une fréquence de 22% par rapport à la population ciblée.

II.2. Répartitions des sujets atteints de β thalassémie hétérozygote par rapport aux autres hémoglobinopathies : (N= 528)

hémoglobi nopathie	β thal hétéro	β thal homo	Drépano homo	Drépano hétéro	Hbnose C homo	Hbnose C hétéro	β thal/ drépano	β thal /HbC	Autre variants	Total
Effectif	267	6	27	92	8	6	4	2	116	528
pourcenta ge	51%	1%	5%	17%	2%	1%	0.75%	0.25%	22%	100%

Tableau 09 : Répartition des sujets β thalassémiques par rapport aux autres hémoglobinopathies (N=528).

La béta thalassémie hétérozygote est présente avec une fréquence de 51% par rapport aux autres hémoglobinopathies.

II.3.Répartition des formes hétérozygotes au cours des années 2012-2015 :
(N = 267)

	2012(2 mois)	2013	2014	2015
Nombre de formes hétérozygotes	11	111	81	64

Tableau 10 : Répartition des formes β thalassémiques hétérozygotes au cours des années 2012-2015.

- Le plus grand nombre de cas hétérozygotes diagnostiqués est en 2013.
- Le nombre de cas en 2012 est faible par rapport aux autres années.
- Diminution de l'incidence de nouveau porteurs hétérozygote.

II.4. Caractéristiques de la population étudiée :

II.4.1 .Le sexe :

β thalassémie hétérozygote	
Hommes (N= 606)	Femmes (N=605)
19% (117)	25% (150)

Tableau 11 : Répartition des sujets β thalassémiques hétérozygotes selon le sexe. (N= 267)

Les sujets hétérozygotes se répartissent sur 25% de sexe féminin et 19 % de sexe masculin.

II.4.2 L'âge au diagnostic :

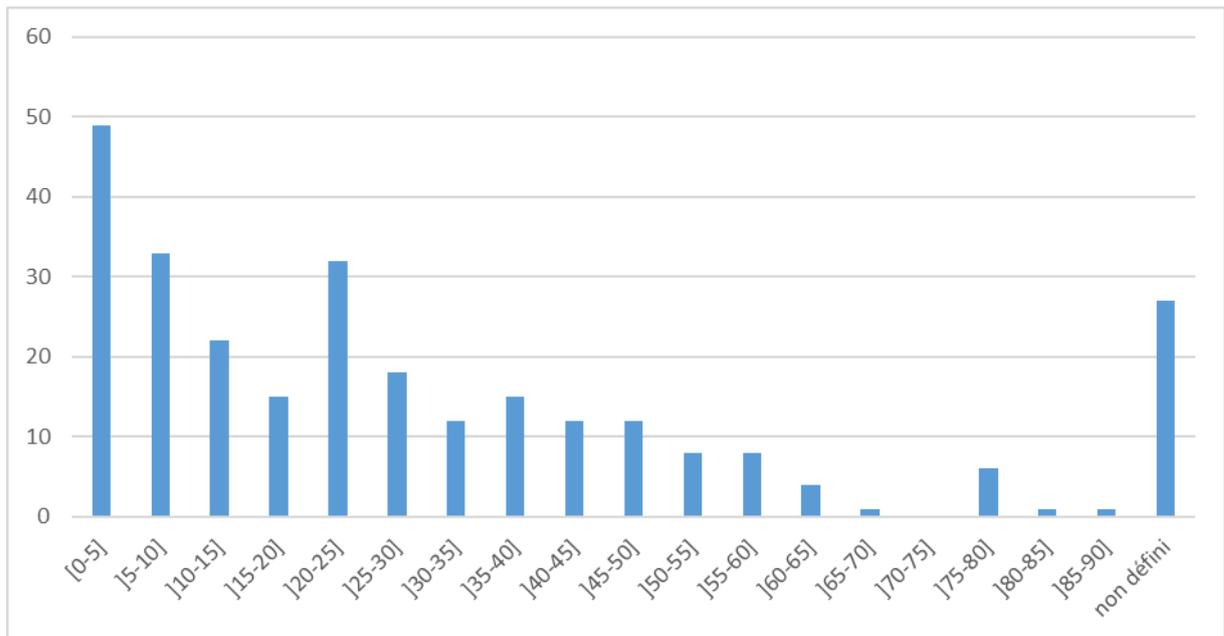


Figure 24 : Nombre des sujets β thalassémiques hétérozygotes selon l'âge de diagnostic.

(N= 267)

La majorité des porteurs hétérozygotes sont diagnostiqués entre 0 et 10 ans

II.5.circonstances de découverte :

β Thalassémie hétérozygote	Nombre
Anémie	18.73% (n=50)
Pseudo polyglobulie microcytaire avec anémie	35.2% (n=94)
Pseudo polyglobulie microcytaire sans anémie	7.49% (n=20)
Enquête familiale	38.57% (n=103)

Tableau 12: Répartition des différents sujets hétérozygotes étudiés en fonction de leur motif de consultation. (N=267)

La β thalassémie hétérozygote était diagnostiquée dans la majorité des cas dans le cadre d'une enquête familiale ou dans le cadre de l'exploration d'une pseudo polyglobulie microcytaire avec anémie.

II.6. Etude de transmission des gènes β thalassémique :

- **Recherche des couples à risque : (N= 32)**

	1 seul porteur	2 porteurs
Nombre de couple	28	4

Tableau 13 : Nombre de porteurs sains dans les couples (N =32)

Commentaires :

Sur 32 couples dans la majorité des cas il y a un seul porteur hétérozygote.

- **Etude de porteurs sains dans la fratrie : (N= 30)**

	1 enfant	2 enfants	3 ou plus
Nombre de famille (N=30)	14	12	4

Tableau 14 : Nombre d'enfants porteurs.

Commentaires :

On constate que le gène bêta thalassémique est transmis soit à tous les enfants soit à quelques-uns

II.7. Les caractéristiques de l'hémogramme :

	Enfants <10ans	Femme	Homme
Hématies (10¹²/l)	5.22 ± 0.58	5.03 ± 0.59	5.68 ± 0.57
Hémoglobine (g/dl)	9.73 ± 1.12	10.12 ± 1.1	11.33 ± 1.09
VGM (fl)	62.84 ± 5.57	66.94 ± 5.53	66.28 ± 4.73

Tableau 15 : caractéristique de l'hémogramme chez les formes hétérozygotes (N=267).

Le résultat de l'hémogramme montre dans l'ensemble :

- Une pseudo polyglobulie microcytaire. (VGM inférieur à 70 fl)
- Une anémie modérée.

II.8. Le profil électrophorétique de l'hémoglobine :

Electrophorèse de HB	Hb A (N = 267)	Hb F (N = 68)	Hb A2 (N = 267)
	92.89 ± 2.63	4.80 ± 2.58	5.7 ± 0.79

Tableau 16 : Le profil électrophorétique de l'hémoglobine chez les hétérozygotes.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montre :

- Une augmentation du taux d'HB A2.
- La présence d'HB F chez 68 personnes.

Discussions

Dans la région de Blida la β thalassémie avec sa forme hétérozygote est présente avec une fréquence relativement élevée égale à 22%.

Une étude de **Pr Belhani. M** était menée en 1977 sur 4200 sujets présentés au laboratoire pour une électrophorèse de l'hémoglobine. Les formes de béta thalassémie hétérozygote représentaient : 1.66 % . [2]

Ce qui montre une augmentation du nombre des porteurs sains au fil des années.

En 2007 une étude réalisée par **Dr Naveen thacker** sur Prévention de la béta thalassémie en Inde sur la population générale montre la présence des formes hétérozygote avec une prévalence de 3.3%. [51]

En 2012 une étude réalisée par **Dr R Rakholia et al** sur la prévalence de la β thalassémie dans la communauté Sindhi sur la population générale au Pakistan révèle la présence des formes hétérozygote avec une prévalence de 36.36% . [52]

La β thalassémie hétérozygote est majoritaire par rapport aux autres hémoglobinopathies avec une fréquence de 51%.

En 2012 une étude réalisée en Inde par **Dr Bhawna Bhutoria Jain**, sur le dépistage des thalassémies et autres hémoglobinopathies au niveau de l'hôpital de Bengal montre la prédominance de la béta thalassémie hétérozygote avec 55.84% par rapport aux autres hémoglobinopathies. [53]

Une 2ème étude réalisée en Italie en 2007 par **Dr F Cataldo** sur des immigrants scolarisés montre la présence de béta thalassémie en 2ème place à 22.6% après les formes alpha thalassémiques par rapport autres hémoglobinopathies hétérozygotes. [54]

On constate que le plus grand nombre de cas hétérozygotes diagnostiqués est en 2013.

Le nombre de cas en 2012 est faible par rapport aux autres années car on a commencé notre étude en Octobre.

La répartition des formes hétérozygotes au cours de cette période montre une diminution dans l'incidence de nouveau porteurs hétérozygotes.

Cela peut être dû à un contrôle de naissances chez les couples à risque et chez les porteurs hétérozygotes.

Dans notre série les sujet hétérozygotes repartissent sur 25% de sexe féminin et 19 % de sexe masculin avec un sexe ratio égale à : 1.3 On remarque une légère prédominance féminine.

Dans une autre étude dans la wilaya de Tlemcen en 2008 réalisée **Dr Brkat**, la β thalassémie hétérozygote chez les femmes est plus élevée avec une fréquence de 66.67%. [55]

Par contre dans une étude dans la wilaya d'El-oued réalisée par **Dr .MERAH .M**, la fréquence de la β thalassémie hétérozygote est plus élevée chez les hommes avec une fréquence de 68%. [56]

Au Pakistan on trouve la béta thalassémie hétérozygote chez les hommes avec une fréquence de 51,8%. [52]

Ces résultats confirment que la transmission de la béta thalassémie est autosomique.

On constate que la β thalassémie hétérozygote peut être diagnostiquée à n'importe quel âge mais en particulier dans la petite enfance entre [0 à 10 ans], et au début de l'âge adulte entre [20 et 25 ans].

Pareil pour la wilaya d'El-oued la tranche d'âge la plus touchée est entre 0 à 5ans. [56]

L'étude réalisée en Inde au Bengal montre que la majorité des cas sont diagnostiqués entre [13-36ans]. [53]

Au Pakistan la β thalassémie hétérozygote est diagnostiquée dans l'enfance entre 0 à 12 ans avec une fréquence de 22,9% ou bien entre 12 à 18 ans avec une fréquence de 47,13%. [52]

Dans notre série, la β thalassémie hétérozygote était diagnostiquée dans la majorité des cas dans le cadre d'une enquête familiale (38.57%) ou dans le cadre de l'exploration d'une pseudo polyglobulie microcytaire avec anémie (35.2%).

Le nombre de couples où on trouve 1 seul porteur hétérozygote (28 couples) contribue à la persistance du gène β thalassémique et une augmentation du risque de survenue de formes homozygotes sévère en cas de mariage consanguin.

Dans le cas où les deux personnes dans le couple sont porteurs (4 couples) il y a le risque de 25% d'avoir un enfant homozygote à chaque grossesse, 50% d'avoir un enfant hétérozygote et 25% d'avoir un enfant normal.

Ces couples à risque sont à l'origine d'incidence de nouveau cas de β thalassémie homozygote.

C'est pourquoi il faut leur proposer de passer au conseil génétique et le diagnostic prénatal.

On constate que la transmission du gène bêta thalassémique est imprévue, soit à tous les enfants soit à quelques-uns, ce qui explique que dans un couple où seulement l'un des deux est porteur, à chaque grossesse il y a la possibilité de 50% que l'enfant soit porteur et 50% qu'il soit normal.

Le résultat de l'hémogramme a montré dans l'ensemble :

- Une pseudo polyglobulie microcytaire. (VGM inférieur à 70 fl)
- Une anémie modérée.

Ce qui témoigne l'absence de symptomatologie dans la plus part des cas et le bon pronostic de la forme hétérozygote.

L'électrophorèse de l'hémoglobine a montré :

- Une augmentation du taux d'HB A2.
- La présence d'HB F dans 25 % des cas avec des extrêmes entre 0.6 et 11.6 %.

On constate qu'il existe une concordance entre nos résultats et ceux de la littérature.

conclusion

Conclusion :

Le trait B thalassémique reste fréquent à Blida, et donc le risque de la naissance de nouveaux cas de formes homozygotes majeure est toujours présent même en dehors du mariage consanguin.

La naissance d'un enfant B thalassémique homozygote donne lieu à une pression considérable non seulement sur l'enfant concerné et sa famille, mais sur la société dans son ensemble. Par conséquent, il y a l'accent pour passer d'un traitement à la prévention de la naissance de ces enfants à l'avenir.

Les stratégies suivantes sont recommandées pour le contrôle de la thalassémie en Algérie :

- Sensibiliser la communauté en utilisant les journaux, publicités, les médias TV, et le dépistage de masse des groupes à haut risque.
- Le conseil génétique à ceux diagnostiqués comme porteurs

Si des pays comme Chypre, Sardaigne et la Grèce ont pu éradiquer cette pathologie, il n'y a pas de raison pour que nous, nous ne puissions pas atteindre le même résultat.

Recommandations :

- Inclure le dépistage des formes hétérozygotes dans le bilan pré-nuptial pour définir les couples à risque et éviter d'avoir un enfant homozygote dans le cas où :
On présente une pseudo polyglobulie à l'hémogramme.
Le couple envisage avoir des enfants.
- Limiter le nombre de formes homozygotes par la détermination des porteurs, conseil génétique et le diagnostic prénatal.

Références bibliographiques

1. **Dr. M.S.Nekkal** : Prévalence de la bêta thalassémie hétérozygote chez les couples mariés en 2006 dans la wilaya d'Alger.
2. **M.BELHANI** : Approches épidémiologiques en Algérie, Revue algérienne d'hématologie N 01 septembre 2009, β thalassémie homozygote.
3. **Vinatier I** : Recommandation pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine, 2006 (pages 3 et 4).
4. **Julan E, Birac** : La drépanocytose dossier complet de la maladie.
5. **Gale RE, Clegg JB, Huehns ER**: Human embryonic hemoglobins Gower 1 and 2. Nature 1979, 280:162-4.
6. **Kamuzora H, Jones RT, Lehmann H**: The zeta γ -chain, an alpha-like of human embryonic hemoglobin. FEBS Lett 1974.46 :195-9.
7. **Coupric N** : Hémoglobinopathie Laboratoire Marcel Mérieux- Hématologie Spécialisée Formation continue 2000.
8. **Bain B J** : Hemoglobinopathy diagnosis 2^{ème} édition ,2006 (page 313).
9. **Wajcman H, Lantz B, Griot R** : Les maladies des globules rouges. Médecine-sciences Flammarion, les éditions Inserm.1992.
10. **Groved F, Assendelft GB, Greaves DR, Kolia G**: Position independent, high-level expression of the human β -globin gene in transgenic mice .Cell 1987; 51:975-85.
11. **Higgs DR, Wood WG , Jarman AP, Sharpe J, Lida J, Pretorius IM, et Col**: A major positive regulatory region located far upstream of the human α -globin gene locus genes Dev 1990; 4: 1588-601.
12. **EMC Hématologie** : Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine, 2005.
13. **Sadelain M**: Recent advances in globin gene transfer for the treatment of beta γ -thalassemia and sickle cell anemia .Curr Opin Hematol, 13:142'148; 2003.
14. **Labie D, Elion J** : Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine 2005.
15. **Stamatoyannopoulos G, Majerus P.W, Perlmutter R.M and Varmus H**: The molecular Basis of Blood Diseases Philadelphia: W.B Saunders Company, 2001, p.183-273.
16. **Montalembert M** : Le manuel du résident hématologue 2^{ème} version : syndromes thalassémiques 2002.13-006-D-17.

17. **Philippe Joly, Corinne Pondarre, Catherine Badens** : Annales de Biologie Clinique, volume 72, n°6, novembre-décembre 2014 ;page 641- 642.
18. **Khajavi M, Inoue K, Lupski JR**. Nonsense-mediated mRNA decay modulates clinical outcome of genetic disease. Eur J Hum Genet 2006 ; 14 : 1074-81.
19. **L.Hessissen, M Harif** société marocaine d'oncologie et d'hématologie pédiatrique. annale de médecine et de thérapeutique **AMETHER**, janvier 2010 volume 2 .N°1 :14-24.
20. **Montalembert M** :le manuel du résident hématologue deuxième version ;syndrome thalassémique2002.13-006-D-17.
21. **dictionnaire médicale** de l'académie de médecine version janvier 2016
22. **Docteur Pierrick HORDE** : Syndrome thalassémique majeur et intermédiaire. HAS juin2008 ;page 9.
23. **Farida Smaili**; abrégé d'hématologie 2009 page 69 - 70
24. **Jérémy LEFEVRE** ;flash internat-mémoire hématologie 2009 page 67
25. **Sébahoum M, Léna D** :anémie hémolytique congénitale. par anomalie de l'hémoglobine. 2005 page 64.
26. **R.s.hillman,k.a.ault,h.m.rinder** : hématologie en pratique clinique guide de diagnostic et de traitement.
27. **Dr Nicolas BOISSEL** : la Collection Hippocrate Épreuves Classantes Nationales HÉMATOLOGIE page 13
28. **Bardakdjian-Michau J, Dhondt JL, Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, Huchet FX, et al** : Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. Ann Biol Clin 2003 ; 61 : 401-409.
29. **Wajcman H** : Hémoglobines et hémoglobinopathies. Disponible sur : http://rbc.gs-im3.fr/DATA/VFHW_CD/VFMenu1.html
30. **CL karlin, T Coman** : Hématologie 2009 page 148
31. **R. Mertelsmann, M. Engelhardt, D. P. Berger** : Précis d'hématologie et d'oncologie
32. **Al-Refaie FN; Hershko C; Hoffbrand AV et al** :Results of long term deferiprone (L1) therapy: a report by the International Study Group on Oral Iron Chelators.1995

33. **Gamberini MR 1 , De Sanctis V , Gilli G** : Hypogonadisme, diabète sucré, l'hypothyroïdie, hypoparathyroïdie: incidence et la prévalence liée à une surcharge en fer et la thérapie de chélation chez les patients atteints de thalassémie majeure suivies 1980-2007 dans le Centre Ferrara.2008
34. **Claire BARRO** : Thalassémies (297a) Novembre 2002 (Mise à jour Janvier 2005)
35. **william vainchenker, josy reiffers** : thérapie cellulaire. Plasticité de CSH conséquence pour la thérapie cellulaire
36. **Ronald Hoffman, Edward J. Benz Jr., Leslie E. Silberstein, Helen Heslop, Jeffrey Weitz, John Anastasi** : Hematology_ Diagnosis and Treatment
37. **Eitan Fibach, Eliezer A. Rachmilewitz** : Does Erythropoietin Have a Role in the Treatment of β -Hemoglobinopathies?
38. **Geneviève Courtois** : Du nouveau sur l'anémie des thalassémies, Institut Imagine Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Laboratoire d'excellence sur le globule rouge
39. **Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, Grapton D, Paubelle E, Payen E, Beuzard Y, Leboulch P, Ribeil JA, Arlet JB, Côté F, Courtois G, Ginzburg YZ, Daniel TO, Chopra R, Sung V, Hermine O, Moura IC** : An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β -thalassemia 2014.
40. **Arlet JB, Ribeil JA, Guillem F, Negre O, Hazoume A, Marcion G, Beuzard Y, Dussiot M, Moura IC, Demarest S, de Beauchêne IC, Belaid-Choucair Z, Sevin M, Maciel TT, Auclair C, Leboulch P, Chretien S, Tchertanov L, Baudin-Creuzat V, Seigneuric R, Fontenay M, Garrido C, Hermine O, Courtois G**: HSP70 sequestration by free α -globin promotes ineffective erythropoiesis in β -thalassaemia 2014
41. **Laura Breda and Stefano Rivella** : Modulators of Erythropoiesis: Emerging Therapies For Hemoglobinopathies And Disorders Of Red Cell Production
42. **Nicole PHILIP, Véronique SATRE** : Le conseil génétique ,Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/> 1/5
43. **Comité international de bioéthique** : Le conseil génétique, Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture International, (CIB) Distribution: limitée CIP/BIO/95/CONF.002/4 Paris, 15 décembre 1995 Originale : anglais

44. **Encyclopédie Orphanet** : La bêta-thalassémie Maladies Rares Info Services 01 : 56 ,53 81, 36 www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf | Juin 2008 page7.
45. **Borgna-Pignatti C 1 , Cappellini MD , De Stefano P , Del Vecchio GC , Forni GL , Gamberini MR , Ghilardi R , Origa R , Piga A , Romeo MA , Zhao H , Cnaan A**: La survie et les complications dans la thalassémie 2004.
46. **Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, Chatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, Youssef J, Kattamis A, Karagiorga-Lagana M** : Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance (2008)
47. **Liana Prastiti** : survival <http://www.thalassaemia.org.cy/haemoglobin-disorders/beta-thalassaemia/survival>.
48. **Brono Varet** : LE livre d'interne d'hématologie 2° édition page 39 et 582.
49. **Joce T**: Utility of a scanning densitometer analyzing remotely sensed page 32.
50. **K.fishbeck: working** methods in modern science by prof.
51. **Dr Naveen thacker**. president, IAP 2007,Deep Children Hospital, 208, Sector 1-A,
52. **Dr R Rakholia**. Nigerian Journal of Clinical Practice • Jul-Sep 2013 • Vol 16 • Issue 3
53. **Dr Bhawna Bhutoria Jain**. Indian Journal of Public Health, Volume 56, Issue 4, October-December, 2012
54. **Dr F Cataldo**. Italian Journal of Pediatrics 2012,
55. **Dr Brkat**.la bêta thalassémie dans le CHU de Tlemcen.
56. **Dr M.Merah**. Prévalence de la thalassémie dans la wilaya d'El oued.

Annexes

Plan des annexes

N°	Titre	page
01	Matériel non biologique	II
02	Tableau 1 : Répartition des sujets β thalassémiques hétérozygote en fonction de l'âge (N=267).	V
03	Tableau 3 : liste des sujets atteints de β thalassémie hétérozygote	VII
04	Tableau 4 : liste des associations.	XX
05	Fiche de demande d'examen	XVII
06	Fiche de résultats	XVIII

Matériel non biologique :**a) Appareillage :**

- Centrifugeuse.
- L'automate Sysmex KX21.
- Microscope optique.
- Chambre de migration TITAN PLUS.
- Etuve.
- Densitomètre HELENA PROCESS 24.

b) Consommables :

- Tube à essais en verre de 5 ml.
- Les gants stériles.
- Lames et lamelles.
- Plaque d'acétate.
- Kit applicateur.
- Embouts jaunes.
- Bacs de coloration.
- Portoirs en plastique.
- Porte plaque.
- Papier absorbant.
- Micropipette fixe et réglables.
- Eau distillée.
- Ciseau.
- Feuilles de résultats pour densitomètre.

c) Réactifs :

- Solution rouge ponceau est constituée de : Rouge ponceau (2g)
Acide trichloracétique (30g), Eau distillée (1 L).
- Solution clarifiante clair aid.
- Acide acétique pur.
- Méthanol pur.



Figure 1: Automate Sysmex (photo originale).



Figure 2 : chambre de migration (photo originale).



Figure 3 : Bains de décoloration (photo originale).



Figure 4 : Etuve Helena (photo originale).

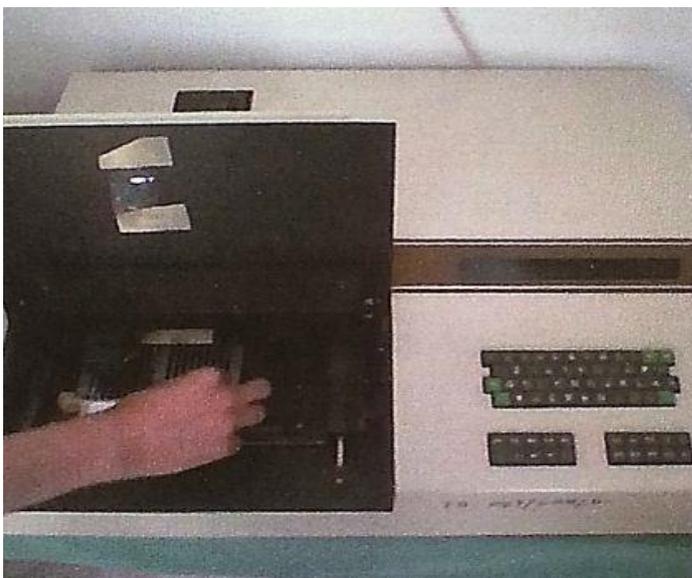


Figure 5: Densitomètre (photo originale).

âge	β thalassémie hétérozygote
[0-5]	48
]5-10]	31
]10-15]	22
]15-20]	15
]20-25]	32
]25-30]	18
]30-35]	12
]35-40]	13
]40-45]	12
]45-50]	12
]50-55]	8
]55-60]	8
]60-65]	4
]65-70]	1
]70-75]	0
]75-80]	5
]80-85]	1
]85-90]	1

Tableau 01 : Répartition des sujets β thalassémiques hétérozygote en fonction de l'âge

(N=267).

Tableau 02 : liste des sujets atteints de β thalassémie hétérozygote

N°	SERVICE	SEXE	AGE	CDD	GR	IID	IITC	VGM	CCMI	TGMI	IID A	IID T	ID A2
7	HEMATO	M	15	anémie	5,42	11,1	36,4	67,2	20,5	30,5	94,1	0	5,9
10	PEDIATRIE	M	10	anémie	5,06	9,4	30,2	59,7	10,6	31,1	95	0	5
18	HEMATO	F	48	anémie	4,8	10	32,2	67,1	20,8	31,1	94,2	0	5,8
20	EXTERNE	M	60	anémie	6,41	10,2	36,3	56,6	15,9	28,1	96,3	0	3,8
147	EXTERNE	F	8	anémie	5,67	10,2	33,8	59,6	18	30,2	93,9	0	6,1
152	HEMATO	F	86	anémie	4,84	10	33	68,2	20,7	30,3	92,8	0	7,2
22	HEMATO	M	5	anémie	5,6	8,9	31,8	56,8	15,9	28			6,4
127	HEMATO	F	23	anémie	4,68	9,2	30,4	65	19,7	30,3	94,3	0	5,7
9	EXT	M	36	ENQUETE FAMILIALE	6,52	13,1	42,1	64,6	20,1	31,1	94,9	0	5,1
10	HEMATO	M	1,25	anémie	5,57	9,6	31,5	56,6	17,2	30,5	86,7	7,5	5,7
12	HEMATO	M	2,5	anémie	5,59	9,3	31,4	56,2	16,6	29,6	93,6	0	6,4
14	HEMATO	M	43	PCM	6,02	14	44,1	73,3	23,3	31,7	87,8	6	7,3
21	EXT	F	25	ENQUETE FAMILIALE	5	9,1	30,9	61,8	18,2	29,4	94,1	0	5,9
19	HEMATO	F	5	anémie	4,84	11	33,5	69,7	22,7	32,8	97	5	7
20	HEMATO	F	5	anémie	4,85	10,8	33,5	69,1	22,3	32,2	88,2	5	6,8
17	HEMATO	M	10	ENQUETE FAMILIALE	4,85	11,5	35,5	73,7	23,7	32,1	84,9	5,5	7
18	HEMATO	M	13	ENQUETE FAMILIALE	5	11,7	36,8	73,6	23,4	31,8	93,2	5	7
217	EXT	M	30	ENQUETE FAMILIALE	6,24	11,4	38,3	61,4	29,8	18,3	94,5	0	5,5
221	HEMATO	F	ADULTE	ENQUETE FAMILIALE	3,66	12	35,4	96,7	33,9	32,8	96,5	0	3,5
214	HEMATO	M	ADULTE	ENQUETE FAMILIALE	4,5	13,9	40	88,9	34,8	30,9	96,2	0	3,5
165	PED	F	3	anémie	4,91	9,4	31	63,1	19,1	30,3	92	2	6
163	DS	M	23	anémie	6,21	11,6	39,7	63,9	18,7	29,2	93,2	0	6,8
162	DS	M	23	anémie	5,33	11,4	38,3	71,9	21,4	29,8	93,7	0	6,3
159	DS	M	24	anémie	5,94	12,1	38,8	65,3	20,4	31,2	93,2	0	6,8
164	DS	M	25	anémie	6,03	12,7	42,8	71	21,1	29,7	93,8	0	6,2
160	DS	M	25	anémie	6,49	12,8	42,9	66,1	19,7	29,8	94,2	0	5,8
158	DS	M	25	anémie	6,07	11,5	39,1	64,4	18,9	29,4	93,3	0	6,7
161	DS	M	25	anémie	5,72	11,2	37,7	65,9	19,6	29,7	93,3	0	6,7
32	EXT	F	12	anémie	5,29	9,8	33,5	63,3	18,5	29,3	93,7	0	6,3
05	HEMATO	F	13	anémie	5,32	10,2	34,4	64,7	19,2	29,7	95,1	0	4,9

29	EXT	M	21	anémie	6,45	11,9	40,8	63,3	18,4	29,2	94	0	6
31	EXT	F	27	anémie	5,54	10,7	35,9	64,8	19,3	29,8	93,8	0	6,2
30	EXT	M	56	ENQUETE FAMILIALE	5,67	11,2	37,5	66,1	19,8	29,9	94	0	6
24	EXT	M	16	anémie	6,14	11,7	39,3	64	19,1	29,8	93,8	0	6,2
151	HEMATO	F	33	anémie	5,3	10,7	35,7	67,4	20,2	30	93,8	0	6,2
44	EXT	F	10	anémie	5,14	9,8	32,3	62,8	19,1	30,3	94,3	0	5,7
157	EXT	F	51	anémie	4,62	10	32,6	70,6	21,6	30,7	94,9	0	5,1
34	HEMATO	F	3	anémie	5,11	9,1	30,6	59,9	17,8	29,7	86	8,4	5,6
35	HEMATO	M	30	anémie	4,53	8,2	27,9	61,6	18,1	29,4	83,5	10,9	5,6
36	HEMATO	M	3	anémie	5,4	9,2	31,6	58,5	17	29,1	93,3	6,7	0
149	HEMATO	M	2	anémie	5,44	9,6	31,5	57,9	17,6	30,5	87,1	6,3	6,6
43	PED	F	7	anémie	5,58	10,9	35,5	63,6	19,5	30,7	91,5	3	5,5
42	PED	F	15	anémie	5,7	10,4	35,2	61,8	18,2	29,5	90,8	3,6	5,6
41	PED	F	21	anémie	5,41	9,9	34	62,8	18,3	29,1	94,5	0	5,5
40	PED	F	46	ENQUETE FAMILIALE	6,34	12,7	41,9	66,1	20	30,3	94,1	0	5,9
153	HEMATO	F		anémie	4,14	8,6	27,7	66,9	20,8	31	93,7	0	6,3
37	HEMATO	F	34	anémie	4,28	8,3	28,1	65,7	19,4	29,5	94,3	0	5,7
154	HEMATO	M	56	anémie	5,53	11,3	37,5	67,8	20,4	30,1	94,7	0	5,3
46	EXT	F	6	anémie	4,8	9,6	32	66,7	20	30	93,9	0	6,1
45	EXT	F	40	anémie	3,84	8,4	26,8	69,8	21,9	31,3	93,2	0	6,8
167	HEMATO	F		anémie	5,08	9,9	32,8	64,6	19,5	30,2	94,7	0	5,3
148	HEMATO	F	33	anémie	3,41	8,1	25,2	73,9	23,8	32,1	90,2	3,5	6,2
48	HEMATO	F	4	ENQUETE FAMILIALE	6,27	11	35,8	57,1	17,5	30,7	89	5,6	5,4
150	HEMATO	M	5	anemie	4,61	9,7	31,2	67,7	21	31,1	95,3	0	4,7
49	HEMATO	M	56	ENQUETE FAMILIALE	5,48	11,5	37,7	68,8	21	30,5	89,9	3,4	6,7
155	HEMATO	F	34	anemie	4,64	9,6	32,8	70,7	20,7	29,3	93,6	0	6,4
156	HEMATO	M	38	anemie	5,89	13,9	45,3	76,9	23,6	30,7	94,2	0	5,8
54	HEMATO	M	63	anemie	5,44	11,2	37,9	69,7	20,6	29,6	93,3	0	6,7
56	HEMATO	F	26	anemie	5,59	9,8	33,7	60,3	17,5	29,1	95,5	0	4,5
55	EXT	M	15	ENQUETE FAMILIALE	6,67	12,2	39,7	59,5	18,3	30,7	95	0	5
58	HEMATO	F	8	anemie	5,56	10,3	33,6	60,4	18,5	30,7	95	0	5
146	EXT	M	19	ENQUETE FAMILIALE	6,03	12	38,5	63,8	19,9	31,2	94,5	0	5,5

59	HEMATO	F	23	anemie	4,44	9	29,2	65,8	20,3	30,8	93,3	0	6,2
62	EXT	F	25	ENQUETE FAMILIALE	5	12,3	37,5	75	24,6	32,8	89,3	6	4,7
61	EXT	M	33	ENQUETE FAMILIALE	6	11,2	36,4	60,7	18,7	30,8	91,8	2,2	6
63	HEMATO	F	21	anemie	5,11	9,7	31,2	61,1	19	31,1	94,2	0	5,8
64	EXT	F	16	anemie	4,99	9,5	29,6	59,3	19	32,1	93,6	0	6,4
65	EXT	F	24	ENQUETE FAMILIALE	4,88	9,7	29,8	61,1	19,9	32,6	93,5	0	6,5
67	EXT	F	12	anemie	5,37	10,5	32,3	60,1	19,6	32,5	93,6	0	6,4
68	EXT	M	19	anemie	5,7	10,8	34	59,6	18,9	31,8	93,2	0	6,8
85	EXT	F	27	anemie	5,81	10,9	37,1	63,9	18,8	29,4	90,6	4	5,4
79	EXT	M	3	anemie	5,98	9,9	35,6	59,5	16,6	27,8	94,9	0	5,1
78	HEMATO	F	6	anemie	5,8	10,8	36,7	63,3	18,6	29,4	94,3	0	5,7
80	EXT	F	43	anemie	5,92	11	38,8	65,5	18,6	28,4	95	0	5
76	EXT	F		anemie	5,48	10,3	35	63,9	18,8	29,4	93,9	0	6,1
77	EXT	F		anemie	5,53	10,6	35,2	63,7	19,2	30,1	93,5	0	6,5
88	HEMATO	M	22	anemie	6,47	11,9	41,9	64,8	18,4	28,4	95	0	5
82	EXT	M	32	anemie	5,86	11,7	39	66,6	20	30	94	0	6
89	HEMATO	f	61	anemie	4,84	10,2	34,2	70,7	21,1	29,8	88,8	6,8	4,4
98	PED	M	2,5	anemie	5,5	9,1	31,8	57,8	16,5	28,6	94	0	6
102	EXT	M	13	ENQUETE FAMILIALE	5,12	9,6	32	62,5	18,8	30	94,2	0	5,8
90	HEMATO	F	22	ENQUETE FAMILIALE	5,16	12	38,7	75	23,3	31	94,8	0	5,2
100	EXT	M	42	ENQUETE FAMILIALE	5,91	11,8	39,8	67,3	20	29,6	94,4	0	5,6
87	EXT	F	32	ENQUETE FAMILIALE	5,87	11,4	38,1	64,9	19,4	29,9	94,6	0	5,4
116	PED	M	7	anemie	5,38	9,8	33	61,3	18,2	29,7	94,8	0	5,2
117	PED	F	11	ENQUETE FAMILIALE	5,56	10	34,9	62,8	18	28,7	94,7	0	5,3
119	EXT	F	19	ENQUETE FAMILIALE	5,04	9,6	33,1	65,7	19	29	94,9	0	5,1
115	ONCO	M	40	ENQUETE FAMILIALE	5,61	10,4	35,5	63,3	18,5	29,3	94,5	0	5,5
166	EXT	M	46	ENQUETE FAMILIALE	5,24	10,1	34,3	65,5	19,3	29,4	94,9	0	5,1

336	EXT	M	78	ENQUETE FAMILIALE	5,25	10	34,3	65,5	29,1	19	95,3	0	4,7
107	EXT	F	5	anemie	4,93	9,7	31,9	64,7	19,7	30,4	94,4	0	5,6
106	EXT	M	7	anemie	5,19	10,6	34,6	66,7	20,4	30,6	94,8	0	5,2
103	HEMATO	M	12	anemie	4,98	10,3	33,4	67,1	20,7	30,8	94,5	0	5,5
105	EXT	F	42	ENQUETE FAMILIALE	4,96	11,1	36,6	73,8	22,4	30,3	95,6	0	4,4
108	PED	M	3	ATCD	6,46	12,9	42,8	66,3	20	30,1	94,1	0	5,9
162	EXT	F	5	anemie	5,48	10,3	35	63,9	29,4	18,8	93,9	0	6
165	EXT	F	35	anemie	5,53	10,6	35,2	63,7	30,1	19,2	93,5	0	6,5
109	EXT	F		anemie	4,84	11,9	38,2	78,9	24,6	31,2	94,4	0	5,6
91	PED	F	0,2	anemie	4,14	7,7	25,3	61,1	18,6	30,4	93,6	0	6,4
92	PED	M	1,25	anemie	5,31	10	32,5	61,2	18,8	30,8	94,3	0	5,7
114	EXT	M	23	anemie	5,04	10,3	34	67,5	20,4	30,3	94,5	0	5,5
112	EXT	F	25	ENQUETE FAMILIALE	5,6	10,6	35,6	63,6	18	28,7	93,8	0	6,2
111	HEMATO	M	52	ENQUETE FAMILIALE	5,74	12	39,5	68,8	20,9	30,4	93,5	0	6,5
121	PED	M	3	anemie	5,14	9,3	31,1	60,5	18,1	29,9	93,8	0	6,2
94	HEMATO	F	62	anemie	6,28	12,3	40,9	65,1	19,6	30,1	94,5	0	5,5
126	HEMATO	F	8	anemie	5,23	10	33,3	63,7	19,1	30	93,9	0	6,1
93	EXT	F	21	anemie	4,88	9,8	33,4	68,4	20,1	29,3	94,3	0	5,7
125	HEMATO	F		anemie	4,59	9	29,9	65,1	19,6	30,1	93,5	0	6,5
122	EXT	F	25	anemie	5,72	10,5	36,7	64,2	18,4	29,6	94,3	0	5,7
95	HEMATO	M	78	anemie	5,25	10	34,4	65,5	19	29,1	95,3	0	4,7
135	PED	F	10	anemie	3,66	10,8	31,7	86,6	34,1	29,5	96,4	3,5	3,6
134	PED	F		anemie	4,67	9,7	33,4	71,5	20,8	29	95,1	0	4,9
96	EXT	F	59	anemie	5,04	10,9	36,8	73	21,6	29,6	91,6	2,8	5,6
97	EXT	F	6	anemie	6,16	10,9	36,8	59,7	17,7	29,6	93,7	0	6,3
133	PED	M	7	anemie	5,39	10,7	36,8	68,3	19,9	29,1	93,6	0	6,4
131	EXT	F	19	anemie	5,05	10,5	34,8	68,9	20,8	30,2	93,7	0	6,3
127	EXT	F	47	ENQUETE FAMILIALE	5,35	11,6	38,5	72	21,7	30,1	94	0	6
144	EXT	M	4	anemie	5,29	9,6	32,6	61,6	18,1	29,4	93,9	2,6	6,1
1318	EXT	F	11	ENQUETE FAMILIALE	4,89	11,8	36,9	75,5	32	24,1	91,1	3,9	5,8
145	HEMATO	F	38	anemie	5,6	11,2	37	66,1	20	30,3	93,9	0	6,1

168	HEMATO	M	4	anemie	4,93	10,7	33,5	68	21,7	31,9	87	6,5	6,5
138	HEMATO	F	78	anemie	4,82	10,1	33	68,5	21	30,6	93,6	0	6,4
166	HEMATO	F	50	anemie	5,34	10,1	34,5	64,6	18,9	29,3	93,6	0	6,4
1203	EXT	F	1	anemie	5,08	8,9	29,5	58,1	30,2	17,5	87,7	7,1	5,2
88	EXT	M	8	ENQUETE FAMILIALE	5,63	10,9	35,9	63,8	19,4	30,4	94,4	0	5,6
90	EXT	F	15	ENQUETE FAMILIALE	5,56	10,7	36,1	64,9	19,2	29,6	93,7	0	6,3
91	EXT	F	42	ENQUETE FAMILIALE	5,09	9,8	33	64,8	19,3	29,7	94	0	6
140	EXT	M	42	ENQUETE FAMILIALE	5,64	11,6	39	69,1	20,6	29,7	94,6	0	5,4
95	EXT	M	5,5	ENQUETE FAMILIALE	4,6	8,9	28,5	62	19,3	31,2	87,7	5,4	6,9
96	EXT	F	10	ENQUETE FAMILIALE	4,73	9,1	29,6	62,6	19,2	30,7	87,6	5,8	6,5
97	EXT	M	42	ENQUETE FAMILIALE	6,11	12,4	41	67,1	20,3	30,2	89,2	4,3	6,5
92	HEMATO	M	12	anemie	3,72	10,4	31,2	83,9	28	33,3	87,6	10	2,4
100	EXT	F	29	ENQUETE FAMILIALE	5,07	11,1	35,6	70,2	21,9	31,2	94,6	1,4	4
94	EXT	F	45	ENQUETE FAMILIALE	4,4	7,8	26,9	61,1	17,7	29	88,2	5,4	6,3
93	EXT	M	55	ENQUETE FAMILIALE	5,61	11,2	37,7	67,2	20	29,7	89,4	3,9	6,7
101	EXT	F	60	anemie	4,82	10	34,3	71,2	20,7	29,2	93,2	2,2	4,5
99	EXT	M	6	anemie	5,74	10,2	34,6	60,3	17,8	29,5	93,5	0	6,5
104	EXT	F	15	ENQUETE FAMILIALE	5,33	11,1	36,6	68,7	20,8	30,3	94,5	0	5,5
170	EXT	M	6	anemie	5,72	11,9	39,9	69,8	20,8	29,8	94,5	0	5,5
106	PED	F	1,5	ATCD	4,8	8,9	29,2	60,8	18,5	30,5	87,7	5,7	6,5
111	EXT	M	5,5	ENQUETE FAMILIALE	5,42	10,8	36	66,4	19,9	30	94,7	0	5,1
107	EXT	F	29	ENQUETE FAMILIALE	4,91	11,2	37	75,4	22,8	30,3	95,5	0	4,5
105	EXT	F		ATCD	5,55	11,3	38,1	68,6	20,4	29,7	93,6	0	6,4
120	PED	M	26	ATCD	6,19	11,9	39,8	64,3	19,2	29,9	93,8	0	6,2

100	CAC	F	19	ANEMIE	3,08	8,1	26,5	86	26,3	30,6	86,4	9,5	4
116	PED	M	2	ENQUETE FAMILIALE	4,28	11,7	35,5	82,9	27,3	33	87,9	1,9	6,3
112	EXT	F	37	ANEMIE	5,46	10,9	36,9	67,6	20	29,5	87,4	2,8	6,8
126	PED	M	0,9	ATCD+ANEMIE	4,81	7,8	27	56,1	16,2	28,9	89,7	4,5	5,8
127	PED	M	3	ATCD + ANEMIE	4,09	7,5	24,6	60,1	18,3	30,5	91,2	3,5	5,3
117	HEMATO	M	3,5	ENQUETE FAMILIALE	4,23	8,6	28,2	66,7	20,3	30,5	90,5	3,6	5,9
118	HEMATO	M	5	ENQUETE FAMILIALE	4,59	9,6	31,1	67,8	20,9	30,9	91	2,5	6,5
115	EXT	F	AD	ENQUETE FAMILIALE	5,86	13,4	43,5	74,2	22,9	30,8	83,3	11,6	4,4
121	PED	F	3	ATCD + ANEMIE	4,8	8,7	29,2	60,8	18,1	29,8	94,6	0	5,4
129	EXT	F	7	ENQUETE FAMILIALE	4,86	9,1	30,5	62,8	18,7	29,8	94,3	0	5,7
122	HEMATO	M	40	ENQUETE FAMILIALE	5,38	11,3	37,9	70,4	21	29,8	94,5	0	5,5
123	EXT	M	3	ATCD	4,92	8,8	29,7	60,4	17,9	29,6	93,5	0	6,5
134	HEMATO	M	7	anemie	4,7	9,3	32	68,1	19,8	29,1	89,1	5	5,9
133	EXT	F	19	ENQUETE FAMILIALE	5,04	9,4	32,6	64,7	18,7	28,8	90,9	3,8	5,3
131	EXT	M	51	ENQUETE FAMILIALE	5,8	11,8	40	69	20,3	29,5	90,5	1,9	6,6
135	PED	F	2	anemie	5,09	9,7	31,9	62,7	19,1	30,4	94,4	0	5,6
124	EXT	F	26	ENQUETE FAMILIALE	4,18	7,8	27,4	65,6	18,7	28,5	93,3	0	6,7
138	EXT	F	AD	anemie	5,07	10,4	34,4	67,9	20,5	30,2	93,7	0	6,3
140	EXT	M	21	ENQUETE FAMILIALE	4,99	11	35,8	71,7	22	30,7	94,5	0	5,5
146	EXT	F	38	ENQUETE FAMILIALE	4,85	9,7	32	66	20	30,3	94	0	6
148	EXT	F	24	anemie	4,22	8,9	28,7	68	21,1	31	94,1	0	5,9
159	EXT	F	46	anemie	4,95	10,2	33,7	68,1	20,6	30,3	92,2	0	7,8
136	EXT	F	AD	ENQUETE FAMILIALE	4,61	7,8	28,8	62,5	16,9	27,1	94,5	1,1	4,4
152	HEMATO	M	9	ANEMIE+ATCD	4,93	8,6	29,2	59,2	17,4	29,5	93,9	0	6,1
147	HEMATO	M	21	anemie	5,64	10,8	36,5	64,7	19,1	29,6	94,6	0	5,4
149	EXT	F	36	anemie	4,4	6,8	25	56,8	15,5	27,2	94,2	0	5,8

154	HEMATO	F	9	ENQUETE FAMILIALE	5,34	9,7	33,1	62	18,2	29,3	94,2	0	5,8
156	HEMATO	F	30	ENQUETE FAMILIALE	4,83	9,8	32,1	66,5	20,3	30,5	94,1	0	5,9
153	HEMATO	M	44	ENQUETE FAMILIALE	5,51	11,1	36,1	65,5	20,1	30,7	93,8	0	6,2
150	EXT	F	60	ENQUETE FAMILIALE	4,52	10	33,5	74,1	22,1	29,9	93,6	0	6,4
157	HEMATO	F	15	ATCD + ANEMIE	4,99	8,2	29,4	58,9	16,4	27,9	93,9	0	6,1
128	HEMATO	F	60	anemie	4,7	9,5	29,9	63,7	20,2	31,7	94,3	0	5,7
151	EXT	F	25	ATCD	5,14	9,8	33,6	65,4	19,1	29,2	93,4	0	6,6
772	EXT	M	40	anémie	6,68	13,0	44,6	66,8	29,1	19,5	94,0	0	6,0
171	EXT	M	30	anemie	5,78	11,5	39,3	68	19,9	29,3	94,4	0	5,6
169	CAC	F	19	anemie	4,96	9,5	32	64,5	19,2	29,7	94	0	6
164	HEMATO	F	9	ENQUETE FAMILIALE	5,32	9,4	32,8	61,7	17,7	28,7	90,2	3,3	6,5
158	HEMATO	M	13	ENQUETE FAMILIALE	5,27	9,9	32,8	62,2	18,8	30,2	88,3	4	7,7
165	HEMATO	M	40	ENQUETE FAMILIALE	5,97	11,3	38,5	64,5	18,9	29,4	94,6	0	5,4
162	HEMATO	F	47	ENQUETE FAMILIALE	4,44	9,4	31,1	70	21,2	30,2	93,4	0	6,6
172	EXT	F	7	anemie	4,54	9	29,3	64,5	19,8	30,7	89,8	4,2	6
167	EXT	F	21	anemie	5,38	10,8	36,2	67,3	20,1	29,8	95	0	5
174	EXT	F	37	anemie	5,01	10,1	34,1	68,1	20,2	29,6	95,2	0	4,8
406	CAC	F	11	ENQUETE FAMILIALE	5,86	10,1	33,8	57,5	17,2	29,9	93,8	0	6,2
405	CAC	F	20	ENQUETE FAMILIALE	5,08	9,2	30,6	60,2	18,1	30,1	94,3	0	5,7
404	CAC	F	46	ENQUETE FAMILIALE	6,29	10,2	34,9	55,5	16,2	29,2	95	0	5
399	HEMATO	F	63	anemie	5,19	9,6	34,4	66,3	18,5	27,9	94,3	0	5,7
407	EXT	F		ENQUETE FAMILIALE	5,15	10,2	35,4	68,7	19,8	28,2	95,6	0	4,4
412	HEMATO	F	4	ANEMIE ET ATCD	4,92	7	27,7	56,3	14,2	25,3	90	5,2	4,8
418	ONCO	M	6	anemie	5,51	9,3	30,6	55,5	16,9	30,4	93,7	0	6,3
424	HEMATO	M	37	anemie	5,22	9,6	32	61,3	18,4	30	93,4	0	6,6
439	EXT	M	23	anemie	6,07	9,4	35,2	58	15,5	26,7	94,4	0	5,6

442	EXT	M	10	ENQUETE FAMILIALE	5.11	9	25.7	50.3	17,6	35	90.5	4	4.6
459	HEMATO	F	30	anemie	5.28	10.2	34.4	65.2	19.3	29.7	93.3	0	6.7
444	EXT	M	33	ENQUETE FAMILIALE	6.22	11.9	34.7	55.8	19.1	34.3	94.4	0	5.6
470	CAC	M		anemie	5.9	11,7	38.9	65.9	19.8	30.1	93.6	0	6.4
488	EXT	M	0,7	anemie	4.73	9.8	28.7	60.7	20,7	34,1	83,8	11	5.2
491	HEMATO	F	40	anemie	4.74	11.6	35	74	24,6	33,3	94.4	0	5.6
492	EXT	F	46	anemie	4.71	9.7	28.84	61	20,7	33,7	89,6	3.9	6.5
512	PED	M	14	anémie	4.81	8.4	25.4	52.8	17,6	33,3	93.4	0	6.6
510	EXT	M	29	ENQUETE FAMILIALE	5.04	11.4	32.6	65	22,6	35	94	0	6
506	EXT	F	81	anémie	4.21	8.9	26.09	62	21.3	34.3	93.1	0	6.9
546	CAC	F	43	anémie	4.13	10,2	31,9	77,2	24,7	32	88,5	6,4	5,1
578	EXT	F	50	anémie	6,06	11,6	33,9	55,9	19,1	34,2	93,3	0,6	6,5
575	héματο	F	53	anémie	5.12	9.7	33.0	64.5	29.4	18.9	92.6	0	6.9
795	EXT	F	2	anémie	4.95	9.5	31.9	64.4	29.8	19.2	84.1	1.8	5.4
585	EXT	M	10	ENQUETE FAMILIALE	5.35	10.9	35.4	66.2	30.8	20.4	91.3	0	5.5
579	EXT	F	18	ENQUETE FAMILIALE	5.18	11.7	37.4	72.2	31.3	22.6	89.2	3.9	4.5
580	EXT	F	49	ENQUETE FAMILIALE	4.34	13.8	40.5	93.3	34.1	31.8	94.3	2,5	3.1
581	EXT	M	53	ENQUETE FAMILIALE	6.02	13	42.1	69.9	30.9	21.6	94.2	0	5.8
588	EXT	M	21	ENQUETE FAMILIALE	5.84	12.8	41.4	70.9	30.9	21.9	94.0	0	6
586	HEMATO	f	26	anémie	4.94	10.6	34.6	70	30.6	21.5	94.9	0	5.1
584	EXT	M	29	ENQUETE FAMILIALE	4.85	14.2	41.8	86.2	34.0	29.3	94.2	2,6	3.0
594	EXT	F	78	anémie	4.68	9.3	30.5	65.2	30.5	19.9	92.5	0	5.5
623	EXT	M	3	anémie	5.90	9.7	34.2	58.0	28.4	16.4	95.8	0	5.0
615	EXT	F	8	ENQUETE FAMILIALE	5.43	10.1	33.3	61.3	30.3	18.6	92.4	0	5.1
614	EXT	M	14	ENQUETE FAMILIALE	4.51	11.6	35.5	78.7	32.7	25.7	94.3	0	5.7
616	EXT	F	34	ENQUETE FAMILIALE	4.87	9.6	32.0	65.7	30.0	19.7	95.4	0	4.6
639	EXT	F	25	ENQUETE	4.73	10.7	35.0	74.0	30.6	22.6	83.8	6.0	5.0

643	EXT	M	29	ENQUETE FAMILIALE	5,87	12,8	41,0	69,8	31,2	21,8	95,0	0	5,0
641	EXT	F	50	anémie	4,73	10,0	31,9	67,4	31,3	21,1	95,1	0	4,9
629	EXT	F	1	ENQUETE FAMILIALE	5,15	11,3	39,0	75,7	29,0	21,9	95,3	0	4,5
570	hémato	F	2	anémie	5,38	9,3	31,0	57,6	30,0	17,3	94,5	0	5,5
38	EXT	m		ENQUETE FAMILIALE	5,47	9,4	32,2	58,9	29,2	17,2	94,4	0	5,6
653	EXT	M		anémie	4,99	9,2	31,2	62,5	29,5	18,4	94,5	0	5,5
599	EXT	M	14	anémie	6,15	10,8	36,9	60,0	29,3	17,6	94,5	0	5,5
671	EXT	M	2	anémie	5,83	9,7	33,4	57,3	29,0	16,6	94,1	0	5,9
47	PED	m	0,6	anémie									
670	EXT	F	25	anémie	3,51	8,5	27,9	79,5	30,5	24,2	93,8	0	6,2
7558	HEMATO	F	14	anemie	5,52	11,2	37,6	68,1	29,8	20,3	94,2	0	5,8
52	EXT	F		ENQUETE FAMILIALE	5,62	11,1	33,8	60,1	32,9	19,8	93,8	0	6,2
50	EXT	M		ENQUETE FAMILIALE	5,17	11,0	32,3	62,4	21,3	34,1	94,01	0	6,01
	EXT			anemie	5,17	11	32,3	62,4	34,1	21,3	96	0	6
48	EXT	M		ENQUETE FAMILIALE	5,79	12,3	38,2	65,9	32,3	21,3	94,3	0	5,5
697	EXT	F	18	anémie	5,42	9,9	34,4	63,5	28,8	18,3	94,3	0	5,7
54	EXT	F		anémie	5,50	10,1	35,0	63,6	28,9	18,4	94,4	0	5,6
708	EXT	M	4	anémie	6,34	11,3	37,7	59,5	30,0	17,8	93,5	0	6,5
705	EXT	F	12	ENQUETE FAMILIALE	5,14	8,5	29,8	58,0	28,5	16,5	95,3	0	6,0
714	EXT	F	43	ENQUETE FAMILIALE	5,30	10,3	34,2	64,5	30,1	19,4	93,7	0	6,3
727	EXT	F	24	anémie	4,88	9,2	31,0	63,5	29,7	18,9	94,2	0	5,8
737	EXT	F		anémie	5,57	10,6	35,7	64,1	29,7	19,0	94,4	0	5,6
742	EXT	F		ENQUETE FAMILIALE	6,18	11,2	38,4	62,1	29,2	18,1	94,5	0	5,5
750	EXT	F	4	anémie	5,13	9,3	32,7	63,7	28,4	18,1	87,1	6,4	5,0
749	EXT	F	33	ENQUETE FAMILIALE	4,35	8,5	28,2	64,8	30,1	19,5	94,8	0	5,2
756	EXT	M	4	anémie	5,72	10,0	34,3	60,0	29,2	17,5	94,7	0	5,3
754	EXT	F	51	anémie	5,16	9,9	34,0	65,9	29,1	19,2	95,0	0	5,0
755	EXT	F	79	anémie	5,24	10,2	35,7	68,1	28,6	19,5	86,7	4,9	5,6

755	EXT	F	79	anémie	5,24	10,2	35,7	68,1	28,6	19,5	86,7	4,9	5,6
756	PED	f	4	anémie	5,43	9,3	32,7	60,2	28,4	17,1	94,4	0	5,6
760	EXT	F	9	anémie	5,36	9,5	33,3	62,1	28,5	17,7	92,9	0	7,1
670	EXT	M	4	ENQUETE FAMILIALE	5,20	10,0	33,5	64,4	29,9	19,2	94,0	0	6,0
785	EXT	M	3	ENQUETE FAMILIALE	6	10,6	35,7	59,5	29,7	17,7	94,9	0	5,1
73	EXT	M	4	anémie	5,69	10,2	35,0	61,5	29,1	17,9	94,9	0	5,1
786	EXT	F	42	ENQUETE FAMILIALE	5,91	10,8	38,7	65,5	27,9	18,3	94,3	0	5,7
788	EXT	f		anémie	5,21	9,8	33,6	64,5	29,2	18,8	85,2	5,4	6,9
789	EXT	M	55	anémie	5,96	10,7	40,8	68,5	26,2	18,0	94,9	0	5,1
791	EXT	M	32	anémie	5,23	10,3	34,4	65,8	29,9	19,7	86,1	4,1	6,3
797	EXT	F	79	anémie	5,02	9,7	34,7	69,1	28,0	19,3	84,6	5,9	6,8
805	PED	M	5	anémie	5,61	9,4	33,4	59,5	28,1	16,8	95,1	0	4,9
807	EXT	M	19	ENQUETE FAMILIALE	5,43	10,8	35,8	65,9	30,2	19,9	94,9	0	5,1
805	EXT	F	2	anémie	5,73	9,6	33,0	57,6	29,1	16,8	86,8	6,4	5,0
809	EXT	M	68	anémie	5,44	10,2	35,3	64,9	28,9	18,8	95,2	0	4,8
831	PED	M	1,5	anémie	6,41	8,8	33,1	51,6	26,6	13,7	86,9	6,2	4,3
830	EXT	M	29	ENQUETE FAMILIALE	6,73	12,4	41,9	62,3	29,6	18,4	94,8	0	5,2
620	EXT	F	10	ENQUETE FAMILIALE	5,76	10,4	35,4	61,5	29,4	18,1	88,7	5,3	5
622	EXT	F		ENQUETE FAMILIALE	5,24	10,1	34,6	66	29,2	19,3	94,7	0	5,3
865	EXT	M		anemie	5,57	11,2	37,7	67,7	29,7	20,1	94,8	0	5,2
888	ext	F	0,5	anemie	3,94	9,8	31,4	79,7	31,2	24,9	92	1,4	5,5
894	EXT	M	19	ENQUETE FAMILIALE	5,93	12,3	40,9	69	30,1	20,7	90,6	5,2	4,5
893	EXT	F	20	ENQUETE FAMILIALE	5,35	10,6	36,9	69	28,7	19,8	95	0	5
892	EXT	F	26	ENQUETE FAMILIALE	5,47	11,3	37,4	68,4	30,2	20,7	88,6	6,4	5
	NEURO	F	25	anémie	5,47	10,7	32,9	60	19,6	32,6	94	0	6

N°	SERVICE	SEXE	AGE	CDD	GR	HB	HTE	VGM	CCMH	TGMH	HB A	HB F	HB A2	diagnostic
1218	EXT	F	24	anemie	5,21	9,9	31,8	61	19	31,1	2,5	0	97	Hémoglobinoase C/β thal
569	EXT	F	39	ENQUETE FAMILIALE	3,85	8,5	25,6	66,5	22,1	33,2	9,5		90,5	Hémoglobinoase C/β thal
102	PED	M	45 J	hse+spm	2,04	6	17,9	87,7	29,4	33,5	76,3	1,2	22,4	Thalasso-Drepano
54	PED	F	1	an+facies	2,98	6,3	21,2	71,1	21,1	29,7	30,8	4,3	64,9	Thalasso-Drepano
19	HEMATO	F	4	anémie	3,53	7,7	24	68	21,8	32,1	30,2	4,4	65,4	Thalasso-Drepano
590	EXT	M	13 ans	Anémie	3,5	6,8	21,7	62	19,4	31,3	0	6,3	93,7	Drepanocytose /β Thal majeur

Tableau 03 : liste des associations.

Résumé :

En Algérie, la β thalassémie est l'hémoglobinopathie la plus fréquente. La sévérité des formes homozygotes et la fréquence des formes hétérozygotes exigent des programmes de dépistage des populations à risque.

Cette étude a pour objectif de déterminer la fréquence du trait β thalassémique dans la wilaya de Blida et de définir les couples à risque.

Il s'agit d'une série de cas, descriptive, menée sur 267 sujets β thalassémiques hétérozygotes, sélectionnés parmi 1211 patients reçus dans le laboratoire d'hémobiologie de l'unité Hassiba Benbouali du CHU BLIDA pour une demande d'électrophorèse d'hémoglobine. Le recrutement des patients s'est étalé sur une durée de 3 ans (Octobre 2012 -Décembre 2015). Les renseignements cliniques et l'état civil des patients ont été fournis par les fiches de renseignements.

L'échantillon biologique est représenté par 5 cc de sang veineux prélevé sur un tube EDTA. Tous les patients ont bénéficié d'un hémogramme et d'une électrophorèse d'hémoglobine. Le diagnostic de la bêta thalassémie hétérozygote est confirmé par un taux d'Hb A2 $\geq 4\%$ à l'électrophorèse et complété par une enquête familiale.

Le nombre de porteurs hétérozygotes diagnostiqués au CHU de Blida est 267 malades soit une fréquence de 22%, le sexe ratio est de 1.2 avec une légère prédominance féminine, les tranches d'âges les plus touchées sont de [5-10 ans] et de [20-25 ans].

Dans la majorité des cas, le diagnostic est réalisé dans le cadre d'une enquête familiale ou suite à la découverte d'une pseudo polyglobulie microcytaire à l'hémogramme. Le taux moyen d'HbA2 est de 5.7 ± 0.79 .

La prévention des formes majeures de la bêta thalassémie passe par un programme de dépistage systématique des formes hétérozygotes dans le cadre du bilan prénuptial et par le conseil génétique chez les couples à risque.

Mots clés : Hémoglobinopathies ; Syndrome β thalassémique ; anémie ; épidémiologie ; Conseil génétique.

Abstract:

In Algeria, the β Thalassemia is the most common hemoglobinopathy. The severity of the homozygous forms and the frequency of heterozygous forms require screening of at-risk populations programs. This study is projected to determine the frequency of the trait β thalassemia in the wilaya of Blida and identify couples at risk. It is a case, descriptive, carried out series on 267 subjects β Thalassemia heterozygotes, selected among 1211 patients received in the laboratory of hemobiology of unity Hassiba Benbouali CHU BLIDA for a request for haemoglobin electrophoresis. The recruitment of patients is spread over a period of 3 years (October 2012 - December 2015). Clinical information and marital status of patients provided by information sheets. The biological sample is represented by 5 cc venous blood collected on an EDTA tube. All patients have benefited from a CBC and a hemoglobin electrophoresis. The diagnosis of beta Thalassemia heterozygous is confirmed by a rate of Hb A₂ \geq 4% on electrophoresis and complemented by a family survey. 267 patients the number of heterozygous carriers diagnosed in the Blida CHU, a frequency of 22%, the sex ratio is 1.2 with a slight female predominance, the most affected age groups are [5-10 years] and [20-25]. In the majority of cases, the diagnosis is made on a domestic investigation or following the discovery of a pseudo Polycythemia microcytic to blood. The average rate of HbA₂ is 5.7 ± 0.79 . The major forms of beta Thalassemia prevention passes by a program of systematic screening of heterozygous in the pre-nuptial check forms and genetic counseling for couples at risk.

Key words: hemoglobinopathy; β thalassemia syndrome; anemia; epidemiology; genetic counselling

- **Abidat Omayma.**
- **omaymaabidat@outlook.com**

- **Belgacem Fella.**
- **Fella-87@hotmail.fr**

- **Sitouah Amina Asma**
- **Aminaasma34@yahoo.fr**

Résumé :

En Algérie, la β thalassémie est l'hémoglobinopathie la plus fréquente. La sévérité des formes homozygotes et la fréquence des formes hétérozygotes exigent des programmes de dépistage des populations à risque.

Cette étude a pour objectif de déterminer la fréquence du trait β thalassémique dans la wilaya de Blida et de définir les couples à risque.

Il s'agit d'une série de cas, descriptive, menée sur 267 sujets β thalassémiques hétérozygotes, sélectionnés parmi 1211 patients reçus dans le laboratoire d'hémobiologie de l'unité Hassiba Benbouali du CHU BLIDA pour une demande d'électrophorèse d'hémoglobine. Le recrutement des patients s'est étalé sur une durée de 3 ans (Octobre 2012 -Décembre 2015). Les renseignements cliniques et l'état civil des patients ont été fournis par les fiches de renseignements.

L'échantillon biologique est représenté par 5 cc de sang veineux prélevé sur un tube EDTA. Tous les patients ont bénéficié d'un hémogramme et d'une électrophorèse d'hémoglobine.

Le diagnostic de la bêta thalassémie hétérozygote est confirmé par un taux d'Hb A2 $\geq 4\%$ à l'électrophorèse et complété par une enquête familiale.

Le nombre de porteurs hétérozygotes diagnostiqués au CHU de Blida est 267 malades soit une fréquence de 22%, le sexe ratio est de 1.2 avec une légère prédominance féminine, les tranches d'âges les plus touchées sont de [5-10 ans] et de [20-25 ans].

Dans la majorité des cas, le diagnostic est réalisé dans le cadre d'une enquête familiale ou suite à la découverte d'une pseudo polyglobulie microcytaire à l'hémogramme. Le taux moyen d'HbA2 est de 5.7 ± 0.79 .

La prévention des formes majeures de la bêta thalassémie passe par un programme de dépistage systématique des formes hétérozygotes dans le cadre du bilan prénuptial et par le conseil génétique chez les couples à risque.

Mots clés : Hémoglobinopathies ; Syndrome β thalassémique ; anémie ; épidémiologie ; Conseil génétique.

Abstract:

In Algeria, the β Thalassemia is the most common hemoglobinopathy. The severity of the homozygous forms and the frequency of heterozygous forms require screening of at-risk populations programs. This study is projected to determine the frequency of the trait β thalassemia in the wilaya of Blida and identify couples at risk. It is a case, descriptive, carried out series on 267 subjects β Thalassemia heterozygotes, selected among 1211 patients received in the laboratory of hemobiology of unity Hassiba Benbouali CHU BLIDA for a request for haemoglobin electrophoresis. The recruitment of patients is spread over a period of 3 years (October 2012 - December 2015). Clinical information and marital status of patients provided by information sheets. The biological sample is represented by 5 cc venous blood collected on an EDTA tube. All patients have benefited from a CBC and a hemoglobin electrophoresis. The diagnosis of beta Thalassemia heterozygous is confirmed by a rate of Hb A2 $\geq 4\%$ on electrophoresis and complemented by a family survey. 267 patients the number of heterozygous carriers diagnosed in the Blida CHU, a frequency of 22%, the sex ratio is 1.2 with a slight female predominance, the most affected age groups are [5-10 years] and [20-25]. In the majority of cases, the diagnosis is made on a domestic investigation or following the discovery of a pseudo Polycythemia microcytic to blood. The average rate of HbA2 is

5.7 ± 0.79 . The major forms of beta Thalassemia prevention passes by a program of systematic screening of heterozygous in the pre-nuptial check forms and genetic counseling for couples at risk.

Key words: hemoglobinopathy; β thalassemia syndrome; anemia; epidemiology; genetic counselling.