

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad Dahlab de Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie et de Physiologie Cellulaire

Mémoire de Master

En vue d'obtenir le diplôme de Master en Biologie

Option : Génétique et physiologie

Thème

Prévalence du trait bêta-thalassémique : Enquête sur 5 ans

Présenté par :

M^{lle} EL FERTAS Mouna

Soutenu publiquement le 19 Mai 2016 devant le jury composé de :

| | | | |
|--------------------------------|-------|------------|-----------------------|
| M ^{me} ZEROUTI K. | M.A.A | Présidente | Université de Blida 1 |
| M ^r GUEDIOURA A. M. | M.A.B | Examineur | Université de Blida 1 |
| M ^{me} FERROUDJ N. | Dr | Promotrice | CHU de Beni Messous |

Année Universitaire : 2015/2016

ملخص

يَعْرِضُ هَذَا الْعَمَلُ النَّتَائِجَ الْمُتَحَصَّلَ عَلَيْهَا مِنْ دِرَاسَةِ اسْتِقْصَائِيَّةِ النَّيِّ أُجْرِيَتْ مِنْ خِلَالِ نَتَائِجِ الْإِحْتِبَارَاتِ الْمَخْبَرِيَّةِ النَّيِّ تَمَّ جَمْعُهَا مِنْ سِجَلٍ وَحْدَةٍ "إِحْتِبَارِ قِيَاسِ تَرْكِيْزِ خَضَابِ الدَّمِّ" لِجَمِيعِ الْمَرْضَى الَّذِينَ تَلَقَّوْا إِحْتِبَارَ قِيَاسِ نِسْبَةِ خَضَابِ الدَّمِّ فِي مَرْكَزِ حَقْنِ الدَّمِّ (CTS) التَّابِعِ لِلْمَرْكَزِ الْإِسْتِشْفَائِيِّ الْجَامِعِيِّ (CHU) بِبَنِي مَسُوسَ، خِلَالَ الْفِتْرَةِ الْمُتَمَدِّدَةِ مِنْ أَوَّلِ جَانَفِي 2010 إِلَى غَايَةِ 31 دَيْسِمْبِر 2014 .

قُمْنَا بِإِحْصَاءِ 782 حَالَةً مُصَابَةً بِبِيْتَا ثَلَاثِيْمِيَا مِنْ الْمَجْمُوعِ الْكُلِّيِّ لِإِحْتِبَارَاتِ قِيَاسِ نِسْبَةِ خَضَابِ الدَّمِّ (5086)، أَيْ بِمُعْدَلِ انْتِشَارِ 15,37%. وَ أَظْهَرَتْ الْإِحْصَاءَاتُ أَنَّ نِسْبَةَ الْإِنَاثِ (16,02%) تَفُوقُ نِسْبَةَ الذَّكَوْرِ (14,68%). حَسَبَ الْمَعْلُومَاتِ الْمُتَحَصَّلِ عَلَيْهَا لَدَى 574 مَرِيضٍ، فَقَدْ تَرَاوَحَتْ الْأَعْمَارُ مَا بَيْنَ 6 أَشْهُرٍ وَ 85 سَنَةٍ، وَ قُدِّرَ مُتَوَسِّطُ الْعُمُرِ بـ 30,32 سَنَةٍ. وَ قَدْ شَكَّلَ الْأَفْرَادَ مِنَ الْعُنْصُرِ النَّسَائِيِّ الْأَعْظَمِيِّ وَ لَكِنْ بِنِسْبَةٍ قَلِيلَةٍ (54%). النِّسْبَةُ بَيْنَ الْجِنْسَيْنِ قَدْ قُدِّرَتْ بِـ 1,17. أَظْهَرَتْ الدِّرَاسَةُ أَنَّ نِسْبَةَ الْمَرْضَى الْمُصَابِينَ بِبِيْتَا ثَلَاثِيْمِيَا مُتَخَالِفَةَ الْأَمْشَاجِ قَدْ بَلَغَتْ 97%، مِنْ بَيْنِهِمْ 53% مِنَ الْإِنَاثِ، بِمُعْدَلِ 152,2 حَالَةً سَنَوِيًّا. وَ أَمَّا نِسْبَةُ انْتِشَارِهَا فَمِقْدَارُهَا 14,96%. أَوْضَحَتْ نَتَائِجُ إِحْتِبَارِ الْمُقَارَنَةِ بَيْنَ نِسْبَتَيْ انْتِشَارِ النَّمَطَيْنِ الْوَرَاثِيَيْنِ وَجُودَ فَرْقٍ إِحْصَائِيٍّ كَبِيرٍ جَدًّا ($P < 0,0001$).

أَشَارَتْ دِرَاسَةُ نَتَائِجِ فَحْصِ نِسْبَةِ خَضَابِ الدَّمِّ لِمَرْضَاتِنَا عَلَى أَنَّ مُعْدَلَ خَضَابِ الدَّمِّ لَدَى الْمُصَابِينَ بِبِيْتَا ثَلَاثِيْمِيَا مُتَخَالِفَةَ الْأَمْشَاجِ لَا يَخْتَلِفُ كَثِيرًا عَنِ الْمُعْدَلِ الطَّبِيعِيِّ، بَيْنَمَا الْمُصَابِينَ بِبِيْتَا ثَلَاثِيْمِيَا مُتَمَثِّلَةَ الْأَمْشَاجِ فَقَدْ أَظْهَرُوا إِخْفَاضَ كَبِيرٍ جَدًّا فِي مُسْتَوَى خَضَابِ الدَّمِّ مُقَارَنَةً بِمُسْتَوَى خَضَابِ الدَّمِّ لَدَى الْأَشْخَاصِ الْعَادِيَيْنِ ($P < 0,0001$) . بِاسْتِخْدَامِ الْمُعْطِيَّاتِ الَّتِي كَشَفَتْ عَنْهَا الدِّرَاسَةُ الْاسْتِقْصَائِيَّةُ، وَجَدْنَا أَنَّ مُعْدَلَ الْأَشْخَاصِ الَّذِينَ قَدْ يَحْمِلُونَ مَرَضَ الْبِيْتَا ثَلَاثِيْمِيَا وَ الْبِيْتَا ثَلَاثِيْمِيَا الصُّغْرَى قُدِّرَ عَلَى التَّوَالِي بِـ 15 وَ 14 مِنْ بَيْنَ 100 شَخْصٍ سَنَوِيًّا.

الكلمات المفتاحية: خضاب الدَّمِّ، ثلاثيميا، بيتا ثلاثيميا، بيتا ثلاثيميا صغرى، إختبار قياس نسبة

خضاب الدَّمِّ.

Résumé

Ce travail présente les résultats d'une enquête réalisée à partir de l'ensemble des résultats obtenus du registre de l'unité « Électrophorèse de l'hémoglobine » de tous les patients ayant bénéficié d'une électrophorèse de l'hémoglobine au Centre de Transfusion Sanguine (CTS) du Centre Hôpitalo-Universitaire (CHU) de Beni Messous, durant la période allant du 1^{er} Janvier 2010 au 31 Décembre 2014.

Nous en avons colligés 782 cas de bêta-thalassémie sur 5086 tests d'électrophorèse d'hémoglobine, soit un taux de prévalence de 15,37%, qui est plus important chez les femmes (16,02%) que chez les hommes (14,68%). L'âge moyen est de 30,32 ans et s'étale entre 6 mois et 85 ans chez les 574 patients où il a pu être noté. Le sexe féminin est légèrement prédominant, avec 54%. Le sexe-ratio M/F est de 1,17. Les patients sont hétérozygotes dans 97% des cas dont 53% de femmes, avec une moyenne de 152,2 cas par an, et une prévalence estimée à 14,96%. Les différences de prévalences des deux génotypes sont hautement significatives ($P < 0,0001$).

L'étude du profil de nos patients montre que les sujets hétérozygotes présentaient un taux d'hémoglobine qui ne diffère pas significativement du taux des sujets normaux, alors que les sujets homozygotes présentaient une diminution très significative du taux d'hémoglobine par rapport aux sujets normaux ($P < 0,0001$). Le nombre moyen de personnes susceptibles de présenter la bêta-thalassémie et le tait bêta-thalassémique est évalué respectivement à 15/100 personnes/ an et 14/100 personnes/ an.

Mots clés : Hémoglobine, thalassémie, bêta-thalassémie, trait bêta-thalassémique, électrophorèse de l'hémoglobine.

Abstract

This work presents the results of a survey conducted by using patients' data mainly taken from the register of hemoglobin electrophoresis unit of all the patients who underwent hemoglobin electrophoresis test performed at blood transfusion service center of the university teaching hospital in Beni Messous, between January 1st 2010 and December 31st 2014.

We have collected 782 cases diagnosed as beta-thalassemia among 5086 hemoglobin electrophoresis tests, women are more likely (16,02%) than men (14,68%). The age of patients varies between 6 months to 85 years for 574 identified, with a median age of 30,32 years. Beta-thalassemia proportion is slightly higher in women (54%) than men. The sex-ratio is 1,17. 97% of patients are heterozygous for beta-thalassemia, 53% of whom are women, with an average rate of about 152,2 cases per year, and a prevalence of 14,96%. The difference between the prevalence rates of both genotypes is statistically highly significant ($P < 0,0001$).

The study of our patients' electrophoresis profiles shows that there is no significant difference regarding hemoglobin levels between heterozygous subjects with those with normal hemoglobin levels, while homozygous patients show a significant drop in hemoglobin levels as compared to normal subjects ($P < 0,0001$). The average number of people who are likely to have beta-thalassemia and beta-thalassemia trait disease is estimated at respectively 15 and 14 cases per 100 person-years.

Key words : Hemoglobin, thalassemia, beta-thalassemia, beta-thalassaemia trait, hemoglobin electrophoresis.

Dédicaces

Dédicaces

À mes chers parents

À ma chère grand-mère

À mes frères et ma sœur

À ma tante Khalida et son mari Elhadj

À ma tante Faïza

À ma cousine Chahrazed

À toute ma famille

À celui que j'aime beaucoup, l'homme de ma vie

À tous mes enseignants tout au long de mes années d'études

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

Avec l'expression de tous mes sentiments de respect et d'amour,

Je dédie ce modeste travail.

Mouna

Remerciements

Remerciements

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donnée la force, la volonté et la patience durant toutes mes années d'études.

Mes sincères remerciements à ma promotrice M^{me} N. FERROUDJ pour m'avoir encadrée, en me faisant bénéficier de ses connaissances, de son aide et de ses conseils.

Je remercie M^{me} K. ZEROUTI pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.

Mes remerciements vont également à l'égard de M^r A. M. GUEDIOURA pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'examiner ce travail.

Je tiens à remercier infiniment Pr. M. S. NEKKAL chef de service du Centre de transfusion sanguine (CTS) de CHU de Beni Messous, qui a accepté de m'accueillir au sein de son service.

J'exprime aussi toute ma sympathie et ma reconnaissance à l'ensemble des membres du laboratoire de CTS, pour leur aide et leurs encouragements.

Je tiens à exprimer mes remerciements particuliers à tous mes enseignants pour la qualité de l'enseignement qu'ils ont bien voulu me prodiguer durant toutes mes années d'étude.

Que tous ceux qui m'ont fait bénéficier de leurs compétences et de leurs expériences lors de la réalisation de ce travail, trouvent ici l'assurance de mes sincères remerciements.

Pour finir, je voudrais exprimer toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude à mes chers parents, pour m'avoir entourée de leur tendresse, leur affection, leurs sacrifices, tout au long de mon parcours.

Sommaire

| | |
|------------------------------------|----|
| <i>Introduction générale</i> | 01 |
|------------------------------------|----|

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

| | |
|--|----|
| I. Généralités sur l'hémoglobine..... | 03 |
| I. 1. La structure de la molécule..... | 03 |
| I. 2. Les variantes normales de l'hémoglobine au cours du développement..... | 05 |
| I. 3. L'évolution ontogénique des Hémoglobines humaines..... | 06 |
| I. 4. Les gènes de globine et leur organisation..... | 07 |
| I. 5. Les fonctions de l'hémoglobine..... | 09 |
| II. Hémoglobinopathies : thalassémies..... | 10 |
| III. Bêta-thalassémie..... | 10 |
| III. 1. Historique..... | 10 |
| III. 2. Aspect épidémiologique..... | 11 |
| III. 3. Classification..... | 11 |
| III. 4. Aspect clinique..... | 12 |
| III. 5. Aspect génétique..... | 16 |
| III. 6. Physiopathologie des bêta-thalassémies..... | 21 |
| III. 7. Diagnostic des bêta-thalassémies..... | 21 |
| III. 8. Prise en charge et traitement des bêta-thalassémies..... | 23 |

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Patients et méthodes

| | |
|--|----|
| I. Méthodes d'étude..... | 25 |
| II. Démarche de diagnostic au laboratoire et méthodes..... | 26 |

Résultats et Discussion

| | |
|---|----|
| I. Étude des profils électrophorétiques des patients bêta-thalassémiques..... | 38 |
| II. Répartition des bêta-thalassémies..... | 39 |
| III. Variation des paramètres d'étude..... | 45 |
| IV. La prévalence..... | 47 |
| V. L'incidence..... | 51 |

| | |
|---|----|
| <i>Conclusion générale</i> | 54 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| <i>Perspectives et recommandations</i> | 56 |
|---|----|

Références bibliographiques

Annexes

Liste des tableaux

Liste des tableaux

| Tableau n° | Titre | Page |
|---------------|---|------|
| 1 | Hémoglobines humaines normales en fonction du stade de développement. | 06 |
| 2 | Classification des bêta-thalassémies : Plusieurs formes à gravité variable. | 12 |
| 3 | Quelques exemples des différents types de mutations thalassémiques. | 18 |
| 4 | Données 2008-2009 des bêta-thalassémies homozygotes et des BT hétérozygotes. | 20 |
| 5 | Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par année d'étude. | 39 |
| 6 | Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par tranche d'âge. | 40 |
| 7 | Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par tranche d'âge selon l'année d'étude. | 41 |
| 8 | Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par sexe. | 41 |
| 9 | Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par sexe selon l'année d'étude. | 42 |
| 10 | Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype. | 42 |
| 11 | Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype selon l'année d'étude. | 43 |
| 12 | Variation du nombre des cas bêta-thalassémiques en fonction du sexe. | 46 |
| 13 | Variation du taux de l'hémoglobine (g/dl) chez les malades de β -thalassémies hétérozygotes. | 46 |
| 14 | Variation du taux de l'hémoglobine (g/dl) chez les malades de β -thalassémies homozygotes. | 47 |
| 15 | Prévalence partielle à 5 ans de bêta-thalassémie dans la population étudiée. | 48 |
| 16 | Prévalence partielle à 5 ans de bêta-thalassémie en fonction du sexe. | 49 |

| | | |
|----|--|----|
| 17 | Prévalence partielle à 5 ans de bêta-thalassémie hétérozygote dans la population étudiée. | 50 |
| 18 | Prévalence partielle à 5 ans du trait bêta-thalassémique en fonction du sexe. | 50 |
| 19 | Prévalence partielle à 5 ans de bêta-thalassémie homozygote. | 51 |
| 20 | Incidence annuelle de bêta-thalassémie dans la population atteinte de bêta-thalassémie. | 52 |
| 21 | Incidence du trait thalassémique dans la population étudiée. | 53 |
| 22 | Anomalies moléculaires les plus fréquentes dans le gène β . | 68 |
| 23 | Tableau récapitulatif des variants potentiels dans chaque zone. | 70 |
| 24 | Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype selon le sexe. | 74 |
| 25 | Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype selon la tranche d'âge. | 74 |
| 26 | Résultats du test de Student pour deux échantillons avec pour assumption l'égalité des variances. | 75 |

Liste des figures

Liste des figures

| Figure n° | Titre | Page |
|------------------|---|-------------|
| 1 | Structure de la molécule d'hémoglobine. | 03 |
| 2 | Structure de la molécule d'hème. | 04 |
| 3 | Le groupement hème de l'hémoglobine. | 04 |
| 4 | Schéma de la molécule complète d'hémoglobine. | 05 |
| 5 | Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte. | 07 |
| 6 | L'ordre des gènes d'hémoglobine et leur organisation au cours de l'ontogénèse. | 06 |
| 7 | Structure et localisation chromosomique des clusters alpha (chromosome 16) et bêta-globine (chromosome 11). | 09 |
| 8 | Répartition géographique des bêta-thalassémies. | 11 |
| 9 | Tableau clinique typique de BTM non transfusée. | 13 |
| 10 | Présentation clinique des β -thalassémies et complications liées au traitement. | 14 |
| 11 | Masses paravertébrales d'érythropoïèse extramédullaire chez un patient thalassémique intermédiaire en train de devenir transfuso-dépendant. | 15 |
| 12 | Illustration de la transmission autosomique récessive. | 16 |
| 13 | Les différents types de mutations bêta-thalassémiques. | 18 |
| 14 | Principales mutations bêta-thalassémiques dans le bassin méditerranéen. | 19 |
| 15 | Répartition géographique de BT homozygote en Algérie. | 20 |
| 16 | Schéma physiopathologique des BTMs non transfusées et BTIs. | 21 |
| 17 | Photo d'ensemble du dispositif d'électrophorèse sur gel. | 28 |
| 18 | Position des hémoglobines normales et des variants anormaux les plus fréquents sur l'électrophorégramme. | 28 |
| 19 | Système d'Hydragel K20. | 29 |
| 20 | Profil de migration des fractions de l'hémoglobine sur gel d'Agarose à pH alcalin. | 29 |

| | | |
|----|--|----|
| 21 | Photo du Capillarys Hemoglobin(e) sebia. | 30 |
| 22 | Composition du kit CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E) : flacons de réactifs. | 31 |
| 23 | Réactifs du kit CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E). | 32 |
| 24 | Tubes témoin et des échantillons. | 33 |
| 25 | Représentation schématique du chargement des portoirs d'échantillons dans le Capillarys. | 34 |
| 26 | Mise en place des portoirs dans l'appareil. | 34 |
| 27 | Injection des échantillons hémolysés par aspiration. | 35 |
| 28 | Migration des fractions d'Hb en fonction de leur mobilité électrophorétique et du flux électro-osmotique entre la paroi du capillaire et le tampon. | 35 |
| 29 | Photo du capillaire dans le système Capillarys. | 36 |
| 30 | Profil électrophorétique visualisé sur le logiciel Phoresis, avec identification automatique des pics d'Hb A, Hb A2, Hb F, Hb S et Hb C et découpage en 15 zones de migration. | 36 |
| 31 | Modèle de compte-rendu des résultats d'électrophorèse d'hémoglobine du Capillarys Sebia. | 37 |
| 32 | Profil électrophorétique d'un sang normal. | 38 |
| 33 | Profil électrophorétique d'un sang β -thalassémique hétérozygote. | 38 |
| 34 | Profil électrophorétique d'une β -thalassémie homozygote. | 39 |
| 35 | Répartition en pourcentage de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype selon le sexe. | 44 |
| 36 | Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype selon la tranche d'âge. | 44 |
| 37 | Prévalence partielle à 5 ans de la bêta-thalassémie dans la population étudiée. | 49 |
| 38 | Incidence de la bêta-thalassémie dans la population étudiée. | 53 |
| 39 | Fiche d'exploitation. | 69 |

Liste des abréviations

Liste des abréviations

aa : acide aminé.

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire.

ActRIIA : Activin Receptor IIA (récepteur d'activine de type IIA).

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

AFLT : Association Française de Lutte contre les Thalassémies.

AG : Adénine Guanine.

ARNm : Acide RiboNucléique Messenger.

BT : Bêta-Thalassémie.

BTI : Bêta-Thalassémie Intermédiaire.

BTM : Bêta-Thalassémie Majeure.

CD : CoDon.

cm : centimètre.

CNEPGM : Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale.

CO : Monoxyde de carbone.

CO₂ : Dioxyde de carbone.

CSH : Cellule Souche Hématopoiétique.

Da : Dalton.

DNase I : DésoxyriboNucléase I.

DPG : DiPhosphoGlycérate.

DPN : Diagnostic PréNatal.

EDTA : Éthylène-Diamine-Tétra-Acétique.

EP : ÉlectroPhorèse.

EPO : Érythropoïétine

F : Fisher.

Fe : Fer.

fL : femtolitre.

Fs : Frame shift (cadre de lecture).

FS : Frottis Sanguin.

g/dL : gramme par décilitre.

g/mL : gramme par millilitre.

GR : Globule Rouge.

GT : Guanine Thymine.

H⁺ : Ion d'Hydrogène.

H₀ : Hypothèse nulle.

H₁ : Hypothèse alternative.

HAS : Haute Autorité de Santé.

Hb : Hémoglobine.

HBA : HémogloBine Alpha.

HBAP : HémogloBine Alpha Pseudogène.

HBB : HémogloBine Bêta.

HBBP1 : HémogloBine Bêta Pseudogène 1.

HBD : HémogloBine Delta.

HBE : HémogloBine Epsilon.

HBF : HémogloBine Fœtale.

HBG : HémogloBine Glyquée.

HBM : HémogloBine Mu

HbP : HémoglobinoPathies.

HBQ1 : HémogloBine Thêta 1.

HBZ2 : HémogloBine Zeta 2.

HBZP1 : HémogloBine Zeta Pseudogène 1.

Hgm : Hémogramme.

HLA : Human Leukocyte Antigen (antigène du leucocyte humain).

HPLC : High Performance Liquid Chromatography (chromatographie en phase liquide à haute performance).

HS-40 : Hypersensitive Site -40 (site hypersensible -40).

IMG : Interruption Médicale de Grossesse.

IVS : InterVening Sequence (sequence intervenante).

kb : kilobase.

LCR : Locus Control Region (région de contrôle du locus).

MO : Moelle Osseuse.

NACRe : National Alimentation Cancer Recherche.

NFS : Numération Formule Sanguine.

nm : nanomètre.

NMD : Nonsense Mediated Decay (dégradation médiée par les non-sens).

NO : Monoxyde d'azote.

nt : nucleotide.

O2 : Dioxygène.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PCR : Polymerase Chain Reaction (réaction en chaîne par polymérase).

pH : potentiel d'Hydrogène.

PHHF : Persistance Héritaire de l'Hémoglobine Foetale.

RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism (polymorphisme de longueur des fragments de restriction).

SEM : Standard Error of the Mean (erreur standard de la moyenne).

SFH : Société française d'hématologie.

TF : TransFusion.

TFS : TansFusion Sanguine.

TGF- β : Transforming Growth Factor β (facteur de croissance transformant β).

TGMH : Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine.

TR : Taux de Réticulocytes.

tr/min : tour par minute.

UV : UltraViolet.

V : Volt.

VGM : Volume Globulaire Moyen.

μm : micromètre.

$^{\circ}\text{C}$: degré Celsius.

3'-UTR : 3' Un-Translated Region (région 3' non-traduite).

Introduction
générale

Les hémoglobinopathies, principalement représentées par les thalassémies et la drépanocytose, sont parmi les maladies héréditaires les plus répandues dans le monde.

À l'heure actuelle, près de 7 % de la population mondiale soit 400 millions, le nombre de porteurs d'un gène responsable d'une anomalie de l'hémoglobine, avec une prédominance en Afrique.

Chaque année, dans le monde, plus de 330 000 enfants naissent atteints de ces maladies, dont 83 % sont drépanocytaires et 17 % thalassémiques. Le taux de mortalité enregistré des moins des cinq ans est de 3.4 % dans les pays sous-développés (Harifet Hessissen, 2010 ; Joly, 2015).

Les bêta-thalassémies représentent une des maladies autosomiques récessives les plus fréquentes et les plus graves dans le monde. Elles se caractérisent par une anémie hémolytique chronique nécessitant des transfusions régulières d'hématies. Cette maladie se traduit par un déficit congénital total ou partiel de synthèse des chaînes bêta de l'hémoglobine. Il en résulte une hémolyse, lithiase biliaire, hématopoïèse extramédullaire, thrombose, infection et surcharge en fer (Association FMDT SOS GLOBI *et al.*, 2014 ; Thuret., 2014).

En Algérie, les maladies héréditaires de l'hémoglobine constituent un problème de santé important. Le nombre des thalassémiques augmente d'année en année et la fréquence du gène bêta est estimée à 3 % (Belhani, 2009).

Selon l'OMS (2006), il est essentiel que l'on dispose de systèmes de surveillance efficaces (registres et bases de données) afin que les interventions de santé publique soient couronnées de succès, en particulier lorsque les ressources sont faibles. En effet, une meilleure connaissance de la situation épidémiologique des hémoglobinopathies, permet d'en définir l'ampleur du problème en santé publique et de dégager une stratégie de prévention et de prise en charge appropriée (Lapie, 2002).

La présente étude a pour objectif d'évaluer les prévalences de la bêta-thalassémie et du trait bêta-thalassémique et d'estimer leurs incidences au cours de la période allant du 1^{er} Janvier 2010 au 31 Décembre 2014, au sein du centre de transfusion sanguine (CTS) du Centre Hôpitalo-Universitaire (CHU) de Beni Messous.

À cet effet, nous avons exploité l'ensemble des résultats obtenus et des données recueillies *via* les registres des patients afin de mettre la lumière sur les cas bêta-thalassémiques colligés et d'étudier leurs caractéristiques épidémiologiques. Par ailleurs, à travers ce travail, nous avons tenté de définir la stratégie adoptée par le laboratoire de CTS pour diagnostiquer les bêta-thalassémies.

Partie

bibliographique

I. Généralités sur l'hémoglobine

L'hémoglobine (Hb) est le constituant majeur des hématies et dont la fonction principale est la fixation de l'oxygène (Vaubourdolle, 2007). Elle renferme 65 % du fer de l'organisme humain et confère au sang sa couleur rouge (Hordé, 2014). Chaque globule rouge contient environ 300 millions de molécules d'Hb (SFH, 2014).

Le taux normal de l'Hb dans le sang varie en fonction du sexe et de l'âge. Un taux normal chez l'homme est compris entre 13 et 18 g/100 mL, et chez la femme, il est compris entre 11,5 à 15 g/100 mL. Cependant, chez le nouveau-né, l'Hb est comprise entre 18 et 20 g/100 mL, et chez l'enfant, elle est comprise entre 11 et 12 g/100 mL (Hordé, 2014).

I.1. Structure de la molécule

La structure de l'Hb fut décrite pour la première fois en 1960 par Max Perutz et John Kendrew (Encyclopaedia Universalis, 2014). L'Hb est une chromoprotéine tétramérique dont le poids moléculaire est de 64500 Da (Souetre, 2003). Elle est faite de l'union d'un pigment porphyrrique contenant du fer, l'hème, et d'une portion protéique, la globine, d'où son nom d'hémoglobine (hème + globine) (Molinier, 2008).

Chaque molécule d'Hb associe quatre chaînes polypeptidiques de globine : deux chaînes de type alpha (α) et deux chaînes de type bêta (β) et quatre molécules d'hème. Chaque chaîne de globine possède un site spécifique où se loge un groupement prosthétique hémique (Brooker, 2000 ; Jeanguiot et Le Gal, 2010). Les hèmes sont représentés par les disques (Figure 1).

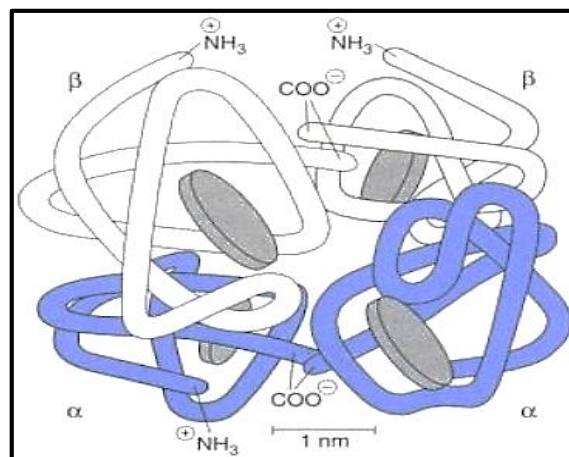


Figure 1 : Structure de la molécule d'hémoglobine (Ganong, 2005).

I.1.1. L'hème

L'hème est une molécule plane de porphyrine ayant un structure tétrapyrrolique avec, au centre, un atome de fer fixé sur quatre azotes des noyaux pyrrole (Figure 2). L'atome de fer garde donc deux valences libres : une pour fixer l'oxygène et l'autre pour ancrer l'hème à la globine *via* une histidine (Raisonnier, 2002 ; SFH, 2014).

Le complexe Fe(II)-hème est montré sous forme liée à l'histidine (en bleu) et au dioxygène (Figure 3).

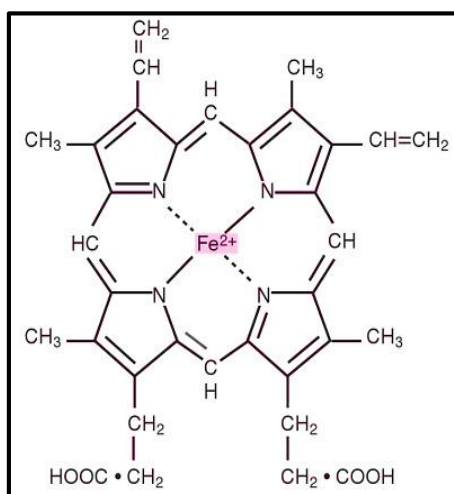


Figure 2 : Structure de la molécule d'hème (Keohane *et al.*, 2015).

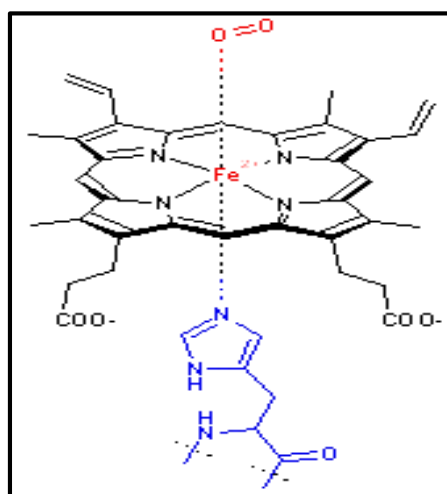


Figure 3 : Le groupement hème de l'hémoglobine (Voet D. et Voet J. G., 2005).

I.1.2. La globine

La globine comporte quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes α avec 141 acides aminés (aa) et deux chaînes non α (β , δ , γ , ζ , ϵ) avec 146 aa. Chacune est reliée à un groupement hémique par un atome de fer (Gilliquet, 2009).

La molécule complète d'Hb comporte donc 4 chaînes globiniques et quatre groupements d'hèmes avec quatre noyaux de fer et peut fixer quatre molécules d'oxygène.

I.1.3. Les liaisons entre les sous-unités de l'hémoglobine

La cohérence entre les quatre chaînes de globine est assurée par des liaisons à faible énergie permettant l'établissement de la structure quaternaire de la molécule d'Hb.

- Les liaisons entre sous-unités du même dimère ($\alpha 1$ – non $\alpha 1$ ou $\alpha 2$ – non $\alpha 2$) sont fortes.

- Les liaisons entre sous-unités de dimères différents ($\alpha 1$ – non $\alpha 2$ ou $\alpha 2$ – non $\alpha 1$) sont faibles.

- Sur chaque globine, il y a une poche hydrophobe où se fixe l'hème.

- Au centre, se fixe la molécule de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) à l'état désoxygéné. Cette molécule issue de la glycolyse, régule l'affinité de l'Hb pour l'oxygène, avec libération du 2,3-DPG et contraction de la poche centrale au cours de la fixation de l'oxygène sur les molécules d'hème.

Dans l'Hb A, les liaisons $\alpha 1$ - $\beta 2$ et $\alpha 2$ - $\beta 1$ sont faibles, coulissantes et relativement peu nombreuses (contacts entre 19 aa) ce qui permet la contraction et la relaxation d'Hb lors de l'oxygénation et la désoxygénation. Alors que les liaisons $\alpha 1$ - $\beta 1$ et $\alpha 2$ - $\beta 2$ sont plus fortes et rigides (35 aa) (Andriamasy, 2003 ; Garrett et Grisham, 2000) (Figure 4).

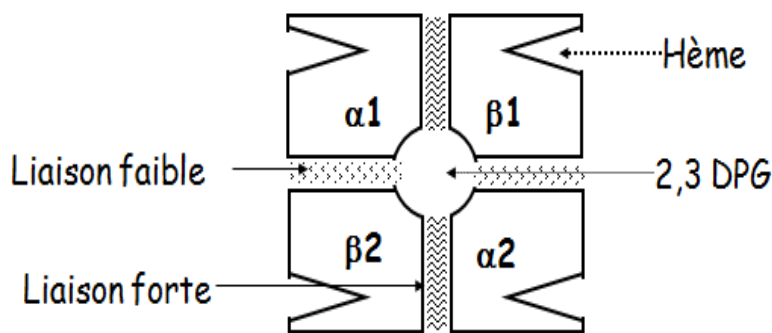


Figure 4 : Schéma de la molécule complète d'hémoglobine (Lévy, 2008).

I.2. Les variantes normales de l'hémoglobine au cours du développement

Différentes par leur structure primaire, plusieurs Hbs humaines, se succèdent et existent simultanément au cours de la vie (tableau 1) :

- Hb embryonnaires : on en connaît trois types qui apparaissent successivement : la plus précoce est l'Hb Gower 1 de formule $\zeta 2\varepsilon 2$ dont les chaînes de la famille α et β sont de type embryonnaire. Les Hbs Gower 2 ($\alpha 2\varepsilon 2$) et Portland ($\zeta 2\gamma 2$) font la jonction avec la vie fœtale.
- Hb fœtale (ou F) : composée de deux chaînes alpha et de deux chaînes gamma ($\alpha 2\gamma 2$).
- Hb adultes (A1 et A2) : L'HbA1 de formule $\alpha 2\beta 2$ et l'HbA2 de formule $\alpha 2\delta 2$ (Aubry et Gaüzère, 2014).

Tableau 1 : Hémoglobines humaines normales en fonction du stade de développement (Badens *et al.*, 2014).

| Stade de développement | Hémoglobines physiologiques |
|--|---|
| Stade embryonnaire | Hémoglobine Gower 1 : $\zeta 2\varepsilon 2$ |
| | Hémoglobine Gower 2 : $\alpha 2\varepsilon 2$ |
| | Hémoglobine Portland : $\zeta 2\gamma 2$ |
| Stade fœtale | Hémoglobine F : $\alpha 2\gamma 2$ (> 80%) |
| | Hémoglobine A : $\alpha 2\beta 2$ |
| Stade « adulte » (au-delà de 2 ans) | Hémoglobine A : $\alpha 2\beta 2$ (> 95%) |
| | Hémoglobine A2 : $\alpha 2\delta 2$ |
| | Hémoglobine F : $\alpha 2\gamma 2$ (0,5 à 1%) |

I.3. L'évolution ontogénique des Hémoglobines humaines

Différentes Hbs se succèdent et se chevauchent au cours des étapes de la vie ; il en existe toujours plusieurs simultanément. Elles se distinguent par la nature des chaînes qui les constituent.

La figure ci-dessous (Figure 5) représente la succession de ces diverses sous-unités au cours de l'évolution ontogénique.

La proportion relative des diverses Hbs évolue parallèlement au changement du lieu de l'érythropoïèse : sac vitellin chez l'embryon, foie, rate et moelle osseuse (MO) chez le fœtus, MO chez l'adulte.

- Pendant les trois premiers mois de la grossesse, les globules rouges (GR) contiennent des Hbs embryonnaires ($\zeta 2\varepsilon 2$).
- Chez le fœtus, à partir du 37^e jour, l'Hb F apparaît pour devenir le composant hémoglobinique principal. Sa proportion atteint 90% entre la 8^e et la 10^e semaine. L'Hb F a une affinité intrinsèque pour l'oxygène identique à l'HbA de l'adulte. Peu avant la naissance, entre la 32^e et la 36^e semaine de la grossesse, il commence à décliner au profit de l'HbA ($\alpha 2\beta 2$).
- Chez l'adulte, le profit caractéristique s'observe à partir de l'âge de 6 mois. Le switch $\gamma\beta$ est effectué à 90% à 6 mois et à 95% à 1 an. Il est terminé vers 5-6 ans (Laboratoire Pasteur Cerba, 2007).

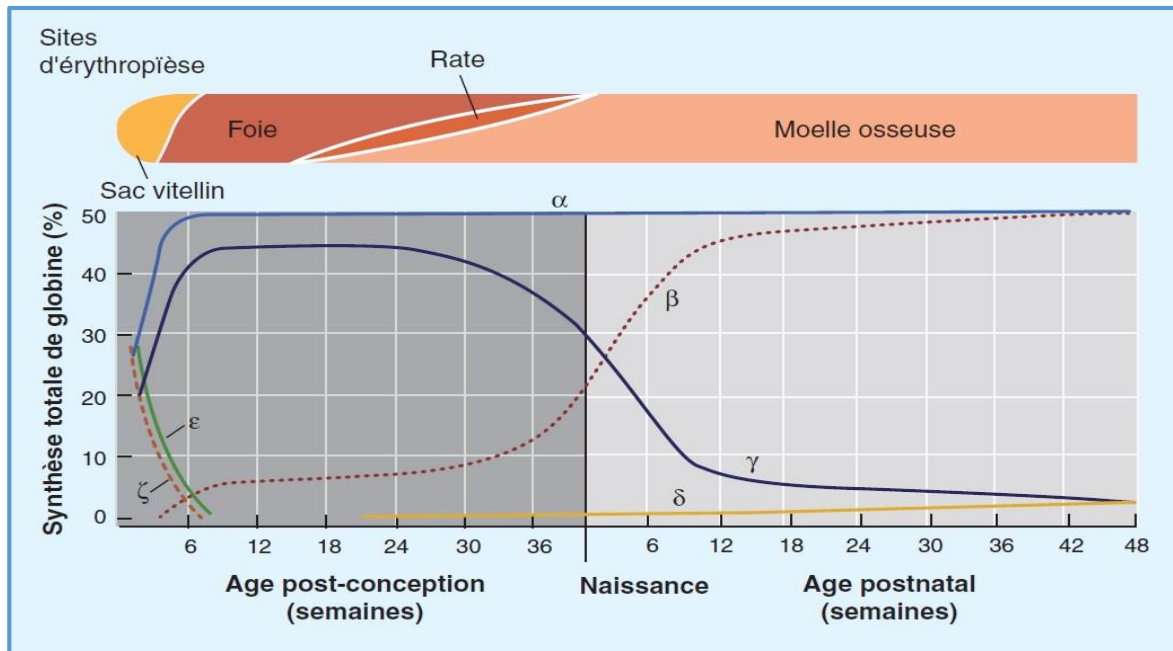


Figure 5 : Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte (Badens *et al.*, 2014).

I.4. Les gènes de globine et leur organisation

Deux loci, α et non α , génétiquement très éloignés (situés sur deux chromosomes différents) sont impliqués dans la synthèse des chaînes de globines.

Ils sont regroupés en deux familles de gènes (clusters : "agrégats"). Les gènes de la famille α (cluster α -globine) et les gènes de la famille β (cluster β -globine) (Sébahoun, 2005).

Les gènes de globine sont organisés sur le même modèle structural : 3 exons et 2 introns. Ils dérivent donc par recombinaisons et/ou duplications successives d'un ancêtre unique existant il y a environ 450 millions d'années. Chaque gène a ensuite pu évoluer indépendamment par des événements mutationnels ou recombinatoires divers qui ont abouti aux variations observées aujourd'hui entre les différents gènes (Hardison, 2012).

L'ordre des gènes, de 5' en 3', au sein de chaque famille, reflète l'ordre de leur expression séquentielle au cours de l'ontogénèse (Figure 6) :

- Dans la **famille des gènes α -globine** : le gène ζ , le plus télomérique, est le premier exprimé durant l'embryogénèse. Les gènes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ sont exprimés dès la vie fœtale et continueront à fonctionner durant la vie adulte.

- Dans la **famille des gènes β -globine** : le gène ϵ , est le premier exprimé, durant la vie embryonnaire. Les gènes $G\gamma$ et $A\gamma$ s'expriment durant la vie fœtale (Hb F : $\alpha_2\gamma_2$) ; l'adulte présentera normalement moins de 1 % d'Hb F. Le gène β commence à s'exprimer dès la vie fœtale et atteindra son plateau d'expression quelques mois après la naissance. Le gène δ , dont l'expression débute seulement après la naissance, est faiblement transcrit. Il n'intervient que pour 2 à 3 % des tétramères (Hb A2 : $\alpha_2\delta_2$).

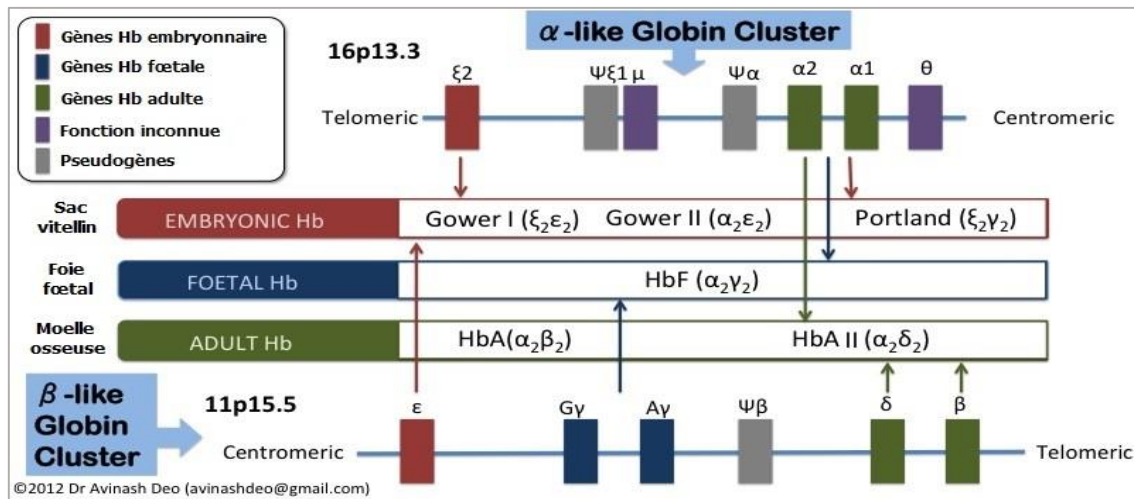


Figure 6 : L'ordre des gènes d'hémoglobine et leur organisation au cours de l'ontogénèse.

La famille α -globine est localisée près de l'extrémité télomérique du bras court du chromosome 16 (16p13.3), elle occupe environ 30 kb. Elle comprend 7 gènes dont 5 sont exprimés : *HBZ2* (ζ_2) et *HBM* (μ) en 5' du cluster, et *HBA2* (α_2), *HBA1* (α_1) et *HBQ1* (θ) en 3'. Les gènes *HBZP1* ($\psi\zeta_1$) et *HBAP* ($\psi\alpha$) sont des pseudo-gènes non transcrits et la fonction des gènes *HBM* et *HBQ1* est inconnue. Une région cis-régulatrice a été identifiée à 40 kb en amont de ζ . Nommée 'HS-40', elle contrôle l'expression des gènes ζ et α . Le phénomène de la commutation des gènes (le switch), c'est-à-dire le passage de l'expression du gène ζ à celle des gènes α , au début de la vie fœtale, n'est pas encore clairement décrypté.

La famille β -globine est localisée sur le bras court du chromosome 11 (11p15.5) et elle s'étend sur environ 50 kb. Elle comprend seulement 6 gènes dont 5 sont exprimés : *HBE* (ϵ), *HBG2* ($G\gamma$), *HBG1* ($A\gamma$), *HBD* (δ) et *HBB* (β). Seul le gène *HBBP1* ($\psi\beta$) est un pseudo-gène non codant. Comme pour le cluster α , la transcription globale du cluster β -globine est régulée par une région dite LCR (locus control region) située à l'extrémité 5' et constituée de 5 sites hypersensibles à la DNase I (HS1 à HS5) (Figure 7).

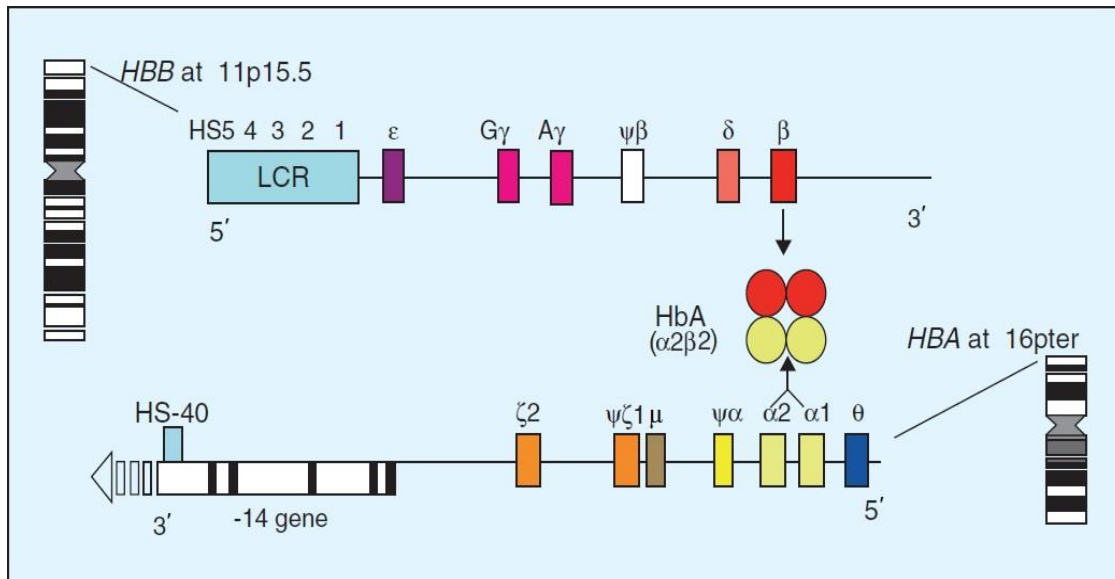


Figure 7 : Structure et localisation chromosomique des clusters alpha (chromosome 16) et bêta-globine (chromosome 11) (Cao et Galanello, 2010).

I.5. Les fonctions de l'Hémoglobine

En plus du transport d'O₂ des poumons aux tissus, l'Hb peut aussi se combiner aux substances suivantes :

- Dioxyde de carbone. L'Hb facilite le transport du CO₂ par le sang des tissus vers les poumons.
- Ions hydrogène (H⁺) qui sont la composante acide de l'acide carbonique ionisé généré dans les tissus par hydratation du CO₂. L'Hb tamponne cet acide de sorte qu'il affecte peu le pH du sang.
- Le monoxyde de carbone (CO). Ce gaz n'est pas normalement présent dans le sang. Quand il est inhalé il occupe de façon préférentielle les sites accepteurs de l'O₂ de l'Hb qui devient impropre au transport d'O₂. Il est responsable de l'intoxication au monoxyde de carbone.
- Monoxyde d'azote (NO). Dans les poumons le monoxyde d'azote vasodilatateur se lie à l'Hb. Il est libéré dans les tissus où il relâche et dilate les artérioles locales ce qui facilite l'arrivée du sang riche en O₂ et contribue à la régulation de la pression artérielle (Sherwood, 2006).

II. Hémoglobinopathies : thalassémies

Les hémoglobinopathies (HbP) regroupent l'ensemble des pathologies liées à une anomalie de l'Hb. L'anomalie peut être quantitative : c'est le cas des thalassémies ; comme elle peut être qualitative : c'est le cas, par exemple, de la drépanocytose. Il existe d'autres Hbs anormales comme l'Hb C, Hb D ou encore l'Hb E (Perlemuter G. et Perlemuter L., 2014).

Les thalassémies constituent un ensemble hétérogène des maladies génétiques dues à des anomalies des gènes de l'Hb. Les thalassémies sont définies par une diminution ou une absence de synthèse des chaînes de globine (Gentilini, 2012). Lors d'une anomalie de la synthèse de la chaîne β , on parle de thalassémie β , alors que lors d'une anomalie de la synthèse de la chaîne α , on parle de la thalassémie α . Ces anomalies sont liées à des mutations dans toutes les positions, codantes et non codantes, des gènes globines et entravent toutes les étapes de leur synthèse (Labie et Vaulont, 2008).

III. Bêta-thalassémie

La bêta-thalassémie porte deux autres noms : anémie méditerranéenne et leptocytose héréditaire. La BT est une forme d'anémie héréditaire, à transmission autosomique récessive (Rombi, 2007), caractérisée par un défaut de synthèse, partiel ou total, d'une ou des deux chaînes β de l'Hb (Couque et De Montalembert, 2013). Dans les BTs, il se produit une augmentation de la synthèse de chaînes δ et γ . La présence d'Hb F en grande quantité est caractéristique d'une thalassémie majeure, une augmentation de l'Hb A2 est caractéristique des thalassémies mineures (Caquet, 2011).

III.1. Historique

En 1925, Cooley et Lee ont isolé un groupe des anémies infantiles, connues sous le nom d'anémie de von Jaksch, cinq cas avec hépatosplénomégalie, pigmentation de la peau, os épais et cellules rouges de forme étrange et avec une fragilité osmotique diminuée.

En 1932, Whipple et Bradford donnèrent à cette anémie de Cooley le nom de « thalassémie » qui vient du mot grec « Thalassa » qui veut dire « la mer Méditerranée » parce que les familles de ces enfants étaient originaires de la méditerranée. Wintrobe, en 1940, a précisé la base génétique de la thalassémie dans un article qui distingue la thalassémie mineure (hétérozygote) de la thalassémie majeure (homozygote). (De Wachter et Maurice, 1982).

III.2. Aspect épidémiologique

Initialement décrite dans les populations du Bassin Méditerranéen (Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord), on sait maintenant que la BT est aussi répandue dans tout le Moyen-Orient, l'Asie centrale et du sud-Est, l'Afrique de l'Ouest, le sous-continent Indien, les Caraïbes et l'Océanie. Les prévalences les plus importantes sont observées à Chypre et en Sardaigne avec 14 % et 12% respectivement de porteurs hétérozygotes dans la population. En raison des mouvements de populations des régions concernées par les thalassémies vers l'Amérique et l'Europe de l'Ouest, ces affections sont maintenant répandues dans la plus grande partie du monde (Cao et Galanello, 2010 ; Girot, 2003). La carte de la figure 8, nous indique la répartition géographique des cas β -thalassémiques à travers le monde.

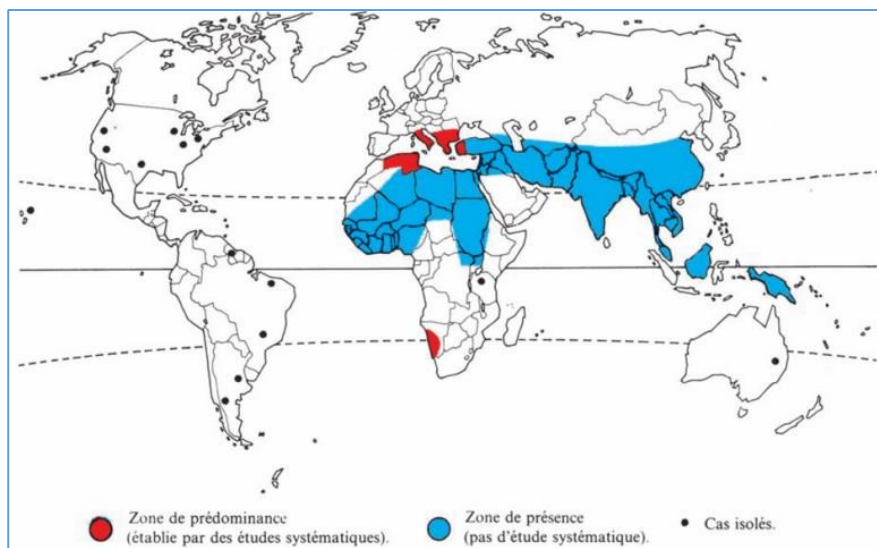


Figure 8 : Répartition géographique des bêta-thalassémies (Gentilini, 2012).

III.3. Classification

Dans le syndrome β -thalassémique, trois niveaux de classification peuvent être individualisés, à savoir (Bradai, 2010) :

- **Clinique** : selon la dépendance vis-à-vis les transfusions sanguines (TFS), on distingue : la BT mineure, intermédiaire et majeure.
- **Génétique** : selon que la chaîne soit non synthétisée ou réduite, on distingue : la β^0 -thalassémie ou la β^+ -thalassémie.
- **Moléculaire** : selon la mutation affectant le gène, on a plusieurs cas qui sont présents dans l'annexe I.

Tableau 2 : Classification des bêta-thalassémies : Plusieurs formes à gravité variable (Khattab, 2013).

| | B-thalassémie mineure ou trait thalassémique | B-thalassémie intermédiaire | B-thalassémie majeure |
|--|--|--|---|
| Génétique | Mutation hétérozygote du gène β -globine. | Bases moléculaires hétérogènes : le plus souvent association de 2 mutations avec synthèse résiduelle d'Hb A. | Mutations sévères des 2 gènes β -globine. |
| Signes cliniques | Asymptomatique. | Anémie de degré variable. Principales complications liées à la dysérythropoïèse. | Anémie sévère et précoce, principales complications liées aux TFs au long cours en particulier à la surcharge en fer. |
| Degré d'anémie et indices érythrocytaires | Taux d'Hb normal ou très modérément abaissé. Pseudo-polyglobulie microcytaire et hypochrome. | Anémie de degré variable microcytaire et hypochrome, Hb > 7 g/dl. Besoins en TFs occasionnels ou absents. | Anémie microcytaire et hypochrome, Hb < 7 g/dl. Besoins en TFs permanents. |
| Étude de l'hémoglobine | Hb A2 augmentée > 3,5%. Hb F normale ou faiblement augmentée. | Hb F augmentée, Hb A abaissée mais présente le plus souvent. | Hb F majoritaire, Hb A absente ou en quantité très faible. |

III.4. Aspect clinique

Les β -thalassémies ont été réparties en trois grands types selon l'importance des signes cliniques exprimés. Il en existe cependant de nombreuses déclinaisons selon la variété et l'impact des mutations observées. La gravité des symptômes cliniques est directement proportionnelle à l'importance des mutations. Une analyse moléculaire de ces mutations peut ainsi donner des indications sur le futur état clinique des jeunes patients.

III.4.1. Bêta-Thalassémie Majeure (BTM) ou Maladie de Cooley

- **Génotype** : Le plus souvent les patients sont homozygotes : β^0/β^0 ou parfois porteur de la combinaison allélique suivante : β^+/β^0 .
- **Critère clinique de classification** : Les patients nécessitant au moins 8 TFs par an, avant l'âge de quatre ans, appartiennent à cette catégorie.

- **Diagnostic clinique** : Les BTs ne sont symptomatiques qu'une fois la 'maturité hémoglobinique' atteinte, c'est-à-dire vers l'âge de 6 mois lorsque l'HbA1 devient majoritaire et que l'HbA2 et l'HbF atteignent leur taux résiduel. La BTM se manifeste entre 6 mois et 2 ans par les symptômes d'une anémie sévère (pâleur, essoufflement), un possible ictère (yeux et peau jaunes), puis associés à une hépatosplénomégalie. (Borgna-Pignatti *et al*, 2004 ; Rani et Vijayakumar, 2013 ; Université Lyon Sud, 2012).

Sans traitement, le tableau clinique d'un patient atteint de BTM est le suivant : Fatigue, essoufflement, pâleur, irritabilité, déformation osseuse faciale, ictère cutanéomuqueux, ralentissement de croissance, coloration noire des urines et abdomen protubérant (Figure 9).



Figure 9 : Tableau clinique typique de BTM non transfusée (Badens *et al.*, 2014).

La clinique évolue avec l'âge et de nombreuses complications viennent s'ajouter à ce tableau, notamment dues aux effets secondaires des traitements.

Parmi ces complications, on trouve souvent : une hypersplénisme et une hépatomégalie, des endocrinopathies diverses : surtout diabète par hémochromatose, hypogonadismes ou hypoparathyroïdies, une cardiopathie par hémossidérose : troubles de conduction, troubles du rythme et péricardite isolée stérile, ulcère de jambe, troubles du développement et infections (Andreux et Siguret, 2006) (Figure 10).

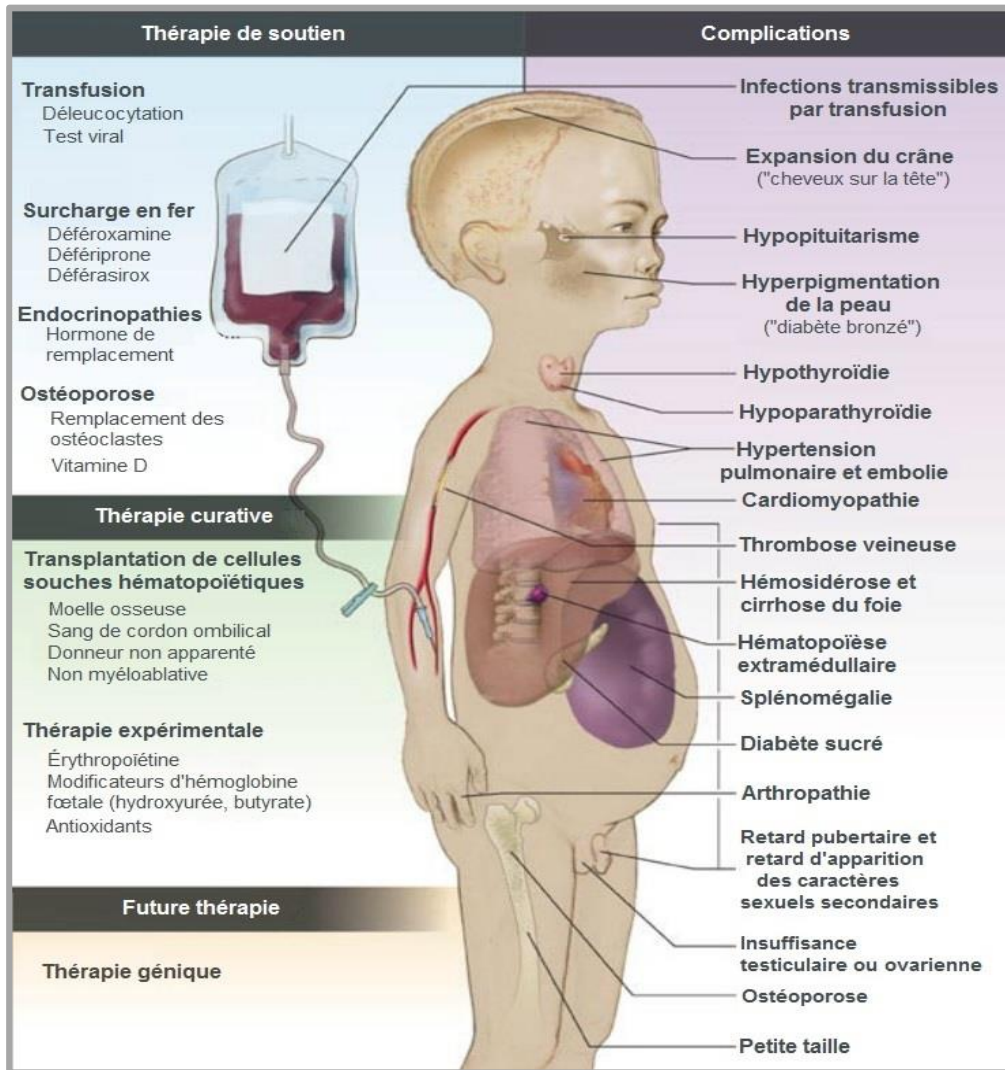


Figure 10 : Présentation clinique des β -thalassémies et complications liées au traitement (Chandana *et al.*, 2013).

Avant la mise en place de traitement efficace, 50% des patients décédaient avant l'âge de 12 ans, la longévité moyenne étant de 17 ans (Giot, 2003).

III.4.2. Bêta-Thalassémie Intermédiaire (BTI)

- **Génotype** : Le patient est hétérozygote ou homozygote, mais il possède deux copies du gène β -globine altérées avec les appariements suivants possibles : β^{+}/β^{+} ou β^{+}/β^{0} .
- **Critère clinique de classification** : La BTI est également nommée forme 'non dépendante des Tfs sanguines', la probabilité de recevoir des TFs est variable selon les formes génétiques. Appartiennent donc à cette catégorie les patients nécessitant moins de 8 TFs annuelles à l'âge de 4 ans, et gardant une fréquence de TF irrégulière en vieillissant.

- **Diagnostic Clinique** : Le diagnostic de cette forme n'est pas aisé. En effet, elle comprend un groupe très hétérogène de génotypes, avec un gradient de sévérité très large selon les mutations exprimées. Les manifestations cliniques varient donc selon les patients. L'anémie est cependant toujours présente, mais s'exprime plus tardivement (à environ l'âge de 4 ans) que pour les BTMs et devient de plus en plus grave avec les années. Cette anémie chronique est possiblement ponctuée d'épisodes aigus (Thuret, 2014).

La survie est meilleure que dans la BTM mais les patients, non transfusés et considérés atteints d'une forme modérée de BTI, sont cependant exposés à différentes complications qui apparaissent à l'âge adulte : hématopoïèse extra-médullaire (40%) (Figure 11), ostéoporose (30%), thromboses (26%), hypertension artérielle pulmonaire (HTAP 20%) et hypogonadisme (20%) (Bottasso *et al.*, 2000 ; Belhouli *et al.*, 2010).

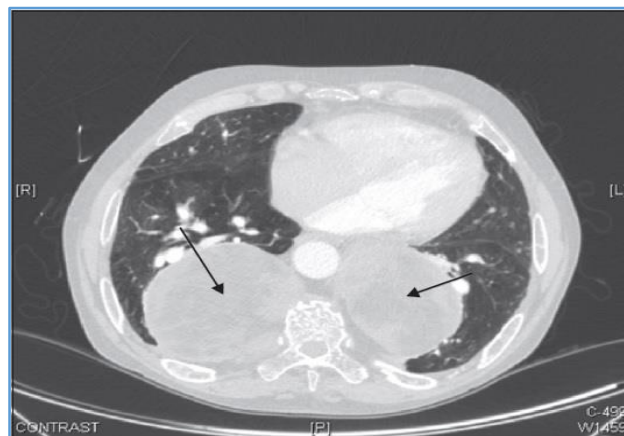


Figure 11 : Masses paravertébrales d'érythropoïèse extramédullaire chez un patient thalassémique intermédiaire en train de devenir transfuso-dépendant (Francina *et al.*, 2010).

III.4.3. Bêta-Thalassémie Mineure ou 'Trait β -Thalassémique'

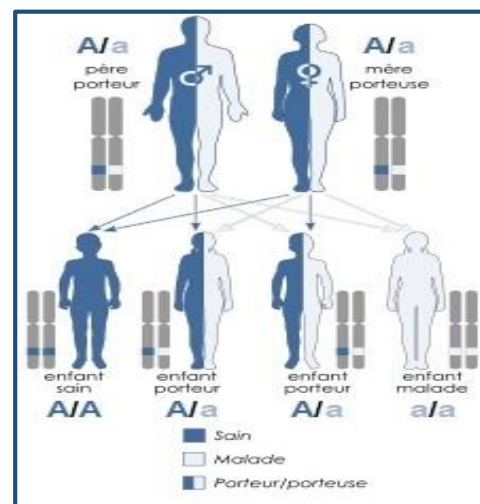
- **Génotype** : Le patient est hétérozygote. Une seule des deux copies du gène est β^+ ou β^0 .
- **Critère clinique de classification** : Le plus souvent, les patients sont asymptomatiques, dits 'porteur sain'. Seule une légère anémie peut être détectée lors d'un diagnostic biologique (Benkerrou *et al.*, 2007). Cependant, une récente étude menée au Sri-Lanka suggérait que les individus β -thalassémiques hétérozygotes pouvaient présenter des symptômes typiques d'anémie (maux de tête, fatigue, léthargie, intolérance à l'exercice), alors même que leur taux d'Hb restait dans les limites normales (Arambepola *et al.*, 2008).

III.5. Aspect génétique

La BT est due à une anomalie génétique héréditaire. La fabrication de la chaîne β de l'Hb est « commandée » par un gène, présent en deux exemplaires hérités du parent (l'un provient du père, l'autre de la mère).

Sa transmission se fait de façon autosomique récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais tous les deux sont porteurs d'un exemplaire du gène défectueux. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints. Ainsi, les personnes atteintes sont porteuses du gène muté en deux exemplaires alors que chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire (figure 12). Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de BTM est de 1/4 à chaque grossesse (AFLT, *et al.*, 2008).

Figure 12 : Illustration de la transmission autosomique récessive. Les parents portent le gène muté (a), mais ils ne sont pas malades (hétérozygotes). L'enfant a/a a reçu les 2 gènes : il est atteint de BTM ou BTI (homozygote). Les enfants A/a ne sont pas malades (BTI) mais ils sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance. L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.



(www.quickwiki.com/fr/Dr%C3%A9pa_nocytose)

III.5.1. Types d'allèles bêta-thalassémiques

Le principal déterminant du degré de sévérité de la BT, est le type d'allèle β (Thein, 2010).

On distingue schématiquement 3 types d'allèles β -thalassémiques, en fonction de la quantité et/ou de la stabilité des chaînes β -globine résiduelles synthétisées par le chromosome 11 atteint (Chevet, 2015) :

- **Allèles β^0 -thalassémiques** : aucune synthèse résiduelle de chaîne globine.
- **Allèles β^+ -thalassémiques** : la synthèse de chaînes β -globine par le chromosome 11 atteint est sensiblement diminuée mais pas inexistante. Quand la diminution de synthèse est vraiment très faible, sans ressenti pathologique chez le patient hétérozygote on parle parfois d'allèle β^{++} -thalassémique.

- **Allèles β -thalassémiques dominants (β^{dom})** : synthèse de chaînes β -globine mais ces dernières sont tronquées, allongées ou de séquence anormale en terme de composition d'aa et ne peuvent former de tétramères avec les chaînes alpha-globine.

III.5.2. Mutations bêta-thalassémiques

Plus de 200 anomalies génétiques différentes affectant les gènes des globines du cluster β peuvent être responsables de BTs. De nouvelles mutations sont régulièrement découvertes, élargissant cette liste (Abdalla *et al.*, 2015).

Au niveau génétique, les anomalies β -thalassémiques sont représentées à plus de 90% par des mutations ponctuelles et des délétions ou insertions courtes (< 3 bases généralement). Les 10% restants sont constitués par des délétions larges emportant tout ou partie du locus *HBB* ou du LCR du cluster β -globine qui gouverne la transcription de l'ensemble des gènes du cluster (Badens *et al.*, 2014).

Des mutations ponctuelles du gène *HBB* peuvent donner naissance aux trois types d'allèles β -thalassémiques décrits plus haut en fonction de leur localisation (Figure 13) :

- **Mutations β^0 -thalassémiques** : il s'agit principalement des mutations touchant le codon d'initiation ou les sites d'épissage. 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 totalement annihilé par l'absence des séquences consensus d'épissage en début (GT) ou en fin d'exon (AG). Les mutations non-sens et les délétions/insertions courtes entraînant un décalage du cadre de lecture donnent également naissance à des allèles β^0 -thalassémiques mais uniquement quand ces anomalies touchent les deux premiers exons du gène.

En effet, dans ce cas-là, l'ARNm β est dégradé prématurément par la machinerie cellulaire (système NMD pour nonsense mediated decay) avant l'étape de traduction, ce qui évite la synthèse d'une chaîne de globine très anormale et instable (Khajavi *et al.*, 2006).

- **Mutations β^+ -thalassémiques** : il s'agit souvent de mutations au niveau des séquences promotrices du gène *HBB* 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 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 ou 'frame-shift' au niveau de l'exon 3 du gène *HBB*. En effet, dans ce cas-là, le système NMD n'est pas activé et l'ARNm β 'anormal' s'accumule ce qui entraîne une apoptose des érythroblastes (Badens *et al.*, 2014).

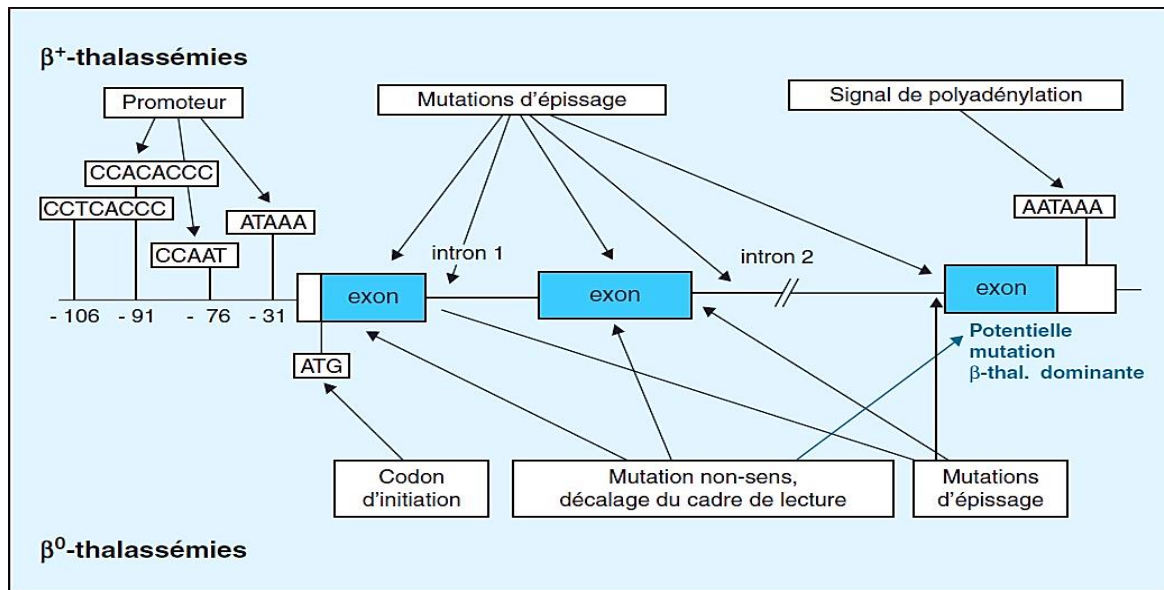


Figure 13 : Les différents types de mutations bêta-thalassémiques (Badens *et al.*, 2014).

Un ou deux exemples de chacune de ces catégories de mutations sont répertoriés dans le tableau 3 et une liste quasi exhaustive de toutes les mutations β -thalassémiques décrites à ce jour est disponible sur le site HbVar (<http://globin.bx.psu.edu/hbvar/menu.html>).

Tableau 3 : Quelques exemples des différents types de mutations thalassémiques. (HGVS : Human genome variation society ; HbVar ID : identification sur HbVar)

| Type de mutation | Localisation sur HBB | Nomenclature usuelle | Nomenclature HGVS | HbVar ID |
|---------------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------|----------|
| β^0 -thal. | Codon initiation | Codon 0 ATG->ATT | HBB:c.3G>T | 780 |
| | Exon 1 | Codon 39 (C->T) | HBB:c.118C>t | 845 |
| | Site épissage | IVS-I-1 (G->A) | HBB:c.92+1G>A | 817 |
| β^+ -thal. | Promoteur | -88 (C->T) | HBB:c.-138C>T | 756 |
| | Intron 1 | IVS-I-5 (G->A) | HBB:c.92+5G>A | 822 |
| β -thal dominante | Exon 3 | Codon 124 (-A) | HBB:c.375delA | 954 |
| β -thal silencieuse | 3'-UTR-Site polyA | Poly A (T->C) ; AATAAA->AACAAA | HBB:c.*+110T>C | 968 |

III.5.3. Prévalence et répartition des allèles bêta-thalassémiques

Lors du typage d'une mutation, l'origine géographique du patient est un élément d'orientation important puisque chaque région présente un spectre de mutations caractéristiques (Sébahoun, 2005).

III.5.3.1. Dans le monde

De façon assez caractéristique, chacune des régions du bassin méditerranéen et d'Asie du Sud-Est présente un spectre de mutations qui lui est propre (figure 14). Par exemple, la mutation Cd 39 C>T présente une fréquence élevée en Sicile, la mutation -29 A>G en Afrique de l'Ouest et la mutation Cd 8 (-A) en Asie du Sud-Est. Ce phénomène se retrouve également au niveau local, on parle alors 'd'effet fondateur' (Al-Haddad *et al.*, 2013).

Sur les 330 000 naissances annuelles d'individus atteints d'hémoglobinopathies majeures dans le monde, environ 17% d'entre eux sont atteints de BT. En raison des très fortes prévalences de l'HbE et des BTs en Asie du Sud-Est, l'association HbE/BT représente à elle seule près de 50% des cas de thalassémies sévères dans le monde (Olivieri, 2010).

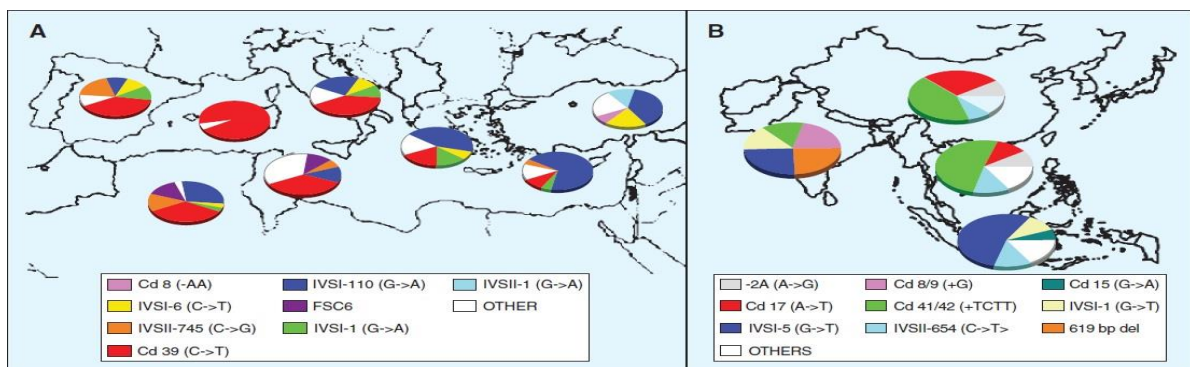


Figure 14 : Principales mutations bêta-thalassémiques dans le bassin méditerranéen. (A) et en Asie du Sud-Est (B) (Badens *et al.*, 2014).

III.5.3.2. En Algérie

Les BTs sont devenues depuis quelques années en Algérie un vrai problème de santé publique souvent aggravé par le taux de la consanguinité de la population (30 à 32%) (Billis *et al.*, 2001). Aujourd'hui, la fréquence du gène β -thalassémique à l'échelle de la population est d'environ 3% (Belhani, 2009). Les études sur la BT en Algérie sont nombreuses mais elles étaient localisées sur une population d'un service clinique ou biologique (Belhani, 1999).

Dans une étude, réalisée à Alger, sur 1000 couples mariés, en 2006, la prévalence du trait thalassémique était de 2% (Ait *et al.*, 2012). Le nombre de malades de BT homozygote au niveau de 3 régions (Centre, Est et Ouest) du pays était de 750 cas dont 554 sont recensés au centre de l'Algérie (Nekkal, 2007) (Figure 15).

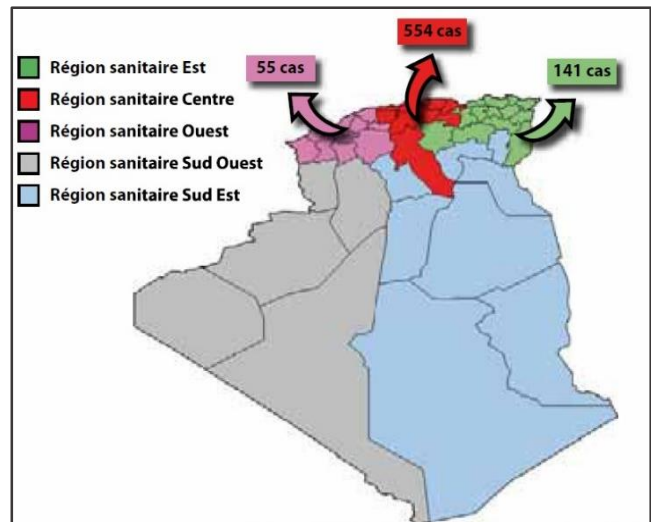


Figure 15 : Répartition géographique de bêta-thalassémie homozygote en Algérie (Belhani, 2009).

Le tableau 4 représente le nombre des BTs homozygotes et des BTs hétérozygotes en 2008-2009 au niveau de trois régions (Alger, Oran, Annaba).

Tableau 4 : Données 2008-2009 des BT homozygotes et des BT hétérozygotes.

| LES DONNÉES EN 2009 | | | | | | |
|---------------------|--------------------------|------|-----------------------------|------|-------------------------------|------|
| | Nombre Électrophorèse | | β-thalassémie homozygote | | β-thalassémie hétérozygote | |
| | 2008 | 2009 | 2008 | 2009 | 2008 | 2009 |
| ALGER | 1101 | 1083 | 6 | 14 | 366 | 248 |
| ORAN | 256 | 200 | 4 | 1 | 40 | 17 |
| ANNABA | 921 | 341 | 6 | 3 | 85 | 33 |

[Santé-Mag / Magazine mensuel de la santé - Février 2012/ N° 03 (www.santemag-dz.com)]

En Algérie, quatre principales mutations ont été retrouvées :

1. **CD39** (C → T) : mutation non-sens du codon 39 de phénotype β⁰-thalassémie, dite méditerranée occidentale.
2. **IVS-1 nt 110** (G → A) : mutation dans l'intron numéro 1 du nucléotide 110, de phénotype β⁺-thalassémie, dite méditerranée orientale.
3. **Fs CD 6** (-A) : mutation décalant le cadre de lecture (frame shift) du codon numéro 6, de phénotype β⁰-thalassémie.
4. **IVS-1 nt 1** (G → A) : de phénotype β⁰-thalassémie (Bradai, 2010).

En plus de ces quatre mutations les plus fréquentes dans la population Algérienne, d'autres mutations ont été également identifiées (voir Annexe I).

III.6. Physiopathologie des bêta-thalassémies

La BT consiste en un défaut quantitatif des chaînes β -globine par rapport aux chaînes α -globine. Ceci a deux conséquences cliniques distinctes : (i) une anémie par diminution de la quantité globale d'Hb produite au sein de GRs qui sont hypochromes et microcytaires et (ii) une hémolyse extravasculaire au sein des organes hématopoïétiques en raison des chaînes α en excès non appariées qui précipitent au niveau de la membrane des précurseurs érythroïdes.

L'anémie entraîne une hyperplasie réactionnelle du tissu érythroïde pouvant aller jusqu'à l'érythropoïèse extra-médullaire. Cette hyperplasie érythroïde provoque, par un mécanisme encore assez mal connu, une baisse très importante de la synthèse d'hépcidine, principale hormone hyposidéremiante de l'organisme qui régule, entre autres, l'absorption de fer au niveau intestinal. Cette dernière est ainsi augmentée de façon totalement inappropriée ce qui engendre, à long terme, une surcharge en fer ou hémochromatose, notamment des glandes endocrines, du foie, du cœur. Enfin, le contexte pro-inflammatoire et pro-oxydant entretenu par l'hémolyse engendre un état d'hypercoagulabilité lui-même source de nombreux désordres cliniques (Nienhuis *et al.*, 2012) (Figure 16).

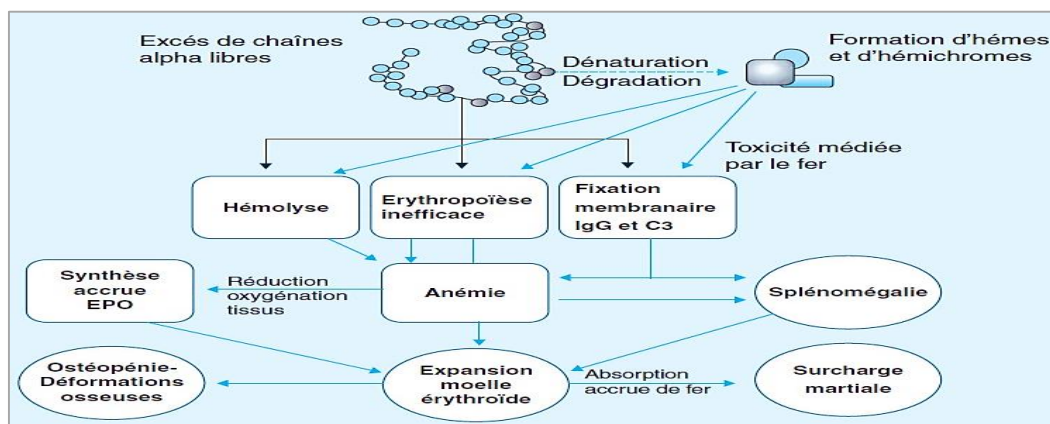


Figure 16 : Schéma physiopathologique des BTMs non transfusées et BTIs (Badens *et al.*, 2014).

III.7. Diagnostic des bêta-thalassémies

En général, pour la BT, on a trois types de diagnostic : clinique, biologique et génétique. En cas de grossesse, le diagnostic biologique prénatal est réalisé.

III.7.1. Diagnostic clinique

Sur le plan clinique, la BTM est la seule forme qu'on peut diagnostiquer (CNEPGM et Jeanpierre, 2004). Parfois même la BTI est diagnostiquée cliniquement (Andreux et Siguret, 2006).

III.7.2. Diagnostic biologique

Le diagnostic biochimique de la BT devrait être composé d'une NFS, FS, TR, ainsi d'une EP d'Hb, d'une HPLC de l'Hb et d'une enquête familiale (Vinatier, 2006).

- Dans la forme **hétérozygote** de la BT ; le diagnostic est souvent une découverte biologique. Les sujets atteints présentent une anémie modérée, hypochrome microcytaire (VGM < 80 fL) avec une nette augmentation du nombre de GRs et pseudo-polyglobulie microcytaire (Berthou, 2006).
- Dans la forme **homozygote** de la BT ; la NFS montre une anémie profonde, hypochrome et microcytaire avec souvent des anomalies de GRs. L'EP de l'Hb permet de confirmer le diagnostic par la mise en évidence d'un taux d'Hb F dépassant 50% et également l'hétérozygotie des deux parents (Barro, 2005).

III.7.3. Diagnostic génétique

Le diagnostic génétique se fait par les techniques de la biologie moléculaire, réservées à certains laboratoires spécialisés, telles que :

- **PCR** : technique d'amplification de l'ADN qui permet de mettre en évidence les délétions qui provoquent la pathologie. Elle est basée sur les propriétés physico-chimiques de l'ADN et utilise pour la réaction de polymérisation une enzyme thermostable (Zaidi, 2002).
- **RFLP** : l'analyse (par southern blot) des fragments d'ADN, obtenus après action d'enzymes de restriction d'un individu atteint de la maladie génétique, permet de déterminer le polymorphisme associé à l'allèle muté (Boulouis *et al.*, 2001).
- **Dot Blot** (ou buvardage en taches) : méthode d'hybridation moléculaire qui détecte les mutations par mésappariement avec une sonde préparée à partir de la séquence de l'allèle normal (Zaidi, 2002).
- **Puce à ADN** : le principe des puces à ADN repose sur la miniaturisation de l'hybridation permettant d'identifier simultanément plusieurs molécules différentes d'acides nucléiques (Dupuy-Maury et Soularue, 2008).
- **Séquençage** : méthode qui permet la détermination de la séquence en acides nucléiques des fragments d'ADN à séquencer. Son application met en évidence la nature d'une mutation ponctuelle (Boulouis *et al.*, 2001).

III.7.4. Diagnostic prénatal (DPN)

Les premiers DPNs ont été réalisables depuis le début des années 1970 (Puybasset, 2011). Un dépistage prénatal pourrait aider à identifier les fœtus qui développeront une BT et qui pourront être traités par une transplantation de MO à partir d'un membre de la famille. D'une façon similaire, le test permet aussi d'identifier les fœtus qui pourront donner leur moelle à un aîné atteint de BT (Lancet, 2003).

Deux méthodes de prélèvement de cellules ovulaires sont utilisées à l'heure actuelle pour l'analyse génétique :

- **L'amniocentèse** : permet d'examiner les cellules flottant dans le liquide entourant le fœtus afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait à travers l'abdomen. Cet examen est proposé vers la 15^{ème} semaine de grossesse.
- **Le prélèvement des villosités choriales** : a l'avantage de se pratiquer plus tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu à l'origine du placenta. Le prélèvement peut être effectué soit par voie transcervicale, soit par voie transabdominale. Le test est généralement réalisé vers la 11^{ème} semaine de grossesse.

Le résultat est connu en une ou deux semaines, et, s'il s'avère que le bébé est atteint de BTM, les parents qui le souhaitent peuvent demander une IMG (HAS, 2008 ; AFT *et al.*, 2008).

III.8. Prise en charge et traitement des bêta-thalassémies

La prise en charge des patients bêta-thalassémiques est assurée essentiellement dans le cadre de consultations régulières. C'est au cours de ces consultations que sont analysées les complications de la maladie et décidés les traitements à entreprendre (Giroit et Lionnet, 2007). Ce traitement comporte essentiellement deux volets :

- Le traitement conventionnel, qui vise à corriger l'anémie et éviter la surcharge en fer par l'association au long cours de la TFS et de la chélation de fer (Agouzal *et al.*, 2010). La splénectomie (ablation chirurgicale de la rate) est indiquée en cas d'hypersplénisme (Lefrère et Muller, 2012).
- Le traitement non conventionnel comme : la greffe de CSHs qui est actuellement le seul traitement curatif de la BT, avec de très bons résultats chez l'enfant disposant d'un donneur HLA-identique intrafamilial (Bouvenot et Caulin, 2011).

III.8.1. Nouveaux traitements médicamenteux

- Les « pièges à ligands » du récepteur de l'activine (Sotatercept®) : le Sotatercept (ACE-011) est une protéine de fusion du récepteur de l'activine de type IIA (ActRIIA), qui agit en tant que piège à ligands pour les TGF- β impliqués dans les stades avancés de l'érythropoïèse, et régule la différenciation et la maturation du précurseur de l'érythrocyte à un stade avancé (European Hematology Association Congress, 2014).
- Les agonistes de l'hepcidine : cette thérapie est très prometteuse car, dans les BTM et BTI 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 l'érythropoïèse inefficace (Badens *et al.*, 2014 ; Rucheton, 2015).

III.8.2. Thérapie génique

La thérapie génique peut représenter un grand espoir pour les patients qui n'auraient pas de donneurs HLA-compatible. Cette technique consiste à prélever des CSHs (CD34+) du patient thalassémique, à les manipuler au laboratoire pour y introduire, à l'aide d'un vecteur lentiviral, un gène thérapeutique codant une forme fonctionnelle de la β -globine afin de permettre d'atteindre un niveau d'expression du gène *HBB* optimal. La réinjection in vivo des CSHs modifiées impose que le patient ait subi un traitement myéloablatif préalable (destruction totale de la moelle osseuse malade par une chimiothérapie ou radiothérapie, pour qu'elle soit ensuite remplacée par une moelle saine) (Bartholomae *et al.*, 2015 ; De Montalembert, 2011). Des travaux initiaux promoteurs chez la souris ont conduit à la mise en place, d'un premier essai clinique en 2007, sur un patient de 18 ans atteint d'une BTI sévère de génotype $\beta E/\beta 0$ -thal, coordonné à l'hôpital Saint-Louis à Paris. L'essai clinique s'est poursuivi chez trois autres malades en 2011, à l'hôpital Necker et d'autres essais cliniques sont en cours aux États-Unis (Cavazzana-Calvo *et al.*, 2010 ; Perrier, 2010).

II.1.8.3. Prise en charge psychologique

Comme dans toute maladie chronique, une prise en charge psychologique doit être proposée et renforcée lors de l'annonce du diagnostic, aux temps importants du traitement (première TF, début de la chélation, décision d'une transplantation, transition de la prise en charge pédiatrique à la prise en charge adulte) ou de la vie du patient (puberté, projet de grossesse ou de paternité, survenue d'une complication grave) (HAT, 2008).

Partie expérimentale

Patients et méthodes

I. Méthodes d'étude

L'évaluation des prévalences de la bêta-thalassémie et du trait bêta-thalassémique et l'estimation de leurs incidences sur une période de 5 ans, sont réalisées à partir des résultats de l'électrophorèse de l'Hb chez les patients.

Les étapes d'investigation des hémoglobinopathies (HbP) suivant la démarche adoptée, constituent la base analytique pour réaliser l'étude épidémiologique d'observation, dans laquelle on collecte des données individuelles descriptives et étiologiques.

Il s'agit d'une enquête :

- **Descriptive** : qui permet de décrire la fréquence et l'incidence d'une maladie et sa distribution avec les variations temporelles et caractéristiques des individus (âge, sexe...), et éventuellement de les comparer (Centre Cochrane Français, 2011).
- **Transversale** : qui est un « instantané photographique » du nombre de cas d'une maladie présents dans une population spécifique. Elle s'applique sur le court terme et permet d'évaluer la prévalence de cette maladie, de définir un groupe à risque et d'orienter ainsi les programmes de santé publique (Bourgkard *et al.*, 2010).
- **Longitudinale** : qui permet de suivre la cohorte d'étude (groupe de personnes ayant la maladie) sur une période spécifique pendant laquelle on observe l'apparition de nouveaux cas d'une maladie. Elle se pratique à long terme et permet aussi d'évaluer l'évolution de la maladie et l'impact de mesures préventives (Mallet, 2012).
- **Cas-témoins** : qui est une étude **analytique observationnelle rétrospective**, qui s'appuie sur la mémorisation de données historiques. Elle permet de tester les hypothèses étiologiques et de mettre en évidence les facteurs qui peuvent contribuer à l'apparition de la maladie en comparant des sujets qui ont cette maladie (les cas) avec des sujets choisis parmi la population hospitalière étudiée qui n'ont pas la maladie (les témoins) (Foucan, 2012).

Notre étude a inclus tous les patients suivis pour une anémie et ayant bénéficié d'une électrophorèse de l'Hb au niveau du Centre de Transfusion Sanguine (CTS) de Beni Messous, entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 31 Décembre 2014. L'enquête a été donc réalisée à partir des résultats du registre de l'unité « Électrophorèse de l'hémoglobine » et des comptes-rendus des cas de bêta-thalassémie colligés au service d'hématologie.

Les patients pris en charge au moins une fois dans ce service, lors d'une consultation ou d'une hospitalisation, ainsi que leurs membres de famille convoqués dans le cadre de l'enquête familiale, ont fait partie de la cohorte étudiée. Seuls les registres et les dossiers médicaux archivés ont été analysés et exploités.

L'étude statistique est effectuée sur une population de 782 patients qui ont été diagnostiqués bêta-thalassémiques, sur la période couverte par l'étude, et les paramètres suivants ont été recueillis : l'âge, le sexe, le génotype et le taux d'hémoglobine. Ces données ont été saisies et analysées dans le tableur Microsoft Excel®.

La méthode statistique utilisée est :

- ❖ Le **test « t » de student** pour comparer les moyennes de deux échantillons. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm ESM : erreur standard de la moyenne (SEM).

Les calculs ont été effectués à l'aide de l'utilitaire d'analyse dans Microsoft Excel.

II. Démarche de diagnostic au laboratoire et méthodes

Nous avons défini la démarche et la stratégie adoptées pour le diagnostic et la prise en charge des sujets bêta-thalassémiques au sein de laboratoire de CTS du CHU de Beni Messous.

II.1. Demande et circonstances d'étude de l'hémoglobine

L'étude d'une hémoglobinopathie (HbP) débute dès la prescription de la demande par le clinicien. Une fiche d'exploitation (Annexe II) est renseignée pour chaque patient, elle permet d'identifier les caractéristiques épidémiologiques : Nom, prénom, âge, sexe, origine géographique ; les renseignements cliniques et traitement : Antécédents personnels, antécédents familiaux, signes cliniques et biologiques, traitement reçu, notion de transfusion récente.

Les situations qui concourent à la réalisation d'une telle étude sont :

- Contexte clinique évocateur d'une HbP, comme des signes d'anémie (asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort...), de polyglobulie, ou encore des signes d'hémolyse notamment une splénomégalie.
- Diagnostic étiologique d'anomalies hématologiques évocatrices d'une maladie de l'Hb (anémie hémolytique, microcytose, hypochromie, polyglobulie...), ou encore des signes d'hémolyse.
- Enquête familiale à la suite de la découverte d'une HbP chez un proche.
- Découverte fortuite d'une fraction hémoglobinique anormale au cours du dosage de l'Hb A1C dans le cadre du suivi du diabète.

II.2. Techniques d'étude de l'hémoglobine

Le laboratoire de CTS du CHU de Beni Messous a connu une évolution qui a concerné non seulement le volet technologique, mais également organisationnel se concrétisant par la mise en place et la diffusion récente d'une Culture et d'un esprit Qualité auxquels concourt l'ensemble de l'équipe du service.

Dans ce cadre, plusieurs tâches ont été accomplies comme la formation de l'ensemble du personnel du service se rapportant à la bonne utilisation de l'appareil d'électrophorèse de marques Capillarys® et Hydrasys®, ainsi que l'instauration et le respect de plannings des différentes maintenances préventives des automates, de même que la systématisation du passage de contrôle de Qualité interne (contrôle Hb A2 normal, contrôle AFSC), requis pour l'identification correcte des Hbs et la validation de leur répartition quantitative.

L'utilisation de la technique d'électrophorèse (EP) de l'Hb, au niveau du laboratoire de CTS, a connu une évolution en termes de simplicité, de rapidité et de résolution, selon le type de supports utilisés. Le laboratoire de CTS utilisait la technique de l'EP sur un support d'acétate de cellulose à un pH alcalin (pH = 8.6). Or, Cette technique présentait un certain nombre d'inconvénients. En effet, il s'agit d'une technique manuelle, relativement longue à réaliser et présente un risque d'erreur plus important qu'une méthode automatisée. En outre, l'interprétation est visuelle, opérateur-dépendant, donc peu reproductible et de fiabilité relative (Figure 17). De plus, cette technique d'EP sur acétate de cellulose n'est pas adaptée pour les Hbs en faible proportion (inférieure à 15 %) telles que l'Hb A2 et l'Hb F.

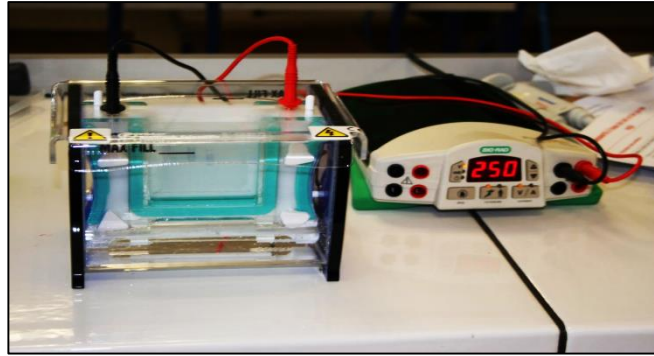


Figure 17 : Photo d'ensemble du dispositif d'électrophorèse sur gel.

D'autre part, cette technique manuelle manque de résolution. Elle ne permet pas la discrimination de toutes les fractions de l'Hb, ainsi, les Hbs A2, C et E migrent au même endroit, de même que les Hbs S et D. La suspicion de tels variants d'Hb anormaux nécessitent alors la mise en œuvre d'une seconde technique manuelle : l'EP à un pH acide en milieu gel d'agar qui permet de séparer les variants de l'Hb ayant la même mobilité en électrophorèse à pH alcalin, notamment S et D, C et E qui migrent différemment dans ce système (Altinier *et al.*, 2013 ; Ou, 2001) (Figure 18).

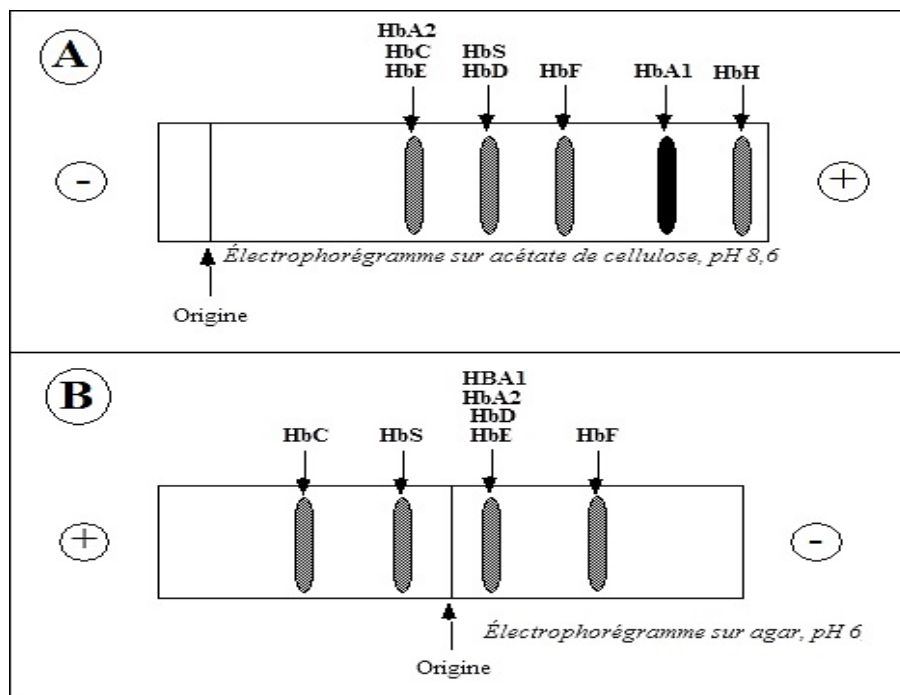


Figure 18 : Position des hémoglobines normales et des variants anormaux les plus fréquents sur l'électrophorégramme (Frédéric *et al.*, 2010).

A : Électrophorèse d'Hb à pH alcalin réalisée sur acétate de cellulose.

B : Électrophorèse d'Hb à pH acide réalisé sur agar.

Le laboratoire de CTS est passé ensuite de l'utilisation de l'acétate de cellulose en manuel, au gel d'agarose HYDEAgel K20 de l'Hydrasys® de chez Sebia (Figure 19).

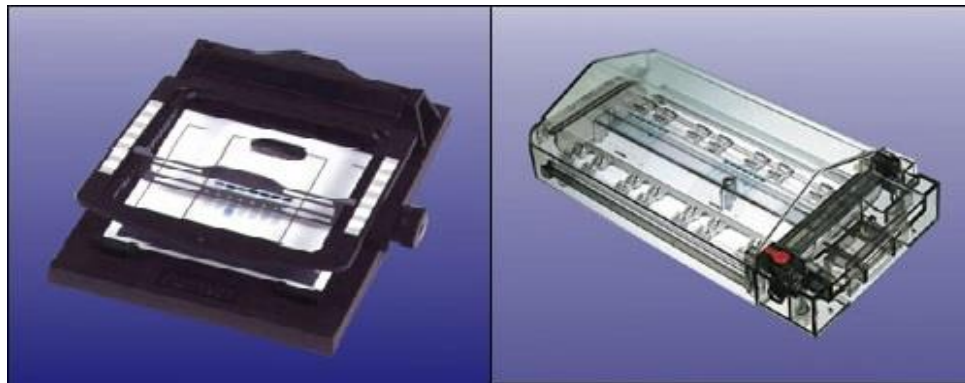


Figure 19 : Système d'Hydragel K20. (<http://www.sebia-usa.com/products/hydragel.html>)

Cette technique permet la séparation des Hbs normales (A, A₂, F) et la détection des principales Hbs anormales par EP dans le système semi-automatique HYDRASYS. Les Hbs sont séparées en tampon alcalin (pH = 8,5) et colorées par une solution d'amidoschwarz.

Les profils électrophorétiques peuvent être interprétés qualitativement à l'œil nu. Cependant, pareillement que dans la technique de l'acétate de cellulose, l'HYDRAGel K20 ne permet pas l'identification de toutes les molécules d'Hb. Le profil de migration des fractions normales et pathologiques de l'Hb à ce pH est illustré par la figure 20.

Pour cette raison, il est conseillé que la technique d'EP sur gel d'agarose à un pH alcalin, soit suivie des tests complémentaires comme l'EP sur gel acide afin de confirmer l'identification des variants de l'Hb, en particulier, de différencier Hb S de l'Hb D et l'Hb E de l'Hb C.

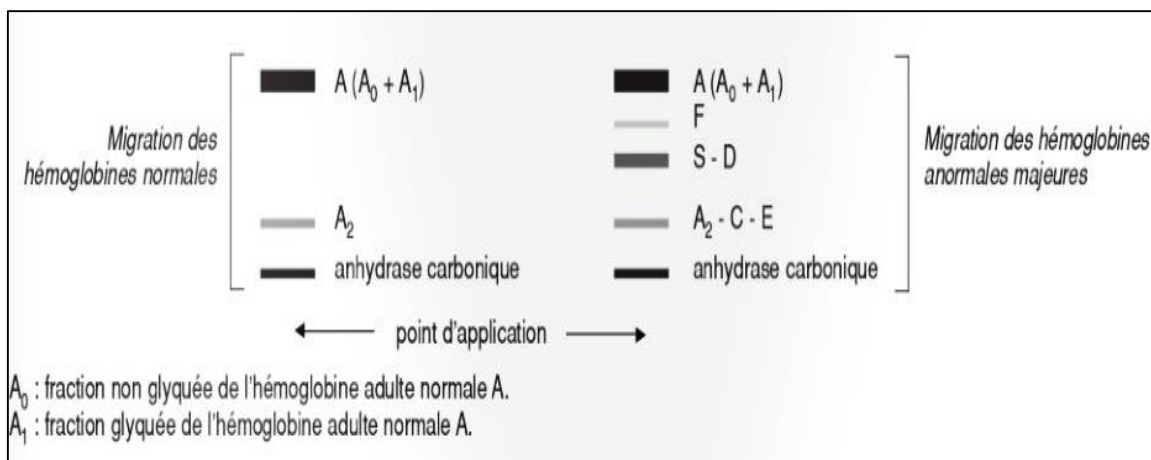


Figure 20 : Profil de migration des fractions de l'hémoglobine sur gel d'Agarose à pH alcalin (Hydrasys®) (Sebia, 2005).

Il a donc semblé opportun, de remplacer l'usage de la technique semi-automatique d'EP sur gel d'agarose HYDRAGel K20 de Sebia par l'EP capillaire Capillarys Hémoglobine(e) de la même société. C'est une méthode de séparation très performante (en particulier sur le plan de la résolution), rapide et reproductible, offrant un risque d'erreur très faible et l'avantage d'une automatisation complète de l'analyse (Figure 21).



Figure 21 : Photo du Capillarys Hémoglobine(e) sebia.

II.2.1. Principe du fonctionnement du Capillarys Hémoglobine(e)

Le Capillarys est un analyseur dont le principe est l'EP capillaire de zone en veine liquide. Réalisée dans un milieu tampon de $\text{pH} = 9.4$, sous un voltage élevé de 7000 V, la migration est contrôlée par effet Peltier à $35,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, ce qui évite les problèmes éventuels liés à certaines cryoglobulines susceptibles de précipiter à température ambiante.

Le système automatisé Capillarys utilise huit tubes capillaires en silice fondue en parallèle (diamètre : $25\mu\text{m}$, longueur : 18cm) protégés par une gaine en Aluminium, permettant la migration de 8 échantillons simultanément.

Le système optique est constitué d'une lampe au Deutérium, la cellule de détection comporte le plus souvent un spectrophotomètre UV-visible à 415 nm (longueur d'onde d'absorption spécifique des hémoglobines).

L'alimentation des échantillons se fait en continu, avec identification des tubes primaires par un code à barre intégré. Le pilotage de l'automate s'effectue grâce à un logiciel multitâche Phoresis Rel. 8.6.2 du Capillarys sous Windows. La cadence de l'automate est de 37 échantillons par heure (296 échantillons en 8 heures). Le tracé apparaissant sur l'écran une dizaine de minutes après l'introduction de l'échantillon (Aguzzi *et al.*, 1999 ; Clarke et Higgins, 2000 ; Cotton *et al.*, 2006).

Le kit CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E) est utilisé pour la séparation et la détection quantitative des hémoglobines normales du sang humain (A, F et A2) et permet ainsi le dépistage des principes hémoglobines anormales (notamment S, C, E et D).

Ce kit apporte une excellente focalisation, donc une excellente séparation des principaux variants et une quantification précise des hémoglobines A2 et F, une séparation parfaite et très focalisée de l'hémoglobine F entre Hb A et Hb S, une séparation des hémoglobines C et E de l'Hb A2, une légère séparation des hémoglobines S et D qui permet une différenciation immédiate par la superposition d'une courbe de référence mémorisée et des résultats pour l'HbF et l'HbA2 parfaitement corrélés avec la technique HPLC.

Les kits CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E) sont composés d'un tampon basique (2 flacons), d'une solution de lavage, d'une solution hémolysante, pour dilution et hémolyse des hématies, de barrettes de dilution (90) à usage unique pour la dilution des échantillons de sérum par l'automate, et de filtres à usage unique, pour filtration du tampon, de la solution de lavage et de l'eau distillée ou déminéralisée (Figure 22).



Figure 22 : Composition du kit CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E) : flacons de réactifs.

Ces kits fournissent également d'autres réactifs nécessaires à l'analyse (Figure 23) :

- Un contrôle Hb A2 Normal est nécessaire. Il est obtenu à partir d'un pool de sangs humains normaux et est conservé sous forme lyophilisée. Ce réactif est utilisé comme contrôle de migration avant toute nouvelle série d'analyses. Le contrôle Hb A2 Normal sert aussi de contrôle de qualité de la méthode de dosage de l'Hb humaine A2. Il est pour cela recommandé d'inclure ce contrôle dans chaque série d'analyses.

- D'autres contrôles internes de la qualité sont également utilisés sur Capillarys : le contrôle Hb AFSC, qui comme son nom l'indique, contient des hémoglobines A, F, S et C ainsi que le contrôle Hb A2 Pathologique, contenant de l'hémoglobine A2 à un taux supérieur aux valeurs de référence. Il est recommandé d'inclure, pour chaque série d'analyses, un contrôle interne de la qualité, que ce soit le contrôle Hb AFSC, le contrôle Hb A2 Normal ou le contrôle Hb A2 Pathologique. En pratique, au laboratoire de CTS de Beni Messous, le contrôle Hb A2 normal est analysé avant la série des échantillons de patients et le contrôle Hb AFSC ou le contrôle Hb A2 pathologique, en alternance, est analysé à la fin de la série des échantillons de patients.



Figure 23 : Réactifs du kit CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E).

II.2.2. Échantillons analysés

L'EP capillaire de l'Hb par Capillarys se fait sur culot globulaire obtenu à partir de sang frais prélevé sur un anticoagulant EDTA. La préparation du culot globulaire est réalisée par centrifugation du tube de sang total pendant 5 minutes à 5000 tr/min, élimination du maximum de plasma, lavage des globules rouges par de l'eau physiologique à deux reprises et élimination de l'excès d'eau physiologique à la surface du culot globulaire lavé. Il existe un système de «cap piercing» permettant l'analyse en sang total (Chaumier *et al.*, 2013).

Les échantillons du sang total peuvent être conservés au maximum 7 jours entre 2 et 8°C, puisqu'au-delà de ce délai, la dégradation des Hbs dans l'échantillon risque d'être trop importante. Dans un échantillon conservé plus de 7 jours à 4°C, certaines fractions liées à une dégradation de l'échantillon apparaissent.

Ainsi, une faible fraction correspondant à la méthémoglobine, apparaît dans la zone de migration de l'Hb S. En présence d'Hb A, une fraction correspondant à l'Hb A dégradée, apparaît en position anodique par rapport à l'Hb A. En présence d' Hb F, notamment dans les échantillons de nouveau-nés, une fraction apparaît dans la zone de migration de l'Hb A. En présence d'Hb S, une fraction d'Hb S dégradée se retrouve dans la zone de migration de l'Hb F. L'Hb C dégradée apparaît en position anodique par rapport à l'Hb A₂, sans toutefois interférer avec celle-ci. Le profil électrophorétique d'un échantillon ayant subi une dégradation est donc ininterprétable, d'où l'importance du respect de la procédure pré-analytique.

De plus, des agglomérats visqueux entre les érythrocytes peuvent apparaître dans des échantillons de sang vieilli ou mal conservé et perturber l'hémolyse des échantillons par la solution hémolysante.

Si l'analyse ne peut pas être réalisée dans un délai de 7 jours, les échantillons de culots globulaires lavés doivent alors être conservés rapidement, au maximum dans les 8 heures suivant le prélèvement, à - 80°C. Dans ces conditions, les échantillons congelés sont stables au maximum 3 mois. Cependant, en pratique au laboratoire, du fait de l'activité (1 à 2 séries par semaine), les échantillons sont analysés relativement rapidement et ce cas de figure ne se présente que très rarement.

II.2.3. Technique analytique

La méthode d'EP capillaire Sebia fait intervenir plusieurs étapes :
Tout d'abord, les tubes primaires en Téflon contenant les culots globulaires préparés précédemment sont placés sur les portoirs avec des barrettes de dilution. Ils doivent être débouchés et les codes-barres placés face à la fenêtre de lecture. Le tube témoin, utilisé comme contrôle de migration, est placé seul sur le portoir N°. 0 en position 1 (Figure 24).

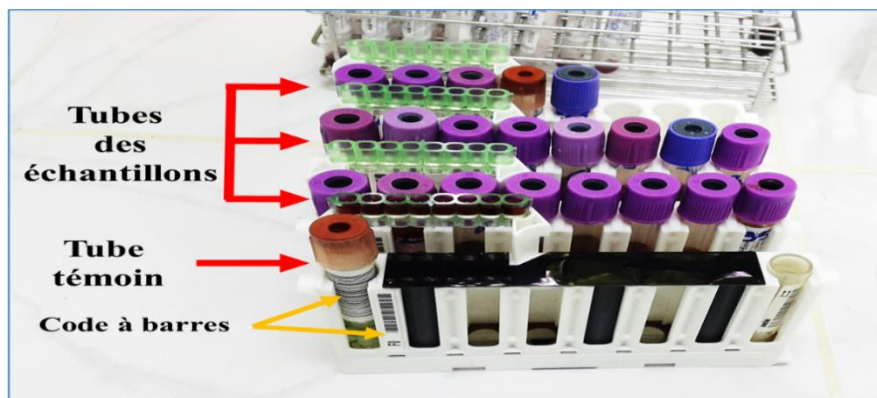


Figure 24 : Tubes témoin et des échantillons.

On commence d'abord par placer le portoir N°. 0 du tube témoin dans l'appareil, ensuite on introduit les portoirs des tubes à échantillons. On peut lancer jusqu'à 13 portoirs à la fois. Le code-barres du portoir doit être orienté vers le Capillarys, tandis que la barrette de dilution doit être orientée vers l'opérateur. Le panneau lumineux LED (Light-Emitting Diode), localisé à l'entrée de l'appareil, clignote en vert lorsque le système est prêt à accepter un portoir mais lorsqu'il clignote en rouge, il ne faut pas introduire un portoir (Figures 25 - 26).

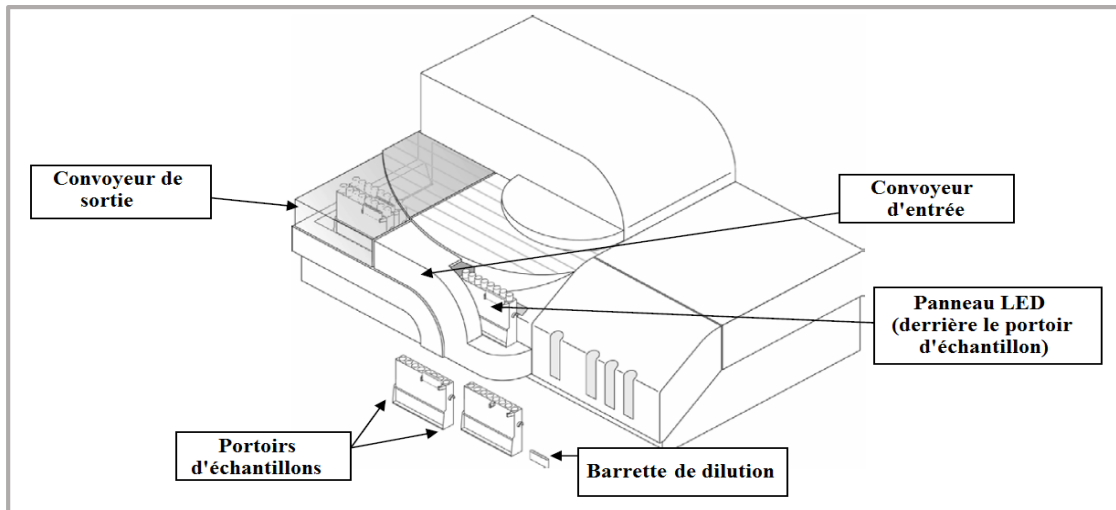


Figure 25 : Représentation schématique du chargement des portoirs d'échantillons dans le Capillarys (Sebia, 2005).

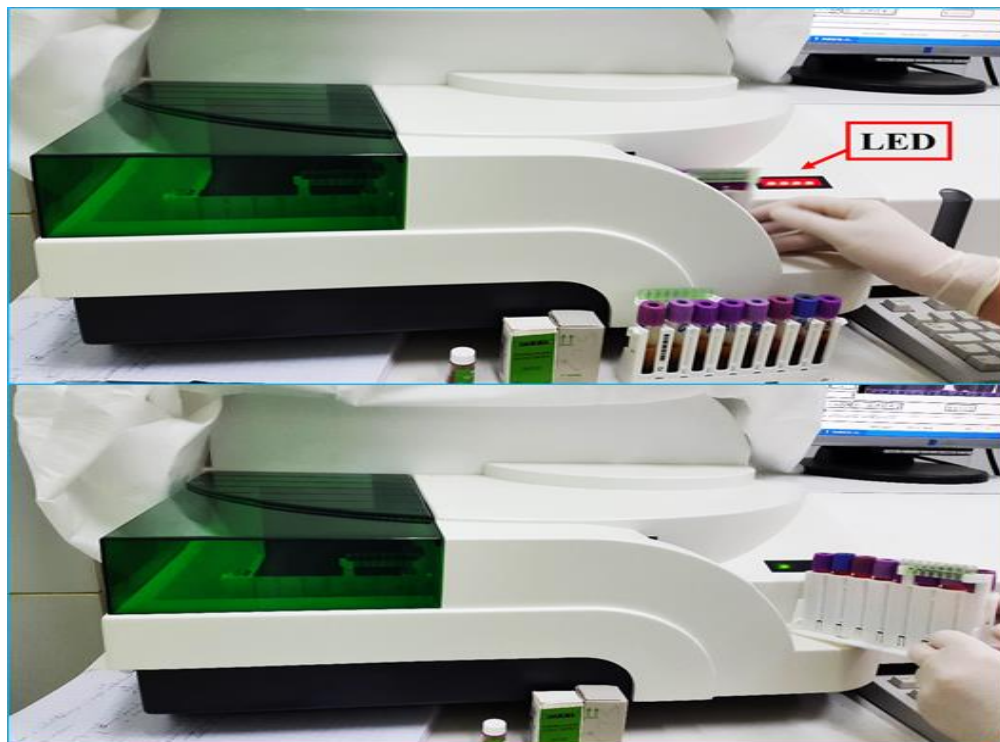


Figure 26 : Mise en place des portoirs dans l'appareil.

Après la mise en place des portoirs dans le système Capillarys, l'automate procède à la lecture des codes-barres des portoirs et des tubes primaires. Les échantillons sont ensuite hémolysés et dilués par la solution hémolysante, avec rinçage de l'aiguille de prélèvement entre chaque dilution. Un lavage des capillaires a lieu avant injection des échantillons hémolysés dans ces capillaires, l'injection s'effectuant à l'anode (+) par aspiration (Figure 27).



Figure 27 : Injection des échantillons hémolysés par aspiration.

Les différentes fractions d'hémoglobine migrent alors dans les capillaires en milieu alcalin (pH 9,4), permettant leur séparation et leur détection directe à la cathode. La migration, qui dure environ 8 minutes, se fait à voltage constant élevé (plusieurs milliers de volts) et à température régulée par effet Peltier (Figures 28 - 29). La lecture des différents pics d'hémoglobine est réalisée à 415 nm, correspondant à la longueur d'onde d'absorption maximale de l'hémoglobine. Toutes ces étapes aboutissent à l'obtention de tracés ou profils électrophorétiques qui seront ensuite interprétés par le biologiste.

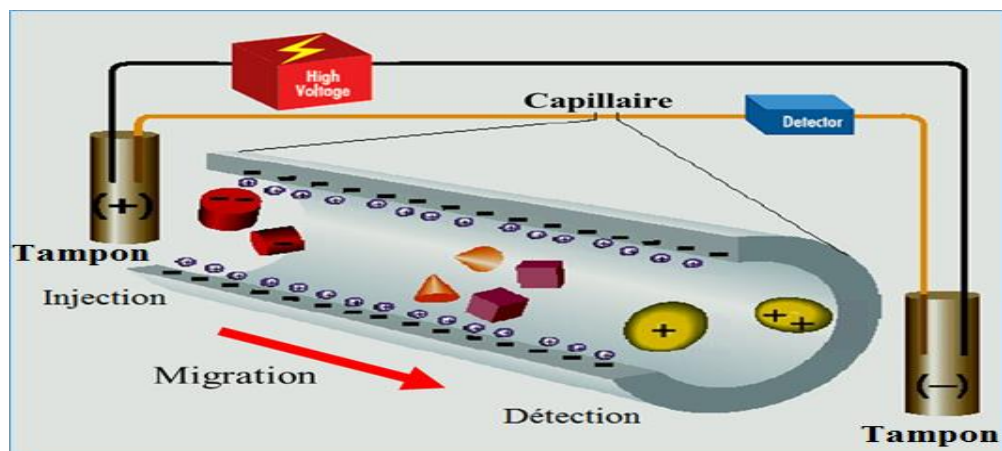


Figure 28 : Migration des fractions d'Hb en fonction de leur mobilité électrophorétique et du flux électro-osmotique entre la paroi du capillaire et le tampon.

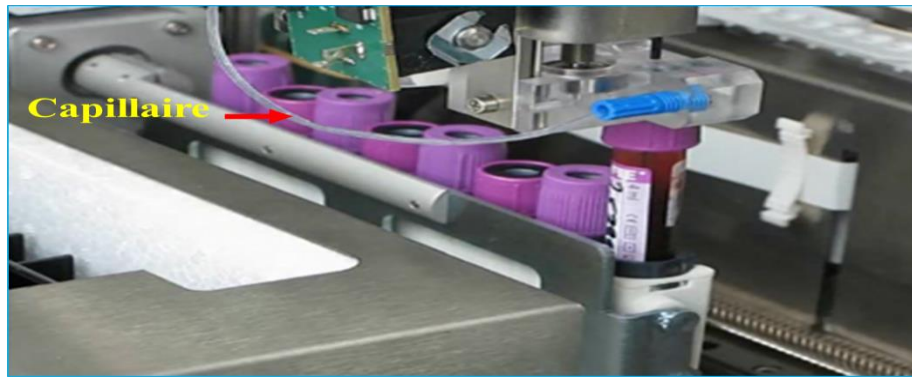


Figure 29 : Photo du capillaire dans le système Capillarys.

II.2.4. Interprétation des profils électrophorétiques

À la fin de l'analyse, les profils électrophorétiques s'affichent sur le logiciel Phoresis Rel. 8.6.2 fourni par la société Sebia, où ils font l'objet d'une interprétation visuelle à la recherche d'éventuelles anomalies. Une quantification relative des différentes fractions de l'Hb est automatiquement réalisée. Afin de faciliter l'interprétation des profils électrophorétiques, le pic d'Hb A est positionné au centre de la fenêtre de reprise. Les pics d'Hb A, Hb A2, Hb F, Hb S et Hb C sont identifiés de façon automatique.

Les positions des autres variants de l'hémoglobine sont repérées à l'écran au sein de zones allant de Z1 à Z15 (Figure 30). Une liste des variants connus potentiellement présents dans chaque zone (Annexe III) apparaît lorsque l'on place le curseur sur cette zone en haut de l'écran.

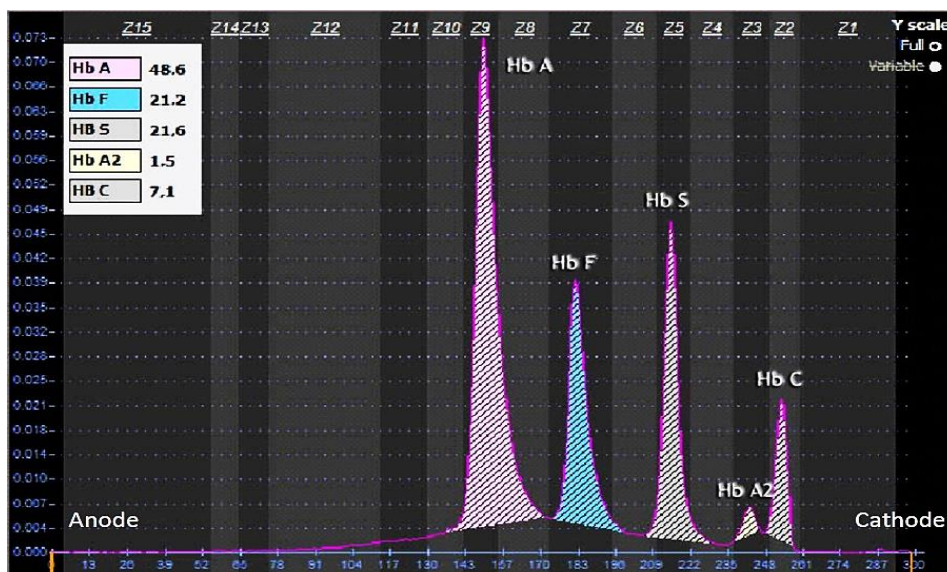


Figure 30 : Profil électrophorétique visualisé sur le logiciel Phoresis, avec identification automatique des pics d'Hb A, Hb A2, Hb F, Hb S et Hb C et découpage en 15 zones de migration.

Après avoir transmis les résultats d'analyses obtenus à l'ordinateur et les avoir interprétés, ils peuvent être ainsi imprimés (Figure 31).

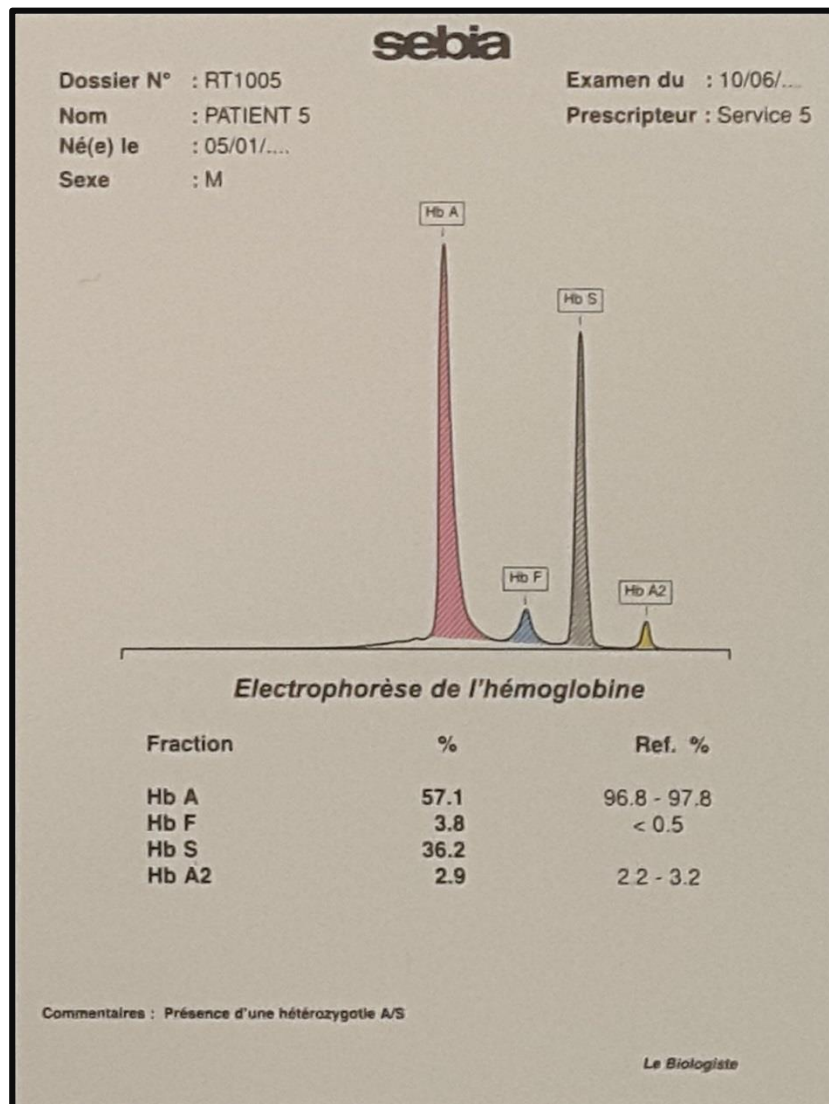


Figure 31 : Modèle de compte-rendu des résultats d'EP d'Hb du Capillarys Sebia.

Résultats et discussion

Au cours de notre enquête, nous avons recensé 5086 dossiers de patients suivis pour une anémie au CTS du CHU de Beni Messous, entre le 1^{er} Janvier 2010 et 31 Décembre 2014. Parmi eux 15,37% (n = 782) ont été diagnostiqués bêta-thalassémiques.

I. Étude des profils électrophorétiques des patients bêta-thalassémiques

La détection directe sur le capillaire à 415 nm permet de définir les concentrations relatives (pourcentages) de chaque fraction (figures : 32 – 33 – 34). Les différentes zones de migration des variants (identifiés de Z1 à Z15), sont repérées à l'écran et sur le compte-rendu. Le passage de la souris sur le nom d'une zone entraîne l'affichage d'une infobulle indiquant les variants possibles de l'Hb migrant dans cette zone. Au cours de la détection de ces différentes β-thalassémies, le système CAPILLARYS HEMOGLOBINE représente des images électrophorétiques différentes selon les anomalies hémoglobiniques détectées.

I.1 Bêta-thalassémies hétérozygotes

Dans la technique CAPILLARYS HEMOGLOBINE, les valeurs des différentes hémoglobines normales obtenues, permettent de détecter les cas des β-thalassémies (figure 32).

Un taux d'Hb A2 supérieur à 3,2%, généralement entre 3,6 et 7%, est le plus souvent associé à une BT hétérozygote (Biomnis, 2012) (figure 33), alors que chez le sujet normal, il est entre 1,4 et 3,5% (Canterbury Scientific, 2013). Il faut savoir que la majorité des β-thalassémies hétérozygotes sont asymptomatiques, exceptionnellement une splénomégalie peut être constatée (Barro, 2005).

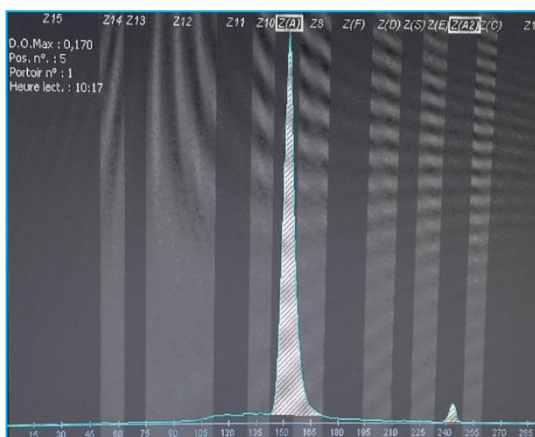


Figure 32 : Profil électrophorétique d'un sang normal.

Hb A = 96,8 à 97,8 %
Hb F = 0 à 0,49 %
Hb A2 = 1,4 à 3,5 %

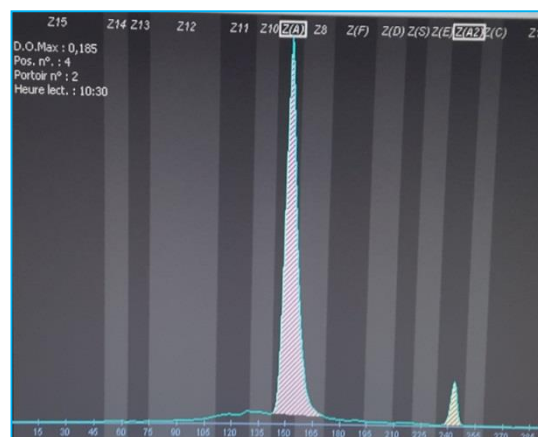


Figure 33 : Profil électrophorétique d'un sang β-thalassémique hétérozygote.

Hb A = 94,2 %
Hb F = 0 %
Hb A2 = 5,8 %

I.2 Bêta-thalassémies homozygotes

Chez l'adulte normal, le taux d'Hb F est inférieur à 0,8% mais il existe des variations génétiques liées à l'âge (Canterbury Scientific, 2013) (Figure 34). La coexistence d'un taux d'Hb F entre 50 et 80% et d'une anémie microcytaire hypochrome évoque une β -thalassémie majeure (Bardakjian-Michau et al, 2003). Un taux élevé d'Hb F sans anémie, ni microcytose, ni signes cliniques correspond en général à une persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (PHHF) (Canterbury Scientific, 2013).

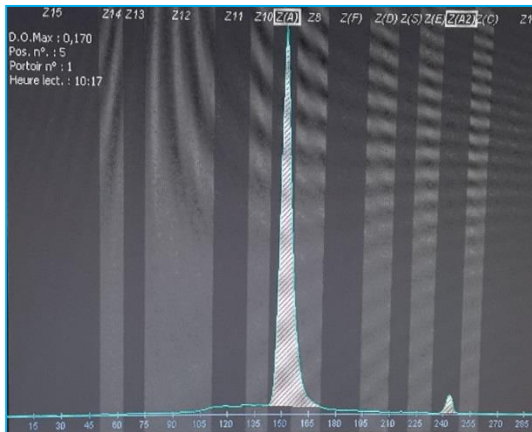


Figure 32 : Profil électrophorétique d'un sang normal.

Hb A = 96,8 à 97,8 %

Hb F = 0 à 0,49 %

Hb A2 = 1,4 à 3,3 %

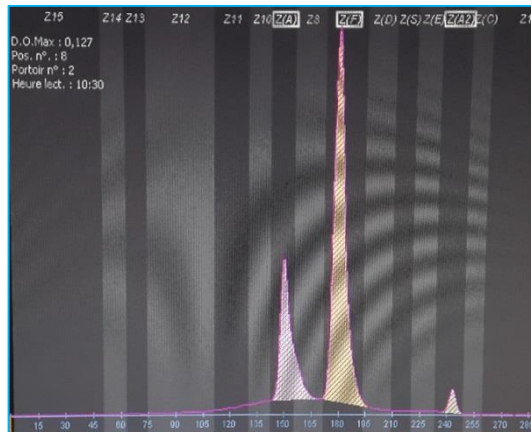


Figure 34 : Profil électrophorétique d'une β -thalassémie homozygote.

Hb A = 5 à 45 %

Hb F = 50 à 80 %

Hb A2 = 3 à 7 %

II. Répartition des bêta-thalassémies

II.1. Par année

Tableau 5 : Répartition de la population atteinte de bêta thalassémie par année d'étude.

| Année | Effectif | Pourcentage % |
|--------------|----------|---------------|
| 2010 | 205 | 26 |
| 2011 | 193 | 25 |
| 2012 | 210 | 27 |
| 2013 | 109 | 14 |
| 2014 | 65 | 8 |
| Total | 782 | 100 |

Les résultats de la répartition des cas β -thalassémiques diagnostiqués sont présentés dans le tableau 5. En observant les données du tableau tirées du recensement de la population atteinte de BT, on remarque que le nombre de personnes atteintes de BT est plutôt stable entre 2010 et 2012 (2010 : 26% ; 2011 : 25%, 2012 : 27%), puis décroît à partir de 2013 (2013 : 14% ; 2014 : 8%), en raison de la non-disponibilité des réactifs et de l'automate d'EP.

II.2. Par tranche d'âge

Tableau 6 : Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par tranche d'âge.

| Tranche d'âge | Effectif | Pourcentage % |
|-----------------|------------|---------------|
| [6-12 mois[| 15 | 2 |
| [1-2[| 33 | 4 |
| [2-5[| 83 | 11 |
| [5-10[| 68 | 9 |
| [10-15[| 63 | 8 |
| ≥ 16 | 312 | 40 |
| NP ¹ | 208 | 26 |
| Total | 782 | 100 |

L'âge de nos patients variait de 6 mois à 85 ans chez les 574 patients où il a pu être noté. La moyenne d'âge était de 30,32 ans.

La répartition des patients β -thalassémiques selon l'âge retrouve une fréquence relativement équivalente pour les tranches d'âge allant de 2 à 15 ans, (2 à 5 ans : 83 cas, 11% ; 5 à 10 ans : 68 cas, 9% ; 10 à 15 ans : 63 cas, 8%).

On note un pic de fréquence à 16 ans et plus : 312 cas soit 40%. Sa fréquence reste très faible pour les tranches d'âge allant de 6 mois à 2 ans, (6 à 12 mois : 15 cas, 2% ; 1 à 2 ans : 33 cas, 4%), comme on peut l'observer sur le tableau 6.

¹ Âge non précisé.

II.2.1. selon l'année d'étude

Tableau 7 : Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par tranche d'âge selon l'année d'étude.

| Tranche d'âge | Année d'étude | | | | | Total | Moyenne |
|---------------|---------------|------|------|------|------|-------|---------|
| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2013 | | |
| [6-12 mois[| 2 | 5 | 6 | 1 | 1 | 15 | 3 |
| [1-2[| 8 | 8 | 7 | 9 | 1 | 33 | 6,6 |
| [2-5[| 28 | 23 | 22 | 7 | 3 | 83 | 16,6 |
| [5-10[| 18 | 18 | 19 | 8 | 5 | 68 | 13,6 |
| [10-15[| 10 | 15 | 26 | 6 | 6 | 63 | 12,6 |
| ≥16 | 96 | 82 | 84 | 37 | 13 | 312 | 62,4 |
| NP | 43 | 42 | 46 | 41 | 36 | 208 | 41,6 |
| Total | 205 | 193 | 210 | 109 | 65 | 782 | 156,4 |

On peut remarquer sur le tableau 7 que les patients β -thalassémiques du groupe d'âge de 16 ans et plus font le plus grand nombre dans toutes les années d'étude, par contre le nombre de patients de 6 à 12 mois est le plus faible. Nous avons également calculé la moyenne par classe d'âge. Par exemple, les patients β -thalassémiques âgés entre 6 et 12 mois, présentaient une moyenne de 3 cas par an ; alors que pour ceux qui ont un âge 16 ans et plus, présentaient une moyenne de 62,4 cas par an.

II.3. Par sexe

Tableau 8 : Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par sexe.

| Sexe | Effectif | Pourcentage % |
|--------------|----------|---------------|
| Homme | 360 | 46 |
| Femme | 422 | 54 |
| Total | 782 | 100 |

Dans la série étudiée, les patients du sexe féminin sont plus atteints de BT (54%) que les hommes (46%) ; soit un sexe-ratio M/F de 1,17 (Tableau 8).

II.3.1. Selon l'année d'étude

Tableau 9 : Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par sexe selon l'année d'étude.

| Sexe | Année d'étude | | | | | Total | Moyenne |
|--------------|---------------|------|------|------|------|-------|---------|
| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | | |
| Homme | 86 | 94 | 94 | 52 | 34 | 360 | 72 |
| Femme | 119 | 99 | 116 | 57 | 31 | 422 | 84,4 |
| Total | 205 | 193 | 210 | 109 | 65 | 782 | 156,4 |

La répartition des hommes et des femmes atteints de BT est très hétérogène. On constate que le nombre le plus élevé des patients atteints de BT a été enregistré en 2012 dans les deux sexes, toutefois ce nombre a baissé en 2013 de 100 personnes soit 48% en moins.

Il est à noter que ce nombre a marqué une diminution importante en 2014, ceci est dû à la non-disponibilité des réactifs et de l'automate de l'EP.

Le nombre moyen des cas de BT chez les hommes est estimé à 72 cas par an, alors que celui chez les femmes est de 84,4 cas par an.

II.4. Par génotype

Tableau 10 : Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype.

| Type de génotype | Effectif | Pourcentage % |
|---------------------|----------|---------------|
| Hétérozygote | 761 | 97 |
| Homozygote | 21 | 3 |
| Total | 782 | 100 |

Nos résultats représentés sur le tableau 10, montrent l'existence de deux types de génotype dans la population étudiée : hétérozygote dont le taux est plus élevé (97%) que celui de l'homozygote (3%).

II.4.1. Selon l'année d'étude

Tableau 11 : Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype selon l'année d'étude.

| Type de génotype | Année d'étude | | | | | Total | Moyenne |
|---------------------|---------------|------|------|------|------|-------|---------|
| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | | |
| Hétérozygote | 202 | 189 | 204 | 106 | 60 | 761 | 152,2 |
| Homozygote | 3 | 4 | 6 | 3 | 5 | 21 | 4,2 |
| Total | 205 | 193 | 210 | 109 | 65 | 782 | 156,4 |

L'examen de ce tableau montre que le nombre des patients atteints de BT hétérozygote était plus élevé dans la période entre 2010 et 2012 puis il a diminué entre 2013 et 2014.

En 2012, le nombre des cas hétérozygotes et des cas homozygotes a atteint son maximum, avec 204 et 6 cas respectivement.

Les patients bêta-thalassémiques hétérozygotes présentaient une moyenne de 152,2 cas par an, tandis que les patients bêta-thalassémiques homozygotes présentaient une moyenne de 4,2 cas par an.

II.4.2. Selon le sexe

Les résultats de la répartition des cas β -thalassémiques par type de génotype selon le sexe sont présentés dans l'annexe IV. L'examen de ces résultats montre que le nombre des hétérozygotes, est plus élevé chez les femmes que chez les hommes.

À l'opposé, le nombre des homozygotes est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. La population (hommes et femmes) atteinte de BT hétérozygote est largement majoritaire présentant 97% de la population totale étudiée (53% chez les femmes et 44% chez les hommes) (Figure 35).

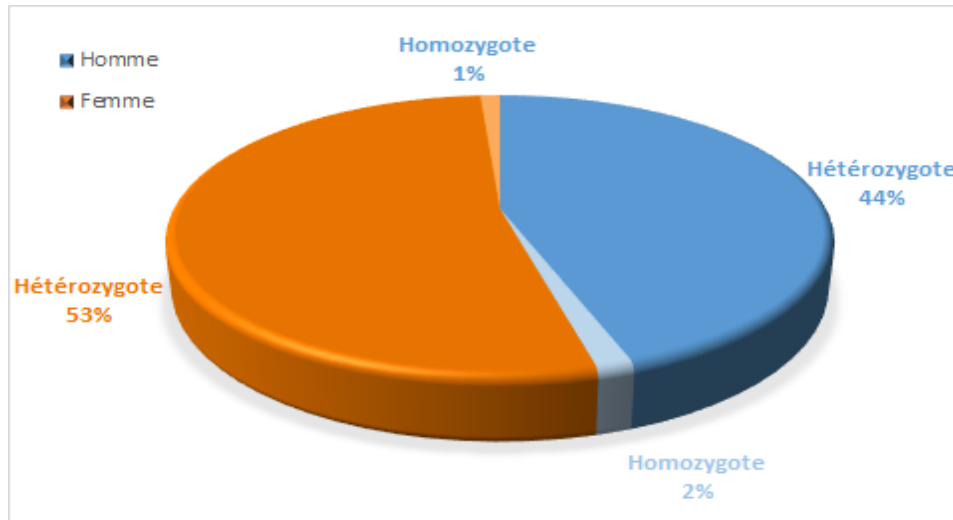


Figure 35 : Répartition en pourcentage de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype selon le sexe.

II.4.3. selon les tranches d'âge

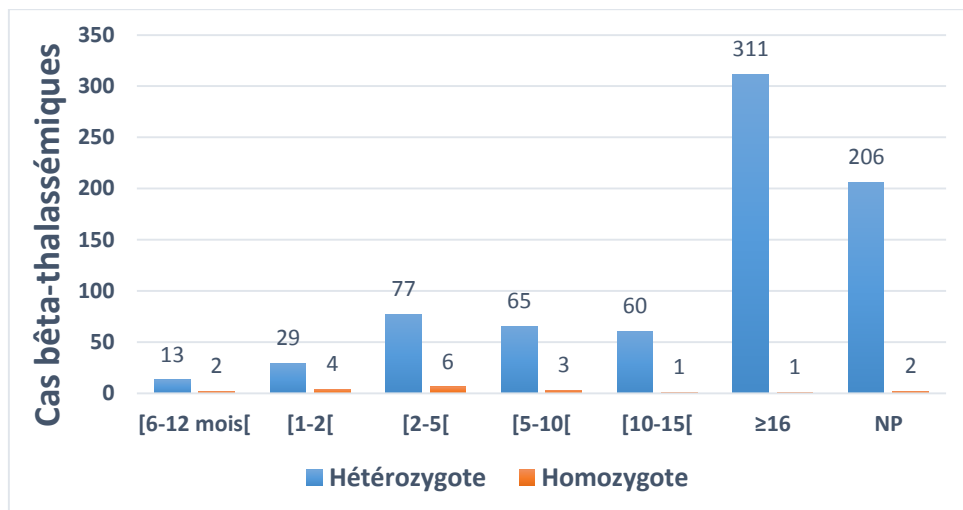


Figure 36 : Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype selon la tranche d'âge.

La répartition de nos patients selon les classes d'âge d'amplitude 5 ans (Figure 36) montre que toutes les classes d'âge, comprises entre 6 mois et 16 ans et plus, sont touchées par les deux types de génotype (homozygote et hétérozygote).

On remarque d'après les résultats obtenus dans la figure et l'annexe IV que la tranche d'âge supérieure ou égale à 16 ans, est la plus atteinte par le génotype hétérozygote, et la moins touchée est celle des 6 à 12 mois. Le groupe d'âge allant de 2 ans à 5 ans enregistre le nombre des cas de la BT homozygote le plus élevé.

III. Variation des paramètres d'étude

Pour le calcul de la variation des paramètres de notre étude, nous avons utilisé le test « t » de Student pour deux échantillons avec pour assumption l'égalité des variances, déterminés à partir des données saisies sur Microsoft Excel. L'utilitaire d'analyse d'Excel fournit des statistiques descriptives sommaires puis des tableaux des deux tests choisis, relativement bien « soignés ». Il nous fournit la p-value mais aussi la valeur constatée et la valeur critique du F et du t.

- **Test de Student** : Pour ce test, l'assomption est que les deux séries de données proviennent de distributions avec les mêmes variances. On parle de test t homoscédastique. On peut utiliser ce test de Student pour déterminer si les deux échantillons proviennent de distributions avec des moyennes égales de population (WikiStat, 2014).

Les hypothèses statistiques à tester :

✚ **H₀** : Les moyennes sont égales.

✚ **H₁** : Les moyennes sont différentes.

Règle de décision (Dodge, 2004) :

Nous avons opté pour un seuil de risque de **5%** :

- ❖ Si la valeur de **P** donnée par le test est $< 5\%$, **H₀** est **rejetée** et on accepte **H₁** : La différence est significative.
- ❖ Si la valeur de **P** donnée par le test est $\geq 5\%$, **H₀** est **acceptée** et on rejette **H₁** est : La différence n'est pas significative.

III.1. Le sexe

On pose **H₀** l'hypothèse nulle : Il n'y a pas de différence entre le nombre de cas de BT chez les hommes et le nombre de cas de BT chez femmes.

Les résultats obtenus par le test de Student montrent que les moyennes ne diffèrent pas. On lit dans le tableau de l'annexe IV que la valeur calculée de t (0,5839) est inférieure à la valeur critique de F (2,3060).

Il n'existe donc pas de différence statistiquement significative du nombre des cas bêta-thalassémiques ($P = 57,53\% > 5\%$) chez les hommes ($72 \pm 27,4226$) par rapport aux femmes ($84,4 \pm 38,7659$) (Tableau 12). On accepte donc l'hypothèse nulle et on conclut que nos résultats confirment que la BT affecte aussi bien les hommes que les femmes.

La transmission de la bêta-thalassémie se fait de façon autosomique récessive. Elle atteint autant les femmes que les hommes (HAS, 2008 ; AFLT *et al.*, 2008).

Tableau 12 : Variation du nombre des cas bêta-thalassémiques en fonction du sexe.

| Sexe | Moyenne \pm ESM |
|-------|--------------------|
| Homme | $72 \pm 27,4226$ |
| Femme | $84,4 \pm 38,7659$ |

III.2. Taux de l'hémoglobine (g/dl)

III.2.1. Chez les bêta-thalassémies hétérozygotes

D'après nos résultats, on n'enregistre aucune différence significative ($P = 5,84\% > 5\%$) du taux de l'Hb entre les témoins ($14,79 \pm 0,2271$) et les malades ($12,44 \pm 0,4792$) (Tableau 13).

Le taux normale de l'Hb varie de 11,5 à 18 g /dl (Brooker, 2000). Dans chaque hématie microcytaire, la quantité d'Hb est diminuée mais l'anémie n'est pas toujours présente. Biologiquement, le taux d'Hb est normal ou peu diminué (typiquement entre 9 et 11 g/dl) (Gentilini, 2012).

Tableau 13 : Variation du taux de l'hémoglobine (g/dl) chez les malades de β -thalassémies hétérozygotes.

| État / test biologique | Taux d'hémoglobine (g/dl) |
|------------------------|---------------------------|
| Témoins | $14,79 \pm 0,2271$ |
| Malades | $12,44 \pm 0,4792$ |

III.2.2. Chez les bêta-thalassémies homozygotes

L'examen de ces résultats permet de mettre en évidence une diminution hautement significative ($P = 3,123E-3\% \ll 5\%$) du taux de l'Hb chez les patients ($6,880 \pm 0,2553$) par rapport aux témoins ($14,83 \pm 0,1412$) (Tableau 14).

D'après Girot, 2003, l'Hb A, est synthétisée en quantité extrêmement réduite ou nulle au cours des β -thalassémies majeurs, proportionnelle au déficit de la synthèse de la globine β .

Tableau 14 : Variation du taux de l'hémoglobine (g/dl) chez les malades de β -thalassémies homozygotes.

| État / test biologique | Taux d'hémoglobine (g/dl) |
|------------------------|---------------------------|
| Témoins | $14,83 \pm 0,1412$ |
| Malades | $6,880 \pm 0,2553$ |

IV. La prévalence

La prévalence est un outil de mesure statistique médicale. Elle désigne l'état de santé d'une population à un moment donné et renseigne sur le nombre de personnes atteintes par une maladie ou tout autre évènement à un point particulier du temps, au sein d'une population spécifiée à ce point particulier du temps. Elle s'exprime généralement en pourcentage (Hubert, 2009).

$$Prévalence = \frac{\text{Nombre de personnes avec la maladie ou la condition X}}{\text{Nombre de personnes à risque de la maladie ou la condition X}}$$

La prévalence nous donne donc la probabilité qu'un participant soit atteint de la maladie à un moment précis. Elle est élevée pour les maladies fréquentes et pour celles qui durent longtemps. Il existe deux types de prévalence : prévalence totale et prévalence partielle.

La **prévalence totale** d'une bêta-thalassémie rend compte du nombre total de personnes ayant une BT dans une population définie et pour une année donnée. Elle prend en compte les nouveaux cas ainsi que les patients ayant eu une BT dans le passé et étant encore en vie. C'est donc un ensemble hétérogène.

La **prévalence partielle**, qui limite le groupe précédent aux personnes dont le diagnostic a été fait à une date donnée, permet d'estimer plus précisément le nombre de patients nécessitant une prise en charge. La prévalence partielle à 5 ans est le nombre de cas diagnostiqués depuis moins de 5 ans avant la date de point et vivants à cette date (NACRe, 2011).

IV.1. Prévalence partielle des bêta-thalassémies 2010-2014

La prévalence partielle à 5 ans des patients β -thalassémiques diagnostiqués entre la période 2010 et 2014, dans le présent travail, est le nombre de cas de BT par rapport au nombre total des tests d'électrophorèse de l'hémoglobine effectués au niveau du CTS soit :

Prévalence = $782/5086 = 0.1537$ soit 15,37% ou 153,7 cas pour 1000 personnes par année.

Tableau 15 : Prévalence partielle à 5 ans de bêta-thalassémie dans la population étudiée.

| Année | Cas observés | Population à risque | Prévalence % |
|------------------|--------------|---------------------|--------------|
| 2010 | 205 | 1230 | 16,66 |
| 2010-2011 | 398 | 2301 | 17,29 |
| 2010-2012 | 608 | 3451 | 17,61 |
| 2010-2013 | 717 | 4198 | 17,07 |
| 2010-2014 | 782 | 5086 | 15,37 |

La figure 37 présentant une courbe d'estimation de la prévalence partielle à 5 ans, elle illustre que la prévalence de la BT a atteint son maximum en 2012 (17,61%), et son minimum en 2014 (15,37%).

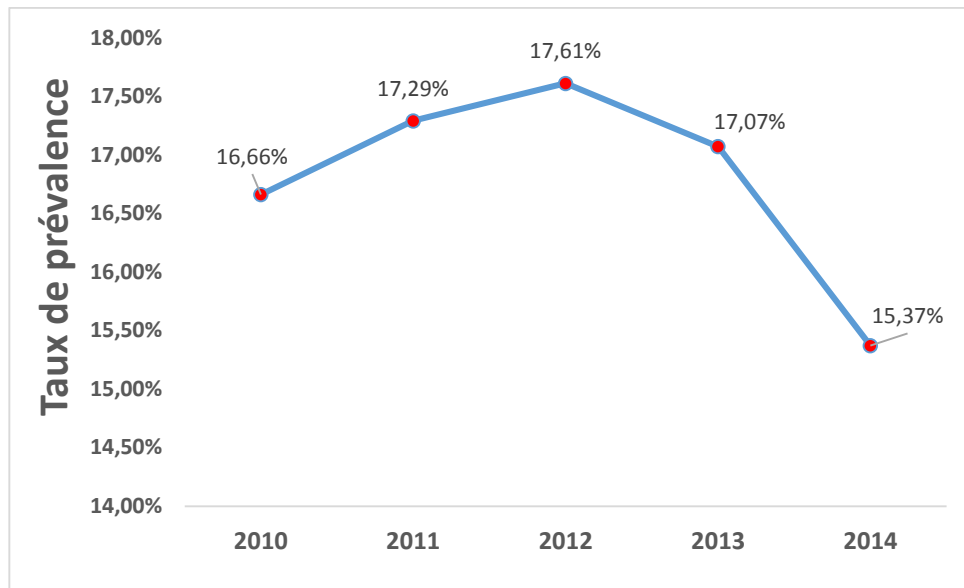


Figure 37 : Prévalence partielle à 5 ans de la bêta-thalassémie dans la population étudiée.

IV.1.1. Prévalence des bêta-thalassémies en fonction du sexe

Le tableau 16 représente la prévalence partielle à cinq (5) ans de bêta-thalassémie en fonction du sexe.

Tableau 16 : Prévalence partielle à 5 ans de bêta-thalassémie en fonction du sexe.

| Année | Sexe | | | | | |
|-------------|--------------|---------------------|--------------|--------------|---------------------|--------------|
| | Homme | | | Femme | | |
| | Cas observés | Population à risque | Prévalence % | Cas observés | Population à risque | Prévalence % |
| 2010 | 86 | 506 | 16,99 | 119 | 724 | 16,43 |
| 2011 | 180 | 983 | 18,31 | 218 | 1318 | 16,54 |
| 2012 | 274 | 1541 | 17,78 | 334 | 1910 | 17,48 |
| 2013 | 326 | 1895 | 17,20 | 391 | 2303 | 16,97 |
| 2014 | 360 | 2452 | 14,68 | 422 | 2634 | 16,02 |

À partir des résultats représentés dans le tableau ci-dessus, on constate que la prévalence de la bêta-thalassémie chez les femmes est maximale en 2012 (17,48%), et en 2011, elle atteint son maximum chez les hommes (18,31%). On peut remarquer aussi que le taux de la prévalence de BT est bien plus important chez les femmes ($422/2634 = 16,02\%$) que chez les hommes ($360/2452 = 14,68\%$).

IV.2. Prévalence des bêta-thalassémies hétérozygotes 2010-2014

Le tableau 17 présente la distribution du taux de la prévalence de BT hétérozygote.

Tableau 17 : Prévalence partielle à 5 ans de bêta-thalassémie hétérozygote dans la population étudiée.

| Année | Cas observés | Population à risque | Prévalence % |
|-----------|--------------|---------------------|--------------|
| 2010 | 202 | 1230 | 16,42 |
| 2010-2011 | 391 | 2301 | 16,99 |
| 2010-2012 | 595 | 3451 | 17,24 |
| 2010-2013 | 701 | 4198 | 16,69 |
| 2010-2014 | 761 | 5086 | 14,96 |

Le taux de prévalence de BT hétérozygote était de 16,42% en 2010, puis il s'élevait à 17,24% en 2012, ensuite il diminuait à 14,96% en 2014.

IV.2.1. Prévalence des bêta-thalassémies hétérozygotes en fonction du sexe

Le tableau 18 récapitule les résultats de la prévalence de BT hétérozygote chez les deux sexes.

Tableau 18 : Prévalence partielle à 5 ans du trait bêta-thalassémique en fonction du sexe.

| Année | Sexe | | | | | |
|-------|--------------|---------------------|--------------|--------------|---------------------|--------------|
| | Homme | | | Femme | | |
| | Cas observés | Population à risque | Prévalence % | Cas observés | Population à risque | Prévalence % |
| 2010 | 85 | 506 | 16,79 | 117 | 724 | 16,16 |
| 2011 | 177 | 983 | 18 | 214 | 1318 | 16,23 |
| 2012 | 267 | 1541 | 17,32 | 328 | 1910 | 17,17 |
| 2013 | 318 | 1895 | 16,78 | 383 | 2303 | 16,63 |
| 2014 | 348 | 2452 | 14,19 | 413 | 2634 | 15,67 |

Notre étude retrouve une prévalence de BT hétérozygote un peu plus élevée chez les femmes (15,67%) que chez les hommes (14,19%).

IV.3. Prévalence des bêta-thalassémies homozygotes 2010-2014

Les résultats de la prévalence de BT homozygote sont représentés dans le tableau 19.

Tableau 19 : Prévalence partielle à 5 ans de bêta-thalassémie homozygote.

| Année | Cas observés | Population à risque | Prévalence % |
|------------------|--------------|---------------------|--------------|
| 2010 | 3 | 1230 | 2,44E-3 |
| 2010-2011 | 7 | 2301 | 3,04E-3 |
| 2010-2012 | 13 | 3451 | 3,77E-3 |
| 2010-2013 | 16 | 4198 | 3,81E-3 |
| 2010-2014 | 21 | 5086 | 4,13E-3 |

On remarque que la prévalence de BT homozygote est très basse (2,44E-3%) ou même extrêmement basse par rapport à la prévalence de BT hétérozygote ($P = 6,75E-5 \ll 0,05$).

V. L'incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux cas d'une maladie au cours d'une période donnée au sein d'une population à risque de développer cette maladie (le numérateur) par le nombre total de personnes à risque de développer la maladie dans cette population pendant la même période (le dénominateur).

Trois points sont à noter : les cas préexistants ne peuvent pas être inclus dans le numérateur, les gens qui ont déjà la maladie ou sont incapables de l'avoir sont exclus du dénominateur et, pour le calcul, on part du principe que toutes les personnes à risque sont observées pendant une période équivalente. L'incidence donne donc de l'information sur la propagation d'une maladie (Gordis, 2009).

V.1. Incidence des bêta-thalassémies 2010-2014

La répartition des nouveaux cas de BT par année sur la période allant de 2010 à 2014 est de 205 cas en 2010, 193 cas en 2011, 210 cas en 2012, 109 cas en 2013 et 65 cas en 2014.

Le taux d'incidence brut annuel est en progression puisqu'il passe de 16,66 / 100 personnes / an en 2010, à 18,26 / 100 personnes / an en 2012. Ensuite il régresse à 14 / 100 personnes / an puis à 7,31 / 100 personnes / an. Ces résultats sont récapitulés dans le tableau 23 et la figure 38. Le taux d'incidence moyen de BT pendant la période 2010-2014 est estimée à 14,97 cas / 100 personnes / an.

Tableau 20 : Incidence annuelle de bêta-thalassémie dans la population atteinte de bêta-thalassémie.

| Année | Nouveaux cas | Population à risque | Incidence (100 personnes/an) |
|-------|--------------|---------------------|---------------------------------|
| 2010 | 205 | 1230 | 16,66 |
| 2011 | 193 | 1071 | 18,02 |
| 2012 | 210 | 1150 | 18,26 |
| 2013 | 109 | 747 | 14,59 |
| 2014 | 65 | 888 | 7,31 |

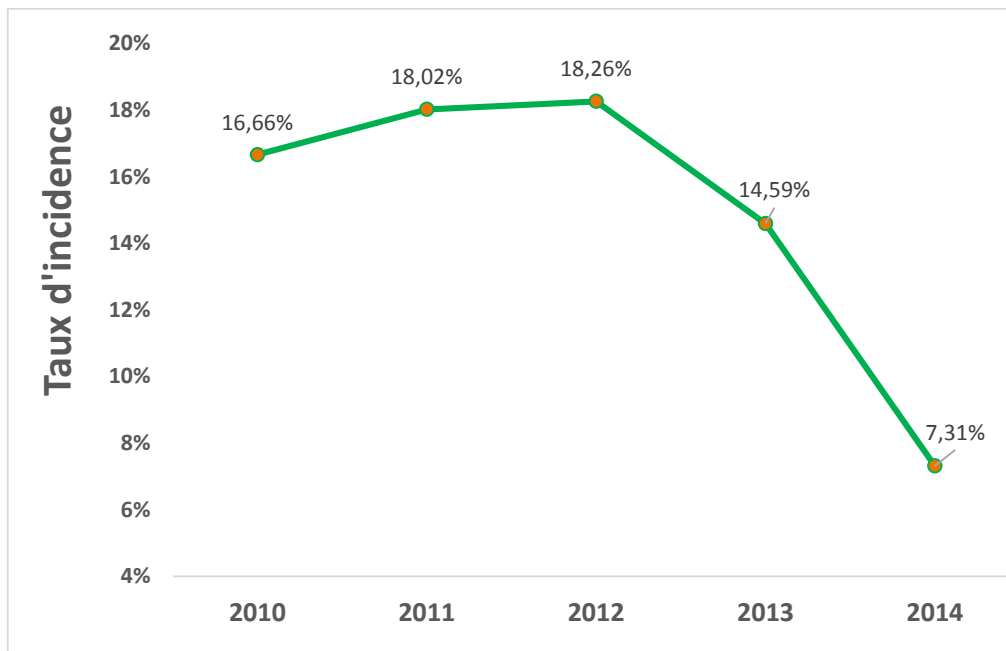


Figure 38 : Incidence de la bêta-thalassémie dans la population étudiée.

V.2. Incidence des bêta-thalassémies hétérozygotes 2010-2014

L'examen du tableau 21, montre que le nombre d'individus susceptibles de présenter la bêta-thalassémie hétérozygote entre 2010 et 2014, est de 16,66/100 personnes en 2010, 18,02/100 personnes en 2011, 18,26/100 personne en 2012, 14,59/100 personnes en 2013, et seulement 7,31/ personnes en 2014.

L'évolution statistique du risque durant la période couverte par l'étude, pour une personne, de présenter la bêta-thalassémie hétérozygote, ressemble à celle de la bêta-thalassémie, étant donné que la BT hétérozygote est majoritaire dans notre population étudiée.

Tableau 21 : Incidence du trait thalassémique dans la population étudiée.

| Année | Nouveaux cas | Population à risque | Incidence (100 personnes/an) |
|-------------|--------------|---------------------|---------------------------------|
| 2010 | 202 | 1230 | 16,42 |
| 2011 | 189 | 1071 | 17,64 |
| 2012 | 204 | 1150 | 17,73 |
| 2013 | 106 | 747 | 14,19 |
| 2014 | 60 | 888 | 6,75 |

Conclusion générale

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés à étudier les prévalences de bêta-thalassémie et du trait bêta-thalassémique, à partir des données du registre de l'unité «Électrophorèse de l'hémoglobine» répertoriées par le laboratoire du CTS, sur une période de cinq ans.

Dans notre enquête, nous avons recensé 5086 dossiers de patients suivis pour une anémie et qui ont bénéficié d'une électrophorèse d'hémoglobine. Parmi eux, 782 patients sont diagnostiqués bêta-thalassémiques soit un taux de prévalence de 15,37%. Les bêta-thalassémies hétérozygotes sont majoritaires avec près de 97% des cas, et semblent toucher tous les âges, avec une moyenne de 152,2 cas par an.

Au sein de notre population d'étude, environ 1 personne sur 7 est bêta-thalassémique hétérozygote soit 14,96%, alors que la prévalence des bêta-thalassémies homozygotes est estimée à 1 personne sur 24 soit 4,13E-3%.

En moyenne entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 31 Décembre 2014, le nombre d'individus susceptibles de présenter la bêta-thalassémie et le trait bêta-thalassémique a été estimé respectivement à 15/100 personnes par an et 14/100 personnes par an.

À travers ce travail, on a observé que la bêta-thalassémie, une maladie génétique à transmission autosomique récessive, touche aussi bien les hommes que les femmes, avec une proportion légèrement plus importante chez les femmes (54%) que chez les hommes.

L'étude des profils électrophorétiques réalisée sur un échantillon représentatif de notre population étudiée, a montré que le taux d'hémoglobine chez les sujets hétérozygotes ne diffère pas significativement du taux des sujets normaux ($P = 0,0584$). L'hétérozygotisme (bêta-thalassémie hétérozygote) est en générale mieux supporté, puisqu'il existe des formes muettes (pseudo-polyglobulie, taux d'hémoglobine normale).

Cependant, les sujets homozygotes présentaient une diminution du taux d'hémoglobine en dessous de sa valeur normale ($P = 3,123E-5$). Un homozygotisme (bêta-thalassémie homozygote) se traduit par une pathologie grave (diminution du taux d'hémoglobine).

Notre étude a montré des prévalences de bêta-thalassémie et du trait bêta-thalassémique plus élevées en 2012 (respectivement 17,61% et 17,24%). Toutefois, les différences de prévalence observées selon les années couvertes par notre étude ne sont pas statistiquement significatives.

Cette étude a permis en outre, d'avoir des statistiques plus fiables sur la bêta-thalassémie dans notre population étudiée, visant à décrire et évaluer son état de santé. Il est néanmoins nécessaire de faire des études avec des échantillons plus grands répertoriés dans tous les services d'hématologie de la wilaya d'Alger et d'autres wilayas. Des études locales au niveau régional pourraient également être menées. Ainsi les données obtenues par wilaya permettront de réaliser des tests comparatifs entre les wilayas afin de préciser les foyers de bêta-thalassémies en Algérie et de cibler les interventions.

Perspectives et recommandations

- Il est essentiel d'identifier les porteurs hétérozygotes de la BT et de les sensibiliser sur les risques encourus suite aux mariages consanguins.
- Le dépistage de la BT doit être organisé de façon à en faire le diagnostic le plus tôt possible dans la vie, afin de pouvoir prendre en charge l'enfant β -thalassémique avant même que les premières complications de la maladie se manifestent. Chez les adultes porteurs, son identification doit diriger un conseil génétique.
- Le conseil génétique est donné aux porteurs hétérozygotes de la BT et à ceux qui ont engendré un enfant malade (homozygote). Le médecin praticien doit expliquer aux couples le risque théorique de 1/4 d'avoir un enfant atteint de la forme grave de cette pathologie et de les orienter vers un généticien.
- Le dépistage des porteurs de BT devrait être offert aux femmes enceintes lorsqu'elles et/ou leurs partenaires sont identifiés comme appartenant à une population ethnique dont les membres courent un risque accru d'être porteurs. Ce dépistage devrait être effectué le plus tôt possible au cours de la grossesse.
- Le dépistage devrait être composé d'un Hgm, ainsi que d'une EP de l'Hb et d'une chromatographie. Cette exploration devrait comprendre une analyse quantitative de l'Hb A2, surtout, lorsqu'on constate une microcytose (VGM < 80 fL) et/ou une hypochromie (TGMH < 27 pg).
- L'information des familles à risque doit faire partie de la lutte contre les maladies génétiques de l'Hb. Le dépistage des hétérozygotes vise à informer les porteurs asymptomatiques du risque auquel ils sont exposés d'avoir un enfant homozygote. Le dépistage peut se faire lors des enquêtes systématiques. Ce dépistage peut aussi être fait lors des enquêtes familiales, au cours de l'exercice médical quotidien auprès des ethnies à risque.
- À l'occasion des visites prénuptiales une EP d'Hb doit être systématique pour le dépistage des hétérozygotes.
- Lorsqu'on constate que les deux partenaires sont porteurs de la BT, ceux-ci doivent être orientés vers des services de conseil génétique, idéalement au cours de la période préconception ou dès que possible au cours de la grossesse.
- Le DPN devrait être offert aux femmes enceintes qui courent le risque d'avoir un fœtus affecté par la BTM. Si le diagnostic est positif, le couple pourra envisager l'avortement thérapeutique : cette approche est difficile dans certaines sociétés à cause des considérations religieuses.

- En l'absence d'un dépistage prénatal, un dépistage devrait être mené chez l'enfant afin de permettre le diagnostic précoce et l'orientation vers un centre d'hématologie pédiatrique, dans le cas échéant.

Références bibliographiques

- Abdalla, E., Elmezayen, A., Kotb, S., Sadek, N. (2015). « β -Globin Mutations in Egyptian Patients With β -Thalassemia ». *Lab Med*, 46:4-13. DOI: 10.1309/LM1AYKG6VE8MLPHG.
- Aburatani, H., Kanki, Y., Kobayashi-Osaki, M., Kodama, T., Moriguchi, T., Ohmori, S., Ohneda, K., Ohneda, O., Pan, X., Shimizu, R., Suzuki, M., Takai, J. Tsutsumi, S., Yamamoto, M. (2013). « GATA factor switching from GATA2 to GATA1 contributes to erythroid differentiation, Genes to Cells ». *The Molecular Biology Society of Japan and Wiley Publishing Asia Pty Ltd*, 18, 921–933. DOI : 10.1111/gtc.12086.
- AFLT : Association Française de Lutte contre les Thalassémies., AFCG : Association Française des Conseillers en Génétique., FMDT : Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques, Thuret, I. (2008). La bêta-thalassémie. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*, 16 p. En ligne : www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf
- Agouzal, M., Benchekroune, K., Khattab, M., Quyou, A. (2010, avril). « Aspects épidémiologiques et économiques des traitements chélateurs au centre thérapeutique de la thalassémie au Maroc ». *Rev Med Brux*, Vol. 31, n°02, (73-144). En ligne : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677662>
- Aguzzi F, Bernon H, Bienvenu J, Blessum C, Jeppsson JO. L'électrophorèse capillaire : principe et applications au laboratoire de biologie clinique. *Ann Biol Clin (Paris)* 57: 643–57, 1999.
- Ait, T., Fortas, N., Harcha, M. (2012, mai.). « Dossier : Thalassémie ». *Santé-Mag*, n°06, 28-33. ISSN : 2253-0061. En ligne : <http://www.santemag-dz.com/DOSSIERn6.html>
- Al-Haddad, R. M., Al-Yazji, M. S., Horstmann, R. D., Sievertsen, J., Sirdah, M. M., Tarazi, I. S *et al.* (2013). « The spectrum of beta-thalassemia mutations in Gaza Strip. Palestine ». *Blood Cells Mol Dis*, 50:247-51.
- Altinier S, Plebani M, Varagnolo M, Zaninotto M. Identification and quantification of hemoglobins in whole blood : the analytical and organizational aspects of Capillarys 2 Flex Piercing compared with agarose electrophoresis and HPLC methods. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC* 51: 791–797, 2013.
- Andreux, J.-P., Siguret, V. (2006). « Bêta-thalassémie : Anémie méditerranéenne : Leptocytose héréditaire ». *Med Santé, Revues générales*.
- ANDRIAMASY, Jeanne Christine. *La Drépanocytose infantile en milieu hospitalier*. Thèse de Doctorat. CHDII de Manakara. 2003.

- Arambepola, M., Katugaha, N., Premawardhena, A., Weatherall, D. J. (2008). « Is the beta thalassaemia trait of clinical importance? ». *Br J Haematol*, 141:407-10.
- Association FMDT SOS GLOBI, Bagou, G., Thuret, I. (2014) « Thalassémie ». *Orphanet Urgences*, 10 p. En ligne : https://www.orpha.net/data/patho/FR/Urgences_Thalassemie-frPro848.pdf
- Aubry, P., Gaüzère, B-A. (2014). « Hémoglobinoses ». *Médecine tropicale*. En ligne : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/hemoglobinoses.pdf>
- Badens, C., Bonello-Palot, N. (2010, avril.). « Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la bêta-thalassémie ». *Rev Med Genet Hum*, 1:1-10.
- Bardakdjian-Michau, J., Guilloud-Bataille, M., Maier-Redelsperger, M., *et al.* (2002). « Decrease morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth : Hemoglobin ». *26(3) : 211-7.*
- Barro, C. (2005). « Thalassémie (297a) ». 6 p. En ligne : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297a/lecon297a.htm>
- Bartholomae, C., Beuzard, Y., Cavazzana, M., Christiansen, L., Courne, C., Deichmann, A., Denaro, M., de Dreuzy, E., Finer, M., Fronza, R., Gillet-Legrand, B., Joubert, C., Kutner, R., Leboulch, P., Maouche, L., Negre, O., Paulard, A., Payen, E., Pierciey, FJ., Rothe, M., Ryu, B., Schmidt, M., von Kalle, C., Veres G. (2015). « Preclinical evaluation of efficacy and safety of an improved lentiviral vector for the treatment of β -thalassemia and sickle cell disease ». *Curr Gene Ther*, 15(1):64-81.
- Belhani, M. (2009, sept.). « Épidémiologie de la β -thalassémie homozygote en Algérie ». *Revue Algérienne d'Hématologie*, n°01, 22-26. En ligne : http://www.hematologie-dz.com/download/RAH_N001.pdf
- Belhani, M., Anémie hémolytiques en Algérie : le point en 1999 travail coopératif : Annaba, Constantine, Sétif, Beni Messous Colloque international de génétique et de pathologie humaine, IPA, Juin 1999.
- Belhoul, K., Daar, S., El-Beshlawy, A., Karimi, M., Musallam, K. M., Taher, A. T et al. (2010). « Splenectomy and thrombosis: the case of thalassaemia intermedia ». *J Thromb Haemost*, 8 : 2152-8.
- Bellis, G., Ciovica, C., De Braekeleer, M., Gérard, N., Glavce, C., Krishnamoorthy, R., Popescu, I., Valentin, C., Vladareanu F. (2001). « Génétique des populations de la

- thalassémie en Sicile et en Algérie – données comparées à la Roumanie ». *Antropo*, 1, 1-5.
En ligne : www.didac.ehu.es/antropo.
- Benkerrou, M., Chalard, F., Elmaleh-Berges, M., S Verlhac, S. Imagerie de la drépanocytose : quand ? comment ?. Hôpital Robert Debré, Paris, 2007. En ligne : <http://www.sfip-radiopediatrie.org/SFIPoldpages/EPUTRO07/VERTRO07.HTM>
 - Berk, A., Darnell, J., Lodish, H., Matsudaira, P. *Biologie moléculaire de la cellule* (3^e éd). De Boeck Supérieur, 2005, 1096 p. ISBN : 2804148025, 9782804148027.
 - Berthou, C. (2006). « Syndrome thalassémique (Item 297) ».16 p.
 - Biomnis, Électrophorèse de l'hémoglobine : Recherche d'une anomalie de l'hémoglobine, Précis de Biopathologie analyses médicales spécialisées, 2012, 4 p.
 - Bottasso, B. M., Cappellini, M. D., Coppola, R., Fiorelli, G., Mannucci A. P., Robbiolo, L. (2000). « Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia ». *Br J Haematol*, 111:467-73.
 - Boulouis, H-J., Haddad, N., Maillard, R. (2001). « Techniques d'étude moléculaire des isolats : principes et fiabilité ». *Epidémiol. Et santé anim*, 9 p. (21-29).
 - Bourgkard, E., Demange, V., Massin, N. (2010, oct.). « Études épidémiologiques transversales ». *Elsevier Masson SAS*. 16-865-A-10. DOI : 10.1016/S1877-7856(11)54573-8.
 - Bouvenot, G., Caulin, C. *Guide du bon usage du médicament*. Lavoisier, 2011, 13 p. ISBN : 2257204514, 9782257204516.
 - Bradai, M. *La β -thalassémie* (1^e éd). Elwarceme, 2010, 116 p.
 - Brooker, C. *Le corps humain : Étude, structure et fonction, Infirmier(e)s : étudiants (Hors collection)*, De Boeck Supérieur, 2000, 562 p, ISBN : 2804134709, 9782804134709.
 - Brooker, C. *Le corps humain : Étude, structure et fonction*. De Boeck Supérieur, 2000, 562 p. ISBN 2804134709, 9782804134709.
 - Bungert, J., Liang, S., Moghimi, B., Strouboulis, J., Yang, T. P. (2008). « Locus control region mediated regulation of adult β -globin gene expression ». *J Cell Biochem*, 105(1): 9–16. DOI : 10.1002/jcb.21820.
 - Bustarret, O., Cahu, X., Chhor, V., Josserand, J., Wucher, H. *Les ECN en 51 dossiers transversaux - Tome 2, Dossiers 52 à 102 : Dossiers corrigés et commentés, conformes au programme officiel* (2^e éd). Elsevier Masson, 2012, 288 p. ISBN : 2294725883, 9782294725883.

- Canterbury Scientific. (2011, fév.). Instructions d'utilisation : Contrôles d'hémoglobine F et A2, N°2, Belgique, 4 p.
- Cao, A. Galanello, R. (2010). « Beta-thalassemia ». *Genet Med*, 12:61-76. DOI : 10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed.
- Caquet, R. *250 examens de laboratoire : prescription et interprétation* (11^e éd). Elsevier Masson, 2011, 424 p. ISBN : 2994100207, 9782994100201.
- Cavazzana-Calvo, M., Fusil, F., Hehir, K., Negre, O., Payen, E., Wang, G *et al.* (2010). « Transfusion independence andHMGGA2activation after gene therapy of human beta-thalassaemia ». *Nature*, 467:318-22.
- Centre Cochrane Français. Fiche Rappel des études en épidémiologie. 2011. <http://tutoriel.fr.cochrane.org/fr>
- Chandana, N., Sandhya Rani, P., Vijay Kumar, G., Vijayakumar, S. (2013). « β -Thalassemia-Mini Review ». *International Journal of Pharmacology Research*, Vol. 3, 71-79, ISSN : 2249 - 7641.
- Chaumier A, Guis L, Gall VL, Havrez S. Intégration du Capillarys 2 Flex Piercing (Sebia) dans un laboratoire de biologie médicale spécialisée. *Rev Francoph Lab* 2013 : 47–56, 2013.
- CHEVET, É. *Nouvelles pistes thérapeutiques dans la β -thalassémie*, Thèse de Doctorat : Pharmacie. Université Angers, 2015.
- Clarke GM, Higgins TN. Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and Thalassemias : Review and Update. *Clin Chem* 46: 1284–1290, 2000.
- CNEPGM-Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale, Jeanpierre, M. *Génétique médicale : formelle, chromosomique, moléculaire, clinique*. Elsevier Masson, 2004, 412 p. ISBN : 229400812X, 9782294008122.
- Cotton F, Gulbis B, Vertongen F. Électrophorèse capillaire et hémoglobinopathies. *Immuno-Anal Biol Spéc* 21: 45–50, 2006.
- Couque, N., De Montalembert, M. (2013, mars.). « Diagnostic d'une hémoglobinopathie. *Feuillets de Biologie*, n°311, 311 : 5-18.
- De Montalembert, H. *Regarder au-delà*. Anne Carrière, 2011, 151 p. ISBN : 2843376041, 9782843376047.
- De Wachter M., Maurice, A. *Institut de recherches cliniques de Montréal. Centre de bioéthique, Médecine et expérimentation, Vol 4 de Cahiers de bioéthique*. Presses Université Laval, 1982, 437 p. ISBN : 2763769748, 9782763769745.

- Deftereos, S., Farmakis, D., Konstantopoulos, K., Kyriakidis, M., Tassiopoulos, S., Tsironi, M *et al.* (2005). « Does heterozygous beta-thalassemia confer a protection against coronary artery disease? ». *Ann N Y Acad Sci*, 1054: 467-70.
- DJAMAA, I. *Mise au point de la DGGE en vue du diagnostic des bêta-thalassémies et drépanocytose*, Mémoire de Magister : Génétique moléculaire des populations humaines. Université de Telemcen, 2013.
- Dodge, Y. *Statistique : Dictionnaire encyclopédique*. Springer Science & Business Media, 2004, 634 p, ISBN : 2287213252, 9782287213250.
- Dupuy-Maury, F., Soularue, P. « Le point sur les puces à ADN » (2008). *Association Française contre les Myopathies*, 4 p. En ligne : www.afm-france.org
- Encyclopaedia Universalis. *Dictionnaire des Idées & Notions en Philosophie* (Vol. 16). Encyclopaedia Universalis, 2014, 2243 p. ISBN : 2852291223, 978285229122.
- European Hematology Association Congress. (2014). *Présentation, à l'occasion du 19ème congrès annuel de l'Association européenne d'hématologie, d'études évaluant des programmes de pièges à ligands pour le récepteur de l'activine visant à traiter la bêta-thalassémie*. En ligne : <http://www.businesswire.com/news/home/20140614005026/fr/>
- Foucan, L. (2012). « Méthodologie des études épidémiologiques : Notions d'Épidémiologie ». *PAES*, 22 p.
- Francina, A., Griffon, C., Joly, P., Philit, F., Senechal, A. (2010). « Severe betathalassemia intermedia in a compound heterozygous patient for the -30 (T>A) $\beta(+)$ -thalassemia mutation and the $\delta(0)\beta(+)$ -Senegalese deletion ». *Hemoglobin*, 34:505-8. DOI : 10.3109/03630269.2010.509230.
- Frédéric G, Micheline M.R, Neonato M.G. *Diagnostic biologique des pathologies génétiques de l'hémoglobine*. Docstoc, 2010.
- Ganong, W. *Physiologie médicale, Sciences médicales. Série Claude Bernard Anatomie - physiologie* (2^e éd). De Boeck Supérieur, 2005, 849 p. ISBN : 2804148912, 9782804148911.
- Ganong, W. *Physiologie médicale*. De Boeck Supérieur, 2005. 868 p.
- Gentilini, M. *Médecine tropicale* (6^e éd). Lavoisier, 2012, 1332 p. ISBN : 2257703960, 9782257703965.
- Gentilini. *Médecine tropicale* (6^{ème} éd). Lavoisier, 2012, ISBN : 2257703960, 9782257703965, 1332 p.

- Gilliquet, V. *Biologie* (6^e éd). Manuel : Sciences générales (2 pér./sem.). De Boeck, 2009, 368 p. ISBN : 2804157377, 9782804157371.
- Girot, R. (2003, oct.). « La bêta-thalassémie ». *Encyclopédie Orphanet*, 11 p.
- Girot, R., Lionnet, F. (2007). « La drépanocytose : de l'enfance à l'âge adulte ». *Vol 14*, n°6, p (605-606), Archives de la pédiatrie, hôpital Tenon, Paris, France.
- Gordis, L. *Epidemiology*. (4^{ème} éd). Saunders Elsevier, Philadelphie, 2009.
- Harif, M., Hessissen, L. (2010, jan.). « Quelles nouveautés dans la thalassémie ? ». *Annales de Médecine et de Thérapeutique*, 2(1), 14-24. En ligne : <http://www.fmp-usmba.ac.ma/amether/N2/5%20Quelles%20nouveaut%C3%A9s.pdf>
- HAS : Haute Autorité de Santé. (2008, juin.). « Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare, Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires : guide affection de longue durée, HAS / Service des Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des Malades ». En ligne : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_thalasseemies_final_web.pdf
- Hordé, P. (2014, sept.). « Globules rouges - Taux trop élevé ou trop bas ». *Santé-Médecine*. En ligne : <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/1994-globules-rouges-taux-trop-eleve-ou-trop-bas>
- Hubert, J. (2009). « Les déterminants de santé d'une population : Cours - Santé publique - l'épidémiologie ». En ligne : <http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsu/cours/cours-sante-publique-lepidemiologie.html>
- Huret, JL., Troussad, X. (2008). « Gènes de la globine ; drépanocytose – thalassémies ». *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. En ligne : <http://atlasonline.critt-informatique.fr/Educ/GenHemoglobID30014FS.html>
- Inoue, K., Khajavi, M., Lupski, J. R. (2006). « Nonsense-mediated mRNA decay modulates clinical outcome of genetic disease ». *Eur J Hum Genet*, 14:1074-1081.
- Jeanguiot, N., Le Gal, M. *Comprendre une situation clinique par l'anatomie-physiologie: Pour faire le lien entre processus physiopathologiques et prise en charge du patient*. De Boeck Supérieur, 2010, 536 p. ISBN : 2843714842, 9782843714849.
- Joly, P. (2015, mai.). « Diagnostic génétique des hémoglobinopathies : syndromes thalassémiques, drépanocytose ». *Fédération de Biochimie et de Biologie Spécialisée Hôpital Edouard Herriot* (Lyon). En ligne <http://www.calender-science.com/Hb.pdf>
- Keohane, E., Smith, L., Walenga, J. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications*. Elsevier Health Sciences, 2015, 912 p. ISBN : 0323239064, 9780323239066.

- Khattab, M. (2013, mai.). « La thalassémie : Une maladie génétique évitable ». *Doctinews*, n°55, 68 p. En ligne : http://issuu.com/ismailberrada/docs/doctinews55_mai_2013/1?e=6841440/2527697
- Labie, D. (2002, sept-oct.). « Quelle stratégie d'abord des hémoglobinopathies en 2002 ? ». *John Libbey Eurotext* (Montrouge). Vol 8, n°05, 376-382. En ligne : http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/quelle_strategie_d_abord_des_hemoglobinopathies_en_2002__140288/article.phtml
- Labie, D., Vaulont, S. (2008). « Le facteur GDF15 est-il responsable, via l'inhibition de l'hepcidine, de la surcharge en fer des patients thalassémiques ? ». *Hématologie*, 14(6):472-4. DOI : 10.1684/hma.2008.0298.
- Laboratoire Pasteur Cerba, Guide des analyses spécialisées (5^e éd). Elsevier Masson, 2007, 1041 p. ISBN : 2842998375, 978-2842998370.
- Lancet, (2003). « Le diagnostic prénatal pour aider au traitement de la beta thalassémie » 362: 41–42 p.
- Lefrère, J-J., Muller, J-Y. *Utilisation des produits sanguins*. Lavoisier, 2012, 416 p. ISBN : 2257705254, 9782257705259.
- Lévy, J-P. *Hématologie et transfusion, Abrégés. Connaissances et pratique* (2^e éd). Elsevier-Masson, 2008, 406 p. ISBN : 2294021355, 9782294021350.
- Mallet, A. (2012). « Méthodologie des études épidémiologiques » (chap. 15). *PACES - UE4 - de la Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie (Paris VI)*.
- Molinier, A. *Pathologie médicale et pratique infirmière : Hématologie, oncologie, neurologie, ORL, stomatologie, chirurgie maxillo-faciale, ophtalmologie, dermatologie, maladies infectieuses* (Vol 3). Lamarre, 2008, 601 p. ISBN : 2757300768, 9782757300763.
- NACRe. (2011). La prévalence des cancers. En ligne : <http://www6.inra.fr/nacre/Pendant-le-cancer/Vous-informer-sur/Prevalence-des-cancers>
- NEKKAL, Mohamed Salim. *Prévalence de la bêta-thalassémie hétérozygote chez les couples mariés en 2006 dans la Wilaya d'Alger*. Thèse de D.E.S.M. 2007.
- Olivieri, N. F., Pakbaz, Z., Vichinsky, E. (2010). « HbE/beta-thalassemia: basis of marked clinical diversity ». *Hematol Oncol Clin North Am*, 24:1055-70.
- OMS. (2006, mai.). « Thalassémie et autres hémoglobinopathies ». Conseil exécutif. Cent dix-huitième session. Point 5.2 de l'ordre du jour provisoire. En ligne : http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB118/B118_5-fr.pdf

- Ou C-N, Rognerud CL. Diagnosis of hemoglobinopathies: electrophoresis vs. HPLC. *Clin Chim Acta* 313: 187–194, 2001.
- Pace, B. *Renaissance of Sickle Cell Disease Research in the Genome Era*. Imperial College Press 2007, 357 p. ISBN : 1860946453, 9781860946455.
- Perlemuter, G., Perlemuter, L. *Guide de thérapeutique 2015* (8^e éd). Elsevier Masson, 2014, 2368 p. ISBN : 2294712439, 9782294712432.
- Perrier, J-J. (2010). « Bêta-thalassémie : une première de thérapie génique à confirmer ». *Pour la Science*, n°397. En ligne : http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/a/actu-beta-thalassemie-une-premiere-de-therapie-genique-a-confirmer-25838.php
- Puybasset, L. *Enjeux éthiques en réanimation*, Springer Science & Business Media, 2011, 654 p, ISBN : 2287990720, 9782287990724.
- Rahal. Y., Sfaoui. W., Touhami. H., Zatl. L. (2013, jan). « Difficultés de la prise en charge des hémochromatoses chez les bêta-thalassémiques majeurs au CHU d’Oran », Algérie, 17-42 p, DOI : 10.1684/hma.2011.0579.
- Raisonnier, A. (2002, juin.). *Structures, Fonctions, Révisions Biochimie PCEM2 - Révisions Biochimie métabolique*. L’hémoglobine (chap. 3). Université Pierre et Marie Curie. En ligne : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SFbioch/POLY.Chp.3.2.html>
- Rani P.S., Vijayakumar, S. (2013). « Beta thalassemia, Mini review ». *International Journal of Pharmacology Research*, vol. 3, n°12, p. 71-79.
- Rombi, M. (2007). *Drépanocytose et thalassémies : conseils diététiques pour toute personne atteinte de cette maladie*. Alpen Editions s.a.m, 2007, 59 p. ISBN : 2914923902, 9782914923903.
- RUCHETON, B. *Mise au point d’une méthode de dosage de l’hepcidine par couplage chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem. Participation à une comparaison interlaboratoire*, Thèse de Doctorat : Pharmacie. Université de Bordeaux, 2015.
- Sébahoun, G. *Hématologie clinique et biologique* (2^e éd). Arnette 2005, 578 p. ISBN : 2718410531, 9782718410531.
- Sebia, *Capillarys training manual*, 2005. En ligne : <http://www.iproweb.fr/test/3%20-%20AU%20SOL/SEBIA%20-%20CAPILLARYS%20/MANUAL%201.pdf>

- Sebia, Notice d'utilisation CAPILLARYS HEMOGLONIN (E), USING THE CAPILLARYS 2 FLEX-PIERCING INSTRUMENT, 2014. En ligne : <http://www.iproweb.fr/test/3%20-%20AU%20SOL/SEBIA%20-%20CAPILLARYS%20/MANUAL%202.pdf>
- Sebia, Notice d'utilisation HYDRAGEL HEMOGLOBIN(E) K20, 2005. En ligne : <https://www.yumpu.com/es/document/view/17355744/hydragel-hemoglobine-k20-sebia-electrophoresis>
- Sherwood, L. *Physiologie humaine : A Human Perspective, Anatomie - physiologie* (2^e éd). De Boeck Supérieur, 2006, 768 p. ISBN : 2804149137, 9782804149130.
- SFH-Société française d'hématologie. *Hématologie* (2^e éd). Elsevier Masson, 2014, 384 p. ISBN : 9782294739507.
- Souetre, P. *Biochimie structurale*. Éditions Pradel. 2003, 92 p. ISBN : 291399623X, 9782913996236.
- Thein, S. L. (2013, mai.). « The Molecular Basis of β -Thalassemia ». *Cold Spring Harb Perspect Med*, 3(5): a011700. DOI : 10.1101/cshperspect.a011700.
- Thuret, I. (2014, nov.). « Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaires ». *Transfusion clinique et biologique*, vol. 21, n°14-5, p. 143-149.
- Thuret, I. (2014, oct.). « Prise en charge des bêta-thalassémies ». *La Revue Du Praticien* (Marseille), Vol. 64, n° 08, 1132-1137.
- Université Lyon Sud. (2015, mars.). «Anémie». En ligne : http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1320402929576.
- Vaubourdolle, M. *Biochimie, Hématologie*. Collection Le Moniteur internat. Vol 2 de Pharmacie, biologie : concours de l'Internat, formation continue. W. Kluwer, 2007, 1116 p. ISBN 2915585393, 9782915585391.
- Vinatier, I. (2006). « Recommandations pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine ». *Les cahiers CERBA*, 28 p.
- Voet, D., Voet, J. G. *Biochimie*. De Boeck Supérieur, 2005, 1600 p. ISBN : 2804147959, 9782804147952.
- WikiStat. (2014). « Tests statistiques élémentaires ». Université de Toulouse, Institut de Mathématiques de Toulouse. En ligne : <http://www.math.univ-toulouse.fr/~besse/Wikistat/pdf/st-l-inf-tests>.

- ZAIDI, H. *Aspect génétique et moléculaire de la bêta-thalassémie*, Thèse de Doctorat, USTHB, côte : GA/158/ISN, 2002.
- Zandecki, M. (2006). « Hématologie biologique ». Faculté de Médecine – CHU. Angers France, 8 p.

Annexes

Annexe I

Tableau 22 : Anomalies moléculaires les plus fréquentes dans le gène β . (MED : population Méditerranéenne, MO : population du Moyen Orient, SEA : population du Sud Est Asiatique (Badens et Bonello-Palot, 2010)).

| Position | Nomenclature officielle | Type β -Thalassémie | MED | MO | SEA |
|---------------|-------------------------|---------------------------|-----|----|-----|
| -101 | c.-151C>T | + | x | | |
| -87 | c.-137C>G | + | x | | |
| -31 | c.-81A>G | + | | | x |
| -30 | c.-80T>A | + | x | | |
| -29 | c.-79A>G | + | | | x |
| -28 | c.-78A>G | + | | | x |
| cap+1 | c.-50A>C | + | | x | x |
| Initiation cd | c.2T>G | 0 | | | x |
| cd 5 | c.17_18delCT | 0 | x | x | |
| cd 6 | c.20delA | 0 | x | | |
| Cd 8 | c.25_26delAA | 0 | x | x | |
| Cd 8/9 | c.27_28insG | 0 | x | x | x |
| Cd 15 | c.47G>A | 0 | x | | |
| Cd 15 | c.48G>A | 0 | | x | x |
| Cd 16 | c.51delC | 0 | | x | |
| Cd 17 | c.52A>T | 0 | | | x |
| Cd 22 | c.68_74delAAGGTG | 0 | | x | |
| Cd 26 HbE | c.79G>A | - | | | x |
| Cd 27 | c.82G>T | + | x | | |
| Cd 27/28 | c.84_85insC | 0 | | | x |
| Cd 30 | c.92G>C | 0 | | x | |
| IVS 1.1 | c.92G>A | 0 | x | x | |
| IVS 1.1 | c.92+1G>T | 0 | | x | x |
| IVS 1.5 | c.92+5G>C | + | x | x | x |
| IVS 1.6 | c.92+6T>C | + | x | x | |
| IVS 1.110 | c.93-21G>A | + | x | x | |
| IVS 1-25 | c.91-21_46del | 0 | | x | |
| Cd 36/37 | c.112delT | 0 | | x | |
| Cd 39 | c.118C>T | 0 | x | x | |
| Cd 41/42 | c.124_126delTTCT | 0 | | x | x |
| Cd 43 | c.130G>T | 0 | | | x |
| Cd 44 | c.135delC | 0 | x | x | |
| IVS 2.1 | c.315+1G>A | 0 | x | x | x |
| IVS 2.654 | c.316-146T>G | + | | | x |
| IVS 2.745 | c.316-106C>G | + | x | x | |
| IVS 2.848 | c.316-3C>A | + | x | | |
| Cd 121 | c.364G>T | 0 | | x | |

Annexe II

Figure 39 : Fiche d'exploitation.

Centre hôpitalo-universitaire de Béni Messous Hôpital Issaad Hassani

Service d'Hématologie/Centre de transfusion sanguine

Électrophorèse de l'hémoglobine à PH alcalin

Date.....

Nom..... Prénom (s).....

Age..... Service demandeur.....

Région d'origine du père..... et de la mère.....

Antécédents personnels.....

Antécédents familiaux.....

Signes cliniques.....

.....

Signes biologiques.....

.....

Traitement reçu.....

Patient déjà transfusé ? Oui Non

Date de la dernière transfusion

Nom du médecin traitant

Cachet et griffe obligatoire

N.B : Tout prélèvement non accompagné de la présente fiche correctement remplie et dûment signé sera automatiquement refusé.

Annexe III

Tableau 23 : Tableau récapitulatif des variants potentiels dans chaque zone (Sebia, 2014).

| Zone | Hémoglobines / Hemoglobins (Hb) |
|-------|---|
| Z1 | <p>Hb Santa Ana (pic mineur), Hb Mizuho (pic mineur), Hb delta A'2, Hb S-Oman, Hb T-Cambodia, Hb Poissy (pic mineur), variant de Hb A2 "Savaria", variant de Hb A2 "Chad", variant de Hb A2 "Arya", variant de Hb A2 "Hasharon", variant de Hb A2 "Fort de France", variant de Hb A2 "Ottawa", variant de Hb A2 "Shimonoseki", variant de Hb A2 "Russ" (alpha 1), variant de Hb A2 "Matsue-Oki", variant de Hb A2 "Reims", variant de Hb A2 "Mizushi", variant de Hb A2 "Stanleyville-II", variant de Hb A2 "O-Indonesia", variant de Hb A2 "San Antonio", variant de Hb A2 "G-Audhali", variant de Hb A2 "Handsworth", variant de Hb A2 "G-Philadelphia", variant de Hb A2 "Memphis", variant de Hb A2 "Q-Iran", variant de Hb A2 "G-Waimanalo", variant de Hb A2 "Russ" (alpha 2), variant de Hb A2 "Ube-4", variant de Hb A2 "Q-India", variant de Hb A2 "Watts", variant de Hb A2 "Spanish Town", variant de Hb A2 "Montgomery", variant de Hb A2 "G-Norfolk" (alpha 1), variant de Hb A2 "Inkster", variant de Hb A2 "G-Pest", variant de Hb A2 "Winnipeg", variant de Hb A2 "Queens", variant de Hb A2 "Etobicoke", variant de Hb A2 "Chapel Hill", variant de Hb A2 "Park Ridge", variant de Hb A2 "Q-Thailand", variant de Hb A2 "Delfzicht"</p> <p><i>Hb Santa Ana (minor peak), Hb Mizuho (minor peak), Hb delta A'2, Hb S-Oman, Hb T-Cambodia, Hb Poissy (minor peak), "Savaria" Hb A2 variant, "Chad" Hb A2 variant, "Arya" Hb A2 variant, "Hasharon" Hb A2 variant, "Fort de France" Hb A2 variant, "Ottawa" Hb A2 variant, "Shimonoseki" Hb A2 variant, "Russ" Hb A2 variant (alpha 1), "Matsue-Oki" Hb A2 variant, "Reims" Hb A2 variant, "Mizushi" Hb A2 variant, "Stanleyville-II" Hb A2 variant, "O-Indonesia" Hb A2 variant, "San Antonio" Hb A2 variant, "G-Audhali" Hb A2 variant, "Handsworth" Hb A2 variant, "G-Philadelphia" Hb A2 variant, "Memphis" Hb A2 variant, "Q-Iran" Hb A2 variant, "G-Waimanalo" Hb A2 variant, "Russ" Hb A2 variant (alpha 2), "Ube-4" Hb A2 variant, "Q-India" Hb A2 variant, "Watts" Hb A2 variant, "Spanish Town" Hb A2 variant, "Montgomery" Hb A2 variant, "G-Norfolk" Hb A2 variant (alpha 1), "Inkster" Hb A2 variant, "G-Pest" Hb A2 variant, "Winnipeg" Hb A2 variant, "Queens" Hb A2 variant, "Etobicoke" Hb A2 variant, "Chapel Hill" Hb A2 variant, "Park Ridge" Hb A2 variant, "Q-Thailand" Hb A2 variant, "Delfzicht" Hb A2 variant</i></p> |
| Z(C) | <p>Hb C-Ziguinchor, Hb F-Hull, Hb F-Texas-I, Hb Constant Spring, Hb C, Hb C-Harlem (C-Georgetown), variant de Hb A2 "Les Lilas", variant de Hb A2 "Boumerdes", variant de Hb A2 "Dunn", variant de Hb A2 "Bassett", variant de Hb A2 "Tarrant", variant de Hb A2 "Sassari", variant de Hb A2 "St. Luke's", variant de Hb A2 "Verdun", variant de Hb A2 "Manitoba-I", variant de Hb A2 "Setif", variant de Hb A2 "Sunshine Seth", variant de Hb A2 "Titusville", variant de Hb A2 "Swan River", variant de Hb A2 "Manitoba-II", variant de Hb A2 "Val de Mame"</p> <p><i>Hb C-Ziguinchor, Hb F-Hull, Hb F-Texas-I, Hb Constant Spring, Hb C, Hb C-Harlem (C-Georgetown), "Les Lilas" Hb A2 variant, "Boumerdes" Hb A2 variant, "Dunn" Hb A2 variant, "Bassett" Hb A2 variant, "Tarrant" Hb A2 variant, "Sassari" Hb A2 variant, "St. Luke's" Hb A2 variant, "Verdun" Hb A2 variant, "Manitoba-I" Hb A2 variant, "Setif" Hb A2 variant, "Sunshine Seth" Hb A2 variant, "Titusville" Hb A2 variant, "Swan River" Hb A2 variant, "Manitoba-II" Hb A2 variant, "Val de Mame" Hb A2 variant</i></p> |
| Z(A2) | <p>Hb A2, Hb Chad (E-Keelung), Hb Hong Kong (cas anti-Lepore), Hb O-Tibesti, Hb O-Arab, Hb E-Saskatoon, variant de Hb A2 "Charolles", variant de Hb A2 "Roubaix", variant de Hb A2 "Dallas" *, variant de Hb A2 "Aztec" *, variant de Hb A2 "Boghé" *, variant de Hb A2 "Bonn" *, variant de Hb A2 "Brugg" *, variant de Hb A2 "Buffalo" *, variant de Hb A2 "Chicago" *, variant de Hb A2 "Columbia Missouri" *, variant de Hb A2 "Conakry" *, variant de Hb A2 "Fontainebleau" *, variant de Hb A2 "Frankfurt" *, variant de Hb A2 "Godavari" *, variant de Hb A2 "Gouda" *, variant de Hb A2 "Groene Hart" *, variant de Hb A2 "Hekinan" *, variant de Hb A2 "Kosovo" *, variant de Hb A2 "Le Lamentin" *, variant de Hb A2 "Le Lamentin 2" *, variant de Hb A2 "Lisbon" *, variant de Hb A2 "Lyon-Bron" *, variant de Hb A2 "M-Boston" *, variant de Hb A2 "Milledgeville" *, variant de Hb A2 "Mosella" *, variant de Hb A2 "Noko" *, variant de Hb A2 "Owari" *, variant de Hb A2 "Ozier" *, variant de Hb A2 "Riccardon" *, variant de Hb A2 "Rouen" *, variant de Hb A2 "Saclay" *, variant de Hb A2 "Taybe" *, variant de Hb A2 "Toulon" *, variant de Hb A2 "Twin Peaks" *, variant de Hb A2 "Verona" *, variant de Hb A2 "Westmead" *, variant de Hb A2 "Zoetermeer" *, variant de Hb A2 "Melusine" *, variant de Hb A2 "Jura", variant de Hb A2 "Nouakchott"</p> <p><i>Hb A2, Hb Chad (E-Keelung), Hb Hong Kong (anti-Lepore case), Hb O-Tibesti, Hb O-Arab, Hb E-Saskatoon, "Charolles" Hb A2 variant, "Roubaix" Hb A2 variant, "Dallas" Hb A2 variant *, "Aztec" Hb A2 variant *, "Boghé" Hb A2 variant *, "Bonn" Hb A2 variant *, "Brugg" Hb A2 variant *, "Buffalo" Hb A2 variant *, "Chicago" Hb A2 variant *, "Columbia Missouri" Hb A2 variant *, "Conakry" Hb A2 variant *, "Fontainebleau" Hb A2 variant *, "Frankfurt" Hb A2 variant *, "Godavari" Hb A2 variant *, "Gouda" Hb A2 variant *, "Groene Hart" Hb A2 variant *, "Hekinan" Hb A2 variant *, "Kosovo" Hb A2 variant *, "Le Lamentin" Hb A2 variant *, "Le Lamentin 2" Hb A2 variant *, "Lisbon" Hb A2 variant *, "Lyon-Bron" Hb A2 variant *, "M-Boston" Hb A2 variant *, "Milledgeville" Hb A2 variant *, "Mosella" Hb A2 variant *, "Noko" Hb A2 variant *, "Owari" Hb A2 variant *, "Ozier" Hb A2 variant *, "Riccardon" Hb A2 variant *, "Rouen" Hb A2 variant *, "Saclay" Hb A2 variant *, "Taybe" Hb A2 variant *, "Toulon" Hb A2 variant *, "Twin Peaks" Hb A2 variant *, "Verona" Hb A2 variant *, "Westmead" Hb A2 variant *, "Zoetermeer" Hb A2 variant *, "Melusine" Hb A2 variant *, "Jura" Hb A2 variant, "Nouakchott" Hb A2 variant</i></p> |
| Z(E) | <p>Hb Seal Rock, Hb Köln (Ube-1), Hb Buenos Aires (pic mineur), Hb E, Hb M-Saskatoon (pic mineur), Hb G-Siriraj, Hb A2-Babinga, Hb F-Moyen Orient, Hb Agenogi, Hb Sabine, Hb Santa Ana, Hb Savaria, Hb Djelfa (pic 3), variant de Hb A2 "M-lwate", variant de Hb A2 "Saint Claude", variant de Hb A2 "Jackson" (alpha 2), variant de Hb A2 "Wayne" (pic 1), Hb C dégradée</p> <p><i>Hb Seal Rock, Hb Köln (Ube-1), Hb Buenos Aires (minor peak), Hb E, Hb M-Saskatoon (minor peak), Hb G-Siriraj, Hb A2-Babinga, Hb F-Moyen Orient, Hb Agenogi, Hb Sabine, Hb Santa Ana, Hb Savaria, Hb Djelfa (peak 3), "M-lwate" Hb A2 variant, "Saint Claude" Hb A2 variant, "Jackson" Hb A2 variant (alpha 2), "Wayne" Hb A2 variant (peak 1), denatured Hb C</i></p> |

| Zone | Hémoglobines / Hemoglobins (Hb) |
|------|---|
| Z(S) | Hb Arya, Hb Kenya (HPFH-7), Hb Hasharon (Sinai), Hb Dhofar (Yukuhashi), Hb Shimonoseki (Hikoshima), Hb O-Indonesia (Buginese-X), Hb Machida, Hb Vexin, Hb Corbeil, Hb Ottawa (Siam), Hb Fort de France, Hb S, Hb Montgomery, Hb G-Copenhague, Hb S-Antilles, Hb Handsworth, Hb Poissy, Hb Hamadan, Hb Belfast, Hb Russ (alpha 1), Hb Russ (alpha 2), Hb Evanston, Hb Stanleyville-II, Hb Cocody, Hb Reims, variant de Hb A2 "Tokoname", variant de Hb A2 "Pisa", variant de Hb A2 "Lombard", variant de Hb A2 "Tatras", variant de Hb A2 "J-Cape Town" (alpha 2), variant de Hb A2 "Thionville", variant de Hb A2 "Cemenelum", variant de Hb A2 "J-Cape Town" (alpha 1), variant de Hb A2 "Nikaia", variant de Hb A2 "Hopkins-II" (alpha 1), variant de Hb A2 "Jackson" (alpha 1), variant de Hb A2 "Hopkins-II" (alpha 2), variant de Hb A2 "Singapore", Hb O-Arab dégradée |
| | <i>Hb Arya, Hb Kenya (HPFH-7), Hb Hasharon (Sinai), Hb Dhofar (Yukuhashi), Hb Shimonoseki (Hikoshima), Hb O-Indonesia (Buginese-X), Hb Machida, Hb Vexin, Hb Corbeil, Hb Ottawa (Siam), Hb Fort de France, Hb S, Hb Montgomery, Hb G-Copenhague, Hb S-Antilles, Hb Handsworth, Hb Poissy, Hb Hamadan, Hb Belfast, Hb Russ (alpha 1), Hb Russ (alpha 2), Hb Evanston, Hb Stanleyville-II, Hb Cocody, Hb Reims, "Tokoname" Hb A2 variant, "Pisa" Hb A2 variant, "Lombard" Hb A2 variant, "Tatras" Hb A2 variant, "J-Cape Town" Hb A2 variant (alpha 2), "Thionville" Hb A2 variant, "Cemenelum" Hb A2 variant, "J-Cape Town" Hb A2 variant (alpha 1), "Nikaia" Hb A2 variant, "Hopkins-II" Hb A2 variant (alpha 1), "Jackson" Hb A2 variant (alpha 1), "Hopkins-II" Hb A2 variant (alpha 2), "Singapore" Hb A2 variant, denatured Hb O-Arab</i> |
| Z(D) | Hb Memphis, Hb G-Audhali, Hb G-Szuhu (Gifu), Hb Leiden, Hb Beograd (D-Camperdown), Hb Muravera, Hb D-Bushman, Hb Matsue-Oki, Hb D-Punjab (D-Los Angeles), Hb Osu Christiansborg, Hb Watts, Hb A2-Coburg, Hb G-Waimanalo (Aida), Hb Muskegon, Hb D-Ibadan, Hb Buenos Aires (pic mineur), Hb Q-India, Hb Lepore-BW, Hb Q-Iran, Hb Summer Hill, Hb G-Philadelphia, Hb D-Ouled Rabah, Hb Yaizu, Hb Kenitra, Hb San Antonio, Hb Ferrara, Hb Lepore-Hollandia, Hb Quin-Hai, Hb Fort Worth, Hb Mizushi, Hb Lepore-Baltimore, Hb Djelfa (pic 2), Hb Spanish Town, Hb Korle-Bu (G-Accra), Hb Köln (Ube-1), Hb G-Norfolk (alpha 1), Hb Maputo, Hb Etobicoke, Hb D-Iran, Hb G-Taïpei, Hb Caribbean, Hb Ube-4, Hb St. Luke's, Hb G-Coushatta (G-Saskatoon), Hb Winnipeg, Hb Inkster, Hb Zürich, Hb G-Pest, Hb P-Galveston, Hb Queens (Ogi), Hb Aubenas, Hb Setif, Hb P-Nilotic, Hb Sunshine Seth, Hb Titusville, variant de Hb A2 "J-Sardagna", variant de Hb A2 "Suresnes", variant de Hb A2 "J-Meerut" (alpha 2), variant de Hb A2 "J-Broussais" (alpha 2), variant de Hb A2 "J-Rajappen", variant de Hb A2 "J-Anatolia", variant de Hb A2 "J-Oxford", variant de Hb A2 "J-Meerut" (alpha 1), variant de Hb A2 "Ube-2", variant de Hb A2 "J-Broussais" (alpha 1), variant de Hb A2 "J-Abidjan", variant de Hb A2 "J-Toronto", variant de Hb A2 "Mexico" (alpha 1), variant de Hb A2 "Mexico" (alpha 2), variant de Hb A2 "Thailand", variant de Hb A2 "J-Tongariki", variant de Hb A2 "Neuilly-sur-Marne", variant de Hb A2 "J-Wenchang-Wuming", variant de Hb A2 "J-Paris-I" (alpha 2), variant de Hb A2 "J-Habana", variant de Hb A2 "J-Paris-I" (alpha 1), variant de Hb A2 "Wayne" (pic 2), Hb E dégradée |
| | <i>Hb Memphis, Hb G-Audhali, Hb G-Szuhu (Gifu), Hb Leiden, Hb Beograd (D-Camperdown), Hb Muravera, Hb D-Bushman, Hb Matsue-Oki, Hb D-Punjab (D-Los Angeles), Hb Osu Christiansborg, Hb Watts, Hb A2-Coburg, Hb G-Waimanalo (Aida), Hb Muskegon, Hb D-Ibadan, Hb Buenos Aires (minor peak), Hb Q-India, Hb Lepore-BW, Hb Q-Iran, Hb Summer Hill, Hb G-Philadelphia, Hb D-Ouled Rabah, Hb Yaizu, Hb Kenitra, Hb San Antonio, Hb Ferrara, Hb Lepore-Hollandia, Hb Quin-Hai, Hb Fort Worth, Hb Mizushi, Hb Lepore-Baltimore, Hb Djelfa (peak 2), Hb Spanish Town, Hb Korle-Bu (G-Accra), Hb Köln (Ube-1), Hb G-Norfolk (alpha 1), Hb Maputo, Hb Etobicoke, Hb D-Iran, Hb G-Taïpei, Hb Caribbean, Hb Ube-4, Hb St. Luke's, Hb G-Coushatta (G-Saskatoon), Hb Winnipeg, Hb Inkster, Hb Zürich, Hb G-Pest, Hb P-Galveston, Hb Queens (Ogi), Hb Aubenas, Hb Setif, Hb P-Nilotic, Hb Sunshine Seth, Hb Titusville, "J-Sardagna" Hb A2 variant, "Suresnes" Hb A2 variant, "J-Meerut" Hb A2 variant (alpha 2), "J-Broussais" Hb A2 variant (alpha 2), "J-Rajappen" Hb A2 variant, "J-Anatolia" Hb A2 variant, "J-Oxford" Hb A2 variant, "J-Meerut" Hb A2 variant (alpha 1), "Ube-2" Hb A2 variant, "J-Broussais" Hb A2 variant (alpha 1), "J-Abidjan" Hb A2 variant, "J-Toronto" Hb A2 variant, "Mexico" Hb A2 variant (alpha 1), "Mexico" Hb A2 variant (alpha 2), "Thailand" Hb A2 variant, "J-Tongariki" Hb A2 variant, "Neuilly-sur-Marne" Hb A2 variant, "J-Wenchang-Wuming" Hb A2 variant, "J-Paris-I" Hb A2 variant (alpha 2), "J-Habana" Hb A2 variant, "J-Paris-I" Hb A2 variant (alpha 1), "Wayne" Hb A2 variant (peak 2), denatured Hb E</i> |
| Z(F) | Hb F, Hb Willamette, Hb Hoshida, Hb Languidic, Hb Sunnybrook, Hb Park Ridge, Hb Delfzicht, Hb Alabama, Hb Chapel Hill, Hb Bunbury, Hb Tak, Hb Q-Thailand (G-Taichung), Hb Sabine, Hb Bassett, Hb Les Lilas, Hb Rampa, Hb G-Georgia, Hb Barcelona, Hb G-San José, Hb Denmark Hill, Hb Pôrto Alegre, Hb Geldrop Santa Anna, Hb Ta-Li, Hb Richmond, Hb Abruzzo, Hb Verdun, Hb Boumerdes, Hb Swan River, Hb Burke, Hb Tarrant, Hb Dunn, Hb Manitoba-I, Hb Manitoba-II, Hb Sassari, Hb Hazebrouck, Hb Port Phillip, variant de Hb A2 "J-Rovigo", Hb S dégradée, Hb D-Punjab dégradée |
| | <i>Hb F, Hb Willamette, Hb Hoshida, Hb Languidic, Hb Sunnybrook, Hb Park Ridge, Hb Delfzicht, Hb Alabama, Hb Chapel Hill, Hb Bunbury, Hb Tak, Hb Q-Thailand (G-Taichung), Hb Sabine, Hb Bassett, Hb Les Lilas, Hb Rampa, Hb G-Georgia, Hb Barcelona, Hb G-San José, Hb Denmark Hill, Hb Pôrto Alegre, Hb Geldrop Santa Anna, Hb Ta-Li, Hb Richmond, Hb Abruzzo, Hb Verdun, Hb Boumerdes, Hb Swan River, Hb Burke, Hb Tarrant, Hb Dunn, Hb Manitoba-I, Hb Manitoba-II, Hb Sassari, Hb Hazebrouck, Hb Port Phillip, "J-Rovigo" Hb A2 variant, denatured Hb S, denatured Hb D-Punjab</i> |
| Z8 | Hb F acétylée, Hb Lansing, Hb Hinsdale, Hb Roanne, Hb Yakima, Hb Ypsilanti (Ypsi - pic 1), Hb Saint Mandé, Hb Alberta, Hb Bruxelles, Hb Val de Marne (Footscray), Hb Kempsey, Hb Shelby (Leslie), Hb Atlanta, Hb Chemilly, Hb S-Clichy, Hb Sarrebourg, Hb Charolles, Hb Ypsilanti (Ypsi - pic 2), Hb Rainier, Hb Athens-GA (Waco), Hb Debrousse, Hb Köln (Ube-1), Hb Aubagne |
| | Acetylated Hb F, Hb Lansing, Hb Hinsdale, Hb Roanne, Hb Yakima, Hb Ypsilanti (Ypsi - peak 1), Hb Saint Mandé, Hb Alberta, Hb Bruxelles, Hb Val de Marne (Footscray), Hb Kempsey, Hb Shelby (Leslie), Hb Atlanta, Hb Chemilly, Hb S-Clichy, Hb Sarrebourg, Hb Charolles, Hb Ypsilanti (Ypsi - peak 2), Hb Rainier, Hb Athens-GA (Waco), Hb Debrousse, Hb Köln (Ube-1), Hb Aubagne |

| Zone | Hémoglobines / Hemoglobins (Hb) |
|------|--|
| Z(A) | <p>Hb A, Hb Presbyterian, Hb Roubaix (Poland), Hb Silver Springs *, Hb El Escorial *, Hb Dallas *, Hb Olympia *, Hb Phnom Penh *, Hb La Coruna *, Hb Uzes *, Hb Bougardiery-Mali *, Hb Saint Nazaire *, Hb Alzette *, Hb Antibes-Juan-Les-Pins *, Hb Arta (pic majeur) *, Hb Austin *, Hb Aztec *, Hb Beirut *, Hb Bethesda *, Hb Boghé *, Hb Bonn *, Hb Brem-sur-Mer *, Hb Brest *, Hb Brigham *, Hb Brisbane (Great Lakes) *, Hb Brugg *, Hb Buenos Aires (Bryn Mawr - pic majeur) *, Hb Buffalo (Reeuwijk) *, Hb Bushwick *, Hb Chicago *, Hb City of Hope *, Hb Coimbra (Ingelheim) *, Hb Columbia Missouri *, Hb Conakry *, Hb Djelfa (pic 1) *, Hb Fontainebleau *, Hb Frankfurt *, Hb Fukuoka *, Hb Godavari *, Hb Gorwihl (Hinchingsbrooke) *, Hb Gouda *, Hb Grange Blanche *, Hb Groene Hart (Bernalda) *, Hb Hamilton *, Hb Heathrow *, Hb Hekinan *, Hb Iraq-Halabja *, Hb Kosovo *, Hb La Desirade *, Hb Le Lamentin *, Hb Le Lamentin 2 *, Hb Linköping (Meilahti) *, Hb Lisbon *, Hb Little Rock *, Hb Lulu Island *, Hb Lyon-Bron *, Hb M-Boston (M-Osaka) *, Hb M-Saskatoon (pic majeur) *, Hb McKees Rocks *, Hb Malmö *, Hb Marseille (Long Island) *, Hb Milledgeville *, Hb Minneapolis Laos *, Hb Mizuho *, Hb Mosella *, Hb Noko *, Hb Okayama *, Hb Owari *, Hb Ozieri *, Hb Perth (Abraham Lincoln) *, Hb Potomac *, Hb Püttelange *, Hb Raleigh *, Hb Ravenscourt Park *, Hb Regina *, Hb Rhode Island (Southwark) *, Hb Riccarton *, Hb Rouen (Ethiopia) *, Hb Saclay *, Hb St Joseph's *, Hb San Diego *, Hb Santa Juana (Serres) *, Hb Savannah *, Hb Sydney *, Hb Taybe *, Hb Templeuve *, Hb Toulon *, Hb Twin Peaks *, Hb Ty Gard *, Hb Valletta *, Hb Verona *, Hb Villejuif *, Hb Villeparisis *, Hb Volga (Drenthe) *, Hb Westmead *, Hb Wood *, Hb Yaounde (Mataro) *, Hb Zoetermeer *, Hb M-Milwaukee-I *, Hb Melusine *, Hb Pitie-Salpetriere *, Hb Syracuse *, Hb Hounslow, Hb Fort Dodge, Hb Old Dominion (OD/BuT), Hb Camperdown, Hb Duarte, Hb Jura (Bamako)</p> <p><i>Hb A, Hb Presbyterian, Hb Roubaix (Poland), Hb Silver Springs *, Hb El Escorial *, Hb Dallas *, Hb Olympia *, Hb Phnom Penh *, Hb La Coruna *, Hb Uzes *, Hb Bougardiery-Mali *, Hb Saint Nazaire *, Hb Alzette *, Hb Antibes-Juan-Les-Pins *, Hb Arta (main peak) *, Hb Austin *, Hb Aztec *, Hb Beirut *, Hb Bethesda *, Hb Boghé *, Hb Bonn *, Hb Brem-sur-Mer *, Hb Brest *, Hb Brigham *, Hb Brisbane (Great Lakes) *, Hb Brugg *, Hb Buenos Aires (Bryn Mawr, major peak) *, Hb Buffalo (Reeuwijk) *, Hb Bushwick *, Hb Chicago *, Hb City of Hope *, Hb Coimbra (Ingelheim) *, Hb Columbia Missouri *, Hb Conakry *, Hb Djelfa (peak 1) *, Hb Fontainebleau *, Hb Frankfurt *, Hb Fukuoka *, Hb Godavari *, Hb Gorwihl (Hinchingsbrooke) *, Hb Gouda *, Hb Grange Blanche *, Hb Groene Hart (Bernalda) *, Hb Hamilton *, Hb Heathrow *, Hb Hekinan *, Hb Iraq-Halabja *, Hb Kosovo *, Hb La Desirade *, Hb Le Lamentin *, Hb Le Lamentin 2 *, Hb Linköping (Meilahti) *, Hb Lisbon *, Hb Little Rock *, Hb Lulu Island *, Hb Lyon-Bron *, Hb M-Boston (M-Osaka) *, Hb M-Saskatoon (main peak) *, Hb McKees Rocks *, Hb Malmö *, Hb Marseille (Long Island) *, Hb Milledgeville *, Hb Minneapolis Laos *, Hb Mizuho *, Hb Mosella *, Hb Noko *, Hb Okayama *, Hb Owari *, Hb Ozieri *, Hb Perth (Abraham Lincoln) *, Hb Potomac *, Hb Püttelange *, Hb Raleigh *, Hb Ravenscourt Park *, Hb Regina *, Hb Rhode Island (Southwark) *, Hb Riccarton *, Hb Rouen (Ethiopia) *, Hb Saclay *, Hb St Joseph's *, Hb San Diego *, Hb Santa Juana (Serres) *, Hb Savannah *, Hb Sydney *, Hb Taybe *, Hb Templeuve *, Hb Toulon *, Hb Twin Peaks *, Hb Ty Gard *, Hb Valletta *, Hb Verona *, Hb Villejuif *, Hb Villeparisis *, Hb Volga (Drenthe) *, Hb Westmead *, Hb Wood *, Hb Yaounde (Mataro) *, Hb Zoetermeer *, Hb M-Milwaukee-I *, Hb Melusine *, Hb Pitie-Salpetriere *, Hb Syracuse *, Hb Hounslow, Hb Fort Dodge, Hb Old Dominion (OD/BuT), Hb Camperdown, Hb Duarte, Hb Jura (Bamako)</i></p> |
| Z10 | <p>Hb Créteil, Hb Nouakchott, Hb Wayne (pic 1), Hb M-Iwate (M-Kankakee), Hb Camden (Tokuchi), Hb Hope</p> <p><i>Hb Créteil, Hb Nouakchott, Hb Wayne (peak 1), Hb M-Iwate (M-Kankakee), Hb Camden (Tokuchi), Hb Hope</i></p> |
| Z11 | <p>Hb A dégradée, Hb Vaasa, Hb Tacoma, Hb Providence (pic X-Asn), Hb Shepherds Bush, Hb Cook, Hb Corsica, Hb Pisa, Hb K-Woolwich, Hb Lombard, Hb J-Guantanamo, Hb Andrew Minneapolis, Hb J-Cape Town (alpha 1), Hb Kaohsiung (New York), Hb Fannin-Lubbock I, Hb Saint Claude, Hb Thionville, Hb Jackson (alpha 2), Hb J-Cape Town (alpha 2), Hb Strasbourg, Hb Osler (Fort Gordon), Hb Pierre-Bénite, Hb J-Auckland, Hb Nancy, Hb Himeji, Hb Singapore, Hb Jackson (alpha 1), Hb Tatras, variant de Hb A2 "I (I-Texas)"</p> <p><i>Denatured Hb A, Hb Vaasa, Hb Tacoma, Hb Providence (X-Asn peak), Hb Shepherds Bush, Hb Cook, Hb Corsica, Hb Pisa, Hb K-Woolwich, Hb Lombard, Hb J-Guantanamo, Hb Andrew Minneapolis, Hb J-Cape Town (alpha 1), Hb Kaohsiung (New York), Hb Fannin-Lubbock I, Hb Saint Claude, Hb Thionville, Hb Jackson (alpha 2), Hb J-Cape Town (alpha 2), Hb Strasbourg, Hb Osler (Fort Gordon), Hb Pierre-Bénite, Hb J-Auckland, Hb Nancy, Hb Himeji, Hb Singapore, Hb Jackson (alpha 1), Hb Tatras, "I (I-Texas)" Hb A2 variant</i></p> |
| Z12 | <p>Hb Bart, Hb Nikaia, Hb Cemenelum, Hb Tokoname, Hb J-Cubujuqui, Hb Wayne (pic 2), Hb Hopkins-II (alpha 1), Hb J-Calabria (J-Bari), Hb J-Camagüey, Hb J-Tongariki, Hb J-Meerut (J-Birmingham - alpha 1), Hb Hopkins-II (alpha 2), Hb Zaïre, Hb J-Meerut (J-Birmingham - alpha 2), Hb Trollhättan, Hb Pyrgos (Mizunami), Hb Providence (pic X-Asp), Hb Suresnes, Hb J-Broussais (Tagawa-I - alpha 2), Hb Grady (Dakar - alpha 2), Hb Grady (Dakar - alpha 1), Hb Hikari, Hb J-Rajappen, Hb J-Anatolia, Hb J-Broussais (Tagawa-I - alpha 1), Hb J-Chicago, Hb J-Sardegna, Hb J-Cordoba, Hb J-Toronto, Hb J-Oxford (I-Interlaken), Hb J-Meinung (J-Bangkok), Hb Ube-2, Hb Hofu, Hb J-Cambridge (Rambam), Hb J-Abidjan, Hb Ulm, Hb J-Iran, Hb Riyadh (Karatsu), Hb Mexico (J-Paris-II - alpha 2), Hb Neuilly-sur-Marne, Hb Pontoise (J-Pontoise), Hb Ankara, Hb Mexico (J-Paris-II - alpha 1), Hb J-Paris-I (J-Aljezur - alpha 1), Hb Thailand, Hb J-Habana, Hb J-Baltimore (N-New Haven), Hb J-Wenchang-Wuming, Hb J-Paris-I (J-Aljezur - alpha 2), Hb K-Ibadan</p> <p><i>Hb Bart, Hb Nikaia, Hb Cemenelum, Hb Tokoname, Hb J-Cubujuqui, Hb Wayne (peak 2), Hb Hopkins-II (alpha 1), Hb J-Calabria (J-Bari), Hb J-Camagüey, Hb J-Tongariki, Hb J-Meerut (J-Birmingham - alpha 1), Hb Hopkins-II (alpha 2), Hb Zaïre, Hb J-Meerut (J-Birmingham - alpha 2), Hb Trollhättan, Hb Pyrgos (Mizunami), Hb Providence (X-Asp peak), Hb Suresnes, Hb J-Broussais (Tagawa-I - alpha 2), Hb Grady (Dakar - alpha 2), Hb Grady (Dakar - alpha 1), Hb Hikari, Hb J-Rajappen, Hb J-Anatolia, Hb J-Broussais (Tagawa-I - alpha 1), Hb J-Chicago, Hb J-Sardegna, Hb J-Cordoba, Hb J-Toronto, Hb J-Oxford (I-Interlaken), Hb J-Meinung (J-Bangkok), Hb Ube-2, Hb Hofu, Hb J-Cambridge (Rambam), Hb J-Abidjan, Hb Ulm, Hb J-Iran, Hb Riyadh (Karatsu), Hb Mexico (J-Paris-II - alpha 2), Hb Neuilly-sur-Marne, Hb Pontoise (J-Pontoise), Hb Ankara, Hb Mexico (J-Paris-II - alpha 1), Hb J-Paris-I (J-Aljezur - alpha 1), Hb Thailand, Hb J-Habana, Hb J-Baltimore (N-New Haven), Hb J-Wenchang-Wuming, Hb J-Paris-I (J-Aljezur - alpha 2), Hb K-Ibadan</i></p> |

| Zone | Hémoglobines / Hemoglobins (Hb) |
|------|--|
| Z13 | Hb J-Europa, Hb N-Baltimore (Hopkins-I), Hb J-Rovigo, Hb Arta (pic mineur), Hb J-Norfolk (Kagoshima), Hb J-Kaohsiung (J-Honolulu) |
| | <i>Hb J-Europa, Hb N-Baltimore (Hopkins-I), Hb J-Rovigo, Hb Arta (minor peak), Hb J-Norfolk (Kagoshima), Hb J-Kaohsiung (J-Honolulu)</i> |
| Z14 | Hb N-Seattle |
| | <i>Hb N-Seattle</i> |
| Z15 | Hb H, Hb I-Toulouse, Hb Sudbury, Hb Kurosaki (alpha 1), Poly A (A->G); AATAAA->AATAAG of the alpha2 gene alpha-Thal-2, Hb Kurosaki (alpha 2), Hb F-Emirates, Hb N-Timone, Hb I (I-Texas, I-Philadelphia), Hb Shaare Zedek |
| | <i>Hb H, Hb I-Toulouse, Hb Sudbury, Hb Kurosaki (alpha 1), Poly A (A->G); AATAAA->AATAAG of the alpha2 gene alpha-Thal-2, Hb Kurosaki (alpha 2), Hb F-Emirates, Hb N-Timone, Hb I (I-Texas, I-Philadelphia), Hb Shaare Zedek</i> |

Annexe IV

Tableau 24 : Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype selon le sexe.

| Type de génotype | Sexe | | Total |
|---------------------|-------|-------|-------|
| | Homme | Femme | |
| Hétérozygote | 348 | 413 | 761 |
| Homozygote | 12 | 9 | 21 |
| Total | 360 | 422 | 782 |

Tableau 25 : Répartition de la population atteinte de bêta-thalassémie par type de génotype selon la tranche d'âge.

| Type de génotype | Tranche d'âge | | | | | | | Total |
|---------------------|---------------|-------|-------|--------|---------|-----|-----|-------|
| | [6-12 mois[| [1-2[| [2-5[| [5-10[| [10-15[| ≥16 | NP | |
| Hétérozygote | 13 | 29 | 77 | 65 | 60 | 311 | 206 | 761 |
| Homozygote | 2 | 4 | 6 | 3 | 1 | 1 | 2 | 21 |
| Total | 15 | 33 | 83 | 68 | 63 | 312 | 208 | 782 |

Tableau 26 : Résultats du test t de Student pour deux échantillons avec pour assomption l'égalité des variances.

| | <i>Homme</i> | <i>Femme</i> |
|---|--------------|--------------|
| Moyenne | 72 | 84,4 |
| Variance | 752 | 1502,8 |
| Observations | 5 | 5 |
| Variance pondérée | 1127,4 | |
| Différence hypothétique des moyennes | 0 | |
| Degré de liberté | 8 | |
| Statistique t | -0,58391909 | |
| P(T<=t) unilatéral | 0,28768245 | |
| Valeur critique de t (unilatéral) | 1,85954804 | |
| P(T<=t) bilatéral | 0,57536491 | |
| Valeur critique de t (bilatéral) | 2,30600414 | |